



Baština Akademije nauka i umjetnosti Bosne i Hercegovine

## **RADOVI VIII, knj. 4.**

**Kovačević, Blagoje**

**1957**

Akademija nauka i umjetnosti Bosne i Hercegovine

<https://bastina.anubih.ba/items/a022202a-7c35-4975-a4ec-15f584b55e94>

Preuzeto s Baštine Akademije nauka i umjetnosti Bosne i Hercegovine

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

NAUČNO DRUŠTVO N. R. BOSNE I HERCEGOVINE

# RADOVI

KNJIGA VIII

ODJELJENJE MEDICINSKIH NAUKA

Knjiga 4

SARAJEVO

1957

NAUČNO DRUŠTVO N. R. BOSNE I HERCEGOVINE

RADOVI  
KNJIGA VIII

ODJELJENJE MEDICINSKIH NAUKA

Knjiga 4



SARAJEVO

1957

Urednik  
BLAGOJE KOVAČEVIĆ,  
redovni član Naučnog društva NR BiH



Štamparski zavod »Veselin Masleša« — Sarajevo  
(za štampariju Pero Grinfelder)

## SADRŽAJ

	Strana
<i>1. Ernest I. Grin i Ladislav Ožegović:</i>	
Microsporium gypseum kao parazit čovjeka i saprofit izoliran iz zemlje — Microsporium Gypseum as Parasite in Man and Saprophyte Isolated From Soil . . . . .	5— 14
<i>2. Blagoje Kovačević:</i>	
Savremena terapija ehinokokusa pluća — Modern Therapy in Pulmonary Echinococcus . . . . .	15— 18
<i>3. Nedo Zec i Vera Marčetić-Tadić:</i>	
Multipla skleroza u Bosni i Hercegovini — Multiple Sclerosis in Bosnia & Herzegovina . . . . .	19— 53
<i>4. Aleksandar V. Sabovljević:</i>	
Da li za otvorene lančaste procese metabolizma ireverzibilnog karaktera važi Guldberg-Waageov zakon o delovanju aktivnih masa? — On the applicability of Guldberg & Waage's law of mass action to metabolic open-chain reactions of irreversible character . . . . .	55— 78
<i>5. Aleksandar V. Sabovljević:</i>	
O ekološko-metaboličnoj osnovi funkcionalnog poretka organa u životinjskom organizmu — On ecologico-metabolical basis of functional Arrangement of organs in Animal Organism	79—110
<i>6. Dimitrije T. Dimitrijević:</i>	
Dinamična struktura ličnosti — Dynamic Structure of Personality . . . . .	111—130





ERNEST I. GRIN I LADISLAV OŽEGOVIĆ

## MICROSPORUM GYPSEUM KAO PARAZIT ČOVJEKA I SAPROFIT IZOLIRAN IZ ZEMLJE

(Primljeno na sjednici Odjeljenja medicinskih nauka 12. XI. 1956 g.)

Sabouraud je još 1893 godine izrazio mišljenje, da dermatofiti mogu da postoje, pored svoga parazitarnog života, kao uzročnici animalne i humane infekcije, i kao saprofiti u slobodnoj prirodi, naročito u zemlji. Kasnije je taj problem, pogotovo u novije vrijeme, mnogo proučavan (1, 2, 7, 8, 12, 20), da bi se dobio odgovor na pitanje, da li patogeni dermatofiti, kao i druge patogene gljivice, mogu da žive i vegetiraju ne samo kao obligatni paraziti, nego i kao saprofiti u slobodnoj prirodi i da li kao takvi pod izvjesnim uslovima mogu da budu izvor infekcije za čovjeka ili životinju.

Značaj saprofitizma u epidemiologiji patogenih dermatofita vjerovatno je mnogo veći, nego što se pretpostavlja i zna o tome. Poznato je, da izvjesni dermatofiti predstavljaju saprofitički rezervoar infekcije, ali njegov epidemiološki odnos prema humanoj ili animalnoj infekciji nije još dovoljno razjašnjen (Emmons, 8).

Danas se može smatrati utvrđenim, da izvjesne vrste patogenih gljivica obitavaju u slobodnoj prirodi. Sve više se učvršćuje mišljenje, da na prvom mjestu zemlja predstavlja primarni životni supstrat za mnoge vrste gljivica (po hipotezi R. Vanbreuseghema, 20, čak i za sve vrste gljivica), koje u stanovitim prilikama mogu da izazovu infekciju kod čovjeka ili životinje (*Histoplasma capsulatum*, *Coccidioides immitis*, *Nocardia asteroides*, *Actinomyces bovis*, *Phialophora verrucosa*, *Allesteria boydii*, *Sporotrichum schenckii*, *Blastomyces dermatidis*, *Haplosporangium parvum*, *Torulosis neoformans*, *Candida albicans*, *Microsporum gypseum*, *T. mentagrophytes* i možda drugi — Ajello, Georg, Vanbreuseghem, 2, 4, 7, 12, 20).

Do sada je iz zemlje od patogenih dermatofita najčešće izoliran *Microsporum gypseum*, koji se relativno rijetko javlja kao parazit čovjeka ili životinje. Najpotpuniji podaci potječu od Ajelloa (3). Njemu je uspjele, da od 1.215 primjeraka zemalja, najvećim dijelom iz zapadne hemisfere, izolira niz patogenih gljivica, ali od patogenih dermatofita samo *Microsporum gypseum*, i to u 27,3% pregledanih uzoraka zemlje. Oni

dermatofiti, koji se najčešće nalaze na kapiliciju čovjeka i na koži životinja i koji se pojavljuju kod nas i u drugim zemljama u endemskom obliku, nisu još do sada pronađeni kao saprofiti u slobodnoj prirodi.

Moguće, da je ispravno u tom pogledu tumačenje koje ističe Ajello (3), da su dermatofiti sa izrazito patogenim osobinama za čovjeka ili životinju (*T. violaceum*, *T. schönleini*, *M. audouini* i drugi) tako već prilagođeni na parazitarni život, da se i ne mogu više razvijati pod drugim uslovima, te se zato ne nalaze više u slobodnoj prirodi kao saprofiti, ili da je sadašnja tehnika za izolaciju patogenih dermatofita iz slobodne prirode, prvenstveno iz zemlje, još nesavršena, da bi dala pouzdane i pozitivne rezultate.

Naša dosadašnja istraživanja, koja se odnose na pitanje saprofitnog života patogenih dermatofita u slobodnoj prirodi, potvrđuju pretpostavku, da dermatofiti bilo iz zoofilne ili antropofilne skupine, za koje rezervoar infekcije u pravilu predstavlja oboljeli čovjek ili životinja, i koji mogu da izazovu oboljenja u endemskom obliku (*T. violaceum*, *T. schönleini* i dr.) ostaju adaptirani samo na parazitarni život i vjerovatno ne mogu vegetirati i kao saprofiti u slobodnoj prirodi, jer su izgubili vitalnu sposobnost da se odupiru djelovanju nepovoljnih ekoloških faktora u drugoj sredini. To nije slučaj, kako ćemo vidjeti kod patogenog dermatofita *M. gypseuma*, koji fakultativno izaziva infekciju kod čovjeka ili životinje, a inače mu je primarno (i obligatorno) obitavalište zemlja, te je zadržao vitalnu sposobnost otpora prema antagonističkim uplivima te okoline.

Rijetki su slučajevi kako humane tako i animalne infekcije sa *M. gypseum* (4), a prenos infekcije od čovjeka na čovjeka ili sa životinje na čovjeka još se rjeđe (ako se uopće) događa. Te se infekcije javljaju sporadično i redovno ne uspijeva utvrditi vrelo zaraze, te je opravdana pretpostavka, da u pravilu zemlja služi kao primarni rezervoar infekcije, kako za čovjeka tako i za životinju.

Prema podacima Ajelloa (4) u literaturi je poznato 270 slučajeva infekcije sa *M. gypseum* kod čovjeka, a tome treba dodati još slučajeve opisane od:

a) Čajkovca (6), koji je u vremenu od 1946. do 1950. izolirao neobično veliki broj *M. gypseuma* (*A. gypseum*) — svega 22 puta, a nije isključeno da je taj broj veći, jer Čajkovac spominje, da je u *M. animale* ubrojio i *M. fulvum* Sabouraud (Uriburu), a po Ajellou, *M. fulvum* je sinonim za *M. gypseum*.

b) Naš slučaj sa vlasništva dječaka (izolat 4356, koji ćemo upravo opisati), što čini u Jugoslaviji 23 slučaja.

c) U Njemačkoj 2 slučaja Fegelera, (cit 14) jedan Götza (14) i jedan Langerera (16).

d) jedan slučaj Joulia i sarad. u Francuskoj (cit. 14).

e) U Španiji dva opisana slučaja od Pena-Yaneza (cit. 16) i još neodređeni broj slučajeva, jer Alvarez de Lara y Garcia (cit. 14) tvrdi samo, da je *M. gypseum* rijedak.

f) U Austriji jedan slučaj (Wittels, cit. 16).

g) U Engleskoj (Whittle, cit. 16) 21 slučaj.

Prema tome bi Ajellovu tabelu o dosadašnjim izolatima *M. gypseuma* ljudi trebalo nadopuniti i nadopunjena izgleda ovako:

Sjeverna, Srednja i Južna Amerika . . . . .	179	
Belgijski Kongo . . . . .	1	
New Zealand . . . . .	19	
Australija . . . . .	1	
Japan . . . . .	1	
Austrija . . . . .	10	(9+1)
Belgija . . . . .	1	
Danska . . . . .	20	
Engleska . . . . .	35	(14+21)
Finska . . . . .	3	
Francuska . . . . .	7	(6+1)
Njemačka . . . . .	6	(2+4)
Mađarska . . . . .	4	
Italija . . . . .	4	
Irska . . . . .	1	
Jugoslavija . . . . .	23	
Nizozemska . . . . .	1	
Švicarska . . . . .	3	
Španija . . . . .	3	(1+2+?)
<b>Ukupno</b>	<b>322</b>	

(prema 270 Ajelloa).

Ajello navodi, da je do sada *M. gypseum* izolirao 61 put sa životinja (najčešće, 40 puta, kod konja). Međutim, L. Georg (12) na osnovu vlastitih istraživanja na životinjama smatra, da su infekcije sa *M. gypseumom* vrlo česte kod psa, jer 65 puta ga je izolirala kod pasa, dva puta sa mačke, dva puta sa miša (*Peromyscus polionotus*), 2 puta sa štakora (*Rattus norvegicus*), a svega jedanput sa konja. Prema podacima veterinarske literature *M. (A.) gypseum* uzročnik je »favusa« kod konja i pasa (Marek-Mocsy-Manninger, 17, Wirth-Diernhofer, 21, Krall, 15), odnosno konja i mačke (Coffin 5). Uspjelo je izolirati *M. gypseum* i sa zdravih mačaka (9).

Ovdje ćemo iznijeti naša zapažanja o parazitarnom i saprofitičnom životu *M. gypseuma*, kojeg smo utvrdili kao parazita u jednom slučaju humane infekcije i pet puta kao saprofita, izoliranog iz zemlje. Koliko nam je poznato, ovo su prvi izolati *M. gypseuma* iz zemlje u Jugoslaviji.

Infekciju *M. gypseum* našli smo na vlasištu dječaka od 6 godina (br. bol. lista 4.581/56) iz sela Potkraj kod Breze. Epidemiološka anketa,

provedena na terenu, da se utvrdi vrelo infekcije, kao i provjeravanje anamnestičkih podataka, ostali su bez rezultata.

Oboljenje je trajalo svega nekoliko nedjelja sa lokalizacijom na bregmalnom i okcipitalnom predjelu kapilicija. Kliničke promjene pokazivale su sliku sličnu kerionu sa formacijama skutula, više sive nego žute boje. Oboljele dlake nisu bile dekolorisane.

Mikroskopski nalaz pozitivne dlake: Dlaka je bogato opletena micelijskim savijenim i kraćim ravnim vlaknima i velikim sporama u lancima. Ovi gljivični elementi čine ovojniciu oko dlake (sl. br. 1). Micelijska vlakna i spore po građi i veličini odgovaraju životinjskim mikrosporovima, kako ih je opisao Sabouraud (18): veliki članci trakastog micelija, sastavljenog iz četvrtastih elemenata u pravim skupinama. Pored gljivičnih elemenata oko dlake, nalazili smo i u samoj dlaci micelijska vlakna i kanale kao kod favusa (sl. br. 2).

Kultura (izolat br. 4356/56) na Sabouraud-glukozi raste umjereno brzo, te već za 5 dana dosiže promjer od 1 cm. Na početku je kultura neizdiferencirana, lanuginozna, prljavobijele boje, iz čijeg se uzvišenog središta šire nepravilni radijarni izdanci. U toku slijedećih nekoliko dana u središtu kulture javlja se svjetlocrveni pigment, koji se postepeno sve više širi prema periferiji, da se na kraju smanji na uski pojas lanuginozne bijele mase. Izdanci koji polaze iz središta kulture udubljuju se ponešto u gojilište i daju kulturi izgled sniježnog cvijeta. Na Petrijevim posudicama gigantska kultura raste uglavnom pravilno (sl. br. 3.), zadržavajući nešto uzvišen centar, na kojem se tek veoma kasno javlja čuperak pleomorfnih vlakana, dok se u epruvetama kultura širi površinski i brzo, te za 15 dana preraste slobodnu površinu (sl. br. 4.).

Kod starijih kultura boja pigmenta se mijenjala u bakrenocrvenu ili čak u svjetlosmeđu, a u jednom slučaju smo našli pomiješan pigment u istoj kulturi. Revers je tamnosmeđ, a boja ne difundira.

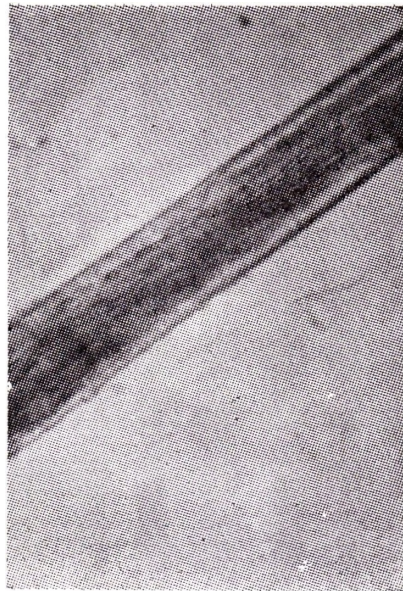
Mikroskopski izgled kulture vrlo je karakterističan. Već prvih dana, dok je kultura još prljavobijela i pahuljasta, u tankim micelijskim vlaknima nalaze se začeci budućih makrokonidija, u obliku vretenastih ili tupih pupoljaka zrnate protoplazme. Pediceli su tanki i dugački, najčešće nose makrokonidij terminalno, ali ima i lateralnih izbojaka, koji alterniraju nepravilno sa dosta dugačkim i tipičnim mikrokonidijima tipa mikrosporum. Stijenke makrokonidija nisu naročito debele, a tek su poneki prekriveni sitnim trnovima (sl. br. 5 i 6). Makrokonidiji su septirani sa 4 do 10, prosječno 6 pregrada. Kod starijih kultura njihove stijenke postaju sve grublje i deblje, te gube svoj prvotni pravilan elipsoidni izgled i postaju deformirane dajući dojam svrdla.

Pokus na zamorcu: Kulturom starom mjesec dana inficiran je zamorac sivošari. Zamorac je prethodno na mjestu inokulacije očištan, a materijal utrljan staklenim papirom na skarificiranu kožu. Nakon 5 dana na mjestu inokulacije našli smo obilje sitnih sivkastih ljuščica. Dlaka se lako dala čupati. Deveti dan nakon inokulacije ljuščica je bilo još više (sl. br. 7.) a dlaka iskidana. Mikroskopskim pregledom nađeni su lanci velikih četvrtastih spora u dlaci i izvan nje. Infekcija je trajala još dvije sedmice, ukupno 26 dana (sl. 8).

U dosadašnjem našem radu pronalazjenja patogenih dermatofita u slobodnoj prirodi ispitali smo 120 primjeraka zemlje sa terena, gdje



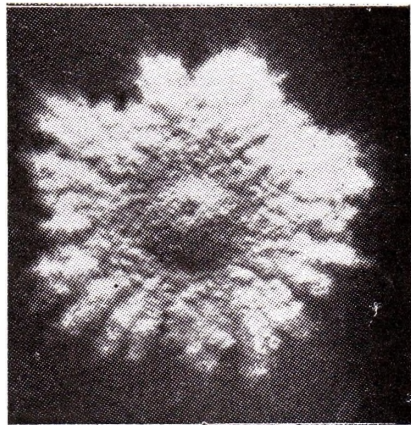
Slika 1 — Dlaka pacijenta: ovojnica gljivičnih elemenata obavija dlaku.



Slika 2 — Kanali u dlaci pacijenta sa *M. gypseum*.



Slika 1a — Veliki članci trakastog micelija u ovojnici dlake *M. gypseum*.



Slika 3 — *M. gypseum*, kultura na Sabouraud-glukozi stara 15 dana.



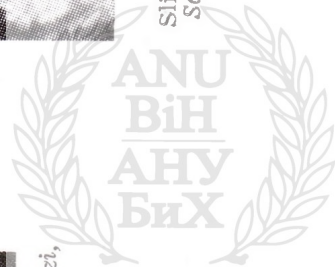
Slika 4 — *M. gypseum* na Sabouraud-glukozi,  
15 dana stara kultura.



Slika 5 — Izolirani makrokoniidiji iz kulture  
*M. gypseuma* 15 dana stare.



Slika 6 — *M. gypseum* in situ u epruveti,  
Sabouraud-glukoza, 15 dana stara kultura.



se vrši antimikotička akcija. Mjesta sa kojih je zemlja uzeta i rezultat vide se iz slijedeće tabele:

redni broj	porijeklo zemlje	broj pregledanih uzoraka	broj izolata M. gypseuma	Opaska
1	školsko dvorište	11	—	
2	kuća i dnevna soba	34	1	u kući 3 favusa i 3 trihofitije
3	dvorište kuća	32	3	u jednoj kući 5 u drugoj 3 trihofitije u trećoj 1 trihofitija
4	vrt	11	—	
5	koškošnjac	22	1	u kući 5 trihofitija
6	krtičnjak	3	—	
7	šuma	3	—	
8	stočno sajmište	2	—	
9	pokraj pušnice	1	—	
10	ispred staje	1	—	
	<b>Svega</b>	<b>120</b>	<b>5</b>	

Služili smo se tehnikom, koju je Vanbreuseghem (19) opisao za izolaciju keratinofilnih i keratinolitičkih gljivica iz zemlje, a kojom se služio i Ajello u svojim radovima (1, 3), kao i metodom suspenzije zemalja na ploče uz dodatak antibiotika. Metodom Vanbreuseghema uspjeli smo dobiti 4 izolata, a metodom suspenzije jedan izolat, ukupno 5 izolata M. gypseuma iz zemlje (zemlje br. 24, 32, 33, 36 i 90).

Dlake, koje su služile kao mamac u pozitivnim primjercima zemlje, bile su pokrivene homogeno ili isprekidano ovojnicom bjelosive boje (sl. br. 9), koja se sastojala iz mnogobrojnih elipsoidnih makrokonidija i micelijskih vlakana (sl. br. 10). Jedino je kod izolata br. 24 dlaka bila obavijena rijetkom paučinom micelijskih vlakana, a ne homogenom sadrenastom naslagom.

Kulture smo izolirali bez poteškoća na Sabouraudovoj podlozi glukoze-agara, kojoj je dodano uz 20 jedinica penicilina i 40 jedinica streptomicina 0,5 mg actidiona (cycloheximida) na 1 ccm podloge (Georg, 10).

Kulture ovih izolata iz zemlje nisu se razlikovale od makroskopskog izgleda i mikroskopske morfologije kulture M. gypseuma, koju smo izolirali sa kapilicija dječaka (što je opisano već ranije). Jedino bismo mogli istaći, da je boja pigmenta kod naših izolata (br. 32, 34, 36 i 90) bila slična onoj, koja se pojavljuje kod M. fulvum Sabouraud (Uriburu) 1909., dok je boja pigmenta izolata iz zemlje br. 24 odgovarala klasičnom M. gypseum Bodin. Kod ovog soja, koji smo izolirali veoma teško (jer je bio pomiješan sa jednim keratinofilom, koji još nismo determinirali) ostao je karakterističan smeđi pigment kao stalna osobina kulture. Zanimljivo je, da je izolat iz zemlje br. 36, prenijet i zadržan neko vrijeme u zemlji, također dobio smeđi pigment, kada je ponovno

presaden na Sabouraud-glukozu agar i to još tamniji od izolata br. 24. Pigment je difundirao u podlogu, a površina kulture izgledala je sitno zrnata. Iste su kulture kasnije obilno pleomorfno degenerisale, dok ostale nisu.

Svi uzorci pregledanih zemalja uzeti su na terenu gdje su dermatomkoze endemski raširene (najčešći i skoro isključivi uzročnici *T. violaceum* i *T. schönleini*) i to u blizini naselja ili u samim kućama (zemljani pod) ili kod njih.

Epidemiološki je značajno, da u kućama i oko kuća, gdje je izoliran *M. gypseum*, nema kod ukućana niti jedan slučaj oboljenja sa tim patogenim dermatofitom, nego se infekcije odnose na spomenute uzročnike, *T. violaceum* i *T. schönleini*. Nije nam još dovoljno poznat modus infekcije sa *M. gypseum*, ali moramo pretpostaviti, da su potrebni naročiti uslovi, koji se razlikuju od uobičajenog načina infekcije sa sojevima, koji su već potpuno adaptirani na parazitarni život kod čovjeka ili životinje, da do takve infekcije dođe, inače bi se one morale češće pojavljivati. Vjerojatno trauma igra važnu ulogu prilikom infekcije (7) i u anamnezi se može ponekad naći veza između ozljede i kontakta sa zemljom, odnosno u slučaju Langerera (16) kontakt sa biljkom (*Urtica baccifera* iz porodice *Urticaceae*).

Postoji očita razlika u biološkom zbivanju patogenih dermatofita s obzirom, da li oni žive parazitarno ili kao saprofiti. To se ne očituje samo u makroskopskoj i mikroskopskoj morfogenezi dermatofita, nego i u njihovom biološkom odnosu s obzirom na ekološke faktore, i obratno.

Osobitu pažnju obratili smo odnosu *M. gypseuma* u njegovom saprofitičnom i parazitarnom životu prema njegovom primarnom obitavalištu — zemlji.

Ta su ispitivanja pokazala, da zemlja u slobodnoj prirodi služi kao obitavalište i podesan substrat za razvoj *M. gypseuma*, kada se taj dermatofit nalazi u svom primarnom biološkom obliku saprofitičnog života, ali ne kada se nalazi i u parazitarnom životu.

Kada kulturu *M. gypseuma*, koja je izrasla od parazitirane dlake oboljelog čovjeka razredimo sa nekoliko ccm destilirane sterilne vode i sa tako pripremljenom emulzijom prelijemo nesterilnu zemlju (u kojoj prethodnim ispitivanjem nisu nađeni patogeni dermatofiti), na koju je stavljeno nekoliko sterilnih zdravih dlačica (analogno Vanbreuseghemovoj tehnici za izolaciju dermatofita iz zemlje), vidimo da poslije nekoliko dana *M. gypseum* raste dalje, kako oko dlaka, tako i slobodno na površini zemlje.

Taj se rast u zemlji ni po čemu ne razlikuje u makroskopskoj i mikroskopskoj morfologiji od *M. gypseuma*, koji smo primarno nalazili kao saprofit u zemlji. Također nije bilo razlike u pogledu retrokulture i eksperimentalne inokulacije zamorca od rezultata i izgleda kulture, koju smo dobili od materijala sa lezije oboljelog čovjeka.

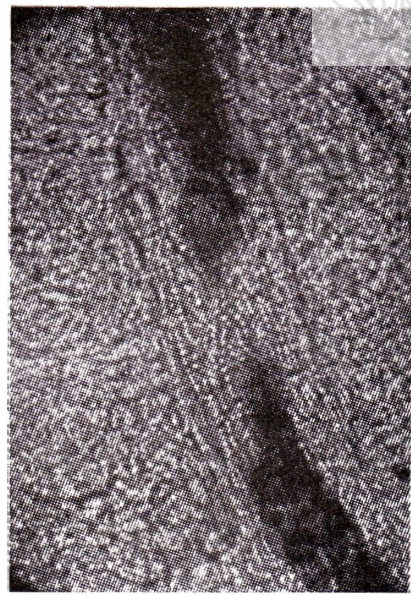
Analogne rezultate dobili smo i kada smo prelili sterilnu zemlju (steriliziranu u autoklavu na 120°C kroz 30 minuta) emulzijom kulture *M. gypseuma* i time isključili antagonističko djelovanje žive mikroflore, koja, kako smo vidjeli, ne inhibira u zemlji razvoj *M. gypseuma*, kada se nalazi u stanju saprofitičnog života. Razlika, koja je postojala pri



Slika 7 — Zamorac inokuliran sa kulturom *M. gypseuma*.



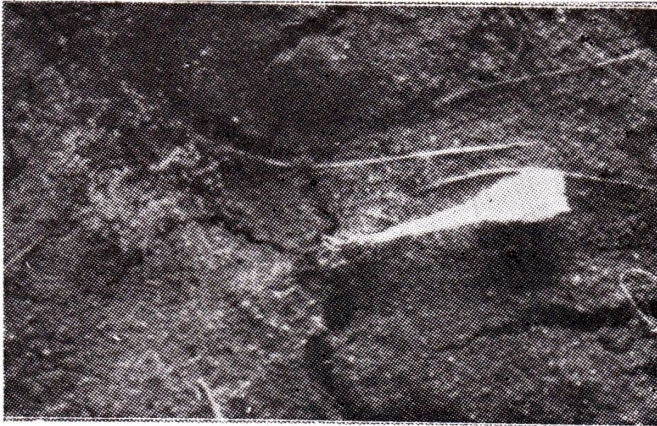
Slika 9 — Naslage *M. gypseuma* na dlaci-mamcu (slabo povećanje).



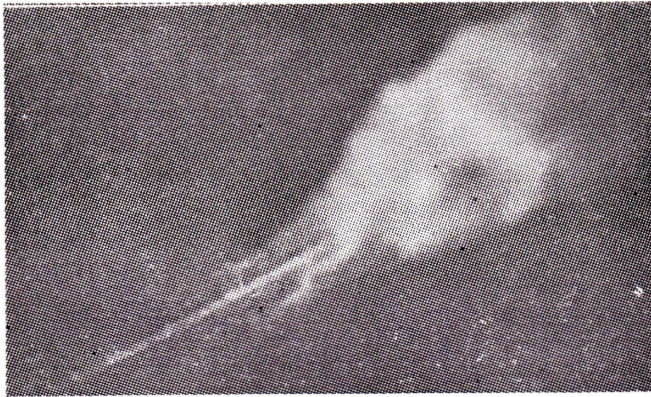
Slika 8 — Inficirana dlaka zamorca sa sl. 7.



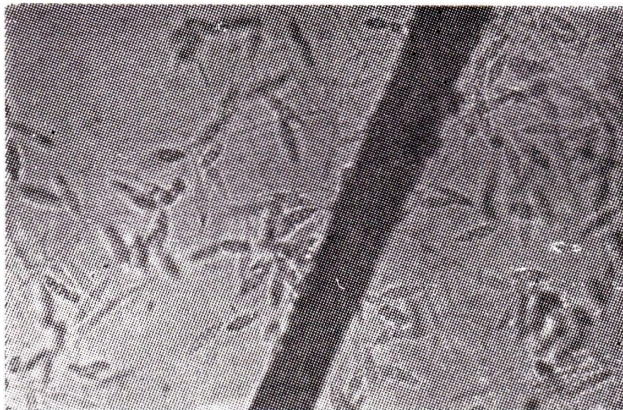
Slika 10 — *M. gypseum* na dlaci-mamcu, jako povećanje u direktnom svijetlu.



Slika 11 — Inficirana dlaka sa *M. gypseum*  
strži iz zemlje: postepeno spuštanje gljivica  
na zemlju.



Slika 12 — Detalj slobodno stršećeg kraja  
parazitirane dlake u nesterilnoj zemlji.



Slika 13 — Dlaka-mamac obilato opkoljena  
vlaknama i makrokonidijima, preparat u  
laktofenolu.



upotrebi sterilne zemlje, bila je u tome, što je kultura obilnije rasla i difuznije prerastala površinu zemlje.

Kada smo ponovili ova ispitivanja sa kulturom *M. gypseuma* primarno izoliranog iz zemlje (zemlja br. 18), postignuti su jednaki rezultati. Isto su tako postignuti slični rezultati, ako u zemlju (sterilnu ili nesterilnu) nismo stavili dlačice, koje bi služile kao mamac.

Drugačije se odnosi nesterilna zemlja prema *M. gypseumu*, kada se sama parazitirana dlaka (sa ovojnicom) ovim dermatofitom stavi u nesterilnu vlažnu zemlju. U tom slučaju ne dolazi do daljnjeg rasta gljivica. Nesterilna zemlja u neposrednom kontaktu sa *M. gypseumom* inhibira njegov rast, kada se on nalazi u biološkom odnosu parazitaranog života. Međutim, kada se inficirana dlaka stavi u vlažnu nesterilnu zemlju tako, da jedan kraj strši iz nje slobodno, obično se već za nekoliko dana vidi bujan rast *M. gypseuma* in situ u slobodnom dijelu dlake, stvarajući karakteristične oblike saprofitičnog života specijesa i dlaka bude obavijena gustim slojem elipsoidnih makrokonidija (sl. br. 12). U daljnjem razvoju postepeno se kultura *M. gypseuma* spušta sa dlake prema zemlji i prelazi na nju pojedinačnim micelijskim vlakancima, koji nose makrokonidije. Materijal, presađen na Sabouraud-glukozu agar (sa dodatkom penicilina, streptomocina i actidiona) daje tipičnu kulturu *M. gypseuma*, koja se ne razlikuje od ostalih kultura *M. gypseuma*, bilo iz zemlje ili sa parazitirane dlake.

Ovi rezultati pokazuju, da zemlja kao primarno obitavalište *M. gypseuma* nije podesan substrat za taj dermatofit, kada se nalazi u parazitaran životu, i da tada inhibira njegov razvoj. Faktori koji tako djeluju, vjerojatno, leže u antagonističkom uplivu mikroflora i njezinih produkata u zemlji ili u kemijskim, odnosno fizičkim osobinama substrata, ali ti isti faktori ne djeluju nepovoljno na rast *M. gypseuma*, kada ima morfološku strukturu i biološke osobine saprofitičnog stanja.

Treba imati na umu, da se *M. gypseum* po svojim biološkim osobinama i morfološkoj strukturi prema zdravim, sterilnim dlakama (koje su stavljene u zemlju u ovim istraživanjima) ne odnosi kao parazit, nego kao saprofit, te ne dolazi do invazije gljivica u samu dlaku i do morfogeneze gljivičnih elemenata u njoj i oko nje, kako se vidi pri prirodnoj infekciji dlake čovjeka ili životinje ili prilikom inokulacije zamorca, kada se *M. gypseum* pojavljuje kao parazit. *M. gypseum*, kada dolazi u kontakt sa komadićima dlake u zemlji, on je obavije micelijskim vlaknima i obilnim vretenima i rastvara ih. To se isto događa sa dlakama trihofitije ili favusa, ako se stave u zemlju u kojoj se nalazi *M. gypseum*. Poznato je, da *M. gypseum* ima izrazito proteolitičko djelovanje na keratinsku supstancu (uz pomoć enzima) i da tom dermatofitu, vjerojatno, pripada vrlo važno mjesto u dekompoziciji otpadaka dlaka i sličnih materija koje dospiju u zemlju, zahvaljujući njegovim biološkim osobinama saprofitičnog života.

Nema sumnje, da je *M. gypseum* u biti primarno saprofit, a samo izuzetno vegetira kao parazit čovjeka ili životinja. Vrlo je vjerojatno, da je vrelo kako humane, tako i animalne infekcije, neposredno zemlja, u kojoj *M. gypseum* obitava kao obligatni saprofit, te Georg (11, 12) smatra da se ne može ubrajati u zoofilne dermatofite.

S obzirom na epidemiološke činjenice, koje su nam do sada poznate, svakako bi bilo nepravilno ubrojiti *M. gypseum* bilo u skupinu zoofilnih, bilo antropofilnih dermatofita.

Vjerujemo, da bi najpravičnije bilo, da se *M. gypseum* svrsta u biološko-ekološkom pogledu u skupinu dermatofita, koju bi mogli nazvati tranzitornom sa primarnim obligatnim saprofitičnim obitavalištem u zemlji, koja služi kao potencijalni rezervoar kako za animalnu tako i za humanu infekciju.

S time u vezi čini nam se, da bi bilo korisno da se gljivice, koje dolaze u obzir u patologiji čovjeka i životinje, a obzirom na njihov parazitarni, odnosno saprofitični život, rasporede u četiri skupine:

1) Gljivice, koje žive stalno kao saprofiti i za koje humani ili animalni organizam ne predstavlja podesno tlo za njihov parazitarni život, te su ostale apatogene (na pr. *K. Ajelloi* Vanbreuseghem)..

2) Gljivice, koje žive kao obligatni saprofiti u slobodnoj prirodi, a fakultativno se pojavljuju iz svoga primarnog obitavališta i kao paraziti čovjeka i životinje. Infekcija se u pravilu ne prenosi sa čovjeka na čovjeka ili sa životinje na čovjeka (kao *Histoplasma capsulatum*, *Microsporum gypseum*). Ovu skupinu mogli bismo nazvati tranzitornom.

3) Zoofilna skupina gljivica, koja se adaptirala na parazitarni život kod životinja, koje služe kao fakultativni rezervoar i za čovjeka, dok primarno obligatorno obitavalište ostaje u pravilu životinja.

4) Antropofilna skupina gljivica, koje su se potpuno orijentirale na parazitarni život kod čovjeka, i za koje obligatorni rezervoar infekcije, bilo posredno ili neposredno, predstavlja vjerojatno samo čovjek.

## S A D R Ź A J

Na osnovu dosadašnjih zapažanja Ajelloa, Gordona, Georga i drugih o patogenim gljivicama u zemlji, vršena su istraživanja patogenih dermatofita iz zemlje na području NRBiH, gdje su dermatofitije kapilicija endemski raširene.

Od 120 ispitanih uzoraka zemlje uspjelo je pet puta dokazati u zemlji patogeni dermatofit *M. gypseum*, dok drugi patogeni dermatofiti, a naročito oni, koji na tom području izazivaju dermatofitije kapilicija u endemskom obliku (*T. violaceum*, *T. schönleini*) nisu do sada izolirani.

Ujedno se opisuje slučaj humane infekcije kapilicija sa *M. gypseum*, koji je utvrđen kod jednog dječaka od 9 godina i proširuje se tabela o geografskoj raširenosti *M. gypseuma* kao parazita čovjeka u svijetu i posebno u Jugoslaviji.

Autori su primijetili da se *M. gypseum* drugačije ponaša kao saprofit, a drugačije kao parazit stavljen u sterilnu i nesterilnu zemlju. U nesterilnoj zemlji kao parazit ne raste dalje, te izgleda, da stanoviti antagonistički faktori iz zemlje vrše na njega inhibitorni učinak, što nije slučaj sa saprofitičnim oblikom *M. gypseuma*.

Ispitivanja o odnosu *M. gypseuma* prema svome substratu u parazitarnom i saprofitičnom životu pokazala su da tu postoje očite razlike. Nesterilna zemlja služi kao substrat za rast *M. gypseuma*, kada posjeduje

morfološke oblike saprofita, ali kada se nalazi u parazitarnom životu, nesterilna zemlja inhibira njegov razvoj.

Predložena je grupacija u četiri skupine za gljivice koje dolaze u obzir u patologiji čovjeka i životinje s obzirom na njihov parazitaran odnosno saprofitični život.

E. I. GRIN and L. OŽEGOVIĆ, *MICROSPORUM GYPSEUM* AS PARASITE IN MAN AND SAPROPHYTE ISOLATED FROM SOIL

S U M M A R Y

Starting from investigations made by Ajello, Gordon, Georg, Vanbreuseghem and others, regarding the saprophytic life of pathogenic fungi, the authors have searched for pathogenic dermatophytes from soil samples taken in an area in Bosnia, where ringworm of the scalp is endemic.

Using 120 samples of soil tested after the method of Vanbreuseghem and by suspension, the authors succeeded in establishing existence of *M. gypseum* in 5 samples, while other dermatophytes—those that cause the endemic ringworm of the scalp (*T. violaceum*, *T. schönleini*) in this area so far have not been isolated.

In addition, a case of 9-year old boy, infected with *M. gypseum* is described; however the source of infection could not be established. Taking note of the fact, that Čajkovac has isolated the same parasite in men 22 times, this means that so far there have been 23 known cases of *M. gypseum* isolation in Yugoslavia. On the basis of review of recent literature the Ajello's table has been complemented: the data available up to the present now reveal 322 known cases of isolates of *M. gypseum*.

By comparing the growth of *M. gypseum* as a saprophyte (in soil and culture) and as a parasite (on human hair), the authors were able to establish a marked difference in behaviour of this dermatophyte depending on whether it exists as a saprophyte or as a parasite, and whether the substratum is a sterile or unsterile soil.

It was found that *M. gypseum* as a saprophyte (either from soil or in culture) grows both in sterile and in unsterile soil. On the other hand, *M. gypseum* as a parasite on human hair behaves differently when using as the medium unsterile soil. Unsterile soil has an inhibitory action upon the growth of *M. gypseum* in its parasitic state. However, the protruding part of the hair put in unsterile moistened soil serves as a good substratum for the development of *M. gypseum* in its saprophytic life, producing abundant morphological forms, as seen when it grows as a saprophyte, while that part of the hair, which was covered with soil, remains unchanged. It therefore follows that unsterile soil brings about a certain inhibitory effect upon *M. gypseum* in its parasitic life, but not so when the dermatophyte shows biologically conditioned morphologic forms of saprophytic life.

A suggestion is made for a classification of fungi, as regards biology and ecology, into four developmental groups, which are pertinent to the pathology of man and animals, according to their parasitic and saprophytic life respectively.

## L I T E R A T U R A

1. L. Ajello: Recent advances in Medical mycology Bull. Nat. Assoc. Clin. Laborat., Vol. 7, No. 1, 1955.
2. L. Ajello: Soil as the natural Reservoir of Human Pathogenic Fungi. Therapy of Fungous Diseases, ad. Th. H. Sternberg & V. D. Newcomer, Boston 1955.
3. L. Ajello: Soil as natural Reservoir for Human Fungi, Science 123:876, 1956.
4. L. Ajello: The Dermatophyte, *Microsporum Gypseum*, as a saprophyte and parasite. J. Invest. Dermatology, vol. 21, No. 3 September 1953.
5. Coffin D. L.: Manual of Veterinary Clinical Pathology, 1953.
6. Čajkovic Š.: Dermatomikoze i njihovi uzročnici na teritoriju NR Hrvatske po opažanjima Centralne Mikološke Stanice. Izvješća Dermatovenerološke Klinike, Zagreb 1952.
7. Emmons C. W.: The Natural Occurrence in Animals & Soil of Fungi which Cause Disease in Man. Proceedings of the VII. Internat. Botan. Congress Stockholm, 1950.
8. Emmons C. W.: The Significance of Saprophytism in the Epidemiology of the Mycoses. N. Y. Academy of Sciences Ser. II., Vol. 17:157, 1954.
9. Fuentes, C. A., Bosch Z. E. & Boudet, C. C.: Occurrence of *T. mentagrophytes* & *M. gypseum* on hairs of healthy cats. J. Invest. Dermatology 23:311, 1954.
10. Georg, L. K.: J. Invest. Dermatology 21:17, 1953.
11. Georg, L. K.: Arch. Dermatol. & Syphil. 67: 355, 1953.
12. Georg, L. K.: The Role of Animals as Vectors of Human Fungous Disease. Transact. N. Y. Acad. Sci. Ser. II. Vol. 18: 639, 1956.
13. Gordon, M. A.: The Occurrence of Dermatophyte, *M. Gypseum* as a Saprophyte in Soil. J. Invest. Dermatol. 20: 201, 1953.
14. Götz: Fortschritte der Medizinischen Mykologie; Hautarzt 7, 10, 433—441. 1956.
15. Krall F. & Novak B.: Veterinary Dermatology, 1953.
16. Langer H.: Dermatomykose durch *Mikrosporon Gypseum* nach ungewöhnlichen Infektionsweg. Dermatol. Wochens. 132, H. 48, 1254, 1955.
17. Marek—Mocsy—Manninger: Lehrbuch d. speziellen Pathologie u. Therapie d. Haustiere, X. izdanje. 1952. Jena.
18. Sabouraud, u Darrier—Sabouraud et alia: Nouvelle pratique dermatologique, 1936, Masson.
19. Vanbreuseghem R.: La culture des dermatopytes sur cheveux isolés. Ann. Soc. Belge Trop. Med (1952) 32:2. 173—178.
20. Vanbreuseghem R.: Le cycle biologique des dermatophytes et l'épidémiologie des dermatophyties, Arch. Belge dermatol. syphil. T. VIII. Fasc. 2, 268—276, Sept. 1952.
21. Wirth D. & Diernhofer K.: Lehrbuch d. inneren Krankheiten d. Haustiere, Urban & Schwarzenberg, 1950.

BLAGOJE KOVAČEVIĆ

## SAVREMENA TERAPIJA EHINOKOKUSA PLUĆA

(Primljeno na sjednici Odjeljenja medicinskih nauka 12. XI. 1956 g.)

Ehinokokoza je parazitaro oboljenje koje se javlja na svima kontinentima sveta sporadično ili endemski, a naročito se često susreće u onim predelima koji su oskudni dobrom pijaćom vodom, gde ima dosta ovaca, kao i drugih domaćih životinja, i veliki broj pasa.

Kao što je poznato, ehinokokus u svome razvitku najpre dospeva u jetru putem sistema vene porte i tu se obično počinje razvijati cistični tumor. Ali, ako su venozni kapilari jetre nešto širi nego što je veličina ehinokokusova embrija, onda embrio krvnom strujom odlazi u desno srce pa zatim u pluća, gde se javlja druga barijera na njegovom putu i zato pluća po čestoci lokalizacije dolaze na drugo mesto, iako bi se moglo zaključiti po nekim statistikama da zauzimaju prvo mesto. To dolazi otuda što je ehinokokus pluća lakše otkriti nego jetre ili nekog drugog organa, jer ga u plućima u većini slučajeva otkrivamo sasvim slučajno.

Ako embrio prođe i plućne kapilare i dospe u levo srce, tada može da ode u sve organe i sva tkiva i produži svoj razvitak.

Prema našoj statistici, koja broji 185 slučajeva ehinokokoze u raznim organima, na pluća otpada 73, što u procentima iznosi 39,46%, tako da i kod nas ehinokokus pluća, kao i drugih autora, zauzima drugo mesto.

Ranije se smatralo da je za razvoj veće ehinokokus ciste potreban duži vremenski period, od 5—10 godina, i da ona veoma polako raste. Međutim, mi smo u toku tri poslednje godine imali sedmoro dece ispod 10 godina starosti s većim ehinokokovim cistama u plućima, a jedno od njih imalo je svega 3½ godine s cistom u plućima čiji je prečnik iznosio 7 santimetara.

Za dijagnostiku plućnog ehinokokusa, pored poznatih kliničkih i laboratoriskih metoda ispitivanja, rentgenologija je odlično sredstvo, jer njome otkrivamo, veoma lako, ciste ehinokokusa, njihovu lokalizaciju, veličinu, razvoj i komplikacije.

Diferencijalno dijagnostički dolaze u obzir: razni tumori pluća, tuberkulozni procesi, apsces pluća, dermoidne ciste, interlobarni pleuritisi, ciste pluća razne etiologije i druga oboljenja.

Što se tiče lečenja, naše je mišljenje da je ono zasada isključivo hirusko, iako neki autori predlažu izvesne konzervativne metode, kao što je bronhoskopska aspiracija i slično, što na prvi pogled izgleda jednostavno, dobro i prihvatljivo, No, ako to analiziramo dolazimo do zaključka da sve te konzervativne metode imaju niz nedostataka, a o kojima bi trebalo posebno raspravljati.

O hiruskom lečenju ehinokokusa pluća napisano je dosta, pa ipak nemamo jednu metodu koju bi mogla većina hirusa da prihvati kao najbolju, već stalno nalazimo u medicinskim časopisima raspravljanje o načinima operativnog zahvata, te dolazimo do uverenja da koliko je autora koji se ovim problemom bave toliko je mišljenja i predloga o metodama lečenja.

Do početka Drugog svetskog rata najčešće se izvodila marsupijalizacija dok danas vidimo da je ona uglavnom napuštena.

Sada, jedni autori zauzimaju stanovište da treba odstraniti lobus ili nekoliko segmenata u kojima se nalazi cista. Drugi misle da je potrebno ukloniti hitinsku membranu sa celim sadržajem kao i fibroznu kapsulu. Meljnikov to opravdava time što je ustanovio da se u fibroznoj kapsuli, poneki put, nalaze paraziti. Francuski autori takođe prediraju za eliminisanje i fibrozne kapsule, ali ne zbog toga što se plaše da će u njoj zaostati paraziti, već radi boljeg i bržeg srašćenja zidova šupljine u kojoj je ležala cista. Treći smatraju da je dovoljno odstraniti hitinsku membranu s celim sadržajem, starajući se da ostane neoštećena, a ložu ehinokokusa kapitonažom zatvoriti.

Mi izvodimo taj operativni poduhvat na sledeći način: posle otvora grudnog koša prosecamo plućno tkivo i fibroznu kapsulu sve do hitinske membrane, a onda narkotizer naduva pluća i u velikom broju slučajeva cela cista ispadne iz svoga ležišta. Šupljina u kojoj se cista nalazila zatvori se iznutra u više slojeva i time se zatvore i mali otvori bronhijalnog stabla, što nije neophodno potrebno, jer se oni mogu ostaviti i otvoreni kako bi sadržaj i te smanjene šupljine bio potpuno eliminisan i time bi bila omogućena obliteracija cistične lože. Veoma je važno da poslednji šavovi budu takvi kako bi što pre došlo do srašćenja, i na površini da se vidi samo dobro zašivena visceralna pleura.

Ako se cista većim delom razvila na površini pluća, onda odstranjemo i pericistu zajedno sa hitinskom membranom i njenim sadržajem. Ono što smatramo da je najvažnije jeste to da ni jedna kap tečnosti iz ciste ne dospe u slobodnu pleuralnu šupljinu ili ložu ciste.

Smatramo da nema naročite potrebe pericistu uklanjati, jer njeno ostavljanje kod naših slučajeva nije nikada dovelo do sekundarne ehinokoze, a niti onemogućilo srašćenje lože ehinokokove ciste pošto ona biva i delimično oštećena prilikom kapitonaže. Isto tako naši eksperimenti na životinjama s implantacijom periciste nisu doveli do pojave ehinokoze.

Drugo, za poslednjih deset godina lečena su na našoj klinici 73 slučaja plućnog ehinokokusa po navedenoj metodi. Od tih bolesnika samo je jedan letalno završio i to u osmom času posle operacije, a uzrok smrti je komplikacija zbog anestezije koja se produžila i posle operacije, te pokraj svih pokušaja da se bolesnik spase i izvuče iz operativnog šoka nije bilo uspeha.

Svi ostali slučajevi nalaze se i danas u dobrom stanju i pod našom povremenom kontrolom, bez ikakvih komplikacija i recidiva.

U onim slučajevima gde postoji zagnjojena ehinokokus cista vršimo redovno lobektomiju, odnosno, segmentotomiju. Ipak, kod tri slučaja učinili smo izuzetak te otrsrali samo hitinsku membranu s njenim gnojnim sadržajem, a zatim šupljinu isprali rastvorom pencilina i na kraju zatvorili, a u nju ubrizgali jedan milion jedinica pencilina i dva grama streptomicina te na taj način postigli odličan rezultat kod sva tri slučaja.

Od 73 slučaja koja su lečena na našoj klinici operativnim zahvatom prikazaćemo slike samo od dva slučaja i to stanje pre operacije, odstranjenu cistu i sliku pluća dva meseca posle operacije.

## ZAKLJUČAK

U svom referatu o savremenom lečenju plućne ehinokokoze, autor iznosi pregled metoda lečenja plućnog ehinokokusa, i naročito se zadržava i detaljno opisuje način operativnog lečenja koji se sprovodi na njegovoj klinici. On napominje da je u toku poslednjih deset godina po navedenoj metodi lečio 73 slučaja, a od kojih je samo jedan letalno završio i to usled komplikacija koje su nastupile kao posledica anestezije. Autor se zalaže za opisanu metodu oslanjajući se na svoje iskustvo, i eksperimentalne rezultate koje je dobio kod pokusa implantacije periciste i hitinske membrane na abdominalne organe životinja.

## B. KOVAČEVIĆ, MODERN THERAPY IN PULMONARY ECHINOCOCCUS

### S U M M A R Y

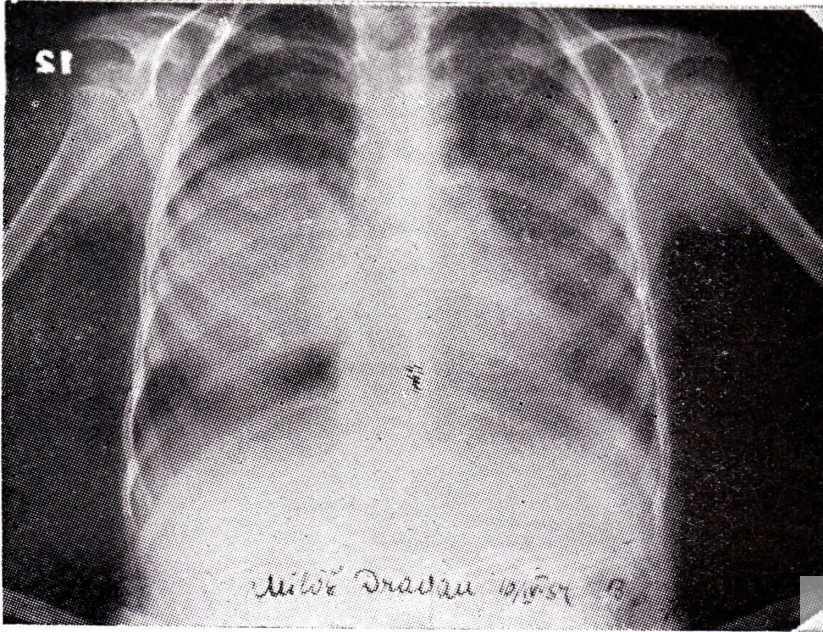
In his paper on the present-day treatment of pulmonary echinococcus the author reviews current methods used in dealing with pulmonary echinococcus, referring particularly to the operative method of treatment as practised at his Clinic. During the last ten years or so the author has used this method in 73 cases. One patient died — due to complications following administration of an anaesthetic — and in all 72 cases surgical treatment was successful. The use of the operative method is strongly advocated and supported by the author's experience and experimental data obtained from tests made with grafting of pericystics chitin membrane to abdominal organs of animals.

### L I T E R A T U R A

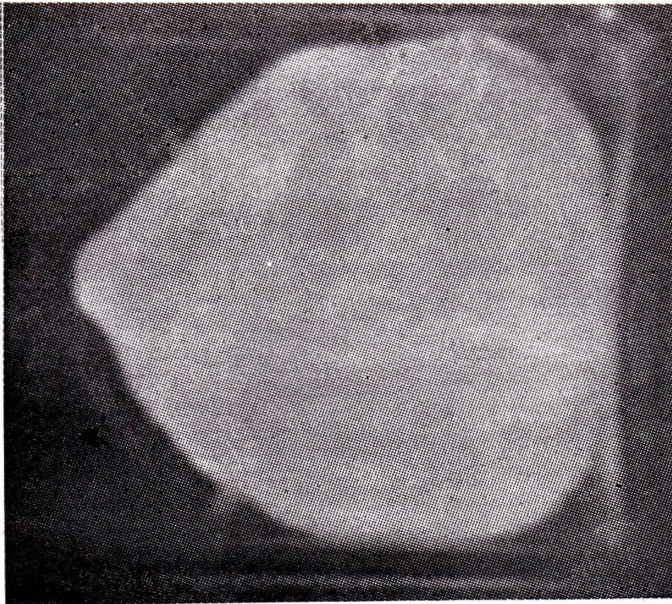
1. Aaschoff: Spezielle Pathologie.
2. Barrett: Thorax — 1947.
3. Boko: Prilog komparativnom poglavlju ehinokokoze u Jugoslaviji — Jug. vet. glasnik, Beograd — 1934.
4. Botteri: Liječnički Vjesnik, Zagreb — 1929 i 1938.
5. Bržozovskij: Kurs častnoj Hirurgiji, Moskva — 1948.
6. D'Allaines: Pathologie chirurgicale, Paris — 1956.
7. Girgola v—Levit: Učebnik častnoj hirurgiji, Moskva — 1944.

8. Levi—Valensi, Bies, Akour et Larbaoui: Echinococcose secondaire pluro-pétrionéale a point de depart hépatique — La Presse médicale no 39, 1956.
9. Levi—Valensi et Zaffran: Intérêt de la bronchoscopie pour le diagnostic et le traitement de hydatidose pulmonaire — La Semaine des hopitaux, no 19, Id 56 — Paris.
10. Liaras, Houel et Pélissier: Traitement du kyste hydatique du poumon, Journal de Chirurgie no 3, 1955.
11. Mimouni: Traitement bronchoscopique de six nouveaux cas d'echinococcose primitive du poumon. Journal de Pneumo—Phtisiologie d'Afrique du Nord, tome I, 1952.
12. Oberhofer: Acta Chirurgica, 1950 — Zagreb.
13. Pavlovski: Rukovodstvo po parazitologiji čelovjeka, Moskva 1946.
14. Popovjan: Kliničeskaja diagnostika i hirurgičeskoje lječenje ehinokoka lješkogo. Hirurgija br. 5. 1947.
15. Rate: Kyste Rhydatique du poumon. Perspectives Thérapeutiques nouvelles. Thèse Bordeaux, 1954.
16. Stojanović: Povodom jednog slučaja obostranog ehinokokusa pluća.
17. Suić: Ehinoko'koza, Zagreb — 1952.
18. Traité de technique chirurgicale, tome III. — 1942—1944.
19. Zaffran: Kyste hydatique du poumon traité par broncho-aspiration. Algérie Médikale no 3, 1953.

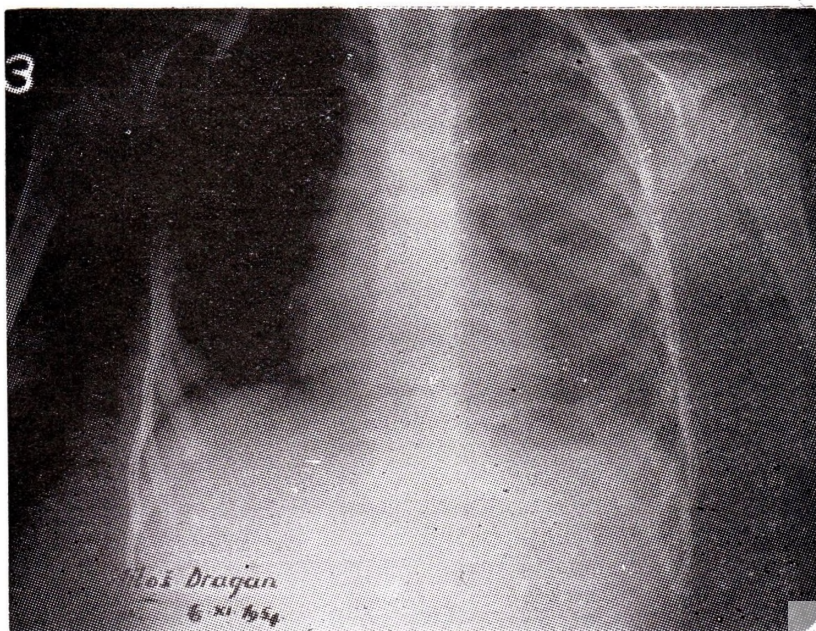




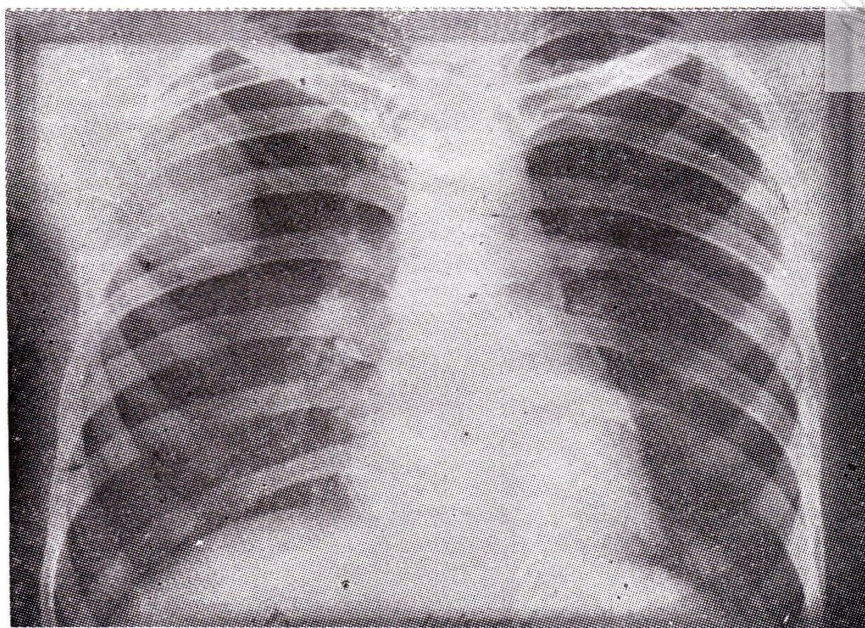
Slika 1 — Prvi slučaj.  
Stanje pre operacije.



Slika 2 — Prvi slučaj.  
Ehinokokova cista,

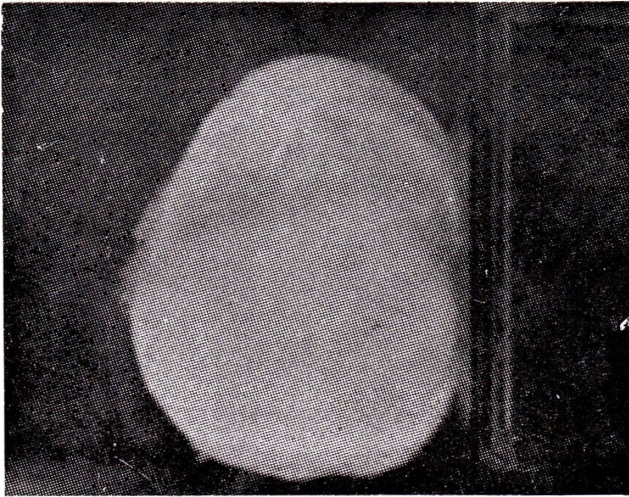


Slika 3 — Prvi slučaj.  
Stanje posle operacije.

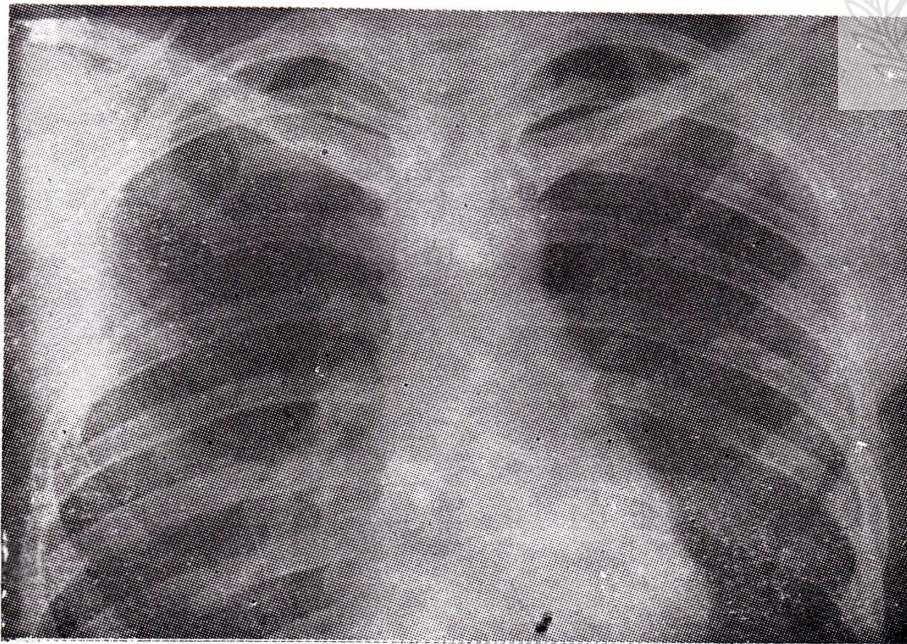


Slika 4 — Drugi slučaj.  
Stanje pre operacije.





Slika 5 — *Drugi slučaj.*  
*Ehinokokova cista.*



Slika 6 — *Drugi slučaj*  
*Stanje posle operacije.*

NEDO ZEC I VERA MARČETIĆ-TADIĆ

## MULTIPLA SKLEROZA U BOSNI I HERCEGOVINI

(Primljeno na sjednici Odjeljenja medicinskih nauka 12.XI.1956 god.)

Problem multiple skleroze u Bosni i Hercegovini je jedan od vrlo značajnih neuroloških problema ove oblasti uopšte, jer, za razliku od svih ostalih oblasti Jugoslavije, u Bosni i Hercegovini je multipla skleroza, pored neuroluetičkih oboljenja, najčešća bolest koju susrećemo među nervnim bolesnicima. Prema podacima Neurološke klinike u Sarajevu za posljednjih 10—12 godina na cjelokupni broj stanovništva BiH od 2,800.000 otpada otprilike 0,5 do 1 promil na multiplu sklerozu. Stoga s punim pravom možemo da kažemo da je multipla skleroza u BiH masovno oboljenje koje postaje narodni problem.

### Rasprostranjenost

Mi nemamo još detaljnih podataka o rasprostranjenosti multiple skleroze u Jugoslaviji, ali iz podataka kojima raspolažemo, multipla skleroza u Jugoslaviji proteže se u jednom pojasu od sjeverne Slovenije, pa, zahvatajući jednim uskim prevojem zapadnu Hrvatsku, prebacuje se u Sjevernu Bosnu, a odavde, dolinom Bosne i Neretve, spušta se do južne Dalmacije, sa ponekim gnijezdom u Crnoj Gori. Jedan mali tanak krak odvaja se od izvora Bosne kod Sarajeva i ide na istok prema Višegradu, pa se gubi negdje u Sandžaku, na tromeđi Bosne, Crne Gore i Srbije.

Prema geografskoj rasprostranjenosti multiple skleroze u Jugoslaviji interesantna je činjenica i svakako nije samo slučajnost da ova bolest zahvata uglavnom šumske krajeve, i to manje-više doline većih rijeka gdje se pretežno nalazi niska šuma i grmensko drveće, dok su gusti kompleksi velikih šuma uglavnom pošteđeni. Nadalje je takođe interesantna činjenica da se pojas multiple skleroze naročito u BiH poklapa sa predjelima u kojima se vrlo često javlja Chorea minor, kao i druga »reumatična« oboljenja.

### Lues i m. s. po geografskoj rasprostranjenosti.

Upoređujući geografsku rasprostranjenost multiple skleroze sa rasprostranjenošću endemičnog luesa u BiH, mogli smo da ustanovimo da se ove dvije bolesti vrlo često susreću u istim krajevima i prema

kliničkim slikama često smo bili prisiljeni da sprovodimo detaljno diferenciranje između luetičnog diseminiranog encefalomielitisa i multiple skleroze. Pod ovakvim okolnostima sasvim je prirodno da nam se nametala i spirohetalna teorija u patogenezi multiple skleroze, teorija koju odavno zastupaju Kuhn, Steiner, Schuster, Marinesco, Pettit i mnogi drugi.

Što se tiče odnosa endemičnog sifilisa i multiple skleroze koji potiču iz istih krajeva, mi, naravno, ni u jednom slučaju nismo mogli da ustanovimo direktnu povezanost ove dvije bolesti, niti smo ih mogli da svedemo na neke posebne varijetete *Spirochaeta pallida* kao zajedničke uzročnike. Teoretski izgleda nam takođe neuvjerljiva i *Spirochaeta myelophthora* G. Steinera kao uzročnik multiple skleroze, naročito poslije ispitivanja Jahnela, najboljeg poznavaoца spiroheta i njegovih eksperimenata prenošenja frambezije na bolesnike s teškom multiplom sklerozom. Što se tiče endemičnog luesa u BiH, mi smo u jednom svom ranijem radu ukazali da se i ovdje radi o istoj spiroheti koja izaziva i sporadični lues, samo što usljed specifičnih epidemioloških okolnosti endemični lues u BiH ima i svoje naročite oblike.

Među svojim bolesnicima imali smo, međutim, i slučajeva gdje se m. s. pojavila pod interesantnim okolnostima. Tako ćemo navesti kao primjer jedan slučaj.

Dr D. K., veterinar, 53 godine, iz T. Otac naprasit i neuravnotežen, umro od arteriosclerosis. Majka umrla od *apoplexiae cerebri*.

Od 14—18. god. imao je bilateralni otitis media. U 21-oj godini dobio je luetičnu primoinfekciju. Primio je 2 antiluetičke kure. Serološke reakcije u krvi nisu, za 12 godina redovne kontrole nikada bile pozitivne. Žena je imala tri spontana abortusa.

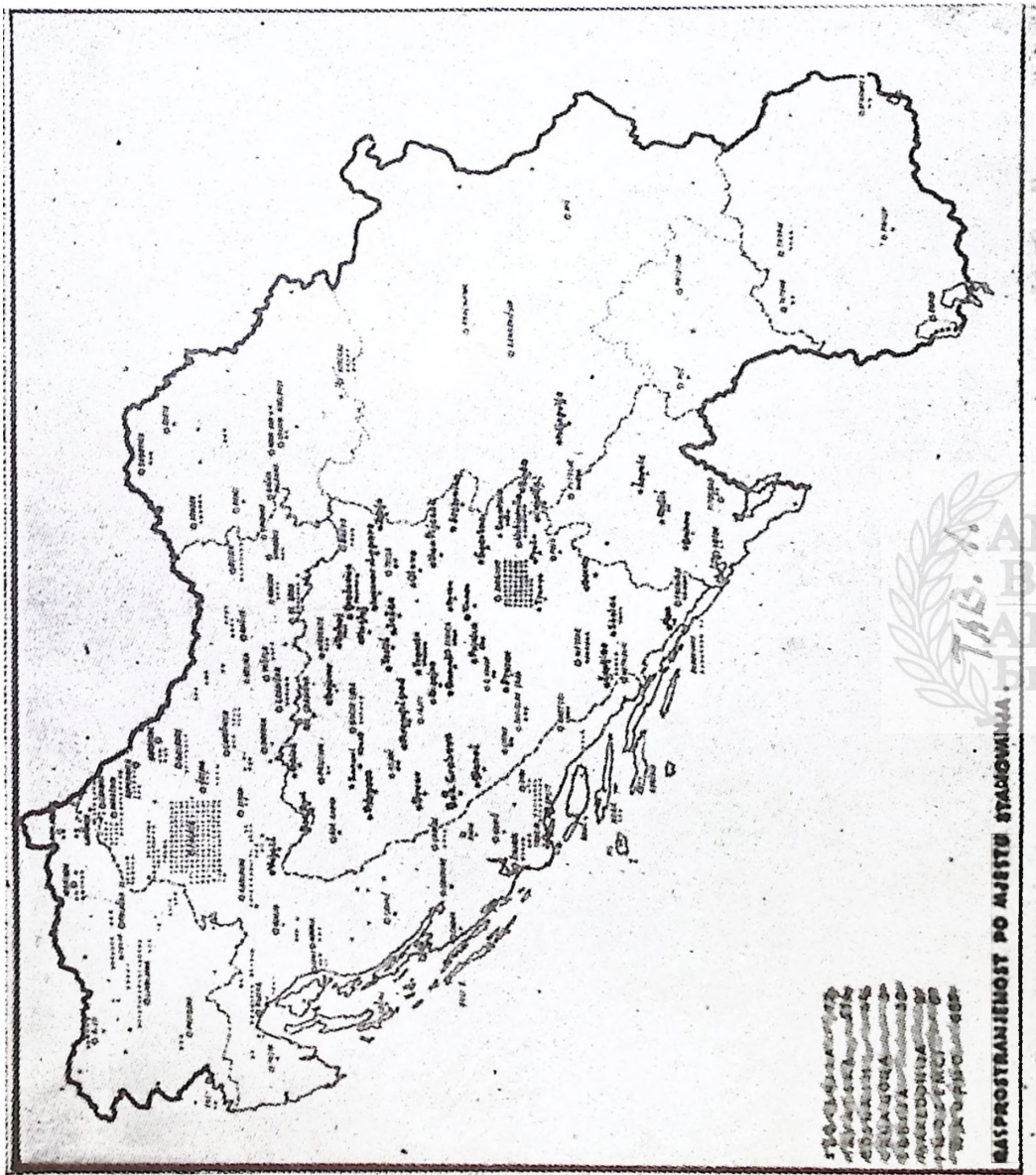
Razbolio se u 40-oj godini sa bolovima u lijevoj nozi i otežanim hodom. Stanje se spontano popravilo. Poslije tri godine dobio je spastičnu monoparezu iste noge, koja se u toku sljedećih 8 godina postepeno popravljala. Januara 1949 g., jednu godinu prije prijema na kliniku, u automobilskoj nesreći zadobio je kontuziju desne noge. Tri mjeseca poslije toga počeo je pri hodu da povlači desnu nogu, koja je počela da se koči, nešto kasnije i lijeva, sa bolovima u krstima. Pred dolazak na kliniku primijetio je da mu desna noga drhti i trne.

Posljednjih godinu dana slabije pamti i usporeno misli.

Pri prijemu na kliniku konstatovana je pareza lijevog n. facialis centralnog tipa, obostrano smanjenje sluha, jače izraženo na desnom uhu, hiperrefleksija na gornjim ekstremitetima sa intencionim tremorom desne ruke, spastična parapareza donjih ekstremiteta sa jako otežanim hodom, patološki pojačanim refleksima, klonusom i usporenim skandirajućim govorom. Psihički je bio bezbrižan i dobro raspoložen. Oftalmološkim pregledom je konstatovano obostrano bljedilo papile nervi optici, a otorinolaringološkim pregledom laesio n. VIII dx laesio inc. n. VIII sin. Serološke reakcije u krvi i likvoru su bile negativne.

U toku dva i po mjeseca roborativne terapije stanje se nešto popravilo, te je otpušten sa klinike kao oporavljen.

Naravno, jedan polisklerotičar može u isto vrijeme biti i luetičar i to samo dokazuje da ne postoji uzajamni imunitet između m. s. i luesa i da su to zaista dvije različite bolesti.



Tab. 1  
 Geografska rasprostranjenost m. s. u BiH

Iz svih naših ispitivanja proizilazi samo činjenica da veliki broj naših bolesnika sa multiplom sklerozom potiče iz krajeva koji su poznati i kao žarišta enidemičnog luesa. Međutim, posmatrani u istoriskoj perspektivi, to su oni isti krajevi kroz koje su stoljećima prolazili vojnički drumovi i sve najezde sa istoka i zapada. Stoga je potpuno razumljivo što su baš u ove krajeve osmanliske vojske s jedne strane, a francuske vojske s druge strane unijele sifilis u Bosnu. Zašto se pretežno u ovim krajevima javlja i multipla skleroza, pokušaćemo da objasnimo na drugom mjestu, da bismo izbjegli nepotrebna ponavljanja.

### **Prijem bolesnika sa multiplom sklerozom na Neurološkoj klinici u Sarajevu**

Godišnji prijem bolesnika sa multiplom sklerozom na Neurološkoj klinici u Sarajevu od 1.VIII.1945 g. do 1.VI.1956 g. pokazuje interesantne odnose u procentima na cjelokupni prijem nervnih bolesnika iz pojedinih godina.

Kao što se iz tabele broj dva vidi, ukupni broj prijema nervnih bolesnika u ovome razdoblju iznosi 5756, a na ovaj ukupni broj otpada svega 202 bolesnika sa multiplom sklerozom, tj. 166 kliničkih i 36 ambulantnih bolesnika sa multiplom sklerozom.

Iz tabele br. 2. nadalje jasno proizilazi da prosječni procenat multiple skleroze u odnosu na cjelokupni prijem nervnih bolesnika iznosi 3,37% u razdoblju od 1945 do 1956 g., odnosno, drugim riječima, da na hiljadu nervnih bolesnika otpada okruglo 30 bolesnika sa m. s.

Međutim, ako se posmatra krivulja prijema bolesnika sa m. s. po pojedinim godinama u istom razdoblju od 1945 g. do 1956 g., onda mogu da se uoče vrlo interesantne oscilacije.

Naime, za prve četiri godine, tj. od 1945 do 1948 g. krivulja prijema stalno raste da u 1948 g. dostigne svoj maksimum, a poslije toga u sljedeće četiri godine, tj. od 1949 g. do 1951 g. krivulja prijema stalno opada, da u 1951 g. dostigne svoj minimum. A zatim, u 1952 g. ponovo dolazi do naglog uspona krivulje prijema i do ponovnog maksimuma, koji u sljedeće četiri godine, tj. od 1952 g. do 1955 g. dostiže svoj minimum. A tada, u 1956 g. opet se javlja nagli uspon krivulje prijema. Pri tome treba naglasiti, što se vidi iz tab. 2., da je prosječni cjelokupni broj prijema po godinama gotovo isti.

Ova krivulja godišnjih prijema, bez obzira na relativno mali broj i relativno kratko razdoblje, čini nam se da ukazuje na vrlo značajne oscilacije obolijevanja m. s.: krajem svake četvrte godine dolazi do jednog minimuma, da neposredno poslije toga dođe do naglog maksimuma morbiditeta m. s. Ove oscilacije morbiditeta m. s. koje se u našim krajevima javljaju početkom svake pete godine u svakom slučaju su, po našem mišljenju, od izvjesnog značaja, iako za sada ne možemo da sagledamo faktore koji ih izazivaju. Vrlo je vjerovatno da, pored opšte dispozicije, ovdje igraju značajnu ulogu i geografski, termografski i barografski faktori, što sve, naravno, treba podrobnije ispitati.

### Prijem bolesnika m. s. po mjesecima

U naših bolesnika mi smo pratili i sezonsko javljanje m. s. po pojedinim mjesecima u godini i u tom pogledu naši se nalazi razlikuju od analognih rezultata drugih autora, koji tvrde da se m. s. najčešće javlja u zimskim mjesecima

Naime, kao što se vidi iz tab. 4., najveći priliv bolesnika pada u mjesecu aprilu, a zatim krivulja prijema, sa izuzetkom jednog lakog porasta u avgustu, stalno pada do septembra, kada doseže svoj minimum. Poslije toga krivulja prijema ponovo naglo raste, da u novembru dosegne svoj jesenji maksimum. Od novembra krivulja prijema trajno pada i baš u zimskim mjesecima doseže svoj minimum. Na osnovu ove krivulje:

**SM U ODNOSU NA CJELOKUPNI PRIJEM  
BOLESNIKA NA NEUROPSIHIJATRIJSKOJ KLINICI PG CCJ  
U PROCENTIMA**

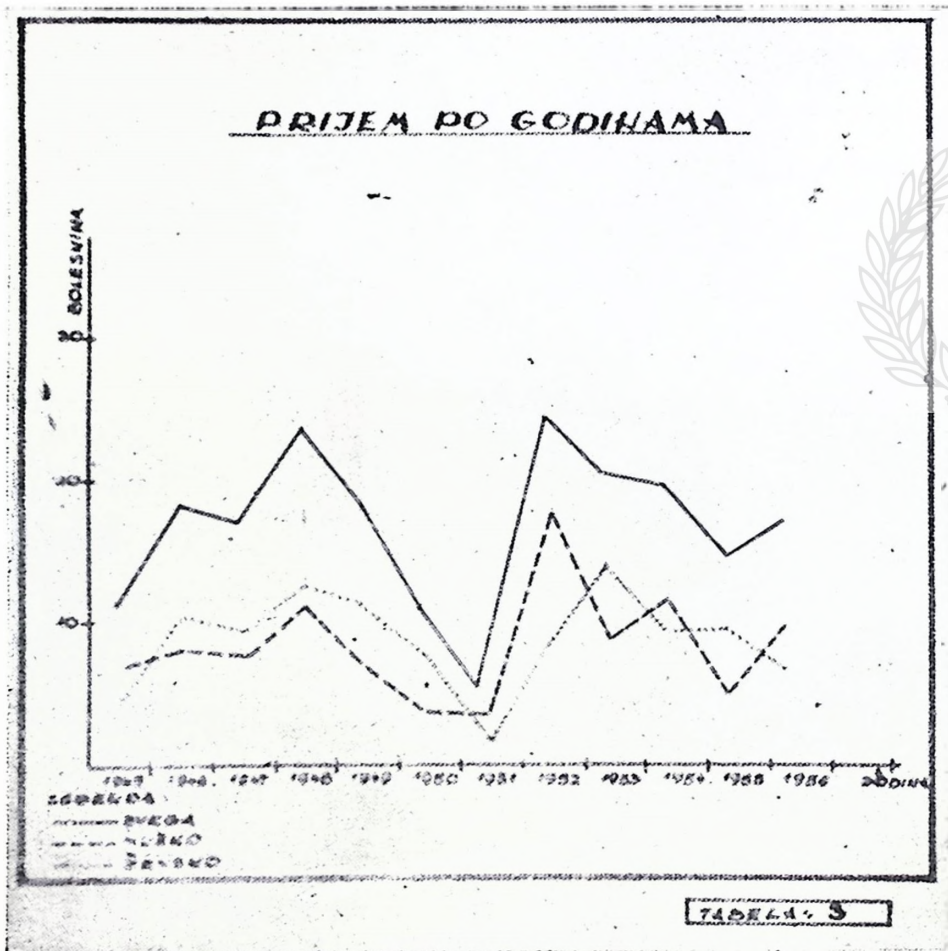
GODINE	BROJ BOLESNIKA	BROJ BOLESNIKA SA CJELOKUPNI MULTIPLEX			%
		KLINIČKIH	AMBULANTNI	UKUPNO	
1945	112	5	4	9	19,5
1946	361	18	—	18	4,98
1947	364	17	—	17	4,67
1948	461	19	4	23	4,98
1949	575	11	7	18	3,15
1950	465	11	—	11	2,36
1951	496	5	—	5	1,01
1952	591	43	3	26	4,39
1953	502	16	6	22	3,65
1954	672	19	2	21	3,12
1955	750	8	6	14	1,85
1956	337	14	4	18	5,34
<b>SVUKA</b>	<b>5756</b>	<b>166</b>	<b>36</b>	<b>202</b>	<b>3,50</b>

FABELA 2

Tab. 2

Broj polisklerotičara u odnosu na cjelokupni prijem po godinama u procentima.

prijema jasno proizilazi da m. s. dostiže svoj sezonski maksimum u proljeće u aprilu sa jednim lakim ljetnim usponom u avgustu, a zatim ponovo doseže svoj jesenji maksimum u novembru. Prema tome, sezonski posmatrana, m. s. je proljetno-ljetno i jesensko oboljenje. U ovom pogledu ova bolest podsjeća na sezonske encefalomielite tipa sovjetskog i japanskog encefalomijelita B, i po ovom svom sezonskom javljanju mogla bi da potkrijepi donekle virusnu teoriju o patogenezi i etiologiji m. s. Na ovom mjestu htio bih da podsjetim da smo mi u BiH imali još 1945 g. malu endemiju sovjetskog encefalomijelitisa, o čemu sam ja referisao na Naučnom sastanku neuropsihijataru u Opatiji 1949 g., ali po kliničkim slikama kao i po etiologiji ovo oboljenje nema veze sa m. s. Naprotiv, ne treba ispustiti iz vida da su proljeće i jesen takoreći »fiziološke« čvorne tačke kada je opšta otpornost organizma najkolebljivija, i prema tome je razumljivo da se i m. s. najčešće javlja u proljeće i jesen.

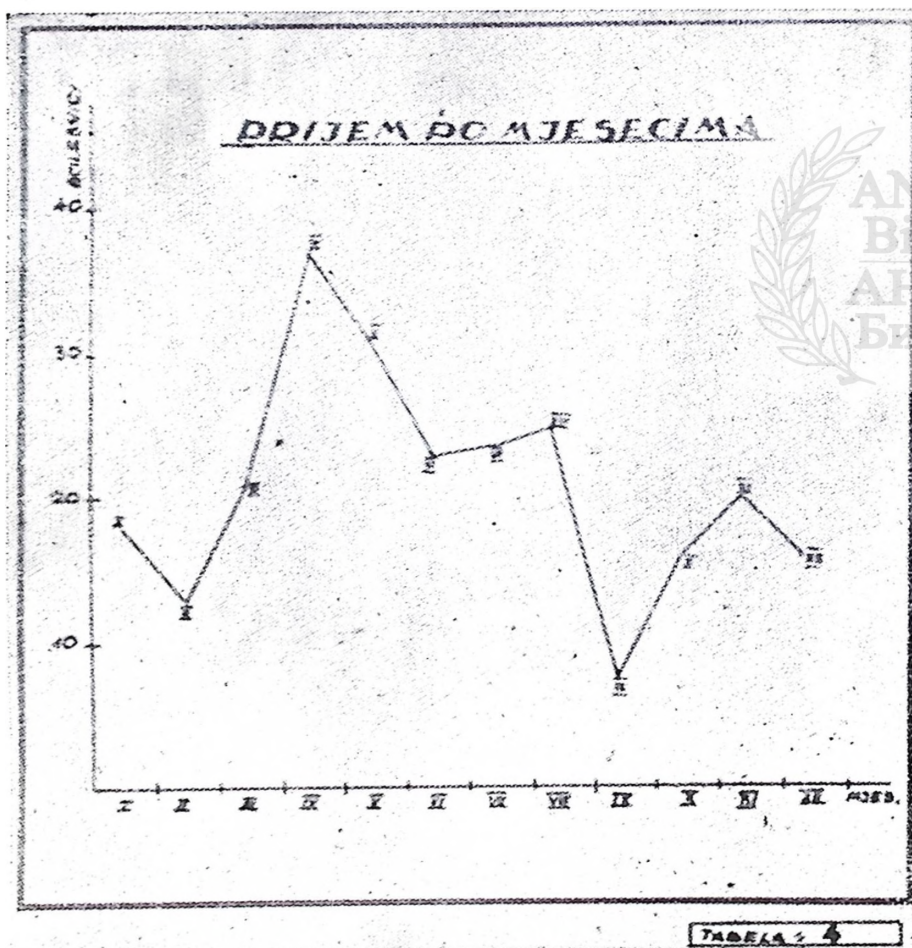


Tab. 3  
 Prijem m. s. po godinama.

### M. S. po godinama života

Što se tiče godina života u kojima se javljaju prvi znaci oboljenja kod naših bolesnika, one se uglavnom poklapaju sa podacima iz svjetske literature.

Kao što se iz tab. 5. jasno vidi, prvi klinički znaci m. s. u naših bolesnika, u najvećem broju slučajeva, javljaju se između 30 i 35 godine života. Slučajevi m. s. u djetinjstvu su vrlo rijetki iako su u svjetskoj literaturi (Rademaker, Hoesslin, Pette) opisani, pa je čak Schaltenbrand saopštio jedan slučaj djeteta od 9 mjeseci. Mi ipak u našem materijalu nismo imali slučajeva m. s. iz ranijeg djetinjstva, (premda je vrlo vjerovatno da se ponekad takvi rani slučajevi javljaju i u našim krajevima) i naš najmlađi bolesnik imao je 14 godina. Poslije 45. godine života prvi znaci oboljenja m. s. takođe su rijetki, ali među našim bolesnicima jedan bolesnik je prve kliničke znake primijetio u svojoj 59 godini.



Tab. 4  
Prijem m. s. po mjesecima

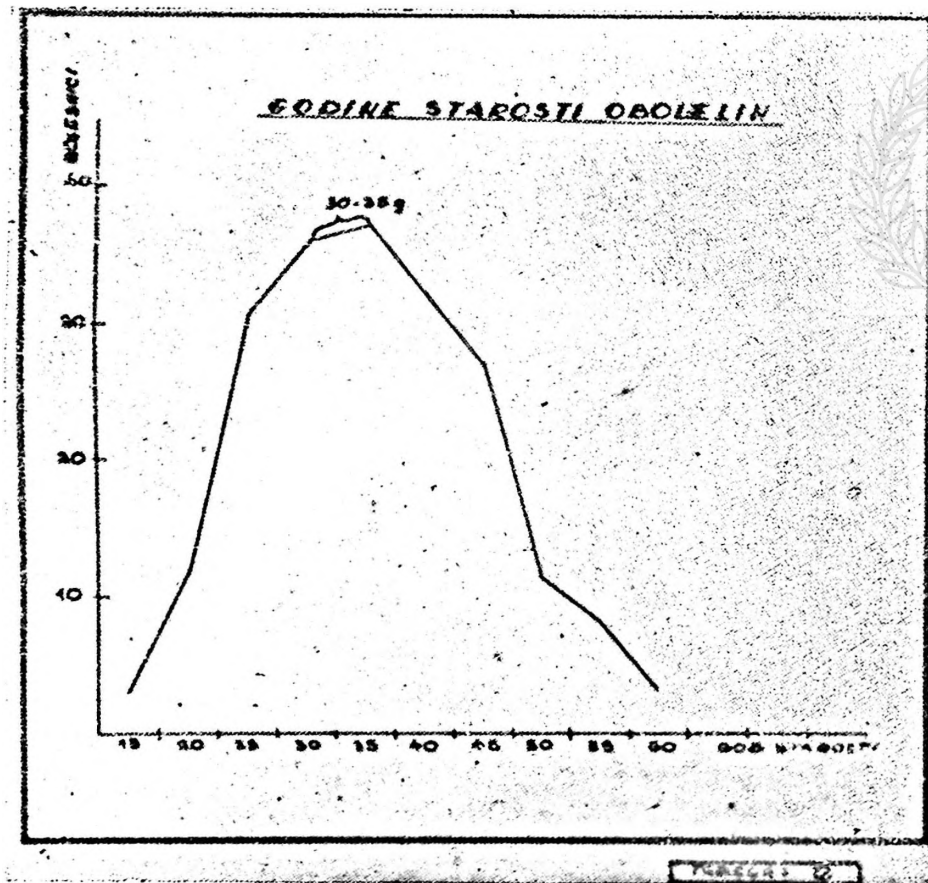
### M. s. po polovima

Što se tiče podjele m. s. po polovima, naročito na osnovu starijih statistika u svjetskoj literaturi, mišljenja su upravo oprečna. Dok jedni (kao Berger i Dreyfuss) tvrde da se bolest javlja pretežno kod muškaraca, drugi (kao Bing, Redlich, Wilkens) tvrde suprotno — da se bolest u znatno većem broju slučajeva javlja kod žena.

Na osnovu našeg materijala, kao što se vidi iz tab. br. 6. a uostalom i iz tabele 3, jasno proizlazi da od 202 bolesnika na muškarce otpada 103, a na žene 99 slučajeva, da se njihove krivulje godišnjih prijema uglavnom poklapaju i da nema nikakvih znatnih razlika u obolijevanju muških i ženskih.

### M. s. po zanimanju

Odavno je postavljeno pitanje da li pojedina zanimanja utiču kao nepovoljan faktor na razvoj m. s. Statistički podaci mnogih autora (Dreifuss, Barnass, D. K. Adams) ukazuju na činjenicu da se m. s. mnogo češće javlja kod zemljoradnika nego kod ostalih profesija.



Tab. 5  
Godine života oboljelih.

U tome pogledu, kao što se vidi iz tab. br. 7, mi smo svoje bolesnike podijelili u četiri osnovne kategorije.

Iz ove tabele jasno proizilazi da mnogo veći broj bolesnika potiče iz prve dvije kategorije gdje je zemljoradnja glavno odnosno sporedno zanimanje (58,43%), nego iz druge dvije kategorije u kojima se nalaze samo radnici i službenici iz gradova (47,57%). Međutim, ove cifre i uzajamne odnose treba uzeti sa oprežnošću, jer je razlika u procentima ipak nesrazmjerna. Prije svega, preko 75% stanovništva BiH bavi se još uvijek samo zemljoradnjom, pa bi prema tome i procenat bolesnika sa sela trebalo da bude mnogo veći nego što proizilazi iz tabele. A zatim, s obzirom na još uvijek znatnu zaostalost našeg seoskog stanovništva, može se sa sigurnošću tvrditi da lakši u frustani oblici m. s. sa sela uopšte ne potraže ljekara. I najzad, vrlo je vjerovatno da podaci za

**RASPODJELA PO POLOVIMA**

GODINE	MUŠKIMA		ŽENAMA		SVUKA	SVUKA	
	MUŠKO	ŽENSKO	MUŠKO	ŽENSKO		MUŠKO	ŽENSKO
1945	3	2	4	2	11	7	4
1946	8	10	7	1	16	8	10
1947	6	9	1	1	17	6	9
1948	11	8	1	4	23	11	12
1949	4	7	3	4	16	7	11
1950	4	7	1	1	11	4	7
1951	4	1	1	1	5	4	1
1952	15	8	3	1	26	16	8
1953	7	9	2	4	22	9	13
1954	11	6	1	1	21	12	9
1955	4	4	1	5	14	5	9
1956	8	6	2	1	16	10	6
SVUKA	87	79	16	20	202	103	99

TABELA 6

Tab. 6  
Raspodjela po polovima.

ZAKLJUČAK		MUŠKI	ŽENSKI	UKUPNO	%
I.	ZEMLJORADNICI IZ GRADA IZVAN GRADA	24	44	68	32,20
II.	POSREDOVAČI IZ GRADA IZVAN GRADA (POSREDOVAČI IZ GRADA IZVAN GRADA)	23	24	47	22,23
III.	POSREDOVAČI IZ GRADA	23	18	41	19,33
IV.	POSREDOVAČI IZ GRADA	27	18	45	21,25
UKUPNO		103	99	202	

TABELA 7

Tab. 7  
M. s. po zanimanju.

treću i četvrtu kategoriju radnika i službenika iz grada nisu potpuno tačni i da su mnogi od njih bar jedno vrijeme u djetinjstvu proveli na selu.

Uzimajući sve ovo u obzir, imamo mnogo razloga da povjerujemo da je m. s. podjednako rasprostranjena po svim zanimanjima sa, možda, izvjesnom prevalencijom u zemljoradničkom stanovništvu, što, uostalom, proizilazi iz navedenih nepotpunih podataka naše tabele br. 7.

Najzad, iz podataka tab. broj 7 izveli smo i tab. 7-a, gdje smo u sve četiri kategorije unijeli tačno odnos muških i ženskih.

Kao što se iz tab. 7-a vidi, samo je u prvoj kategoriji zemljoradnika broj ženskih znatno veći od muških, dok je u sve tri ostale kategorije broj muškaraca bio uvijek veći od broja žena. Ova slika, bez sumnje, potvrđuje još jednom činjenicu da su u našim krajevima žene na selu, pored svoje teške dužnosti majke, izvrgnute inače mnogo više štetnim uticajima od muškaraca, koji u našem selu provode udobniji život.

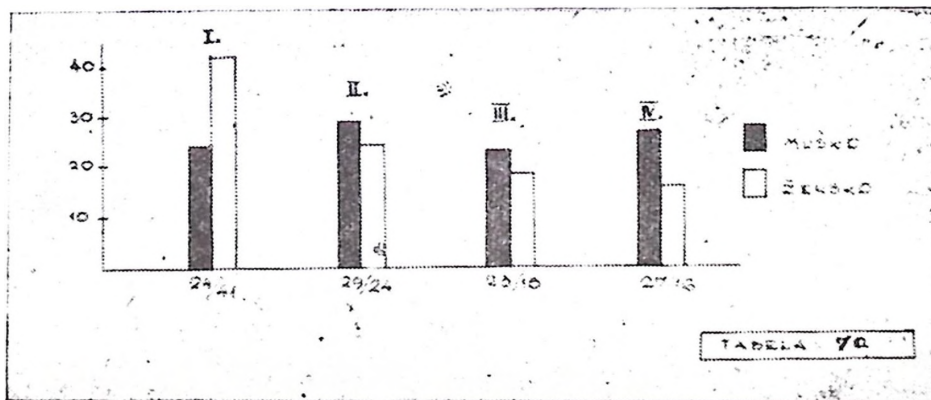


TABELA 7a

Tab. 7a  
Odnos muških i ženskih po kategorijama.

## Značajni anamnestički podaci

U anamnezama naših bolesnika, porodičnim kao i ličnim, često smo nailazili na izvjesne podatke koji nam se čine da su od značaja za osvjetljavanje prirode ovog zagonetnog oboljenja.

Tako smo u porodičnim anamnezama naših bolesnika u pet slučajeva mogli sa sigurnošću da ustanovimo tzv. familijarni tip m. s. i to jedanput kod tri sestre, a drugi put kod brata i sestre. U sedam drugih slučajeva bolesnici su nam dali podatke da su im od slične bolesti bolovali članovi najbliže porodice.

ANAMNESTIČKI PODACI		
O BOLEJENJA	KOD ČLANOVA PORODICE	KOD LIČNIH BOLESNIKA
<u>I. SCLEROSIS MULTIPLEX</u>	5	
oboljenja slična multiple sclerosis	7	
SVEGA:	12	
<u>II. PSIHOPATIČNO-NEUROTIČNA I PSIHOTIČNA</u>		
oboljenja	18	
psorijaza	2	
neurose	5	
epilepsia	7	
psihosa	4	
oligofrenija	1	
SVEGA:	37	13
<u>III. SMRT NALE DJECE (uključujući)</u>	13	
spontani abortusi majke	11	13
neživotna djeca	4	
SVEGA:	17	13
<u>IV. TUBERKULOZA</u>	20	22
<u>V. GRIPOZNA, ENCEFALITIČNA I MENINGITIČNA OBOLJENJA</u>	6	10
<u>VI. REUMATIČNA I RINOSINUSNA</u>		
<u>CEKLEZIJA</u>		
reumatizam zglobova	4	7
oboljenje srca	10	5
oboljenje bubrega	1	4
astma	4	3
diabetes	3	—
chorea minor	15	12
eclampsia	2	—
ulcus duodeni	7	2
SVEGA:	46	33

Tab. 8  
Anamnestički podaci.

U slučajevima tri sestre M. bolest se razvijala ovako.

V. M., 19 godina, studentkinja, razboljela se u aprilu 1943 g. sa tipičnom trigeminusnom neuralgijom desne gornje grane i, poslije neuspjelih alkoholnih infiltracija, javila se neurologu. Pri pregledu: naznačen horizontalni nistagmus, ugašenost trbušnih refleksa, hipertoniya donjih ekstremiteta, vibracioni senzibilitet oslabljen lijevo više nego desno. Romberg naznačen: neuralgični bolovi desne gornje grane trigeminusa, sa tipičnim atakama. Psihički pruža pseudo-neurasteničnu sliku sa izrazitom afektivnom labilnošću, lakim umaranjem, nesposobnošću koncentracije i znatno smanjenom kritičnošću.

T. M. 22 g., studentkinja, javila se neurologu u junu 1943 godine pošto je saznala za sestrinu bolest. Od proljeća iste godine osjeća »slabost« i »drvenastost« u nogama i u dva maha joj je »treperilo pred očima«, tako da nije mogla da čita po nekoliko dana. Povremeno dobija napade glavobolja. Pri pregledu naznačen edem obje papile koji je poslije dva mjeseca potpuno iščezao. Na desnoj strani ugašeni abdominalni refleksi, na lijevoj strani izazivaju se samo gornji i srednji. Laka spastična hipertoniya muskulature donjih ekstremiteta. Vibracioni senzibilitet u predjelu maleola i tibije oslabljen, desno jače nego lijevo. Romberg naznačen. Psihički osim izvjesnih puerilnih crta karaktera, ne pokazuje nikakvih naročitih poremećaja.

M. M., 25 god., pravnik, javila se na neurološki pregled »iz radoznalosti« u jesen 1943 g. Već od puberteta poznata kao »ekstravagantna«. Pri pregledu: ugašenost abdominalnih refleksa s obje strane. Spastična hipertoniya muskulature donjih ekstremiteta, patelarni i Ahilovi refleksi pojačani s obje strane. Vibracioni senzibilitet oslabio s obje strane. Romberg naznačen. U hodu se spontano često spotakne. Psihički: afektivno jako labilna, sa mnogobrojnim hysteroidno-pseudoneurasteničnim tegobama, izrazitom nesposobnošću koncentracije i nekritičnošću kao i jakom sklonošću ka pseudološkim interpretacijama svoje ličnosti.

U druga dva slučaja brata i sestre K., kod kojih je bilo sedam godina razlike u starosti, razvila se tipična paraplegična slika m. s. najprije u starijeg brata, a dvije godine poslije toga, za vrijeme porođaja, razvila se analogna klinička slika u sestre.

Ovi naši slučajevi familijarnog tipa m. s., mislimo da ne bi mogli da posluže kao dokaz da je m. s. endogena nasljedna bolest, niti mogu da potvrde Curtiusovu teoriju m. s. kao hereditarne bolesti. Naprotiv, posmatrajući detaljnije ove naše bolesnike i prateći ih nekoliko godina, nama se nameće uvjerenje da svi oni pokazuju određene znake jedne neuropatske konstitucije i da je baš ta neuropatska konstitucija bila osnova i podloga na kojoj se kasnije razvila m. s. U ovom uvjerenju još nas više učvršćuju podaci iz porodične anamneze sestara M., gdje otac pati od basedovljeve bolesti, a majka je u mladosti jednom pokušala samoubistvo. Osim toga, jedan ujak je hohštapler i avanturista velikog stila, a drugi ujak pseudolog-fantasta, dvije tetke teške histerike, a jedan stric alkoholičar.

U druga naša dva slučaja brata i sestre K., mogli smo takođe da ustanovimo jasne neuropatske crte.

Na osnovu svega mislimo da porodični slučajevi m. s. mogu da ukažu samo na to da kod izvjesne kategorije ljudi postoji jedna opšta dispozicija za m. s., kao što kod izvjesne kategorije luetičara postoji jedna opšta dispozicija za tabes i paralizu ili kod narkomana dispozicija za morfinizam.

Drugu značajnu grupu bolesti koje susrećemo u porodičnim kao i u ličnim anamnezama naših bolesnika predstavljaju psihopatsko-neu-

rotična i psihotična oboljenja članova familije kao i samih bolesnika. Ovakvih oboljenja u porodici našli smo ukupno 37, što u svakom slučaju nije mali broj, i što, sa svoje strane, takode ukazuje na psihopatsko-neuropatsku komponentu, i kod članova porodice kao i kod samih bolesnika.

Treću karakterističnu grupu pretstavljaju slučajevi smrtnosti male djece (preko dva), spontani abortusi majke i mrtvorodenčad, što smo mogli da ustanovimo u porodičnim anamnezama 28 naših bolesnika. Ovi podaci bez sumnje govore o vrlo slaboj opštoj tjelesnoj kondiciji članova familije kao i samih bolesnika.

Na ovu se grupu odmah nadovezuje grupa tuberkuloze članova familije kod dvadeset naših bolesnika. Ovaj relativno znatan procenat tuberkuloze kod članova porodice kao i kod samih bolesnika (13;202), smatramo da ne može opravdati Ahringsmannovu tvrdnju da je m. s. neka »metatuberkuloza«, analogno kao što se ranije govorilo o metaluesu, tim prije što je u krajnjoj liniji gotovo svaki čovjek jedanput u životu prebolio neki tuberkulozni proces. Isto tako ne izgledaju nam uvjerljivi nalazi savremene bečke škole o nekom posebnom varijetetu tuberkuloznog bacila kao uzročnika m. s. Naprotiv, po našem mišljenju, tuberkuloza u naših bolesnika kao i u njihovih članova porodice govori samo o opštoj slaboj otpornosti organizma.

Grupa »gripoznih«, encefalitičnih i meningitičnih oboljenja kod članova porodice kao i kod samih bolesnika nije naročito velika (svega 16 slučajeva) i sama po sebi, čini nam se, govori samo o sklonosti nervnog sistema ka oboljenjima.

Najzad, najmnogobrojniju i najinteresantniju grupu pretstavljaju tzv. »reumatična« i psihosomatska oboljenja, od kojih u porodičnim anamnezama nalazimo svega 46 slučajeva, a u ličnim anamnezama samih bolesnika 33 slučaja, ukupno, dakle 79 slučajeva.

Povezanost zglobnog reumatizma s jedne strane, i raznih lumbosialgija, neuritisa, miozitisa, i neuralgija, s druge strane, većini ljekara izgleda sasvim prirodna i sva ova i slična oboljenja obično se svrstavaju u jednu grupu »reumatičnih« oboljenja. Barijera »reumatičnih« oboljenja nije oštro postavljena između perifernih nerava i centralnog nervnog sistema, nego su opisani i »reumatični« mijelitisi. Stoga je i odnos »reumatizma« i m. s. već odavno zaokupljao mnoge ispitivače, tim prije što je klinika reumatizma i klinika m. s. i po svom hroničnom toku i po povremenim eksacerbacijama i remisijama pokazivala upadljive analoge. Pette je u tome pogledu otišao možda najdalje i pokušao da objasni da su ne samo sve neuritide i polineuritide, nego i m. s. i difuzna skleroza i sve demijelinizacije encefalomijelitide ustvari samo alergična reakcija organizma na razne nokse. Prema tome su i neuritide i m. s. samo posebni oblici reumatizma.

Istina, salicilni preparati koji vrijede kao specifična sredstva protiv svih reumatičnih oboljenja nemaju nikakvog efekta kod m. s. Međutim, mi znamo da su i u mnogim slučajevima »reumatičnih« oboljenja salicilni preparati bez ikakvog efekta. Možda su kod m. s. odnosi hemato-encefalične barijere toliko izmijenjeni da su salicilati ovdje nedjelo-

tvorni ili su, možda, neefikasni samo u onim slučajevima gdje je uslijed bolesti postao i suviše insuficijentan hipotalamo-hipofizarni kompleks. Ova druga hipoteza o insuficijenciji hipotalamo-hipofizarne regije mnogo je vjerovatnija, jer se slaže i sa savremenom koncepcijom reumatizma i ulogę diencefalona pri tome, kao i sa koncepcijom mehanizma djelovanja salicilata preko diencefalona.

Ispitujući ove odnose reumatizma i m. s. kod naših pacijenata, nama je prije svega palo u oči da se geografska rasprostranjenost m. s. uglavnom podudara sa rasprostranjenošću »reumatičnih« oboljenja. Ali produbljujući ova ispitivanja, palo nam je u oči da i reumatičari i bolesnici sa m. s. ne samo da potiču otprilike iz istih krajeva, nego i da po svom psihofizičkom profilu umnogome liče jedni drugima i da svi oni pokazuju mnoge »diencefalične« i pseudoneurastenične znake.

Posmatrani u jednoj istoriskoj perspektivi, krajevi iz kojih potiču naši bolesnici mahom su krajevi kroz koje su stoljećima prolazile najveće najezde i koji su vijekovima bili najviše izvrgnuti svim mogućim i nemogućim nevoljama i stradanjima. Još od antičkih vremena tim krajevima su prolazili glavni drumovi i nasilnici svih boja i dlaka nanosili su strah i trepet stanovnicima ovih krajeva. Ali, ne samo da su nasilnici prolazili nego su upravo ovi krajevi, kao stalna periferiska vojna oblast, bili vijekovima poprište najčešćih sukoba. I stoga nije čudo što su ljudi iz ovih krajeva i emocionalno na svoj način sklopljeni i usljed toga na svoj način reaguju i na razne nokse.

Ovaj istoriski momenat koji je u cijelom nizu generacija izazvao trajnu psihičku napetost usljed direktne ugroženosti života, čini nam se da je takođe od značaja i sigurno je sa svoje strane uticao na način reagovanja cijelog organizma. Ovim putem, čini nam se, da se može objasniti sve veći porast m. s. u svim zemljama poslije dva svjetska rata. Trajna psihička napetost, pored opšte izmjene metabolizma, bez sumnje izaziva i određeno pomjeranje akcionih struja u centralnom nervnom sistemu i ova pomjeranja sa svoje strane mogu da utiču kao jedan od značajnih faktora i na sam proces demijelinizacije.

U kakvoj konstelaciji faktora se javljaju jedanput »reumatična« oboljenja, a drugi put demijelinizaciona, mi, naravno, nismo u stanju da kažemo, ali posmatrajući naše bolesnike, čini nam se da su strah i trajna psihička napetost jedan od značajnih faktora u genezi svih ovih oboljenja.

U tu svrhu mi smo nedavno dali sugestije svojim saradnicima dr. Perinoviću i dr. Horvatu da pod ovim uglom ispituju »reumatične« lumboishialgije kod željezničara na željezničkoj relaciji Sarajevo—Dubrovnik. Na ovoj relaciji postoji naime jedan opasan dio pruge preko Ivan-Planine na kome vrše službu željezničari iz Konjica, dok je sva ostala relacija pruge manje-više u ravnici. U svom referatu koji su iznijeli na Kongresu željezničara u Dubrovniku 1955. g. oni su mogli statistički da ustanove da od lumboishialgije nesrazmjerno najviše strada grupa željezničara iz Konjica koji u stalnom strahu prolaze prugom preko Ivan Planine, dok se, recimo, nijedan radnik iz grupe koja radi samo na jednom mjestu u Bradini na pretovarivanju, — iako stalno u vlazi, ali bez životne opasnosti — nije nikada javio ljekaru radi nekog »reumatičnog oboljenja«.

Koji faktori izazivaju kvalitativni skok od »reumatičnog« oboljenja ka demijelinizacionom, ne može još da se sagleda, ali, čini nam se da taj put i mehanizam idu preko hipotalamo-hipofizarne regije.

### KLINIČKE SLIKE

Kao najkarakterističnije simptome m. s. Charchot je postavio svoj čuveni trijas: nistagmus, skandirajući govor i intencioni tremor. Ali tokom vremena i on sam, a još više drugi autori, kao što danas znamo, došli su do saznanja da se taj trijas nalazi samo u jednom malom procentu (10—15%) slučajeva, i to kod starih polisklerotičara. Mjesto klasičnog Charcotovog trijasa danas se obično uzima kao karakterističan drugi trijas, koji se javlja kod najvećeg broja bolesnika od m. s.: temporalno bljedilo papile, ugašeni trbušni refleksi i piramidalni znaci na donjim ekstremitetima.

Kao jedan od prvih znakova m. s. smatra se Neuritis retrobulbaris, koji može da se javi kao jedini simptom mnogo vremena prije svih ostalih znakova, i poslije izvjesnog vremena da potpuno iščezne, ostavljajući za sobom samo temporalno bljedilo papile i, eventualno, izvjesni stepen ambliopije. Istom kasnije, po pravilu, obično se javljaju ostali znaci m. s. Ovaj početak, tok i razvoj m. s. neki autori smatraju tipičnim za m. s. i postavljaju ga kao neprikosnovenu zakonitost toka ove bolesti (Kulenkampf, Haarr), tvrdeći da se prve promjene kod m. s. uvijek najprije odigravaju na opticus-u, a tek u idućem stadiumu da se javljaju ostali simptomi bolesti.

Međutim, na osnovu našeg kliničkog materijala, mi nismo mogli da steknemo takvo uvjerenje.

Naprotiv, kao što se to vidi iz tab. br. 9, početni simptomi kod naših bolesnika bili su u najvećem procentu slučajeva poremećaji senzibiliteta, i to u prvom redu parestezije i bolovi u raznim predjelima tijela. Ovi poremećaji senzibiliteta i bolovi javljaju se katkad nekoliko godina prije ostalih izrazitih simptoma m. s., tako da ih ljekari tretiraju pod najraznolikijim dijagnozama, najčešće kao mišićni reumatizam, ali i kao neuraastenije i hysterije. Stoga je većina naših bolesnika prošla prethodno kroz mnoge antireumatične procedure i razna banjska liječenja. Bolovi se često javljaju kao uporne glavobolje ili kao lumboishialgije ili kao nenosni bolovi u pojedinim grupama mišića, naročito u mišićima leđa i mišićima nogu. Međutim, ovi bolovi mogu da se jave i kao tipične okcipitalne ili trigeminusne neuralgije, kao kod naše jedne bolesnice kod koje su zbog toga vršene i nepotrebne hirurške intervencije. Ponekad se bolesnici tuže na bol i nenosnu napetost u mišićima leđa i nogu, i ta napetost može ponekad čak i objektivno da se opipa. Poremećaji senzibiliteta, nadalje, vrlo često se javljaju u obliku parestezija, kao bockanje, mravinjanje, a naročito kao povremena malaksalost, utrnutost i drvenastost u nogama. U ovakvim slučajevima poremećaja senzibiliteta mi smo, po pravilu, mogli objektivno da ustanovimo, prije svih ostalih znakova, fine poremećaje vibracionog senzibiliteta na stopalima, maleolima i tibiji. Stoga je vibraciona viljuška kod nas postala najneophodniji instrument u dijagnostici m. s. Od 202 naša bolesnika mi smo mogli u 95 slučajeva da ustanovimo da je bolest počela bolovima i parestezijama.

Međutim, pored parestezija i bolova, mogli smo da ustanovimo i neke druge rjeđe poremećaje senzibiliteta. Tako smo kod deset naših bolesnika ustanovili da su se prvi simptomi bolesti javili kao tzv. »décharge électrique«. Naime, pri sagibanju glave ili okretanju vrata bolesnici su kao prvi simptom doživljavali kao da im električna struja prolazi kroz ramena, ruke, noge ili ponekad i kroz cijelu polu tijela.

Ovaj fenomen nije nepoznat, ali je opisan kao velika rijetkost, a mi smo ga našli u naših bolesnika u 5% slučajeva kao početni simptom. Najvjerovatnije je da ovaj fenomen nastaje mehaničkim nadražajem senzibilnih puteva na mjestima gdje se nalaze ognjišta m. s., gdje dolazi do nepravilnih preskakanja i pražnjenja akcionih struja u oboljelim neuritima koji prolaze kroz ova ognjišta. U svakom slučaju ovaj fenomen, bar kod naših bolesnika, nije tako rijedak. U pet naših bolesnika imali smo i tipičnu astereognoziju kao početni simptom m. s. Astereognozija, koliko je nama poznato, vrlo je rijetka kod m. s., a pogotovo je rijetka kao početni simptom, i stoga želimo na ovom mjestu da skrenemo pažnju i na ovaj fenomen.

OSNOVNI SIMPTOMI MULTIPLE SCLEROSE			
	POČETNI SIMPTOMI	NAŠI SIMPTOMI	UKUPNO
<b>I. SENZIBILNI POREMEĆAJI</b>			
parestezije	49	9	
bolovi	46	19	
décharge électrique	10		
astereognozija	5		
gesta recurvata	5		
<b>SVUKA</b>	<b>115</b>	<b>28</b>	<b>143</b>
<b>II. POREMEĆAJI MOTORNI</b>			
diplopije	10	4	
porемеćaji govora	1	17	
apoplektiformni insulti	3	1	
ucerenostan simptoma	1	31	
epilepsia		9	
<b>SVUKA</b>	<b>16</b>	<b>62</b>	<b>78</b>
<b>III. POREMEĆAJI VIŠA</b>			
<b>IV. POREMEĆAJI GENERATIVNIH FUNKCIJA</b>			
konstrikcija	12		
porodaj	4	3	
inpotencija		0	
onjanzian		1	
<b>SVUKA</b>	<b>16</b>	<b>4</b>	<b>20</b>
<b>V. PSIHIČKI POREMEĆAJI</b>			
	12	13	25

Tab. 9  
Početni simptomi m. s.

D. M., domaćica, 21. god., iz Rajlovca. Razboljela se maja mjeseca 1953 g. sa trncima u lijevoj ruci i nozi, koji su za nekoliko dana zahvatili trup i ekstremitete sa neurotičnom glavoboljom u desnoj polovini glave i nesigurnim hodom. Deset dana poslije početka bolesti izgubila je snagu u šakama, prsti su postali nespretni, bezvoljno su se kretali, nije prepoznavala predmete koje drži u ruci. Dvadeset dana poslije početka bolesti trnjenje je nestalo, a nespretnost, nevoljni pokreti prstiju i astereognozija su i dalje ostali.

Pri prijemu objektivno neurološki konstatovana je smanjena gruba motorna snaga obje šake sa ataksijom, atetoidno-inkoordinisanim pokretima i astereognozijom; patološki pojačanim refleksima na donjim ekstremitetima, subklonusom i povremeno + Babinskijevim znakom. Na kostima ramenog pojasa vibracioni senzibilitet je bio oslabljen.

Na Benadon, Irgapirin, i roborirajuću terapiju u toku dva mjeseca na klinici ataksija i astereognozija su skoro iščezle, dok je lako zamaranje pri hodu i slabost u donjim ekstremitetima ostala.

Č. M., učenik, 19 god., iz Bos. Broda, razbolio se januara 1953 g. naglo, sa trnjenjem desne šake i desnog stopala koje se za nekoliko dana raširilo na trup, ekstremitete, vrat i lice, prsti desne ruke su se bezvoljno kretali, nije osjećao šta drži u ruci.

Poslije dvije nedjelje nastupile su smetnje vida. Navlačila mu se magla preko desnog oka. Istovremeno su se javile smetnje pri gutanju.

Objektivno neurološki: Horizontalni nistagmus pri pogledu u stranu, hipestezija u području sve tri grane n. V. desno, pareza desne polovine mekog nepca; smanjena gruba motorna snaga desne šake, hipotonija muskulature desne ruke, ataktično-atetoidni pokreti prstiju desne ruke i astereognozija desne šake; ugašeni trbušni refleksi, desna noga paretično-ataktična; hipestezija desne polovine sa oslabljenim vibracionim senzibilitetom desno. U toku tri mjeseca terapije (Euphilin, transfuzija krvi, Benadon, Irgapirin, Apelagrin) gruba motorna snaga desne šake se povratila, ataksija je iščezla, dok je astereognozija i pareza mekog nepca ostala.

Sa klinike je otpušten kao oporavljen.

P. D., kovač, 20 god., iz Purića. Razbolio se naglo avgusta 1953 god. sa utrnulošću lijeve ruke koja je poslije nekoliko dana postala slaba i njome nije prepoznao dodirnite predmete. Do prijema na kliniku razvijala se postepeno slabost i u lijevoj nozi, povremeno mu se navlačila magla na oči, osjećao je stezanje u lijevoj polovini grudnog koša, otežano je gutao i govorio kroz nos.

Neurološki: Horizontalni nistagmus, hipestezija u području sve tri grane n. V., pareza lijeve polovine mekog nepca. Lijeva ruka smanjene grube motorne snage, hipotonična, sa pojačanim tetivnim refleksima, atetoidno-ataktičkim pokretima prstiju i astereognozijom. Trbušni refleksi sa lijeve strane oslabljeni. Lijeva noga smanjene grube motorne snage, hipotonične muskulature, pojačanih refleksa, ataktična hipetezija cijele lijeve polovine za sve kvalitete.

U toku dvomjesečne terapije (Irgapirin, Aneurin, Benadon, Endojodin, Penicilin) gruba motorna snaga lijeve šake se znatno popravila, dok je ataksija i astereognozija ostala.

B. N., službenica, 25 god., iz Doboja. Razboljela se februara 1953 g. sa trnjenjem u desnoj potkoljenici, a zatim i u lijevoj i slabošću u nogama. Poslije nekoliko dana utrnula je i desna ruka, nije raspoznavala predmete koje drži, naročito u desnoj ruci.

Neurološki: Horizontalni nistagmus, oslabljena gruba motorna snaga obje šake sa astereognozijom, ugašeni trbušni refleksi, ataktičan hod sa patološki pojačanim refleksima na donjim ekstremitetima i povremenim + Babinskim obostrano. Vibracioni senzibilitet snižen u desnoj ruci i donjim ekstremitetima. U likvoru lagana pleocitoza. Na fundus dekolozacija temporalnog dijela obje papile.

U toku dvomjesečne terapije astereognozija nije iščezla, stanje na donjim ekstremitetima se popravilo, javile su se prolazne diplopije sa utrnulošću jezika i dizartričnim smetnjama, koje su takode iščezle.

Aprila 1954. g. otpuštena je sa klinike kao oporavljena. Juna 1954 g. poslije Sectio Cezarea, stanje se pogoršalo sa diplopijama, prolaznim trnjenjem u lijevoj ruci i nozi, a zatim u desnoj ruci i nozi.

Avgusta 1955 g. je ponovo primljena na kliniku. Ovoga puta astereognozije nije bilo.

B. M., službenik, 24 g., iz Sarajeva, razbolio se naglo 16. aprila 1956 g. na fudbalskoj utakmici. U momentu navijačke uzbuđenosti naglo je digao ruku i osjetio je iznenada klonulost u njoj. Sutradan je osjetio slabost lijeve noge, pri hodu ju je vukao, a kad se oslanjao na nju, prolazili bi ga trnci. Na kliniku je primljen istoga dana.

Neurološki: Hipalgezija lijeve polovine lica, pareza n. facialis desno, diskretno skretanje jezika u lijevo. Lijeva ruka motorno slaba sa ataksijom i astereognozijom. Trbušni refleksi lijevo ugašeni. Lijeva noga spastično-ataktično-paretična. Poslije dvije transfuzije krvi motorika lijeve ruke i noge se kompletno reparirala, ataktičke smetnje i astereognozija su se znatno smanjile.

Otpušten je sa klinike kao oporavljen.

U svim ovim slučajevima astereognozije bolest je počela naglo apoplektiformno, tako da smo uvijek imali utisak o iznenadnim vazospazmima moždanih krvnih sudova i u svim slučajevima primijenili smo eufilin i druga vazodilatatorna sredstva. Interesantna je činjenica da su u ovim apoplektiformnim slučajevima vazodilatatorna sredstva bila zaista efikasna, a kad smo ih primjenjivali u drugim oblicima m. s., nismo vidjeli nikakvih znatnih uspjeha.

Da li bi u ovakvim apoplektiformnim slučajevima m. s. trebalo uzeti kao najvjerovatnije tumačenje Putnamovu teoriju tromboze moždanih vena, ostavljamo kao otvoreno pitanje, jer po nastanku, toku i reaganju na vazodilatatorna sredstva, ova nam se hipoteza ipak donekle nameće kao vjerovatna. Međutim, ovi slučajevi mogli bi se protumačiti i naglim propagiranjem polisklerostičnog procesa, analogno apoplektiformnim napadima kod progresivne paralize.

Najzad, u ovoj grupi senzibilnih poremećaja treba da istaknemo još jednu rijetku vrstu poremećaja koju smo primijetili među našim bolesnicima u kasnijim stadijima bolesti. To je grupa od pet bolesnika sa genu-recurvatum. Naime, kod paraparetične forme m. s. koja je i među našim bolesnicima najčešća (96%) u pet slučajeva razvio se genu recurvatum i paretičnoataktični hod kao kod tabesa. Ilustracije radi navešćemo neke slučajeve.

D. D., 36 god., domaćica, iz Mostara. Na kliniku je primljena marta 1948 g. Devet godina prije prijema na kliniku osjetila je utrnulost u desnoj polovini grudi, a četiri godine poslije toga slabost u nogama. U toku trudnoće 1945 g. stanje joj se pogoršalo. Zbog spastične parapareze i smetnja pri mokrenju liječena je 49 dana u bolnici u Mostaru. Stanje se nije popravilo. Dolazi na kliniku zbog jako otežalog hoda.

Neurološki: Horizontalni nistagmus, intencioni tremor na gornjim ekstremitetima. Na donjim ekstremitetima spastično-flakcidna parapareza sa promjenljivim tonusom, tetivni refleksi obostrano pojačani, Babinski obostrano +, Oppenheim naznačen. Hod spor i lagan, jako otežan, više ataktičan nego spastičan. Genu recurvatum obostrano.

Trbušni refleksi ugašeni. WaR u krvi i likvoru negativan.

U toku terapije implantacijom nervnog tkiva nastupilo je prolazno pogoršanje. Na Chinin, Irgapirin i roborativnu terapiju se postepeno oporavlja, hod je postao nešto bolji.

B. V., radnik, 27 god., iz Busovače. Na kliniku je primljen 28 jula 1952 g. razbolio se dvije godine prije toga sa slabošću u obje noge, otežalim hodom, bolovima u nogama, utrnulošću. Povremeno je vidio dvostruko i mutno.

Neurološki: Horizontalan nistagmus, ugašeni trbušni refleksi, hod spastično-ataktičan, nesiguran, pri stajanju genu recurvatum, jače lijevo. Tonus, na donjim ekstremitetima promjenljiv, kombinovan spastično flakcidan, tetivni refleksi patološki pojačani, Babinski, Rosolimo obostrano +, serološke reakcije u krvi i likvoru negativne.

Na fundusu temporalno bljediło papila. Vidno polje koncentrično suženo. U toku liječenja roborativnom terapijom i transfuzijama krvi bolovi u nogama su iščezli, dok je ostali nalaz ostao nepromijenjen.

U ovim našim slučajevima sa genu recurvatum treba naročito podvući da tip pareze donjih ekstremiteta nije bio čisto piramidalan, nego da je u isto vrijeme bio i spastičan i flakcidan, te da su se pri pasivnom savijanju javljale faze pojačanog otpora koje su se smjenjivale sa flakcidnim fazama, tako da su mišići jednom imponovali kao hipertonični, a zatim odmah kao hipotonični. Čak u dva slučaja hipotonija je bila znatno izraženija od hipertonije mišića.

U interpretaciji ovih slučajeva treba istaknuti da je Lhermitte prvi ukazao da se proces demijelinizacije kod m. s. ne odigrava samo u postraničnim i prednjim dijelovima kičmene moždine nego da zahvata i korjenove pri njihovom izlazu iz kičmene moždine. On je otkrio sklerotične promjene na cerebralnim živcima, korjenovima, pa i na perifernim nervima. Sklerotična oboljenja korjenova ustanovili su između ostalih Gagel, Hallervorden i Schaltenbrand.

U tumačenju pojave genu recurvatum kod naših bolesnika izgleda nam najprirodnije da se kod piramidarnih lezija nalaze istovremeno i ognjišta u predjelu zadnjih korjenova usljed čega je, kao i kod tabesa, narušeno toniziranje ćelija prednjih rogova i kao posljedica toga pojava hipotonije. Za razliku od tabesa, gdje se javlja samo hipotonija, kod naših bolesnika mogli smo, pri pasivnom savijanju koljena, da ustanovimo naizmjenično smjenjivanje hipotonije i hipertonije mišića. Ovo naizmjenično smjenjivanje može se objasniti činjenicom da kroz sklerotična ognjišta zadnjih korjenova prolaze oboljeli, ali mahom očuvani neuriti, a da se preko njih kao takvih može povremeno da uspostavi i adekvatno toniziranje ćelija prednjega roga, koje u tom momentu, uslijed istovremene piramidarne lezije, reaguju hipertonično.

Zašto se ipak, među bolesnicima iz naših krajeva javlja u tolikom broju genu recurvatum, teško je objasniti, ali možda nije daleko od pameti ako pomislimo na silna pješaćenja i tjelesne napore koje podnose ljudi naših krajeva — kao na jedan od značajnih faktora u nastajanju ove vrste poremećaja.

Drugu grupu po brojnosti među našim bolesnicima predstavljaju poremećaji motorike kao početni znaci m. s. Ove poremećaje smo našli u 53 slučaja kod naših bolesnika, kao što se to vidi iz tab. br. 9 Bolesnici se mahom tuže da su najprije osjetili slabost, nemoć i nesigurnost pri hodu i drugim pokretima. Ove teškoće su u početku bolesti obično prolazile kada bi bolesnici duže vremena mirovali i odmarali se, a ponovo bi se javile pri dužem pješaćenju i tjelesnim naporima. U kasnijim stadijima, poslije nekoliko eksacerbacija i remisija, te su pojave ostale

trajne. U takvim slučajevima, naravno, mogli smo uvijek da ustanovimo i objektivno piramidalne znake i fine poremećaje vibracionog senzibiliteta.

Kao rjeđe početne monosimptomatske poremećaje motorike mogli smo da ustanovimo da je kod deset bolesnika bolest počela sa diplopijama, kod tri bolesnika sa apoplektiformnim insultom, kod jednog s poremećajem sfinktera, kod jednog s poremećajem govora, a kod devet sa epi-napadima Jacksonovog tipa.

Tek na trećem mjestu po brojnosti mogli smo da ustanovimo u naših bolesnika poremećaje vida kao početne simptome bolesti iako smo baš u tome pravcu vršili uvijek detaljnija ispitivanja. Simptomi su, po pravilu, bili: treperenje pred očima, zamagljen vid, povremena sljepoća. Objektivno: Edem papile, temporalno bljedilo kao znaci promjena vidnoga nerva.

Zašto se retrobularni neuritis i poremećaji vida kao početni znaci m. s. u našim krajevima javljaju rjeđe nego u ostalim zemljama, čini nam se da bi se moglo objasniti činjenicom da su naši bolesnici većinom nepismeni ili polupismeni i da u svojim svakidašnjim zanimanjima ne naprežu naročito mnogo svoj vid, tako da im on duže vremena ostaje pošteđen i sačuvan.

Po toj analogiji funkcionalne opterećenosti, naši bolesnici mnogo češće ispoljavaju kao početne znake poremećaje senzibiliteta i motiliteta za to što su, po načinu svoga života, stoljećima daleko više izvrgnuti tjelesnim naporima, kao i psihičkim insultima, nego što je to slučaj u drugim zemljama.

U četvrtu grupu svrstali smo slučajeve sa poremećajima generativne sfere. U ovoj grupi mogli smo kod žena da ustanovimo da su se u dvanaest slučajeva pojavili poremećaji menstruacije kao prvi znaci bolesti. Što se tiče uticaja porođaja na razvoj i tok m. s., o čemu se u literaturi često raspravlja, mi smo kod naših 99 bolesnica mogli da ustanovimo da je svega kod četiri slučaja porođaj provocirao bolest, a u tri druga slučaja da se stanje bolesti usljed porođaja pogoršalo, dok u svim ostalim slučajevima porođaj nije imao nikakvog naročitog uticaja na bolest. Kod muškaraca mogli smo samo u kasnijim stadijima bolesti da ustanovimo da se u šest slučajeva pojavila impotencija, a u jednom slučaju prijapizam.

Najzad, u petu grupu svrstali smo slučajeve kod kojih su se psihički poremećaji javili kao početni simptomi.

Obično se tvrdi da su psihičke promjene kao inicijali simptomi m. s. vrlo rijetki. Međutim, u našem kliničkom materijalu mogli smo sa sigurnošću da ustanovimo da su se psihičke promjene javile znatno prije svih ostalih znakova ove bolesti, i to u deset slučajeva, ili u pet otsto svih naših bolesnika. Kod ovih bolesnika po pravilu se javljala izrazita afektivna labilnost, lako zamaranje, naročito pri intelektualnom radu, sužavanje svih interesovanja samo na svoju sopstvenu ličnost, ponekad sa pseudološkim interpretacijama, znatno opadanje sposobnosti koncentracije i izraziti pad kritičkih sposobnosti. Pored toga, obično su se javljale glavobolje, nesаницe, palpitacije, ekstrasistolije i vazomotorna labilnost, ponekad poremećaj funkcije varenja sa upornim ospitacijama,

odnosno povremenim profuznim prolivima. Zbog svojih pseudoneurasteničkih teškoća ovi polisklerotičari su dugo vremena tretirani kao neurastenici ili histerici, dok se najzad kod njih nisu ustanovili neurološki znaci m. s. i bolest se nastavila dalje da razvija svojim tokom.

V. S., 22 godine, student iz Titograda.

Na kliniku je primljena 7 juna 1949 g. zbog lakog zamaranja i izvrtanja stopala pri hodu.

Dvije godine prije prijema postala je bez ikakvog razloga mrzovoljna, neuredna, razdražljiva, nije mogla da uči, teško se koncentrisala i brzo se zamerala. Istovremeno su menstruacije postale neuredne, praćene bolovima i pogoršanjem raspoloženja. Prije godinu dana je kratko vrijeme slabo vidjela, kao kroz sito, a povremeno joj se činilo kao da joj na trepavicama vise kolutovi raznih boja. To je trajalo nekoliko mjeseci, pa je spontano iščezlo. Prije šest mjeseci počela je da se brzo i lako zamara pri hodu i da joj noge često klecaju u koljenima i izvrću se u stopalu.

Pri prijemu na kliniku imala je horizontalni nistagmus pri pogledu ustranu, usporen, lako skandirajući govor. Tonus lijeve ruke bio je snižen, motorna snaga smanjena sa dizdijadohokinezom i lakim intencionim tremorom. Trbušni refleksi ugašeni. Tonus na donjim ekstremitetima snižen, gruba motorna snaga oslabljena, refleksi ugašeni. Vibracioni senzibilitet na lijevoj ruci i donjim ekstremitetima je smanjen. Romberg +.

Serološke reakcije u krvi i likvoru negativne. Na fundusu dekoloracija temporalnih polovina papila.

Psihički izrazito afektivno labilna, egoistična, sukobljava se sa osobljem i bolesnicima, nedovoljno kritična.

Na roborativnu i insulinsku terapiju se tjelesno popravlja, postala je afektivno stabilnija i psihički sredenija, dok je neurološki nalaz ostao nepromijenjen.

D. I., službenik, 30 god., iz Bos. Dubice.

Na kliniku je primljen 10 maja 1951 g. sa uputnom dijagnozom neurastenija. Starija sestra liječena od sclerosis multiplex.

Posljednjih nekoliko godina je razdražljiv, netrpeljiv, zaboravan, pati od glavobolje i nesаницe, drhte mu ruke kada se uzbuđi.

Objektivno neurološki: povišeni tonus, hiperrefleksija i intencioni tremor na gornjim ekstremitetima, ugašeni trbušni refleksi, umjerena pleocitoza u likvoru sa negativnim serološkim reakcijama.

Na roborirajuću terapiju i transfuziju psihičko stanje se znatno popravilo. Otpušten je sa klinike kao oporavljen. Tri mjeseca po otpustu osjećao se dobro, zatim se stanje pogoršalo sa istom pseudoneurasteničnom slikom kao pri prvom prijemu i nekim neodređenim parestezijama u donjim ekstremitetima.

Na kliniku je primljen po drugi put 5.III.1952 g.

Neurološki: Nistagmoidni nemir pri pogledu ustranu, zbrisane nazolabijalne brazde, intencioni tremor na gornjim ekstremitetima, ugašeni trbušni refleksi. Hod spastično-ataktičan. Tonus na donjim ekstremitetima pojačan, refleksi patološki pojačani, klonični. Babinski + lijevo. Vibracioni senzibilitet na donjim ekstremitetima smanjen.

Psihički: afektivno labilan, razdražljiv, nekritičan. Na roborativnu terapiju i dvije transfuzije krvi pseudoneurastenična simptomatologija je postala manje izražena, spastično ataktični sindrom na donjim ekstremitetima je popustio. Otpušten je sa klinike kao oporavljen.

Š. N., nastavnik, 24 god., iz Sarajeva.

Na kliniku je primljena marta 1952 g. sa uputnom dijagnozom Dystonia neurocirculatoria.

U jesen 1952 g. ležala je na internoj klinici pod istom dijagnozom zbog povremene opstipacije i proliva, znojenja, bolova u zglobovima, lakog zamaranja i promjenljivog raspoloženja. Poslije otpuštanja sa interne klinike liječi se i dalje ambulantno, žali se na vrtoglavicu, povremeno povraća. 6.III.

ne može da ustane iz postelje poslije jednog žestokog sukoba familijarne prirode. 11.III. ima diplopije, smetnje pri mokrenju.

15.III. primljena je na kliniku sa slikom teatralne psihoneurotične abazije, plačljivošću, razdražljivošću i mnogobrojnim tegobama.

Međutim, objektivno neurološki je naden horizontalni nistagmus pri pogledu u obje strane, diplopije, hiperrefleksija sa povišenim tonusom i ataksijom na gornjim i donjim ekstremitetima, ugašeni trbušni refleksi.

Serološke reakcije u krvi i likvoru su bile negativne. Vid na lijevom oku smanjen na 6/36.

Na roborativnu terapiju i dvije transfuzije krvi trgnula se iz postelje i počela da hoda spastično povlačeći obje noge. Diplopije su iščezle, dok su nistagmus, ugašeni trbušni refleksi i spasticitet sa hiperrefleksijom i dalje ostali. Psihičko stanje se popravilo. Sa klinike je otpuštena kao oporavljena.

L. S., šofer, 31 god., iz Sarajeva.

Na kliniku je primljen 7 juna 1956 g. u psihomotornom uzbuđenju. Neprestano govori povišenim tonom, svađa se sa osobljem, ne dozvoljava da mu se uzme krv za analize, bolesnicima priča fantastično-pseudološke događaje, osoblje tužaka, potpuno je nekritičan. Na pregledu se drži neozbiljno, ne izvršava naloge, pod izgovorom da je nervozan, slabo spava, nema apetita, izjavljuje da ga ništa ne boli, te nije potrebno da bude pregledan.

Objektivno neurološki: horizontalni nistagmus pri pogledu nagore i u obje strane, laka pareza desne donje grane n. facialis-a, tonus na gornjim ekstremitetima povišen, refleksi patološki pojačani, lijevo više nego desno, trbušni refleksi ugašeni, tonus na donjim ekstremitetima povišen, sa patološki pojačanim refleksima, lijevo više nego desno. Romberg +.

Sa klinike je otišao samovoljno, bez otpusnice, ne obavijestivši nikoga, sutradan po prijemu.

Poslije osam dana dolazi sam, bez uputnice, i zahtijeva prijem. Neurološki i psihički daje istu sliku kao pri prvom prijemu. U toku davanja transfuzije skače sa postelje sa iglom u veni, sasvim se nekritično ponaša. Poslije dva dana boravka na klinici napušta kliniku uprkos savjetu da to ne čini.

Osim ovih pseudoneurasteničnih poremećaja kao početnih simptoma naravno, mogli smo kod starijih bolesnika da ustanovimo i sve ostale poznate promjene cjelokupne ličnosti sve do potpune demencije i slika sličnih Korzakovljevom sindromu. Izrazito psihotičnih slika imali smo svega u dva slučaja, gdje se u kasnijem stadiju bolesti razvila izrazita kverulantsko-paranoidna klinička slika.

S. P., učenik, 23 god., iz sela Ortiješ, srez Mostar.

Na kliniku je primljen 25.VIII.1947 g. Ujesen 1946 g. je počeo da se lako zamara, noge su mu klecale pri hodu i »otvrdnule«, zbog toga je demobilisan iz armije. Stanje se postepeno pogoršavalo, a dva mjeseca prije prijema na kliniku primijetio je slabost ruku i vida.

Neurološki: Nistagmoidni nemir pri pokretu ustranu, pareza desne gornje grane n. facialis, usporen, skandirajući govor, oslabljena gruba motorna snaga na gornjim ekstremitetima sa povišenim tonusom i jakim intencioniranim tremorom, hod spastično-paretičan, na širokoj bazi, moguće samo uz tuđu pomoć, tonus povišen, refleksi patološki pojačani sa pozitivnim Babinskijevim znakom i klonusom stopala. Romberg jako pozitivan. Trbušni refleksi ugašeni.

Psihički: Uglavnom euforičan, dementan, nekritičan, sa povremenim nastupima nezadovoljstva i razdražljivosti, paranoidno-kverulantskim stavom u odnosu na ljekare, mnogobrojnim pismenim žalbama Maršalatu i drugim visokim forumima.

U toku dva boravka na klinici od 1947 g. do 1952 g. uz svu savremenu terapiju spastična parapareza je progredirala (sa povremeno kratkotrajnim neznatnim poboljšanjima) do potpune paraplegije, a tremor se do te mjere pojačao da nije bio u stanju da se sam hrani.

D. M., službenik, 34 god. iz Sarajeva.

Na kliniku je primljena 21. IV. 1949 g. Bolesnica je u djetinjstvu imala težak rahitis zbog koga je prohodala u petoj godini, a pošla je u školu sa 10 godina. Još u sedmom razredu gimnazije je primijetila da joj se desna ruka pri pisanju brzo zamara. Prije godinu dana dobila je bolove u desnoj podlaktici, nesanicu, uznemirenost i razdražljivost. Dolazi na kliniku zbog slabosti u nogama.

Neurološki: Nistagmoidni nemir pri pogledu ustranu, dizartrija, ugašeni trbušni refleksi, spastična parapareza sa patološki jako pojačanim refleksima, klonusom patele i stopala i + Babinskijevim znakom obostrano.

Serološke reakcije u krvi i likvoru negativne. Vid na oba oka smanjen sa temporalnim bljedilom papila.

Psihički: nekritična, razdražljiva, paranoidna u odnosu na ljekara i osoblje, sa kverulantskim crtama (piše tužbe višim forumima) Za pet i po mjeseci terapije svim savremenim sredstvima neurološki nalaz je lagano progredirao, a psihičko stanje se pogoršavalo, te je boravak na neurološkom odjeljenju postao nemoguć. Otpuštena je sa klinike kao neizlječena.

G. H., službenica, 32 god. iz Sarajeva.

Na kliniku je primljena 10 aprila 1952 g. Bolest je počela naglo, četiri dana poslije majčine smrti sa gubitkom svijesti, parestezijama u lijevoj polovini tijela i slabim vidom na desnom oku. Pri prijemu na kliniku utvrđen je horizontalni nistagmus pri pogledu u obe strane, intencioni tremor, ugašeni trbušni refleksi i nesiguran teturav hod, spastično-ataksično paretičan, sa patološki pojačanim refleksima.

Poslije transfuzije krvi stanje se nešto popravilo. Otpuštena je kao oporavljena

Poslije tri mjeseca dolazi ponovo na kliniku sa glavoboljama, otežanim govorom i gutanjem, pojačanim intencionim tremorom, plačljiva, dementna, zapuštene spoljašnosti, nepokretna. Na roborativnu terapiju i Insulin se objektivno poboljšala, počela da hoda. Otpuštena je kao oporavljena.

Poslije godinu dana dolazi po treći put na kliniku sa parestezijama na cijelom tijelu, bolovima u rukama i stezanjem u grudima. Plačljiva je, pri govoru se krevelji i grimasira, vrlo neuredna, neprijatne spoljašnosti. Ne hoda, mada može. Poslije nekoliko faradizacija počela je da hoda. Otpuštena je kao somatski oporavljena, psihički nepromijenjena.

Poslije četiri mjeseca, marta 1954 g., dopremljena je kolima za hitnu pomoć pod Dg. Tentamen suicidi, Psychosis Neposredno pred prijem lutala je oko Miljacke, ulazila u vodu, a zatim se mokra kretala po gradu, gdje su je sreli neki poznanici i dopremili je u stanicu hitne pomoći.

Bolesnica je dementna, nekritična, plačljiva, žali se na različite tegobe, uglavnom na parestezije.

Objektivno neurološki: nistagmoidni nemir pri pogledu u desnu stranu. govor bez prepreka. Tonus muskulature difuzno pojačan, refleksi na gornjim i donjim ekstremitetima patološki pojačani, trbušni refleksi ugašeni. Intencioni tremor.

Ovi naši slučajevi, čini nam se, još jače potkrepljuje pretpostavku da se kod polisklerotičara uvijek radi o jednoj opštoj neuropatskoj predispoziciji na kojoj se bazi, pod odgovarajućom konstelacijom faktora, razvija m. s. Kako kod ovih bolesnika, po pravilu, nalazimo i kliničke znake, kao i laboratoriske nalaze koji govore za disfunkciju neurovegetativnog i endokrinog sistema, vrlo je vjerovatno da u nastajanju m. s. presudnu ulogu igra diencefalo-hipofizarna regija.

#### Rjeđi slučajevi m. s.

Da bismo upotpunili kliničku sliku naših bolesnika, smatrali smo potrebnim da navedemo i neke slučajeve kod kojih se m. s. javila pod posebnom konstelacijom faktora.

Tako smo u četiri slučaja mogli da ustanovimo da se m. s. nadovezala na udar električnom strujom, a u jednom slučaju bolesnik je pretrpio električni udar u djetinjstvu. U literaturi su, istina, opisani slučajevi gdje su se poslije udara električnom strujom razvile kliničke slike analogne slikama m. s., ali mnogi autori ove slike izuzimaju i ne uvrštavaju ih u polisklerotična oboljenja. Mi, istina, nismo imali prilike da vidimo autopsiju nijednog ovakog slučaja, ali prema kliničkoj slici i toku bolesti u slučajevima naših bolesnika nismo mogli da ih odvojimo od tipičnih kliničkih slika m. s.

R. A., električar, 42 godine, iz Sarajeva .

Primljen na kliniku 20 juna 1952 g Dvije godine prije prijema na kliniku »uhvatila ga je struja« na radu, pao je sa merdevina i povrijedio kičmu i glavu. Tri mjeseca poslije toga osjetio je kratkotrajno strujanje kroz kičmu i ekstremitete pri naglom savijanju glave i bolove u listovima. Poslije nekoliko mjeseci ove tegobe su spontano iščesle.

Četiri mjeseca prije prijema dobio je ponovo bolove u potkoljenicama i trnjenje, zbog čega i dolazi na kliniku. Poslije dva dana napušta kliniku samovoljno, jer ne pristaje na lumbalnu punkciju i druga ispitivanja.

Poslije šest mjeseci dolazi ponovo na kliniku. Četiri mjeseca je bio bez ikakvih tegoba, a zatim se stanje pogoršalo sa slabošću u nogama, nesigurnošću, parestezijama i otežanim govorom. Objektivno neurološki konstatovan je horizontalni nistagmus pri pogledu ustranu, dizartrične smetnje, motorna slabost desne ruke sa intencionim tremorom i disdijadohokinezom, ugašeni trbušni refleksi, spastična parapareza donjih ekstremiteta, jače izražena sa desne strane, sa patološki pojačanim refleksima i pozitivnim Babinskim.

Na očnom dnu je nađeno temporalno bljedilo papile. U likvoru laka pleocitoza sa ispadom na početku krivulje Goldsol i negativnim serološkim reakcijama.

Na roborativnu terapiju, Euphillin i transfuzije krvi došlo je do prolaznog poboljšanja motorne snage desne ruke i hoda Otpušten je sa klinike kao neizlječen.

V. I., električar, 26 god., iz Pljevlja.

Primljen je na kliniku 22. XII. 1955 g. U službi je više puta doživio manje udare strujom. Šest mjeseci prije dolaska na kliniku imao je prolazno trnjenje u prstima desne ruke. Decembra 1955 g poslije jednog napornog pješaćenja sutradan se probudio sa utrnulošću lijeve polovine tijela, a poslije nekoliko dana i desne. Oko stomaka i grudi ga je stezalo. Poslije deset dana su simptomi iščezli u ostalim dijelovima, samo je lijeva ruka ostala utrnuta i nesigurna, a stezanje u lijevoj polovini grudi se pojačalo.

Objektivno neurološki: Motorna slabost lijeve ruke. Klavierspulfinger fenomen obostrano, intencioni tremor, Babinski desno +, vibraciona anestezija lijeve šake, hiperstezija lijeve ruke i anestezija oba koljena, taktilna astereognozija lijeve šake, osjećaj položaja tijela ugašen u lijevoj šaci.

U likvoru Pandy +, ispad u početnom dijelu krivulje Goldsol, negativne serološke reakcije. Poslije lumbalne punkcije ima décharge électrique pri svakom pokretu glave naprijed.

U toku terapije parestezije i astereognozija su nestali, motorna snaga lijeve ruke se popravila a Klavierspielfinger fenomen je manje izražen.

Otpušten je kao oporavljen.

V P., 34 god., radnik iz Zenice.

Na kliniku je primljen 6 juna 1956 g. Na radu je doživio jedanput udar strujom. 1954 g. je pretrpio težu traumu sa prelomom desnog femur-a i povredom lijevog stopala. Razbolio se marta 1956 g. sa parestezijama na koži ramena. Aprila je osjetio décharge électrique u donjem dijelu kičme i nogama. Povremeno ima navlačenje mraka preko očiju.

Neurološki: horizontalni nistagmus pri pogledu ustranu. Intencioni tremor lijevom rukom. Oslabljeni trbušni refleksi desno, vibraciona hipestezija na donjim ekstremitetima i desnoj šaci

Poslije dvije transfuzije décharge je postao rjeđi i slabijeg intenziteta. Smetnje vida su iščezle.

Otpušten je sa klinike kao oporavljen.

Na osnovu naših iskustava, a u vezi sa ovim slučajevima, nama se nameće pretpostavka da i u nastajanju m. s. dolazi na raznim mjestima do nepravilnog pražnjenja akcionih struja u centralnom nervnom sistemu i da je i to jedan od značajnih faktora koji propagira bolest. Možda će nas EEG studije u tom pravcu izvesti na pravi put i pružiti nam pravu sliku stvari.

Između naših bolesnika izdvojili smo četiri slučaja gdje su razne intoksikacije odigrale značajnu ulogu nastajanja bolesti.

U dva slučaja m. s. se javila neposredno poslije intoksikacije, i to u jednom slučaju poslije intoksikacije naftom, a u drugom slučaju poslije intoksikacije trinitrotoluolom. Oba slučaja skiciraćemo ukratko na ovom mjestu.

V. G., šofer, 29 god. iz Zenice.

Na kliniku je primljen 14 maja 1952 g.

Razbolio se 1950 god. naglo, neposredno poslije rada sa motorom na naftu, sa vestibularnim smetnjama, utrnulošću cijeloga tijela i slabošću u nogama. Mjesec dana poslije toga nije mogao da hoda zbog vrtoglavice i povremenog navlačenja mraka na oči. Kasnije se stanje nešto popravilo, te su vestibularne smetnje iščezle i utrnulost desne polovine trupa, dok je dobio bolove u lijevoj polovini glave.

Neurološki: Horizontalno rotatorni nistagmus pri pogledu ustranu. Slabost lijeve ruke sa patološki pojačanim refleksima, intencionim tremorom i disdijadahokinezom. Trbušni refleksi oslabljeni, brzo se iscrpljuju. Hod spastično hemiparetičan lijevo, sa patološki pojačanim refleksima i klonusom stopala. Romberg +.

U toku terapije roboransima, transfuzijama krvi, Acetylcholinom, Chini- nom- hemipareza se reparirala (imao je niz Jackson-epi napada na lijevoj strani), vrtoglavice su prestale, dok je utrnulost lica i lijeve polovine trupa i lijevih ekstremiteta ostala. Razlika u motornoj snazi i refleksima između lijeve i desne strane postala je neznatna.

Kao što se u ovom slučaju vidi, bolest se neposredno nadovezala poslije rada na motoru s naftom. U anamnezi nismo mogli otkriti nikakvih znakova akutnog trovanja ugljen monoksidom. Prvi znaci bolesti pojavili su se pet dana poslije rada na motoru. Pa ipak, iako nije ispitivana slika hemoglobina, možemo pretpostaviti da se u ovom slučaju radilo o intoksikaciji ugljenim monoksidom, na koju se neposredno nadovezala klinička slika m. s.

Meyer je, istina, još 1928 g. uspio trovanjem sa CO da kod eksperimentalnih životinja izazove ognjišta demijelinizacije u CNS, čime se kasnije i Putnam koristio u svojim eksperimentima. Međutim, mnogi autori su skloni da kliničke slike nastale poslije trovanja sa CO ne priznaju kao slike m. s. Prema našim dosadašnjim iskustvima mi ne bismo mogli da se složimo s ovakvim gledanjem, jer poslije detaljnih ispitivanja desetina i desetina trovanika sa CO u Željezarama u Zenici i Varešu (koje smo vršili zajedno sa dr M. Branislavljevićem u toku posljednje tri godine i čiji će rezultati biti objavljeni na drugom mjestu), mi nismo mogli da ustanovimo kliničke slike analogne m. s., nego naprotiv, te su slike, po pravilu, uvijek pokazivale određeni parkinsonistički sindrom.

Stoga u ovom našem, kao i u sličnim slučajevima, smatramo da je CO bio samo »agent provocateur« koji je na bazi ranije opšte predispozicije izazvao pravu m. s.

Drugi slučaj odnosi se na intoksikaciju trinitrotoluolom.

I. M., 36 god., radnica iz Nevesinja,

Na kliniku je primljena 27. XII. 1956 g. U šesnaestoj godini je preležala trbušni tifus. U dvadeset šestoj godini je preležala žuticu. Od 1947 g. radi na eksplozivu (trinitrotoluol). Razboljela se prije tri godine sa povraćanjem, glavoboljom, trnjenjem ruku i tabana, grčevima u mišićima potkoljenice. Pri hodu je posrtala kao pijana, a mrak joj se često navlačio na oči i povremeno je imala diplopije. Slabost nogu, naročito lijeve, postepeno se pojačavala, te je zbog toga penzionisana.

Neurološki nalaz: horizontalni nistagmus pri pogledu udesno, govor monoton, bez modulacije, pomalo nazoniran sa lakim dizartričnim smetnjama. intencionni tremor na gornjim ekstremitetima, trbušni refleksi ugašeni, hod spastično hemiparetičan, sa povlačenjem lijeve noge, tonus obostrano pojačan sa patološki pojačanim refleksima, koji su življi lijevo i subklonusom desno. Hipestezija lijeve noge do ingvinalne regije. Psihički izrazito dementna, nekritična, euforična.

Oftalmološki nalaz i likvor negativni.

Sa klinike je otpuštena u istom stanju kao neizliječena.

U ovom slučaju, pored podataka iz porodične anamneze da majku bole noge već dvadeset godina, treba podvući činjenicu da je bolesnica preboljela hepatitis prije stupanja na posljednje radno mjesto. Na poslu gdje je dolazila u dodir sa trinitrotoluolom radila je pet godina i tada su se istom počeli javljati znaci m. s., zbog čega je najzad penzionisana. Intoksikacija trotilom u prvom redu se odražava na poremećaje funkcije jetre, a naša je bolesnica stupila u dodir sa trotilom već sa insuficijentnom jetrom poslije preboljelog hepatita. U toku godina, uslijed hroničnog trovanja trotilom, razvila se slika m. s. sa teškom demencijom i Korzakovljevim sindromom koji su u tolikoj mjeri bili izraženi da smo podatke o bolesti morali da prikupljamo od rodbine.

Ovaj slučaj polisklerotične kliničke slike koji se razvio pod uticajem hroničnog trovanja trinitrotoluolom ističemo na ovom mjestu naročito zbog toga što nam nije poznato da je u literaturi igdje opisan sličan nalaz. Osim toga, ovaj slučaj, čini nam se, još jednom potvrđuje značaj odnosa jetre i diencifalona u procesu demijelinizacije.

U druga dva slučaja mogli smo anamnestički da ustanovimo da se intoksikacija odigrala na više godina prije izbijanja jasnih znakova m. s. U jednom slučaju bila je intoksikacija vinskom kiselinom, a u drugom dva puta trovanje olovom. U oba slučaja, pored ostalih znakova m. s., povremeno su se javljali epi napadi Jacksonovoga tipa i povremene glavobolje.

Najzad, da spomenemo još jedan slučaj kod koga su se, tri godine poslije ujeda bijesnog vuka i primanja antirabične vakcine, pojavili prvi znaci m. s.

S. I., radnik, 20. god. iz Brdarića, srez Rogatica.

Na kliniku primljen 15 VII 1954 g. Majka pati od »sandija«, jedna sestra umno zaostala, a jedan očevo rođak duševno bolestan.

1949 g. je ujeo bijesan vuk. Primao je antirabičnu vakcinu.

1953 g. mu se prolazno navlačila magla na oči, imao je bolove u listovima.

15 VII 1954 g. dobio je vrtoglavicu, nesigurnost pri hodu i diplopije. Odmah je primljen na kliniku.

Neurološki: horizontalni i vertikalni nistagmus, diplopije pri pogledu ustranu i nagore. Lijeva ruka ataktična, dismetrična. Hod teturav otežan, tonus oslabljen. refleksi patološki pojačani, naročito desno. Romberg +. Fundus b. o. U likvoru Pandy +, lagana pleocitoza sa ispadom u početku krivulje Goldsol i negativnim serološkim reakcijama.

U toku terapije Irgapirinom i Benadonom diplopije, nistagmus i vertiginozne smetnje su iščezle. Ostali su bolovi i trnjenje u nogama.

Otpušten kao oporavljen.

Ovaj slučaj navodimo kao raritet, jer, koliko je nama poznato, slični slučajevi nisu opisivani. Osim toga mi nismo sigurni, pored svih objektivnih znakova, da li se u ovom slučaju radi zaista o m. s. ili o kasnim posljedicama ujeda bijesnog vuka i primanja antirabične vakcine. U svakom slučaju u našoj pokrajini, gdje ima još i bijesnih vukova, treba pomišljati i na ovakve komplikacije.

#### DISKUSIJA

U pokušaju da sagledamo u cjelini činjenični materijal koji smo do sada kratko skicirali, čini nam se da bismo mogli da izvučemo izvjesneopšte stavove koji su za nas kao ljekare od određenog značaja.

Prije svega, po rasprostranjenosti m. s. BiH možemo sa sigurnošću uzeti da otprilike 0,5 do 1 promil cjelokupnog stanovništva ove oblasti boluje od m. s.

Nadalje, sve činjenice koje smo mogli da uočimo dovoljno jasno govore da m. s. nije neko endogeno-hereditarno oboljenje, nego, naprotiv, svi epidemiološki momenti kao i kliničke slike nameću nam uvjerenje da se ovdje radi o eksogenom oboljenju. Slučajevi familijarne m. s. koje smo u svom materijalu našli ne mogu ni u kom slučaju da potvrde hipotezu o hereditarnosti, jer, kao što znamo, mnoga čisto eksogena, pa čak i psihogena oboljenja mogu da se jave kod cijelog niza članova porodice. A zatim, kao što smo na našim primjerima pokušali da pokažemo, u svim ovakvim slučajevima mogli smo da ustanovimo i kod članova familije kao i kod samih bolesnika — samo jednu opštu nedovršenu organizma i ličnosti i jednu neuropatsku predispoziciju koja je poslužila kao plodna baza za razvijanje bolesti pod uticajem eksogenih štetnih faktora.

Što se tiče samih eksogenih faktora, oni su, bez sumnje, veoma raznoliki i mnogobrojni i stoga je ova bolest toliko zagonetna i sa svoje strane dala je povoda za postavljanje mnogih hipoteza o patogenezi i etiologiji od kojih nas za sada ni jedna ne zadovoljava u potpunosti.

U našem kliničkom materijalu pada prije svega u oči geografska rasprostranjenost m. s. u Jugoslaviji. Slovenija i Bosna su dvije oblasti gdje se gotovo pretežno nalazi ova bolest, dok je u svim ostalim krajevima gotovo nepoznata. A Slovenija i Bosna su naši izrazito šumski krajevi. Takvi šumski krajevi su i Švajcarska i nordiske zemlje i dijelovi Njemačke kao i dijelovi Sjeverne Amerike u kojima se m. s. najčešće susreće. Vrlo je vjerovatno, stoga, da šumski predjeli pogoduju razvijanju m. s. Ipak, prema rasprostranjenosti kod nas, bolest ne nalazimo u velikim kompleksima šuma, nego u predjelima sa sitnom šumom i grmen-skim drvećem, i to obično uz doline većih rijeka. Specijalni geografski,

termografski i barografski faktori koji vladaju u ovim predjelima vrlo su vjerovatno od značajnog uticaja na razvoj m. s.

U ovom uvjerenju potkrepljuje nas činjenica što u tim istim predjelima nalazimo i najviše reumatičnih oboljenja.

Nadalje, u našem materijalu mi smo mogli da ustanovimo i karakteristične vremenske oscilacije morbiditeta m. s. Tako iz pregleda naših godišnjih prijema jasno proizlazi da se maksimum morbiditeta m. s. javlja početkom svake pete godine, a da u sljedeće četiri godine morbiditet stalno opada, da na kraju četvrte godine dosegne svoj minimum.

Isto tako, prema broju prijema po mjesecima u jednoj godini mogli smo da ustanovimo sezonske oscilacije: maksimum obolijevanja pada u mjesecu aprilu i novembru, i iz ovog aspekta m. s. je prolječno-ljetno i jesensko oboljenje.

Ove oscilacije ne možemo mimoći i treba da ih najprije provjerimo na većem broju i u duljem vremenskom razmaku, a onda da ih prihvatimo kao zakonitosti koje su, vjerovatno, uslovljene klimatskim i geografskim faktorima s jedne strane, a endogenim oscilacijama organizma i njegove otpornosti s druge strane.

Što se tiče raspodjele po polovima, prema našem materijalu, bolest se podjednako javlja i kod muškaraca kao i kod žena. U odnosu pak na zanimanje imamo utisak da zemljoradnici iz pojasa m. s. mnogo češće obolijevaju nego ljudi sa čisto gradskim zanimanjima.

Iako se pojas m. s. u Bosni često poklapa sa krajevima endemičnog luesa, uprkos naročitom traganju u tome pravcu, mi nismo mogli da ustanovimo nikakvu zajedničku vezu između ove dvije bolesti, osim geografske rasprostranjenosti i istih istoriskih uslova ovih krajeva. Naprotiv, među našim bolesnicima imali smo slučajeve koji su u isto vrijeme bili i polisklerotičari i luetičari, tako da jedno oboljenje nije stvaralo imunitet protiv drugog oboljenja, kao što je to slučaj, recimo, između luesa i frambezije.

Najzad, posmatrani u jednoj istoriskoj perspektivi, ovi isti krajevi su stoljećima bili glavni prolazi za sve moguće osvajače s istoka i zapada i poprišta trajnih borbi, tako da su stanovnici ovih krajeva kroz dugi niz generacija bili trajno izvrgnuti svim mogućim tjelesnim patnjama kao i psihičkim insultima, što se, nema sumnje, odrazilo i na način reagovanja organizma na sve uticaje spolja.

Pod ovakvim specifičnim okolnostima razvile su se i kliničke slike m. s. koje po svom nastajanju, toku i razvoju u izvjesnoj mjeri odstupaju od tipičnog toka i razvoja ove bolesti u drugim zemljama.

Tako kod naših bolesnika u daleko najvećem broju slučajeva bolest počinje s poremećajima senzibiliteta, a zatim s poremećajima motiliteta, dok istom na treće mjesto dolaze poremećaji vida. Ovi poremećaji senzibiliteta i motiliteta ispoljavaju se relativno često (50%) u neobično rijetkim oblicima kao što su astereognozije i genu recurvatum, što se izuzetno rijetko može da sretne u drugim zemljama, a što je, po našem mišljenju, uslovljeno istoriskim tokom razvoja događaja i specijalnim stilom života naših ljudi iz tih krajeva.

U vezi s ovim okolnostima mi smo kod naših bolesnika mogli da ustanovimo dosta često psihičke poremećaje kao inicijalne simptome m. s., što je opet, prema dosadašnjim podacima, vrlo rijetka pojava u drugim

zemljama. Stoga nam se čini da je uticaj psihičkih faktora na razvoj m. s. u tim zemljama do sada i suviše potcjenjivan. Tome psihičkom faktoru, po našem mišljenju, trebalo bi dati daleko veći značaj, tim prije što je, pod uticajem savremenog stila života i poslije dva svjetska rata m. s. u svim zemljama u porastu.

### ZAKLJUČAK

Na kraju, ako bismo pokušali, na osnovu našeg činjeničnog materijala, da izvučemo neke zaključke o patogenezi i etiologiji m. s., onda nam se čini da nas ne može da zadovolji nijedna od dosadašnjih teorija o m. s. Možda bi nam, u izvjesnoj mjeri, za interpretaciju naših slučajeva, bila najprihvatljivija teorija o m. s. kao alergičnom oboljenju i tim putem možda bismo mogli da objasnimo mnoge pojave ove zagonetne bolesti u našim krajevima. Međutim, kako je alergija još uvijek vrlo širok i u izvjesnom smislu nedovoljno određen pojam, to nas u krajnjoj analizi patogeneze i etiologije m. s. ne može ni ova teorija da zadovolji u potpunosti.

Na osnovu našeg činjeničnog materijala izgleda nam najvjerojatnije da u osnovi ove bolesti leži jedna specijalna neuropatska predispozicija kao plodna baza na kojoj se onda, pod uticajem i naročitom konstelacijom raznih eksogenih faktora, razvija m. s. kao specifično oboljenje. Specifičnost neuropatske konstitucije polisklerotičara, koji svi izreda pokazuju izvjesnu nedovršenost organizma i cjelokupne ličnosti, možda potiče otuda što je u procesu sazrijevanja CNS vjerovatno mijelinizacija na pojedinim mjestima ostala nepotpuno dovršena i stoga baš na ovim mjestima najlakše se odigrava i proces demijelinizacije pod uticajem raznih eksogenih faktora. Pod ovom pretpostavkom postaje nam onda jasno zašto su ognjišta m. s. toliko nepravilno diseminirana po cijelom nervnom sistemu. Pri tome, naravno, na mjestima nedovršene mijelinizacije najprije stradaju funkcionalno najopterećenije formacije CNS i, prema stilu života i izloženosti štetnim uticajima spolja u raznim oblastima multiple skleroze, javljaju se i različiti oblici i tok ove bolesti.

Osim ovakvog poremećaja mijelinizacije možemo u drugom slučaju da pretpostavimo da cjelokupni proces mijelinizacije ostane na jednom nižem stadiju razvoja i onda u ovom drugom slučaju opšte nezrelosti i nedovršenosti mijelinizacije, najvjerojatnije je da će se razviti difuzni oblici demijelinizacionih oboljenja, tako da bismo tim putem mogli lako da povežemo lanac između multiple skleroze i svih ostalih demijelinizacionih procesa.

Najzad, u cijelom ovom poremećaju sazrijevanja CNS, čini nam se da hipotalamo-hipomizarne formacije ostaju takođe insuficijentne i da baš insuficijentnost ovih sistema igra jednu od presudnih uloga u nastajanju m. s.

Naravno, ova pretpostavka o poremećaju mijelinizacije kod polisklerotičara je samo radna hipoteza kao i sve druge radne hipoteze, ali u svojoj osnovi, čini nam se, da ona pruža mogućnost — prije svega, da objasnimo sve najraznolikije oblike demijelinizacionih oboljenja, a, zatim, da na ovoj bazi pokušamo da usmjerimo i sve mjere terapije i profilakse.

## TERAPIJA

Sve dosadašnje metode liječenja m. s., kao što je poznato, nisu mnogo ohrabrujuće, ali uprkos tome, čini nam se da ipak nema nikakvog opravdanja terapeutske nihilizam, koji se često susreće kod ljekara kada se radi o multiploj sklerozi.

Na našoj klinici mi nismo primjenjivali staru metodu inunkcija živom, ali smo vršili manje-više sve ostale poznate metode liječenja.

Od teških metala koje smo upotrebljavali prije rata vidjeli smo najbolje rezultate sa srebrom, i to u obliku Silbersalvarsana. Antimonovi preparati, naročito Fuadin i Germanin, nisu pokazali nikakvih uspjeha. Sa Arsenovim preparatima nismo takode vidjeli nekih posebnih rezultata, iako smo ranije sprovodili duge kure sa Kakodilatima i Salvarsanom. Slično je bilo i sa Aspirinom i Piramidonom i Chininom. Rendgensko zračenje nismo do sada sprovodili, kao što nismo davali ni hemolitični serum po metodi Laignel-Lavastine-a, niti smo vršili vakcinacije po Purves-Stewart ili po savremenim ruskim metodama, pa, prema tome, u tom pogledu nemamo iskustva.

Od nadražajnih metoda u priličnom broju slučajeva primjenjivali smo piretoterrapiju sa malarijom Ty-vakcinom i piroferom, ali ne možemo se pohvaliti nekim uspjehom. Naprotiv, u nekim slučajevima doživjeli smo teška pogoršanja bolesti. U jednoj seriji bolesnika pokušali smo sa tkivnom terapijom po Filatovu, ali ni ovdje nije bilo nikakvih uspjeha. Bayer 638 nije pokazao rezultata.

Najzad, u novije vrijeme, primjenjivali smo Irgapyrin u znatnom broju slučajeva, i moramo reći da smo sa Irgapyrinom imali mnogo više sreće, tako da je u nekim slučajevima naglo, već poslije dvadeset četiri sata, dolazilo do iščezavanja pojedinih simptoma (bolovi, parestezije, anestezije).

U ovu grupu metoda liječenja svakako spada i transfuzija koju je još 1937 preporučio Stransky. Moramo odmah istaknuti da smo sa transfuzijom krvi imali do sada najbolje uspjeha i ova metoda postala je rutinska metoda na našoj klinici.

Polazeći od naše radne hipoteze da se kod m. s. radi i disfunkciji dijencefalona, mi smo pokušali metode kojima nastojimo da direktno utičemo na ovu regiju. Tako smo u nekoliko slučajeva pokušali sa insulinskim šokovima. U jednom slučaju teške paraplegije, gdje bolesnica godinama nije mogla da se pokrene, najednom je poslije prvog insulinskog šoka, ustala i hodala bez ičije pomoći. Kasnije se, istina, njeno stanje opet pogoršalo, ali u svakom slučaju mi ćemo nastaviti da ispitujemo ovu metodu.

U istu svrhu nadražaja dijencefalona mi primjenjujemo velike doze Tocopherola (300—500 mg). Imamo utisak da se tim putem ubrzava remisija. Isto tako upotrebljavamo masivne kure sa Pencilinom i to po 1,200.000 jedinica odjednom, ukupno 12—15 miliona jedinica. Jer smo se, za posljednjih 4—5 godina, uvjerali, da osnovni mehanizam djelovanja penicilina ide preko dijencefalona i da se tim putem podiže opšta otpornost organizma.

Pod ovim uglom gledanja, mi smatramo da i glavni mehanizam djelovanja Izonidacida (isto kao i antibiotika) nije samo bakterio-

staza, nego, što je mnogo važnije, da taj mehanizam djelovanja takode ide preko dijencefalona i tim putem pojačava opštu otpornost organizma. I ukoliko je bečka savremena škola uopšte imala uspjeha sa izonidacidom, taj uspjeh je, po našem mišljenju, postignut popravljanjem disfunkcije dijencefalona, a nikako bakteriostatskim djelovanjem na nekakve varijetete TBC bacila, kao uzročnika m. s. Mi smo Isoniacid takode upotrebili u cijelom nizu slučajeva, ali moramo priznati da do sada nismo vidjeli nikakvih naročitih rezultata.

Mnogo bolje rezultate smo postigli kada smo pored transfuzije krvi davali vitamine i preparate jetre. Stoga rutinski uvijek dajemo po pravilu litrison ili Plihepan u svrhu unošenja u organizam veće količine vitamina kao i popravljanja funkcije jetre.

Rezimirajući naša terapija izgleda ovako:

1) U akutnim nastupima — apsolutno mirovanje 2—4 nedelje ili možda i duže;

2) Transfuzija krvi 300—500 ccm, koja se može da ponovi poslije 4—6 nedelja i to po nekoliko puta bez ikakvih naročitih nezgoda, osim ponekad porasta To, neposredno poslije transfuzija.

3) Litrison  $3 \times 3$  komada dnevno.

4) Pencillin loxl, 200.000 jed. svaki drugi dan.

5) Irgapyrin do 10 injekcija.

Ovom metodom liječenja mi stičemo utisak koji graniči sa sigurnošću da postizemo daleko sigurnije remisije nego što je to bio slučaj ranije sa svim ostalim metodama. U novije vrijeme primjenjujemo insulinske šokove Tocopherol, i Isoniacid sa promjenljivim uspjehom i ove posljednje metode su još uvijek u ispitivanju.

### PROFILAKSA

Polazeći od postavke da  $1/100$  stanovništva jedne široke oblasti Jugoslavije (Slovenija, Zapadna Hrvatska, BiH; dijelom Srem Sandžak i Crna Gora) boluje od m. s., onda se u ovom slučaju postavlja kao neobično važno pitanje profilakse ove bolesti. Ali da bi se ta profilaksa mogla pravilno da sprovede, potrebno je najprije razjasniti prirodu bolesti, a ovdje baš mi se nalazimo na vrlo kolebljivom tlu.

Ipak, s obzirom na masovnost i veliki značaj ove bolesti, treba da primijenimo sve potrebne mjere koje proističu iz dosadašnjeg našeg iskustva.

Prije svega, polazeći od naše radne hipoteze, čini nam se da treba u prvom redu u ugroženim krajevima obratiti maksimalnu pažnju na odstranjivanje svih štetnih spoljnih uticaja u prve 2—3 godine života kod djece, kada se dovršava proces mielinizacije i sazrijevanje CNS. Naročito treba obratiti pažnju na treću godinu života, kada se sa dovršenjem mielinizacije organizam nalazi u stadiju razlabavljenosti i kada vrši kvalitativan skok naviše. A zatim i u svim ostalim čvornim tačkama razvoja (u 7, 12, 17 godina) treba obratiti naročitu pažnju na pravilni razvoj organizma i ličnosti, da bi se na taj način smanjio nepovoljni uticaj neuropatske komponente.

U ugroženim krajevima treba posebnu pažnju obratiti na tzv. »reumatična« odobljenja, a naročito na prolazne mijaglje, neuritise, neural-

gije, parestezije, prolazne poremećaje vestibularisa, abducensa, a pogotovu retrobulbarnog neuritisa, pa zatim na prolazne poremećaje mikcije i menstruacije kao i na čitav niz drugih »reumatičnih« manifestacija i u svim takvim slučajevima uvijek pomisliti da se možda ne radi o prvom nastupu m. s., jer baš u takvim prvim larviranim nastupima možemo pravovremenom intervencijom da postignemo najbolje i najdugotrajnije remisije. U svim takvim slučajevima trebalo bi da bude kao prvo i osnovno pravilo — poštediti od svih napora i apsolutno mirovanje, a zatim primjena svih ostalih metoda liječenja.

N. ZEC I V. MARČETIĆ—TADIĆ, MULTIPLE SCLEROSIS IN  
BOSNIA & HERZEGOVINA

S U M M A R Y

A striking feature of multiple sclerosis in Yugoslavia, borne out by our clinical observations, is first of all the limited extent of its occurrence. The disease is almost exclusively confined to the provinces of Slovenia and Bosnia, two predominantly mountainous and well wooded areas, similar to those found in Switzerland, Northern Europe, and parts of Germany and North America as well, where the disease is most frequently met with; therefore, it may well be that woodland and forests tend to promote the spread of multiple sclerosis. At the same time, judging by the incidence of the disease in this country, multiple sclerosis occurs not in regions with large tracts of high forest but rather in those of small young wood and shrubby trees, mostly along larger river valleys. Special geographical, thermographic factors which prevail in these regions appear to have a significant influence on the incidence of multiple sclerosis. The fact that most »rheumatic« diseases are to be found in these regions lends support to this view.

Moreover, we were able to establish — on the basis of our clinical material — characteristic seasonal variations in the morbidity of the disease. As shown by the yearly rate of hospitalization, the maximum of morbidity occurs at the beginning of every 5th year; over the following four years there is a decline coming to a minimum at the end of the 4th year.

Furthermore, important seasonal variations resulted from a study of the monthly rate of hospitalization: the maximum of morbidity is reached in the months of April and November, which goes to show that multiple sclerosis studied under this aspect, too, is a seasonal disease occurring as it does during the periods of spring—summer and autumn.

Our clinical data reveal the fact that both women and men contract the disease, the ratio being practically the same. With reference to the occupational factor, it appears that the disease attacks farmers rather than the townsfolk living in these areas.

Though the M. S. zone in Bosnia and Herzegovina comprises areas where syphilis is prevalent and endemic, we were unable — despite special efforts made to attain our end — to establish any connection between the two diseases, apart from the sameness of geographical extent and historical conditions of these areas. At the same time, among our cases there were patients that proved polysclerotic—syphilitic without the one disease creating immunity against the other, as e. g. in the case of syphilis and framboesia.

The clinical pictures of polysclerosis obtained under these specific conditions and with a special end in view, could not but show some divergence from the typical course and development of this disease in other countries. Thus, in the greatest majority of cases, the disease usually starts with disturbances of sensibility followed by those of motility and finally by impairment of eyesight. The disturbances of sensibility and motility (5 p. c.) manifest themselves, at times, in unusually rare forms, such as astereognosis and genu recurvatum, but rarely met with in other countries, which is conditioned, in our view, by a historical course of events and a special way of life of the inhabitants of these regions.

In connection with these circumstances we were able to prove certain psychic disturbances in our patients to be the initial symptoms of polysclerosis, which is according to the data available of rare occurrence in other countries. We are therefore of the opinion that the influence of psychic factors upon the development of multiple sclerosis has been unduly underestimated in other countries. The psychic factor deserves, in our opinion, to be given a far wider recognition, the more so as the incidence of multiple sclerosis has been on the increase in all countries, due to the new way of life after the two world wars.

On the basis of our factual material we would suggest that at the root of multiple sclerosis is a particular neuropathic predisposition which forms a fertile base for it — under the influence of a special pattern of various exogenous factors — to grow and develop into a specific disease. The specific nature of neuropathic constitution of polysclerotics, all of whom invariably show a certain imperfection of the organism and personality as a whole, might be due to the fact that in the maturation process of CNS the myelination in certain places was not completed; that is why the process of demyelination most readily occurs in precisely these places under the influence of various exogenous factors. Once the hypothesis is accepted, the reason becomes clear for such wide and irregular dissemination of M. S. foci all over the nervous system. It follows, as a matter of course, that in those parts where the myelination fails and remains incomplete the first to suffer among the CNS are those that are functionally under the greatest strain, which accounts for the difference in forms and course of the disease dependent on the way of life and harmful external influences met with in the regions concerned.

Besides the myelination disturbance of this kind, we can also assume the case that the whole process of myelination suffers a check and remains definitely fixed at a lower stage of development so that, in this case of general immaturity and imperfection of myelination, diffuse forms of demyelination involvement are most likely to develop; it is thus that multiple sclerosis and all the other demyelination processes could conveniently be linked up to form a chain.

Finally, in the entire course of this disturbance of CNS maturation the hypothalamus- hypophysal formations also seem to remain deficient, and it is the very insufficiency of these systems that plays one of the most important roles in the occurrence of multiple sclerosis.

## L I T E R A T U R A

1. Adams J. E., et al.: Cerebral metabolism of glutamic acid in mult sclerosis, *Neurology* (Minneapolis) 5, 100, 1955.
2. Adie, W. J.: Observations on the etiology and symtomatology of disseminated sclerosis. *Brit. med. journ.* 2, 997, 1932.
3. Ahringsmann, H.: Zur Frage der Tuberkuloseaetiologie der Multiplen Sklerose. *Dtsch. Ztschr. f. Nerv.* 143, 1937.
4. Alajouanine, Th. et Ackermann, A.: Attitude de la main dans une poussée monobrachiale astéréognisque de la sclérose en plaques. *Rev. Neurol.* 38, 318, 1931.
5. Alexander, L. and Parker, W. P.: Predicatebily of exarcebation and remission in Mult. sclerosis *An. N. York Ac. Sci.* 58, 673, 1954.
6. Barré, J. A.: Sur l'étiologie de la sclérose en plaques. *Rev. Neur.* 31, 783, 1924
7. Barré J. A.: Atrophie spinale segmentaire. *Rev. Neur.* 68, 283, 1953.
8. Barnass, P.: Multiple Sklerose und Beruf. *Diss. Heidelberg*, 1923.
9. Bertrand, I., Peron, N., et Elc, O.: Sclérose en plaques syphilitique chez paralitique général impatudé. — *Rev. Neur.* 39, 441, 1932.
10. Bing, R.: Die Multiple Sklerose einst und jetzt. — *Schweiz. Med. Wschr.* 36, 1065, 1932.
11. Bogaert, L. van, et Ley R.: Type pseudotabétique de la sclérose en plaques. *Journ. de Neur. et de Psych.* 26, 42, 1926.
12. Bogaert, L. van,: Sur les maladies démyélinisants. *Acta neur. et psych. belg.* 54, 692, 1954.
13. Castaigne, P.: Gravidopuerpéralité et syndroms neurologiques. — *Zblt. Neur. Psych.* 89, 1954.
14. Cossa, P.: Sclérose en plaques et rheumatisme. — *Rev. Neur.* 63, 66, 1935.
15. Curtius, F.: Multiple Sklerose und Erbanlage. *Thieme, Leipzig*, 1933.
16. Dattner, B.: Zur Pathogenese der Multiplen Sklerose. — *Wien. klin. Wschr.* 50, 87, 1937.
17. Danielczyk, W., Krivanec, E.: Ueber das Verhalten der Serumeiweissfraktionen bei der Multiplen Sklerose. — *Wien. klin. Wschr.* 66, 512, 1954.
18. Ebing, H. C.: Ueber jahreszeitliche Manifestationen| bei Polysklerose. — *Zblt. Neur. Psych.* 134, 239, 1955.
19. Georgi, F., Benthien, A.: Multiple Sklerose. — *Conf. Neur. (Basel)* 15, 32, 1955,
20. Guillain, G.: La sclérose en plaques. — *Rev. Neur.* 1, 648, 1924.
21. Haarr, M.: Periphlebitis retinae in association with multiple sclerosis. *Acta Psych. (Copenhag)* 28, 175, 1953.
22. Hallervorden, J.: Die zentralen Entmarkungskraheiten. *Dtsch. Zschr. f. Nerv.* 150, 201, 1940.
23. Hamlin, P.: Convulsive states and multiple sclerosis. — *Ann. Int. Med.* 42, 201, 1955.
24. Hoesslin, v. R.: Ueber Multiple Sklerose. — *Lehmann, München*, 1934.
25. Karminski, G, i Sušić, Z.: Multiple Skserose und Gestationprozesse. *Nervenarzt* 15, 103, 1942.
26. Krischek, J.: Zur Saisonverteilung der Polysklerose-Erstmanifestationen. *Arztl. Wschr.* 880, 54.
27. Kulenkampf, C.: Studien zur Verlaufstypik d. Mult. Sklerose. *Dtsch. Z. Nervenhd.* 169, 383, 1953.
28. Kurland, L., Westland, K.: Epidemiologic factors in the etiology and prognosis of multiple sclerosis. — *Ann. N. York Acad. Sci.* 58, 682, 1954.
29. Laignel—Lavastine et Koressios: Recherches séméiologiques, cliniques et therapeutiques sur la sclérose en plaques. — *Maloine, Paris*, 1938.

30. Lönnum, A.: Isoniacid in the treatment of multiple sclerosis. *Nord. Med.* 54, 1319, 1955.
31. Lichtenstein, B.: Multiple sclerosis. — *Amer. J. Clin. Path.* 25, 84, 1955.
32. Lehoczky, T. et Halasy, M.: Neuere Beiträge zur Pathogenese u. zu Heilversuchen d. Mult. Sklerose. *Ther. Hungar.* 2, 14, 1953.
33. Marburg, O.: Multiple Sklerose. Aus O. Bumke, O. Förster: *Handbuch d. Neurologie*, Springer, — Verl. 1936.
34. Marburg, O.: Das Problem der Behandlung d. Multiplen Sklerose. *Wie. klin. Wschr.* 48, 668, 1935.
35. Marchand, L., Leconte, M. et Ropert, R.: Das manifestations psychiques au cours de la sclérose en plaques. — *Ann. med. psychol.* 112, 321, 1954.
36. Maretschek, M., Schaltenbrand, G., Seibert, P.: Statistische Untersuchungen über die Multiple Sklerose an Hand 947 Sektionsprotokollen. *Dtsch. Z. Nervenheilk.* 172, 287, 1954.
37. Miller, H., Evans, M. J.: Prognosis in acute disseminated encephalomyelitis. *Quart. J. Med. N. S.* 22, 347, 1953.
38. Müller, R.: Genetic aspects of multiple sclerosis. *Arch. of Neur.* 70, 733, 1953.
39. Nayrac, J. et al.: Sclérose en plaques familiale. *Rev. Neur.* 91, 102, 1954.
40. Oliveras de la Riva, Latorre Nogués: Study on the mental symptoms of multiple sclerosis. *Arch. Neurobiol.* 17, 165, 1954.
41. Pette, H.: Die akut entzündlichen Erkrankungen des Zentralnervensystems. Thieme, Leipzig, 1940.
42. Pette, H.: Zur Problematik d. Entmarkungsenzephalitiden. *J. Nerv. Dis.* 116, 673, 1952.
43. Pettit, A.: A propos de la nature infectieuse de la sclérose en plaques. *Soc. Biol.* 86, 824, 1922.
44. Putnam, T. J.: Etiologic factors in Multiple Sclerosis. — *Ann. Int. Med.* 9, 854, 1936.
45. Putnam, T.: Evidences of vascular occlusion in multiple sclerosis. *Arch. Neur. Psych.* 37, 1937.
46. Rodriguez—Arias, B.: Insulinotherapie de la sclerose multiple. — *Zbit, ges. Neur. Psych.* 240, 1954.
47. Ross, A. T., Reitan, R. M.: Intellectual and affective functions in multiple sclerosis. — *Arch. of Neur.* 73, 663, 1955.
48. Roemer, G. B., Schrader, A., Schild, W.: Ergebnisse serologischer Untersuchungen bei d. Mult. Skler. *Klin. Wschr.* 1953, 946.
49. Schaltenbrand, G.: Die Multiple Sklerose des Menschen. — Thieme, Leipzig, 1943.
50. Schaltenbrand, G.: Die Entmarkungskrankheiten. *Dtsch. Med. J.* 1953, 448.
51. Scheinberg, P. et al.: Cerebral circulation and metabolism in multiple sclerosis. — *Arch. of Neur.* 70, 260, 1953.
52. Scheinker, M.: Circulatory disturbances and management of multiple sclerosis. — *Ann. N. York Acad. Sci.* 58, 582, 1954.
53. Schumacher, G.: The diagnosis of multiple sclerosis. *Ann. N. York Acad. Sci.* 58, 668, 1954.
54. Schuster, J.: Ueber die Aetiologie der Multiplen Sklerose. *Arch. f. Psych.* 93, 791, 1931.
55. Steiner, G.: Morphology of spirochaeta myelophtora in multiple sclerosis. — *J. of Neuropath.* 13, 221, 1954.
56. Steiner, G.: Comparison of general paresis and multiple sclerosis in regard to the etiological agent. — *J. of Neuropath.* 13, 492, 1954.
57. Stransky, E.: Artgleiches Normalserum bei Multipler Sklerose. *Zschr. f. Psych. Neur.* 98, 238, 1938.
58. Stransky, E.: Epikritisches zur Behandlung der Multiplen Sklerose mit artgleicher Gesundfremdblutsubstanz. — *Wien. klin. Wschr.* 1953, 681.

59. Sweeney, W. J.: Pregnancy and multiple sclerosis. Amer. J. Obstetr. 66, 124, 1953.
60. Tellenbach, H.: Zur gutachtlichen Bewertung exogener Faktoren bei Multipler Sklerose. — Nervenarzt 24, 123, 1953.
61. Wilkens, R.: Ueber Geschlechtsverteilung, Berufsgliederung und geographische Verteilung der Multiplen Sklerose in Südbaden. — Nervenarzt 15, 164, 1942.
62. Wolf, A.: A review of experimental studies on the etiology of the human demyelinating diseases. Zblt. ges. Neur. Psych. 133, 371, 1955.
63. Dimitrijević, D. T.: Genu recurvatum kod paraplegične forme multiple skleroze. — Med Arhiv, Sarajevo, 3, 8, 1953.
64. Schinko, H., Tschabitscher, H. u. Wanko, Th.: Zur Darstellung von Mykobakterien aus dem liquor cerebrospinalis von multiple Sklerose — Kranken.—Wien. Med. Wschr. 105, 717, 1955.
65. Tschabitscher, H., Wanko, Th. Schinko, H., Fust, B.: Beitrag zu Therapie und Aetiologie der multiplen Sklerose. — Schweiz. Med. Wschr. 85, 556, 1955.





ALEKSANDAR V. SABOVLJEV

**DA LI ZA OTVORENE LANČASTE PROCESSE METABOLIZMA  
IREVERZIBILNOG KARAKTERA VAŽI GULDBERG-WAAGEOV  
ZAKON O DELOVANJU AKTIVNIH MASA?**

(Prilmljeno na sjednici Odjeljenja medicinskih nauka 12. XI. 1956 god.)

UVOD

Ovaj rad je proizišao iz naših trogodišnjih eksperimentalnih ispitivanja metabolizma fosfora u jetri pacova, upotrebom radioaktivnog fosfora  $P^{32}$ . Upotreba radioaktivnih izotopa kao indikatora omogućila je praćenje putovanja markiranih molekula neke materije kroz organizam i proučavanje načina njenog reagovanja. Upotreba markiranog fosfora (dodatkom radiofosfora  $P^{32}$  običnom fosforu  $P^{31}$ ) omogućila nam je da posmatramo dinamiku fosforovog kretanja u metabolizmu, kao i da pratimo njegovu seobu kroz razne sisteme organskih jedinjenja. O samom radu sa izotopnim radiofosforom referisali smo najpre (u obliku prethodnog saopštenja) na I Kongresu biologa Jugoslavije u Zagrebu 1953 godine, a završni rezultati saopšteni su na II Skupštini stručnjaka za eksperimentalnu medicinu u Sarajevu, novembra 1956 godine. Redakcija rada IN EXTENSO sa svom dokumentacijom biće skoro završena, te će rad u celosti biti saopšten u najskorije vreme (15). Ovde ne mislimo iznositi pojedinosti samog rada (tehniku, izvođenje eksperimenata, rezultate), niti diskusije ili zaključke, već samo odabrane podatke i neke zaključke neophodne za problematiku obrađenu u ovoj publikaciji. Neobičnost rezultata, naročito konstantnost PROPORCIJA frakcija radiofosfora u jetri pacova, koje su se pojavljivale nezavisno od apsolutne količine radioaktivnog fosfora, kao i činjenica da se ravnotežne veličine za razne frakcije ostvaruju u različitim vremenskim intervalima, pobudile su nas da postignutim rezultatima pokušamo dati takve kvantitativne formulacije, kako bi bilo moguće svesti ih na poznate zakone hemije i fizike. Iznenađila nas je dalje i činjenica da, kod postignute ravnoteže putovanja radioaktivnog fosfora, proporcije koje smo ustanovili analizom radioaktivnosti fosforovih frakcija, skoro potpuno odgovaraju proporcijama neaktivnog fosfora (tj. običnog fosfora koji unosimo sa hranom), merenog običnom analitičkom tehnikom. Uporedivši veličine frakcija neaktivnog fosfora u našim nalazima, sa vrednostima istih frakcija (takođe neaktivnog) fosfora u rezultatima J. Sachsa (16),

čiju smo tehniku izolacije frakcija primenili u našim analizama, ustanovili smo da postoje velike razlike u apsolutnim vrednostima acid-solubilnih frakcija fosfora kod nas i kod Sachsa. Kod njega je apsolutna količina neorganskog fosfora bila za oko 20% manja od naše, dok su istovremeno vrednosti organskih frakcija kod njega bile za oko 3 puta veće. Preračunavši zatim apsolutne vrednosti naših i njegovih frakcija neaktivnog fosfora u procenat, videli smo da razlike ne iščekavaju. Podelivši njegove organske frakcije potom sa 3, dobili smo rezultate koji su se manje razlikovali od naših neaktivnih frakcija nego naše neaktivne od naših radioaktivnih frakcija.

Kako su u našim sopstvenim analizama proporcije relativnih vrednosti radioaktivnih frakcija podudarne sa proporcijama relativnih veličina naših neaktivnih frakcija fosfora, dok su istovremeno obe grupe naših organskih frakcija podudarne takođe i sa proporcijama unutar Sachsovih vrednosti (15, 16), nametao se sam po sebi zaključak da reagovanje fosfora sa organskim frakcijama u jetri sledi po nekom pravilu. Treba samo utvrditi po kome poznatom principu taj proces teče. Od svih zakona hemije i fizike, učinilo nam se da bi Guldberg-Waageov zakon bio najprikladniji za objašnjenje ovih pravilnosti. Međutim odmah se javila i teškoća. Postavio se problem kako tretirati naše i Schasove nalaze? Najpre se nametnulo pitanje uzroka koji dovodi do uspostavljanja sličnih proporcija unutar organskih frakcija s jedne strane, i odsustva jednake proporcije grupe organskih frakcija prema neorganskoj frakciji s druge strane. Jedan zaključak bilo je moguće odmah izvući: da je čitava grupa organskih frakcija reagovala sa neorganskom frakcijom kao JEDINSTVENI RANOTEŽNI SISTEM. Jedinствeno reagovanje grupe organskih frakcija fosfora u jetri pacova otkrili su ne samo naši pomenuti eksperimenti već i neki drugi podaci iz literature. Hevesy iznosi podatke (8) iz kojih se vidi da opsolutna količina organski vezanog fosfora raste u jetri pacova na račun neorganskog kada se pacovi hrane šećerom (dok takav efekat izostaje ako se hrane mašću ili proteinima). Ovaj podatak bi možda mogao da nam sugeriše gde treba tražiti objašnjenje zašto je količina neorganskog fosfora kod Sachsa manja, a količine organskih frakcija veće nego kod nas? Verovatno da su njegovi pacovi trošili više šećera sa hranom od naših!? Međutim za nas ovaj Hevesyev podatak ima i drugi, mnogo veći značaj, jer pokazuje da šećer igra ulogu posrednika između neorganskog fosfora i odgovarajućih organskih jedinjenja, pošto samo njegov porast povećava njihovo spajanje sa fosforom. To bi moralo značiti da se, izuzev šećera, ostali organski radikali ne mogu spajati direktno sa neorganskim fosforom. Moralo bi se dakle pretpostaviti da šećer predaje fosfor ostalim radikalima po nekom određenom redosledu, analogno pojavi prenošenja u mišiću prilikom njegove kontrakcije (4, 12). U tom slučaju, dinamika spajanja ostalih organskih jedinjenja ne bi zavisila direktno od koncentracije neorganskog fosfora u jetri, već isključivo od količine fosforne kiseline koju im šećer, kao transporter, stavlja na raspoloženje. To bi bilo u skladu sa činjenicom da u Schsaovim nalazima kraj manje koncentracije neorganske frakcije postoje visoke koncentracije frakcija organskih spojeva sa fosforom, dok je u našim analizama baš obrnuto. Očigledno se nameće zaključak da su sve frakcije organskih spojeva s fosforom svr-

stane u lančasti redosled, preko koga neprekidno teče transport fosforne kiseline.

Ako organske materije u jetri reaguju sa neorganskim fosforom kao jedinstvena grupa, te ako se to jedinstvo ostvaruje redoslednim transportom fosforne kiseline, postoji nejasnoća u pogledu načina kako se ti procesi uskladjuju po zakonu o delovanju aktivnih masa. Hemija i biohemija upotrebljuju jednačine za reakcione ravnoteže samo za slučajeve pojedinačnih reverzibilnih reakcija. Kako se u našem slučaju ne radi o pojedinačnim, niti o reverzibilnim reakcijama, već o grupnim reakcijama sa ireverzibilnim transportom fosforne kiseline preko određenog lančasto raspoređenog niza organskih jedinjenja, jasno je da ovde stvari neće biti tako jednostavne.

Potražili smo pomoć u literaturi. Lehnartz napr. (12) smatra da se u zatvorenim sistemima preko reverzibilnih reakcija uspostavljaju stacionarna stanja, dok u živim organizmima mogu nastati samo dinamične ravnoteže, koje se održavaju jedino neprekidnim dovodenjem novih materija i nove energije (12). Prema Lehnartzu, zakon o delovanju aktivnih masa primjeniv je samo na pojedinačne reverzibilne reakcije organizma. O primeni jednačina zakona o delovanju aktivnih masa na lančaste nizove usmerenih reakcija ovaj autor ne govori.

Prema Baldwinu (1) gradivo biohemije (kao i čitava biologija) može biti proučavano kako na statički (ili morfološki) način, tako i na dinamički (odnosno fiziološki) način. Razumevanje problema drugog načina uslovljeno je, prema istom autoru, poznavanjem materija prvog načina, tj. razumevanje fiziologije uslovljeno je poznavanjem morfologije. Prema Baldwinu mnogi organski hemičari posvetili su veliku pažnju proučavanju i opisu konstitucija i konfiguracija (sastava i građe) organskih gradivnih supstancija («Bausteine» nemačkih autora) živog organizma, s obzirom da one čine materijalnu osnovu živih ćelija. Prema Baldwinu, biohemičari imaju naprotiv zadatak da dinamički proučavaju ponašanja i uloge materija iz kojih je sastavljen biološki sistem (1). Iz izlaganja tog autora sledi da brzine reakcija u organizmu zavise od delovanja katalizatora, dok smer i opseg reakcija bivaju opredeljeni raspodelom slobodne energije, odnosno koncentracijom aktivnih masa. Za razliku od Lehnartza, Baldwin polazi od pretpostavke da su u organizmu principijelno sve reakcije reverzibilnog karaktera, tako da isti enzimi mogu vršiti i sinteze odgovarajućih supstancija i njihova razlaganja. Što enzimi u organizmu ne deluju uvek i u reverzibilnom smeru, uslovljeno je (po mišljenju tog autora) drugim osobinama sredine koja može imati inhibitorske faktore za reakcije suprotnih smerova.

U praktičnoj primeni teza o dinamičnom posmatranju biohemije i metabolizma, Baldwin se uglavnom pridržava pravila koja je ustanovio Ostwald i jednačina koje je predložio Michaelis (1). Same jednačine primjenjuje isključivo na pojedinačne reakcije metabolizma. Dakle i ovaj autor upotrebljava u opsegu metabolizma zakon o delovanju aktivnih masa na principijelno isti način kao i Lehnartz, s tom razlikom da on sve reakcije u organizmu smatra reverzibilnim. I njegova dinamika metabolizma izvire iz izolovanih lokalnih reakcija reverzibilnog karaktera. Ni ovaj autor ne govori o primeni zakona o delovanju aktivnih masa na sistem lančasto povezanih reakcija metabolizma.

Zanimljivo je da su još pre 40 do 50 godina Pütter (13), Winterstein (24), a nešto kasnije i Jost (9), tvrdili da metabolični procesi teku po sistemu sukcesivnih lančastih reakcionih nizova. Pütter (13) je već tada uočio da opšta brzina čitavog lanca odgovara brzini njegovog »najsporijeg« fizičkog ili hemijskog procesa. Čak je naveo i konkretne primere »najsporijih« procesa u živim organizmima, tvrdeći da je resorpcija kiseonika takav »najsporiji« proces kod homeoterama, riba, rakova i puževa, dok bi resorpcija organske hrane bila »najsporiji« proces kod tunicata, celenterata i protozoa (13).

Bertalamffy (3) zastupa sličnu koncepciju, davši joj teorijsku interpretaciju tj. primenivši na biološke procese opšte principe kinetike i termodinamike tzv. otvorenih sistema. Bertalamffy je jedan od prvih autora koji je ukazao na značaj činjenice da je živi organizam formiran po principu otvorenih sistema. Uz to on je i jedan od tvoraca opšte teorije i istraživača zakona otvorenih sistema. Karakteristika je svakog otvorenog sistema da kroz njega neprekidno i ireverzibilno protiče određena količina materija i energije. Za vreme proticanja kroz otvoreni sistem, prema Bertalamffyu (3), materije obrazuju »ravnoteže proticanja« (Fließgleichgewichte nemačkih autora, odnosno steady state engleskih pisaca). Ove »ravnoteže proticanja« čine stvarnu osnovu telesnih konstanta i struktura, razlikujući se po svojoj suštini i po genezi od »pravih« ravnoteža zatvorenih sistema. Autor tvrdi da je moguće izračunati i energiju koja je neophodna za održavanje »ravnoteže proticanja«, preporučujući za tu svrhu formulu W. Kuhna (koju je ovaj autor izveo iz procesa sinteze optički aktivnih supstancija) (3). Autor dozvoljava da mnoge reakcije metabolizma, uzete pojedinačno, mogu imati reverzibilni karakter, ali se principijelno promet materija u organizmu vrši putem trajnog jednosmernog proticanja materija i energije, preko mnogih lančasto poredanih procesa (3). Bertalamffy usvaja Gurneyevu karakteristiku lančastih procesa (7) (koju je već Pütter uočio još pre 40 godina), da je opšta brzina reagovanja otvorenog lančastog sistema ravna brzini njegovog najsporijeg procesa.

Eksperimentalna istraživanja otkrivaju sve veći broj konkretnih lančastih procesa posebnih metabolizama, najčešće potpuno ireverzibilnog toka (a izuzetno i sa delimično reverzibilnim osecima). Ovde ćemo spomenuti dobro poznati Szent-Györgyiev oksidativni lanac, zatim dva Krevsova metabolična lanca (lanac limunske kiseline i lanac za sintezu ureta) (23, 10, 11). Možemo spomenuti i fermentski niz za prenošenje kiseonika, kao i fermentski lanac za prenošenje vodonika (1, 12). Poznat je sistem transporta energije sa šećera na miozin u mišiću posredstvom prenošenja fosforne kiseline (4, 12, 8). Najzad, zahvaljujući radovima istraživača metabolizma, koji su tome problemu pristupili upotreбивši radioaktivne ili neradioaktivne izotope kao indikatore za markiranje metabolita, posebno blagodareći radovima Schoenheimera i Rittenberga (21, 22), Borsooka i Keighleya (5, 6), kao i mnogih drugih istraživača, utvrđeno je da se promet svakog metabolita ostvaruje putem njegovog trajnog transporta kroz niz sukcesivnih procesa metabolizma. Putujući kroz organizam, metaboliti sukcesivno ulaze, po određenom redosledu, u niz kompleksnih procesa, izlazeći iz svakog procesa kao specifično izmenjeni metaboliti.

Naši eksperimentalni nalazi sugerisali su nam pretpostavku da se metabolično vezivanje fosfora sa organskim radikalima u jetri pacova odigrava verovatno po tipu lančastog prenošenja fosforne kiseline. Ta pretpostavka je potkrepljena i upoređenjem naših rezultata sa nalazima J. Sachsa, dok su joj Hevesyevi podaci dali vrlo veliku verovatnoću. Činjenica da je biohemija već razjasnila niz konkretnih metaboličnih lanaca, a posebno postojanje lančastog prenošenja fosforne kiseline u mišiću, učvrstili su nas u ubeđenju da nećemo učiniti grešku ako pokušamo našu pretpostavku razraditi, a po mogućstvu i dokazati. Postojanje takvog lanca u jetri bilo bi u saglasnosti i sa opštim sistemom organizacije metabolizma kao otvorenog, dakle lančastog, sistema. Da taj lanac prenošenja fosforne kiseline teče kao ireverzibilni proces, potvrđivala bi i činjenica da između neorganskog fosfora, s jedne, i grupe njegovih organskih jedinjenja, s druge strane, ne postoji stalna proporcija (dok istovremeno postoji unutar same grupe organskih frakcija), te se dobiva impresija da lanac »troši« fosforu kiselinu, tj. kao da zakon o delovanju aktivnih masa ne funkcioniše i u obratnom smeru.

Ako usvojimo da je grupa fosforovih organskih frakcija povezana u lančasti niz procesom transporta fosforne kiseline, nameće se pitanje kako se može konkretno formulisati takav grupni ireverzibilni proces, odnosno na koji će se način postaviti jednačina »ravnoteže proticanja«? Principijelno za sada ne bi bilo bitno da li je lanac po celoj dužini nerazgranat (dakle čisto linearan) ili je počev od sredine, odnosno pri kraju, razgranat. U lancu postoje komponente koje se stalno obnavljaju primanjem molekula fosforne kiseline preko ulaznih komponenata lanca, a koje se zatim razlažu predajući fosforu kiselinu komponentama ka izlaznom smeru lanca. Ako proces analizujemo iz pozicije jedne od intermedijernih komponenata, uočićemo nekoliko činjenica. Najpre fosforna kiselina mora biti odnekle donesena na mjesto spajanja sa organskim radikalom. Zatim nastaje proces spajanja. Posle određenog vremena dolazi do razlaganja tog jedinjenja, te fosforna kiselina može ponovo biti dalje transportovana. Što je brzina sinteze veća a brzina razlaganja manja, zadržaće se više proizvedenih molekula na mestu proizvodnje, tj. biće im veća »dinamična« koncentracija.

Potrebno je utvrditi koje od ovih činjenica mogu ulaziti u jednačine »ravnoteža«. Znamo da zakon o delovanju aktivnih masa operiše sa dve kategorije činjenica: koncentracijama reagujućih masa i brzinom reagovanja (faktična i specifična brzina). Da vidimo najpre šta u tekućem lancu znači i kako nastaje veličina koju zovemo »koncentracija«. Je li ona identična sa koncentracijom neke supstancije napr. u epruveti, ili nekoj rudi? A priori je jasno da to ne mogu biti iste stvari jer preko lanca neprekidno protiču molekuli, tako da »koncentracija« u lancu odražava samo razliku između brzine sinteze i brzine razlaganja iste komponente, ukoliko je apsolutna brzina prenošenja molekula konstantna veličina (tj. ukoliko postoji ravnoteža prenošenja). Zato je moguće da se apsolutne »koncentracije« organskih frakcija fosforne kiseline veoma razlikuju u našim i Sachsovima rezultatima, dok su im pri svemu tom proporcije masa međusobne iste. Prema tome, u lancu »koncentracija« predstavlja nešto nestabilno, promenljivo, a stabilne su samo kvantitativne proporcije komponenata koje učestvuju u lančanom prenošenju. I unutar

naših sopstvenih analiza apsolutne količine radioaktivnih frakcija veoma su različite, dok su njihove proporcije stabilne i konstantne. Moraćemo se zato prilagoditi toj realnoj situaciji u organizmu, tj. tretirati »koncentraciju« kao odraz »dinamične ravnoteže proticanja«, ili kao razliku između brzine sinteze i brzine razlaganja.

Ako je reč o fosfornoj kiselini koja se prenosi putem lanca, treba utvrditi kakvo značenje ima »koncentracija« te kiseline u lancu prenošenja. Videli smo iz Hevesyevih podataka da verovatno samo šećeri mogu direktno reagovati sa slobodnim molekulima fosforne kiseline. Za sintezu šećernih estera iz fosforne kiseline i glukoze svakako će biti merodavne kako koncentracija slobodne fosforne kiseline, tj. fosfata, tako i koncentracija slobodne glukoze. Već za sintezu sledećeg spoja sa fosfornom kiselinom, »koncentracija« slobodnog neorganskog fosfora nije faktor koji utiče na reakciju sinteze, već je bitna jedino količina koja se transportuje iz šećernog estera. Da li je u tome slučaju merodavna možda koncentracija tog šećernog estera? Ni to nije neposredno, jer šećerni ester ne predaje fosfornu kiselinu direktno svome susedu. To čini ferment koji razlaže šećerni ester, te učestvuje kao posrednik između dveju organskih fosforovih komponenata u lancu. U stvari i ferment bi trebalo da bude uvršten u lanac prenošenja, ali je količina fosforne kiseline, koja u njemu postoji kao »stationarna« »koncentracija«, praktički nemerljiva, dok je količina koju on prenosi merljiva, tj. ravna je brzini kojom sintetiše sledeću komponentu. Kako nam je pristupačna merenju samo transportna brzina kojom ferment prenosi fosfornu kiselinu, a njegova »dinamična« ili »stacionarna« »koncentracija« praktično nemerljiva, možemo je zanemariti u jednačinama. Pošto nemamo eksperimentalnih elemenata da utvrdimo da li u transportu između dveju komponenata sudeluju i drugi faktori osim fermenta (napr. difuzija), moći ćemo se koristiti samo realno izmerenim ukupnim transportnim brzinama, bez obzira na proces njihovog postanka i prirodu njihovih nosilaca.

Kako se u jednačinama zakona o delovanju aktivnih masa uzima da je »koncentracija« oznaka količine aktivne mase, nalazimo se u teškoći da formulišemo jednačine za kasnije članove lanca, pošto se fosforna kiselina, koju jedna komponenta lanca predaje drugoj posredstvom fermenta, razlikuje od slobodne fosforne kiseline: fosforna kiselina koju prenosi ferment uopšte se ne pojavljuje u slobodnom stanju, te i ne može posedovati nikakvu »koncentraciju«. Čime će se onda moći izraziti veličina njene aktivne mase? Jedina veličina koja nam je ovde pristupačna eksperimentalnom merenju jeste brzina transporta te fosforne kiseline posredstvom fermenta. Prema tome, moraćemo se tom poznatom i merljivom veličinom koristiti da označimo količinu aktivne mase prenešene fosforne kiseline. Brzina prenošenja se može iskazati na vrlo različite načine. Koja će brzina biti merodavna? Jedino apsolutna količina transporta u jedinici vremena, koja je za vreme »ravnoteže proticanja« jednaka za sve sukcesivne članove lanca.

Prema tome umesto da jednačine formulišemo jedino pomoću »koncentracija« aktivnih masa, moraćemo aktivne mase označavati u vidu transportnih količina u vremenu. Možda bi se ovakav način oznake aktivne mase mogao nazvati imenom »vremenska koncentracija«, jer je adekvatnija realnom procesu koji tu veličinu formira. Postavlja se i

pitanje merenja brzine transporta fosforne kiseline u lancu prenošenja. Ovde nam pomažu radioaktivni izotopi, tj.  $P^{32}$ . Da bismo pitanje bolje rešili, moramo najpre istaći da se svaka frakcija pojavljuje u lancu u dve uloge: 1) frakcija se s jedne strane pojavljuje kao određena »koncentracija« koja je odraz razlike između brzine sinteze i brzine njenog razlaganja; 2) frakcija ujedno vrši ulogu transportera, pošto od prethodnog člana prima, a sledećem redoslednom susedu predaje svoju fosforu kiselinu. Ove dve uloge mogu biti veoma različito zastupljene u pojedinoj frakciji. Napr., ako i fermente ubrojimo u red frakcija, uloga »koncentracije« u njima praktično ne postoji, mada bismo tu ulogu principijelno i njemu, u krajnjoj liniji, morali priznati. Njegova uloga »koncentracije« ne dolazi do izražaja verovatno usled izvanredno velike specifične brzine razlaganja. Naprotiv, kod fosfolipoida i nukleoproteida funkcija transporta je malena u odnosu na funkciju »koncentracije«. Kod ATP, prema podacima Hevesya (on citira tuđe nalaze) uloga transporta oko 5 do 20 puta premašuje funkciju »koncentracije«, ali je funkcija »koncentracije« još uvek u granicama praktične merljivosti. U našim eksperimentima transportne brzine za neke frakcije izmerili smo sami, dok smo neke druge brzine transporta našli u literaturi (8).

Pošto smo eksperimentalno izmerili »dinamične« ili »stacionarne« »koncentracije« organskih komponenata fosfora u jetri pacova, a brzine transporta takođe smo izračunali (prema uputstvima Hevesya) za svaku frakciju, imamo potrebne elemente da aktivnu reagujuću masu izrazimo bilo u veličini »koncentracije«, ili u vidu transportne brzine. Jednačine ćemo izraziti posebno za svaku frakciju, a mesto znaka jednakosti staviti ćemo strelicu u smeru prenošenja, podrazumevajući da je uspostavljena »ravnoteža proticanja«.

Tako je iz rezultata naših analiza metabolizma fosfora u jetri pacova (pomoću radioaktivnog  $P^{32}$ ) došlo do pokušaja primene uobičajenih jednačina zakona o delovanju aktivnih masa na jednosmerne tekuće lančaste procese metabolizma. Time su naši rezultati dobili neku vrstu teorijske podloge. S jedne strane eksperimenti su nas naveli na »teoretiziranje«, ali je ova »teorija« sa svoje strane u stvari trebalo da posluži za rasvetljavanje problema te da izvrši ulogu putovođe u našim daljim eksperimentima. Zato možda ne bi bilo pogrešno reći da ovaj pokušaj predstavlja koliko završetak naših eksperimenata, toliko i početak njihovog tumačenja. Međutim kada je ovo »tumačenje, već bilo formulisano, videli smo da ono i po formi i po sadržini znatno prevazilazi okvir svoje eksperimentalne podloge. Zato smo rešili da ga saopštimo kao posebnu publikaciju, mada je ne samo po genezi, već i po suštini svojoj nerazdvojni sastojak naših ispitivanja metabolizma fosfora. Ipak postoji i jedan bitan razlog, koji nas je opredelio da ovu publikaciju odvojimo od njene eksperimentalne majke. Ta je činjenica da u samom eksperimentalnom delu još nemamo dovoljno argumenata za definitivno formulisano konkretnog rasporeda i strukture lanca prenošenja fosforne kiseline, mada za neke članove već možemo dati približni položaj u lancu. Nadamo se da će ova izlaganja nama, ili nekom drugom, makar i sasvim neznatno, doprineti da lakše pride definitivnom rešavanju pitanja konkretnog sastava lanca. Međutim čini nam se da će za taj zadatak biti potrebno

izvesti još veliki broj različitih eksperimenata na jetri pacova, naročito proučavanjem prometa upotrebom inhibitora metabolizma šećera, masti i proteina, a možda i nekim drugim ispitivanjima.

### OBRADA PROBLEMA

Postavlja se pitanje kako je moguće primeniti jednačine zakona o delovanju aktivnih masa na lančaste procese kada postoje tako bitne razlike u fizičkoj situaciji između stacionarnih ravnoteža u zatvorenim sistemima i »ravnoteže proticanja« u otvorenim sistemima. To je moguće zato što između tih različitih vrsta ravnoteža postoje i neke sličnosti. Pre svega, u oba slučaja ipak postoje neke ravnoteže (bez obzira na razlike njihovih priroda), a zatim, u oba slučaja reakcije neprekidno teku u suprotnim smerovima (što ne znači da »suprotno« mora biti i reverzibilno): u obe vrste ravnoteža neprekidno teče i proces sinteze i proces razlaganja. Razlika je u smeru transporta razloženih komponenata: u zatvorenom sistemu razložene komponente se vraćaju nazad ka istoj vrsti molekula, u otvorenom sistemu razložene komponente uvek idu napred prema novim partnerima. Nije naše da sada proveravamo da li u lančastim sistemima proces u izvesnoj manjoj količini teče i u obrnutom smeru (tj. reverzibilno). Uostalom, nama se čini da u najvećem broju slučajeva ne postoje uslovi za obrnuti proces (što bi odgovaralo i Baldwinovoj koncepciji, s tom razlikom da on to smatra posledicom delovanja inhibitora).

Jednostavnosti radi, molekule fosforne kiseline koji bivaju prenošeni preko niza članova metaboličnog lanca u jetri označićemo kao NULTE molekule (molekuli = O). Organske radikale koji vrše prenošenje fosforne kiseline označićemo velikim azbučnim slovima (pošto još nemamo dovoljno podataka da definitivno postavimo tačni redosled faktičnog prenošenja): A, B, C, D, E itd. Ovi molekuli vrše prenošenje na taj način da se svaka vrsta organskih molekula najpre spaja sa fosfornom kiselinom, primivši je od prethodne frakcije (svakako posredstvom fermenta), a zatim se razlaže, predajući fosfornu kiselinu prvom sledećem prenosiocu. Neka je smer prenošenja prema smislu strelice:  $A \rightarrow B \rightarrow C \rightarrow D \rightarrow E \rightarrow$  itd. U tom slučaju formulacija prenošenja mogla bi dobiti ovaj izgled:

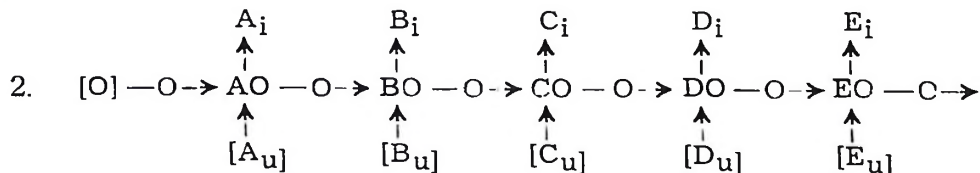
1.  $[O] \rightarrow O \rightarrow AO \rightarrow O \rightarrow BO \rightarrow O \rightarrow CO \rightarrow O \rightarrow DO \rightarrow O \rightarrow EO \rightarrow O$ , itd.

Prema Baldwinu trebalo bi pretpostaviti (1) da spajanje molekula organskog prenosioca sa molekulima nulte grupe, kao i razlaganje toga spoja, biva pod uticajem istog fermenta (što je za mnoge reakcije u zatvorenim sistemima i dokazano). Za naš lanac to nije obavezno. Šta više, naša koncepcija pre bi zahtevala postojanje »posredničkih« fermentata, tj. koji bi na predhodnu frakciju delovali samo u smeru razlaganja, ali na sledeću samo u smeru sinteze, putem prenošenja nultih molekula. Mi doduše nemamo nikakvih eksperimentalnih dokaza za takvu tvrdnju, ali princip lanca nameće zaključak da takvi odnosi mogu postojati. Za druge materije tako nešto već je i ustanovljeno. Tako napr. poznato je da za sintezu acetilholina postoji jedan (cholinacethylasa) (2), a za njegovo razlaganje drugi ferment (cholinesterasa). Nešto slično postoji

za histamin (histidindecaboxylasa i diaminooxydasa) (17, 18, 19, 20) a možda i za druge slučajeve metabolizma.

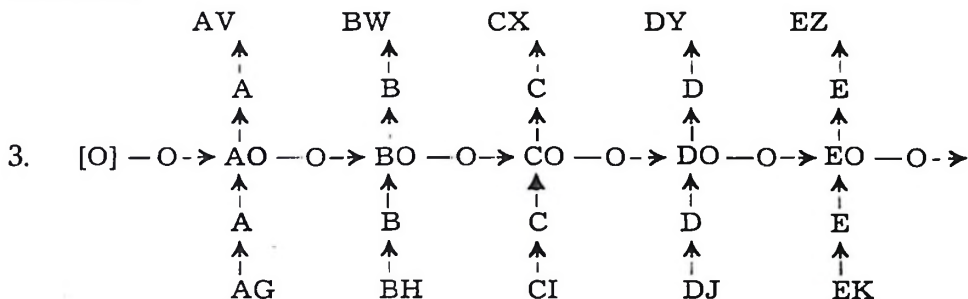
Važno je rešiti problem: kakvim načinom vrše ulogu molekuli koji ostvaruju prenošenje molekula nulte ( $—O—$ ) vrste. Tu bi se u principu mogla uzeti jedna od dve moguće varijante. Prva bi bila: premeštaju se samo molekuli nulte ( $—O—$ ) grupe, dok molekuli prenosilaca (A,B,C,D,E itd.) sami ne bivaju premeštani. Tada bi jedni te isti molekulski individui prenosilačkih grupa neprekidno obavljali svoje uloge prenošenja nultih molekula time što bi se naizmenično sa njima spajali primajući ih od grupe predhodnika, a zatim razlagali predajući ih grupi sledbenika, te bi igra zatim počinjala opet iznova na isti način. Ova je koncepcija služila kao osnova klasične teorije o prometu materija, polazeći od pretpostavke da su supstancije struktura jednom za uvek date, što je kritički odbacio Schoenheimer (21). Međutim, prema nalazu samog Schoenheimera, ili u saradnji sa Rittenbergom, odnosno Borsooka sa Keighleyom, Hevesya (21, 22, 5, 6, 8) i dr. istraživača metabolizma pomoću izotopa kao indikatora, sve vrste molekula koje ulaze u živi organizam bivaju neprekidno premeštane, sve dok ponovo ne napuste telesnu sredinu. To važi čak i za sve molekule ugrađene u žive strukture (21). Prema tome, moramo se opredeliti za drugu pretpostavku s obzirom da je eksperimentalno dokazana, tj. da i molekuli svih grupa naših prenosilaca bivaju i sami neprekidno prenošeni putem određenih sopstvenih lanaca prenošenja. Mada će se ove vrste molekula u našim jednačinama pojavljivati isključivo u ulozi prenosilaca (jer ćemo tokom izlaganja zanemariti mogućnost njihovog sopstvenog transporta), ipak je nužno radi same formulacije jednačina i izvlačenja odgovarajućih zaključaka, iskazati i činjenicu da se i te vrste molekula prenose preko određenih lanaca metabolizma ukrštenih sa nultim lancem. Pri tom se mogu pojaviti dva slučaja. Jedan od njih dozvoljava primenu skoro klasičnih jednačina zakona o delovanju aktivnih masa, dok se u drugom slučaju mora učiniti adekvatna modifikacija vrednosti koje ostvaruju ravnotežu.

U prvom slučaju polazimo od pretpostavke da se molekuli prenosilačkih grupa u ćeliji pojavljuju kao slobodni molekuli svoje vrste u definisanim i stalnim »koncentracijama«. Tada bi formula prenošenja mogla dobiti ovaj izgled:



Međutim, ako molekuli materija koje se pojavljuju kao prenosiooci u organizmu ne postoje kao slobodna supstancija u definisanim »koncentracijama«, već trenutno bivaju oslobodene iz drugih jedinjenja, koja sama po sebi mogu imati definisane »koncentracije« (što ne mora biti slučaj), tada je teško definisati »veličinu aktivne mase tih prenosilaca pomoću njihove »koncentracije«, jer ona de fakto ne postoji. Za sada ćemo se zadovoljiti samo da formulišemo lanac prenošenja za slučaj

da molekuli prenosilačkih supstancija ne postoje kao slobodne vrste molekula:



Za trenutak nećemo raspravljati o tome da li se molekuli prilikom prenošenja menjaju bilo u kvalitativnom ili u energetskom pogledu, jer to (barem za nas sadašnji zadatak) i nije bitno.

Za označavanje jednačina upotrebićemo još i ove oznake:

S = ostvarena brzina sinteze u vreme ravnoteže ( $S_{AO}$ ;  $S_{BO}$ ;  $S_{CO}$ ; itd.)

R = ostvarena brzina razlaganja u stanju ravnoteže ( $R_{AO}$ ;  $R_{BO}$ ;  $R_{CO}$ ; itd.)

$K^S$  = SPECIFIČNA brzina sinteze ( $K_{AO}^S$ ;  $K_{BO}^S$ ;  $K_{CO}^S$ ; itd.)

$K^R$  = SPECIFIČNA brzina razlaganja ( $K_{AO}^R$ ;  $K_{BO}^R$ ;  $K_{CO}^R$ ; itd.)

$C^o$  = koncentracija reagujućih molekula ( $C_A^o$ ;  $C_{AO}^o$ ;  $C_B^o$ ;  $C_{BO}^o$ ; itd.)

Ap = apsolutna količina prenošenja u jedinici vremena ( $ApO$ ;  $ApA$ ;  $ApB$ ;  $ApC$ ).

Podimo najpre od pretpostavke da su i nulti i prenosilački molekuli pripadnici materija koje se u ćeliji nalaze u slobodnom stanju, sa stalnim koncentracijama. U tom će slučaju posle kraćeg ili dužeg perioda nastupiti ravnoteža prenošenja, koja se s malim korekturama može definisati jednačinama prema zakonu o delovanju aktivnih masa. Kao odraz postignute ravnoteže pokazaće se konstantne »koncentracije« spojeva prenosilaca sa nultim molekulima. »Koncentracije« će se održavati u određenim proporcijama zavisno od unutrašnje dinamike sinteze i razlaganja svake pojedinačne frakcije. Ukoliko je lanac prenošenja uravnotežen, tada će se uporedo sa proporcijama »koncentracija« uspostaviti i jednaka količina apsolutnog prenošenja nultih molekula za sve članove lanca.

Pod uslovima postignute ravnoteže prenošenja nultih (—O—) molekula, jednačine reakcionih brzina mogu biti formulisane na sledeći način:

$$\begin{array}{ll}
 \text{a) za sinteze} & \text{b) za razlaganja} \\
 4. \quad \text{I) } S_{AO} = K_{AO}^S \cdot C_{AO}^o \cdot C_A^o = & ApO = R_{AO} = K_{AO}^R \cdot C_{AO}^o \\
 \quad \text{II) } S_{BO} = K_{BO}^S \cdot ApO \cdot C_B^o = & ApO = R_{BO} = K_{BO}^R \cdot C_{BO}^o
 \end{array}$$

$$\begin{aligned} \text{III) } S_{\text{CO}} &= K_{\text{CO}}^{\text{S}} \cdot \text{ApO} \cdot C_{\text{C}}^{\circ} = & \text{ApO} & = R_{\text{CO}} = K_{\text{CO}}^{\text{R}} \cdot C_{\text{CO}}^{\circ} \\ \text{IV) } S_{\text{DO}} &= K_{\text{DO}}^{\text{S}} \cdot \text{ApO} \cdot C_{\text{D}}^{\circ} = & \text{ApO} & = R_{\text{DO}} = K_{\text{DO}}^{\text{R}} \cdot C_{\text{DO}}^{\circ} \\ \text{V) } S_{\text{EO}} &= K_{\text{EO}}^{\text{S}} \cdot \text{ApO} \cdot C_{\text{E}}^{\circ} = & \text{ApO} & = R_{\text{EO}} = K_{\text{EO}}^{\text{R}} \cdot C_{\text{EO}}^{\circ} \end{aligned}$$

Kada se uspostavi »ravnoteža proticanja«, sve će faktične brzine sinteza biti međusobno jednake. Pored toga, one će biti jednake i sa svim brzinama razlaganja. Obe ove brzine biće još i ravne apsolutnoj količini prenošenja nultih molekula. Prema tome, to se može i formulisati:

$$\begin{aligned} 5. \quad S_{\text{AO}} &= S_{\text{BO}} = S_{\text{CO}} = S_{\text{DO}} = S_{\text{EO}} = \text{ApO} = R_{\text{AO}} = R_{\text{BO}} = \\ &= R_{\text{CO}} = R_{\text{DO}} = R_{\text{EO}} \end{aligned}$$

Ako su leve strane jednačina za sinteze iz br. 4. međusobno jednake, onda moraju biti međusobno jednake i njihove desne polovine. Iz toga proizlazi:

$$\begin{aligned} 6. \quad K_{\text{BO}}^{\text{S}} \cdot \text{ApO} \cdot C_{\text{B}}^{\circ} &= K_{\text{CO}}^{\text{S}} \cdot \text{ApO} \cdot C_{\text{C}}^{\circ} = K_{\text{DO}}^{\text{S}} \cdot \text{ApO} \cdot C_{\text{D}}^{\circ} = K_{\text{EO}}^{\text{S}} \cdot \\ &\cdot \text{ApO} \cdot C_{\text{E}}^{\circ} = \text{ApO} \end{aligned}$$

S obzirom da se u svim članovima jednačine br. 6. pojavljuje jedna zajednička veličina, ona se može eliminisati ako se cela jednačina podeli sa tom zajedničkom veličinom (ApO). Tada za formulaciju brzina sinteza preostaje sledeća jednačina:

$$7. \quad K_{\text{BO}}^{\text{S}} \cdot C_{\text{B}}^{\circ} = K_{\text{CO}}^{\text{S}} \cdot C_{\text{C}}^{\circ} = K_{\text{DO}}^{\text{S}} \cdot C_{\text{D}}^{\circ} = K_{\text{EO}}^{\text{S}} \cdot C_{\text{E}}^{\circ} = 1$$

Iz ove jednačine izlazi da su specifične brzine sinteza ravne:

$$\text{a) } K_{\text{BO}}^{\text{S}} = \frac{1}{C_{\text{B}}^{\circ}} \quad K_{\text{CO}}^{\text{S}} = \frac{1}{C_{\text{C}}^{\circ}} \quad K_{\text{DO}}^{\text{S}} = \frac{1}{C_{\text{D}}^{\circ}} \quad K_{\text{EO}}^{\text{S}} = \frac{1}{C_{\text{E}}^{\circ}}$$

Specifične brzine razlaganja možemo formulisati neposredno iz druge polovine jednačine pod 4. One bi glasile:

$$\text{b) } K_{\text{BO}}^{\text{R}} = \frac{\text{ApO}}{C_{\text{BO}}^{\circ}} \quad K_{\text{CO}}^{\text{R}} = \frac{\text{ApO}}{C_{\text{CO}}^{\circ}} \quad K_{\text{DO}}^{\text{R}} = \frac{\text{ApO}}{C_{\text{DO}}^{\circ}}, \text{ itd.}$$

Iz jednačina pod 7. proizlazi da su specifične brzine sinteza ravne recipročnim vrednostima koncentracija slobodnih molekula materija prenosilaca (A,B,C,D,E, itd.), ukoliko je moguće (u ravnoteži prenošenja) iz jednačina eliminisati aktivnu masu druge učesnice u reakciji sinteze, tj. kada je aktivna masa druge učesnice jednaka za sve članove lanca prenošenja. Pored prednosti ovako uprošćene formulacije specifične brzine sinteza pojavljuju se i odgovarajuće nezgode. Jedna od takvih nezgoda je u tome (što se i iz same jednačine može videti) što se sa

izmenom nivoa ravnoteže nužno mora menjati i sama specifična brzina sinteze. Dakle, »specifičnost« reagovanja nije konstantna veličina, već promenljiva, te je teže računati sa njom. Specifična brzina sinteze morala bi važiti samo za onu »koncentraciju« slobodnih molekula prenosilačke materije koja je postojala u trenutku jednog određenog nivoa ravnoteže. Dakle, za svaki nivo ravnoteže postojala bi druga specifična brzina sinteze. Prema tome, ona bi bila odraz u neku ruku kolektivnog stanja procesa prenošenja. Ukoliko bi se koncentracija menjala samo za jednu vrstu materija prenosilaca, nužno bi se menjala i »dinamička«, odnosno ravnotežna »koncentracija« sintetskog spoja između te prenosilačke materije i nultih molekula. Ali pošto bi se u tom slučaju opet morala uspostaviti ravnoteža prenošenja, to bi apsolutna količina prenošenja nulte materije ostala ista. U tom bi slučaju specifična brzina sinteze morala da se vrati na prvobitnu veličinu, s tim da je »dinamična« »koncentracija« sintetskog spoja tog prenosioca postigla viši nivo. Vraćanje specifične brzine na nižu veličinu u protivrečnosti je sa formulom za specifičnu brzinu sinteze, koja treba da je ravna recipročnoj vrednosti »koncentracije« slobodne materije prenosioca. Dakle, ovo je za sada teško rešivo pitanje. Stoga bi možda bilo korisnije za veličine specifične brzine sinteza pronaći i druge formulacije, koje ne bi bile u protivrečnosti sa primenom zakona o delovanju aktivnih masa, te bi se izbegle ovakve nezgode.

Iz jednačina za specifične brzine razlaganja (vidi drugi deo jednačina pod 7.) opaža se da je specifična brzina razlaganja proporcionalna apsolutnoj brzini transporta nultih molekula, a obrnuto proporcionalna »dinamičkoj« »koncentraciji« materije koja se razlaže. Međutim veličina te »dinamične« »koncentracije« pojavljuje se, kao što formula razlaganja pokazuje, kao odraz odnosa između dveju veličina, od kojih nijedna nema značenje statičke »koncentracije«, kako to inače postoji u reverzibilnim reakcijama zatvorenih sistema (napr. u epruveti). Sama »dinamična« »koncentracija« sintetizovanog proizvoda proporcionalna je količini apsolutnog prenošenja molekula nulte grupe, a obrnuto proporcionalna specifičnoj brzini razlaganja.

$$8. \quad C_{BO}^0 = \frac{A_{pO}}{K_{BO}^R}, \text{ itd.}$$

Pokušajmo sada da primenimo zakon o delovanju aktivnih masa na lanac prenošenja u kome nijedna od prenosilačkih supstancija ne postoji u ćeliji kao gotova i slobodna materija, već se trenutno stvara, te molekuli te materije bivaju neposredno posle stvaranja transportovani sa molekula iz kojih su oslobođeni u molekule koji su nastali spajanjem sa molekulima nulte grupe (napr. posredstvom fermentata). Pretpostavka je da će i ovde nastupiti ravnoteža prenošenja, sličnog tipa kao i u prethodnom slučaju. Umesto da »koncentracija« bude odlučujuća veličina za broj susretanja između reagujućih vrsta molekula, morali bismo za ovaj drugi slučaj kao osnovu za susretanja reagujućih molekula prenosilačke supstancije uzeti apsolutne količine njihovog prenošenja u jedinici vremena ka mestu susretanja sa nultim molekulima. Prema tome u ovakvim slučajevima količina apsolutnog prenošenja

morala bi izvršiti ulogu aktivne mase za obe vrste molekula: za nulte molekule kao i za molekule prenosilačkih supstancija. Tada bi formule pod 4. morale dobiti sledeću novu redakciju za sinteze:

9. I)  $S_{AO} = K_{AO}^S \cdot C_O^0 \cdot ApA = ApO = \text{itd.}$   
 II)  $S_{BO} = K_{BO}^S \cdot ApO \cdot ApB = ApO = \text{itd.}$   
 III)  $S_{CO} = K_{CO}^S \cdot ApO \cdot ApC = ApO = \text{itd.}$   
 IV)  $S_{DO} = K_{DO}^S \cdot ApO \cdot ApD = ApO = \text{itd.}$   
 V)  $S_{EO} = K_{EO}^S \cdot ApO \cdot ApE = ApO = \text{itd.}$

Ako ove jednačine podvrgnemo istim računskim procedurama kao što je učinjeno pod 5. 6. 7., dobićemo za konstante sinteza sledeće izraze:

10. 
$$K_{BO}^S = \frac{1}{ApB}$$

$$K_{CO}^S = \frac{1}{ApC}$$

$$K_{DO}^S = \frac{1}{ApD}$$

$$K_{EO}^S = \frac{1}{ApE}$$

Iz ovih formulacija specifičnih brzina sinteza, definitivno je iščezla veličina čak i »dinamične« »koncentracije«, te je njeno mesto zauzela isključivo vrednost koja izražava usmereni linearni transport molekula, tj. apsolutna količina prenošenja molekula prenosilaca ka mestu na kome oni sami preuzimaju ulogu prenošenja molekula nulte grupe. Prema tome ravnoteže se mogu uspostavljati i u sistemima u kojima uopšte ne postoje, ne samo fiksne, ili statičke, već ni »dinamičke« »koncentracije«, čak ni kao odražaji postignutih ravnoteža prenošenja. Možda bi se u ovakvim slučajevima za količinu apsolutnog prenošenja u jedinici vremena mogao upotrebiti i izraz »VREMENSKA« »koncentracija«.

S obzirom da u ravnotežnom stanju kod reverzibilnih reakcija zatvorenog tipa dolazi do ostvarenja obrnutih proporcija specifičnih brzina s jedne, prema reagujućim masama s druge strane, bilo bi zanimljivo u tom pogledu načiniti upoređenje sa otvorenim sistemima nereverzibilnih lančastih procesa metabolizma, kod kojih takođe dolazi do uspostavljanja ravnoteža. Iz jednačina pod 4. moguće je izvesti sledeće formule:

11. 
$$K_{BO}^S \cdot ApO \cdot C_B^0 = K_{BO}^R \cdot C_{BO}^0, \text{ itd.}$$



Kada u ovoj jednačini sve brzine prebacimo na jednu, a »koncentracije« na drugu stranu, dobićemo:

$$12. \quad \frac{ApO \cdot C_B^o}{C_{BO}^o} = \frac{K_{BO}^R}{K_{BO}^S}$$

$$\frac{ApO \cdot C_C^o}{C_{CO}^o} = \frac{K_{CO}^R}{K_{CO}^S}; \text{ itd.}$$

Ako pak uporedimo »koncentracije« dvaju susednih članova prenošenja sa njihovim specifičnim brzinama sinteza, dobićemo analogne vrednosti:

$$13. \quad K_{BO}^S \cdot ApO \cdot C_B^o = K_{CO}^S \cdot ApO \cdot C_C^o, \text{ itd.}$$

Kada i u ovoj jednačini prenesemo sve koncentracije na jednu, a brzine reakcija na drugu stranu jednačine, dobićemo:

$$14. \quad \frac{ApO \cdot C_B^o}{ApO \cdot C_C^o} = \frac{K_{CO}^S}{K_{BO}^S}, \text{ itd.}$$

Veličina ApO može se skratiti, jer se pojavljuje i u brojiocu i u imeniocu, te će preostati formula:

$$15. \quad \frac{C_B^o}{C_C^o} = \frac{K_{CO}^S}{K_{BO}^S},$$

odnosno

$$\frac{C_C^o}{C_D^o} = \frac{K_{DO}^S}{K_{CO}^S}$$

odnosno

$$\frac{C_D^o}{C_E^o} = \frac{K_{EO}^S}{K_{DO}^S}$$

Iz jednačina pod 12. proizlazi da se između specifičnih brzina sinteza i razlaganja istog jedinjenja uspostavlja odnos obrnutih proporcija sa reagujućim masama, na sličan način kao i u zatvorenim reverzibilnim sistemima, mada ovde ne postoji vraćanje molekula unazad. Dakle, matematički se ireverzibilne »ravnoteže proticanja« mogu izražavati sličnom jednačinom kao i obične ravnoteže u zatvorenim sistemima. Još je zanimljivije da se analogni odnosi nalaze između dvaju uzastopnih sinteza, kao što to pokazuju jednačine pod br. 13., 14. i 15., gde »dinamične« »koncentracije« susednih članova prenošenja imaju obrnutu proporciju sa specifičnim brzinama njihovih sinteza.



Slične odnose možemo izraziti i u slučajevima gde u reakcije ulaze materije čiji se molekuli radaju u trenutku preuzimanja funkcije prenošenja multih molekula, s tom razlikom što će se u formulama na mesto »koncentracija« pojaviti isključivo apsolutne količine prenošenja oba učesnika, tj. kako nulte supstancije, tako i prenosilačke materije. Za sinteze i razlaganja istog spoja, formule bi glasile:

$$16. \quad \frac{A_p O \cdot A_p B}{C_{BO}^o} = \frac{K_{BO}^R}{K_{BO}^S}, \text{ itd.}$$

Odnosi za sintezu dvaju uzastopnih prenosilaca sa nultim molekulima imali bi sledeće jednačine:

$$17. \quad \frac{A_p B}{A_p C} = \frac{K_{CO}^S}{K_{BO}^S}, \text{ itd.}$$

Kako prema našoj koncepciji prenošenje svakog novog molekula nulte supstancije u svakoj etapi prenošenja obavlja novi molekul prenosilačke materije, moramo uzeti da su, u slučaju postojanja ravnoteže prenošenja, apsolutne količine prenošenja za obe vrste materija međusobno ekvivalentne (ukoliko reaguju jednovalentni molekuli sa obe strane), što bi se moglo formulisati na sledeći način:

$$18. \quad A_p O = A_p B = A_p C = A_p D = A_p E = \text{itd.}$$

Tada sve količine prenošenja možemo izraziti u jednoj jedinjoj veličini, napr. u vrednosti  $A_p O$ , te ćemo dobiti sledeće formule:

$$19. \quad \frac{A_p O^2}{C_{BO}^o} = \frac{K_{BO}^R}{K_{BO}^S}, \text{ itd.}$$

Iz ovih formula može se dalje izvesti i veličina »dinamične« »koncentracije« sintetskih proizvoda u lancu prenošenja, te bi glasila:

$$20. \quad C_{BO}^o = \frac{A_p O^2 \cdot K_{BO}^S}{K_{BO}^R}, \text{ itd.}$$

Iz prethodne formule dala bi se izvesti i opšta formula za »dinamičku« »koncentraciju« sintetskih proizvoda u lancu prenošenja za vreme trajanja ravnoteže prenošenja:

$$21. \quad C^o = \frac{A_p^2 \cdot K^S}{K^R} = A_p^2 \cdot \frac{K^S}{K^R}$$

Poslednja jednačina pokazuje da je »dinamična«, »koncentracija« jedinjenja koje se stvara u svakom stepenu prenošenja u nekom lančastom nizu reakcija upravo proporcionalna umnošku specifične brzine sinteze sa kvadratom apsolutne količine prenošenja, a obrnuto proporcionalna veličini specifične brzine razlaganja. Ova formula pokazuje da je materijalna osnova »dinamične« veličine u organizmu, koju obično nazivamo »koncentracija«, sasvim druge prirode od suštine pojma »koncentracija« u reverzibilnim reakcijama zatvorenih i statičkih sistema. »Koncentracija« u organizmu jeste izraz dinamične ravnoteže kretanja molekula u lancu prenošenja odgovarajućih vrsta supstancija. U slučajevima gde je specifična brzina sinteze ravna specifičnoj brzini razlaganja, »dinamična« »koncentracija« sintetizovanog jedinjenja ravna je samom kvadratu apsolutne količine prenošenja u jedinici vremena. U

slučajevima gde je proporcija  $K^S/K^R$  manja od jedinice (napr. kod svih fermentata), tj. kada je specifična brzina razlaganja veća od specifične brzine sinteze, tamo će »dinamična« »koncentracija« imati vrednost manju od kvadrata apsolutne količine prenošenja. U svim primerima u kojima je ta proporcija veća od jedinice, »dinamična« »koncentracija« jedinjenja između molekula prenosilaca i multih molekula biće ravna umnošku toga broja sa kvadratom apsolutne količine prenošenja u jedinici vremena.

Iz prethodne jednačine dobijamo i nove jednačine za specifične brzine (i za sintezu i za razlaganje):

$$22. \quad \begin{array}{l} \text{za sintezu:} \quad K^S = \frac{C^0 \cdot K^R}{A_p^2} \\ \text{za razlaganje:} \quad K^R = \frac{K^S \cdot A_p^2}{C^0} \end{array}$$

Međutim, kako je proizvod između »dinamične« »koncentracije« i specifične brzine razlaganja u vreme ravnoteže prenošenja ravna faktičnoj brzini razlaganja, a ova sa svoje strane ravna apsolutnoj količini prenošenja u jedinici vremena, onda ta jednačina može dobiti ovu redakciju:

$$23. \quad \text{a) } C^0 \cdot K^R = R = A_p$$

Ako sada u jednačini br. 22 za specifičnu brzinu sinteze umnožak  $C^0 \cdot K^R$  zamenimo sa  $A_p$ , dobićemo sasvim uprošćenu formulu za specifičnu brzinu sinteze:

$$24. \quad K^S = \frac{A_p}{A_p^2} = \frac{1}{A_p}$$

Drugim rečima to znači da u slučajevima kada ne postoje gotovi i slobodni molekuli prenosilačkih materija u nekom lančastom nizu reakcija (već ako se prenosilački molekuli neprekidno stvaraju iz drugih

vrsta molekula), specifične brzine sinteza ravne su recipročnoj vrednosti apsolutne količine prenošenja. Kako ova za vreme ravnoteže prenošenja ima istu vrednost za sve članove prenošenja, to znači da su specifične brzine sinteza svih članova prenošenja međusobno jednake.

Ako sada uporedimo formule za brzinu sinteza iz jednačina pod br. 7. sa jednačinom pod br. 24., na prvi pogled postoji analogija među njima. Naime, u oba slučaja specifična brzina sinteze stoji u obrnutoj proporciji sa aktivnom masom prenosilačke supstancije. Međutim ova formalna sličnost sadrži u sebi i bitne razlike. Dok se u slučaju postojanja slobodnih molekula prenosilačkih materija sa određenom »koncentracijom« ne moraju u jedinici vremena u reakciju uključiti svi postojeći molekuli te »koncentracije«, dotle su u slučaju nepostojanja slobodnih molekula, svi novostvoreni molekuli prenosilačke materije faktično ušli u reakciju. To se vidi iz činjenice da su za sve prenosilačke materije dobivene jednake vrednosti za specifične brzine sinteze, što znači da je brzina prenošenja čitavog lanca sukcesivnih reakcija dirigovana »koncentracijama« molekula nulte grupe i prve prenosilačke supstancije. To bi opet dalje bilo u saglasnosti sa izlaganjem Hevesya da samo ishrana šećerom dovodi do povećanja ukupne »koncentracije« organskih frakcija fosfora. Ako to važi za slučaj kada ne postoje slobodni molekuli prenosilačkih materija, morali bismo dalje zaključiti da zakon o delovanju aktivnih masa u običnoj formulaciji važi uvek samo za početnu i prvu reakciju prenošenja, dok za ostale reakcije niza taj zakon važi samo u formi u kojoj je utvrđen za neslobodne molekule prenosilačke materije. To bi moralo značiti da slobodne »koncentracije« prenosilačkih supstancija srednjih ili završnih članova prenošenja neće imati neposrednog uticaja na stvaranje »ravnoteže prenošenja«. Na ravnoteže utiču samo one količine koje faktično reaguju putem prenošenja. Time bi se dobile jednačine u kojima bi bile uklonjene sve protivurečnosti koje su se ispoljile u jednačinama za specifične brzine sinteza (vidi broj 7) kada su prenosiooci slobodne materije. Ali time dolazimo i do zaključka da se lanac prenošenja uvek ponaša kao da ne postoje »koncentracije« prenosilačkih materija (izuzev prve prenosilačke supstancije, koja diriguje nizom prenošenja). To je pak u potpunoj saglasnosti sa eksperimentalno utvrđenom činjenicom da grupa organskih frakcija nastupa prema neorganskom fosforu kao jedinstven proces.

Pokušaćemo da uporedimo specifične brzine razlaganja za slučajeve nepostojanja slobodnih molekula sa jednačinama pod br. 7, koje su dobivene iz reakcija gde su sve prenosilačke materije bile prisutne u obliku slobodnih molekula. Ako u jednačini za specifičnu brzinu razlaganja iznešenoj pod br. 22, vrednost  $K^S$  zamenimo sa  $1/A_p$ , dobićemo da je:

$$25. \quad K^R = \frac{1}{A_p} \cdot \frac{A_p^2}{C^0} = \frac{A_p}{C^0}$$

što je identično sa formulama pod 7/b. To znači da su specifične brzine razlaganja kod slučajeva sa nepostojanjem slobodnih molekula prenosilačkih supstancija identične sa onima koje su utvrđene u lancima gde se prenosilačke materije nalaze u gotovom, dakle slobodnom stanju.

## DISKUSIJA I ZAKLJUČCI

Iz naših izlaganja vidi se da postoje objektivni uslovi i mogućnosti primene zakona o delovanju aktivnih masa na lančaste nizove otvorenih nereverzibilnih metaboličnih reakcija, odnosno na lačnasto prenošenje molekula preko niza nereverzibilnih reakcija, ukoliko se u tim reakcijama ostvari »ravnoteža prenošenja«.

Primena je pogodna u svim slučajevima gde se u ravnoteži prenošenja uspostavlja konstantne »dinamične« »koncentracije« spojeva između nultih molekula koji bivaju prenošeni s jedne, i molekula prenosilačkih supstancija s druge strane.

Primena je moguća kako u sistemima prenošenja u kojima prenosilačke supstancije unapred poseduju već gotove i slobodne molekule sa konstantnim »koncentracijama«, tako i u slučajevima kada molekuli prenosilačkih materija bivaju trenutno oslobođeni, te bez ikakve stalne »koncentracije« bivaju trajno prenošeni podjednakom brzinom sa materija iz kojih se oslobađaju neposredno na mesto na kome se spajaju sa nultim molekulima.

Kada prenošenje vrše slobodni molekuli prenosilačkih materija, reagujuća masa može biti iskazana njihovom »koncentracijom«, dok je takvo iskazivanje reagujućih masa za nulte molekule moguće samo za prvi spoj prenošenja, jer tu i nulte i prenosilačke materije poseduju slobodne molekule. Za kasnije članove prenošenja reagujuće mase nultih molekula mogu biti iskazane samo u apsolutnim količinama transporta tih molekula u jedinici vremena. Međutim, iskazivanje aktivne mase na dva razna načina ima nezgodu u tome što su sve specifične brzine sinteza ravne samo recipročnim vrednostima »koncentracija« slobodnih molekula prenosilačkih supstancija. Ove pak mogu biti promenljive, što dolazi u protivurečnost sa faktičnim procesom prenošenja, jer količina spajanja ne može biti povećana jedino rastenjem »koncentracije« prenosilačkih slobodnih molekula, bez istovremenog porasta i brzine prenošenja nultih molekula, što se ne mora dogoditi. Ova protivurečnost iščezava kada ne postoje slobodni molekuli prenosilačke supstancije, tj. kada se ovi oslobađaju neposredno pre reagovanja sa nultim molekulima. Pošto je broj nultih molekula koji bivaju prenošeni jednak broju molekula prenosilačke materije u slučaju monomolekularnih reakcija, onda je za formulisanje jednačine dovoljno znati količinu prenošenja nultih molekula, jer je tim određena i ekvivalentna prenosilačke supstancije. Kako je količina prenošenja nultih molekula jednaka za sve članove prenošenja duž čitavog reakcionog lanca, proizlazi da su i specifične brzine sinteza svih članova prenošenja međusobom jednake, tj. ne postoje nikakve individualne specifične brzine za sintezu određenog spoja prenošenja, već postoji samo kolektivna konstanta brzine sinteza, koja je ravna recipročnoj vrednosti apsolutne količine prenošenja nultih molekula. Iz ove činjenice mogu biti izvučena dva dalja zaključka:

a) Sinteze kasnijih članova prenošenja u nekom reakcionom lancu ne zavise od »koncentracija« slobodnih molekula tih prenosilačkih materija (ukoliko one postoje iznad nužnog minimuma). Postoji samo kolektivna veličina specifične brzine sinteza, koja je određena brzinom prenošenja nultih molekula duž čitavog lanca, nezavisno od prethodnog stanja

molekula prenosilačkih supstancija kasnijih stepena prenošenja, tj. uvek važi pravilo kao da ne postoje slobodni molekuli prenosilačkih supstancija. Zato je nepravilno u jednačine sinteza unositi »koncentracije« slobodnih molekula takvih prenosilačkih supstancija, jer u ravnotežama lanca učestvuju samo faktično reagujuće količine tih vrsta molekula.

b) Ukupna brzina prenošenja duž čitavog lanca dirigovana je veličinama reagujućih masa, tj. postojećim »koncentracijama« nultih molekula i molekula one prenosilačke supstancije koja stoji na čelu čitavog lanca, jer ona započinje lanac spajanja sa nultim molekulima. Kako je prema Pütteru-Jostu, Gurneyu i Bertalamffyu (13, 9, 7, 3) u nekom lančasto povezanom reakcionom nizu ukupna brzina lanca određena brzinom najsporijeg fizičkog ili hemiskog procesa, izlazi da je (prema našim formulama) najsporiji proces u prvom članu lanca. Ovaj zaključak je neočekivan, ali se nužno nameće iz analize naših jednačina. Nama bi to bilo sasvim logično za slučaj prenošenja fosforne kiseline, gde prva reakcija počinje njenim spajanjem za šećere, koji fosforu kiselinu, egzotermijom svoga razlaganja, snabdevaju (na endotermijski način) potrebnom energijom za njeno dalje egzotermijsko prenošenje. Međutim nije nam poznato da li svi reakcioni lanci počinju takvom vrstom reagovanja, tj. reakcijom koja celom lancu stavlja na raspoloženje određenu količinu slobodne energije reagovanja.

Dok je priliv prenosilačkih molekula u stepenastom nizu prenošenja dovoljan da prihvati sve nulte molekule koje u lanac ubacuje prva prenosilačka supstancija, dotle oni neće direktno uticati na stvaranje ravnoteža u lancu. Međutim ako priliv molekula ma koje prenosilačke supstancije nekog kasnijeg stepena prenošenja (tj. koja u lanac upada iz bočnog smera), postane nedovoljan da prihvati čitavi dovoz nultih molekula, tada mora doći do sasvim određenog poremećaja ravnoteže prenošenja. To će se odraziti s jedne strane u tome što će biti smanjena »dinamična« »koncentracija« sintetskog jedinjenja one prenosilačke materije koja pritiče nedovoljno, kao i u članovima kojima deficitni stepen liferuje nulte molekule. Ali smanjeni priliv morao bi se s druge strane odraziti i u porastu »koncentracije« jedinjenja prenosilačkih i nultih molekula na prethodnom ili na nekoliko ranijih stepena prenošenja neposredno ispred zakločenog stepena reakcionog niza. Prema tome, zaključak bi morao glasniti: bočne prenosilačke supstancije nekog lanca, za razliku od čeone, mogu delovati na ravnotežu lanca samo minimumom svoga priliva, ali ne i maksimumom molekula koje stoje na raspoloženju lancu prenošenja nultih molekula. U slučaju manjka molekula neke prenosilačke supstancije, promena ravnoteže dobija sasvim karakterističan izgled: u njoj se moraju menjati proporcije.

Jednačine za specifične brzine razlaganja, za razliku od specifičnih brzina sinteza, imaju identične formulacije za oba stanja prenosilačkih supstancija, tj. jednačina koja se dobija iz prenošenja pomoću slobodnih molekula prenosilaca identična je sa jednačinom koja se izvodi iz prenošenja kada molekuli prenosilačkih supstancija ne postoje u slobodnom stanju. To dolazi otuda što u njenu formulaciju, pored »tekuće koncentracije« spoja nultih molekula sa prenosilačkim, ulazi samo apsolutna količina prenošenja nultih molekula (ali ne i prenosilačkih). Prema tome, u postignutoj ravnoteži prenošenja, proporcije stacionarnih, ili »tekućih«

»koncentracija« jedinjenja na sukcesivnim stepenima reakcionog niza dirigovane su isključivo veličinama specifičnih brzina razlaganja, pošto su količine prenošenja nultih molekula jednake za sve članove prenošenja. Iz formula se vidi da su u tom slučaju stacionarne koncentracije obrnuto proporcionalne samo specifičnim brzinama razlaganja, jer se ista količina prenošenja deli raznim veličinama konstanti razlaganja.

Količina neke materije koju u organizmu označujemo nazivom »koncentracija« nije nikakva »statička« vrednost, kada se posmatra sa stanovišta metabolizma, već stacionarna manifestacija uspostavljene dinamične »ravnoteže proticanja«, tj. ravnoteže između prinosa neke supstance i njenog rashoda u prometu te materije (bilo putem sinteza i razlaganja, odnosno unošenja i iznošenja iz ćelije, itd.). Sadržina pojma »koncentracija« određena je dinamikom kretanja materija u pravcu sinteze i u pravcu razlaganja, odnosno razlikama brzina tih dva procesa. Metabolični lanci prenošenja pokazuju analogiju sa rečnim tokovima, u kojima stacionarni nivo protočne vode nije osnov kojim je objektivno uslovljena dinamika kretanja vodenih masa u reci, već stvari stoje obrnuto: odgovarajući stacionarni nivo vodenih masa odraz je postignute ravnoteže između brzine punjenja rečnog korita novim masama vode iz pravca izvorišta, s jedne strane, i brzine odleivanja vodenih masa ka smeru ušća te reke, s druge strane.

Čini nam se da ako biohemiju i metabolizam posmatramo sa opisanog stanovišta, nema mnogo osnova za postavku E. Baldwina (1), da je u živom organizmu »statika« osnova dinamike. Naprotiv, prema L. Bertalamffyu (3) živi organizmi su ravnotežni tekući sistemi si nizom karakterističnih osobina: održavanja konstanti pod uslovima trajnog proticanja materije i energije, samopokretanja i samoregulacije po principu prekomerne kompenzacije, itd. Isto prema Schoenheimeru, Borsooku (21, 22, 5, 6) i dr. u organizmu uopšte ne postoji »statika«, jer se i sama živa struktura neprekidno razgrađuje i stalno iznova dograđuje. »Statika« nastaje posredstvom akta naše analize (napr. uzimanjem i konzervisanjem uzoraka za analizu i t. sl.). U organizmu postoje samo kretanja materija u smeru neprekidnog razlaganja, i ka smeru obnavljajućih sinteza, a postoje tako isto i dinamične, odnosno »tekuće« ravnoteže između ta dva procesa, koje nam mogu imponovati kao »statičke«, ili ih mi prekidom životnog toka prisilno pretvaramo u statičke (jer je za naše analitičke metode pogodnije da sastojke koristimo u statičkom stanju). Čini nam se da će biti adekvatnije ako ustvrdimo da je pravilno razumevanje »statike«, odnosno »tekuće ravnoteže«, u organizmu moguće jedino ako se najpre ispravno razjasni dinamika koja do takvih ravnoteža (dakle do samo prividne »statike), dovodi. Čini nam se da je definicija koju je usvojio E. Baldwin, u stvari obrnuta na glavu. Ako je postavimo na noge, biće sasvim na svome mestu, jer će nam realnije prikazati odnose između »statike« i dinamike živog organizma. Isto to važi za morfologiju i fiziologiju. Već je Schoenheimer lepo opisao da strukture organa nisu ništa drugo do »tekuće« ravnoteže između ulaženja novih molekula i odlaženja starih iz žive građe (21).

**Napomena:** Zahvaljujem drugovima M. Deželiću i T. Škerlaku, profesorima univerziteta u Sarajevu, na sugestijama i izvršenim kontrolama formula u tekstu. A. S.

A. V. SABOVLJEV, ON THE APPLICABILITY OF GULDBERG & WAAGE'S  
LAW OF MASS ACTION TO METABOLIC OPEN-CHAIN REACTIONS OF  
IRREVERSIBLE CHARACTER.

S U M M A R Y

Our expositions suggest that there are objective grounds and possibilities for applying the law of mass action also to chains of open irreversible metabolic reactions, or for transference of molecules through a series of irreversible chain reactions, provided the »transference equilibrium« is attained in the reactions concerned.

The application should hold good in all cases where, in the transference equilibrium, constant »dynamic« concentrations of compounds are established — of zero-molecules transferred from one part and of molecules of the transferring substances from another part.

The application is equally possible in transference systems in which the transferring substances possess beforehand complete and free molecules with constant »concentrations«, as well as in the cases where molecules of the transferring substances are instantaneously liberated and continuously transferred, with approx. equal velocity and without any constant »concentration levels« from the substances they are liberated from direct to the spot where they combine with zero-molecules.

When the transference is done by the free molecules of the transferring substances, the reacting mass can be expressed by their »concentration«, while such an expression of reacting masses for the zero-molecules is only possible as regards the first compound of the transference, for here both the transferring and the zero substances are possessed of free molecules. As regards the subsequent members of the transference, the reacting masses of zero-molecules can only be expressed by absolute quantities of the transport of the molecules concerned with reference to a unit of time. However, the method of expressing an active mass in two different ways has its drawback in the fact that specific velocities of syntheses are equal only to the reciprocal values of »concentrations« of free molecules of the transferring substances. Since these values can be different, this would be contradictory to the actual process of transference, for the combination quantity cannot be increased merely by an augmentation in the »concentration« of transferring, free molecules without a simultaneous increase in the transference velocity of the zero-molecules, which is not bound to occur. This contradiction is obviated in the absence of free molecules of the transferring substance, i. e. when the latter are liberated directly before reacting with zero-molecules. Seeing that the number of zero-molecules to be transferred is equal to that of molecules of the transferring substance in the case of monomolecular reactions, it follows that for the formulation of the equation it is sufficient to know the transference quantity of the zero-molecules since the equivalent of the transferring substance is known ipso facto. As the transference quantity of the zero-molecules is equal for all members of the transference along the entire reaction chain, it follows that the specific velocities of the syntheses of all members of the transference are co-equal, i. e. no specific individual velocities exist for the synthesis of a given compound; there exists only the collective velocity constant of the syntheses, which is equal to the reciprocal value of the absolute transference quantity of the zero-molecules. Two further conclusions can be drawn from this, i. e.

(a) The syntheses of subsequent transference members in a given reaction chain do not depend upon »concentrations« of free molecules of the transferring substances concerned (in so far as they exceed the necessary minimum). The fact of the matter is that only a collective value of the specific velocity of the syntheses can be said to exist, which is determined by the transference velocity of the zero-molecules along the entire chain, independent of the previous state of the molecules of transferring substances of a later transference stage, i. e. the rule holds good irrespective of the existence of free molecules of the transferring substances. To go and enter »concentrations« of free molecules of such transferring substances into the equations of syntheses would therefore be incorrect, for it is only the reacting quantities of molecules of this kind that actually take part in the equilibriums of a chain;

(b) Total transference velocity along the entire chain is governed by the quantities of the reacting masses, i. e. by the existing »concentrations« of zero-molecules as well as those of the transferring substance that is at the head of the entire chain, the substance that actually starts the chain of the binding together of the zero-molecules. Seeing that — according to Pütter, Jost, Gurney & Bertalamffy (13, 9, 7, 3) — in a chainlike reaction series, the total velocity of the chain is determined by the velocity of the slowest physical or chemical process, it follows by inference — according to our formulae — that the slowest process is to be found in the first member of the chain. This conclusion, unexpected though it may seem, unavoidably follows from an analysis of our equations. We should find this quite logical in the case of phosphoric acid transmission, where the first reaction is started by sucrose-combinations which, in the exothermic way, provide the phosphoric acid with the energy required for its further exothermic transmission. However, we are unaware whether all reaction chains are started by a similar reaction, i. e. the one that makes available a given amount of free reacting energy to the entire chain.

As long as the rate of inflow of transferring molecules, in successive series of transference, remains adequate for the reception of all the zero-molecules introduced into the chain by the first transferring substance, the latter molecules will have no direct influence upon the chain equilibrium. However, should the rate of molecular inflow from any of the transferring substances belonging to a later transference stage (i. e. a substance that enters the chain laterally) become inadequate for the reception of the entire supply of zero-molecules, then a definite disturbance of transference equilibrium would be bound to follow. This again would be reflected in the fall in the »dynamic-concentration« rate of synthetic binding of the transferring substance the inflow of which is insufficient, as well as in the number of members that have to be provided with zero-molecules by the stage of insufficiency. Yet a reduced inflow should also be reflected in a higher »concentration« rate in the binding together of the transferring and the zero-molecules at a previous stage (or several earlier stages) of transference directly before the blocking up of the reaction series. The conclusion therefore should be as follows: The lateral transferring substances, as distinct from the frontal one, can act upon the equilibrium of the chain only by the minimum of their influx, and not by the maximum of molecules available to the chain for the transference of the zero-molecules. In the case of molecular deficiency in a transferring substance, the change of equilibrium is characterised by an altogether different feature: its proportions have to be changed.

Equations for specific velocities of decompositions, as distinct from those of syntheses, have identical formulations for the two states of transferring substances, i. e. the equation obtained by transposing free transferring-molecules is identical to the one deduced when the molecules do not exist in a free state. This is because into its formulation there enters besides a flowing-concentration compound of the zero and transferring molecules, the absolute transference quantity of the zero-molecules only (without that of the transferring molecules). Accordingly, in the achieved equilibrium of transference the proportions of stationary, or »flowing« concentrations, combinations in successive stages of a reaction series are governed exclusively by the values of specific decomposition velocities, since the transference quantities of zero-molecules are equal for all transference members. The formulae disclose that in this case the stationary concentrations are in inverse proportion to only the specific velocities of decomposition, for the same transference quantity is divided by various magnitudes of decomposition constants.

An amount of a substance in an organism, which we call »concentration«, represents no static value when seen in the light of metabolism, but rather a stationary manifestation of an established dynamic steady state, i. e. an equilibrium between a contributed share of a substance and its conversion and decomposition in course of its circulation (through syntheses or decompositions, its introduction into and its exit from the cells, etc.). The content of the »concentration« concept is determined by the dynamics of the movement of substances in the direction of a synthesis as well as decomposition, or by the differences in speed of the two processes. Metabolic chains of transference show analogy with a river and its course; here, the stationary level of flowing water does not represent a basis that conditions objectively the dynamics of movement of the water mass; in fact, the reverse is true: the corresponding stationary level in a water mass is a reflexion of the established equilibrium between the respective rates of speed of the filling up of a river with new masses of water coming from the direction of its source, on one side, and of the rate of outflow of its water mass towards its mouth, on the other side.

Viewing biochemistry and metabolism from this standpoint, we would suggest that there is little that can be said in support of E. Baldwin's (1) assumption to the effect that, in a living organism, »statics« is the basis of dynamics. On the contrary, according to L. Bertalamfy (3) all living organisms are balanced flowing systems having a series of characteristic features: maintenance of constants under conditions of a permanent flow through of matter and energy, of automation and autoregulation on the principle of excessive compensation, etc. Likewise, according to Schoenheimer, Borsook (21, 22, 5, 6) and others, it is contended that »statics« does not exist at all in a living organism because the living structure itself is destroyed only to be recomposed. »Statics« comes about by the act of our analysis (e. g. by our taking and preserving of samples for analysis, etc.). In an organism there are only movements of substances in their course toward uninterrupted decomposition and repeated regenerating syntheses; there are also dynamic or »flowing« equilibriums between the two processes that are apt to impress us as being »static« — also because we forcibly change them into such by interrupting their life cycle (for we find it more convenient, for the purpose of our analytical methods, to use them in a static state). It would be more to the point, in our opinion, to suggest that the correct understanding of »statics« or a »flowing balance« with refer-

ence to a living organism is only possible after the dynamics that brings about such states of balance (i. e. apparent statics) has been satisfactorily accounted for. The definition adopted by E. Baldwin is turned the other way round, it should seem. If it were reversed, the relation between the «statics» and the dynamics of a living organism would be presented more realistically. The same holds good for morphology and physiology. As illustrated by Schoenheimer — so long ago and so vividly: structures of organs are nothing but »flowing« equilibrium between the influx of new molecules into the structure and the departure of the old from a living frame (21).

## L I T E R A T U R A

1. Baldwin, E.: Dynamic aspects of Biochemistry.; — Cambridge, — 1948
2. Balfour, W. E. and Hebb C. E.: Mechanisms of acetylcholine synthesis; J. Physiol.; — 118, 94—106, — 1952.
3. Bertalamffy, L.: Theoretische Biologie; — II. Bd. — Bern, — 1950.
4. Bladergroen, W.: Physikalische Chemie in Medizin und Biologie; — Basel, — 1949.
5. Borsook, H.: Biol. Rew.; — 11, 147 — 1936.
6. Borsook, H. and Keighley, G. L.: Proc. Roy. Soc.; — B. 119, 488, — 1935.
7. Gurney, R. W.: Ark. Kemi. Mineral. Geol.; — 143, 17, — 1940.
8. Hevesy, G.: Radioactive indicators; — New—York—London, — 1948.
9. Jost, A.: Handbuch der normalen und pathologischen Physiologie; Bd. V. (Bethe—Bergmann) — Berlin, 1928.
10. Krebs, H. A.:Ergebn. der Enzymforsch.; — 3, 274, — 1934.
11. Krebs, H. A.: Adv. Enzymol.; — 3, 191, — 1943.
12. Lehnartz, E.: Chemische Physiologie; — Berlin, 1943.
13. Pütter, A.:Vergleichende Physiologie; — Jena, 1911.
14. Sabovljević, A.: Acta Naučnog društva BiH — br. 4. — 1956.
15. Sabovljević, A., Bećarević, A., Micković, L. i Fajgelj A.: O metabolizmu fosfora u jetri pacova (spremno za štampu).
16. Sachs, J.: J. Biol. Chem.; — 182/2, 655, — 1949.
17. Schayer, R. W.: Studies on histamine-metabolizing enzymes in intact animals; J. Biol. Chem. Vol. 203, Nr. 2, 1953.
18. Schayer, R. W., Smiley, R. L. and Kennedy, J.: Diamine oxidase and cadaverine metabolism; — J. Biol. Chem. Vol 206, No. 1, — 1954.
19. Schayer, R. W.: The origin and fate of histamine in the body; p. 183—188. Ciba Foundation symposium on histamine. — London, 1956.
20. Schayer, R. W.: The origin of histamine in the body. pp. 298—301—317. Ciba Symposium on histamine. — London, 1956.
21. Schoenheimer, R.: The dynamic state of body constituents Cambridge—Massachusetts, — 1946.
22. Schoenheimer, R. and Rittenberg, D.: Physiol. Rew.; — 20, 213, — 1940.
23. Szent—Györgyi, A.: Acta litt-reg. Univ. Hung. Fr. — Joseph, Sect. Med.; — 9, 1, — 1937.
24. Winterstein, H.: Handbuch der vergleichenden Physiologie; — Jena; — 1910—1925.

ALEKSANDAR V. SABOVLJEV

## O EKOLOŠKO-METABOLIČNOJ OSNOVI FUNKCIONALNOG PORETKA ORGANA U ŽIVOTINJSKOM ORGANIZMU

(Primljeno na sjednici Odjeljenja medicinskih nauka 12-XI-1956 godine)

Ovaj rad izlazi kao prethodno saopštenje iz naših studija o osnovama i sredstvima funkcionalnih korelacija u životinjskom organizmu. Sabiranje materijala za ove studije teče već skoro dvanaest godina, obuhvativši šira područja specijalnih ekoloških, biohemijskih i fizioloških zbivanja, koja imaju bliže veze sa pomenutom materijom. Pored sabiranja literature o ovom problemu, u institutu se već 7 godina vrše eksperimentalna ispitivanja u svrhu proveravanja teza koje će ovde biti iznete. Jedno saopštenje, koje pitanju prilazi iz posebnog aspekta, već je izašlo (69). Druga dva saopštenja su u pripremi. Ova publikacija obuhvata samo našu koncepciju, dokumentovanu podacima iz literature. Ovde pokušavamo da pokažemo da funkcionalni poredak organa proizlazi iz sistema organizacije metabolizma, iz prirode i vrste ekološke veze organizma sa okolinom i načina kako organizam ostvaruje promet materija sa okolinom. Za rešavanje ovakvog zadatka nemoguće je neposredno se koristiti podacima o funkcijama posebnih organa, shvaćenih na način kako ih postavlja klasična fiziologija. Naprotiv, iz ove perspektive, funkcije pojedinačnih organa pojavljuju se istovremeno i kao proizvodi metabolične reke organizma i kao izvršni članovi prometa materija, povezani međusobno u određenim kombinacijama i stalnom redosledu u zajedničkom izvršenju toga posla. Sa ovog stanovišta organizam se već u svojim najosnovnijim procesima, tj. na nivou prometa materija, manifestuje kao korelativna formacija.

Najpre je u prvom poglavlju iznesena opšta analiza sistema funkcionalnog poretka organa klasične fiziologije. U sledeća tri poglavlja obuhvaćen je pokušaj da se organizacioni poredak organa osvetli sa stanovišta prometa materija. U poslednjem poglavlju učinjen je pokušaj da se pokaže da je baza korelativnih funkcija inherentna već u osnovnim procesima prometa materija.

Od prikupljenih dokumenata, u ovom saopštenju koristimo se sa svim ograničenom količinom, izuzev delimično kod nekih problema u drugom poglavlju. Naše postavke ne dokazujemo pobijanjem klasičnih gledišta novim činjenicama, već se izvesnim poznatim dokumentima pokušavamo koristiti, ukoliko u sebi sadrže podatke iz kojih postaje oči-

gledno da funkcionalni poredak proizlazi iz metabolično-ekološke osnove, bez obzira da li je autor, čijim se činjenicama koristimo, i sam došao do takvog zaključka ili ne. Bitno je po našem mišljenju da li te činjenice potvrđuju našu tezu.

### I. Funkcionalni poredak organa u klasičnoj fiziologiji

Analiza sistematizacije funkcija, metode raspodele gradiva, kao i proučavanje strukture 45 udžbenika i 5 priručnika fiziologije pokazalo je izvanredno šarenilo i heterogenost. Dobija se utisak da se autori nisu držali jedinstvenog i opšte važećeg principa, odnosno neke prirodne pravilnosti o povezivanju funkcija organa i o njihovoj organizaciji u funkcionalni poredak životinjskog organizma (analogno sistematici biljnog i životinjskog sveta, ili analogno periodnom sistemu hemije). To se vidi kako iz načina prikazivanja funkcija pojedinačnih organa, tako i iz činjenice da se autori nisu držali opšteg principa povezivanja pojedinačnih funkcija u celoviti poredak. Bilo je autora čiji je raspored funkcija znatno odstupao i od uobičajene opšte sistematizacije u klasičnoj fiziologiji. Da navedemo samo nekoliko primera. Abderhalden ulazi u funkcionalni poredak organizma kroz partiju varenja, koju odmah povezuje sa endokrinim funkcijama i razmnožavanjem. Iza toga prelazi na ćelije, krv, cirkulaciju, disanje i ekskreciju, da bi poglavlje završio sa VNS\*. Zatim obrađuje čula, kretanje, mišićne funkcije i CNS\*\*, a potom periferne živce, da bi se ponovo vratio na CNS. Forster prilazi funkcionalnom poretku poglavljem u kome povezuje zajedno izvesne vegetativne i određene animalne funkcije: krv, mišiće, živce i cirkulaciju. Na to zatim nadovezuje varenje, disanje, ekskreciju, a na kraju metabolizam. Wright čitaoca uključuje u sistem funkcija preko partije perifernih živaca i CNS, s tim da ga odmah iza toga vodi u funkcije VNS i hormona. Zatim slede područja krvi, cirkulacije i disanja. Odmah iza toga iz neobjašnjivih razloga se nadovezuje termoregulacija, a zatim isto tako neočekivano varenje, pa ekskrecija i na kraju metabolizam. Winton uvodi čitaoca u funkcionalni poredak kroz funkcije mišića, preskačući odmah na cirkulaciju, krv, disanje, metabolizam i ekskreciju, pa onda na razmnožavanje. Potom se opet vraća na mišiće, prelazi na periferne živce, CNS, čula, završujući udžbenik partijom hormona. Itd., itd.

Stvari nisu mnogo drukčije ni kod autora koji se drže uobičajene opšte sistematizacije klasične fiziologije (tj. podele na vegetativne i animalne organe). Mnogi autori ulaze u sistem funkcija preko poglavlja vegetativnih organa (većina evropskih autora, ali i poneki anglosaksonski fiziolog, kao napr. Chapman, Forster, Bainbridge i dr.), dok drugi prilaze putem animalnih područja (većina anglosaksonskih pisaca, ali i neki evropski autori, kao napr. Fick, Hermann, Bunge i dr.). Ni unutar ovih najširih područja pojedinačne funkcije se ne povezuju na jednak način. Neki evropski autori uvode čitaoca u područje vegetativnih organa partijom varenja (Johannes Ranke, Trendelenburg, Höber i dr.) razilazeći se u načinu daljeg povezivanja funkcija pojedinih organa. Slično stoje stvari i u grupi autora koji funkcionalnom poretku prilaze kroz partiju krvi (Landois-Rosemann, Rein, od novijih, a Johannes, Müller i Schäfer,

\*) VNS = Vegetativni nervni sistem. \*\*) CNS = Centralni nervni sistem.

od starijih autora). Još su veća odstupanja u sistematizaciji i u načinu obrade funkcija fizioloških odbrana, razmnožavanja i koleracija.

Pored razlika u sistematizaciji funkcija i u povezivanju organa u funkcionalni poredak, u udžbenicima postoje i kvantitativne razlike, čiji su izvori višestruki. Možda jedan od glavnih uzroka ovih nejednakosti kvantitativne prirode proizlazi iz stručne orijentacije samih autora. Razlike potiču delom i od istorijskog stepena postignutih znanja o raznim funkcionalnim područjima u odgovarajućim epohama. Treći uzrok potiče iz namene i cilja udžbenika. Istorijska uslovljenost je naročito odražena u postojanju ili nepostojanju podataka o funkcijama određenih kategorija, kao i u načinu njihove obrade. Tako napr. problem korelacija postao je naučno naročito aktuelan tek u poslednjih sedam do deset decenija, dok istovremeno, usled naročitog razvoja drugih naučnih grana u biologiji, razmnožavanje postepeno ispada iz programa fizioloških udžbenika.

Srednje relativne veličine opsega osnovnih funkcionalnih područja u proseku udžbenika iznose: 1) vegetativne funkcije = 51%; 2) animalne funkcije = 36%; 3) fiziološke odbrane = 3%; 4) funkcije razmnožavanja = 3%; 5) korelacije = 7%. Ako sa tim vrednostima uporedimo odgovarajuće relativne veličine u udžbenicima pojedinih autora, onda vidimo da su neslaganja vrlo velika. Ako namesto najkrupnijih područja uporedimo relativne veličine funkcija traktusa ili posebnih organa tih područja, tada su kvantitativne razlike sve veće.

Za priručnike humane fiziologije karakteristično je da pokazuju srazmerno dobro pođudaranje odgovarajućih područja sa srednjim relativnim veličinama u proseku udžbenika, s tom razlikom da u priručnicima vegetativno i animalno područje imaju približno iste relativne veličine. U priručnicima srednje relativne veličine funkcionalnih područja iznose: 1) vegetativne funkcije = 41%; 2) animalne funkcije = 40%; 3) odbrambene funkcije = 5%; 4) funkcije razmnožavanja = 4,5%; 5) korelacije = 7,5%.

Zanimljivo je da su sa kvantitativnog stanovišta razlike nesrazmerno veće u grupi udžbenika nego u grupi priručnika, što verovatno potiče iz činjenice da su udžbenici pisani od pojedinaca ili od manjeg broja autora (od dvojice ili trojice, a izuzetno i od većeg broja), dok su priručnici uvek pisani od velikog broja autora. U individualnim udžbenicima lične sklonosti autora najlakše dolaze do izražaja, dok je u kolektivnim priručnicima to teže, jer svako funkcionalno područje obrađuje drugi autor.

Iz prethodnih izlaganja se može videti da u analizovanim udžbenicima fiziolozi vezuju funkcije za organe ili najviše za traktuse, a pitanje interorganskog funkcionalnog poretka je ostalo otvoreno, te ga autori prikazuju svaki prema svojim ličnim koncepcijama. Svaka funkcija u svojoj osnovi jeste vrsta kretanja. U analizovanim udžbenicima ta kretanja najčešće nose isključivo lokalni karakter, budući su vezana samo za odgovarajuće organe. U njima se funkcije ne prelivaju niti teku iz organa u organ, već takoreći kruže u mestu. Dok se u opisivanju funkcija pojedinačnih organa autori iste epohe vrlo dobro slažu, dotle se u povezivanju lokalnih funkcija organa u funkcionalni poredak čitavog organizma razilaze. Preko suštine tog pitanja obično se prelazi ćutke, jer ga ni epoha nije postavila. To je saglasno i sa činjenicom da (osobito stariji) fiziolozi

u proučavanju funkcija često nisu ni prelazili okvire organa. Mali broj iz reda fiziologa koji su se u ranijim periodima bavili i proučavanjem funkcija na čitavom organizmu (napr. funkcije termoregulacije, cirkulacije, nervne funkcije, varenje itd.), ili nisu nalazili dovoljno podataka u znanju epohe da formiraju celovitu i adekvatnu sliku funkcionalnog poretka čitavog organizma, ili su u malom broju odalizi u tabor idealizma, ne mogavši se pomiriti sa mehanističkim gledištima klasične fiziologije da je organizam sagrađen od zbira rascepkanih funkcija posebnih organa. U klasičnoj fiziologiji povezivanje funkcija izvršenih organa ubrojano je isključivo u zadatak nervnog sistema, a u novije vreme i hormona posebnih endokrinih žlezda. Zato se mnogi fiziolozi, tražeći osnove funkcionalnog jedinstva i funkcionalnog poretka organa, usmeravaju samo na nervni i hormonalni sistem.

Otsustvo koncepcije o povezanosti funkcija izvršnih organa na sopstvenom spratu i u metaboličnim procesima toga sprata samo je specifičan odraz (u fiziologiji) opšte koncepcije prirodnih nauka epohe o izolovanosti pojava u prirodi. Ta koncepcija je poslužila kao teorijska podloga uobičajenoj praksi klasične fiziologije da se funkcije ne samo proučavaju na izolovanim organima već i da se rad organa *IN SITU* zamišlja i prikazuje na izolovan način, odnosno da se identifikuje sa funkcijom izolovanog organa. Ovakvo gledanje nastalo je konkretno i usled prenošenja metode seciranja sa leša na živi organizam. Kako je ova metoda sa uspehom primenjena i na izolovanim organima, omogućivši upotrebu uprošćene eksperimentalne tehnike (koja je u ranijim epohama jedino i stajala na raspoloženju fiziolozima), njena masovna i dugotrajna primena nužno je dovela do shvatanja o postojanju primarne autonomije organa u pogledu vršenja njihovih funkcija. Ovo je sa svoje strane stvorilo utisak da je morfološko ustrojstvo organizma ishodna i primarna osnova iz koje prirodno izrasta i njegov funkcionalni poredak. Ove dve činjenice su dovele do zablude u mišljenju da je organova sposobnost vršenja funkcije u izolovanom stanju identična sa funkcijom koju vrši u sklopu čitavog organizma. Ovome je naročito doprinela još i činjenica da su oblik i struktura, mehanički položaj i veličina organa skoro istovetni na mrtvom kao i u živom organizmu, što je putem analogije preneto i na funkcije izolovanih organa. Tako je u istoriji fiziologije mehanička osnova morfologije poslužila kao prva podloga za stvaranje koncepcije ne samo o radu pojedinačnih organa u izolovanom stanju već i o prirodi međusobnog funkcionalnog poretka tih organa u živom organizmu.

Izložene činjenice pokazuju da su autori analizovanih uzdžbenika imali odrešene ruke da interorganski poredak funkcija konstruišu na različite načine, ne izlažući se velikoj opasnosti da povrede priznate naučne poglede svoje epohe, jer je čitava epoha funkciju organa tretirala primarno kao lokalnu i autonomnu pojavu, a ne kao kontinuirano tekući proces koji spontano prolazi određenim redosledom kroz niz organa.

Iz koncepcije o lokalnim i primarno autonomnim funkcijama posebnih organa razvilo se (toj koncepciji nužno podređeno) shvatanje o sistemu korelacije. U osnovi tog shvatanja leži da korelacije ostvaruju posebni sistemi organa, čija je jedina uloga da upravljaju radom izvršnih organa, sami ne potpadajući pod njihov regulacioni uticaj. Tako im je u neku ruku na indirektan i neformulisan način pripisano posebno mesto izvan-

izvršenih organa i specijalno svojstvo rukovodeće funkcije višeg ranga. Na analognoj su osnovi zasnovane i koncepcije današnje neurofiziologije i endokrinologije. Prema tom shvatanju, u ostvarivanju korelacija izvršni organi imaju samo pasivnu ulogu, bez mogućnosti da sami utiču na aktivne sprovođivače i izvršioce korelacija, koji su izdvojeni kao samostalni sistemi sa jedinom funkcijom da vrše regulacije i koordinacije. Tako je napr. vrlo karakteristično tvrđenje Selyea (66), »HORMONES ARE PRODUCED FOR THE SOLE PURPOSE OF DIRECTING, REGULATING and KOORDINATING, the ACTIVITIES of the organism«. Zašto je tako i je li sasvim sigurno baš tako, Selye ne objašnjava. Međutim prigovor se ne može staviti na logičnost već samo na osnovu ove koncepcije. Ako se kao baza funkcionisanja uzima ne organizam ako celina, već samo skup lokalnih funkcija njegovih posebnih organa, tada je ovakvo rezonovanje logično, dosledno i skoro jedino moguće. Ono sasvim prirodno leži na svojoj osnovi: na nižem spratu, tj. na sistemu lokalnih funkcija odvojenih izvršnih organa, leži viši sprat specijalnih rukovodećih funkcija samostalnih sistema za koleraciju, koji tek na svom spratu, dakle sekundarno, ujedinjuju funkcije izvršnih organa nižeg sprata, jer su ove na svom spratu zamišljene kao primarno autonomne i lokalne. Ovakva koncepcija delimično otvara vrata da se na naučnu, odnosno materijalističku, osnovu biologije u neku ruku na legalan način nakalemi ne samo vitalizam već i psihologizam, koji je Bunge protegao čak do stupnja ćelije (17). I. Djaja je još do pre nekoliko godina pisao da je neophodan posebni biološki duh čiji bi zadatak bio da poveže posebne funkcije organa i ćelija (25, 26).

Bilo je među fiziolozima kritičara koji se nisu slagali sa mišljenjima epohe o značaju metoda rada na izolovanim organima, ni sa koncepcijama lokalnih funkcija. Starling je u tome bio još dosta blag jer je tražio samo da se iz rezultata dobivenih analizom funkcija izolovanih organa naknadno mora izvršiti i adekvatna resinteza (71, 72). Smatrao je za nužno da se iz eksperimentalnih podataka rekonstrukcija funkcija izvrši adekvatno radu organa, kako se najpre odigravao u čitavom telesnom sklopu, a ne onako kako je ustanovljen u izolovanom organu. W. R. Hess je još 1948 godine bio prisiljen da zahteva da se ispitivanju interorganskog poretka funkcija da u najmanju ruku isti rang koji fiziologija već po tradiciji priznanje funkciji izolovanog organa (37). Priznajući da je istorijski razvoj fiziologije nametnuo nužnost da se najpre na izolovanim organima prouče i upoznaju pojedinosti i detalji hemizama i mehanizama izvršenja funkcija, Hess tvrdi da novi eksperimenti nameću potrebu da se prizna da u organizmu objektivno postoji i funkcionalni poredak organa u istoj meri u kojoj i pojedini organi. — Stvorivši novu metodu fiziološke hirurgije i radeći samo na čitavim organizmima u normalnom stanju, I. Pavlov je u kritici otišao najdalje, odbacivši ne samo proučavanja na izolovanim organima već i akutne vivisekzione eksperimente na celom organizmu kao nefiziološke i veštačke (55). Pavlov tvrdi da akutni vivisekcionni eksperimenti osim toga u principu vode stvaranju analitičke fiziologije, dok je on za razvijanje sintetske fiziologije, putem istraživanja funkcija na normalnom organizmu, a ne putem vivisekcije (57). — Rein takode deli mišljenje da su reakcione forme, ustanovljene na izolovanim organima, potpuno nepotrebne za objašnjenje rada organa u čitavom organizmu, kako u kvalitativnom, tako i u kvantitativnom pogledu (61).

Naročito je instruktivan Reinov primer u kome se ilustruje slabljenje rada izolovanog srca, usled odvojenosti od jetre, odnosno od žučnih kiselina. Rein dalje tvrdi da je decenijama postojala zabluda o fiziološkoj ulozi hormona, jer se pogrešno zaključivalo da je njihovo delovanje u organizmu identično sa efektima koji su utvrđeni na izolovanim tzv. test-organima. Zastupa postulat da fiziologija danas obavezno treba da napusti metod izučavanja funkcija na izolovanim organima. Ni Pavlov ni Rein ne traže integraciju i resintezu posebnih funkcija analizom izolovanih organa, već zahtevaju od fiziologa da ispituju funkcije u prirodnom sastavu normalnog organizma koje su same po sebi INTEGRALNE u čitavom organizmu.

## II. Ekološka povezanost i razmena materija kao osnove funkcionalnog poretka organa

Analiza većeg broja udžbenika pokazala je da u tim udžbenicima izlaganja nisu formulisala postojanje organizovanog funkcionalnog poretka organa, niti su u njima funkcije pojedinačnih organa postavljene na adekvatnu filogenetsku osnovu. Autori su ne samo funkcije pojedinačnih organa već i njihov međusobni funkcionalni poredak zasnivali na morfološkoj bazi, razišavši se u načinu postavljanja funkcionalnog poretka na tu osnovu. S druge strane analiza ekološkog povezivanja organizma s okolnom sredinom pokazuje da u životinjskom organizmu funkcionalni poredak ima sopstvenu, od morfologije različitu, osnovu koja je prvenstveno podređena procesu kontinuiranog održavanja ekološke veze organizma sa svojom okolinom. U radu simpatikusnog nervnog sistema nalazimo očigledan primer koji neposredno pokazuje da samo održavanje ekološke veze organizma sa okolinom deluje kao aktivator funkcija adekvatnih organa. Ako se svrstaju u jednu kolonu svi organi, na čiji rad simpatikus deluje kao aktivator, može se uočiti da je tim organima zajedničko da svojim heterogenim aktivnostima (tj. svaki na specifično drugačiji način) udruženo izvršuju jednu opštu i jedinstvenu funkciju, tj. obezbeđuju izvršenje disimilacija i oksidacija u životinjskom organizmu. Pošto se oksidacije vrše pomoću kiseonika, koji organizam kontinuirano unosi iz okolne sredine, očigledno je da se jedan od uzroka funkcionalne usmerenosti delovanja simpatikusa kao aktivatora, odnosno da se baza funkcionalnog jedinstva pomenute grupe izvršnih organa nalazi u njihovoj ekološkoj povezanosti sa okolinom putem transporta i potrošnje kiseonika. Kada u organizmu dominiraju procesi i odgovarajuće izvršne funkcije, čije ostvarenje zahteva povećanje intenziteta oksidacija može se dokazati da sa pojačavanjem oksidacija u izvršnim organima uporedo raste i tonzacija simpatikusa, koji sekundarno aktivirše sve organe unošenja, transporta, pa i same potrošnje kiseonika u istim izvršnim organima iz kojih su potekli inicijatorski impulsi ovog kružnog autoaktivatorskog procesa (10, 38, 55).

Postavlja se pitanje da li naučna literatura eksperimentalnih ili drugih bioloških disciplina sadašnje epohe ima utvrđene podatke, iz kojih bi se već danas mogla sagledati, ili barem nazreti, priroda i način uspostavljanja veze između ekološkog povezivanja, s jedne strane, izvršenja funkcija u organizmu, s druge strane, kao i pitanje uloge tih grupa činilaca u sistemu funkcionalnog poretka organa. U literaturi iz područja uporedne

biohemije i uporedne fiziologije biljaka (3, 14, 56, 67) i životinja (48, 58, 63, 85), kao i u literaturi o prometu materija kod mikroorganizama (4, 48), postoji masa podataka koje su utvrdili razni istraživači, proučavajući doduše sasvim druge probleme, ali koje sadrže i elemente od bitnog značaja za pristupanje rešavanju problema funkcionalnog poretka organa. I za sam problem koji je poslužio kao početna baza ispitivanja, ti podaci često dobijaju puniji značaj tek kada se organizam posmatra iz ekološko-metaboličnog, a ne iz morfološkog aspekta.

Navešćemo opšta metabolična i funkcionalna područja životinjskog organizma, za koje smatramo da nam naročito mogu poslužiti kao putokaz za dalje analize postavljenog problema: 1) Kvantitativni odnos između prometne i konstantne težine životinjskih organizama. 2) Odnos veličina reakcionih površina unutrašnjih organa prema obimu ukupnog prometa materija. 3) Način putovanja metabolita kroz životinjski organizam (odnosno kroz stadiume svojih preobražavanja u organizmu) i odnos funkcija izvršnih organa prema tome putovanju. 4) Uzajamna zavisnost između stadijnosti metabolizma s jedne i funkcionalnog redosleda organa izvršilaca toga metabolizma s druge strane. 5) Uloga automatskog samoobnavljanja cikličnih nizova metaboličnih stadijuma i njima odgovarajućih periodičnih funkcija u održavanju trajnog toka prometa materija. 6) Odnosi recipročnih međudejstava između (kroz organizam protičućih) metabolita s jedne i redoslednih organa, odnosno njihovih funkcija pomoću kojih ti metaboliti bivaju transformisani, s druge strane. 7) Položaj i uloga metabolizma u sistemu korelacija. 8) Uloga metabolizma u procesima diferencijacija. 9) Uloge metabolizma u filogenezi. Itd., itd. Svako od pomenutih područja na svoj način doprinosi rasvetljavanju problema metaboličnog i funkcionalnog poretka organa u životinjskom organizmu. Međutim postoje i takva područja bioloških zbivanja (i njima odgovarajuće nauke) čija problematika, mada leži izvan užeg područja unutrašnjeg prometa materija u životinjama, ima neposredne veze sa tim pojavama iz perspektive spoljašne sredine. To su geohemija i ekologija. Činjenični materijal iz tih nauka može također pružiti specijalne podatke za posmatranje toka metabolizma u životinjskim organizmima iz naročitog aspekta.

U ovom prethodnom saopštenju obuhvaćena su samo neka pitanja iz nabrojanih područja (bez velike dokumentacije i bez detaljnog raspravljanja). Prikazani su prvenstveno samo neki od najopštijih zaključaka iz delimično sredene dokumentacije o organizacionom poretku metabolizma i funkcija. Označena literatura nije upotrebljena kao neposredna dokumentacija za tvrdnje, već kao polazna činjenična baza za naše zaključke ili za naša proračunavanja.

Čini nam se da će nam posao znatno biti olakšan ako u ovom poglavlju (za razliku od ostalih poglavlja) iznesemo i neke dokumente koji će nam pomoći da lakše prikažemo osnovne postavke u pretstojećim redovima, odnosno poglavljima. Ova, mada samo parcijalno, ali za okvir ovog saopštenja ipak veća dokumentacija, odnosiće se prvenstveno na jedno od navedenih činjeničnih područja: odnos prometne i konstantne težine životinjskih organizama.

A. Pütter (58) je ukazao da i pored stalnog unošenja podjednake količine nove hrane u odrasle organizme čoveka i domaćih životinja, njihove telesne težine ipak ostaju konstantne, čak i za više decenija. Prema

Pütteru odrasli čovek dnevno obnovi oko 1/30 deo sopstvene težine u vidu nove hrane, što znači da za 30 dana u sebe unese količinu hrane ravnu sopstvenoj telesnoj težini. Na drugom mestu autor daje za čoveka težine 75 kg i 24 časa sledeću potrošnju: 100 gr proteina, 70 gr masti i 600 gr ugljenih hidrata, a uz to još i 1.065 gr kiseonika, što ukupno čini (bez vode i soli) 1.833 gr organske i gasovite hrane. Prema Nikolaevu (54) odrasli čovečji organizam ostvaruje dnevni promet vode u iznosu od 35 gr po svakom kilogramu, odnosno oko 2.600 gr na ukupnu težinu čoveka od oko 75 kg. Ako tome dodamo količinu čvrste hrane potrebne čoveku osrednje opterećenom fizičkim radom, tj. oko 650 do 700 gr raznih sastojaka (od čega ugljenih hidrata oko 500 gr, belančevine oko 100 gr, masti oko 50 do 100 gr i mineralnih soli oko 20 gr), kao i oko 800 do 1.000 gr kiseonika, neophodnog za sagorevanje dnevnog obroka organske hrane, dobijamo cifru između 4.050 do 4.300 gr ili okruglo oko 4.000 gr ukupnog dnevnog prometa materija. Godišnji promet materija biće oko 1.500 kg za čoveka težine oko 75 kg. Srazmera između prometne i konstantne težine čoveka iznosi prema tome oko 20 : 1 za period od godine dana. Za period od 50 godina ta proporcija raste na 1.000 : 1. Za čitavi ljudski vek možemo približno uzeti da je prometna težina oko 1.000 do 2.000 puta veća od njegove konstantne telesne težine.

Sračunato na mase i trajanje životnih ciklusa raznih vrsta životinja, dobijaju se (za izračunate slučajeve) neočekivano analogne proporcije prometnih prema telesnim težinama. Tako napr. u podacima O. Kestner und R. Plaut (41) guska proizvodi u trećem danu gladovanja u uslovima termičke neutralnosti oko 282 Cal. toplote, sagorevajući oko 70 gr organske materije (mešavine šećera, masti i belančevine) u reakcijama u kojima je za tu oksidaciju potrošeno još i 66 gr kiseonika i 202 gr vode. Termički uslovi merenja i ukupni dnevni energetski promet na m<sup>2</sup> površine (1,111 Cal.) pokazuju da je ta potrošnja približni materijalni i energetski ekvivalent bazalnog metabolizma. Ako potrošnju preračunamo na uslove života guske u slobodi, moramo uzeti 2 do 4 puta veću vrednost. Uzmimo tri puta veći promet. Pošto je ukupna dnevna potrošnja unetih materija iznosila 338 gr, trostruka potrošnja iznosi 1.014 gr dnevno. Računica pokazuje da se prometna težina ove guske izjednačuje sa njenom konstantnom težinom već posle 3,77 dana, a godišnja prometna težina iznosi oko 136 telesnih težina. Guski je potrebno oko 7,5 godina da prometne kroz telo količinu hrane čija masa iznosi 1.000 telesnih težina.

Kod belih laboratoriskih miševa prometna težina dostiže veličinu od hiljadu telesnih težina za svega 2 godine (9).

Najzanimljivije je da račun pokazuje analogne odnose između prometne i konstantne telesne težine i kod nekih mikroorganizama. Tako smo napr. iz Jostovih (40,50) i Wintersteinovih (87,50) prikaza Maupasovih eksperimenata izračunali sledeće vrednosti. Maupas je ustanovio da individualni život (tj. vreme između dve mitoze) protozoe-infuzorije *Paramecium caudatum*-a traje prosečno oko 24 časa. Osim toga našao je da infuzorija za svega nekoliko minuta izbaci iz sebe putem pulzatornih vakuola količinu vode ravnu težini cele protozoe. Tu nisu ukalkulisane veličine prometa čvrstih materija, niti količine kiseonika, a moguće ni čitavi promet vode. S obzirom na poznatu intenzivnost oksidacije u protozoama, smatramo da neće biti velika greška ako uzmemo da bi se čitava

prometna težina izjednačila sa telesnom težinom za možda jedan do dva minuta. Uzmimo najpre da je potreban jedan minut. Tada bi prometna težina dostigla hiljadu telesnih za 16,65 sati. Ako pak uzmemo da izjednačenje nastaje za dva minuta, tada prometna težina dostiže hiljadu telesnih za 33,3 sata. Između ovih dveju vrednosti nalazi se prosek od 24 časa koji se poklapa sa prosečnim trajanjem životnog ciklusa jedne infuzorije.

Daćemo ukupni pregled navedenih podataka u sledećoj tablici, da bi se mogli uporedo sagledati. S obzirom na veoma mali broj računski obrađenih slučajeva, ne smemo stvari uopštavati, ali su rezultati ipak izvanredno impresivni, jer nagoveštavaju određenu zakonitost odnosa između prometne mase i trajanja individualnog životnog ciklusa, odnosno između prometne i konstantne telesne težine životinjskih organizama.

Vrsta organizama	Konstantna telesna težina	Potrebno vreme za izjednačenje konstantne (KT) i prometne (PT) težine		Dnevni iznos PT u % KT	Podaci za izračunavanje uzeti od
		$KT = \frac{1}{2} PT$	$1.000 KT = PT$		
Čovek	75 kgr	18 dana	50 godina	5,56	Pütter (58), Nikolaev (54), Höber (38)
Guska	3,792 kgr	3,77 dana	7,5 godina	26,5	Kestner und Plaut (41)
Mi	0,020 kgr	17,6 časa	2 godine	138,0	Bikov (13)
Protozoa		1—2 minute	24 časa	100.000,0	Maupas (50, 51)

Ukoliko se naš račun pokaže kao tačan, on nagoveštava da je životni ciklus organizma u čvrstom funkcionalnom odnosu sa određenim kvantitetom prometa materija (verovatno u analognoj proporciji i sa prometom energije). U našim primerima taj odnos bi se mogao matematički iskazati kao:  $PT = f \cdot 1.000 KT$ , gde  $f$  ne bi možda morao biti mnogo udaljen od jedinice. Međutim za našu sadašnju tezu taj problem ne izgleda odlučujući.

Za našu tezu značajna je činjenica da kroz takoreći neznatnu masu životinjskog tela proteče ogromna masa materija i energije, kao neka vrsta molekulske reke. Izneseni podaci ujedno ukazuju na trajnu i izvanredno veliku ekološko-metaboličnu povezanost životinjskog organizma sa zbivanjima u njegovoj okolini. Tvrdnja biologa (81) da živa protoplazma ispoljava ogromnu snagu beskonačnog uvlačenja u sebe ogromnih količina materije iz okolne sredine i njihovog stalnog transformisanja u sopstvenu novu živu materiju, potpuno je u skladu sa opisanim kvantitativnim odnosima između prometne mase s jedne strane i konstantne težine, odnosno trajanja životnog ciklusa životinja s druge strane. Za našu tezu je od osobite važnosti činjenica da prometna težina u odnosu na konstantnu ima presudan značaj za trajanje životnog ciklusa. Ona će nužno morati u istoj meri imati značaj za organizaciju unutrašnjeg poretka metabolizma i funkcija, kao izvršitelja toga prometa.

Na prvi pogled izgledalo bi da sa gornjim činjenicama nije sasvim u skladu utvrđeni odnos između veličine energetske prometa i telesne mase, jer je nađeno da taj promet nije proporcionalan masi, već površini tela životinja. Iz istraživanja mnogih fiziologa Jost je zaključio (40) da ta srazmera ne potiče od uloge spoljašnje površine. Tablica koju Jost iznosi (40), pokazuje proporcionalnost težine unutrašnjih organa (srce, jetra, bubreg, pluća) sa površinom, a ne sa masom tela. Kako se prema Jostu reakcije metabolizma izvršuju na asimilacionim površinama po tipu lančastih, sukcesivnih hemijskih reakcija (delom anaerobnog a, delom aerobnog karaktera), ne može biti bez značaja kolike su veličine tih reakcionih površina raspoređenih u organima koji sukcesivno ostvaruju promet materija. Prema Pütteru (58) ukupna brzina reakcija u tim lančastim nizovima hemijskih preobražaja zavisi od hemijskog ili fizičkog procesa, koji u datom nizu reakcionih površina ima najmanju pojedinačnu brzinu. Isti autor nalazi (58) da je resorpcija kiseonika primer »najsporijeg« procesa kod sledećih kategorija životinja: homeoterama, riba, rakova i puževa. To međutim ne važi i za tunikate, celenterate, odnosno za protozoe, kod kojih je resorpcija organske materije »najsporiji« proces niza. Postojanje najsporijeg procesa u reakcionom lancu ograničava i visinu čitavog prometa materija u datom organizmu, po principu uskog grla. Pütter daje zanimljivo upoređenje za veličinu asimilatorne površine unutrašnjih organa, izjednačujući je sa poprečnim presekom KORITA tekuće, lančaste metabolične struje (58). Winterstein smatra da su se tokom filogeneze uporedno razvijale obe veličine u harmoničnoj uzajamnoj zavisnosti (40).

Prema Vernadskom (78, 79) ukupna masa živih organizama na našoj planeti je konstantna veličina, koja prema njegovim proračunima iznosi oko  $10^{20}$  do  $10^{21}$  grama. Autor nalazi da ta masa predstavlja veličinu bliskog reda sa masom gornjeg sloja zemljine kore u kome se zbivaju pojave života (8 km morske dubine i 8 km atmosfere), koja ima težinu preko  $10^{25}$  grama. Prema računima Vernadskog kroz tu ukupnu masu živih organizama (koju on zajedničkim imenom zove »živa materija« (protiče tokom svega jedne godine, u vidu džinovske molekulske migracije, ogromna količina materije, čija težina nekoliko hiljada puta premaša ukupnu masu same »žive materije«. Ako to uporedimo sa tablicom br. 1 (str. 11), odmah upada u oči da za sve organizme naše planete, uzete zajedno u »živoj materiji«, postoji sličan odnos između prometne i konstantne težine:  $PT = f \cdot 1.000 KT$  za svega jednu godinu, gde je  $f =$  nekoliko jedinica.

Vernadski dalje iznosi da se ovako ogromna molekulska migracija ostvaruje u kružnim procesima, ali ne samo pomoću asimilacija i disimilacija u već postojećim organizmima. S obzirom na činjenicu da samo biljke mogu putem fotosinteze u hlorofilu zelenih delova vršiti proizvodnju organske materije iz neorganske, koristeći se sunčevom toplotnom energijom, sve druge kategorije živih organizama objektivno su prisiljene da gotovu organsku materiju uzimaju iz tela zelenih biljaka za hranu. Kružno kretanje materija u biosferi vrši se po tipu migracije stvarno slobodnih molekula samo kada oni kao neorganski, a rede i kao organski sastojci, prelaze iz mrtve prirode u zelene biljke odnosno iz okoline u krv životinja (9), kada se iz životinja ili iz mikroba ponovo vraćaju u mrtvu prirodu, kao i za vreme kruženja u unutrašnjoj sredini određenog

organizma. Prelazak molekula iz sveta biljaka u svet životinja (odnosno unutar grupe životinja od jedne vrste do druge) vrši se isključivo »gutanjem«, odnosno »fagocitarnim« unošenjem čitavih delova biljnih organizama u sisteme za varenje hrane životinjskih organizama. Kruženje materije vrši se daleko više procesima rađanja novih individua i njihovim umiranjem nego jednostavnom asimilacijom i disimilacijom, kako to biva unutar pojedinačnih organizama. Ovo je u skladu sa ogromnim brzinama razmnožavanja živih organizama. Tako napr. kada ne bi postojale nikakve objektivne prepreke u okolnoj sredini, potomstvo jedne jedine infuzorije dostiglo bi za svega 5 (pet) godina masu veličine kao četiri naše planete; potomstvo jednog vibriona za svega jedan i po dan pokrilo bi celu zemljinu površinu u debljini jednog sloja klica; čak i slon, čije je sporo razmnožavanje dobro poznato, pokrio bi celu površinu zemlje za svega pet hiljada godina, itd. Kako su brzine asimilacija i rađanja, s jedne strane, izjednačene sa brzinama disimilacija, odnosno umiranja, s druge strane, ukupna količina mase živih organizama na zemlji ostaje konstantna (78, 79).

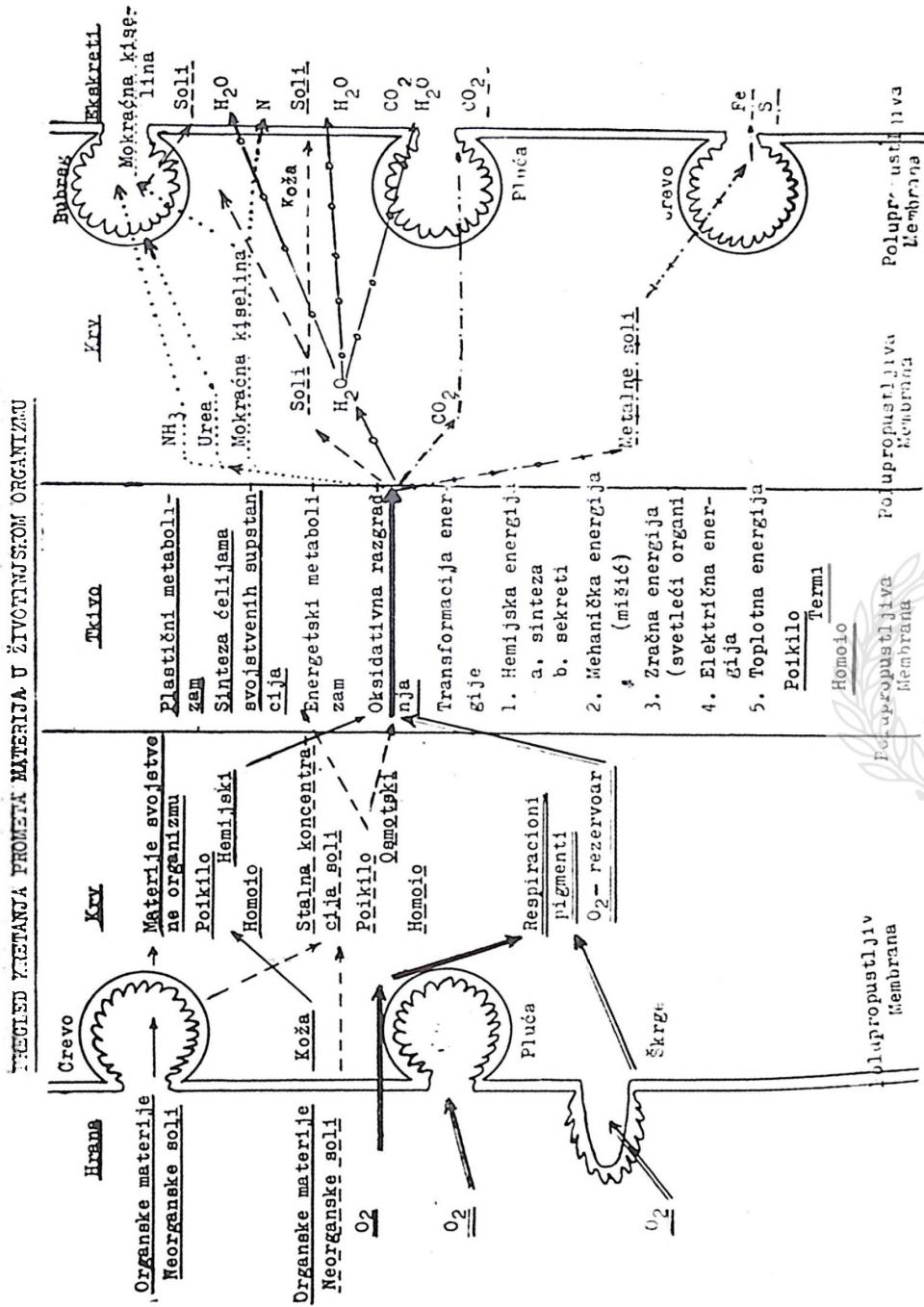
I učenje ekologije podudara se sa nalazima geohemičara. Usvojivši osnovne postavke geohemije, ekolozi su sva živa bića na zemljinoj površini klasificirali u tri carstva, uzimajući kao kriterijum učešće tih carstava živih organizama u zemaljskom metabolizmu, odnosno u prometu materija između mrtve i žive prirode. Ta tri carstva raspoređena su funkcionalno tako da molekulska migracija uvek istim redosledom prelazi iz jednog u drugo i najzad treće carstvo u svom kružnom kretanju između žive i mrtve prirode. I geohemičari i ekolozi ovu molekulsku migraciju upoređuju sa džinovskom rekom, čija masa proticanja za godinu dana dostiže ogromne razmere. Živi organizmi toj molekulskoj reci služe kao rečna KORITA, ili možda bolje reći kao ogroman broj sitnijih ili krupnijih tunelčića protičuće biološke reke. Carstvo zelenih biljaka ekolozi su (kao što je poznato) nazvali imenom PROIZVOĐAČI. Ali pošto oni organsku materiju stvaraju iz neorganske upotrebom sunčeve svetlosti, još se nazivaju AUTOTROFNI organizmi. Drugo carstvo obuhvata sve životinje koje nemaju sposobnost proizvodnje organske iz neorganske materije, te su upućeni da biljke koriste kao izvor organske hrane. Ekolozi ih zovu zajedničkim imenom POTROŠAČI. Treće carstvo čine bakterije i gljive, koje organsku materiju nabavljaju iz leševa ili otpadaka biljnih i životinjskih organizama. Ekolozi ih nazivaju grupom RAZORAČA. Životinje i mikrobi su heterotrofni organizmi pošto troše gotovu organsku materiju.

Unutar grupe životinja postoji dalja uzajamna zavisnost u ishrani putem lančastog prenošenja organske materije iz jednih vrsta životinja u organizme drugih vrsta. S Stanković (69) to prikazuje na sledeći nač.n: »Životinjski lanac ishrane sastavljen je od linearnog niza organizama, čiji je svaki član karika u tom lancu sa tačno određenim mestom, vezana nerazdruživo za kariku ispred i za kariku iza sebe«. Ili dalje: »Molekuli struje kroz sva živa bića kao moćna reka materija i energije od zelenih biljaka do životinja, od životinja do bakterija, od bakterija preko mrtve prirode opet u zelene biljke, itd. polazeći počev od neorganskih oblika do složenih organskih jedinjenja i vraćajući se do istih početnih neorganskih oblika«.

Ako uporedimo činjenice uzete iz opisana četiri područja bioloških pojava (odnos prometne težine prema konstantnoj težini i životnom ciklusu životinjskih organizama; odnos reakcionih površina izvršnih organa prema masi prometa materije i energije; kružna migracija molekula kroz biosferu i ekološko premeštanje organske materije kroz životinjske lance ishrane), možemo uočiti jednu opštu i svima tim područjima zajedničku činjenicu: da je linearno i usmereno premeštanje molekula (molekulska migracija), uz periodično menjanje njihove konstitucije i kvalitativne hemijske prirode, suštinska odlika i osnova svih manifestacija života. To važi kako za opseg cele biosfere i za ekološke lance ishrane životinja, tako i za migraciju molekula kroz unutrašnje sredine organizama. Princip rečnog proticanja molekulske migracije kroz tunelsku organizaciju životinjskog tela jeste vodeći princip metaboličnog i funkcionalnog poretka životinjskog organizma. Iz ove perspektive problem dobija sasvim drugi izgled. U svrhu lakšeg praćenja i daljih izlaganja, kao i jasnijeg sagledavanja uloge ekološko-metabolične osnove kao nosioca funkcionalnog poretka organa u životinjskom organizmu, pozajmićemo jednu instruktivnu šemu od O. Steche (v. grafikon br. 1).

Stecher je organe poredao redosledno u pet sukcesivnih grupa, rasporedivši ih jedne za drugim onim redom kojim oni stupaju u reakcije kao izvršioci prometa materija. Ovde dominiraju dve organizacione osnove, kao određujući činioci funkcionalnog poretka organa: 1) linearno napredovanje metabolita po principu rečnog toka kroz unutrašnjost organizma; 2) stadijumi njihovog preobražaja duž puta tog kretanja. Ako bismo Stecheove grupe organa posmatrali samo sa stanovišta preobražaja metabolita, morali bismo drugu i četvrtu grupu eliminisati kao čisto transportno-mehaničke. Tada bi se čitava Stecheova šema svela na svega tri osnovna stadijuma redoslednih preobražaja: 1) ulazni preobražaji; 2) potrošački, odnosno intermedijerni preobražaji; 3) završni, odnosno izlazni preobražaji.

Stecherova šema je instruktivna, jer na veoma jednostavan i očigledan način prikazuje da je organizacioni poredak životinjskog organizma podređen prometu materija i funkciji, a ne morfologiji organa. Dobija se utisak kao da su unutrašnja sredina organizma, odnosno unutrašnja zbivanja, samo produžetak onoga što vidimo kao molekulsku reku biosfere, ili kao životinjske ekološke lance ishrane. U svakom stadijumu prometa materija funkcija je vezana za prirodu putovanja metabolita, i za karakter njihovog preobražavanja u tom stupnju. To se naročito lepo odražava u činjenici da je funkcionalni poredak organa adekvatan redosledu osnovnih stadijuma preobražaja metabolita. Funkcionalno mesto nekog organa u prometu materija određeno je prirodom i vrstom reakcija kroz koje metaboliti nužno prolaze, baš u preobražajnom stupnju vezanom za dati organ, u određenom nizu organa. Pri tom je baš stupanj transformacija u koji metaboliti nužno moraju ući (dospevši iz prethodnog organa) određujući faktor za organovu metaboličnu specifičnost i za njegovo funkcionalno mesto u poretku organa. Počev od ulaznog kraja metabolične reke, organi su raspoređeni nužnim redosledom, tako da se na ulazu nalaze najpre organi za prihvatanje, varenje i resorpciju hrane. Uporedo sa njima nalaze se i ulazni organi za kiseonik. Iza organa za ulazne preobražaje funkcionalno odmah dolaze organi koji svojom aktiv-



Grafikon br. 1 (Uzeto iz O. Stechea, bibl. 74)

nošću vrše mehanički transport, obezbeđujući dalje kretanje resorbovanih metabolita do svih potrošača, tj. do ćelija svih organa. Shodno daljem kretanju metabolita, iza potrošača su smešteni transportni organi za odnošenje otpadaka (proizvedenih u samom metabolizmu) do ekskretornih organa, funkcionalno ugrađenih u izlaznom kraju metabolične reke. Kada iz okoline ulaze u metaboličnu reku organizma, organske materije imaju svojstva hrane, bogate hemijskom energijom, dok se na njenom izlaznom kraju pojavljuju većinom u svojstvu neorganskih otpadaka, usled intermedijernih preobražaja hrane u potrošačkim organima tokom njenog proticanja kroz životinjski organizam.

Sa stanovišta prometa funkcionalni poredak organa nije slučajna pojava (niti je zavisna od lične koncepcije ovog ili onog fiziologa kako bi možda proizlazilo iz analize većeg broja udžbenika), već je nužna posledica zakonitih reakcionih odnosa između sukcesivnih i stupnjevitih preobražaja sastojaka metabolične reke s jedne strane i redosleda adekvatnih izvršnih organa tih preobražaja s druge. Nema nikakvih dokaza da je funkcionalni poredak genealoški sekundarno proizišao iz strukture i statičke topografije morfologije, čija se zakonitost neposredno izvodi iz oblika, veličine, položaja, mehaničkih odnosa, ustanovljenih upoređivanjem mnogobrojnih longitudinalnih, sagitalnih i transverzalnih preseka organizma. Funkcionalni poredak je filogenetski i ontogenetski proizišao neposredno iz poretka metabolizma, u kome je inkorporirano ekološko jedinstvo organizma sa okolnom sredinom. Štaviše, ne samo funkcionalni već i morfološki poredak organa sukcesivno su proizašli iz iste osnove, pri čemu je funkcionalni poredak poslužio kao intermedijerna i neposredna osnova morfološkog poretka. Sa porastom mase i dimenzije životinjskog organizma mnoge funkcije u kojima paralelno učestvuje veliki broj ćelija nisu mogle biti izvršene samo pomoću jednostavnih molekularnih procesa, već je metabolizam ćelija udružen i ostvaruje se na kolektivan i mehanozovan način. U tim slučajevima metabolično izvršenje prometa materija oblikuje se uporedo i pomoću mehaničkih procesa (mešanje, transportovanje, itd.), tako da se između metaboličnog i mehaničkog izvršenja funkcije uspostavlja uzajamna zavisnost i međusobno prilagodavanje: priroda mehaničke reakcije uvek je adekvatna svojoj metaboličnoj osnovi. Njih dve su podešene jedna drugoj za adekvatno izvršenje odgovarajućeg stupnja prometa materije. Funkcionalni i morfološki poredak podređeni su u tim slučajevima ne samo hemijsko-metaboličkim već i mehaničkim procesima izvršenja metabolizma. Morfološki poredak je proizvod stabilizacije odgovarajućeg metabolično-funkcionalnog poretka, bez čega se, naročito u organizmima velikih masa i dimenzija, ne mogu održati ni funkcionalni ni metabolični poredak. Stabilizacija je najpre zasnovana na dinamičnoj ravnoteži metabolizma, a održava se energijom metabolizma. Tek sekundarno nastaju i mehanički kosturi od vezivnog tkiva (vlakna, gredice, fascije, tunike itd) (82). Sa svoje strane morfološki poredak povratno deluje na svoje genealoške oblikovaće, prostorno i mehanički fiksirajući površinski raspored i vremenski redosled izvršnih sistema funkcionalnog, odnosno metaboličnog poretka. To omogućuje funkcionalnom, a još više metaboličnom poretku, da unutar mehaničke fiksacije poretka čine maksimalne oscilacije i varijacije prometa materije, ne menjajući fiksiranu bazu svoga postojanja. Fiksirani metabolični poredak

ujedno služi kao otskočna daska od koje se dalje vrše nove diferencijacije i metabolizma i funkcionalnog poretka. Fiksirajući ranije diferencijacije metabolizma i funkcija, morfološki poredak ipak ne može sam sobom, tj. kao forma organa, delovati kao inicijator novih diferencijacija. To čine promenljivi i varijabilni elementi poretka. Uvek se najpre diferenciraju metabolizam i funkcije, pa tek posle toga dolazi do njihove nove mehaničke, odnosno morfološke fiksacije. Pored morfološke topografije i funkcionalni poredak ima u životinjskom organizmu sopstvenu funkcionalnu topografiju, čija osnova primarno proizlazi iz linije progresivne migracije i redosleda preobražaja metabolita kroz unutrašnje puteve i organizma.

### III. Stadijnost metaboličnih preobražaja kao baza redoslednih funkcija organa. Ciklično obnavljanje perioda stupnjevitih funkcija

Prateći progresivno proticanje metabolita kroz organizam, od ulaznog kraja unutrašnje reke prometa materija, ustanovili smo postojanje triju kvalitativno različitih deonica te reke u kojima su zakonitom sukcesijom razmeštena tri osnovna kompleksa organa, koji svojim redoslednim delovanjem izazivaju tri svojstvena osnovna i opšta stadijuma pravilno sledećih lančastih hemijskih preobražaja na metabolitima protičuće reke. Redosled tih osnovnih lančastih hemijskih procesa, raspoređenih u linearnom toku metabolične reke, čini filogenetski najstariju bazu ekološko-metaboličnog i funkcionalnog poretka životinjskog organizma. Na toj bazi su izgrađeni počev od najprimitivnijih metazoa do homeoterama najrazličitiji oblici funkcionalnih i morfoloških poredaka, u kojima se ipak održao u osnovi isti princip organizacionog poretka metabolizma sa tri svojstvena opšta stadijuma. Kompleks organa ulazne deonice metabolične reke najpre prihvata metabolite, omogućujući im ulazak u reku još dok se nalaze u sastavu sirove hrane, podvrgavajući ih zatim sukcesivnim svojstvenim hemijskim (i fizičkim) preobražajima prvog opšteg stadijuma (putem procesa varenja, resorpcije i asimilacije). Putem varenja se iz hrane oslobode sitnomolekulski metaboliti, sposobni da posle resorpcije produže odvojena i samostalna putovanja kroz unutrašnju sredinu do mesta asimilacije. Sa asimilacijom se ujedno završava i kretanje metabolita kroz specifične preobražajne stupnjeve svojstvene za prvi opšti stadijum metabolizma, odnosno prvu deonicu metabolične reke. Time je završena priprema metabolita za nužni prelazak u reakcije svojstvene za sledeći, tj. drugi po redu opšti stadijum prometa materija, odnosno za organe druge deonice metabolične reke. Osnovne i karakteristične reakcije drugog opšteg stadijuma spadaju u red disimilacija i oksidacija. Disimilatorne hemijske transformacije metabolita u najvećoj se količini izvršuju u specifičnim grupama organa druge deonice metabolične reke, u koje pored čitavog kompleksa tzv. animalnih organa (dakle: čula, nervnog sistema i skeletnih mišića) spadaju i pomoćni organi za unošenje i transport kiseonika, kao i drugi pomoćni organi čije je učesće neophodno za izvršenje oksidacija. Disimilatorni stupanj metabolizma ima u neku ruku centralni položaj u prometu materija, s obzirom da on služi kao univerzalni izvor energije kako za funkcije organa svih deonica, a isto tako i za ostvarenje svih endotermijskih asimilacija u metaboličnoj reci.

Za životinjski organizam je karakteristično da se u njemu specifične metabolične reakcije i funkcije organa prve deonice metabolične reke

periodično smenjuju sa metaboličnim reakcijama i funkcijama njene druge deonice- tj. periodično se smenjuju prvi opšti, ili digestorno-asimilatorni, stadijum sa drugim opštim, tj. disimilatornim, stadijumom prometa materija, obrazujući kontinuirani ciklus od asimilacija i disimilacija koje se alternativno smenjuju. Izvršenje funkcija organa prve deonice uvek služi kao polazna tačka i osnova za izvršenje funkcija druge deonice, kao i obratno. Njihovo naizmenično smenjivanje uslovljeno je i određeno progresivnim napredovanjem metabolita, koji prethodno, prolazeći kroz organe prve deonice, najpre u prvom opštem stadijumu pretrpe lančaste hemijske preobražaje svojstvene za taj stadijum sa asimilacijom kao završetkom, da bi zatim uskočili u lančaste hemijske reakcije drugog osnovnog, tj. disimilatornog stadijuma (većinom u organima druge deonice). U svakom novom reakcionom ciklusu asimilovana hrana, putem sopstvenog disimilisanja u specifično usmerenim funkcijama odgovarajućih animalnih organa, služi aktivnom obnavljanju nove adekvatne hrane za nove asimilacije. Novi asimilati kasnije doživljuju u organizmu ponovo istu sudbinu, tj. i oni putem svoje disimilacije ponovo osiguravaju aktivnost obnavljanja i opet nove hrane za dalju novu asimilaciju, itd. itd., obnavljajući se ciklično sve do smrti organizma. Kako su sve životne reakcije životinja po svojoj prirodi zasnovane na neprekidnoj disimilaciji ranije asimilovane hrane, životinja može održati u životu sebe i svoj rod jedino ako stalno obnavlja hranjive materije svoga tela istim intenzitetom kojim je troši, uzimajući ih trajno iz okoline u vidu neprekidno obnavljane molekulske reke. Bitno je da životinja već u aktu traženja i obnavljanja nove adekvatne hrane po pravilu potroši iz ranije rezerve količinu asimilovane hrane koja po hranjivoj vrednosti odgovara najvećem delu nove količine hrane. To dolazi otuda što je životinjski organizam, usled heterotrofnog karaktera svoje ishrane, prisiljen da upotrebi znatnu količinu lokomotornog kretanja za aktivno traženje i uzimanje hrane iz okolne prirode (razume se ako izuzmemo parazitske i možda sesilne forme beskičmenjaka). Sam čin lokomotornog premeštanja telesne mase životinja kroz prostor (vazdušni, vodeni ili podzemni) skopčan je sa velikim otporima raznih kategorija i veličina, što samo po sebi izaziva srazmerno veliko trošenje ranije asimilovane hrane. Pored toga deo asimilovane hrane troši se i za disimilacije u drugim funkcijama obnavljanja i održavanja metabolične reke, napr. u procesima varenja, resorpcija i asimilacija, zatim u funkcijama transporta itd., kao i u izlaznoj deonici metabolične reke, služeći procesima terminalnog metabolizma i ekskreciji. Približno svega 20% do 30% od svih disimilacija izvršuje se u organima prve i treće deonice metabolične reke, služeći u njima ili kao izvor energije za ostvarenje njihovih specifičnih izvršnih funkcija ili za izvršenje asimilacija u procesu zamene razgrađenih delova ćelija i tkiva samog izvršnog organa. Ukupno uzev, najveći deo hrane troši se u procesima samoobnavljanja i samoodržavanja cikličnih funkcija prvih dveju deonica, pomoću kojih se održava kontinuirano ulaženje metabolične reke u organizam, kao i za izvršenje izlaznih funkcija organa treće deonice. Samo neznatan deo hrane biva iskorišćen za fiziološke samoodbrane i za razmnožavanje (11). Obnavljanje hrane i njeno trošenje u aktu sledećeg obnavljanja odigrava se kao kontinuirani proces putem redoslednog udruživanja rada organa prvih dveju deonica. Prva deonica metabolične reke

uslovljava tok druge deonice isporučujući joj asimilate. Druga deonica, trošeći njihov znatan deo u specifično usmerenom radu svojih organa, donosi prvoj deonici novu sirovinu za novo varenje, odnosno za novu asimilaciju. Prva i druga deonica metabolične reke redosledno se dopunjuju metabolički i funkcionalno na recipročan način: organi prve deonice mogu samo variti i asimilovati novu hranu, ali je sami ne mogu tražiti po okolnoj sredini, niti uzimati iz nje. Organi druge deonice mogu je samo tražiti po okolnoj sredini i zahvatati, ali je ne mogu variti i asimilovati. Prva deonica izvršuje prvu polovinu periodičnih funkcija, druga deonica drugu polovinu. Njih dve su međusobno povezane kontinuiranom metaboličnom rekom, koja kao beskonačno platno redom prolazi kroz redosledno raspoređene organe obih deonica, a zatim napušta organizam.

Periodično smenjivanje metabolizma i funkcija organa prvih dveju deonica nosi u sebi dva različita aspekta. S jedne strane proces neprekidnog kruženja periodičnih smena funkcija organa prvih dveju deonica služi stalnom obnavljanju novih masa ulazeće metabolične reke iz okoline u organizmu. Ali postoji i obrnuta zavisnost: putem održavanja kontinuiranog toka metabolične reke organizma ostvaruje se trajno obnavljanje kružnog smenjivanja periodičnih funkcija organa tih dveju deonica. Obnavljanje cikličnih smena periodičnih funkcija organa prvih dveju deonica s jedne strane i proticanje metabolične reke po principu beskonačnog lanca kroz redosledne organe tih deonica s druge strane uzajamno se uslovljavaju na apsolutan način: niti se mogu same od sebe, bez metabolične reke, obnavljati ciklične smene periodičnih funkcija organa tih dveju deonica, niti metabolična reka može sama za sebe, bez kružnog obnavljanja periodičnih funkcija tih organa, teći po principu beskonačnog platna. Oba učesnika postoje samo zajedno, održavajući se putem trajnog procesa uzajamnog prožimanja. Štaviše, to su samo dve strane jednog istog i jedinstvenog procesa, u kome se one neprekidno međusobno preobražuju jedna u drugu, ostvarujući suštinu životnih zbivanja u organizmu. Unutrašnja metabolična reka neprekidno biva preobražavana u žive strukture organa svojih triju deonica putem asimilacije njenih metabolita. U disimilaciji ti se sastojci kasnije opet razlažu te kao slobodni metaboliti ponovo vraćaju u metaboličnu reku. Stalno se vrši smena molekula strukture. Novi molekuli iste vrste iz dolazeće reke zauzimaju mesta u strukturi kao zamena starima, koji iz strukture izlaze izmenjeni (64, 65). Kao što se vrste živih organizama održavaju smenama generacija, tako se i organi održavaju neprekidnom smenom starih molekula strukture novima iste vrste. Dakle i organi jesu samo sastojci protičuće reke metabolita, ili tačnije rečeno: sastojci grade takode neprekidno »teku« kroz svoje strukture. Prolazeći kroz strukture organa, molekuli dolaze međusobno u vrlo bliske odnose, što omogućuje njihove uzajamne transformacije. Jedni molekuli putem disimilacije bivaju razloženi i oksidovani u prostije komponente (do neorganskih), dok druge vrste molekula bivaju na račun energije oslobođene iz te reakcije putem sinteze preobražene u komplikovanije strukture. Metabolična reka ima u suštinu dva različita tipa manifestacija svoga unutrašnjeg toka: jedna vrsta manifestacija odigrava se unutar struktura organa putem ugrađivanja i transformacija asimilata u tu strukturu kao i putem obratnih pretvaranja gradiva strukture posredstvom disimilacije u slobodne metabolite; druga vrsta manife-

stacija njenog toka odigrava se kao međućelijsko, odnosno kao međuorgansko kretanje metabolita. Posredstvom međuorganskog toka metaboliti prelaze iz organa u organ, preobražavajući se u nj ma iz asimilata jednih, preko delimične disimilacije, u asimilate drugih, zatim trećih itd. organa. Molekuli metabolične reke u sukcesivnim periodama naizmenično prelaze iz unutarorganske u međuorgansku, zatim opet u unutarorgansku etapu itd., sve dok se ne završi ciklus njihovih transformacija tokom prolaženja kroz organizam. Iz ove perspektive strukture organa pokazuju naročitu suštinu i poseban značaj: one čine samo posebne oteke metabolične reke, u kojima se proticanje njenih metabolita izvršuje na kvalitativno sasvim specifičan način. Kao što su u čitavom organizmu, tako su i u svakom organu, odnosno u njegovim ćelijama, asimilacija i disimilacija samo dva sukcesivna stupnja u jedinstvenom linearnom kretanju metabolita, u koje se asimilacija neprekidno prelijeva u disimilaciju. Pri tom se pomoću asimilacije neprekidno obnavlja struktura organa, dok se u disimilaciji stara struktura opet razlaže, ali tako da disimilacija uzročno uslovljava i obezbeđuje izvršenje nove asimilacije. Mada organ postoji kao kontinuirana tvorevina, njegova je unutrašnja struktura samo prividno neizmjenjena, odražavajući se jedino blagodareći činjenici da neprekidno umiranje ćelija i razgradnja sastojaka stalno bivaju kompenzirani kontinuiranim obnavljanjem novih sastojaka strukture (15, 16, 64, 65). Struktura doduše stalno postoji, ali nije stalno istog unutrašnjog sastava, budući da je ona u stvari samo posledica i vidljivi izraz dinamičke ravnoteže suprotnih procesa asimilacije i disimilacije protičućih sastojaka strukture (82, 64).

Obezbedivši najpre u svom kontinuiranom ulaznom toku ciklično obnavljanje funkcija organa prvih dveju deonica, putem sopstvenih preobražaja u sukcesivnom nizu tih organa, metabolična reka posle toga sasvim prirodno prelazi u organe treće deonice, nalazeći u njima svoj nužni završetak. Kontinuirano tekuće hemijske reakcije metabolizma prvih dveju deonica ishodnici su dveju vrsta posledica. S jedne strane energetski učinak tih reakcija služi održavanju opisanog funkcionalnog ciklusa samih tih deonica, odnosno neprekidnom ulaženju novih masa metabolične reke. Druga posledica proizlazi iz činjenice da se u samom aktu izvršenja tih ulaznih funkcija velike količine disimilacija dovode do završnih reakcija. U njima, putem gubitka energetskog tovara, organski metaboliti bivaju transformisani u intermedijerne ili terminalne proizvode metabolizma (delom organskog, a većinom neorganskog karaktera). Nagomilavanje intermedijernih i terminalnih metabolita u unutrašnjim sredinama organizma dovodi do inhibicija metabolizma i funkcija organa (napr. zadržavanje  $\text{CO}_2$  inhibira disimilacije). Ako je nagomilavanje većeg stepena, tada dolazi i do poremećaja funkcija. Organi treće deonice metabolične reke izdiferencirani su baš za uklanjanje intermedijernih i terminalnih proizvoda iz unutrašnjih sredina. Trajno proizvođenje i stalno prisustvo inhibitorno delujućih otpadaka metabolizma u unutrašnjim sredinama nužno je indukovalo tokom filogeneze izgradnju organa treće deonice metabolične reke.

U zaključku ovog poglavlja može se reći da su svi organi u životinji neposredno vezani za promet materija, ne samo u svojstvu pasivnih

potrošača gotovih metabolita, već su oni i sami aktivno uključeni u odgovarajuće stupnjeve metabolične reke, kao efektivni i redosledni izvršioi prometa materije.

#### IV. Širenje funkcionalne aktivnosti duž migracionog toka metabolita. Metaboliti kao inicijatori aktivnosti organa.

Sve vrste organskih metabolita sukcesivno prolaze kroz sva tri pomenuta osnovna, odnosno opšta, stadijuma metaboličnih transformacija, redosledno raspoređenih u organima triju deonica metabolične reke. Verno prateći putovanja metabolita kroz unutrašnji put životinjskog organizma, funkcionalna aktivnost se ispoljava kao sekundarna i popratna pojava molekulske migracije, seleći se istim redosledom i istim intenzitetom kojim talas metabolita prolazi kroz redosledne organe deonica metabolične reke.

Sukcesivno pomeranje aktivnosti izvršnih organa nastaje sekundarno pod uticajem migracije samih metabolita, koji odgovarajućim redom stavljaju u dejstvo adekvatne organe, kao inicijatori njihovog reagovanja. U povratnom odgovoru na aktivatorsko delovanje adekvatnih metabolita, redosledni izvršni organi podvrgavaju te iste metabolite sukcesivnim transformacijama triju opštih metaboličnih stadijuma (digestorno-asimilatornim, disimilatornim i terminalnim) kada dođu u određeni (specifični) dodir sa njima kao sa supstratima svoje reakcije.

Uloga metabolita kao inicijatora i kao supstrata aktivnosti organa napreduje uporedo sa linearnom migracijom preobražajnih generacija samih tih metabolita. Aktivišući tokom svog napredovanja kroz organizam redosledno raspoređene organe sopstvenog stupnjevitog preobražavanja, metaboliti u povratnim reakcijama tih organa svaki put bivaju pretvoreni u supstancije novih osobina koje zatim u svakom narednom organu opet pokreću nove reakcije svoga daljeg preobražavanja itd. (12, 72). Svojstveno je metabolitima da svaka preobražajna generacija vrši ulogu specifičnog inicijatora, odnosno početnog aktivatora, reakcije onog izvršnog organa čijom funkcijom nastaje baš njena sopstvena transformacija. Kao inicijatori aktivnosti sopstvenog preobražavanja, supstrati pri tom pokreću i rad pomoćnih ili sekundarnih aktivatora izvršnih organa svoga preobražaja. U povratnom odgovoru sekundarni aktivatori sa svoje strane još više pojačavaju rad izvršnih organa ubrzavajući time pokrenutu transformaciju supstrata-inicijatora. Aktivisani dejstvom inicijatorskih aktivatora, adekvatni izvršni organi koncentrišu dakle na sebe još i delovanje svih sekundarnih aktivatora, koji udruženi sa inicijatorskim aktivatorom zajednički pojačavaju njihov rad. Sekundarne aktivatore izvršnih organa pokreću uvek i samo supstrati-inicijatori, bilo direktno, bilo posredstvom izvršnih organa svoga prometa, kada im je rad primarno već bio pokrenut inicijatorskim dejstvom samih supstrata. S obzirom na ovakve odnose, možda bi bilo opravdano sekundarne aktivatore okarakterisati još i kao uslovne ili kondicione, odnosno kao dopunske aktivatore izvršnih organa. Oni svoje uticaje ostvaruju ili menjanjem volumena cirkulacije, odnosno humoralnog sastava krvi, ili tonizacijom odgovarajućeg područja metabolične inervacije (tj. VNS). Za sekundarne ili pomoćne aktivatorske organe svojstveno je da nemaju sposobnost inicijatorskog stavljanja u pogon kompleksa izvršnih organa, što je u saglasnosti o činjenicom da njihovi

proizvodi ne mogu biti supstrati izvršne funkcije organa koje treba aktivirati. Sekundarni aktivatori nemaju ni sposobnost da izvrše sopstveno samoaktivisanje, bez inicijatorskog supstrata izvršne funkcije. Ako bi se u eksperimentu na veštački način, a bez učešća supstrata-inicijatora sekundarni aktivatori direktno aktivirali, to bi ostalo bez adekvatnog metaboličnog i funkcionalnog efekta, s obzirom na odsustvo supstrata ove reakcije. — Kada napr. hrana dospe u želudac sisara, ona na dva različita načina vrši ulogu inicijatora svoga sopstvenog varenja: 1) mehaničkim svojstvima pokreće refleksno lučenje fundusnih žlezda; 2) hemijskim sastavom ona u oblasti pilorusne sluzokože aktivira inkreciju gastrina koji putem cirkulacije naknadno dospeva u fundusnu oblast želuca, sekundarno aktivirajući u njoj lučenje digestivnog soka (9,60). Svojstveno je za fundus da se bez gastrina iz pilorusne sluzokože veoma smanjuje ukupna količina sekrecije fundusnog soka (napr. posle vađenja prepilorusa, kako u eksperimentu na životinji, tako i u terapiji kod čoveka). Aktom lučenja kiselog soka u šupljinu želuca, fundus istovremeno izaziva alkalozu u krvi, što po sebi relativno povećava kalijemiju. Sa svoje strane, obe ove izmene u krvi dalje pojačavaju tonizaciju n. vagusa, koga je hrana (u svojstvu supstrata-inicijatora) primarno već aktivirala direktnim delovanjem putem refleksa. Povećavajući još i hiperemiju želuca, udruženi aktivatori (inicijatorski, sekundarni, tercijarni itd.) koncentričnim dejstvom u povratnom odgovoru još više povećavaju fundusnu sekreciju. Čim iščezne hrana iz želuca (po završetku njenog varenja), gasi se aktivnost čitavog kompleksa sekundarnih aktivatora, te prestaje njihova pomoćna uloga. U svim organima prve deonice metabolične reke uloge inicijatorskih aktivatora vrše, bilo sama prvobitna hrana, ili odgovarajuće preobražajne generacije njene metabolične prerade, delujući uvek kao inicijatorski aktivatori na one organe koji dalje transformišu baš datu generaciju metabolita.

I u funkcionalnim područjima druge i treće deonice metabolične reke nađeni su, više ili manje analogni, reakcioni odnosi između inicijatorskog delovanja supstrata na izvršne organe svoje sopstvene transformacije, kao i njihovog pokretačkog delovanja na sekundarne aktivatore, s jedne strane, i povratnog uticaja sekundarnih aktivatora na iste izvršne organe. I ovde u povratnim reakcijama tih izvršnih organa izvršuje se specifična transformacija, odnosno pokreće promet supstrata-inicijatora. Pa ipak u drugoj deonici ti su odnosi komplikovaniji utoliko što ovde uporedo deluju dve grupe samostalnih supstrata sa svojstvima inicijatorskih aktivatora. Njihova su ishodišta međusobno prostorno udaljena, te u dejstvo stupaju nezavisno jedni od drugih. Samo koincidentnim delovanjem obe grupe inicijatora mogu biti izazvane adekvatne izvršne funkcije animalnih organa. Jedna grupa supstrata deluje iz unutrašnje sredine organizma, dok druga dejstvuje iz okolne prirode. Svaka od ovih grupa inicijatorskih aktivatora pokreće ne samo aktivnost svojih izvršnih organa već i sekundarne aktivatore tih izvršnih organa. Kao unutrašnji inicijatorski aktivator organa animalne sfere deluju završetak asimilacije, odnosno nago-milani asimilati u organima. U odnosu na spoljašnje inicijatorske aktivatore, koji neposredno pokreću odgovore organizma prema okolnoj sredini, unutrašnji inicijatori vrše ulogu generalnog kondicionog aktivatora organa cele druge deonice metabolične reke. U stvaranju samih kondicija oni su inicijatori, jer pokreću rad sekundarnih aktivatora, koji su efektori

unutrašnjih kondicija za rad animalnih organa. Unutrašnji inicijator deluje doduše i direktno na animalne organe, ali ne u smislu pokretanja neposredne izvršne aktivnosti, već samo u smeru povećanja stepena disimilacija u njima. U istom smeru deluju i sekundarni aktivatori humoralnog reda (acidotična tendencija krvi i relativna hiperkalcijemija sa hiperglikemijom; nagomilavanje simpatikotoničnih hormona itd.), odnosno tonizacija simpatikusa (9,55). Pojačavajući opšti nivo disimilacija u animalnim organima, asimilati kao unutrašnji inicijatori ne dovode dakle do efektivnog rada izvršnih organa, već samo do porasta njihovog tonusa. Time su organi druge deonice postali spremni za stupanje u efektivnu izvršnu funkciju po principu zapete puške, za čije stavljanje u pokret je dovoljno pritisnuti okidač. Delujući kao okidajući impulsi, inicijatorski aktivatori spoljašnje sredine sada mogu sa lakoćom direktno izazvati efektivni rad određenih izvršnih organa animalne sfere. I spoljašnji inicijatorski aktivatori pokreću rad pomoćnih (sekundarnih) aktivatora svojih izvršnih organa u unutrašnjoj sredini, s tom razlikom da se delatnost sekundarnih aktivatora sada polarizovano usmerava na one izvršne organe koji su specifično već pokrenuti dejstvom samih spoljašnjih aktivatora, dok u slučaju kada su pokrenuti od unutrašnjih inicijatora sekundarni aktivatori podjednako tonizuju čitavu animalnu sferu. Stimulativni impulsi spoljašnjih inicijatora mogu dolaziti direktno iz spoljne sredine ili indirektno iz fonda pamćenja sačuvanog u nervnom sistemu životinjskog organizma, gde su zadržani najpre kao nervni odražaj impulsa od stvarnog unošenja hrane. Spoljašnji inicijatorski aktivatori najčešće deluju kompleksno, dolazeći istovremeno iz oba izvora (tj. i direktno iz spoljašnje sredine i indirektno preko fonda pamćenja, gde oni služe kao upamćeni modeli za identifikaciju svojstava nove hrane i dr. predmeta). Po svojoj prirodi spoljašnji inicijatorski impulsi mogu poticati od: 1) hrane; 2) fizičkih i hemijskih pojava; 3) štetnih uticaja; 4) partnera za razmnožavanje ili od proizvoda razmnožavanja, i dr. činilaca okolne sredine.

Karakteristično je za mehanizam reagovanja organa da metaboliti prema izvršnim organima svoga preobražavanja imaju dvostruk odnos: oni u sebi ujedinjuju svojstvo inicijatorskog aktivatora rada organova i svojstvo supstrata na koji se usmeruje izvršno delovanje reakcije organa. Metaboliti se pojavljuju u ulozi inicijatorskog aktivatora kada stupe u kontakt sa organom koji izvršuje njihovo metabolično preobražavanje. Kada izvršni organ odgovori, odnos se obrće i metabolit postaje supstrat na koji se usmerava reakcija organa.

Uopšteno možemo reći da ciklične smene funkcija redoslednih organa prvih dveju deonica metabolične reke bivaju inicijatorski aktivisane, pod uticajem sukcesivno nastajućih preobražajnih generacija metabolita same reke, koji u svim stupnjevima svojih preobražaja nastupaju u dve uloge: kao inicijatori i kao supstrati funkcija tih organa (12, 72). Sa preobražajem i seobom novoprodučenih metabolita, premešta se i njihov dvostruki odnos prema novim izvršnim organima svojih sledećih transformacija: kao inicijatora aktivnosti organa, i kao supstrata reakcije. Svaki put se time završava odnos između određene transformacione generacije metabolita i odgovarajućeg redoslednog organa. Posle toga metabolit napušta organ i prelazi u sledeći organ svoga daljeg preobražavanja. Ako podemo od hrane koja se još nalazi u predmetima

okolne sredine i krenemo sa njom na njeno putovanje kroz organizam, vidimo da je ona najpre inicijator i supstrat onih funkcija animalnog sistema koje izvršuju njeno aktivno unošenje u digestivnu cev životinje; zatim ona ovde vrši ulogu inicijatora i supstrata funkcije varenja; posle toga u unutrašnjoj sredini organizma ona je inicijator i supstrat svoje asimilacije; u toku daljeg putovanja kroz organe druge deonice, ona je inicijator i supstrat svoje disimilacije. Principijelno u aktu disimilacije udružuju svoja inicijatorska delovanja: s jedne strane ranije asimilovana hrana iz unutrašnje sredine i s druge strane nova hrana iz spoljašne sredine. Time se pokreće jedinstveni odgovor animalnih organa, u kome se oba inicijatora polarizovano pojavljuju i kao supstrati reakcije, preobražujući se u njoj na recipročne načine: dok se nova hrana tek uključuje u funkcionalni ciklus prvih dveju deonica kao ulazna sirovina metabolične reke, dotle raniji asimilat, posluživši najpre kao energetski pokretač unošenja nove hrane putem sopstvene disimilacije, izlazi iz tog ciklusa. Time je obezbeđeno da se u istom aktu disimilacije ne samo potroši ranije asimilovana hrana već da ta disimilacija bude upotrebljena kao energetska baza za izvršenje povratno usmerene funkcije animalnih organa u aktivnom uvođenju nove hrane u metaboličnu reku. U istom aktu svaki put se prožimaju završni proces prethodnog i početni proces sledećeg funkcionalnog ciklusa redoslednih organa prvih dveju deonica metabolične reke. Tako se ciklus periodičnih funkcija organa prvih dveju deonica održava na automatski način, obnavljajući se aktivno sam od sebe po principu **AUTOREGENERACIJE I AUTOREGULACIJE** (81). Inicijator i supstrat svih stupnjeva i etapa toga automatizma je sama metabolična reka.

Analogno pokretanje funkcija u organima treće deonice metabolične reke vrše intermedijerni i terminalni metaboliti, kao inicijatori i supstrati izvršnih funkcija organa ovog područja. Oni pokreću i odgovarajuće sekundarne aktivatore ove deonice. U odgovoru na koncentrično delovanje inicijatorskih i sekundarnih aktivatora, organi treće deonice izvršuju terminalne transformacije metabolita i eliminišu ih iz organizma. Zanimljivo je na ovom mestu istaći da se većina intermedijarnih, a i mnogi terminalni proizvodi stvaraju u metabolizmu organa prvih dveju deonica metabolične reke, odnosno u aktima uvođenja novih metabolita u organizam. Uloga organa treće deonice je samo da izvrše terminalne preobražaje metabolita, koji su već završili svoje prolaženje kroz prethodne transformacione stadijume prvih dveju deonica, i da ih na kraju eliminišu iz unutrašnje sredine organizma, štiteći organizam od autointoksikacije produktima sopstvenog metabolizma.

## V. Poredak metabolizma kao osnova koleracija

Dok se funkcija koleracija u klasičnoj fiziologiji i u savremenoj endokrinologiji tretira izvan sistema izvršnih funkcija, kao proces koji služi samo sekundarnom povezivanju primarno odvojenih i lokalnih funkcija izvršnih organa, dotle iz naše koncepcije o osnovama funkcionalnog poretka nužno izlazi da su koleracije primarno integrirane neposredno u spratu izvršnih organa metabolične reke. U našoj koncepciji promet materija je ne samo osovinska baza, oko koje su polarizovani i grupisani svi organi, redosledno raspoređeni duž metabolične reke, već

je on ujedno i primarni, odnosno filogenetski najstariji, izvršilac korelacija. Prelazeći iz organa u organ i pokrećući u njima takve reakcije pomoću kojih bivaju sami transformisani, metaboliti tim istim aktom kao supstrat-inicijatori izvršuju uloge primarnih i osnovnih korelatora metabolizama i funkcija onih redosleda organa kroz čije metabolizme sami prolaze. Migracija metabolita kroz osnovne sukcesivne stupnjeve preobražaja, s jedne strane, uporedno premeštanje funkcionalne aktivnosti kroz odgovarajuće nizove organa, s druge strane, i ostvarenje korelacija posredstvom inicijatorske uloge metabolita, jesu samo tri različite manifestacije u osnovi jedinstvenog opšteg procesa: proticanja metabolične reke u recipročnom delovanju između reke i redoslednih organa, koji su i sami specifični proizvodi, odnosno naročiti otseci, iste reke. Metabolična reka, odnosno njeni pojedini nizovi lančastih hemijskih reakcija jesu prema tome osnovno sredstvo povezivanja i međusobnog uplivisanja organa. U samom metabolizmu primarno je inkorporiran čitavi sistem korelacija: endokrini aparat i nervni sistem kao pomoćni i specijalizovani organi sekundarno su izrasli tokom filogeneze iz matične reke metabolizma. Što to nije neposredno vidljivo, potiče otuda što filogenetski mladi izdanci metabolizma (tj. nervni sistem i endokrini aparat) brzinom, snagom, više koncentrovanom i usmerenom reakcijom pokrivaju, odnosno sobom već nose i stihijne reakcije samog metabolizma kao primitivnog sredstva korelacije. Izrastavši filogenetski i ontogenetski iz metabolične reke, kao njeni specijalizovani organi, nervni sistem i endokrini aparat svojim retrogradnim dejstvom na matičnu reku postali su specifični aktivatori izvršnih organa metabolizma, ali delujući samo u njemu i sa njime. Njihova uloga u izvršenju metabolizma dođuse nije iste vrste (a možda ni istog ranga) sa funkcijama varenja, disanja, cirkulacije itd. Međutim oni pomažu i varenje, i disanje itd. snabdevajući izvršne organe tih funkcija katalizatorima, hormonima i dr. supstancijama, neophodnim za izvršenje pomenutih funkcija, ili prenoseći impulse iz jednog dela organa u drugi deo, odnosno koordinišući time SAM ČIN izvršenja funkcija u čitavom nizu redoslednih organa.

S obzirom na opseg i namenu ovog prethodnog saopštenja nemoguće je ovde ni skicirati, a još manje pokušati iscrpniju razradu funkcionalnih odnosa između osnovnog metabolizma, endokrinog aparata i nervnog sistema, kako u izvršavanju korelacija, tako i u neposrednom ostvarenju funkcija izvršnih organa. Možda bi se moglo reći sledeće. Kod visokodiferenciranih kičmenjaka ne samo korelacije već i najjednostavnije izvršne funkcije moguće je ostvarivati samo sadejstvom i zajedničkim radom sva tri sistema korelacija. Izvršenje korelacija ne može biti ostvareno samo radom jednog od njih. Kod nižih beskičmenjaka humoralne korelacije se izvršuju samim metabolizmom, jer su u njemu na nediferenciran način sadržane sve funkcije koje kod kičmenjaka vrši endokrini aparat. Kod biljaka metabolizam inkorporira u sebi procese adekvatne i nervnim i endokrinim funkcijama kičmenjaka.

Povezivanje organa pomoću lanaca osovinskog, odnosno glavnog, toka metabolične reke, filogenetski je najstarija forma, a organizaciono najprimitivniji sistem za izvršenje korelacija. Nastao je primarnim i neposrednim diferenciranjem osovinskog metabolizma tokom filogeneze, odrazivši se u sekundarnoj podeli rada među ćelijama, odnosno među

organima, koji su i sami plod diferencijacije metabolizma. Korelacije posredstvom osovinskog metabolizma ostvarene su kod viših biljaka kao glavni, a kod nižih verovatno kao jedini sistem povezivanja organa. Biljke ne poseduju ni posebni endokrini aparat, niti nervni sistem (84), niti kakav bilo drugi samostalni sistem za izvršenje korelacija izvan ili iznad izvršnih organa. Pa ipak u njima se korelacije izvršuju vrlo precizno najvećim delom samim osnovnim prometom materija. I u beskičmenjacima osnovni metabolizam igra veliku ulogu u ostvarenju korelacija. Beskičmenjaci ni na najvišim stepenicama filogenetske lestvice nisu razvili posebne endokrine žlezde kičmenjačkog tipa, mada već poseduju posebni sistem za korelacije pomoću funkcija primitivnog nervnog pribora (83). Izdvajanje produkcije nekih hormona u posebne endokrine organe pojavilo se kao sistem tek kod kičmenjaka, kao posledica opšteg stepena diferencijacija njihovih organa, odnosno cepkanja metabolizma i specijalizacije izvršnih funkcija do oligofunkcija, ili čak do stepena monofunkcije. Ovo izdvajanje samo je jedna od mnogih manifestacija podele rada do stepena monofunkcije (napr. čula kičmenjaka su diferencirana samo za po jednu vrstu pojava; mišići samo za mehanički rad; živci samo za sprovođenje nervnog impulsa; crvene resice samo za resorbovanje svarene hrane; alveolarna površina pluća samo za fizičku razmenu gasova itd.) (81).

Sposobnost proizvodnje kičmenjačkih hormona nije nikakva posebna filogenetska tekovina samih kičmenjaka. Mnogi hormoni kičmenjačkog tipa, i njima srodne materije, nađeni su i proizvode se u organizmima svih filogenetskih stepenica beskičmenjaka (83), u većini biljaka (3, 56, 67) i u mikroorganizmima (4) (protozoama, algama, gljivama i u bakterijama). Vrlo je verovatno da u nižim beskičmenjacima i u nižim biljkama specifični žlezdani hormoni kičmenjačkog tipa uopšte i ne učestvuju u izvršavanju korelacija, već samo kao katalizatori u metabolizmu ćelija. U višim beskičmenjacima samo neki hormoni kičmenjačkog tipa učestvuju u korelacijama i to pretežno na način tkivnih hormona (83). Jasno je za jednoćelijske mikroorganizme da u njima nikoji hormoni ne mogu vršiti korelativne uloge (u smislu kičmenjačkom), pa ipak ih mnogi od ovih organizama proizvode i upotrebljuju u metabolizmu (4). Opšte je pravilo da hormoni na nižim stepenicama filogeneze učestvuju samo u metabolizmu ćelija vršeći ulogu katalizatora. Učešće ovih supstancija u ostvarivanju korelacija sigurno je ustanovljeno samo u kičmenjacima. Međutim ne postoje nikakvi eksperimentalni, niti neki posebni razlozi, koji bi nametali zaključak da ovi hormoni u ćelijskom metabolizmu kičmenjaka vrše neke druge osnovne uloge, različite od onih koje su utvrđene na nižim stepenicama filogeneze. Nije verovatno da izdvajanje produkcionog i potrošačkog metabolizma tih hormona u posebne organe stvara nužnost menjanja njihove suštinske i osnovne uloge u metabolizmu ćelija izvršnih odnosno potrošačkih organa. Baš naprotiv, masa činjenica ukazuje da su hormoni i u metabolizmu kičmenjaka zadržali stare filogenetske uloge, analogne onima kod beskičmenjaka. Razlika između kičmenjaka i beskičmenjaka ne izgleda da je vezana za izmenu prirode i uloge hormona u metabolizmu, već u načinu kako je ta, u osnovi verovatno ista metabolična uloga, organizovana i izvršena. Razlika u organizaciji izvršenja uloge hormona samo je sekundarna posled-

dica primarne razlike u načinu organizacije metabolizma i čitavog funkcionalnog poretka organa u beskičmenjacima i kičmenjacima. Svoje osnovne i filogenetski primarne uloge u metabolizmu, hormoni kičmenjačkog tipa na nižim stepenicama filogeneze izvršuju na neposredan, a na višim stepenicama na korelativan, tj. posredan način, što proizlazi iz opšte organizacije metabolizma na tim stepenicama. Dok se u ćelijama beskičmenjaka proizvode sve vrste katalizatora (pa i hormoni kičmenjačkog tipa) za sopstvenu upotrebu samih ćelija-proizvođača, dotle je u kičmenjacima, na osnovu podele rada, proizvodnja mnogih hormonskih supstancija odvojena od upotrebe, te skoncentrisana u posebnim endokrinim žljezdama po opštem principu monofunkcije. U beskičmenjacima hormon svoju metaboličnu, tj. katalizatorsku ulogu po pravilu vrši u istoj ćeliji u kojoj je i proizveden, što je u kičmenjacima većinom isključeno jer ih ćelije-potrošači ne mogu proizvoditi. Da bi u kičmenjacima mogli izvršiti svoju primarnu filogenetsku ulogu katalizatora, hormoni moraju najpre krvnim putem preći iz organa proizvodnje u organ svoje potrošnje, uključujući se kao katalizatori u metabolizam potrošačkih ćelija tek posredstvom svoje korelativne uloge.

Iz gornje perspektive uloga endokrinih žljezda ni izdaleka nema onaj isključivi karakter koji joj pripisuju Selye (66), Verzár (80), i dr. savremeni endokrinolozi. Videli smo da endokrine žlezde nisu izuzetni organi sa monofunkcijom. Vrlo je smeo zaključak da im je čak jedina uloga da u organizmu upravljaju, regulišu i koordiniraju njegove aktivitete. Gore je rečeno da hormoni kičmenjačkog tipa u bakterijama, protofitima i protozoama nikada (a u beskičmenjacima i biljkama većinom) verovatno čak i nemaju nikakve veze sa izvršenjem korelacije, mada se u tim organizmima proizvode i troše kao katalizatori njihovih osnovnih metabolizama. Sa neposrednog izvršenja čisto katalizatorske uloge, hormoni tokom filogeneze postepeno prelaze na korelativno izvršenje te uloge. Kada opšta diferencijacija metabolizma dospe do odgovarajućeg stepena, najpre se proizvodnja hormona odvaja sa izvršnim organima njihove potrošnje u odgovarajuće deonice metabolične reke. Zatim se u okviru deonice koja troši te hormone proizvodnja skoncentriše na jedan od izvršnih organa. Kasnije se u okviru organa jedan deo ćelija specijalizuje samo za proizvodnju hormona, te služi kao histološka osnova buduće posebne endokrine žlezde. Tek na najvišem stepenu filogeneze iz ovih ćelija se formiraju ili posebni endokrini organi, ili posebni otseci nekog izvršnog organa. Prema tome hormonska se korelacija pojavljuje najpre na način tzv. tkivnih hormona. Izdvajanje proizvodnje pojedinih tipova hormona u posebne organe dešava se u raznim filogenetskim periodima, te se obično u istom organizmu proizvodnje raznih hormona nalaze na nejednakim stepenicama izdvojenosti. To se održalo sve do najviših kičmenjaka. U njima postoje hormoni koji deluju samo u okviru istog tkiva (80) bez posredovanja krvne cirkulacije (vili-kinin, acetilholin, histamin itd.). Na višem stepenu izdvojenosti se nalaze hormoni koji deluju u okviru istog organa, ali u sve delove organa dospevaju tek posredstvom krvi (gastrin) (80). Još viši stepen odvajanja nalazimo u primeru sekretina, koji se u sisarima proizvodi u duodenumu, a troši u susednom pankreasu (80). Dalji viši stepen izdvojenosti postoji kada pored lokalne proizvodnje u specifičnim tkivima, nastane i poseban

organ (adrenalin). Već vrlo veliki stepen izdvojenosti nalazimo kada hormon deluje na čitavo telo, a proizvodnja mu je vezana za odeređeni izvršni organ, ali kao izolovano tkivo tog organa (endokrini pankreas, ovarium i testis). Najzad, potpunu izdvojenost hormonalne proizvodnje u organe koji ne vrše nikakve druge uloge nalazimo samo za nekoliko grupa hormona (tireoidea, paratireoidea, kora nadbubrega i hipofiza). Ova filogenetska raznovremenost sticanja »HORMONSKE« uloge kod raznih hormona i delovanje u nejednako velikim prostranstvima tela zavisi s jedne strane od načina organizacije i stepena diferencijacije čitavog metabolizma, a s druge strane od mesta i uloge određenog hormona u izvršenju prometa materija.

Način kojim hormoni kičmenjačkog tipa ostvaruju svoje korelativne uloge u principu je sličan opštem načinu kojim i ostali hemijski posrednici iz reda »običnih« metabolita učestvuju u izvršenju korelacija. Da li će hormon ili drugi neki hemijski posrednik učestvovati u izvršenju korelacija, zavisi od načina organizacije metaboličnog lanca u čijim se reakcionim karikama vrše preobražaji toga hormona (odnosno nekog »običnog« metabolita). Ukoliko se taj lanac u celosti odigrava u intracelularnom opsegu iste ćelije, onda hormon, odnosno intermedijerni metabolit ne učestvuje u korelacijama, već samo u metabolizmu sopstvene ćelije. Međutim ako se taj lanac cepanjem u filogenezi odvoji u dve ili više raznih grupa ćelija, razmeštenih u istome ili u raznim organima, tada metaboliti (hormonski ili drugi) mogu proći kroz stupnjeve svojih preobražaja samo na korelativan način, tj. samo kao izvršioći korelacija. To znači da ti metaboliti ne mogu biti preobražavani izvan korelativnog metaboličnog lanca, raspoređenog u nizu odgovarajućih organa. Iz ovog se sasvim jasno može videti da su korelacije i intracelularni metabolični preobražaji dve alternativno raspoređene etape jedinstvenog kretanja sukcesivnih generacija metabolita kroz njihove metabolične lance. Pri tome preobražajnu etapu sačinjava intracelularni (odnosno unutarorganski), a korelativnu etapu intercelularni (odnosno međuorganski) stupanj metaboličnog putovanja supstancija kroz organizam. Samo čitavi niz etapa, sastavljenih uvek iz po dva sukcesivna stupnja, zajedno obezbeđuju prolaženje metabolita kroz celi metabolični lanac, pri čemu on prelazi naizmenično najpre kroz unutarorganski, a zatim kroz međuorganski (korelativni) itd. stupanj. Tačno je da endokrini organi kičmenjaka služe povezivanju i koordinaciji rada drugih organa, ali samo zato što su oni i sami povezani u zajedničkom metaboličnom lancu sa tim drugim organima, kao jedna od izvršnih karika toga lanca. Kao i drugi organi svoga niza (odnosno kao i organi svih metaboličnih nizova), i endokrine žlezde jesu istovremeno i aktivni i pasivni izvršioći korelacija, tj. oni su ujedno i proizvođači i potrošači hemijskih posrednika humoralne korelacije. Oni vezuju druge organe pomoću produkata svoga metabolizma, u meri u kojoj ovi troše njihove (tj. endokrine ili hormonske) proizvode, ali su endokrini organi i sami vezani za druge organe kao potrošači metaboličnih proizvoda tih organa.

Iz dosadašnjih izlaganja se može videti da unutrašnje funkcionalno jedinstvo organizma i povezanost njegovih organa ni na jednom stepenu filogeneze nisu bili ugroženi. Na svim stepenicama filogeneze metabolična reka nosi suštinu životnih pojava u životinjskim organizmima,

a ujedno je i osnov korelacija. Prolazeći kroz životinjski organizam, sastojci metabolične reke tokom toga proticanja neprekidno bivaju transformisani pojavljujući se čas kao međućelijsko (odnosno među-organsko), molekulsko ili mehaničko kretanje, čas opet kao prolazno odnosno dinamičko gradivo njegovih prividno stabilnih struktura (ćelija, tkiva, organa itd.). Osnovno sredstvo povezivanja organa jeste sama metabolična reka. Tek su anatomski nož i fiziološki eksperiment na izolovanom organu razorili jedinstvo organizma i njegove metabolične reke. Prekinuvši tok metabolične reke u izolovanom organu tokom vivisekcionog eksperimenta, fiziolog je time sopstvenim analitičkim postupkom razorio vezu organa sa organizmom, jer je organ izdvojio iz kompleksa funkcionalnog međudejstva. Fiziolog je neposrednu reakciju izolovanog organa ipak shvatio i proglasio kao jedinu funkciju organa, identifikujući je sa radom organa u prirodnom sklopu, gde se reakcija uvek pojavljuje u obliku rezultante svih međudejstva između organa i organizma. Tehnika analize pomoću izolacije organa je ishodište koncepcije klasične fiziologije koja je organizam tretirala kao zbir organa i njihovih izolovanih funkcija. Međutim u organizmima, neoštećenim analitičkim uticajima fiziologa, jedinstvo funkcija nije nikada nedostajalo. Ono je nedostajalo samo za vreme fiziologovog izučavanja funkcija na izolovanim organima, kao i u iskustvu fiziologa, odnosno u njegovim teoriskim uopštavanjima tako dobivenih rezultata. Situacija u koju su fiziolozi doveli same sebe, metodom svoga rada, nagnala ih je da učine logičku omašku prilikom uopštavanja eksperimentalnih rezultata, te su stvorili neadekvatnu pretstavu o funkcionalnom poretku organa u organizmu. Ove metafizičke, mada eksperimentalne i u osnovi materijalističke, koncepcije fiziologa o funkcionisanju organizma kao celine stvorile su konfuziju u pretstavama o funkcionalnom poretku organa. Ne mogavši se složiti sa koncepcijama o organizmu kao zbiru organa, neki su fiziolozi tražili izlaz u idealističkim koncepcijama. Većina drugih fiziologa ipak nije napustila čvrsto tlo materijalizma, opredelivši se za istraživanje činjenica, koje su mnogi čisto deskriptivno konstatovali, odnosno faktografski registrovali kao naučnu tekovinu. Mada nisu uvek imali pretenzije da u pitanje kauzalne povezanosti funkcija u funkcionalnom poretku zađu dalje od perspektive svoje epohe, mnogi su stihijno dolazili do značajnih otkrića, dok su drugi strpljivim i pedantnim radom gomilali činjenični materijal. Od početka sadašnjeg veka u redovima fiziologa sve češće se čuju glasovi onih koji se ne slažu sa samom istraživačkom metodom na izolovanim organima, te predlažu nove puteve istraživanja funkcija u životinjskom organizmu. Mislimo da savremena fiziologija opravdano sve više sledi ovu treću grupu fiziologa.

A. V. SABOVLJEV, ON ECOLOGICO-METABOLICAL BASIS OF  
FUNCTIONAL ARRANGEMENT OF ORGANS IN ANIMAL ORGANISM

SUMMARY

After an analysis of a number of text-books and manuals on physiology, undertaken with the object of establishing the nature of functional arrangement of organs in animal organism in accordance with the conceptions of classical physiology, an attempt has been made to show that the functional arrangement of organs rests upon the internal organisation of the turnover of substances within the environment. Facts have been brought forward showing that the basic process, from which the organisation of the functional arrangement results (as well as the functions of single organs), is incorporated in the system of performance of the turnover of substances in the form of a molecular stream which, during the life of the animal, goes on flowing through its body. The flowing mass of the molecular stream exceeds the constant weight of the body by over a thousand times — when account is taken of the amount of flow during the whole of the individual's life. In the axial flow of the molecular stream three qualitatively different sections can be differentiated corresponding to the three general stadia of sequential transforming reactions to which the metabolites are subjected in the course of their passage through the organism.

In section one are arranged all degrees of entrance transformations of metabolites which are specific to the digestive-assimilative stadium of matter turnover. Reactions of this stadium are successively performed by a series of definite organs of section one arranged in sequence in adequate groups, and in the order in which the successive transmutations of metabolic stream molecules take place. Section two of the metabolic stream embraces all degrees of consumptive transformations of metabolites in dissimilative-oxidising stadium of matter turnover. The executive organs of this stadium largely belong to animal functions of the organism. Functional place and morphologic constitution of single organs correspond to the nature of metabolic reactions which the metabolites must necessarily undergo in the stage brought about by the organ concerned between the degree of transformation of metabolites and specificity of the organs there is a reciprocal congruity: they are mutually adequate.

Along with the continued passage of metabolites through sections of the metabolic stream the functional activity extends secondarily to a series of successive organs, passing from the first organ, to the second, then to the third, and so on, closely following the migration of metabolites of the molecular stream. Between the successive functions of the organs of digestive-assimilative section of the stream as a whole and the successive functions of the organs of the entire dissimilative section of the metabolic river, the causal interlinking is accomplished in a cyclic way, i. e. the organs of section one are only engaged in the preparation of food most of which is consumed in the organs of section two. The organs belonging to section two are only able to look for and obtain new food in the environment through dissimilative consumption of the best part of food assimilated during the preceding introduction, without however being able to digest it and assimilate. The organs of section one cannot look for or obtain food in the surroundings; nor can they consume the previously assimilated food in this way; however, they can digest and assimilate the food obtained. The active renewal of fresh and

adequate supplies from the environment can only be accomplished by both sections of the metabolic stream through an orderly joint action and function of their organs, by common co-operation.

It is in dissimilative processes of the organs belonging to section one and section two of the metabolic river that the largest quantities of waste matter are produced; this has an inhibitory effect on the functions of the organs concerned. The waste matter undergoes another metamorphic change in the organs of the final section three of the metabolic stream: the organs then eliminate the terminal products from the organism.

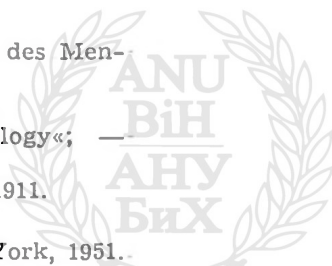
In their flow through the organism of an animal, the metabolites manifest and bring into play simultaneously two different properties directed towards the organs causing their transformations. On coming into contact with these organs the metabolites at first act as initiators of their functional activity; at the same time, they also activate — partly directly and partly through the released reactions on the part of the organs responsible for their turnover — various groups of secondary activators of the same executive organs. Influences now accumulate in the executive organs, influences that come direct from the initiatory metabolites as well as backreactions of secondary activators, bringing their joint action to bear in the right direction so as to increase the functional activity of the executive organs concerned. Once started, the functional activity of the executive organs is specifically directed against its initiatory activator subjecting it to an adequate transformation. In the new situation, the initiatory metabolite changes its role passing over from the position of initiator to that of a substratum of reaction, set in motion by the same substratum. After undergoing the transformation, the metabolite leaves the organ, having become — as a result of the reaction — a substance with new properties. In passing through a series of organs of its successive transformations, the entering metabolite keeps changing its properties so that, in each stage of transformation, a new generation, offspring matter (of daughters, grandchildren, greatgrandchildren, etc.) is born from the original parent-substance. Each metamorphic generation of a metabolite of the parent kind passes in its turn through the reaction processes in the new successive organs, being all the time possessed of the duality of its reactions with its executive organs, i. e. initiators at the start of the reaction and substrata at the end of it. Furthermore, each metamorphic generation of organic metabolites — starting from the terminal stages of section one and during the initial stages of section two — in every new organ enters into close relations with cellular structures of the organ, where it temporarily appears as an ingredient of the organ itself or of its structure. For this reason, the structures of the organs must be regarded as dynamic creations the permanence of which is only apparent, for a group definite metabolites passes through the structures as well, in a specific manner, forming small parts of the metabolic stream in the structures themselves. New quantities of molecules of the same kind keep flowing into the structures, replacing the old molecules that have to leave the organ after undergoing transformation. The equilibrium between the entering and the leaving molecules of the structure lends it an apparent permanence, which is but a dynamic expression of the existing balance of inflow and outflow of molecules of the structure.

The metabolic stream performs at the same time the role of a basic correlator of animal organism. Acting as initiators of functional activity of the organs that transform them, the metabolites bring about, by that very act, the chemical correlation of the successive organs through which their current passes. This way of linking up of the organs by means of metabolites of the main metabolic stream provides the most primitive and philogenetically the oldest system of correlations in animal organism. By their own flow the metabolites link up the intermediary metabolisms of the organs, the reactions of which they have to undergo themselves. The higher forms of correlations (neural and hormonal) derive philogenetically from the basic flow of the metabolic stream as its specific shoots. These occur only at the higher degrees of philogenesis, when the basic metabolic stream is no longer able to effect by itself the entire correlation owing to high differentiation of individual branches and degrees of metabolism.

## L I T E R A T U R A

1. Abderhalden, E.: Lehrbuch der Physiologie; Berlin, 1925.
2. Abderhalden, E.: Lehrbuch der Physiologie; Berlin, 1943.
3. Albers, H.: Pflanzliche Wuchsstoffe; Handb. Biochemie, Ergänz. Bd. 3; Berlin, 1936.
4. Anderson, C. G.: An introduction to bacteriological chemistry; Edinburgh, 1948.
5. Babski, E. B.: Kurs normalnoi fiziologii; — Moskva, 1947.
6. Bainbridge—Menzies: Essentials of Physiology; — London—New York—Toronto, 1931.
7. Bard, P.: Macleod's Physiology in modern Medicine; — Saint Luis, 1928.
8. Bernard, C.: De la Physiologie générale; — Paris, 1872.
9. Best, C. H. and Taylor, M. B.: The physiological basis of medical practice; — Baltimore, 1945.
10. Bethe, A. Bergmann, G. v.: Handbuch der normalen und pathologischen Physiologie, Bd. I—XVIII; — Berlin, 1925—1932.
11. Bethe, A. Bergmann, G. v.: Handbuch der normalen und pathologischen Physiologie, Bd. V; — Berlin, 1928.
12. Biedl, A.: Innere Sekretion; — Berlin, 1915.
13. Bikov, K. M.: Učebnik fiziologii; — Moskva, 1945.
14. Boas, F.: Dynamische Botanik; — München, 1919.
15. Borsook, H.: Biol. Rev.; — 11, 147, 1936.
16. Borsook, H. and Keigley, G. L.: Proc. Roy. Soc.; — B, 119, 488, 1935.
17. Bunge, v. G.: Physiologie des Menschen, I—II; — Leipzig, 1905.
18. Burijan, R.: Fiziologija čoveka; — Beograd, 1939.
19. Burton, R. — Opitz: An elementary manual of Physiology; — Philadelphia—London, 1922.
20. Carlson, A. and Johnson, V.: The Machinery of the Body; — Chicago, 1947.
21. Chapman, H.: Treatise on Human Physiology; — Philadelphia, 1887.
22. Crandall, L. A.: An introduction to Human Physiology; — Philadelphia—London, 1942.
23. Cristol, P.: Physikalische Chemie in Medizin und Biologie (Bladergroen, W.); — Basel, 1949.
24. Dowal, Mc.: Handbook of Physiology & Biochemistry; — London, 1946.
25. Djaja, I.: Osnovi fiziologije; — Beograd, 1923.
26. Djaja, I.: Od života do civilizacije; — Beograd, 1953.

27. Djaja, I.: Život i tehnika; I, 11, 1945.
28. Djuričić, I.: Veterinarska Fiziologija; — Beograd, 1948.
29. Fick, A.: Compendium der Physiologie des Menschen mit Einschluss der Entwicklungsgeschichte; — Wien, 1860.
30. Forster, M.: A Text Book of Physiology; — Philadelphia, 1877.
31. Fulton, J.: Howell's Textbook of Physiology; — Philadelphia and London, 1948.
32. Ginecinski, A. G. — Lebedinski, A. V.: Osnovi fiziologiji človeka i životnih — Leningrad, 1947.
33. Gley, E.: Traité élémentaire de Physiologie; — Paris, 1918.
34. Haliburton, W. P., Dowall, Mc.: Handbook of Physiology; — London, 1930.
35. Hermann, L.: Handbuch der Physiologie, Bd. I-VI; — Berlin, 1879—1883.
36. Herman, L.: Lehrbuch der Physiologie; — Berlin, 1910.
37. Hess, W. R. Die funktionelle Organisation des vegetativen Nervensystem; — Basel, 1948.
38. Höber, R.: Lehrbuch der Physiologie des Menschen; — Bern, 1939.
39. Jordan, H.: Vergleichende Physiologie wirbelloser Tiere; — Jena, 1913.
40. Jost, A.: Handbuch der normalen und pathologischen Physiologie, Bd. V (Bethe—Bergmann); — Berlin, 1928.
41. Kestner, O. und Plaut, R.: Handbuch der vergleichenden Physiologie, Bd. II — 2; — Jena, 1924.
42. Krestovnikov, A. H.: Fiziologija človeka; — Moskva, 1938.
43. Landois, L. und Rosemann, H.: Lehrbuch der Physiologie des Menschen; — Berlin—Wien, 1944.
44. Lannoy, L.: Éléments de Physiologie humaine; — Paris, 1947.
45. Lovat Evans: Starlings »Principles of human Physiology«; — London, 1933.
46. Luciani, L.: Physiologie des Menschen, Bd. I-IV; — Berlin, 1911.
47. Lundsgard, E.: Lerebog i Fysiologi; — Kjobenhavn, 1948.
48. Lwoff, A.: Biochemistry and Physiology of Protozoa; — New York, 1951.
49. Macleod, J. J. R.: Physiology and Biochemistry in Modern Medicine; — Saint Luis, 1830.
50. Maupas, E.: Arch. de Zool. exp. et gén., Ser. 2. T. 1, 1883.
51. Maupas, E.: Arch. de Zool. exp. et gén., Ser. 2. 7, 1889.
52. Müller, J.: Handbuch der Physiologie des Menschen, Bd. I-II; Coblenz, 1837—1840.
53. Nagel, W.: Handbuch der Physiologie des Menschen, Bd. I-IV; — Rostock, 1905—1909.
54. Nikolaev, K. M.: Regulacija obmena vešestv; — Moskva, 1948.
55. Orbeli, L. A.: Lekcii po voprosam vissei nervnoi dejatel'nosti; — Leningrad, 1938.
56. Otte, K.: Die Wuchsstoffe im Leben der höheren Pflanze; — Braunschweig, 1937.
57. Pavlov, P. I.: Polnoe sobranie trudov, T. II; — Moskva—Leningrad, 1946.
58. Pütter, A.: Vergleichende Physiologie; — Jena, 1911.
59. Ranke, J.: Grundzüge der Physiologie des Menschen; — Leipzig, 1872.
60. Rein, H.: Einführung in die Physiologie des Menschen; — Berlin, 1943.
61. Rein, H. Ber. der Deutschen Chemischen Gesellschaft, 74/10, 171, 1941.
62. Roger, G. H. et Binet, L.: Traité de Physiologie normale et pathologique, T. I-XII; — Paris, 1933—1940.
63. Schäfer, E. A.: Textbook of Physiology; — London, 1898—1900.
64. Schoenheimer, R.: The dynamic state of body constituents; — Cambridge—Massachusetts, 1946.



65. Schoenheimer, R. and Rittérbeg, D.: *Physiol. Rev.* 20, 213, 1940.
66. Selye, H.: *Textbook of Endocrinology*; — Montreal, 1948.
67. Skoog, F.: *Plant growth substances*; — Wisconsin, 1951.
68. Soula, L. C.: *Precis de Physiologie*; — Paris, 1947.
69. Sabovljević, A. i Perić, B.: »Acta« Naučnog društva NR BiH, I, 179, 1953.
70. Stanković, S.: *Okvir života*; — Beograd, 1954.
71. Starling, E. H.: *Principles of human Physiology*; — London, 1920.
72. Starling, E. H.: *Handbuch der normalen und pathologischen Physiologie*, Bd. XV-1; — Berlin, 1930.
73. Starling, E. H.: *Lancet*, 1905.
74. Steche, O.: *Grundriss der Zoologie*; — Leipzig, 1919.
75. Tiegerstedt, R.: *Lehrbuch der Physiologie des Menschen*, I- II; — Leipzig, 1902.
76. Trendelenburg, W., Loewy, A.: *Lehrbuch der Physiologie des Menschen*; — Berlin, 1924.
77. Valentin, G.: *Grundriss der Physiologie des Menschen*; — Bern, 1855.
78. Vernadsky, W. I.: *La Géochimie*; — Paris, 1924.
79. Vernadsky, W. I.: *Biosfera*; — Leningrad, 1926.
80. Veržar, F.: *Lehrbuch der inneren Sekretion*; — Liestal, 1948.
81. Wagner, R.: *Probleme und Beispiele biologischer Regelung*; — Stuttgart, 1954.
82. Weiss, P.: *Yale J-r. of Biol. and Medicine*; 19/3, 235, 1947.
83. Wense, T. F.: *Wirkungen von Hormonen bei wirbellosen Tieren*; — Leipzig, 1938.
84. Went, F. W.: *Plant growth substances* (Edited by Skoog, F.); — Wisconsin 1951.
85. Wigglesworth, V. B.: *The principles of insect Physiology*; — London, 1947.
86. Wiggers, C.: *Physiology in Health and Disease*; — Philadelphia, 1934.
87. Winterstein, H.: *Handbuch der vergleichenden Physiologie*, Bd. I-IV; — Jena, 1910—1925.
88. Winton, F. R. and Bayliss, L. E.: *Human Physiology*; — London, 1948.
89. Wright, S.: *Applied Physiology*; — London—New York—Toronto, 1947.
90. Zuntz, H., Loewy, A.: *Lehrbuch der Physiologie des Menschen*; — Leipzig, 1913.

DIMITRIJE T. DIMITRIJEVIĆ

## DINAMIČNA STRUKTURA LIČNOSTI

(Primljeno na sjednici Odjeljenja medicinskih nauka 12. XI. 1956 god.)

### I. Pojam ličnosti

1) Pojam ličnosti, koji je pored velikog značaja u psihologiji dobio isto toliki značaj i u medicini, nije se javljao uvek u obliku u kome ga danas vidimo. Ponikao još u vremenu kada se prvi put uvidelo da ljudi nisu isti i da pored fizičkih imaju i različite psihičke osobine, prošao je on kroz nekoliko faza svoga razvitka. Usled toga pretrpeo je on i vrlo velikih promena, tako da se više ne javlja u obliku kao u vremenu pre toga. Jer, iako pitanje šta je to ličnost nije još dobilo svoj definitivni izgled, ipak razlike u shvatanjima nisu više tako velike kao što su ranije bile. Ispitivanja mnogih psihologa, a naročito onih prošloga stoleća, doprinela su znatno boljem određivanju ovoga pojma i njegovoj primeni u psihologiji.

U bližem određivanju toga šta je to ličnost polazilo se uvek od toga, da je ona čisto ljudska funkcija, koja se odnosi samo na čoveka koji se njome razlikuje od ostalih živih bića. Usled toga obuhvaćene su u njoj pored biopsihičkih i više psihičke funkcije, koje su naročito karakteristične. Tako je G. Haymanns, smatrao, da pod ličnošću treba razumeti sve ono čime se čovek razlikuje od drugih ljudi, ili druge grupe ljudi. U istom smislu izrazili su se i Ribot, Mallapert, Paulhan i drugi, koji su, govoreći o karakteru, ukazali i na njegove više psihičke elemente. U daljem razvitku ovoga pojma izdvojio je A. Foville iz ovog pojma temperament, pod kojim je podrazumeo neodređenu tendenciju, dok bi se karakter sastojao iz slojeva koji se javljaju pod vidom intelekta. Na osnovu udela koji ovi elementi uzimaju u stvaranju karaktera, razlikovali su Ribot i Foville i različite tipove ličnosti, koji pored osećajnih sadrže i intelektualne osobine.

Nasuprot ovome shvatanju drugi psiholozi, a naročito oni nemačke škole, podrazumevali su pod karakterom nešto što se od ovoga znatno razlikovalo. Tako su oni uvodeći i pojam ličnosti smatrali da se ona sastoji pretežno iz osećanja i nagona, na kojima se zatim izgrađuju ostale psihičke funkcije. Tako su počevši od Haeberlina i Carusa, koji su prvi ukazali na značaj nesvesnog kod čoveka, na tome postavili i nove osnove ličnosti, koje su preko Nietschea i Goethea uticali i na formiranje

ovoga pojma u njegovom današnjem obliku. Radovi docnijih autora, među kojima naročito Fr. Krausa, Ewalda, Birnbauma i drugih, pokazali su, da pod ličnošću, nasuprot tadašnjem shvatanju, treba razumeti više bološke, vegetativne funkcije, u kojima se u prvom redu izražava nagon-ska i osećajna strana čoveka.

2) U ovom svom razvitku prolazio je pojam ličnosti kroz nekoliko faza. Prva od ovih faza bila je faza filozofskog ispitivanja, u koji ličnost posmatrana sa metafizičkog i opšteg duhovnog stanovišta. Tako je taj pojam prolazeći kroz razne filozofske sisteme pretrpeo i mnoge promene, pri kojima je u učenjima Diltheya, Driescha, Sterna, Utitza, Jaspersa i Schellera dobijao i različit izgled. Pored ovoga proučavao je ovaj problem i L. Klages, koji ga je, primenom u nauci o izrazu, posmatrao više sa metafizičkog i religioznog stanovišta.

U drugoj fazi postala je ličnost predmetom psihološkog ispitivanja, pri čemu su je Bühler, Jaensch, Ribot, Heymanns i Klages proučavali sa psihološkog stanovišta. Na taj način pokušalo se da se na osnovu psiholoških i eksperimentalnih metoda dođe do saznanja prave prirode njenih biopsihičkih funkcija. A na osnovu toga pokušalo se da se izvrši i podela ličnosti, koja je pored teoriskog dobila i praktičan značaj.

Rezultati, međutim, ovih ispitivanja nisu mogli ostati bez uticaja i na problem ličnosti u medicini, gdje je pored teoriskog ovaj problem dobio i praktičan značaj. Jer, iako su izvesne činjenice bile poznate još starim lekarima, ipak su tek novija ispitivanja unela u njih više svetlosti. Polazeći od nekih psiholoških podataka, a naročito pogleda Sterna, Bühlera i Jaenscha, mnogi ispitivači su pokušali da ove uvedu i u rešavanje nekih medicinskih problema. Tako su Fr. Kraus i V. Krehl bili među prvima koji su ispitivanje bolesti postavili na psihološke osnove, na osnovu kojih su pokušali da prodru i u razumevanja nekih duševnih poremećaja. Tako je ovo shvatanje ličnosti dobilo veliki značaj i u psihijatriji, gde su ispitivanja Ribota i Janeta, od starijih, i Ewalda, Kretschmera Birnbauma, Kronfelda, Thiehlea i drugih, kao mladih, stvorila osnovu od koje su pošla sva dalja ispitivanja. Na taj način polazeći od stanovišta da se duševne bolesti javljaju i iz unutrašnjih uzroka koji leže u ličnosti bolesnika, stvoreno je novo učenje o značaju ličnosti u psihijatriji. Od kakvog je značaja ovde ličnost, vidi se najbolje iz reči A. Lewisa, koji je rekao da je ličnost u psihijatriji »tako važna stvar«, da od toga kako ćemo je shvatiti »zavisi cela struktura teoriske i praktične psihijatrije«. Usled toga sve više uvidamo da od našeg shvatanja ličnosti zavise i naši pravilni pogledi na neke duševne poremećaje, u kojima se uvek ispoljavaju osobine ličnosti. Isto tako i pravilno razumevanje psihopata moći ćemo dobiti tek kad prodremo malo dublje i u njihovu ličnost, čije crte nalazimo kod njih samo pojačano izražene. Značaj ličnosti koji se ovde javlja došao je do izražaja, naročito u pojmu »premorbidne ličnosti«, od koje u najvećoj meri zavisi u kojoj će se formi javiti psihozna.

## II. Struktura ličnosti

1. Ovakva ličnost kao pretežno psihološki problem, postala je posljednjih decenija predmetom anatomo-fizioloških ispitivanja. Otkriće epidemičnog encefalitisa i bolje poznavanje sastava i funkcija centralnih

delova mozga bacili su svetlost i na pitanje strukture i izgradnje ličnosti. Tako je odgovarajući raznim stupnjevima razvitka mozga i njegovih funkcija i ličnost podeljena na nekoliko slojeva, od kojih su oni lokalizovani u diencefalu predstavljali ujedno i njeno sedište. Usled toga i novi pogledi o ličnosti počeli su skretati u pravcu teorije slojeva, koja je u medicini dobila veliki značaj. Jedan od prvih koji joj je postavio osnovu bio je Fr. Kraus, koji je ličnost zahvatio u njenim najdubljim korenovima, onome što čini njenu telesnu i fizičko-hemisku stranu. Polazeći od toga, stvorio je on prve osnove, od koje su išla sva dalja ispitivanja. Tako je on kao izražaje organskih i vegetativnih procesa stvorio pojam »duboke ličnosti«, koja se, sastavljena iz fizičko-hemiskih procesa, ispoljava pretežno u vidu osećanja i nagona. Nasuprot ovoj, kao subkortikalnoj, obuhvatio je Kraus pod vidom »kortikalne ličnosti« više psihičke funkcije, preko kojih se namesto bioloških izražavaju više, duhovne snage čoveka.

Ovi pogledi Krausa, koji je pokazao značaj ličnosti u opštoj medicini, imali su velikog odjeka i u psihijatriji. Naročito značajno bilo je ovde učenje Ewalda, koji je pošavši od organske pokušao da objasni i psihičku stranu ličnosti. Polazeći od ove osnove, on je u svom učenju o temperamentu i karakteru razlikovao tri sloja, koji kao takvi učestvuju u izgradnji cele ličnosti. Prvi od ovih je vegetativni sloj, koji se kao najniži nalazi u nižim filu — i ontogenetski starijim delovima mozga, preko kojih se održava veza sa telesnim slojem organizma. Drugi je vitalni sloj, u kome su lokalizovane biološke i vitalne snage koje se ispoljavaju pod vidom osećanja i nagona. I treći je najviši, kortikalni sloj, u kome su smeštene više psihičke funkcije, koje čine duhovni život čoveka. Na osnovu ova tri sloja i njihovih međusobnih veza postavio je Ewald celo svoje učenje o ličnosti, na osnovu koga se javljaju i njene karakterne osobine.

Polazeći od istih pogleda o slojevitoj podeli ličnosti izradio je i Birnbaum svoje učenje, koje se takođe osniva na organskim i biološkim procesima. Na osnovu toga shvatio je on ličnost kao biopsihičku celinu, sastavljenu kako iz nižih, telesnih, tako i iz viših psihičkih elemenata. Na ovaj način došao je on do pojma »arhitektonike ličnosti«, koja se analogno drvetu, sastoji iz korena, stabla i krune. Prvi, koji odgovara korenu, jeste biološki sloj, koji pretstavlja organsku stranu ličnosti. U drugom sloju stabla smešteni su biopsihički elementi, kao izražaji bioloških i vitalnih procesa. I u trećem, koji odgovara kruni drveta, nalaze se više psihičke funkcije, kao izražaji najviše psihičke aktivnosti. Kao rezultat zajedničke aktivnosti svih njih javlja se ličnost kao sinteza i integracija kako telesnih, tako i psihičkih slojeva. Među ovima najveći značaj pridao je Birnbaum srednjem sloju, kao sedištu elementarnih funkcija, iz kojih se zatim stvaraju psihičke. Na osnovu toga nalaze se u njemu i elementi za dalju izgradnju ličnosti na osnovu kojih se zatim javljaju i njene karakterne osobine.

2) Ove ideje o slojevitoj skruturi ličnosti, koje nalazimo i kod drugih autora, došle su do izražaja naročito o radovima H. Hoffmana, kojim je posvetio jednu sistematsku studiju. Postavivši ovu teoriju na jednu širu, prirodno-naučnu osnovu, pošao je on od anorganskog kao naj-

nižeg sloja, da bi preko organskog došao do psihičkog kao najvišeg. Ali, kako i taj psihički sloj predstavlja, prema njemu, složen pojam, to je on i ovaj prema njegovom razvitku rastavio u tri sloja, u kojima je pored osećanja i nagona razlikovao još i više duhovne funkcije. Najniži nagoni imaju u sebi biološki karakter, pošto se u njima izražavaju životne potrebe organizma. U drugom sloju duše ispoljavaju se osećanja, preko kojih se prima i reaguje na animalno. I najzad, u trećem, najvišem, sloju nalaze se duhovne osobine, u kojima se pod vidom svesti kontrolišu i potiskuju niži slojevi. U tome sloju izražavaju se najviše duhovne i intelektualne funkcije, kao racionalno mišljenje, svesna volja i viša moralna osećanja.

Teorija slojeva poslužila je za objašnjenje mnogih psiholoških i psihopatoloških pojava. Tako se njome poslužio u svojoj studiji o vitalnoj ličnosti i E. Braun, koji je pod njom podrazumevao niži sloj, kojim se održavaju vitalne funkcije. Osim toga poslužila je ova teorija kao polazna tačka i u ispitivanjima E. Schultza i E. Kahna, koji su na osnovu nje došli do pravilnog objašnjenja nekih psihičkih poremećaja i upotrebili je naročito u učenju s neurozama.

### III. Dinamična struktura

1) Iz gore izloženog se vidi da teorija slojeva, na kojoj je bila izgrađena slojevita građa ličnosti, predstavlja teoriju koju su prihvatili mnogi ispitivači. Pa ipak, ma kako da je bila opšte primljena, sadrži ona u sebi izvesne nedostatke, usled kojih se ne može sasvim usvojiti. Tako moždani slojevi, od kojih svaki ima svoju funkciju, predstavljaju samostatičke tvorevine, kojima se ne mogu objasniti osobine, koje su, dialektički posmatrane, ustvari dinamične. Jer, iako svi ti slojevi stoje prema Hoffmannu u stalnoj međusobnoj vezi, ipak ta veza kod njih nije tako izražena da bi se na osnovu nje moglo objasniti sve ono što čini ličnost kao dinamični pojam. Osim toga, nedostatak leži i u tome što se iz tih slojeva ne vidi odakle proizlaze njihove funkcije, kao i na koji način dolazi do onih reakcija i njihovog stalnog menjanja, u čijem se dinamizmu sastoji glavna suština ličnosti.

Da bismo popunili ove nedostatke, moramo pre svega imati u vidu da ljudski organizam nije ništa drugo do dinamični sistem, u kome se izražavaju kako njegove fizičke, tako i psihičke snage. Usled toga i ličnost kao njihova krajna integracija može se posmatrati samo u okviru tog istog sistema i istih slojeva, iz kojih je i sastavljena. Za ovo shvatanje govore ne samo opšti pogledi na čoveka, i njegov položaj u prirodi, već i podaci najnovijih ispitivanja mozga, koji su na ovo pitanje bacili novu svetlost. Tako tu na prvom mestu dolaze pogledi K. Kleista, koji je na osnovu svojih posmatranja kod bolesnika sa povredama mozga, došao do važnih zaključaka o lokalizaciji ličnosti u orbitalnom delu čeonog mozga, koji stoji stalno pod impulsima nižih delova. U istom smislu govore i rezultati eksperimentalnih, neurofizioloških ispitivanja, koji su takođe ukazali na važnost koju aferentni impulsi iz nižih delova mozga imaju prema moždanoj kori. Naročito pak veliki značaj dobila su posmatranja bolesnika posle leukotomije, kod kojih su posle operacije posmatrane promene ličnosti kao posledice prekida talamokortikalnih vlakana. Jer, iako su pod vidom čeonog sindroma Pöztzl, Kleist, Feuchwanger, Goldstein.

i drugi opisali i promene koje se odnose na ličnost, pak je tek leukotomija uspela da objasni njihov mehanizam. Ovi pogledi potvrđeni su i najnovijim elektroencefalografskim ispitivanjima, koja su jasno pokazala da moždani procesi, koji stoje u osnovi ličnosti, nisu ništa drugo do neurodinamične pojave, koje se ispoljavaju kako pod fiziološkim, tako i pod patološkim uslovima.

Na osnovu ovih ispitivanja javlja se ličnost u jednoj drugoj svetlosti, koja se odnosi naročito na njenu anafomofiziološku osnovu, koja je po Rohracheru neophodna za svaki rad u ovom pravcu. Na osnovu njih postalo je jasno da se ta osnova ne može nalaziti u pojedinim i ograničenim delovima mozga, kao sedištu pojedinih osobina, već u njihovom uzajamnom delovanju i vezama, kojima su ovi spojeni sa drugim delovima moždane kore. Ova činjenica, kojom se na prvo mesto postavlja funkcija, pa tek onda supstrat, dakle u prvom redu dinamična aktivnost, odgovara i našem prvom dijalektičkom zahtevu, da se ličnost ne može posmatrati kao aktivnost samo jednog moždanog dela, već kao rezultat delovanja više njih, koji stojeći u stalnoj dinamičnoj vezi i stalno se utičući i usovljavajući stvaraju time i ono što nazivamo ličnost.

2) Polazeći od ovih zahteva postavlja se pitanje, koje su to snage koje u ovome učestvuju, kako se one stvaraju i kojim putevima prenose. U odgovoru na ovo moramo odmah reći da to mogu biti samo one aferentni putevi, kojima se razni nadražaji u našem telu ili van njega prenose u više delove mozga. Ispitujući funkcije nervnoga sistema, Sherrington je pokazao da se one sastoje iz tri vrste receptora kojima se primaju nadražaji kako iz unutrašnjih, tako i iz spoljnih delova tela. Tako bi se interoceptorima primali nadražaji iz unutrašnjih organa, proprioceptorima iz mišića, žila, zglobova i labirinta i eksteroreceptorima iz kože i čulnih organa, kojima se prenose nadražaji van nas.

Međutim, cilj svih ovih resepcija ne sastoji se samo u obaveštavanju naše svesti o tome šta se u nama i van nas dešava i stvaranju materijala za naše znanje i delanje. On se sastoji isto tako i u stvaranju onoga što čini nas same i pretstavlja našu ličnost, pošto je tek ona ta koja odgovara na te nadražaje. Ovaj zahtev dijalektičnog materijalizma, da spoljni faktori utiču takode na formiranje čoveka, javlja se ovde i u pitanju stvaranja ličnosti. Jer primajući stalno te nadražaje i stvarajući sliku nas samih i sveta koji nas okružuje, mi time istovremeno formiramo našu ličnost, kao najbolje organizovanu celinu i najvišeg prestavnika organizma. Ispitujući značaj čulnih utisaka Thiele je pokazao da se njima stvaraju nagoni i težnje, kao prve osnove i *conditio sine que non* svake duševne delatnosti. I kad uzmemo da ti nagoni i težnje pretstavljaju i osnovu ličnosti, onda je jasno, da te aferencije učestvuju i u izgradnji ličnosti. kao krajnje i infegralne Celine.

Iz ovoga proizilazi da se ispitivanje ovih sistema javlja kao glavna polazna tačka i za dinamično objašnjenje ličnosti kao njihove integralne celine. Zbog toga i druga učenja, kao morfološko, Kretschmera, koji je ličnost stavio u zavisnost od građe tela ili Jaenscha i Jahna, koji su je uslovlili funkcionalno, nisu ustvari ništa drugo do samo polazne tačke Scherringtonovih dinamičnih sistema, pošto tek preko njih kao aferentnih mogu ona doći do izražaja. Isto tako i teorija slojeva, na kojoj se zasnivaju i mnoga druga učenja, dobija tek preko ovih aferencija svoj pravi

smisao, pošto tek preko njih možemo shvatiti i njen značaj u stvaranju ličnosti.

3) Značaj ovih sistema u stvaranju ličnosti proizlazi najzad, i iz pokušaja Kleista da na osnovu ovih objasni i mnoga neuro i psihopatološke pojave. Polazeći od stanovišta da se Sherringtonovi sistemi, kojima je vrlo bliska i podela L. R. Müllera, mogu primeniti i u psihijatriji, on je pod njima obuhvatio kako neurološke, tako i psihopatološke pojave. Do istih pogleda došli smo i mi na osnovu ispitivanja kojima smo ovu podelu uneli i u objašnjenje talamusnih poremećaja. Ispitujući talamusni sindrom pokazali smo da se on može najbolje shvatiti, ako se ovaj region anatomske i fiziološke postavi na Sherringtonove sisteme, od kojih svaki ima i svoju određenu funkciju. Kako pak svaki od njih pored neurološkog ima po K. Kleistu i svoj psihopatološki deo, to bi u ovaj spadale i sve pojave koje se tiču ličnosti.

Primena Sherringtonovih sistema u objašnjenju ličnosti javlja se, prema tome, kao posledica kako pravilnijeg shvatanja čoveka uopšte, tako i najnovijih podataka iz fiziologije mozga. Oni nam pokazuju da ličnost ne možemo shvatiti kao nešto što je za uvek dato, već kao nešto što se, zaviseći od unutrašnjih i spoljnih faktora, stalno menja i neprekidno obnavlja. Pored toga omogućavaju nam oni postavljanje ličnosti na određene anatomo-fiziološke osnove, koje nam ovde postaju bolje određene nego kod teorije slojeva. Primena ovih sistema na talamusni region, čije je proučavanje poslednjih godina otkrilo mnoge nove činjenice, bacaju nam svetlost i na mnoge psihopatološke pojave. Zbog toga nam i ovako shvatanje talamusa, u kome se prema S. Smithu nalazi »ključ za razumevanje celokupne aktivnosti korteksa«, može dati i pravilnije objašnjenje ličnosti. Činjenica da njegova jedra imaju prema Le Gross Clarku, Becku, Meyeru, Hassleru i drugima određene projekcije prema moždanoj kori, čiji prekid kod leukotomija izaziva i promene ličnosti (Brickner, Ryland, Freeman i Wats i dr.), pokazuje da one za ličnost imaju naročito veliki značaj.

4) Razmotrimo li u vezi sa ovim značaj svakoga od ovih sistema, videćemo da na prvo mesto dolazi interoceptivni sistem, koji kao filogenetski najstariji zauzima najniži stupanj. Shvaćen onako kako ga je izložio Sherrington, služi on u prvom redu održavanju veze između unutrašnjosti tela i mozga, prema kome se kao glavnom psihičkom organu prenose svi telesni impulsi. Govoreći o značaju ovoga sistema, A. Kuntz u svojoj najnovijoj knjizi izričito kaže, da se između visceralne inervacije i moždane kore vrše stalne interakcije. Na osnovu toga prenose se prema moždanoj kori i svi fizikohemijski procesi u smislu onoga što je pod vidom »vegetativnog strujanja« ranije podrazumevao Fr. Kraus.

Pokušamo li međutim, da bliže analiziramo ove impulse, videćemo da on nisu jednostavni, već da predstavljaju kompleks koji je sastavljen iz tri dela. Prvi od ovih čine osećanja koja prenoseći se interoceptivnim putevima, predstavljaju mehanizme pomoću kojih ih bivamo svesni. Tu spadaju kako bolovi, kao znaci patoloških procesa, tako i opšta osećanja, koje izražavaju stanja unutrašnjih organa. U tim osećanjima, koja mogu imati ovaj ili onaj izgled, reflektuju se prema L. R. Mülleru stanja naših unutrašnjih organa, kojih na taj način bivamo donekle svesni. Saznanja o tim promenama javljaju se, prema tome, kao važna biološka funkcija, preko koje dolazimo i do načina njihovog otklanjanja. Sva ta osećanja

koja se prenose interoceptivnim putem, lokalizovana su u hipotalamusu kao glavnom vegetativnom organu, odakle se zatim prenose i u moždanu koru. Iz tih impulsa osećanja, koji dolaze kao posledica stanja naših organa, stvara se osećajna strana ličnosti, kao važna komponenta njenog krajnjeg izgleda. Ove činjenice, poznate iz običnog života, da su puni u dobro uhranjeni ljudi uvek i dobro raspoloženi, a slabi i astenični neraspoloženi i mrzovoljni, uneo je Kretshmer i u klasifikaciju ličnosti koje su u pikničnoj i leptozomnoj konstituciji došle naročito do izražaja. Osim toga, poznato je da i razne fiziološke ili patološke promene unutrašnjih organa utiču na raspoloženje tih ljudi, koje u isto vreme menjaju i njihovu ličnost. I najzad, i razna trenutna stanja naših organa menjaju naša osećanja, koja prema tome dobijaju i različit izgled. Sve ove činjenice, koje sve više dolaze do izražaja i u današnjoj psihosomatskoj medicini, nesumnjivo pokazuju da naši organi koji se prenose interoceptivnim sistemom utiču i na stvaranje ličnosti, uzimajući u njoj vidnoga udela.

Drugi deo ovoga sistema predstavljaju biološki, vitalni impulsi, koji potiču iz unutrašnjosti tela i izražavaju se u biološkim osobinama. Taj najniži i najstariji sloj, preko koga se ispoljavaju telesne snage organizma, vrši pod vidom vitalnih impulsa uticaje na više funkcije mozga. Ovu funkciju opisao je L. Klages pod vidom »potstreka«, preko koga se vrše dejstva pre svega na voljnu delatnost u njenom osnovnom obliku, bez obzira na pravac i cilj voljne radnje. S druge strane odgovara ona i »biotonusu Ewalda«, pod kojim je on podrazumevao biološku snagu koja pojačava psihički život čoveka. Takav potstrek, koji se odigrava u telesnom javlja se kao posledica opštih životnih procesa, koji se vrše u unutrašnjim organima i odakle utiču na više psihičke funkcije.

I najzad, kao treći deo ovog sistema javlja se funkcija nagona, kojom se privode k svesti nagonske potrebe organizma. Kao takva stoji ona u neposrednoj vezi sa već pomenutim osećanjima, koja predstavljaju niže elemente iz kojih se stvaraju. Usled toga pripada ova funkcija somatopsihičkom sloju, koji kao bolje organizovan stoji bliže telesnom nego psihičkom. S druge strane, zauzimaju nagoni kao funkcije interoceptivnog sistema najniži sloj Hoffmannove podele, u kojoj nagoni predstavljaju najniži psihički sloj koji se preko duše završava duhom.

Ova tri osnovna elementa, koja je ponekad teško ili čak i nemoguće međusobno odvojiti, čine zajedno interoceptivni sistem, preko koga postajemo svesni onoga što se u nama dešava. Na osnovu impulsa koji stalno struje iz naših organa stvaraju se u nižim delovima mozga interoceptivni sadržaji, iz kojih se kao osnovnih elemenata izgrađuje zatim i ličnost. Da ti impulsi ne moraju uvek biti svesni, pokazuju posmatranja Sječenova, koji je još tada govorio o »mutnim osećanjima«, iz kojih se kao primarnih izgrađuju zatim sekundarni, koji dejstvujući zajedno daju ličnosti njen krajnji izgled. Ovako prodiranje potsvjesnih osjećanja u svest, koje je Pavlov ranije ostvario spoljnim nadražajima, njegov učenik Bikov je uspio da to ostvari draženjem unutrašnjih organa, što nesumnjivo dokazuje podizanje i ovakvih osjenjenje iz unutrašnjih organa u kortikalne centre odnosno u svest.

5) Na drugo mesto dolazi proprioceptivni sistem, koji ima za cilj stabiliziranje unutrašnje sredine (Cannon), koja, stvorena u okviru interoceptivnog, treba sada samo da se održi. Preko toga sistema, koji dolazi iz mišića, žila i zglobova s jedne i labirinta s druge strane, prenose se

prema malome mozgu kao glavnom proprioceptivnom organu (Sherrington) svi impulsi, koji se u njima stvaraju, da bi se odatle preneli i na veliki mozak. Glavna njihova funkcija sastoji se u koordiniranju i jačanju moždanih centara, čime dobijaju tonus i jačinu svi pokreti tela. Ova funkcija, na koju je pod vidom »lučenja nervne sile« ukazao još Rolando, došla je do izražaja docnije naročito u učenju Lucciania, koji je pored stenične postavio i statičnu i toničnu funkciju maloga mozga. U novije vreme izražena je ona naročito u radovima F. Bremera, koji je pokazao koliki značaj imaju cerebelarni uticaji za sve delove mozga.

Ovi pogledi ispoljili su se u poslednje vreme naročito u radovima Kleista, koji je pokazao da se čeonni mozak nalazi stalno pod dejstvom proprioceptivnih impulsa, koji služe »osećanju napora i snage« (Frey). Usled toga i osećaj slabosti ne dolazi samo usled oboljenja čeonih reznjeva, već i kao posledica oštećenja proprioceptivnih impulsa, koji se na ove stalno prenose. Zbog toga i u osećanju slabosti ispoljavaju se pre svega nedostaci proprioceptivnih impulsa, koji dolazeći sa raznih strana mogu biti zahvaćeni kako u svome spinalnom, tako i u cerebelarnom i labirintnom delu. Ovako shvaćena funkcija proprioceptivnog sistema, na čiji smo značaj ukazali kako kod neurastenije, tako i kod psihastenije i šizastenije, uzima učešća i u izgradnji ličnosti, gdje se javlja u nekoliko formi. Prva od ovih je potstrek koji već po svome nazivu predstavlja dinamičan pojam, koji u ovoj formi predstavlja prema Thieleu, jednim delom i ono što je Ewald nazvao temperamentom. Druga se sastoji u onome što nasuprot »pasivnom« predstavlja (Thiele) »aktivno« biće, koje se izražava naročito pod vidom nagona i težnji. Zbog toga, svi naši nagoni i težnje, pa ma s koje strane dolazile, imaju u sebi uvek i jednu energisku crtu, koja predstavlja prvi uslov svake duševne delatnosti. Tako moramo po Thieleu razlikovati uvek »zbivanje« od »delovanja«, od kojih je prvo uvek pasivno, automatsko i potsvesno, a drugo, aktivno, voljno i svesno.

Ovakvo izdvajanje dinamične komponente u izgradnji ličnosti, koje nalazimo i u shvatanju L. Klagesa, pokazuje da je ideja energije došla do izražaja na nekoliko načina. Pa ipak, najbolje je izražena ona u pojmu potstreka, u kome su organske pokretne sile kao dinamični faktori došle do pravog energetičnog izraza. Ovaj pojam, koji nam je postao jasan naročito posle otkrića epidemičnog encefalitisa, izražava se po Thieleu u svima slojevima ličnosti. Tako je on dobio veliki značaj i u strukturi ličnosti, gde od njega zavisi snaga, zamah i tempo svih psihičkih i voljnih radnji.

Ove dinamične osobine, koje leže u osnovi svake ličnosti, ispoljavaju se u svima njenim akcijama i svima postupcima. Tako se prema udelu koji u njoj zauzimaju, razlikuju i razni karakterni tikovi, koji se kao jaki i stenični ili slabi stenični, kao takvi i ispoljavaju. Na osnovu njihovog neprisustva kod nekih ljudi stvorio je Kretschmer naročiti astenični tip, koji pod vidom leptozomnog sadrži u sebi kako telesne, tako i psihičke osobine astenije. A na osnovu te iste komponente stvoreni su i razni psihološki tipovi, koji pod ovim ili onim vidom počivaju pretežno na psihološkim osnovama.

Iz ovoga se vidi da ovaj sistem takode uzima udela u izgradnji ličnosti, dajući joj sve ono što pod vidom vitalne ličnosti (E. Braun) sadrži u sebi nečega energetičnog. Ispitujući ovaj faktor, koji proizilazi iz jednog istog energetičnog izvora, Thiele je ukazao naročito na njegovu

osobinu da se izražava u različitim slojevima ličnosti, što odgovara i opštoj ulozi, koju po R. Brainu proprioceptivni sistem ima u toniziranju svih nivoa nervnog sistema.

6) Na treće mesto dolazi eksteroceptivni sistem, preko koga se prema Sherringtonu prenose spoljni nadražaji i održava veza sa spoljnim svetom. Ovaj sistem, koji je L. R. Müller opisao pod vidom sistema nervorum pro mundo, jeste filo-i ontogenetski najmlađi i sistem, koji je, iako najkasniji, kod čovjeka ipak dobio najveći značaj. Kao receptori ovoga sistema služe spoljni delovi, kao čulni organi i koža, preko kojih se kao »distančnih receptora« (Sherrinton) primaju i sprovode različiti spoljni nadražaji, kojima se saznaje ono što se oko nas dešava i stvaraju osnove višeg duševnog života.

Ovakvim stvaranjem viših psihičkih funkcija menjaju se i osnove onoga što predstavlja ličnost. Govoreći o ovome Jaspers je rekao da izvesna inteligencija, kao uslov za razvitak ličnosti, predstavlja u isto vreme i građu iz koje se ona stvara i bez koje bi njene snage ostale zakržljale. Ovakvim stvaranjem intelektualne strane menjaju se i nagon-ski i osećajni elementi ličnosti, pošto tek spoljnim uticajima čovek postaje ono što ustvari i jeste, biološko i socijalno biće, koje spoljnim uticajima menja i svoju biološku podlogu. Zbog toga se eksteroceptivnim sistemom, kojim se dobijaju materijali duhovnog života, vrši u isto vreme i formiranje ličnosti čoveka. Reagujući na spoljne uticaje na ovaj ili onaj način, ispoljava ličnost time i svoj karakter, pošto se u tom odnosu sa spoljnim svetom nalazi ono što čini njegovu suštinu.

#### IV. Uzajamna međudejstva

1) Učešće ova tri sistema u stvaranju ličnosti, od kojih svaki ima svoj zasebni udeo, ne vrši se nikada odvojeno i nezavisno jedno od drugoga. Dejstvujući uvek zajedno i istovremeno, vrše ovi sistemi istovremeno i međusobne uticaje, koji tek na taj način dovode do izgradnje ličnosti kao zajedničke celine. Način na koji se to sprovodi sastoji se u tome, što se svi oni vrše preko moždane kore, koja, primajući nadražaje iz svih sistema, povezuje ove i dovodi u čvrstu međusobnu vezu. Pri tome udeo koji svaki od njih uzima nije nikada isti, zbog čega i ličnost kao njihova sinteza dobija uvek različit izgled. Usled toga ispoljavaju se u njoj uvek više jedni ili drugi uticaji, prema tome koji je od ovih sistema uzeo u njoj i većega udela. U tim uzajamnim uticajima ovih sistema, koji se stalno kreću i neprestano menjaju, sastoji se glavno preimućstvo ove teorije vertikalnih i dinamičnih slojeva nad teorijom horizontalnih i statičnih.

2) Pokušamo li da ovo učešće detaljnije analiziramo, videćemo da se javlja na nekoliko načina. Tako na prvom mestu vidimo da uticaji i dejstva koja se iz interoceptivnog sistema vrše na moždanu koru mogu biti različita i odigravati se na nekoliko načina. Glavni mehanizmi koji se pri tome javljaju sastoje se u tome, što se interoceptivnim impulsima, koji se prenose u moždanu koru, stvaraju u ovoj vezi sa drugim sistemima, čime se obezbeđuje koordinacija njihovih funkcija. Na taj način se interoceptivnim impulsima, koji se iz unutrašnjosti tela prenose u moždanu koru, utiče i na naše držanje koje zauzimamo prema spoljnjem svetu. Usled toga i sva naša osećanja, kao manifestacije i interoceptivnog

sistema, dolaze tek onda do svoga izražaja, kada se izpolje u našem ponašanju i delanju, kao izražajnim formama eksteroceptivnog sistema. To objašnjava zašto je svako naše mišljenje i naše delanje obojeno uvek i jednim osećajnim tonom, koji se ponekad javlja kao njihova glavna osobina. S druge strane, stalno ili povremeno pojačano reagovanje utiče i na naše ostale duhovne funkcije, i to kako one osećajne, tako i intelektualne i voljne. Tako ljudi veseli i hipomanični posmatraju i sve što im se dešava uvek sa šaljive strane, dok potišteni i melaholični preživljuju to na depresivan način. Isto tako menja se pod uticajem interoceptivnih impulsa i potstrek tih ljudi, koji prema tome da li se javlja kod maničnih ili melanholičnih, dobija živ i ubrzan ili tup i usporen izgled.

Pored ovih uticaja koje interoceptivni impulsi vrše na eksteroceptivne, kojima se menja i spoljni izgled ličnosti, mogu se oni odigravati i u obrnutom smislu. Tako vidimo da spoljni činioci, kao opažanja ili doživljavanja koja prouzrokuju osećanja radosti ili žalosti, utiču na njih uvek preko eksteroceptivnih sistema. A isto to što se odigrava u osećajnoj sferi, javlja se i u oblasti potstreka i nagona, koji pod dejstvom spoljnjih uticaja takođe trpe promene, čime i cela ličnost dobija sasvim drugi izgled.

3) Slični odnosi uzajamnih dejstava javljaju se i između intero- i proprioceptivnog sistema, koji se takođe odigravaju na dinamičan način. Ova dejstva vrše se takođe preko moždane kore, u kojoj promene u oblasti interoceptora povlače za sobom i poremećaje ostalih kortikalnih funkcija. Dejstvo koje se pri tome odigrava upadljivo je naročito kod asteničnih, kod kojih slabost visceralnih i interoceptivnih impulsa povlači za sobom i poremećaje u motornoj i psihičkoj sferi, koji se javljaju kao trajne pojave. Cerebralni mehanizmi sastoje se u tome, što se slabost visceralnih impulsa usled fiziološke astenije, prenosi prema Orbeliu i na proprioceptivni sistem, gde hipofunkcija simpatikusa (Strelcov) smanjuje i nadražajni prag skeletnih mišića, a prema Goriji i Vlkovu i hronaksiju i sprovodljivost njihovih receptora. Na osnovu toga vidimo da se visceralni impulsi preko simpatikusa prenose i na proprioceptivne funkcije, što znači da se promene interoceptivnog sistema odražavaju i na promene proprioceptivnog. Iz ovoga nam postaje jasno zašto depresivni i potišteni ljudi izazivaju u isto vreme i osećanje slabosti i manje otpornosti, koje kod njih nalazimo kako u motornoj, tako i psihičkoj sferi. Usled tih promena ličnosti dobijaju oni iste osobine koje vidimo kod asteničnih, koji pored telesne slabosti postaju i psihički manje energični, tako da i u svome radu postižu manje uspeha. S druge strane, dobro raspoloženi i veseli i s pojačanim potstrekom u interoceptivnom sistemu, pokazuju slične pojave i u proprioceptivnom, gde povišenom stupnju u osećajnoj sferi odgovara i povećani stepen u energetičnoj.

4) U istom uzajamnom odnosu vrše se i uticaji iz proprioceptivnog u interoceptivni sistem. To se javlja na taj način, što se stenizirajući i tonizirajući impulsi proprioceptivnog sistema prenose i na vegetativne centre, i to kako na one u hipotalamusu, tako i na one u moždanoj kori. Na taj način vidimo da taj sistem, na čiji je uticaj na vegetativne funkcije ukazao još Willis, utiče na rad unutrašnjih organa, pa prema tome i na funkcije osećajnosti, vitalnosti i potstreka, koje takođe spadaju u interoceptivni sistem. Tako povišene ili snižene pojave u proprioceptivnom sistemu povlače za sobom i odgovarajuće u vegetativnoj i osećajnoj sferi. Na osnovu toga postaje nam jasno zašto proprioceptivni i stenični ljudi

postaju u isto vreme i vitalni i nagonski, sa naročito izraženim seksualnim nagonom. Ta povezanost ova dva sistema objašnjava nam i poznatu pojavu, da dobro raspoloženje olakšava istovremeno i sve naše energetske funkcije, kao što su i obratno energetske i stenične u isto vreme i dobro raspoloženi, a astenični potišteni i tužni.

I najzad, postoje uzajamni uticaji i između proprioceptivnog sistema koji se takođe odigravaju u dva pravca. Ovi uticaji sastoje se u tome, što proprioceptivni sistem ima veliko dejstvo i na kortikalne funkcije, među kojima i na psihomotorne i psihičke. U njemu se ispoljava tonična i stenična funkcija maloga mozga, koje imaju pre svega zadatak stabiliziranja (Orbelli) i uravnoteženja psihičke djelatnosti. Usled toga odnosi se funkcija ovoga sistema prema najnovijim ispitivanjima na prvom mestu na osećanje napora i snage, o kome govori Frey, a zatim na sposobnost asocijacije i pamćenja, koju pominje Kleist, i koje prema njemu stoji takođe u zavisnosti od ovoga sistema. Osim toga, zavisnost psihičkih funkcija od proprioceptivnog sistema pokazana je i uslovno-reflektornim ispitivanjima, pri kojima su životinje lišene maloga mozga teže stvarale i lakše gubile uslovne reflekse nego one kod kojih ova operacija nije bila izvršena. Na osnovu toga došao je Orbelli do zaključka da mali mozak igra u psihičkoj aktivnosti veću ulogu i ima veći značaj no što se to do sada mislilo. I najzad, značaj proprioceptivnih impulsa iz maloga mozga i labirinta na psihičku aktivnost korteksa istakao je još i R. Mourgue, koji je pokazao njihov uticaj na sposobnost sećanja i stvaranje halucinacija, kojima se pridavalo vrlo malo pažnje. Usled takvih impulsa jaki i energični ljudi, koji imaju jak potstrek i u stanju su da israju u onome što hoće, nalaze ubrzo i predmet svojih težnji, na kojima će se ovaj ispoljiti. Ovo tzv. objektiviranje njihovog nagona za delanjem u jednom pravcu prestavlja ustvari prenošenje proprioceptivnih impulsa u zonu eksteroceptivne delatnosti, preko koje se održava veza sa spoljnim svetom. I obratno, slabi i astenični gube u isto vreme i interesovanje za spoljne predmete, nemaju volje za rad i povlačeći se pred preprekama gube sve više dodir sa spoljnim svetom,

S druge strane, opažanja i doživljavanja u eksteroceptivnoj sferi vrše sa svoje strane isto tako jak uticaj na proprioceptivne funkcije. Tako je poznato da razni spoljni događaji mogu iz osnova izmeniti celu našu unutrašnjost, a time i sve funkcije interoceptivnog sistema. Usled toga često vidimo da izvesni spoljni momenti, kao pohvale, priznanja ili unapređenja, ponovo potstiču aktivnost jednoga čoveka, koji se preobražava i postaje drugi, kao što i obratno, neuspesi i razočarenja ubijaju svaku volju i čine čoveka inaktivnim. To pokazuje, da uticaji eksteroceptivnog sistema mogu oživeti ili umrtviti volju i aktivnost jednoga čoveka, a time uticati i na promenu cele njenove ličnosti.

## V. Primena u tipologiji

1) Ovako shvatanje ličnosti kao posledice zajedničkog delovanja i integracije svih ovih sistema ima pored teoriskog i veliki praktični značaj. Taj značaj sastoji se u prvom redu u pitanju klasifikacije ličnosti, koja je u tipologiji raznih autora dobila različit izgled. S druge strane ima ona značaja i za objašnjenje menjanja ličnosti, koja se javljaju u toku

individualnog života kao i za pravilno shvatanje različitih nervnih i duševnih oboljenja, koja ustvari predstavljaju samo oboljenja ličnosti.

Velike razlike u ličnostima pojedinih ljudi izazvale su još odavno potrebu da se ove grupišu u nekoliko tipova i na taj način bolje prouče. Tako su postale razne podele i tipologije, koje su izrađene na fiziološkim i psihološkim osnovama. Međutim, većina tih podela, počevši od onih Diltheya pa preko Ribota, Sprangera, Müller—Freienfelsa i drugih, imala je čisto psihološki karakter, jer je cela klasifikacija izvršena na psihološkim osnovama. Na taj način postali su pod raznim imenima tipovi koji su imali sličan izgled i ispoljavali se pod istim osobinama. Jedna od ovih podela, koja se javila u poslednje vreme, bila je podela Junga, koja je dobila naročito veliki značaj, Uzimajući za kriterij odnos čoveka prema spoljnom svetu, ona je i sve tipove podela na dve grupe, ekstravertirane, s jedne, i intravertirane, s druge strane. Isto tako značajna bila je podela E. Kretschmera, koja je našla naročito veliku primenu u psihijatriji. Na osnovu nje stvorio je Kretschmer dve vrste ljudi, od kojih je jedna nazvao šizoidnim, a druge cikloidnim, i svakoj je pridao naročite osobine.

Međutim, sve ove podele, ma kako izrađene sa psihološkog stanovišta, ne mogu se usvojiti, pošto nemaju dovoljne fiziološke osnove. Pored toga u njima su i pored razlika u opisima i nazivima opisani približno isti ili slični tipovi, čije se crte više ili manje ispoljavaju kod svih njih. Tako i u psihološkim opisima Sprangera i Müller—Freienfelsa, iako pod drugim imenima, nalazimo ustvari iste tipove, koji imaju približno iste osobine. Isto tako i u tipovima opisanim od Junga javljaju se izvesne analogije sa tipovima Kretschmera, od kojih napr. intravertirani imaju slične osobine kao šizotimni.

Postavljenje ličnosti na Sherringtonove sisteme i stvaranje dinamične strukture ličnosti daje nam jednu realniju osnovu za ovu podelu i stvaranje jedne druge tipologije. Ova osnova, koja počiva na anatomofiziološkim principima, utoliko je više opravdana, ukoliko dosada nijedna od postojećih nije opšte primljena. Pođemo li od te osnove, mnogi od dosadašnjih tipova pripadali bi uvek jednom od ovih dinamičnih sistema. Važno je pri tome samo da je svaki od njih uslovljen time, što u opštoj aferenciji dinamičnih impulsa jedni od njih imaju uvek većega značaja i dominiraju nad ostalima. A u tom preovlađivanju jednog sistema u dinamici ostalih, u kojoj svaki ima svoga udela, sastoji se ono što predstavlja i tip ličnosti.

2) Odgovarajući ovoj podeli predstavljali bi interoceptivni tipovi grupu ljudi koji svoje glavne osobine dobijaju iz interoceptivnog sistema, koji kod njih preovlađuje nad ostala dva. Usled toga pri analizi njihove ličnosti nailazimo uvek na funkcije ovog sistema, čiji dinamični uticaji imaju većega značaja i dominiraju nad ostalima. Kako je, međutim, ovaj sistem sastavljen iz tri dela, to se i njegovi tipovi javljaju u tri razne forme. Tako bi u prvu osećajnu grupu spadali ljudi, kod kojih osećanja dominiraju u njihovoj ličnosti i daju joj time i glavnu karakteristiku. To su s jedne strane dobro raspoloženi, veseli i pokretni ljudi, koji sve primaju s vesele strane, i na taj način i reaguju. Zbog toga i sve što im se u životu desi primaju oni srazmerno lako, ne misleći mnogo o tome i zadovoljni onim što imaju. Kao takvi ne ulaze oni ni u kakve analize i ne stvaraju probleme, već primaju stvari onakve kakve su im date, ne želeći da ih menjaju i prave drugačijim. Na drugoj strani su nerasp-

loženi i melankolični ljudi, koji su nasuprot prvima uvek potišteni. Usled toga događaji spoljne sredine malo utiču na njih, tako da sve primaju ravnodušno, kao da ih se to ništa ne tiče i nemaju s tim nikakve veze.

Drugu drupu čine nagoni ljudi, od kojih nagoni predstavljaju osnovu na kojoj se izgrađuje cela njihova ličnost. To su ljudi kod kojih su nagoni glavni pokretači njihovog života i to kako u pogledu mišljenja, tako i u načinu delanja. Tako kod jednih imamo naročito izlažene primitivne nagone, kao što su nagon samoodržanja i seksualni nagon, dok su kod drugih više izraženi kulturni nagoni, kao i nagoni za važenjem, radom i stvaranjem. Svi ti nagoni ispoljavaju se ili naglo, kao što to vidimo kod nižih nagona, ili lagano i postepeno, kako se to javlja kod viših i kulturnih nagona. U oba slučaja pretstavljaju nagoni glavne pokretače ličnosti, kojima se stavljaju u akciju i ostale psihičke funkcije i daje izgled celokupne ličnosti.

Na treće mesto dolaze biološki, vitalni tipovi ovog sistema, koji takođe predstavljaju zasebnu vrstu ljudi. Dolazeći iz najnižih slojeva organizma, onoga što čini njihovu fiziko-hemisku podlogu (F. Kraus), stvaraju se u interoceptivnom sistemu i naročiti vitalni impulsi, koji čine osnovu ličnosti. Usled toga postaju ti ljudi živahni, vitalni i energični, sposobno da izdrže sve teškoće i odpru se svima nezgodama. U tome tipu ispoljava se naročito ono što su pod vidom potstreka obuhvatili Berze i Kretschmer, koji su svaki na svoj način izradili i značaj koji on ima u stvaranju ličnosti.

3) U drugi, proprioceptivni tip spadaju ljudi koji svoje osobine dobijaju iz proprioceptivnog sistema, koji uravnotežuje, stabilizira i jača sve moždane funkcije. Odgovarajući tome i njegovoj ulozi u stvaranju ličnosti, javljaju se proprioceptivni tipovi, koji svoje osobine ispoljavaju kako u pozitivnom, tako i u negativnom smislu. Tako se kao prvi javlja steničan tip, u koji spadaju jaki, stenični ljudi, ljudi snage i akcije, koji ne znaju za prepreke i uvek upravljaju i vode stvari. Pored toga, spadaju u tu grupu i uporni, nepopustljivi i izdržljivi ljudi, koji ne padaju pod uticaj drugih i znaju uvek šta hoće i šta treba da rade. Ove osobine koje im daju više karakter pasivno čvrstih, razlikuju se od onih vitalnih, intero-tipova, kod kojih se ove pojave ispoljavaju više u aktivnom smislu.

Na drugoj strani, analogno onome kod intero-tipova, gde nasuprot maničnim postoje melankolični, nalaze se astenični i hipostenični ljudi, koji pokazuju suprotne osobine. To su ljudi koji pored telesnih slabosti imaju slične osobine u psihičkoj sferi, koje se ispoljavaju pod vidom nesigurnosti i neodlučnosti. Pored toga postoje kod njih i znaci neotporosti prema svima spoljnim uticajima i popustljivosti prema drugim osobama. Povlačeći se stalno ispred drugih i bojeći se bližeg dodira, gube asteničari sve više kontakt sa spoljnim svetom i postaju usamljeni i autistični. Izdvajajući se iz ovoga sve više postaju oni sanjalice, ljudi koji maštaju, zauzeti uvek više apstraktnim nego konkretnim stvarima. Usled toga pokazuju oni i u nauci uvek više smisla za spekulacije nego za objektivna istraživanja.

4) U treći, eksterceptivni tip spadaju ljudi koji su okrenuti spoljnjem svetu i ljudima i stvarima koji se u njemu nalaze. Ta osobina, koja se kod njih javlja kako u osećajnoj, tako i u intelektualnoj sferi, čini ih sposobnim da pažljivo prate i učestvuju u svemu što se oko njih dešava.

Stvari i događaji spoljnje sredine utiču na njih onakve kakve su, a ne kakve bi po njima trebalo da budu. Usled toga postaju oni dobri praktičari i objektivni posmatrači, kod kojih i u naučnom radu činjenice predstavljaju glavni predmet njihovih istraživanja.

Osim ovih razlika u tipologiji objašnjava nam ovakvo shvatanje ličnosti i pojavu da ličnost u toku života ne ostaje nikada ista, već se stalno razvija i menja. Zbog toga nije ona jednaka u dečjim, zrelim i godinama starosti, u kojima uvek dobija svojih posebnih osobina. Te promene koje nalazimo kod svih ljudi, kod kojih svako doba života ima i svojih osobina, zavise u prvom redu od daljeg razvitka ovih sistema koji se stalno razvijaju i menjaju. Tako prateći ih od rođenja vidimo da se u prvim danima javlja interoceptivni sistem, koji stvara i organizuje unutrašnju sredinu (Cannon), kao prvu osnovu za dalji razvitak organizma. Odmah posle njega dolazi proprioceptivni sistem, koji stabilizujući ovu i učvršćujući je, preuzima time na sebe ulogu zaštitnika prema svim spoljnim insultima. Učestvujući u ovome prema godinama starosti na različite načine, daju ovi sistemi i ličnosti svoje naročito obelježje. Tako ličnost dece i mladih osoba sadrži pretežno bioloških osobina, pokazujući time svoje interoceptivno obeležje koje se najčešće ispoljava pod vidom nagona i instikata. Nasuprot tome ljudi srednjih godina, kod kojih je proces unutrašnjeg izgrađivanja i stabiliziranja već završen, stoje najviše pod uticajem proprioceptivnih impulsa koji se u većoj ili manjoj meri javljaju kao njihove glavne osobine. I najzad, u involuciji i starosti nalazimo najviše eksteroceptivnih osobina, pri kojima iskustva stečena dugim dodirima sa spoljnim svetom daju i ličnosti ovih ljudi naročitu karakteristiku.

## VI. Značaj u psihopatologiji

1) Pored ovih promena, koje stoje u zavisnosti od razvitka i stanja fizioloških procesa, javljaju se one i kod nekih patoloških stanja. Tako promene unutrašnjih organa, koje nastaju usled raznih patoloških procesa, menjaju istovremeno i ličnost tih ljudi, dajući joj naročiti izgled. Tako rahitična, tuberkulozna ili kahektična deca trpe promene i u svome raspoloženju i postaju tiha, melanholična i mrzovoljna, dajući time izgled celom svom ponašanju. Slične promene vidimo i kod odraslih, kod kojih razne, a naročito dugotrajne i teške bolesti, ostavljaju vidnih tragova na njihovu ličnost, dajući joj ovaj naročiti izgled. Sve te promene poznate i u psihosomatskoj medicini dolaze iz razloga, što odigravajući se u unutrašnjim organima kao sferi interoceptivnog sistema, zahvataju time interoceptivnu stranu ličnosti, koja se preko druga dva sistema ispoljava i u njenom krajnjem izgledu.

2) Pored značaja koji se javlja za vreme razvitka i somatskih oboljenja, ima dinamično shvatanje ličnosti veliki značaj i za bolje razumevanje duševnih oboljenja, koji u krajnjoj liniji nisu ništa drugo do oboljenja ličnosti. Ovo saznanje, na osnovu koga je objašnjen čitav niz duševnih bolesti, potiče još iz starijih vremena i bilo je poznato i mnogim ranijim lekarima. U novije vreme ono je još više prihvaćeno, tako da se danas uopšte smatra da se u razvitku i daljem toku duševnih bolesti uglavnom manifestuju glavne osobine ličnosti. Pri tome ne treba psihičke simptome razumeti samo kao posledice ispada izvesnih funkcija, već i

kao izražaje funkcionalno preostalih delova, u smislu onoga što je H. Jackson podrazumevao pod vidom rezidualnih pojava. Prema tome, čovek kao ličnost nije psihički više ono što je ranije bio i javlja se sada u sasvim drugom i izmenjenom obliku. Posmatrani u okviru ovih pogleda i sva oštećenja koja nalazimo kod duševnih bolesti odnose se u prvom redu na oštećenja dinamičnih sistema koji stvaraju ličnosti. Zbog toga ispadne pojave koje kod njih nastaju i koje utiču i na promene ličnosti tiču se istih sistema koji učestvuju i u njihovom stvaranju. Kako se pak te promene javljaju kako kod organskih, tako i kod funkcionalnih oboljenja, to se i promene ličnosti javljaju i kod jednih i drugih.

Ovakve promene ličnosti nalaze se najčešće kod psihopata, kod kojih usled urođenih ili docnije stečenih oštećenja dolazi do raznih poremećaja. Polazeći i u njihovom objašnjenju od dinamičnog stanovišta, nalazimo najčešće interoceptivne psihopate, koji prema tome koja im je od ovih komponenata najviše zahvaćena, mogu imati različit izgled. Tako se tu najpre javljaju psihopati sa poremećajima osećajnog života, koji veseli i živi, ili hipomanični i razdražljivi, spadaju u grupu Gruhleove konstitucionalne manije. Pored ovih dolaze u tu grupu i depresivni, euforični i afektivno labilni, koje je Schneider opisao kao apatične psihopate. Drugu grupu predstavljaju nagonski psihopati, koji pokazuju poremećaje nagonskog života, koji se kod njih javljaju kao glavna karakteristika. I na treće mesto dolaze oni koji pokazuju poremećaj vitalnih funkcija, koji se ispoljavaju pod vidom hiper ili hipoaktivnih, ili po Gruhleu pod izgledom aktivnih i ekstenzivnih ili slabih i neizdržljivih.

U grupu proprioceptivnih psihopata spadaju oni koji sadrže u sebi steničnih ili asteničnih osobina. Prvi od njih su jaki i otporni psihopati, koje je Gruhle svrstao u grupu energičnih i bezobzirnih, a koji se s druge strane dodiruju sa fantastičnim i borbenim psihopatima Schneidera. Drugu grupu predstavljaju astenični psihopati, koji su sasvim suprotni prvim i kod kojih telesna i psihička stenija dominira slikom bolesti. Ova astenija, koja se kao sindrom javlja kako kod neurastenije, tako i kod psihastenije i shizastenije, izražena je naročito kod asteničnih psihopata. A usled te astenije i smanjene otpornosti prema svima unutrašnjim i spoljnjim nadražajima, javljaju se stanja razdraženja, koja ponekad dobijaju izgled teških ispada.

U treću eksteroceptivnu grupu ulaze psihopati, čije se abnormalno sastoji u odnosu prema spoljnjem svetu. U tu grupu spadaju s jedne strane ljudi koji imaju jak socijalni smisao i nalaze se uvek u dodiru sa okolinom, s druge strane psihopati kod kojih je kao nepoverljivih taj dodir vrlo slabo izražen. Prvi od njih su hipomanični, koji postaju time dosadni i nametljivi; drugi su histerični psihopati, koji uvek teže da »predstavljaju više no što su ustvari«. (Jaspers). Promene kod ovih psihopata obuhvaćene su i u podeli K. Schneidera, koji je, deleći ih u nekoliko vrsta, smatrao da se njihova glavna osobina sastoji u tome, što pokazuje uvek abnormalan odnos prema okolini.

Pored ovih psihopatskih formi, koje pripadaju uvek jednom od ovih sistema, postoje druge, koje istovremeno spadaju u dva. To su kombinovane forme, koje nalazimo u svima podelama i koje u svojoj klasifikaciji navodi i K. Schneider. Tako hipertimični, koje pominje E. Kahn i koje smo mi pod imenom hipomaničnih uveli u interoceptivne tipove, spadaju stovremeno i u eksteroceptivne, pošto se u isto vreme interesuju

i za spoljni svet. S druge strane, astenični koji pripadaju proprioceptivnom tipu pretstavljaju u isto vreme introvertrirane (Jung) ili šizoidne (Kretschmer), što znači da stoje u negativnom odnosu prema spoljnjem svetu. Iz ovoga se vidi da su kombinacije ovih tipova kao posledice uzajamnih dejstava njihovih sistema i ovde dosta česte i da mnogi psihopati imaju u sebi osobina koje se ne mogu smestiti samo u okvire jednog sistema.

Pored ispoljavanja kod psihopatija javljaju se promene ličnosti i kod nekih psihoza, kod kojih dolaze još jače do izražaja. Tako ih ovde nalazimo kako kod endogenih psihoza, kao što su manijakodepresivna psihoza i šizofrenija, tako i kod organskih psihoza, koje se ispoljavaju pod vidom organskih promena. Kod prve od njih, manijakodepresivne psihoze, ispoljavaju se one u vidu dva sistema, s jedne strane interoceptivnog sistema, kao posledice poremećaja osećanja, s druge strane eksteroceptivnog sistema, usled poremećaja odnosa prema spoljnom svetu. Na drugoj strani imamo promene ličnosti kod šizofrenije i to tako u početnim, tako i u kasnijim njenim stadijima. Tako se kod slučajeva koji pokazuju samo astenične pojave javljaju one pod vidom šizostenije i odigravaju u oblasti proprioceptivnog sistema. S druge strane mogu se ti znaci ispoljiti u vidu ideja odnosa, kada imamo šizofreniju, kod koje je ličnost zahvaćena u njenoj eksteroceptivnoj sferi. Slično pojavama kod početnog stadijuma imamo analogne odnose i kod šizofrenija sa izraženim simptomima, među koje dolaze na prvo mesto halucinacije i sumanute ideje. Tako kod slušnih ili vidnih halucinacija nalazimo abnormalne odnose prema spoljnjem svetu, koji se izražavaju i u oblasti eksteroceptivnog sistema. Isto tako i ideje odnosa, kao proganjanja ili trovanja, imaju takođe ovaj karakter i vrše se isto tako u ovom sistemu. Na drugoj strani postoje slučajevi kod kojih se ovi poremećaji javljaju u drugim sistemima i imaju drugi izgled. To su šizofrenije sa somatskim halucinacijama, koje dolaze iz unutrašnjosti tela i grupišu se oko interoceptivnog sistema. A slično halucinacijama javljaju se i sumanute ideje istoga tipa, koje se odnose na unutrašnje organe i odigravaju u okviru interoceptivnog sistema. Iz ovoga se vidi da oboljenja ličnosti kod endogenih psihoza mogu imati različit izgled i kao takve odigravati se uvek u okviru jednog dinamičnog sistema. A prema tome u kome se sistemu javljaju, imamo i različite kliničke pojave, a na osnovu njih i različite kliničke slike i forme šizofrenije, koje kao i psihopatije mogu ponekad imati i kombinovan izgled.

Od organskih psihoza karakteristične su naročito one koje se viđaju kod postencefalitične dece, koja po Bonhöfferu i Thieleu imaju izgled psihopata. Usled toga i njihove pojave javljaju se u okviru istih sistema, u prvom redu interoceptivnog, u kojoj formi su najviše izraženi. A pored ovih promena kod encefalitisa javljaju se slične pojave i kod nekih povreda i potresa mozga, koje na osnovu toga nose često naziv posttraumatskih psihopatija. Usled toga se kod njih između ostalih često javljaju i neurastenični i histerični poremećaji, zbog kojih oni više nisu sposobni da rade ono što su do tada radili. I najzad, slične promene nalazimo i kod progresivne paralize kod koje su one posmatrane naročito u poslednjem stadiju. Jer, iako se ovde kao prvi javljaju poremećaji inteligencije, ipak su moralni i etički defekti isto tako česti, usled kojih bolesnici dobijaju sasvim izmenjen izgled. Sve te promene, usled kojih se paraličari

spuštaju na nivo infantilnih, odigravaju se u okviru eteroceptivnog sistema kao i filo-i i ontogenetski najmlađem i prema H. Jacksonu najmanje otpornom.

I najzad pored ovih, koje se i objektivno daju ustanoviti, javljaju se ponekad i promene ličnosti, koje se odigravaju u svesti bolesnika. To su promene depersonalizacije, pri kojima bolesnici osećaju da nisu više oni koji su ranije bili, ili da neki delovi tela ne pripadaju njima, već nekoj drugoj osobi. Ove promene koje se javljaju kako kod organskih, tako i kod endogenih psihoza, dobile su u teorijama Dugasa, Camusa, Pötzla, Ehrenwalda, Hoffa i drugih vrlo različita objašnjenja. Već sama ta činjenica, koja pokazuje da postoji nekoliko teorija, ukazuje na potrebu da se sve one srede i drugačije sistematizuju. Usled toga i shvatanje depersonalizacije kao poremećaja ličnosti, stavlja nam u zadatak da ih objasnimo sa gledišta naše dinamične strukture. U tome smislu dolaze i depersonalizacione pojave, najčešće kao pojave interoceptivnog sistema koje se odnose na unutrašnje organe i samo »ja« bolesnika, koje više nije ono koje je ranije bilo. Drugu vrstu čine poremećaji koji se javljaju u vidu anozognozije, ili nepoznavanja delova svog s opstvenog tela, koji se smatraju kao drugi ili da uopšte ne postoje. Ove pojave, koje spadaju u poremećaje telesne šeme (Schilder), ukazuju na promene koje se odigravaju u proprioceptivnom sistemu, čiji impulsi ne vode svojim odgovarajućim instancama. I najzad, treću vrstu predstavljaju poremećaji koji se vrše preko naših čula i kojima se kao distančnim receptorima (Sherrington) prenose nadražaji spoljnog sveta. Poremećaji ovih impulsa, koji spadaju u proprioceptivni sistem, dovode do osećanja nepoznavanja svog sopstvenog tela, ili autotopagnozije.

Pojave depersonalizacije, koje se kao poremećaji dinamičnih sistema javljaju obično u okviru jednog sistema, mogu se ponekad javiti i u oba ili sva tri sistema. Na mogućnost ovakvog zajedničkog istupanja ukazali su ranije Dugas, Schilder i Meyer-Gross, koji su pokazali da se osećanje depersonalizacije u pravom smislu često mešaju sa osećanjima transformacije. Iz toga se vidi da je depersonalizacija složen pojam, koji se sastoji iz više komponenti i kao takav stoji u zavisnosti od sva tri dinamična sistema.

#### D. T. DIMITRIJEVIĆ, DYNAMIC STRUCTURE OF PERSONALITY

##### S U M M A R Y

The concept personality, which used to be a philosophical and psychological problem, has in recent years become an object of medical studies and research. The discovery of epidemic encephalitis coupled with a better understanding of the functions of central parts of the brain led to a different approach resting upon an anatomico-physiological basis. In this connection, several theories were evolved which, corresponding to various degrees of brain development, founded personality upon several layers. One of these theories is that of Fr. Kraus who accordingly differentiated the cortical from the deep type of personal having at his base physico-chemical forces of the organism. Ewald's theory dealing with temperament and character was built on a similar basis, and so was the theory of Birnbaum who, on the analogy of root, trunk and crown (the main parts of a tree), interpreted the problem of

personality on the basis of corporeal, biological and psychical layers. These and similar notions gave rise to a special theory, evolved by Hoffmann, called »the theory of layers«.

(2) However, these views and sets of hypotheses are no longer consistent with specially observed phenomena. Present-day conception of man as a dynamic system and recent investigations concerning the human brain go to show that personality is in no way a static creation but rather a dynamic one in a state of continued motion and change. These facts call for a new approach that should take account of the dynamic aspect of personality. The new approach is exemplified in Sherrington's afferent systems which start from periphery and link it up with the topmost parts of the brain. Each system has its own share in providing personality with a particular quality. Thus it is through the interoceptive system that the corporal, biologic basis is created which lends to the individual his organic and biological features. The second, proprioceptive system, which proceeds from muscles, veins and joints, contains the energetic function which is produced by mobile energies. It is through this function that tone and strength come into being which provide qualities that go to the making of energetic character. The third, exteroceptive source originates from impressions and influences from the outside which, by linking up the personal with the external world, create and his external appearance. It is by common action of these three systems resting, unlike the horizontal and static ones, upon vertical and dynamic foundations, that personality comes into being and develops as a dynamic conception which, by that very fact, is its causal explanation.

(3) However, the three sources that provide the individual with particular qualities of their own do not act separately but jointly in mutual and constant connection. Thus the interoceptive system (receiving impressions from within the body) brings its influence to bear upon the exteroceptive system which thereby receives an admixture of feelings and impulses. In the same way, analogous interaction takes place between the interoceptive and proprioceptive systems where certain changes within the corporal sphere become manifest in that of energy. Finally, similar interactions also exist between the proprioceptive and exteroceptive systems, where positive or negative qualities of proprioceptive impulses become manifest in behaviour and attitude toward the external world. It is through such interactions, which also operate in the opposite direction and affect all systems, that their dynamics find its expression and accounts for the changes occurring during growth with subsequent mutations.

(4) This concept of personality as a result of the afferent systems is of some importance in the classification and typology of personality as well. Thus the varied typological systems that have attempted to classify types of personality under different names, could all be conveniently grouped into these three systems. The first type, the interoceptive, is representative of people with strong feelings full of vitality and driving force, with corporeal impulses prevailing. The second type, the proprioceptive, is represented by strong energetic persons, strong-willed, full of spirit and bent on succeeding. The third, i. e. the exteroceptive, type are »social« persons, interdependent and co-operative, adjusting their lives to the demands of the external world. A combination of positive and negative qualities of these three types results in some mixed types with, however, certain features predominating over

others. This typology would provide a convenient classification of all known types, a classification that would replace the earlier one and which could claim to be resting upon a natural- scientific and physiological basis.

(5) Once adopted, this approach to the question of personality would result in a better explanation of a great many physiological and pathological changes. Thus the developmental changes of growth, for all the influences and impressions from the outside, could be accounted for as due to changes of internal impulses — predominantly displayed in a dynamic personality. The same explanation would hold good with reference to changes of personality in various conditions of psychosis; these are, in fact, nothing else but changes of personality that show in so many different ways. By the same token, the disorders of the interoceptive system could be regarded as the primary cause of the manic-depressive psychosis, the disorders having the sensual sphere as their place of action. Mental disorders in schizophrenia, such as automatism, hallucination and paranoid ideas, are but manifestations of actions taking place in the three system. At the same time, changes in organic psychoses also belong to all of these systems, for here changes in personality result from an all-round attack due to the exogenous nature of reaction. Moreover, the conception of this dynamic structure of personality is a help to a better understanding of changes of personality in various internal maladies which, affecting the interoceptive side of the individual, have an effect upon the other two systems as well. This also leads to a clearer understanding of all the relations between the physical and the psychical which, in psychosomatic medicine, are nothing else but influences dynamically transferred from one system to others.

#### L I T E R A T U R A

- Birnbaum K., Das Problem des biopsychischen Persönlichkeitsaufbaues in Brugsch-Lewi: Die Biologie der Person, Berlin 1929.
- Brain R., Recent advances in Neurology, London 1949.
- Braun E., Die vitale Person, Berlin 1926.
- Bumke O., Gedanken über die Seele, Berlin 1941.
- Clark le Gros, IV. Congres Intern. Neurol. Paris 1949.
- Dimitrijević D. T., Srpski Archiv 1934.  
 Medic. Pregled 1935, 5.  
 Mschr. f. Psych. Vol. 114, 3—4.  
 Mschr. f. Psych. Vol. 120, 2—3.  
 Medic. Archiv 1951, 5—6.  
 Les annal. med. psychol., Mars 1952.  
 Acta neuroveget. Bd VII. 1—4 (1952).
- ..... Wien, Arch. f. Psychol. Psychiatr. n. Neurol. III.3 (1953).
- Ewald G., Temperament und Charakter, Berlin, 1924.
- Follin S., Premier Congres mondiale de Psychiatrie, Psychop. generale Paris, 1952.
- Fulton J. F., Physiology of the nervous system, 3 Ed. 1945.
- Hassler L. J., Fortschritte d. Neurol. u. Psych. 1950, 7.
- Hoff H., Der Nervenarzt 5, 1934.
- Hoffmann H., Die Schichttheorie Stuttgart 1935.
- Jaensch E. R., Die Eidetik und die typologische Forschungsmethode, Leipzig 1927.
- Kleist K., Verhandl. d. Ges. deutsch. Neur. u. Psychiat. 1936.

- Kraus. Fr., Allgemeine u. speciale Pathologie der Person, Leipzig 1926.  
Kretschmer E., Körperform und Charakter, 7—8 Aufl. Berlin 1929.  
Kuntz A., Visceral Innervation and its relatio to Personality, Springfield III. 1951.  
Lewis A., In Dimensions of Personality, by H. I. Eysenck, London, 1947.  
Llaverro F., Symptom und Kausalität, Stuttgart 1953.  
Meyer A. Beck E. a. Mc Lardy F. Brain 70, 18, 1948.  
Pötzl O., Wien, Klin. Wschr. 1938.  
Orbeli L. A., Lekcii go voprosam visšej nervnoj dejatelnosti. Moskva, 1945.  
Rylander G., Acta psychiat., Kbh Suppl. 20.  
Rohracher H., Die Vogänge im Gehirn und das geistige Leben, Lepzig, 1939.  
Rothhacker, Die Schichten der Persohnlichkeit, Leipzig, 1932.  
Sherrington Ch., The integrative Action of the Nervons System, London 1948.  
Thiele R., Person und Charakter, Leipzig, 1940.  
Uchtomski A. A., Sobranie Sočinenjih, Tom IV. 1945.

