



Baština Akademije nauka i umjetnosti Bosne i Hercegovine

RADOVI XXVII, knj. 11.

Zec, Nedo

1965

Akademija nauka i umjetnosti Bosne i Hercegovine

<https://bastina.anubih.ba/items/53817d3b-9c7f-467a-8086-e5a318433954>

Preuzeto s Baštine Akademije nauka i umjetnosti Bosne i Hercegovine

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

NAUČNO DRUŠTVO BOSNE I HERCEGOVINE

RADOVI

KNJIGA XXVII

ODJELJENJE MEDICINSKIH NAUKA

Knjiga 11.

SARAJEVO
1965

NAUČNO DRUŠTVO BOSNE I HERCEGOVINE

RADOVI

KNJIGA XXVII

ODJELJENJE MEDICINSKIH NAUKA

Knjiga 11.



Urednik

NEDO ZEC,
redovni član Naučnog društva BiH

SARAJEVO
1965

SOCIETE SAVANTE DE BOSNIE-HERZEGOVINE

TRAVAUX

TOME XXVII

SECTION DES SCIENCES MEDICALES

Livre 11.



Rédacteur

NEDO ZEC,

membre actif de la Société savante de Bosnie-Herzégovine

SARAJEVO

1965

S A D R Ź A J

Strana

| | |
|---|-----|
| 1. <i>Vasile D. Mârza:</i> | |
| La Biologie du tissu conjonctif dans les processus de défense contre les infections — Biologija vezivnog tkiva u procesu odbrane od infekcija | 5 |
| 2. <i>N. Jancsó:</i> | |
| Die Rolle der sensiblen Nerven im Mechanismus entzündlicher Hautreaktionen — Uloga senzibilnih nerava u mehanizmu zapaljivih reakcija kože | 33 |
| 3. <i>Vladimir Spužić, Pavel Štern, M. Živković, Tibor Šalamon, Nebojša Rajčević, Vesna Hadžiomerović:</i> | |
| Alergijske pojave kod stanovnika grada Jajca — Allergic Manifestations in Inhabitants of Jajce | 47 |
| 4. <i>Branka Bogdanov, Nenad Bokonjić, Mihajlo Ljaljević, Slobodan Obradov, Mirko Pušac, Vladimir Spužić, Pavel Štern:</i> | |
| Alergijske pojave kod mlinara i pekara Jajca — Allergic Manifestations in Millers and Bakers of the Town of Jajce | 53 |
| 5. <i>Vladimir Spužić, Pavel Štern, Mihajlo Ljaljević, Branka Bogdanov, Slobodan Obradov, Nenad Bokonjić, Dženeta Hasanbegović, Mira Bokonjić:</i> | |
| Stanje alergije kod stanovnika Neum Kleka — Allergic Manifestations in Inhabitants of Neum Klek | 57 |
| 6. <i>Nedo R. Zec i Pavel Štern:</i> | |
| Biogeni amini u eksperimentalnoj i kliničkoj miotoniji — Biogenic Amines in Experimental and Clinical Myotonia | 61 |
| 7. <i>Branko Rimski i Nedo R. Zec:</i> | |
| Leucoencephalitis subacuta sclerosans — Leucoencephalitis subacuta sclerosans (van Bogaert) | 65 |
| 8. <i>Ernest I. Grin i Mira Nadaždin:</i> | |
| Primjena fluorescentnog treponema antibodi-testa (FTA) u dijagnostici sifilisa — Application of Fluorescent Antibody-test (FTA) in Syphilis | 103 |
| 9. <i>Branko Sarvan i Karl O. Vorlaender:</i> | |
| Kliničko-imunološki aspekti inflamatornih oboljenja endokarda i miokarda — Klinisch-immunologischen Aspekte entzündlicher Erkrankungen des Endo- und Myokards | 113 |



10. *Nedo R. Zec, Risto Bokonjić, Josip Ančić, Slobodan Loga i Ismet Cerić:*
Meteorološki faktori i akutni cerebrovaskularni insulti — Meteorological
Factors and Acute Cerebrovascular Insults 133;
11. *Milivoje Sarvan i saradnici:*
Izučavanje faktora koji utiču na pojavu lošeg zdravstvenog stanja dece
u rudarskom rejonu opštine Kakanj — A Study of Factors Affec-
ting Infantile Health with Special Reference to the Occurrence of
Extremely Serious Forms of Diseases in the Mining area of Kakanj 145.
12. *Sreten Bošković:*
Rasprostranjenost krvnih grupa ABO-sistema kod stanovništva Bosne
i Hercegovine — The Extent of the ABO blood Groups at the
Population of Bosnia and Herzegovina 195;



VASILE D. MÂRZA

LA BIOLOGIE DU TISSU CONJONCTIF DANS LES PROCESSUS DE DEFENSE CONTRE LES INFECTIONS*

(L'HYPOTHÈSE DES STEREOTYPES MORPHOFONCTIONNELS)

(Travail synthétique)

(Primljeno na sjednici Odjeljenja medicinskih nauka održanoj 13. IV 1965. g.)

La conception de I. P. Pavlov donne à la morphologie, aussi bien qu'aux autres disciplines médicales, la possibilité d'interpréter les réflexes fondamentaux de l'organisme humain. La défense antimicrobienne se range parmi les réflexes fondamentaux des animaux. Dans l'organisme des Invertébrés l'effecteur principal des processus de défense antimicrobienne est le mésoderme; chez les Vertébrés c'est le mésenchyme.

Dans la première partie de notre synthèse nous exposerons la théorie élaborée par nous en collaboration avec le prof. E. Repciuc et le Dr. Al. Eskenasy (48) sur l'évolution biomorphologique des processus de défense antimicrobienne, théorie qui est basée sur la conception de Pavlov (62). Dans la seconde partie de notre conférence nous allons exposer la biomorphologie des processus de défense chez les Mammifères chez lesquelles le mésenchyme arrive au plus haut niveau d'organisation connu.

Notre principale hypothèse de travail est celle formulée par Pavlov. Selon lui les réflexes conditionnels et non-conditionnels, forment des stéréotypes et ceux-ci peuvent constituer des facteurs d'évolution. Pavlov a formulé l'hypothèse que les réflexes conditionnels répétés pendant des siècles peuvent se transformer en réflexes non-conditionnels (62). Le physiologiste actuel réalise dans son laboratoire, sur une échelle réduite, ce que la nature a réalisé et réalise encore sur une grande échelle dans le processus de compétition biologique de lutte ou d'aide réciproque entre les macro- et les microorganismes.

Nous avons considéré que les anciens caractères, très stables qui se transmettent non modifiés par l'hérédité seraient l'équivalent des côtés du stéréotype constitués par les réflexes fondamentaux (non-conditionnés). C'est notre seconde hypothèse du travail. De tous les réflexes

* Predavanje održano u Naučnom društvu BiH.

fondamentaux (non-conditionnés) nous avons choisi les réflexes de défense contre les germes pathogènes, réflexes qui sont aussi stables. Les nouveaux caractères, instables ou peu stables, nous les avons homologué avec les réflexes conditionnels, réflexes d'acquisition récente qu'on peut modifier plus facilement que les premiers.

I L'ÉVOLUTION PHYLOGÉNIQUE DES FONCTIONS DE DÉFENSE ANTIMICROBIENNE¹

La défense contre les germes pathogènes revêt des formes différentes en rapport avec le niveau d'organisation de l'espèce. Pendant l'évolution des êtres vivants qui a duré des centaines de millions d'années, ceux-ci ont différencié des mécanismes de défense contre les germes pathogènes, mécanismes qu'ils ont perfectionnés continuellement.

C'est un fait connu que chez les Protistes la digestion et la défense contre les germes pathogènes s'effectue par le mécanisme de la digestion intra-cellulaire. Cette modalité de défense se rencontre aussi chez les Coelentérés. Mais chez ces derniers la digestion intra-cellulaire et la défense reviennent aux cellules de l'endoderme. Chez les premiers Invertébrés du groupe de Coelomata (Smidt — 70), la fonction de défense est dévolue aux phagocytes de Metchinikov (55). Ceux-ci se forment dans le mésenchyme — d'origine mésodermique — et du mésenchyme ils passent dans la circulation par des mouvements amiboïdes. La défense contre les microbes pathogènes s'effectue au niveau du milieu intérieur.²

Le même mécanisme de défense a été signalé chez les Echinodermes, les Stomochordés, les Tuniciers (P. Brien — 15), les Céphalochordés, les Mollusques etc. Chez les espèces appartenant à tous ces embranchements, les phagocytes se forment dans le mésenchyme et de là ils passent dans la circulation où s'effectue la phagocytose.

Un autre trait de l'évolution du mésenchyme concerne ses rapports avec les organes épithéliaux. Avec le développement du mésenchyme chez les Invertébrés, apparaît un nouveau rapport. Les cellules mésenchymateuses commencent à contracter des relations avec les organes épithéliaux et le rapport stroma/parenchyme commence à se manifester. Ce rapport est mal exprimé chez les Insectes chez lesquels le mésenchyme est très peu développé. Mais chez les Déutérostomiens, surtout chez les Prochordés, le rapport stroma/parenchyme est évident. Chez les Vertébrés et surtout chez les Vertébrés supérieurs, le mésenchyme se développe d'une manière exubérante en donnant non seulement le squelet cartilagineux et osseux, les tendons et les aponévroses, mais aussi un certain nombre d'organes du système réticulo-histiocytaire, système dont la principale fonction est la défense complexe contre les germes pathogènes. De ce système font partie la rate, la moëlle osseuse hématogène, les lymphoganglions, les organes lymphoépithéliaux (thymus, amygdale, appendice iléocoecal), le chorion du tube digestif et du poumon etc. Le rapport stroma/parenchyme devient une constante des vertébrés.

¹ Les données exposées dans ce chapitre font partie du travail de V. D. Márza, E. Repciuc et Al. Eskenasy (48)

² Les cellules épithéliales des organes se défendent elles-aussi, contre les germes pathogènes par bactériolyse ou bactériostase.

L'évolution du rapport stroma/parenchyme devient un facteur de l'ontogenèse, parce qu'il est brièvement récapitulé pendant ce processus. Au cours de ce processus on passe d'abord par une phase presque exclusivement épithéliale. Ensuite avec la différenciation des éléments du sclérotome et des vaisseaux (Dalcq et Gérard — 12) s'effectue la coalescence du tissu mésenchymateux avec les épithéliums des organes embryonnaires. Le stroma des organes adultes des vertébrés est riche, bien vascularisé et innervé.

Chez les Vertébrés, les éléments cellulaires qui interviennent dans le processus de défense antimicrobienne sont élaborés par les organes du SRH. De ces organes les cellules phagocytaires passent dans la circulation sanguine et de là, elles reviennent de nouveau dans le mésenchyme où se livre la première phase de la bataille contre les germes. Les processus inflammatoires ont un élément prépondérant mésenchymateux chez les Vertébrés et surtout chez les Mammifères.

Les données exposées plus haut constituent la base de notre interprétation nerviste des phénomènes morphofonctionnels qui apparaissent dans l'évolution du réflexe de la défense antimicrobienne. La première forme du réflexe se rencontre chez les Protistes: la défense par digestion intra-cellulaire (la phagocytose). Ce phénomène avec les mêmes traits se rencontre chez les Coelentérés au niveau des cellules endodermiques. Avec le passage vers les Invertébrés à coelome, le réflexe est constitué par deux anneaux: l'édification des phagocytes — cette fois-ci au niveau des cellules mésenchymateuses — et leur passage actif dans la circulation (caractère nouveau). Mais la phagocytose s'effectue toujours par digestion intra-cellulaire (caractère ancien). Les caractères acquis par le mécanisme morphofonctionnel de la défense antimicrobienne (édification des cellules au niveau du mésenchyme, passage dans la circulation par diapédèse) se transmettent aux Invertébrés les plus évolués et de ceux-ci aux Vertébrés, à la manière d'un stéréotype du réflexe de la défense antimicrobienne. Les deux premiers anneaux de ce stéréotype sont très stables, bien que leur édification chez les animaux supérieurs est beaucoup plus complexe. Chez les Vertébrés se sont différenciés plusieurs variétés cellulaires qui interviennent dans le processus de l'immunité (Marshall — 45; Mc Master — 54; Fresen — 34). Chez les Mammifères nous trouvons le phagocyte sous forme d'histiocyte, capable de phagocyter sur place dans les endothéliums des capillaires ou de migrer lui aussi, dans le sang sous forme de macrophage (Robineaux et Pinet — 66; Brücher — 16). Chez les mammifères se différencie également le leucocyte neutrophile (le microphage). Sauf ces deux cellules à pouvoir phagocytaire, on rencontre d'autres cellules qui interviennent dans le processus de l'immunité, telles que les lymphocytes (Fichtelius — 32; Mc Gregor et Gwans — 53; Sonkin — 72) et les plasmocytes (Berman — 11; Fagraeus — 30; Igonin — 38; Braunsteiner — 14). Ces derniers interviennent dans la formation des anticorps. Toutes ces variétés cellulaires sont élaborés dans les organes du SRH, d'origine mésenchymateuse.

La lutte contre les germes pénétrés dans l'organisme et les cellules de défense du SRH se donne au niveau des éléments du mésenchyme (stroma ou organes). Chez les Vertébrés apparaissent d'importantes réactions inflammatoires au niveaux du stroma. La phagocytose ne s'effectue

plus dans le sang que si les moyens de défense du mésenchyme ont été insuffisantes pour arrêter l'infection. La réaction inflammatoire dans le stroma représente une barrière à l'attaque des germes contre les épithéliums des organes. Ceux-ci chez les Vertébrés sont arrivés à un niveau très haut de différenciation fonctionnelle.

Chez les Vertébrés donc, le stéréotype du réflexe de la défense contre les germes serait constitué par trois anneaux: deux anciens: l'édition des cellules de défense dans les organes mésenchymateux et leur passage actif dans la circulation. Le troisième anneau est constitué par le retour des cellules de défense antimicrobienne dans les tissus ou les organes du mésenchyme. Chez les Vertébrés l'histiocyte, le macrophage ou le leucocyte neutrophile actionnent contre les germes par phagocytose, donc par digestion intra-cellulaire, comme ils le faisaient chez les ancêtres. Chez les Vertébrés — nous ne parlerons que des Mammifères — lors de la réaction de défense, les anticorps et les catabolites qui se forment dans les cellules du SRH ont la possibilité de passer dans la circulation, moyen par lequel ils sont répandus partout dans l'organisme. Mais dans le sérum sanguin, après un certain temps depuis l'infection, le taux des anticorps diminue jusqu'à zéro, tandis que la capacité immunitaire cellulaire contre le germe respectif reste intacte dans les éléments du SRH toute la vie (Burnet — 17) ou pendant plusieurs mois ou années, selon le cas.

Chez les Mammifères nous rencontrons également une autre forme du réflexe de défense contre les microorganismes pathogènes. Ce réflexe de défense a pris la forme d'un stéréotype nouveau au niveau du chorion du tube digestif et du poumon (organe qui dérive du tube digestif embryonnaire). Les lymphocytes — dans le chorion digestif — et l'histiocyte, dans le poumon, ont la propriété de migrer en tombant dans la lumière de l'organe respectif où ils agissent activement contre les germes pathogènes qui s'y introduisent par l'alimentation ou par l'air. En même temps un grand nombre de leucocytes traversent la muqueuse digestive et tombent dans la lumière de l'estomac et de l'intestin, où ils agissent aussi contre les germes en les détruisant ou en diminuant leurs virulences. Il s'agit ici d'un stéréotype constitué par des anneaux anciens (formation des lymphocytes ou des histiocytes dans le chorion mésenchymateux) et migration — cette fois-ci — vers la lumière de l'organe.

Nous expliquons ainsi pourquoi les cellules phagocytaires se forment dans les organes lymphoïdes ou dans la moëlle hématogène, pourquoi elles passent ensuite dans la circulation sanguine — où elles restent très peu de temps — pour retourner dans le stroma, pourquoi les réactions inflammatoires se localisent dans un premier temps au niveau des tissus et des organes mésenchymateux et pourquoi le processus de cicatrisation intéresse dans une très grande mesure les éléments du stroma (tissu de granulation, nécrose, processus de sclérose etc.).

Les stéréotypes de tous les réflexes fondamentaux des animaux sont l'expression d'une activité supérieure. Les stéréotypes sont d'une manière constante constitués par deux parties en intime interdépendance: une partie nerveuse et une partie métabolique. Ceci s'explique par le fait que la réactivité et le métabolisme représentent les deux propriétés de base de la matière vivante à tous ses échelons d'organisation.

Les stéréotypes qui se sont élaborés aux dépens du réflexe fondamental de défense antibactérienne représente la forme la plus supérieure de réglage des fonctions respectives d'un macroorganisme en compétition vitale avec les microorganismes pathogènes. Cette assertion expliquerait pourquoi le stéréotype du réflexe de la défense a eu une évolution biologique — matérialisée par une expression morphofonctionnelle — caractérisée par un accroissement en complexité phylogénique tant du côté nerveux que du côté métabolique. Chez les Mammifères, le côté nerveux du stéréotype doit être en relation avec le réglage complexe des réactions immunitaires, ainsi qu'avec le déclenchement des réactions qu'un tel réglage suppose (Zdrovovski — 80; Zilber — 81). Le réglage nerveux doit intervenir aussi dans les réactions prolifératives ainsi que dans le processus de différenciation des éléments cellulaires qui doivent remplacer les cellules détruites dans le foyer d'infection, d'intervenir pour augmenter la population des cellules de défense, de régler le niveau de la cytodiabase. Le réglage nerveux doit activer en même temps que la formation de divers anticorps, les réactions cellulaires nécessitées pour le maintien de l'immunité cellulaire — par réaction vestigiale — pour une période aussi longue que nécessaire. Tous ces réglages ne peuvent être accomplis qu'en engageant des réactions métaboliques adéquates, dont la complexité a augmenté avec l'évolution des animaux. La répétition fréquente de toutes ces réactions nerveuses et métaboliques au cours de la vie de l'individu; leur répétition au cours des générations successives des individus de la même espèce et des espèces qui en ont dérivé — pendant l'évolution du phylum — ont amené à la formation des réactions stéréotypiques morphofonctionnelles du réflexe de défense antimicrobienne.

L'hypothèse de travail, — élaborée par nous — sur l'existence d'un stéréotype général du réflexe de la défense contre les microorganismes, nous oblige non seulement de la formuler mais aussi d'apporter des preuves à son appui, surtout pour démontrer le côté nerveux. La succession des réactions métaboliques immunitaires est acceptée par la plupart des hommes de science (Ehrlich — 25; Lennert — 41; Marshall — 45; Stavitsky — 74).

L'antigène déclenche une succession de réactions, toujours les mêmes (Rapaport — 63, 64; Strukov — 75), ce qui prouve la formation des mécanismes stéréotypes de la partie métabolique du processus de l'immunité. Il restait à prouver l'existence d'un côté nerveux, dans le stéréotype de la défense antimicrobienne, dans le réglage des fonctions énumérées plus haut. Il reste à démontrer l'existence des stéréotypes morphofonctionnels locaux, de même que la possibilité du médecin de modifier les anneaux les plus récents — donc les moins stables — d'un pareil stéréotype.

II LA BIOMORPHOLOGIE DES PROCESSUS DE DÉFENSE CONTRE LES GERMES CHEZ LES MAMMIFÈRES

Nous commencerons par l'immunité réflexe-conditionnée.

1. Les preuves de l'existence d'une immunité réflexe conditionnée.

En 1926, Metalnikov et Chorine (57) ont démontré l'apparition chez les cobayes d'une leucocytose réflexe conditionnée. Depuis, des nom-

breuses auteurs ont démontré la possibilité d'obtenir par voie réflexe conditionnée non seulement les éléments non spécifiques de l'immunité (Benetato — 7; Berezhnaja — 9; Strutovskaja — 76), mais aussi les éléments spécifiques, c'est à dire la formation des anticorps (Ado — 2; Benetato et Baciú — 8; Berezhnaja — 10; Djmuhadze et collab. — 23; Dolin et collab. — 24; Iliencko et Kovaleva — 39; Lukianenko — 44; Metalnikov et Chorine — 58; Smirnova et collab. — 71). Mais ces auteurs se sont limités d'étudier la réaction humorale de l'immunité ou le côté cytologique au niveau de l'un ou l'autre des organes du SRH. Dans notre laboratoire d'Histologie et dans la section de Biomorphologie de l'Académie nous avons établi un modèle expérimental qui nous a permis d'étudier l'immunité conditionnée non seulement dans le sang, mais aussi dans les principaux organes du SRH, et même les réponses immunitaires en fonction du type de système nerveux³. Pour cela sur 59 Rats mâles jeunes, nous avons tout d'abord établi le type de système nerveux. Après un nombre d'environ 400 expériences avec chaque animal, nous avons passé à la deuxième partie de notre expérience. Les Rats ont été immobilisés (les pattes) dans une planche en bois pendant 3 heures. En même temps avec l'immobilisation ils ont reçu dans la queue une injection d 1 ml de vaccin typho-paratyphique A et B dilué à $\frac{1}{10}$ dans le sérum physiologique. L'immobilisation et l'injection du vaccin typho-paratyphique A et B, ont été répétées huit fois à deux jours d'intervalle. Avant la première immobilisation et après quelques immobilisations, nous avons prélevé le sang de l'angle interne de l'oeil et titré les anticorps. Seize animaux ont été sacrifiés avant l'immobilisation, mais après avoir prouvé qu'ils n'ont pas des anticorps anti TAB dans leur sang. Ils ont constitué le lot N° 1. Quarante-trois autres animaux ont été partagés en trois lots: le lot N° 2 (17 animaux) représente les animaux sacrifiés 27 jours après le début des expériences, quand la courbe des anticorps est arrivée à l'apogée. Le reste des animaux ont été laissés au repos pendant 110 jours. Après ce temps 8 animaux (le lot 3) ont été sacrifiés après avoir dosé les anticorps dans leurs sérum et constaté qu'ils étaient tombés à zéro ou à des titres très bas ($\frac{1}{10}$). Le 4-ème lot, composé de 18 animaux, ont subi ensuite de nouveau l'immobilisation dans la planche de bois et une injection dans la queue. Mais au lieu de recevoir l'antigène TAB ils ont reçu la même quantité de sérum physiologique. Les animaux ont été sacrifiés quand la courbe des anticorps a atteint le maximum, ce qui a eu lieu à 8 jours après la répétition de l'immobilisation (donc beaucoup plus rapidement que dans le cas des Rats du lot 2).

Les organes des animaux sacrifiés ont été fixés dans le liquide de Carnoy et inclus à la paraffine. Nous avons prélevé les organes suivants: la moëlle osseuse, la rate, les lymphoganglions de la région inguinale, mésentérique et du hile du foie, exilaire cervicale, le thymus, le tube digestif et les glandes endocrines. Les organes du SRH (moëlle osseuse hématogène; rate et les lymphoganglions) ont été examinés sous forme

³ Les données qui seront exposées dans ce chapitre ont été obtenues dans notre laboratoire par: Lucia Volosievici — Mârza (50, 51), Maria I. Niculescu (60, 61), Alice Brătianu (13), Maria Balan (4, 5), Toni Gheorghiu, Carmen Dimitriu (22), Cecilia Barbărasă (6), Florin Bogdan, Ana Teodoru, Maria Oprișor, qui ont effectué la partie nerveuse et biomorphologique de ce travail qui fait l'objet de 10 notes. La partie immunologique a été exécutée par Paraschiva Foisor et Claudia Dombrowski.

des frottis et des sections. Nous avons examiné dans la rate la pulpe rouge et blanche et la corticale et la médullaire de chaque lymphoganglion, en y déterminant les cellules de la lignée macrophagique, lymphocytaire, plasmocytaire, les granulocytes et les fibrocytes. Dans la moëlle nous avons déterminé aussi sur les frottis la lignée granulocytaire et érythrocytaire. Le nombre d'éléments étudiés dans chaque organe a été de 1 200 à 2 000. Les résultats ont été analysés par des méthodes biostatistiques.

Nous avons obtenu des résultats concernant toutes les lignées étudiées et nous les avons rapportées aux variations des anticorps, de la plasmocytogénèse, des lymphocytes et des macrophages dans les organes du SRH.

Résultats concernant la réaction immunitaire en fonction du type de système nerveux.

Les résultats donnés par les trois anticorps ciliaires contre les microbes du typhus et des paratyphus A et B (les anticorps de type »H«) et ceux des trois anticorps somatiques (les anticorps de type »O«) sont différents. Dans le 2-ème lot, les animaux présentant tous les quatre types de système nerveux de Pavlov (le type sanguin, cholérique, phlegmatique et faible) réagissent d'une manière à peu près identique au stéréotype du lot 2 renfermant l'antigène. Ils arrivent au maximum en même temps (vers le 28-e jour du début de l'application du stéréotype) avec cette différence que le type faible présente le titre le plus bas, tandis que les autres trois types de S. N. présentent des titres d'anticorps assez rapprochés, en moyenne. Le titre commence à diminuer de la même façon et en même temps, pour arriver après 110 jours à un titre très bas. Le rappel conditionné (lot 4) nous laisse apercevoir que chaque type de système nerveux répond à sa façon, et que la réaction des animaux ayant le type sanguin et cholérique se ressemblent: la réaction des animaux à type cholérique est la plus forte et celle des animaux à type faible est la plus basse. Mais l'intensité de la réponse des animaux du lot 4 est en moyenne un peu plus basse que celle à l'antigène (lot 2).

Les résultats concernant les anticorps de type »O« montrent une réaction assez faible lorsqu'on a appliqué le stéréotype à l'antigène (lot 2) — par rapport aux anticorps de type »H« du même lot d'animaux (lot 2). Dans la deuxième partie de l'expérience (animaux du lot 4) le titre des anticorps de type »O« augmentent tandis que ceux des anticorps du type »H« diminuent. Le titre des anticorps conditionnés de type »O« du lot 4 dépasse celui des anticorps à l'antigène des animaux du lot 2. La réponse très faible au rappel conditionné des animaux à type faible explique pourquoi certains expérimentateurs ont obtenu des résultats qu'ils ont pris pour une preuve de l'absence de l'immunité conditionnelle. Au contraire, nos recherches effectuées sur un nombre assez grand d'animaux démontrent l'existence des réponses différents selon le type de système nerveux des animaux.

En moyenne le titre des anticorps »O« dans le sérum est arrivé:

| | animaux des lots | | |
|-------------------------------|------------------|---------------|----------------|
| | 2 | 3 | 4 |
| titre moyen des anticorps »O« | $\frac{1}{10}$ | 0 | $\frac{1}{23}$ |
| titre moyen des anticorps »H« | $\frac{1}{64}$ | $\frac{1}{6}$ | $\frac{1}{35}$ |

En conclusion, la réponse au stéréotype du réflexe de défense chez le lot 4 (sans antigène) démontre que l'immunité humorale conditionnelle est une réalité et que l'écorce cérébrale joue un rôle important dans son établissement. D'autre part ces expériences ont prouvé que les interrelations nervistes et métaboliques représentées par ce qu'on appelle le type du système nerveux jouent aussi un rôle dans l'établissement de la forme et de l'intensité de la réponse humorale dans l'immunité conditionnées (faits constatés aussi par Ado (1), Monaenkov — 59).

Tableau № 1

Variations du total des éléments plasmocytaires dans la pulpe rouge de la rate, la moëlle osseuse et les travées médullaires des lymphoganglions

| Lots | 1 | 2 | 3 | 4 |
|----------------------------|-------|-------|-------|-------|
| Rate % | 7,65 | 24,69 | 23,38 | 27,94 |
| Moëlle osseuse (frottis) ‰ | 16,02 | 78,7 | 42,10 | 78,86 |
| Lymphoganglions ‰ | 59 | 93 | 84,4 | 93,7 |
| Mésentérique | | | | |
| Hile du foie | 56,71 | 75,71 | 71,5 | 72,06 |
| Inguinal | 22,4 | 42,3 | 46,9 | 46 |
| Axillaire | 62,3 | 75,6 | 87,8 | 85,8 |
| Cervical | 72 | 87 | 93,7 | 94,7 |

Tableau № 2

Variations des éléments de la série plasmocytaire dans les frottis de moëlle osseuse et des lymphoganglions et dans les travées médullaires du lymphoganglion inguinal (coupe)

| Lots | | 1 | 2 | 3 | 4 |
|-----------------------------|----|-------|-------|-------|-------|
| Moëlle osseuse (frottis) ‰ | a) | 0,26 | 2,90 | 1,23 | 4,98 |
| | b) | 3,16 | 31,3 | 13,77 | 32,88 |
| | c) | 12,60 | 44,5 | 27,10 | 41 |
| Lymphoganglions (frottis) ‰ | a) | 0,75 | 5,9 | 1,5 | 2,1 |
| | b) | 9 | 39,7 | 19,2 | 37,3 |
| | c) | 73,4 | 201,4 | 178,2 | 174,0 |
| Mésentérique | a) | 1 | 5,7 | 0,6 | 4 |
| | b) | 10,7 | 37,1 | 10,2 | 29,7 |
| | c) | 20,1 | 132,5 | 31,6 | 106,3 |
| Axillaire | a) | 0,16 | 2 | 2,2 | 3 |
| | b) | 7,3 | 39,3 | 25,8 | 32,1 |
| | c) | 16,6 | 134,8 | 88,5 | 173,0 |
| Inguinal (coupe) ‰ | a) | 0,65 | 2,19 | 0,17 | 1,82 |
| | b) | — | — | — | — |
| | c) | 22,40 | 42,3 | 46,9 | 46 |

a = plasmoblaste
b = proplasmocyte
c = plasmocyte

Tableau № 3
*Variations des lymphocytes dans la pulpe rouge de la rate,
la moëlle osseuse et les travées médullaires des lymphoganglions*

| Lots | 1 | 2 | 3 | 4 |
|-------------------------------|-------|-------|-------|-------|
| Rate ‰ | 68,33 | 50,22 | 55,33 | 47,91 |
| Moëlle osseuse (frottis) ‰ | 42 | 24 | 43 | 21 |
| <i>Lymphoganglions</i> ‰ | 34,9 | 2,43 | 9,6 | 2,5 |
| Mésentérique | | | | |
| Hile du foie | 33,28 | 23,33 | 24,6 | 23,18 |
| Inguinal | 62,12 | 52,7 | 43,73 | 52,15 |
| Axillaire | 32,22 | 25,12 | 11,95 | 14,6 |
| Cervical | 16,72 | 5,48 | 4,04 | 7,14 |

Tableau № 4
*Variations de la série macrophagique dans la pulpe rouge de la rate,
la moëlle osseuse et les travées médullaires des lymphoganglions*

| Lots | | 1 | 2 | 3 | 4 |
|-------------------------------|----|-------|-------|-------|-------|
| Rate ‰ | a) | 6,24 | 8,31 | 10,38 | 10,03 |
| | b) | — | — | — | — |
| Moëlle osseuse (frottis) ‰ | | 5,98 | 9,8 | 10,46 | 12,8 |
| Histiocyte | | | | | |
| <i>Lymphoganglions</i> ‰ | a) | 14,12 | 17,54 | 13,62 | 11,51 |
| Mésentérique | b) | 17,35 | 28,44 | 31,72 | 37,61 |
| | b) | 17,9 | 13,83 | 10,91 | 25,38 |
| Hile du foie | a) | 25,57 | 32,24 | 17,6 | 25,17 |
| | a) | 0,94 | 3,86 | 1,26 | 1,68 |
| Inguinal | b) | 28,84 | 32,27 | 15,68 | 27,23 |
| | a) | 6,09 | 3,57 | 11,20 | 6,33 |
| Axillaire | b) | 52,4 | 51,7 | 49,8 | 42,4 |
| | a) | 0,67 | 0,91 | 0,83 | 1,20 |
| Cervical | b) | 17,9 | 24 | 20,9 | 36,12 |

a = cellule réticulaire macrophagique.

b = macrophage.

Tableau № 5

La probabilité statistique des variations des éléments cellulaires
du tableau № 1 (exprimée par la valeur du »p«)

| ORGANE EXAMINE | Les lots comparés | | |
|-----------------------------------|-------------------|------|------|
| | 1—2 | 2—3 | 3—4 |
| Rate | 0,01 | — | — |
| Moëlle osseuse hématogène | 0,01 | 0,01 | 0,01 |
| Lymphoganglions: mésentériques | 0,001 | — | — |
| inguinaux | 0,01 | — | — |
| axillaires | 0,05 | — | — |
| cervicaux | 0,01 | — | — |

Légende

Les valeurs significatifs sont données en chiffres; là où les valeurs ne sont pas significatives nous avons mis des traits.

Tableau № 6

La probabilité statistique des variations des éléments cellulaires
du tableau № 2 (exprimée par la valeur du »p«)

| ORGANE EXAMINE | | Les lots comparés | | |
|--|----|-------------------|----------|-------|
| | | 1—2 | 2—3 | 3—4 |
| Moëlle osseuse hématogène (frottis ‰) | a) | 0,001 | 0,05 | 0,01 |
| | b) | 0,001 | 0,001 | 0,001 |
| | c) | 0,001 | 0,01 | 0,05 |
| Lymphoganglions: (frottis ‰) mésentériques | a) | 0,001 | 0,001 | — |
| | b) | 0,001 | 0,01 | 0,01 |
| | c) | 0,001 | — | — |
| axillaires | a) | 0,001 | 0,001 | 0,001 |
| | b) | 0,001 | 0,001 | 0,001 |
| | c) | 0,001 | 0,01 | 0,001 |
| inguinaux | a) | 0,01 | — | — |
| | b) | 0,001 | 0,05 | — |
| | c) | 0,001 | 0,1—0,05 | 0,01 |
| inguinaux (coupes ‰) | a) | 0,001 | 0,01 | 0,01 |
| | c) | 0,02—0,01 | — | — |

Légende

Les valeurs significatives sont données en chiffres; là où les valeurs ne sont pas significatives nous avons mis des traits.

a = plasmoblastes; b = proplasmocytes; c = plasmocytes

Tableau № 7

La probabilité statistique des variations des éléments cellulaires
du tableau № 3 (exprimée par les valeurs du »p«)

| ORGANE EXAMINE | Les lots comparés | | |
|---|-------------------|------|------|
| | 1—2 | 2—3 | 3—4 |
| Rate | 0,01 | — | — |
| Moëlle osseuse hématogène (frottis) | 0,02 | 0,05 | 0,05 |
| Lymphoganglions: mésentériques | 0,001 | — | — |
| inguinaux | 0,01 | 0,05 | 0,05 |
| axillaires | — | 0,02 | — |
| cervicaux | 0,001 | — | 0,05 |

Même légende que dans le tableau № 5.

Tableau № 8

La probabilité statistique des variations des éléments cellulaires
du tableau № 4 (exprimée par les valeurs du »p«)

| ORGANE EXAMINE | | Les lots comparés | | |
|---|----|-------------------|-------|-------|
| | | 1—2 | 2—3 | 3—4 |
| Rate | a) | 0,05 | — | — |
| Moëlle osseuse hématogène (histiocytes) | | 0,1 | — | — |
| Lymphoganglions: mésentériques | b) | 0,01 | — | 0,05 |
| inguinaux | a) | 0,01 | 0,05 | — |
| | b) | 0,1 | 0,001 | 0,01 |
| cervicaux | b) | — | — | 0,001 |

Légende

Les valeurs significatives sont données en chiffres; là où les valeurs ne sont pas significatives nous avons mis des traits.

a = cellules réticulaires macrophagiques; b = macrophages

Nous allons regarder maintenant comment se présente le problème de la composante cellulaire dans le processus de l'immunité conditionnée.

Analogies et différences entre les variations de l'immunité humorale et cellulaire des organes du SRH.

Nous allons examiner maintenant en parallèle les variations des cellules qui dans les organes du SRH interviennent dans l'établissement de l'immunité. Il s'agit des lignées des plasmocytes, macrophages, lymphocytes.

Les variations de la série plasmocytaire. L'examen histologique des organes du SRH⁴ tels que la moëlle osseuse, la rate et des cinq lymphoganglions nous démontre que le processus immunitaire par antigène ou par rappel conditionné a déterminé une réponse très vive de la série plasmocytaire dans tous les organes du système réticulo-histiocytaire examiné par nous. Nous pouvons ajouter que les tests biostatistiques sont significatifs pour cette réaction dans tous les organes examinés. La réponse positive a consisté dans l'augmentation du pourcentage des éléments de la série plasmocytaire. Mais l'intensité présentée par chaque organe ainsi que la courbe des plasmocytes varie d'un organe à l'autre, démontrant l'existence de réactions locales dans le cadre général du SRH. C'est ainsi que le facteur de multiplication des plasmocytes est de 5 pour la moëlle osseuse, de 3 pour la rate, de 2 pour le lymphoganglion inguinal et celui mésentérique, de 1,5 pour le lymphoganglion du hile du foie et de 1,2 pour le lymphoganglion axillaire et cervical. La réponse la plus faible est donnée par les lymphoganglions axillaire et cervical et la plus intense par la moëlle osseuse et la rate. Des résultats similaires ont obtenu: Taliaferro et collab. (77); Askonas et collab. (3) (moëlle); Marshall (45); La Via (40) (rate).

Il est intéressant de remarquer que dans le lot 3 (quand les anticorps sériques étaient tombés à des titres très bas) le pourcentage des plasmocytes reste assez élevé dans les organes du SRH examinés par nous, ce qui expliquerait la vitesse avec laquelle ont apparu et sont arrivés au taux maximum les anticorps lors du rappel conditionné (8 jours chez les animaux du lot 4 pour 28 jours chez les animaux du lot 2). D'autre part cela prouve que la théorie de Maximov d'une réserve de cellules mésoenchymateuses non différenciées dans les organes du SRH peut s'étendre aux cellules en cours de différenciation (Märza et Eskenasy — 49).⁵ Les organes du SRH renfermaient des plasmocytes aussi bien que des proplasmocytes, quatre mois après le début de l'expérience quand les anticorps sériques étaient tombés à zéro ou à des titres très bas. Sur la persistance des plasmocytes voir aussi La Via (40). Sur la réserve des anticorps voir Stavitsky (74) et Garwey et Campbell cités par Weigle (78).

Nous avons obtenu une appréciation plus juste des variations des éléments plasmocytaires en examinant en même temps la dynamique des cellules-souche, les plasmoblastes et les proplasmocytes. La dynamique de ces deux éléments nous montre des processus prolifératifs rythmiques sous l'influence du stéréotype à l'antigène et du stéréotype sans antigène (lors du rappel conditionné) tant dans la moëlle osseuse que dans les ganglions inguinal, axillaire et cervical. Les plasmoblastes et les proplasmocytes augmentent procentuellement après l'immunisation, diminuent partiellement, pendant la période de repos et augmentent de nouveau après le rappel conditionné, ce qui correspond avec l'augmen-

⁴ Chez le rat adulte ces organes contiennent un certain nombre de plasmocytes à l'état normal.

⁵ Dans notre laboratoire s'effectuent des recherches sur cette théorie. Les résultats obtenus jusqu'à présent prouvent le bienfondé de cette théorie qui paraît avoir une base beaucoup plus large que celle formulée par l'illustre biomorphologiste russe.

tation ou la diminution du titre des anticorps (surtout des anticorps de type »O« (somatique). L'application de l'excitant conditionnel (le stéréotype sans antigène) a déterminé la réactivation de la différenciation cellulaire des éléments de la série plasmocytaire qui interviennent d'une manière péremptoire dans la formation des anticorps.

Modification quantitative de la série des lymphocytes. Nos recherches démontrent que le taux des lymphocytes mûrs subit une diminution marquée au cours de la formation d'anticorps, dans les cordons des lymphoganglions, dans la pulpe rouge de la rate ainsi que dans la moëlle osseuse. La diminution des lymphocytes est signalée aussi par Marshall (45), Makinodan cité par Zilber (81). La plus importante diminution s'observe dans la moëlle, la rate, ainsi que dans les ganglions viscéraux (mésentériques et du hile hépatique). Au cours de la période de repos (le lot 3) les lymphocytes continuent à diminuer dans les cordons médullaires des lymphoganglions superficiels, mais ils augmentent dans les formations viscérales du SRH. Lors du rappel conditionné les lymphocytes diminuent de nouveau dans les organes viscéraux du SRH où ils avaient augmenté lors du repos (lot 3), c'est-à-dire dans la moëlle osseuse, la pulpe rouge de la rate, les cordons médullaires des ganglions mésentériques et du hile hépatique.

Variations quantitatives de la série macrophagique. Nos recherches ont démontré que le processus d'immunisation a provoqué une réaction des éléments cellulaires de la série réticulo-histio-macrophagique qui est présente dans tous les organes du SRH examinés par nous (à l'exception du ganglion axillaire). La réaction se produit dans les sinus médullaires des ganglions et se manifeste par l'aspect de catarrhe sinusal et la mobilisation des cellules réticulo-endothéliales (Lennert — 41; Marshall — 45). La moëlle osseuse répond par la différenciation histiocytaire, tandis que la rate réagit d'une manière moins évidente. Au cours de la période de repos, la réaction réticulo-macrophagique diminue dans le lymphoganglion inguinal et du hile et se maintient non-changée dans les autres organes examinés. Au cours du rappel conditionné nous assistons à une nouvelle augmentation du pourcentage des cellules réticulo-histocytaires dans tous les organes à l'exception de la rate et du ganglion axillaire.

Cet exposé nous permet de tirer quelques conclusions:

a) il y a une assez bonne concordance entre les processus immunitaires humoraux et cellulaires. Au cours des réactions immunitaires il sort en évidence les variations des lignées cellulaires des divers organes du SRH, qui participent souvent dans le même sens, mais d'une manière inégale aux processus immunitaires.

b) l'immunité comporte non seulement un côté métabolique mais aussi un côté nerveux cortical évidencié par la réaction de l'organisme au stéréotype sans antigène.

c) les réactions immunitaires présentent bien souvent des caractères qui supportent notre hypothèse sur l'existence des stéréotypes morpho-fonctionnels établis au cours de l'évolution phylogénétique des animaux.

2. L'existence des stéréotypes morphofonctionnels locaux, dans les processus inflammatoires et la possibilité de les modifier thérapeutiquement.⁶

Dans le chapitre antérieur nous avons montré quelles sont les réactions humorales et cellulaires des organes du SRH dans le cas d'une agression faible et prolongée. Pour cela nous n'avons pas choisi comme antigènes des germes pathogènes mais un vaccin antitypho-paratyphique. Nous nous proposons de compléter l'image en étudiant les processus réactionnels-inflammatoires au niveau du mésenchyme local en développant dans un autre domaine notre hypothèse de travail sur les stéréotypes morphofonctionnels des réflexes de défense antimicrobienne. Nous essaierons de démontrer que les stéréotypes des réflexes qui s'établissent sont constitués par des anneaux qui représentent des caractères très anciens et très stables; que certains autres anneaux du stéréotype représentent des caractères moins forts, moins stables et qu'on peut intervenir activement par des moyens thérapeutiques dans la suppression d'une partie du stéréotype de l'inflammation.

Dans la dynamique du processus inflammatoire nous avons à considérer: a) — les caractères réactionnels et la persistance plus longue ou plus courte de l'agent lésionnel: microorganisme, toxine, produit de catabolisme, corps étranger etc., dont l'action peut être locale ou générale (anneau IC du stéréotype 4 de la fig.) (Menkin — 56); b) — la réactivité et le comportement manifestés par ses réactions prolifératives et exudatives et leur durée (Maximov — 52); c) — l'intervention de l'activité nerveuse supérieure (facteurs neurohumoraux) qui régissent l'histo-physiologie du territoire lésé; l'activation locale du métabolisme, variations locales des médiateurs chimiques et hormonaux (Schade — 68; Menkin); d) — les réflexes des organes lésés et leur action sur la réactivité du système neuroendocrinien et surtout sur l'écorce cérébrale, les réactions paradoxales, la paralysie réactive, les sécretions surliminales des hormones (Speranski — 73; Cernuh — 9; Frankstein — 33; Selye — 69); e) — dans les processus inflammatoires un des plus complexes rôles est joué par la cytotoxicité du produit englobé qui peut déterminer des changements locaux pouvant aller jusqu'à la nécrose et la caséification, déterminant les changements du territoire lésé qui se comporte à la manière d'un corps étranger (Menkin — 56; Dale — 20; Gardner — 35).

Le développement du processus inflammatoire chez les Vertébrés supérieurs et surtout chez les Mammifères reconnaît comme composants majeurs de la réaction stromale l'exudation, la prolifération, la résorption, la reconstitution du territoire lésé, la cicatrisation par sclérose cellulaire ou acellulaire.

Nous rappelons que les réactions stromales, exudative, proliférativo-granulative, ont fait leur apparition comme composants du processus inflammatoire, après le développement exubérant du mésenchyme chez les Vertébrés et surtout chez les Mammifères. Au cours du processus inflammatoire local, chez les Mammifères se produisent une série de réactions, essentiellement de même type. Le développement du processus réactionnel inflammatoire chez les Mammifères malgré la

⁶ Ce chapitre redonne, en bref, le chapitre III du travail de Mârza, Repciuc et Eskenasy (1962) (48).

diversité des facteurs étiologiques présente la même succession des phases réactionnelles. Mais les anneaux qui composent le stéréotype inflammatoire peuvent varier comme nature, intensité et importance. Cela nous a amené à supposer que — dans le cadre de la complexité du stéréotype initial des Vertébrés — chez les Mammifères se sont différenciées plusieurs variantes du stéréotype de l'inflammation. Nous essaierons de les décrire plus bas présentant en même temps leurs traits essentiels.

a) Huebschmann (1924) (37) a décrit une succession toujours la même des réactions dans les inflammations chroniques ou chronicisées, ainsi que dans la tuberculose. Cette succession des réactions, selon notre hypothèse, pourrait représenter la succession des anneaux du stéréotype I des inflammations chroniques. Le stéréotype (I) est provoqué par les microbes virulents qui, sur un certain fond de résistance de l'organisme sous l'action de ceux-ci, développe l'inflammation chronique. Les anneaux des réactions inflammatoires de ce stéréotype I serait selon notre hypothèse:

(1) microaltération — exudation — nécrose — tissu de granulation — sclérose.

La première réaction, respectivement le premier anneau du stéréotype c'est la microaltération; une réaction analogue est déclenchée par plusieurs espèces de microbes. Il est particulièrement important, selon notre opinion que le déclenchement de la première réaction du stéréotype de l'inflammation ne demande pas un excitant conditionnel spécifique. Une fois commencée, la première réaction du stéréotype les autres réactions — représentant les autres anneaux du stéréotype — se déclenchent selon les lois caractérisant les stéréotypes dynamiques. Il faut souligner que les particularités chimiques et biologiques des agents pathogènes et de l'organisme animal peuvent influencer la succession des réactions de l'inflammation, chronique et par conséquent la succession des réactions du stéréotype. Nous essayons de représenter à l'aide de notre hypothèse la modification du stéréotype.

Les modifications du stéréotype I sous l'action des divers traitements thérapeutiques. Les réactions qui constituent les anneaux du stéréotype I peuvent se modifier sous l'influence des agents chimiothérapeutiques, tels que les antibiotiques, les hormones corticoïdes etc. Quand l'action chimiothérapeutique est très précoce — par exemple lors de l'organisation de la microaltération — la seconde réaction du stéréotype, l'exudation peut être supprimée. La conséquence de cet effet est la suppression de toutes les autres anneaux du stéréotype I, chaque réaction constituant le facteur causal de la réaction suivante. La suppression de certaines réactions peut être rencontré au cours du traitement aux antibiotiques et aux hormones corticoïdes dans le rhumatisme, la tuberculose etc. (stéréotype I a, du schéma).

Prenons maintenant en considération un autre cas. L'action des agents chimiothérapeutiques peut être appliquée un peu plus tard, à la période de la réaction exsudative. Si elle est efficiente, elle peut supprimer la réaction nécrotique en déclenchant soit une réaction proliférative et la sclérose, soit après la réaction proliférative, une résorption de la

Le III-ème stéréotype morphofonctionnel résulte de la superposition du I-er stéréotype sur l'anneau principal du II-ème stéréotype. Le III-ème stéréotype a la structure suivante:

(III) microaltération $\frac{\text{exsudation}}{\text{prolifération}}$ — nécrose $\frac{\text{tissu de}}{\text{granulation sclérose}}$

Le III-e stéréotype se rencontre fréquemment en pathologie. On le trouve dans les complications lésionnelles; dans les maladies infectieuses, dans la réactivation des vieilles lésions prolifératives tuberculeuses (Eskenaszy et Nicolesco). Un peu modifié on le retrouve dans les inflammations déterminées par le SiO₂, qui, au cours de sa dissolution, se transforme en acide silicique (Gye et Purdy — 36).

L'analyse des processus pathologiques au cours des récurrences démontre que la dynamique du processus inflammatoire se modifie. Les réactions du stéréotype I se déroulent normalement. A un certain moment sur l'une de ces réactions se superpose une nouvelle reprise des réactions du même stéréotype. Par exemple, dans la fièvre typhoïde ou dans la tuberculose quand le processus inflammatoire est arrivé à un stade avancé de nécrose ou de granulose il se complique par l'apparition d'une nouvelle série de lésions exsudatives dans les réinfections, surinfections, états allergiques. L'action du milieu peut aussi intervenir en modifiant le déroulement des réactions stéréotypiques.

III LE PROBLÈME DES STÉRÉOTYPES MORPHOFONCTIONNELS DES RÉFLEXES FONDAMENTAUX

Dans les chapitres antérieurs nous avons exposé les données biomorphologiques concernant l'évolution des stéréotypes du réflexe fondamental de défense antimicrobienne. Dans la seconde partie nous avons apporté des preuves à l'appui de la théorie de l'immunité conditionnée, c'est-à-dire de l'existence d'un composant nerviste de l'immunité humorale et tissulaire et du réglage de ce processus par l'écorce cérébrale. Nous avons discuté en même temps sur l'existence d'un stéréotype inflammatoire. Celui-ci se développerait sur le troisième anneau du stéréotype morphofonctionnel du mésenchyme des Vertébrés et surtout des Mammifères. Les stéréotypes inflammatoires seraient donc la continuation du stéréotype morphofonctionnel du réflexe de défense contre les germes pathogènes. Ils montreraient la variété des réponses du tissu stromal (mésenchymateux) aux agents pathogènes.

Dans ce chapitre nous nous proposons de discuter le problème des stéréotypes morphofonctionnels des différents réflexes fondamentaux. Dans un travail antérieur de Mârza, Gh. Telesman et Mélanie Telesman (47) nous avons décrit l'existence d'un stéréotype morphofonctionnel au cours de la régénération de l'ovaire adulte des Mammifères. Dans ce cas, selon Evans et Swezy (29), la régénération ovarienne est provoquée normalement par la diminution du nombre des follicules ovariens en voie de maturation. Mârza et ses collaborateurs ont confirmé cette assertion par de nombreux exemples. En plus, nous avons montré que des facteurs très différents l'un de l'autre peuvent provoquer une réaction identique

tels que: l'ablation d'une partie de l'ovaire, ou la destruction pathologique des éléments folliculaires ovariens au cours du cancer génital. Dans tous ces cas; le premier effet est une atrophie massive de la masse des follicules ovariens, suivie de leurs régénération. Le phénomène de régénération se produit par le développement des nouveaux follicules ovariens à partir de l'épithélium ovarien, en suivant les mêmes phases qu'au cours de la période embryonnaire.

Le processus de la fécondation et de l'activation de l'embryogenèse, est produit normalement par le spermatozoïde de l'espèce respective qui agit à la manière d'un excitant conditionnel spécifique. Mais, au moins dans un certain nombre d'espèces, la fécondation et le développement embryonnaire peuvent être réalisés par les spermatozoïdes d'autres espèces, par des hématies nucléées ou par des facteurs physiques ou chimiques, complètement différents les uns des autres. C'est le cas des espèces parthénogéniques (Delage — 21; Loeb — 42; Wilson et Heilbrun — 79).

Un autre exemple de stéréotype morphofonctionnel est celui de l'ossification. Ce processus présente plusieurs variétés: desmale, enchondrale ou hétérotopique. Mais, indépendamment du facteur déclanchant, le processus d'ossification poursuit les mêmes étapes, dès que la matrice fibrillaire et ostéoblastique vient de se constituer. (Sacerdotti, Frattin — 67; Lucinescu — 43; Repciuc — 65). Dans l'ossification enchondrale apparaît une étape cartilagineuse, nécessaire pour imprimer la direction du développement des systèmes Havers qui se forment au niveau des cartilages de conjugation.

La question qui se pose est si les stéréotypes morphofonctionnels peuvent s'encadrer dans la catégorie des stéréotypes dynamiques de I. P. Pavlov? Selon notre opinion, il existe des analogies et des différences entre les deux catégories de stéréotypes.

Analogies. 1. Les stéréotypes dynamiques de même que ceux morphofonctionnels sont l'expression de l'activité réactionnelle de type supérieur, activité qui aux Mammifères s'élève au niveau le plus haut atteint chez les animaux.

2. Les deux catégories de stéréotypes sont constitués par un composant très stable et un autre mobile. Le composant stable, difficile à modifier, se transmet par l'hérédité sous cet aspect et a comme correspondant la partie non-conditionnée des réflexes fondamentaux. L'élément mobile présente au contraire une instabilité qui reconnaît les mêmes lois que celles qui dirigent les réflexes conditionnels. Si l'excitant conditionnel se répète plusieurs fois, le réflexe conditionnel devient plus stable (46). Si la répétition s'effectue pendant un grand nombre de générations, le réflexe conditionnel — l'expression supérieure du principe de la liaison temporaire — peut se transformer en liaison permanente, stable, en s'intégrant dans les réactions non-conditionnées du stéréotype. Un nouvel anneau s'est ainsi ajouté aux anneaux de l'ancien stéréotype.

3. Dans les deux catégories de stéréotypes les anneaux peuvent s'affaiblir et disparaître ou au contraire, des nouveaux anneaux peuvent s'ajouter au stéréotype ancien. Cette propriété démontre la possibilité de perfectionnement continu des stéréotypes dynamiques et morphofonctionnels. La suppression d'un anneau est la disparition des excitants conditionnels du milieu; la persistance renforce le réflexe et le perfec-

tionnement du stéréotype est dû à l'apparition des nouveaux excitants conditionnels liés organiquement aux anciens.

Différences. Le physiologiste élabore dans son laboratoire des stéréotypes purement fonctionnels. Il ne se préoccupe pas des modifications structurelles, qui d'ailleurs demanderaient des longues générations à s'établir. Les stéréotypes appelées par nous morphofonctionnels ont comme caractéristique la lenteur de leur élaboration; dans des conditions biologiques il faut des milliers de générations pour qu'ils se transforment en liaisons permanentes (respectivement en réflexes non-conditionnés). Les stéréotypes morphofonctionnels se forment au cours de la longue évolution des animaux et de l'hérédité.

Ces stéréotypes intéressent les fonctions autant que les structures. La stéréotypisation signifierait la persistance seulement des fonctions et des mécanismes les plus adéquates dans les conditions de vie et de l'évolution des espèces respectives. Nous pouvons supposer que la sélection a opéré entre les caractères et les fonctions adéquates et efficaces d'un côté, les caractères inadéquats et les fonctions inefficaces de l'autre côté. La formation de la partie non-conditionnée du stéréotype morphofonctionnel serait le résultat de la stabilisation, la consolidation et le perfectionnement des mécanismes efficaces par la persistance des conditions favorables au cours des très nombreuses générations.⁷

Les stéréotypes morphofonctionnels sont toujours utiles à l'espèce, tandis que les stéréotypes dynamiques peuvent parfois nuire à l'individu.

2. Les stéréotypes dynamiques, expérimentaux, présentent en général une complexité moindre que les stéréotypes morphofonctionnels. Ces derniers s'établissent lors de la phylogénie et sont au moins partiellement récapitulés au cours de l'ontogénie de l'espèce. L'élimination des réactions non-adéquates dans les nouvelles conditions de vie d'un nouvel ordre ou classe d'animaux s'effectuerait, dans les nouvelles conditions de vie, par la suppression des réactions inefficaces et la persistance de celles efficaces. La récapitulation ne serait pas identique au stéréotype ancien, mais elle serait plus courte ou plus longue selon les circonstances nouvelles, analogues ou différentes de celles de l'ancien milieu de vie.

3. Les stéréotypes expérimentaux sont rigides, en opposition avec les stéréotypes morphofonctionnels qui sont plastiques, assurant toujours la meilleure adaptation au milieu. Dans le cas des stéréotypes dynamiques l'excitant conditionnel qui déclenche la première réaction est toujours le même au point de vue quantitatif et qualitatif. Au contraire, le stéréotype morphofonctionnel acquiert une qualité nouvelle: il peut être déclenché non seulement par l'excitant conditionnel mais par toute une

⁷ Dans l'école de I. P. Pavlov, à Koltouchy, on a réussi d'intensifier l'activité nerveuse supérieure chez les souris par sélection au cours de quelques générations.

William Mac Dougel (Conduite, sentiments, pensée des animaux, ed. F. Alcan, Paris, 1938) expose ses expériences sur 38 générations de souris blanches. Il a réussi aussi de constater que l'activité nerveuse supérieure s'accroît par sélection et hérédité. Par exemple, dans la première génération le problème donné aux souris a été résolu en moyenne après 114 essais. La 30-ème génération ont résolu le problème après 20 essais; la 37-ème génération en 13½, essais; la 38-ème génération en 8 essais (page 112).

gamme d'autres excitants mêmes non-spécifiques, comme nous l'avons montré antérieurement (la parthénogenèse, le processus de l'ossification, la néoformation des follicules ovariens chez les Invertébrés et Vertébrés, le stéréotype des inflammations etc.). Les anciens caractères de ce stéréotype (tels que la mobilité des phagocytes et l'infiltration) se sont liés organiquement aux nouveaux caractères, représentés par les processus vasculo-conjonctives et prolifératifs qui apparaissent chez les Vertébrés, comme nous avons essayé de démontrer auparavant.

4. Les physiologistes ont actionné surtout sur les réactions initiales ou finales des stéréotypes dynamiques, en ajoutant ou en supprimant des anneaux. Le même processus peut se rencontrer dans la formation des stéréotypes morphofonctionnels. Mais, dans les stéréotypes morphofonctionnels les réactions (les anneaux) intermédiaires peuvent aussi être touchées. Nous en citerons quelques exemples:

a) — Rohr a étudié l'hématopoïèse de l'enfant et de l'adulte. Alice Brătianu, dans notre laboratoire, a confirmé les observations de Rohr: l'hématopoïèse de l'enfant normal apparaît comme un processus »complètement déroulé« et celle de l'adulte comme un processus »partiellement déroulé«. L'enfant avec son système nerveux central encore incomplètement développé au point de vue fonctionnel, présente dans sa moëlle hématogène toute les phases de l'hématopoïèse, ainsi que le passage graduel d'une étape à l'autre. Le processus commence avec les cellules-souches non-différenciées, les petites cellules réticulolymphocytaires. Chez l'adulte, l'hématopoïèse commence avec les cellules demi-différenciées: l'érythroblaste II ou le myélocyte jeune. Les anneaux initiaux de l'hématopoïèse de l'enfant sont supprimés chez l'adulte. Le passage d'une phase à l'autre est plus brusque, le nombre des formes de passage diminue aussi. Rohr a démontré que chez l'adulte peuvent être supprimées les phases intermédiaires présentes chez l'enfant telles que l'érythroblaste II et même III. L'érythroblaste I peut sauter les phases II et III et donner des réticulocytes et celles-ci des hématies. Dans d'autres cas la suppression intéresse seulement l'érythroblaste III et le processus commence avec l'érythroblaste II. Donc, sauf les anneaux initiaux chez l'adulte peuvent être supprimés aussi les anneaux moyens du stéréotype morphofonctionnel de l'hématopoïèse, de l'enfant.

Au cours de la leucose aiguë nous assistons à la réapparition des réactions (anneaux) initiales; mais en échange sont supprimés les réactions (anneaux) finales, après une phase pendant laquelle sont supprimées les réactions intermédiaires (la phase appelée hyatus léucémique). Une nouvelle réaction apparaît dans ce cas. Il s'agit de la réaction proliférative, qui devient très différente de la prolifération normale, comme intensité et rythme.

Nous avons donné aussi d'autres exemples de modification des anneaux intermédiaires quand nous avons décrit le stéréotype de l'inflammation.

L'hématopoïèse et la succession des réactions inflammatoires stromales caractérisent les Vertébrés. Mais nous avons trouvé des modifications des anneaux d'un stéréotype morphofonctionnel, lors de l'évolution du milieu intérieur au cours de la phylogénèse. Chez les Coelentérés, le milieu intérieur — si l'on peut appeler ainsi — est représenté par le

système lacunaire. Chez les Invertébrés au système lacunaire s'ajoute un nouveau anneau: le coelome et la circulation polarisée par le coeur, les vaisseaux, la cavité générale et le système lacunaire. Mais avec le passage vers les Vertébrés, et même auparavant (chez les Insectes par exemple), le coelome est éliminé du circuit. Il est remplacé par un nouvel anneau, la circulation lymphatique qui s'intercale sur la circulation sanguine.

b) — L'inhibition d'un stéréotype. E. Repciuc et E. Aburel ont observé que le blocage du système réticulo-histocytaire à l'aide du bleu de trypan, peut produire l'inhibition de l'ostéogenèse hétérotopique après l'implantation d'une portion de muqueuse vésicale dans le mésenchyme. Si le blocage est précoce, l'inhibition est totale ou partielle: on obtient soit une ébauche cartilagineuse mais l'os ne se forme pas, soit même les cellules cartilagineuses ne se différencient pas. Mais si le blocage s'effectue 11 jours après l'implantation de la muqueuse vésicale, le blocage est inefficace; entre temps les réactions de l'ostéogenèse ont commencé et les cellules différenciées dans cet endroit ne réagissent plus au blocage.

On peut interpréter de la même manière l'extirpation des lésions précancéreuses. L'extirpation de cette réaction initiale du processus exercerait une action inhibitrice sur les autres réactions du processus de la cancérisation.

Les réactions décrites dans ce chapitre, interprétés par notre hypothèse de travail démontrent que l'application de la conception nerviste peut ouvrir des perspectives nouvelles non seulement à l'interprétation des phénomènes fonctionnels, mais aussi à l'interprétation des phénomènes biologiques et morphofonctionnels.

VASILE D. MĂRZA

BIOLOGIJA VEZIVNOG TKIVA U PROCESU ODBRANE OD INFEKCIJA

HIPOTEZA MORFOFUNKCIONALNIH STEREOTIPA

KRATAK SADRŽAJ

1. Dinamički stereotipi smatraju se, prema Pavlovljevoj koncepciji, reprezentantima, vjerovatno najvišeg, sloja nervne djelatnosti. Polazeći od ove pretpostavke, autor je izradio radnu hipotezu prema kojoj dinamični stereotipi povezani s osnovnim funkcijama žive materije kao što je to ishrana, razne forme zaštite, reprodukcija i orijentacija u prostoru kod životinja mora da imaju ne samo fiziološki izraz nego takođe i morfofunkcionalnu ekspresiju. One moraju da imaju, isto tako, i filogenetsku evoluciju. Ova, pak, mora da se reflektuje u postepenom rastu komplikovanosti prema nivou organizacije raznih ogranaka životinja. Pomoću

svoje radne hipoteze autor je pokušao da ustanovi stepene postepene organizacije u toku filogeneze jednog osnovnog refleksa životinja: odbrane od patoloških klica.

2. Prvi stepen se susreće kod protista i celenterata. Kod ovih — odbrana od klica i njihova razgradnja vrše se istim mehanizmima intracelularne razgradnje. Razgradnja se vrši u nutritivnim vakuolama kod protista, a u endodermičnim ćelijama kod celenterata.

3. Drugi stepen susreće se kod invertibriranih celomeja. Kod ovih — digestivna mukoza nastavlja da razgrađuje klice koje su unesene hranom. Ali najznačajniji put sastoji se u fagocitozi pomoću Mečnikovljevihi fagocita. Mezenhim ovdje počinje da postaje glavni efektor antimikrobske odbrane (novi putevi). Stereotip antimikrobske odbrane ponaša se u ovome slučaju na tri razna lanca diferencijacija fagocitanihi ćelija. Anastomozne ćelije mezenhima gube svoje anastomoze i transformiraju se u fagocite. To je prvi lanac. Drugi lanac sastoji se u prolasku fagocita u hemolimfatičnu cirkulaciju. Treći lanac sastoji se u fagocitozi na ovom nivou. Na analogan način razvija se i sekundarni mehanizam razgradnje — lize-klica pomoću epitela diferenciranihi organa kod invertibrata.

4. Treći stepen se susreće kod vertebrata (koji su takode celomeje). Kod ovih mezenhim se razvija na način bujanja. Na unutrašnjosti mezenhimatoznog tkiva diferenciraju se formacije i organi sistema retikulohistiocitarnog (SRH). Ovaj posljednji postaje efektor antimikrobske odbrane kod vertebrata. Celularni elementi koji participiraju u ovoj funkciji mnogo su brojniji i kompleksniji nego kod invertibrata (naročito je to slučaj kod viših vertebrata). Na primjer, kod ovih u SRH se diferenciraju serije imunokompetentnih ćelija. Takode antitijela rastu u svojoj kompleksnosti i raznolikosti. Stereotipi antimikrobske odbrane kod viših vertebrata nastaju putem starih lanaca (prva dva), kao i putem novih (posljednji lanci). Kao stare puteve mi nalazimo diferencijaciju imunokompetentnih ćelija na unutrašnjosti mezenhimatoznih formacija. Odavde leukocitarni elementi (monociti, limfociti i granulociti) prolaze u krvotok. Ali borba protiv klica odigrava se u mezenhimatoznoj stromi (novi put) odmah u početku i, samo ako virulencija klica nije znatno smanjena, one tada dospijevaju u krvotok. Štaviše, antitijela se javljaju i učestvuju u ovoj odbrani gotovo odmah poslije borbe koja se odigrava u stromi ili u mezenhimatoznim organima SRH i ovdje — kod vertebrata — klice koje prodiru u digestivni trakt bivaju takode razorene. Štaviše, digestivne rese takoder su retikularne prirode. Ovdje se naročito diferenciraju limfociti i histiomonociti koji padajući u lumen probavnoga trakta pridonose smanjivanju virulencije klica.

5. Lanac stereotipa odbrane koji se nadovezuje kod vertebrata (stromalna reakcija) mogao bi se interpretirati kao novo efikasno sredstvo odbrane žljezdanog epitela. Ove su kod viših vertebrata mnogo diferencijalnije nego kod invertibrata i većina ih gubi sposobnost bakteriostaze i bakteriolize.

Autor je mišljenja da dinamični stereotipi imaju i morfofunkcionalni izraz i filogenetsku evoluciju.

6. Autor ukazuje da je čak i u slučaju inflamatornih procesa redoslijed reakcija uvijek isti i da pokazuje stereotipni karakter. Ali u svakom slučaju, različite reakcije, zainteresovane ćelije i intenzitet procesa reakcije odigraće se zavisno od prodrlih klica, njihovog broja, otpora organizma itd. Terapeutskim sredstvima mi možemo da inhibiramo deklanširanje izvjesnih prstenova inflamatornog stereotipa.

7. Poređenje dinamičnih stereotipa koje su izgradili fiziolozi i bioloških morfofunkcionalnih stereotipa pokazuje veliku sličnost, ali takođe i razlike između njih. Prvi se deklanširaju samo jednim uslovnim uzrokovračem, a drugi množinom; u slučajevima dinamičkih stereotipa ovi pokazuju izvjesnu rigidnost, dok su morfofunkcionalni stereotipi, biološki, mnogo kompleksniji i imaju sposobnost da dodaju, ili eliminišu, ne samo početni lanac i finalni, nego takođe mogu da eliminišu i promijene intermedijarne lance, što dosada nije uspjelo da se učini sa dinamičnim stereotipima. Modifikacija inflamatornih stereotipa je dokaz za ovo.

8. Autor je izložio rad svojih saradnika koji su takođe izučavali problem kondicionalnog imuniteta, problem koji je protivvrječan i na polju samih neurofiziologa. Pri tom je dokazana realnost kondicionalnog imuniteta, u najmanju ruku za izvjesne partije procesa diferencijacije serija imunokompetentnih ćelija u organima SRH.

Uslovni imunitet proizlazi iz radne hipoteze autorove o dinamičnim stereotipima imuniteta a ovi imaju mnogo crta morfofunkcionalnih stereotipa antimikrobske odbrane. Na osnovu autorovih iskustava proizlazi da nervni sistem upravlja reakcijama proliferacije i diferencijacije ćelija isto tako kao i prelaskom u krv antitijela koja stvaraju serije imunokompetentnih organa SRH.



BIBLIOGRAPHIE

1. Ado A. D.: Invățătura lui I. P. Pavlov și imunologia modernă. E. S. P. L. S. București, 1953, p. 138.
2. Ado A. D., Ishimova L. M., Medunicin N. Y.: Ma Bao Li et Kha-Chiu Tsao. On the nervous and humoral regulation of antibody formation. »Mechanism of Antibody Formation«, Prague, 1962. Publishing House of the Tsekoslovak Academy of Sciences.
3. Askonas B. A., White R. G.: Sites of antibody production in the guinea pig. Brit. J. Exptl. Path. 1956, 37, p. 61—76.
4. Balan Marioara, Gheorghiu Toni: Răspunsul morfocitologic al limfoganglionului mezenteric în cursul reflexului condiționat imunobiologic (sous presse).
5. Balan Marioara, Gheorghiu Toni: Reacțiile splinei în cursul reflexului condiționat imunobiologic. (sous presse).
6. Barbărasă Cecilia, Oprișor Maria, Ispas Mihai: Răspunsul morfocitologic al limfoganglionului axilar în cursul reflexului condiționat imunobiologic. (sous presse).

7. Benetato Gr.: Le mécanisme nerveux central de la réaction leucocytaire et phagocytaire. *Journal de physiologie*, 1955, 2, p. 391.
8. Benetato Gr., Baciú J.: Rolul scoarței în activitatea sistemului fagocitar mobil și mobilizarea anticorpilor. *Studii și Cerc. Șt. Ac. R. P. R.*, 1952, III, p. 266.
9. Berezhnaya N. M.: *Osnovi imuniteta*, 1956.
10. Berezhnaya N. M.: On some non specific mechanisms accompanying antibody formation. Dans »Mechanisms of antibody formation«. Prague, 1962.
11. Berman L.: The immunologically competent cell system. *Blood*, 1963, XXI, 2, p. 246.
12. Brachet A., Dalcq A., Gérard P.: *Traité d'embryologie des vertébrés*. Ed. Masson Paris, 1935.
13. Brătianu Alice, Teodoru Ana: Modificările citologice ale limfoganglionului inghinal de la șobolanul alb în cursul răspunsului imunologic secundar. (sous presse).
14. Braunsteiner H.: Die Plasmazelle. Dans »Physiologie und Physiopathologie der weissen Blutzellen«. G. Thieme, Stuttgart, 1959, p. 284—298.
15. Brien P.: *Embranch. des Tuniciers*. *Traité de Zoologie*, P. P. Grassé. Ed. Masson, Paris, 1948, XI, p.
16. Brücher H.: Die Monocyten. Dans »Physiologie und Physiopathologie der weissen Blutzellen«, p. 96—117.
17. Burnet F. M.: The new approach to immunology. *New Engl. J. of Medicine*, 1961, V. 246, 1, p. 24.
18. Canetti G.: *Amer. Rev. Tuberc.* 1956, vol. 74, nr. 2, p. 13.
19. Cernuh A. M.: In »Zabolevanie, lecenie i vizdorovlenie«. Izd. A. M. N., Moscova, 1952.
20. Dale H.: *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 1950, vol. 50, p. 1017.
21. Delage Y., Goldsmith M.: *La parthénogenèse naturelle et expérimentale*. Ed. Flammarion, Paris, 1913.
22. Dimitriu Carmen: Răspunsul morfocitologic al limfoganglionului cervical în cursul reflexului condiționat imunobiologic. (sous presse).
23. Djmuhadze A. P., Djeiranișvili A. I., Dosicev I.: Rolul reflexelor condiționate în elaborarea anticorpilor.
24. Dolin A. O., Krilov V. N., Lukianenko V. I., Flerov B. A.: Noviiie eksperimentalniie danniiie po uslovno reflectornomum bosproizvedeniü i podaleniu immunnih i allergiceskih reakții. *Jurnal V. n.* 1960, d. V. X, nr. 6, p. 832—841.
25. Ehrich E. W., Drabkin L. D., David M. D., Forman C.: Nucleic acids and the production of antibody by plasmacells. *J. exp. med.*, 1959, V. 20, p. 157.
26. Eskenasy A.I.: *Ftiziologia*, 1957, nr. 3, p. 256.
27. Eskenasy A.I.: *Ftiziologia*, 1961, nr. 6. p. 541.
28. Eskenasy A.I., Nicolescu P.: *Probleme de tuberculoză*, 1962, vol. III, p. 39.
29. Evans H. M., Swezy O.: *Mem. of. the Univ. of California*, 1931, vol. 9, 3, p. 119—185.
30. Fagraeus A.: *Acta med. scand.* 1948, suppl. 204.

31. Fagraeus A.: Acta haemat., 1958, V. 20, p. 1.
32. Fichtelius K. E.: Neuere Untersuchungen zum Verstandnis der Lymphocytenfunktion. Schw. Med. Wschr. 1961, 4, p. 1181—1186.
33. Frankstein S. I.: Reflexele organului lezat. E. S. P. L. S. București, 1954.
34. Fresen O.: In. Reticuloendothelial structure and function. J. Heller, ed. Ronald Press. N. Y. 1960, p. 1—23.
35. Gardner L. V.: Amer. Rev. Tuberc. 1934, V. 29, p. 1.
36. Gye W. E., Purdy W. Y.: Brit. j. exptl. Path., 1924, V. 5, p. 238.
37. Huebschmann P., Arnold P.: Virchows Arch. path. Anat., 1924, V. 249, nr. 2, p. 165.
38. Igonin A. M.: Celulele plasmatice. Arhiv patologhii. 1962, V. 24, p. 31.
39. Ilienکو V. I., Kovaleva S. A.: Ob uslovno reflectornoi reguliații reakții imuniteta. Journ. microb., epid., i imunobiol, 1960, nr. 7, p. 108—113.
40. La Via M., Fitch W., Gunderson H., Wissler W.: The relation of antibody formation to reticuloendothelial structure and function. Dans »Reticuloendothelial structure and function«. J. Heller ed. Ronald Press N. Y., 1960, p. 45—65.
41. Lennert K.: Lymphknoten. Diagnostik in Schnitt und Austrich. Springer Berlin, 1961, p. 1—141.
42. Loeb J.: La fécondation biochimique. Ed. Flammarion. Paris, 1911.
43. Lucinescu E., Cavalli G. F.: Arch. ital. Chir. 1936, v. 42, p. 581.
44. Lukianenko V. I.: Problema reglării reflex-condiționate a reacțiilor imunobiologice. Analele romino-sovietice, Biologie, 1961, nr. 6, p. 93.
45. Marshall A. H.: An outline of the cytology and pathology of the reticular tissue. Ed. Oliver and Boyd London, 1956, p. 56, 91—130.
46. Mârza V. D.: Relațiile dintre vechi și nou în cursul evoluției filogenetice și ontogenetice a animalelor. a) — St. și Cerc. Șt. Acad. R. P. R. Filiala Iași, Medicină, 1959. Fasc. 1, p. 2—30. b) — Morfologia normală și patologică, 1960, nr. 1.
47. Mârza V. D., Teleman Gh., Melania Teleman: Problema regenerării ovarului adult și aspectele sale microscopice. Rev. Med. Chir. Iași, 1959, nr. 4, p. 953—966.
48. Mârza V. D., Repciuc E., Eskenasy Al.: Biomorfologia țesutului conjunctiv în procesele de apărare antiinfecțioasă. Ipoteza stereotipurilor morfofuncționale. Morfologia normală și patologică, 1962, nr. 4, p. 337—361.
49. Mârza V. D., Eskenasy Al.: Teoria lui A. A. Maximov asupra rezervei mezenchimale la mamiferele adulte. Revista de Citologie a Acad. R. P. R. 1964, nr. 1, p. 1.
50. Mârza—Volosievici Lucia, Balan Marioara, Dimitriu Carmen, Gheorghiu Toni, Barbărasă Cecilia: Tipurile de sistem nervos la șobolani. (sous presse).
51. Mârza—Volosievici Lucia, Balan Marioara, Dimitriu Carmen, Gheorghiu Toni, Barbărasă Cecilia, Foișor Paraschiva, Dombrovski Claudia: Caracteristicile reacției serologice reflexcondiționate în raport cu tipul de sistem nervos la șobolani. (sous presse).
52. Maximov A. A.: J. infect. Dis. 1924, V. 34, p. 549.

53. Mc Gregor D., Gowans J.: The antibody response of rats depleted of lymphocytes by chronic drainage from the thoracic duct. *J. exper. Path.* 1963, V. 117, nr. 2, p. 303—320.
54. Mc Master Ph.: Antibody formation. Dans »The Cell« J. Brachet A. Mirsky ed. Academic Press London, 1961, vol. V, part. 2, pag. 325—391.
55. Mecinikov I. I.: Opere alese de biologie. Ed. Acad. R. P. R. București, 1950.
56. Menkin V.: Dynamic of inflammation Ed. MacMillan Comp. N. Y. 1940.
57. Metalnikov S., Chorine V.: Les réflexes conditionnels et la formule leucocytaire. *C. R. Soc. Biol. Paris*, 1929, Nr. 1, p. 17.
58. Metalnikov S., Chorine V.: *C. R. Soc. Biol. Paris*, 1929. Nr. 3, p. 672.
59. Monaenkov A. M.: *J. M. E. I.* 1954, nr. 11, p. 107.
60. Niculescu Marioara, Bogdan Fl., Ispas M., Maria Macovei: Modificările adenogramei în răspunsul imunologic secundar elaborat prin metoda reflexelor condiționale. (sous presse).
61. Niculescu Marioara, Opreșor Maria, Bogdan Fl., Maria Macovei: Reacțiile hemmedulei în cursul imunizării și a elaborării pe cale reflex-condiționată a anticorpilor antitifoparatifici la șobolani. (sous presse).
62. Pavlov I. P.: Opere alese. Ed. Acad. R. P. R., 1952, ed. II-a.
63. Rapaport I. L.: *Arh. Patol.* 1957, nr. 2, p. 3.
64. Rapaport I. L.: Principiile imunomorfologiei experimentale și clinice. *Vest. Acad. Med. Nauk.* 1963, nr. 7, p. 3.
65. Repciuc E.: Lucrările sesiunii științifice. Secția șt. med. Acad. R. P. R., 1954, p. 633.
66. Robineaux R., Pinet J.: An in vitro study of some mechanism of antigen uptake by cells. Symposium Ciba »Cellular Immunity«, 1960, pag. 5—45.
67. Sacerdotti L., Frattin G.: *Virchows Arch. path. Anat.* 1902, vol. 168, p. 431.
68. Schade H.: *Die Molekularpathologie der Entzündung.* Steinkopff Verlag, Leipzig, 1935.
69. Selye H.: *The mechanism of inflammation.* Montreal Univ. 1953.
70. Smidt G. A.: *Embriologia animalelor.* Ed. agrosilvică, București, 1955.
71. Smirnova M. F., Iarcenko T. F., Nekrasevici N. I.: »Contribuții la studiul posibilității de elaborare a anticorpilor la iepuri prin metoda reflexelor condiționate. Probleme de microbiologie, 1959, nr. 1, p. 62.
72. Sorokin E.: The cellular uptake of antigens and their intracellular fate. Dans »Mechanisms of Antibody Formation«, Prague, 1962.
73. Speranski A. D.: Baze experimentale pentru teoria medicinei. Editura de Stat București, 1949.
74. Stavitsky A.: In vitro studies of the antibody response. *Advances in Immunology.* Academic Press N. J. 1961, vol. I, p. 211—255.
75. Strukov A. J.: Morfologia generală a proceselor imunologice în experiență și clinică. *Vest. Acad. Med. Nauk SSSR*, 1963, Nr. 11, p. 13.
76. Strutovskaia A. A.: *Jurnal v. n. d.*, 1953, III, p. 2.

77. Taliaferro W. H., Taliaferro Lucy Graves: Aminoacid incorporation into precipitin at different stages in the secondary response to bovine serum albumin. J. Inf. dis. 1957, V. 101, p. 252—273.
78. Weygle W. O.: Secondary and nonspecific anamnestic responses. Mechanism of antibody formation. Prague, 1962, pag. 283—295.
79. Wilson W. L., Heilbrunn L. V.: Biol. Bull., 1951, vol. 103, p. 139.
80. Zdrodovsky P. F.: Bazele celulare și reglarea neurohormonală a imunogenezei. Analele Romîno-Sovietice, Medicină. 1961, Nr. 5, p. 39.
81. Zilber L. A.: Bazele imunologiei. Ed. medicală București, 1959, p. 396—410.



N. JANCSÓ

DIE ROLLE DER SENSIBLEN NERVEN IM MECHANISMUS ENTZÜNDLICHER HAUTREAKTIONEN

(Primljeno na sjednici Odjeljenja medicinskih nauka održanoj 13. IV 1965. g.)

Die neuere Literatur leugnet zwar nicht, dass nervöse Faktoren im Mechanismus der Entzündung eine gewisse Rolle spielen, doch wird im allgemeinen dem interessanten Problem der neurogenen Entzündungsreaktionen überraschend wenig Aufmerksamkeit geschenkt. In zusammenfassenden Darstellungen findet man meist nur spärliche Hinweise auf diese Fragen. So berührt z. B. das Kapitel über die Pharmakologie der Haut in dem in 1961 erschienenen Band der Annual Review of Pharmacology das Problem mit einem einzigen Satz: »Some substances, e. g. capsaicin and camphor, stimulate certain sensory nerve endings; this may have something to do with their rubefacient activity« (Herxheimer, 1961).

Dieser Mangel an Interesse ist recht auffallend, nachdem das Problem des Auslösungsmechanismus neurogener Entzündungen in offensichtlich engem Zusammenhang steht mit grundlegend wichtigen Fragen, die sich auf die Funktion der peripheren sensiblen Nervenendigungen beziehen.

Neurogene Entzündungssymptome werden heute immer mit einem Axonreflex-Vorgang in Verbindung gebracht. Auf Grund unserer seit mehreren Jahren fortgesetzten experimentellen Untersuchungen sind wir zu der Überzeugung gelangt, dass in der entzündlichen Reaktion auch nervöse Mechanismen eine Rolle spielen, die nicht auf einen Axonreflex beruhen (Jancsó und Jancsó Gábor 1963, Jancsó 1964). Darüber hinaus weisen unsere Untersuchungen entschieden darauf hin, dass die Theorie des entzündlichen Axonreflexes in ihrer heutigen Form mit den erforschten Tatsachen nicht in Übereinstimmung gebracht werden kann und einer gründlichen Revision bedarf. Aus den Ergebnissen unserer Untersuchungen geht überhaupt klar hervor, dass nervöse Mechanismen in der Entzündung bei Mensch und Tier eine weit grössere Rolle spielen, als ihnen im allgemeinen zugemutet wird.

Wir haben in der letzten Zeit unsere Tierversuche mit neueren Experimenten an der menschlichen Haut ergänzt. In meinem Vortrag

möchte ich das Problem der neurogenen Entzündung hauptsächlich auf Grund dieser, an der menschlichen Haut ausgeführten Untersuchungen erörtern.

1. ENTZÜNDUNGSERREGENDE VERBINDUNGEN, DIE AUF NERVÖSEM WEGE WIRKEN. VERHINDERUNG DES ENTZÜNDUNGSEFFEKTES DURCH DENERVATION

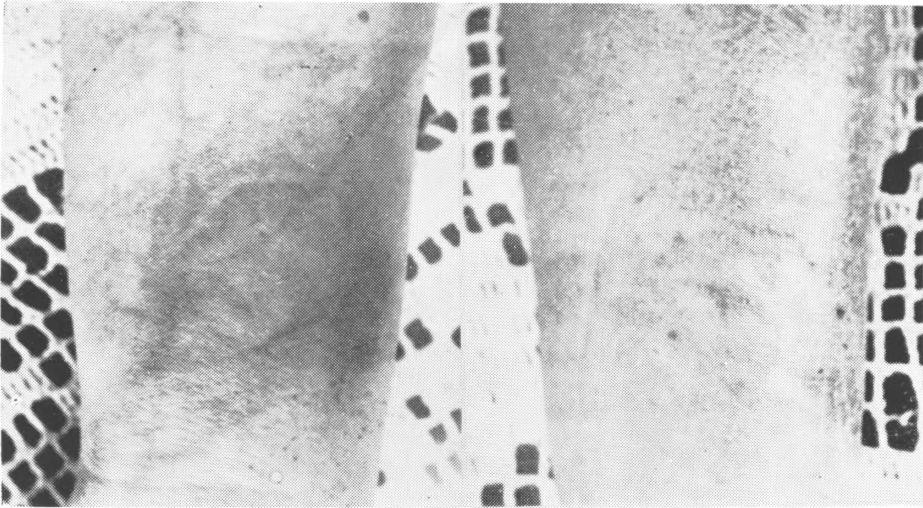
In Versuchen an Ratten und Meerschweinchen haben wir schon vor Jahren den Nachweis erbracht, dass es zahlreiche entzündungserregende Substanzen gibt, die ihren Entzündungseffekt einzig und allein durch die Reizung sensibler Rezeptoren auslösen.

Eine solche rein neurogene Form der Entzündung konnten wir bei einer grossen Gruppe säureamidartiger Verbindungen feststellen die auch dadurch charakterisiert werden können, dass sie einen scharfen, brennenden Geschmack haben und verschiedene sensible Nervenendigungen — vor allem die Wärme- und Schmerzrezeptoren — heftig reizen. Ein wohlbekannter Vertreter dieser chemischen Gruppe ist das Capsaicin, der scharfschmeckende Bestandteil des Paprikas; es ist das Vanillylamid der 8-Methyl-6-nonensäure. Eine starke Reizwirkung und entzündungserregende Wirkung haben auch zahlreiche synthetische Säureamide, z. B. Kondensationsprodukte aus Vanillylamin und höheren Fettsäurehomologen.

Die neurogene Natur der entzündlichen Wirkung liess sich in Denervationsexperimenten an Ratten sehr schön nachweisen. Wir haben z. B. den Ramus ophthalmicus des Trigemini mit Diathermienadel unilateral zerstört. Nach Degeneration des Nerven, d. h. einige Tage nach der Operation wurde eine Capsaicinlösung, oder die Lösung eines synthetischen Capsaicinderivates, in beide Augen geträufelt. Im intakten Auge verursachte das Reizmittel Hyperämie und ein hochgradiges Bindehautödem, im denervierten Auge dagegen blieb die Entzündung vollständig aus. Der Unterschied liess sich besonders schön demonstrieren, wenn den Tieren zur Sichtbarmachung der Entzündungsreaktion vorher intravenös Evansblau eingespritzt wurde. Die innervierte Bindehaut nahm bald eine tiefblaue Farbe an, die denervierte aber blieb völlig ungefärbt. Übereinstimmend konnte gezeigt werden, dass nach Durchtrennung des N. saphenus in der denervierten Hautregion die Blaufärbung (d. h. die entzündliche Reaktion) nach Bepinselung der Pfoten mit Xylol oder 5%igen Senföl gänzlich ausbleibt. Nur nach forcierter Behandlung mit dem Reizmittel beobachtet man eventuell eine verspätete Blaufärbung des denervierten Gebietes. Diese chemisch ganz andersartigen Reizmittel wirken also ebenfalls vorwiegend neurogen.

Ein ganz anderes Resultat erhielten wir, wenn wir die Reizmittel kurze Zeit nach dem operativen Eingriff, z. B. innerhalb von 10 Stunden, appliziert haben, d. h. zu einem Zeitpunkt wenn der Nerv noch sicher nicht degeneriert ist. In diesem Fall wurde die Ausbildung der Entzündung absolut nicht gehemmt.

Neuerdings haben wir ähnliche Versuche auch an der normalen und denervierten menschlichen Haut ausgeführt. Die entzündliche Wirkung des Capsaicins haben wir in der Weise studiert, dass wir von einer sehr scharfen Paprikafrucht ein Stückchen ausschnitten und dieses, mit

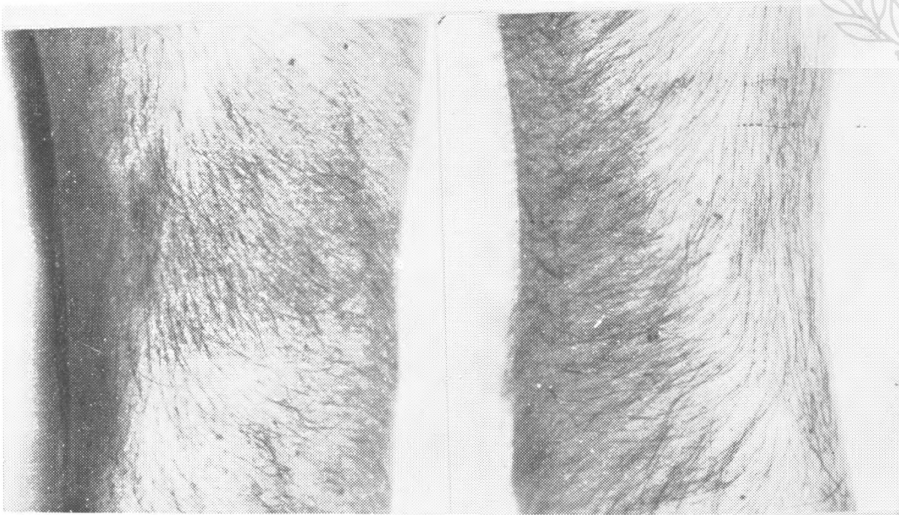


a

b

Abb. 1.

Wirkung des Capsaicins auf die normale (a) und traumatisch
denervierte (b) Haut. (Patientin A. M.)



a

b

Abb. 2.

Wirkung von Capsaicin auf die normale (a) und denervierte (b) Haut.
(Patient S. V.)

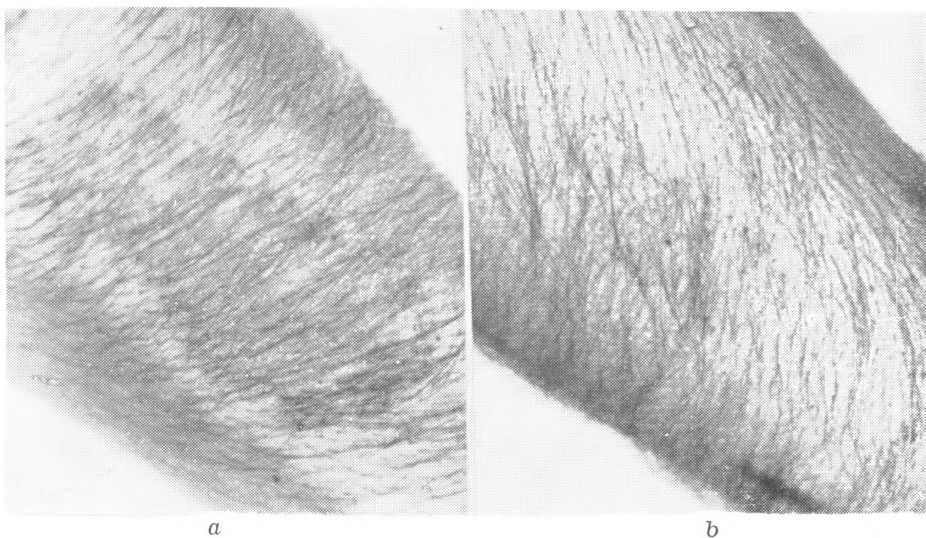


Abb. 3.
 Wirkung von Xylol auf die normale (a) und denervierte (b) Haut.
 (Patient S. V.). Die Entzündungsreaktion wurde durch Auftragung
 eines xyloldurchtränkten Fliesspapierstreifens ausgelöst.

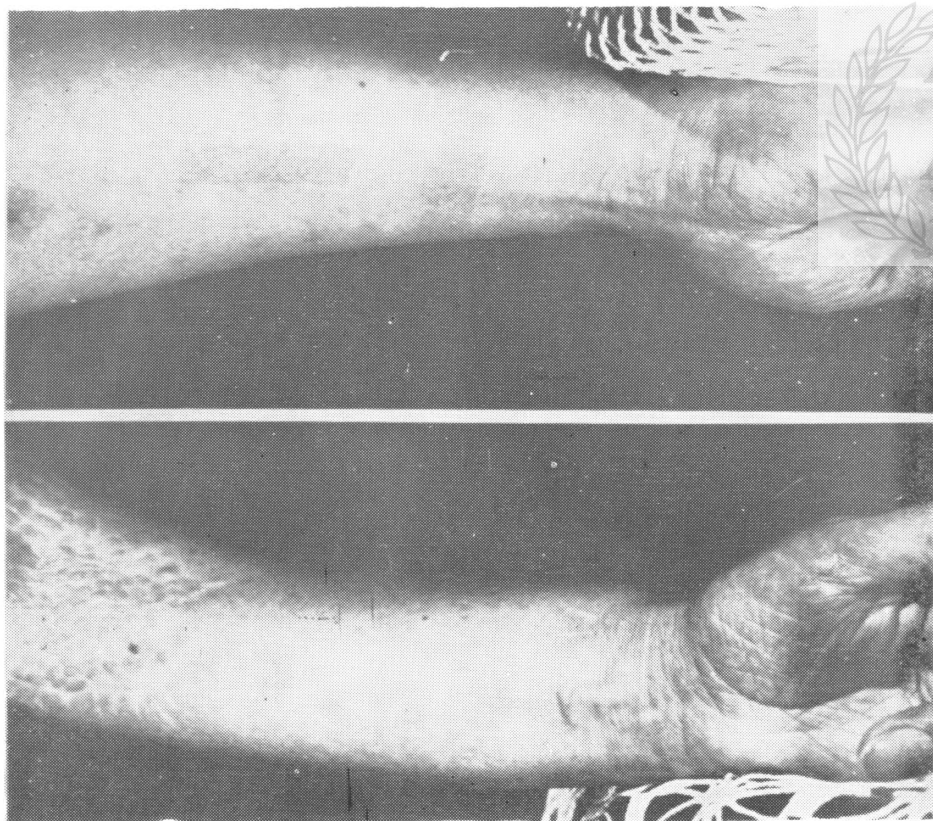


Abb. 4.
 Wirkung des Senföls auf die normal innervierte (a) und denervierte (b) Haut.
 (Patientin A. M.). Der Fliesspapierstreifen wurde mit einer 10%-igen Lösung
 von Allylsenföl in Paraffinöl durchtränkt.

der inneren Fläche nach unten, auf der Haut mit einer Bandage fixierten. So entwickelt sich nach einem Kontakt von 30—40 Minuten eine intensive entzündliche Reaktion. Nach unseren Erfahrungen ist dieses Verfahren zweckmässiger, als die Anwendung einer Capsaicinsalbe.

Bei der 43 jährigen Patientin A. M., die eine Nervenverletzung vor 7 Jahren erlitt, erwies sich die Haut der volaren Oberfläche des Unterarms bei der Prüfung mit Nadelstichen als vollkommen schmerzempfindlich. Auf eine unempfindliche Stelle wurde ein rundes Paprikastückchen appliziert und gleichzeitig ein anderes, aus derselben Paprikafrucht, auf eine entsprechende Hautstelle des intakten Armes. Nach 30 Minuten wurde der Reiz entfernt und die Haut mit Seifenwasser abgewaschen. Es konnte folgendes festgestellt werden (Abb. 1): die normale Haut reagierte im Kontaktbezirk mit einer intensiven Rötung und leichtem Ödem. Rings um diese zentrale Reaktion konnte ein breiter, unregelmässig konturierter, roter Hof wahrgenommen werden. Auf der denervierten Haut blieb demgegenüber die ganze komplexe Entzündungsreaktion vollständig aus.

Der andere Patient, der 20 jährige S. V., erlitt vor einem Jahr einen Verkehrsunfall. Auf der rechten Seite war ein breiter, dorsolateraler Hautstreifen am Ober- und Unterarm völlig schmerzempfindlich. Abb. 2 zeigt die Hautreaktionen, die wir nach der 30 Minuten dauernden Applikation von runden Paprikastückchen beobachtet haben. Auf der intakten Haut konnte eine intensive zentrale Hyperämie und ein breiter, unregelmässig begrenzter roter Hof gesichtet werden, auf der denervierten Haut fehlte wiederum jede entzündliche Reaktion.

Die Entwicklung der entzündlichen Capsaicinreaktion ist immer an das Auftreten einer ausgesprochenen brennenden Empfindung an der Anwendungsstelle gebunden. Am verletzten Arm bleibt natürlich diese Empfindung vollkommen aus.

In zwei—drei Stunden verschwindet die ganze Entzündungsreaktion vollständig, die zentrale Hyperämie im Kontaktbezirk bleibt aber immer länger bestehen als der rote Hof. Zuletzt sieht man also nur eine dem Paprikastückchen entsprechend gestaltete Erythem-Figur ohne Hof. Schon diese Beobachtung weist daraufhin, dass die beiden Teilreaktionen auf verschiedenen Auslösungsmechanismen beruhen.

Diese Beobachtungen zeigen also sehr klar, dass das Capsaicin seinen Entzündungseffekt auch beim Menschen auf rein nervösem Wege, offenbar durch Reizung sensibler Rezeptoren auslöst.

Ein grundsätzlich gleiches Resultat ergaben Experimente mit bestimmten stark reizenden, nicht säureamidartigen Verbindungen, z. B. mit Senföl oder Xylol. An der Kontaktstelle wurde oft auch in der denervierten Haut eine schwache Reaktion beobachtet, aber ein gewaltiger Unterschied war stets vorhanden. Der rote Hof fehlte immer auf der denervierten Haut, und der Kontaktbezirk war niemals ödematös und wenn überhaupt, nur leicht hyperämisch. Diese Reizstoffe haben also auch nicht-nervöse Gewebsangriffspunkte, aber der Wirkungsmechanismus ist, ebenso wie bei der Ratte, ganz überwiegend neurogen. Abb. 3 zeigt die Hautreaktionen nach der 10 Minuten dauernden Einwirkung eines xyloldurchtränkten Löschpapierstreifens bei Versuchsperson S. V.;

Abb. 4 zeigt einen ähnlichen Versuch bei Versuchsperson A. M., wobei der Löschpapierstreifen mit 10%-igem Senföl befeuchtet und 10 Min. lang auf der Haut gelassen wurde.

2. KRITIK DER KLASSISCHEN AXONREFLEXTHEORIE

Wie sollen wir uns nun den Mechanismus dieser neurogenen Entzündungsreaktionen vorstellen?

Auf Grund der bekannten Untersuchungen von Bayliss (1901), Bruce (1910), Lewis (1927) und Krogh (1929) wird man hier wohl zunächst an einen Axonreflexvorgang denken.

Nach den oft zitierten Angaben von Bruce (1910) wird die durch Senfölinstillation bewirkte Hyperämie und Chemose des Kaninchenauges durch vorherige lokale Anästhesie mit Cocain oder Alynin verhindert. Wird das Ganglion Gasseri zerstört, so verläuft, die Entzündung in der üblichen Weise, falls das Öl kurz nach dem chirurgischen Eingriff appliziert wird. Wird das Senföl aber nach erfolgter Degeneration des Trigeminalganglions eingeträufelt, so bleiben die Entzündungssymptome aus. Analoge Beobachtungen mit Senföl wurden auch an der Haut der Katze (Bruce 1913) und des Menschen (Breslauer 1919) gemacht.

Schon Bruce (1910, 1913) erklärte seine Befunde auf Grund der Axonreflextheorie und der Axonreflexvorgang ist auch in der neueren Literatur der einzige Mechanismus, der für die Erklärung neurogener Entzündungserscheinungen herangezogen wird (vgl. Keele 1964).

Nach Th. Lewis (1927, s. auch Lewis und Grant, ferner Chapman und Mitarb. 1961) ist bei der dreifachen Hautreaktion (triple response) der rote Hof (flare) ebenfalls durch einen Axonreflex bedingt.

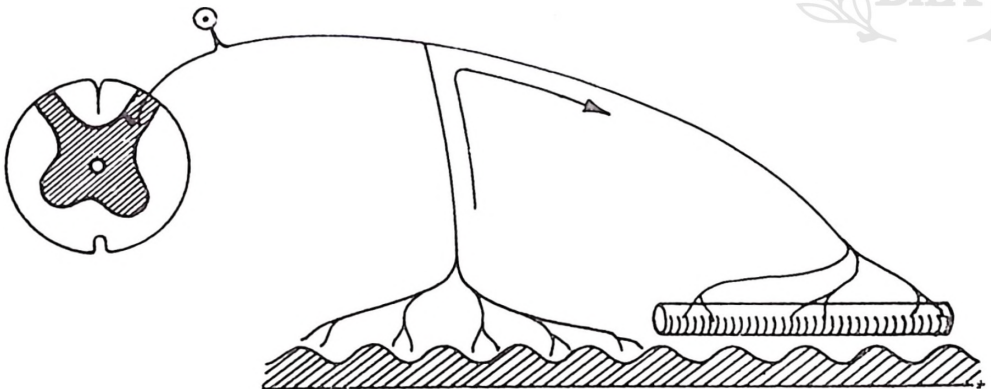


Abb. 5.

Man stellt sich heute diesen entzündlichen Axonreflex in folgender Weise vor (Abb. 5): Es wird angenommen, dass die sensiblen Nerven neben den zu den Hautrezeptoren ziehenden Fasern auch kollaterale Zweige aussenden, die zu den benachbarten Arteriolen gehen und diese vasodilatatorisch innervieren. Wenn nun die sensiblen Rezeptoren durch einen Hautreiz in Erregung versetzt werden, so werden durch die antidrom fortgeleiteten Nervenimpulse auch die kollateralen Gefässendigung-

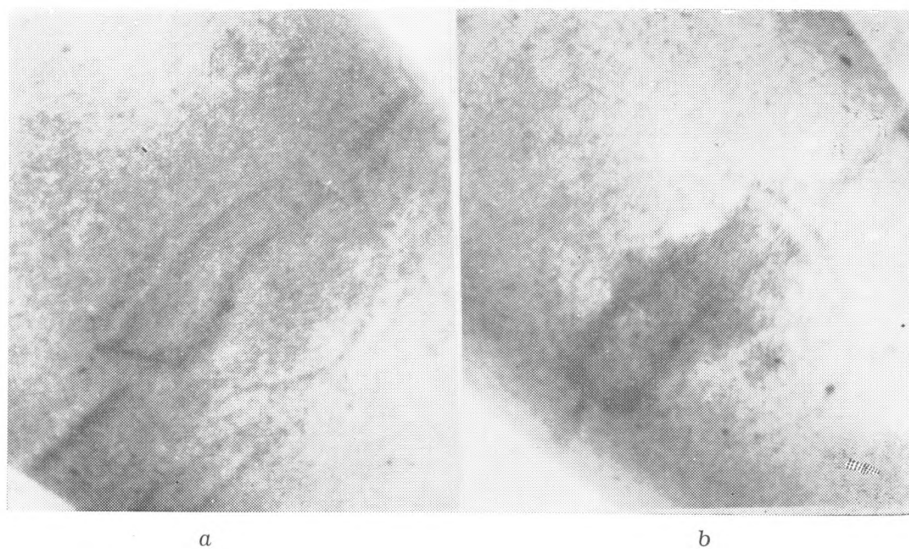


Abb. 6.

Wirkung einer lokalen Anästhesie auf die neurogene Entzündungsreaktion. a = Bild der normalen Hautreaktion nach Applikation eines Paprika-stückchens. b = Bild der kontralateralen Hautreaktion über einer mit Lidocain (1,5% anästhetisierten Stelle. (Versuchsperson E. O.) Es wird lediglich der Axonreflexhof zum Verschwinden gebracht.

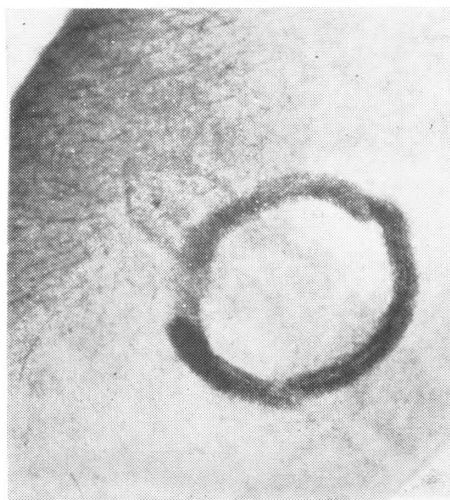


Abb. 7.

Wirkung der Lokalanästhesie (Lidocain 1,5%) auf die die capsaicinbedingte entzündliche Hautreaktion. Im anästhetischen Bezirk fehlt der hyperämische Hof, ausserhalb desselben ist er deutlich sichtbar. Das Erythem an der Kontaktstelle wird nicht beeinflusst. (Versuchsperson A. J.)

gen aktiviert und zur Abgabe einer vasoaktiven Mediatorsubstanz veranlasst, die ihrerseits die Gefässerweiterung herbeiführt.

Können nun auch unsere eigenen Beobachtungen mit einem derartigen Axonreflexmechanismus erklärt werden?

Die entzündliche Wirkung des Capsaicins in der menschlichen Haut wird durch Degeneration des sensiblen Nerven in der Tat vollständig verhindert und auch die Wirkung des Xylols und Senföls weitgehend gehemmt. Den Einfluss einer *frischen* Nervendurchtrennung haben wir zwar nicht untersucht, aber auf Grund unserer Tierversuche darf man wohl annehmen, dass dadurch die Entwicklung der Entzündungsreaktion nicht beeinträchtigt wird. Versuche aber, in denen wir den Einfluss einer Lokalanästhesie geprüft haben, zeigten mit aller Deutlichkeit, dass diese Entzündungsreaktionen der menschlichen Haut mit einem Axonreflex nicht restlos erklärt werden können.

3. DIE WIRKUNG LOKALANÄSTHETISCHER MITTEL AUF DIE ENTZÜNDUNG

Wir haben bei mehreren Versuchspersonen zunächst 1.5 ml einer 1,5%-igen Lidocainlösung am Unterarm ganz oberflächlich subkutan eingespritzt. Nach etwa 10 Minuten verschwand die anfängliche leichte Rötung und die Haut wurde an einer runden Stelle von etwa 2.5 cm Durchmesser vollständig unempfindlich. Nun wurde ein längliches Paprikastückchen quer auf diese Stelle gelegt und dort auf 30 Minuten fixiert. Zur Kontrolle wurde auf eine entsprechende symmetrische Hautstelle derselbe Reiz ohne Lokalanästhesie appliziert.

Das Resultat war recht interessant (Abb. 6). Die intensive Rötung und leichte ödematöse Schwellung im Kontaktbezirk wurde durch die Lokalanästhesie nicht verhindert, ja nicht einmal gehemmt. Die Ausbildung des roten Hofes blieb dagegen im anästhetischen Bezirk vollständig aus. Ein Vergleich mit dem Kontrollbild enthüllt den charakteristischen Unterschied. Abb. 7 zeigt einen anderen Versuch; auf dieser Aufnahme ist klar ersichtlich, dass der rote Hof ausserhalb des anästhetischen Bezirkes zur Entwicklung kommt, innerhalb desselben dagegen vollständig fehlt.

Das gleiche Resultat ergaben Versuche in denen ein mit verdünntem Senföl getränkter Löschpapierstreifen auf die anästhetische Haut appliziert wurde: das Erythem an der Kontaktstelle wurde nicht gehemmt, der rote Hof trat aber nicht in Erscheinung.

Aus diesen Versuchen geht klar hervor, dass die Reaktion an der Kontaktstelle bzw. der hyperämische Hof durch lokale Anästhesie unterschiedlich beeinflusst werden, sie können daher nicht durch einen und denselben Mechanismus bedingt sein. Der Hof ist offensichtlich mit dem »flare« von T. H. Lewis identisch. Derselbe wird zweifellos durch einen Axonreflex bedingt und wird dementsprechend durch Aufhebung der Nervenleitung vollständig verhindert. Die entzündliche Gefässreaktion an der Kontaktstelle kann dagegen auf Grund der geläufigen Vorstellungen kaum erklärt werden. Ein Axonreflex kommt hier nicht in Frage, nachdem diese Teilreaktion durch lokale Anästhesie nicht aufgehoben wird. Wir stehen hier der interessantesten, paradoxen Tatsache gegenüber, dass eine von einem nervösen Vorgang abhängige Erscheinung durch Lokalanästhesie nicht beeinflusst wird.

Wir haben vor kurzem eine neue Theorie über die Funktion der chemosensiblen Nervenendigungen und über die Wirkungsweise der Reizstoffe aufgestellt, die auch diese Beobachtungen zufriedenstellend erklären könnte (Jancsó und Jancsó—Gábor 1963, Jancsó 1964).

Die klassische Konzeption ging von der Annahme aus, dass die neurogene Vasodilatation durch besondere arterioläre Endigungen der sensiblen Nerven bewerkstelligt wird, die durch rückläufige Nervenimpulse aktiviert werden. Wir selbst nehmen demgegenüber an (Abb. 8 A),

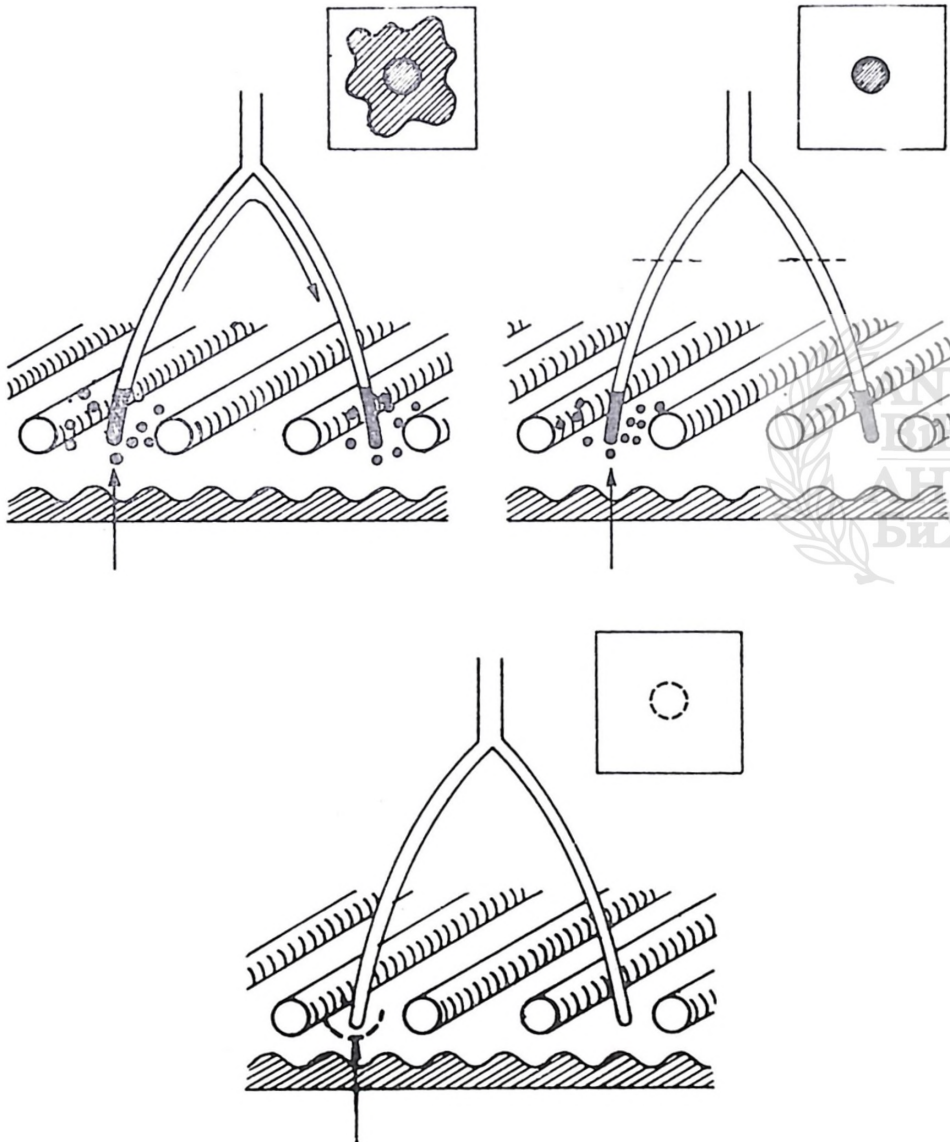


Abb. 8.

dass alle Endigungen des sensiblen Nerves afferenten Charakter haben und eine sensible Rezeptorfunktion ausüben. Die Annahme von besonderen vasculären Endigungen ist, unserer Ansicht nach, unbewiesen und überflüssig. Es ist der sensible Rezeptor selber, der die Mediatorsubstanz produziert und abgibt. Der Mediator, der offensichtlich ziemlich stabil ist, breitet sich durch Diffusion im Gewebe aus und gelangt so an seine vasculären Angriffspunkte.

Die Wirkung eines Reizstoffes (z. B. des Capsaicins) stellen wir uns folgendermassen vor: Der Reizstoff setzt aus den chemosensiblen Schmerzrezeptoren mit denen er in direkte Berührung kommt, durch orthodrome Reizung Mediatorsubstanz frei. Hierdurch entsteht die Hyperämie und die ödematöse Schwellung am unmittelbaren Angriffsort. Gleichzeitig werden aber Nervenimpulse durch den Axonreflexbogen rückläufig zu fernliegenden kollateralen Rezeptorendigungen weiter geleitet, die dadurch ebenfalls aktiviert und zur Abgabe der Mediatorsubstanz veranlasst werden. Auf dieser Weise, d. h. durch einen Axonreflex, entsteht dann der rote Hof.

Lokalanästhetische Mittel heben den Axonreflexvorgang auf (vgl. Abb. 8 B), die Freisetzung des Mediators aus den direkt gereizten Rezeptorendigungen wird aber anscheinend durch diese Mittel nicht verhindert. Diese Unwirksamkeit erklären wir mit der Annahme, dass die Schmerzrezeptoren der Wirkung der Lokalanästhetika gegenüber weitgehend resistent sind. Diese Annahme steht in gutem Einklang mit der oft gemachten Beobachtung der Elektrophysiologen, dass sensible Rezeptoren der Wirkung der Lokalanästhetika gegenüber ziemlich unempfindlich sind. Konzentrationen, die das Leitungsvermögen der Nervenfasern schon vollständig lähmen, beeinträchtigen noch gar nicht die Funktion der Rezeptoren. So können z. B. die Geruchsrezeptoren nach Ottoson (1956) selbst durch eine 0.5%-ige Cocainlösung nicht gelähmt werden.

In diesem Zusammenhang sei bemerkt, dass viele Lehrbücher der Pharmakologie behaupten, dass durch Lokalanästhetika auch die Schmerzrezeptoren gelähmt werden, aber ein Beweis hierfür wurde meines Wissens noch niemals geliefert. Ein direkter Beweis könnte nämlich nur durch Registrierung des Generatorpotentials des Schmerzrezeptors geliefert werden, und solche Versuche fehlen noch vollständig.

Die geschilderte neue Interpretation wird auch durch die Ergebnisse unserer früheren Tierversuche unterstützt. Diese zeigten nämlich ebenfalls eindeutig, dass die durch chemische Reizung der sensiblen Nervenendigungen ausgelöste Entzündungsreaktionen mit lokaler Anästhesie nicht gehemmt werden können (Jancsó und Jancsó—Gábor 1963, Jancsó 1964).

Ich möchte hier nur eine Versuchsserie als Beispiel anführen. Wir haben das Rattenaug mit Cocain, Cornecain, oder Psicain-Neu vollständig anästhetisiert und dann mit verschiedenen neurogen wirkenden Entzündungsstoffen behandelt. Als solche kamen Capsaicin, Piperin, 0.1%-ige wässrige Chloracetophenonlösung und mit Senföl gesättigte Kochsalzlösung zur Anwendung. Zur Sichtbarmachung der Entzündungsreaktion wurde den Tieren vorher intravenös Evansblau eingespritzt. Es ergab sich das wichtige Resultat, dass die intensive Blaufärbung der Bindehaut durch die lokale Anästhesie absolut nicht gehemmt wird. Dies haben wir

auch mit exakter, quantitativer Bestimmung des Farbstoffgehaltes der Bindehäute kontrolliert. Wir fanden in den anästhetisierten und gereizten Bindehäuten stets ebenso viel Farbstoff, wie in den nur mit dem Reizstoff allein behandelten. Das Anästhetikum selbst verursachte praktisch keine Farbstoffexsudation.

Wie bereits erwähnt, sollen nach den allgemein anerkannten Angaben von Bruce (1910) Lokalanästhetika die neurogene Senfölenzündung am Kaninchenauge verhindern. Unsere eigenen Versuche aber, die mit einer exakteren Methodik ausgeführt wurden, demonstrieren ganz klar die Unwirksamkeit der Lokalanästhesie. Sie erhärten also unsere Schlussfolgerung, dass 1. der Mediator aus sensiblen Rezeptorendigungen freigesetzt wird, 2. dass diese Freisetzung nicht nur durch rückläufige antidrome Nervenimpulse, sondern auch durch direkte orthodrome Reizung der Rezeptoren stattfinden kann, und schliesslich dass 3. dieser letztere Vorgang durch Lokalanästhetika nicht aufgehoben werden kann.

Es sei in diesem Zusammenhang bemerkt, dass wir in der Rattenhaut eine dem Axonreflexhof entsprechende Erscheinung bisher nicht beobachten konnten. Dies wird wahrscheinlich dadurch bedingt, dass bei dieser kleinen Tierart die sensiblen Nervenendigungen, die mit einander in axonaler Verbindung stehen, einander sehr nahe liegen.

4. DIE AUFHEBUNG NEUROGENER ENTZÜNDUNGSREAKTIONEN DURCH DESENSIBILISIERUNG DER SCHMERZREZEPTOREN MIT CAPSAICIN

Einen weiteren Schritt in der Analyse der neurogenen Entzündungserscheinungen ermöglichte uns die Anwendung einer neuen pharmakologischen Methode, mit deren Hilfe die Funktion der chemosensiblen Schmerzrezeptoren in selektiver Weise ausgeschaltet werden kann.

Wir haben schon vor mehreren Jahren die Entdeckung gemacht, dass das Capsaicin und verwandte Verbindungen die chemosensiblen Schmerzrezeptoren biphasisch beeinflussen. Diese werden durch das Capsaicin zuerst heftig gereizt und dann dauernd gelähmt (Jancsó 1955, Jancsó und Jancsó—Gábor 1959, Jancsó 1960; s. auch Keele 1962, 1964). Wird in das Auge einer Ratte oder eines Meer-schweinchens eine 0.1—0.5%-ige Capsaicinlösung wiederholt eingeträufelt, so hören Blepharospasmus, Tränenfluss und Abwehrbewegungen bald auf und die lokalen Schmerzrezeptoren werden schliesslich nicht nur dem Capsaicin, sondern auch allen möglichen Reizstoffen gegenüber weitgehend refraktär. Was noch merkwürdiger ist, wenn die Tiere parenteral mit steigenden Capsaicindosen behandelt werden, so werden alle peripheren Schmerzrezeptoren des Tierkörpers chemisch unerregbar.

Bei solchen »desensibilisierten« Tieren unterbleibt z. B. der Blepharospasmus und Tränenfluss, wenn sie der Einwirkung von Chloracetophenon oder anderen Tränengasen ausgesetzt werden; oder sie tolerieren beispielsweise die sonst sehr schmerzhafte Applikation von Senföl, Xylol oder anderen Reizstoffen auf die Haut, oder auf die Nase, ohne jede Abwehrreaktion.

Charakteristisch für diesen Zustand ist ferner, dass während die chemische Schmerzempfindlichkeit praktisch völlig aufhört, physikalische

Schmerzreize auch weiterhin ganz normal empfunden werden: die Tiere reagieren z. B. auf Nadelstiche oder Brennen der Haut mit lebhaften Abwehrbewegungen. Auch die taktile Empfindlichkeit ist völlig normal. Es liegt also eine selektive Lähmung der Rezeption des chemisch verursachten Schmerzes vor. Dies wird, wie wir mit der Methode der Aktionsstromregistrierung nachgewiesen haben (Porszász und Jancsó 1959), dadurch bedingt, dass die Schmerzrezeptoren spezifisch desensibilisiert werden, so dass sie bei chemischer Reizung keine, oder nur ganz spärliche Nervenimpulse aussenden.

Die Sensibilitätsstörung ist von ausserordentlich langer Dauer. Die parenteral herbeigeführte allgemeine Störung der Schmerzrezeption persistiert bei Ratten wochen- oder monatelang, bei Meerschweinchen sogar jahrelang. Der durch lokale Desensibilisierung herbeigeführte Refraktärzustand bleibt interessanterweise nur wenige Tage bestehen.

Es war ein naheliegender Gedanke, diese interessante Methode für die Analyse von Entzündungsreaktionen nutzbar zu machen. Es war nämlich von vornherein klar, dass die Capsaicin-Desensibilisierung gewissermassen als ein Indikator neurogener Entzündungsreaktionen Verwendung finden kann, da diese Behandlungsweise alle Reizstoffwirkungen aufhebt, die durch die Schmerzrezeptoren vermittelt werden.

Die Versuche zeigten in der Tat, dass die Desensibilisierung — im Gegensatz zu der lokalen Anästhesie — alle Formen der neurogenen Entzündungssymptome verhindert.

Beim Menschen konnte natürlich nur der Einfluss der lokalen Desensibilisierung geprüft werden. Die eine rasierte Wange wurde mit 0.5%-iger Capsaicinlösung in 80%-igem Alkohol eingerieben. Die Haut wurde gleich flammenrot und leicht ödematös. Gleichzeitig wurde ein heftiger brennender Schmerz verspürt. Die thermoelektrische Messung der Hauttemperatur zeigte auf der behandelten Seite eine Temperaturerhöhung von 3.8° C. Die Capsaicinbehandlung wurde nun im Laufe des Tages 11-mal wiederholt. Nach jeder Capsaicinapplikation nahm die Intensität der Entzündungssymptome merklich ab, bis schliesslich alle Symptome verschwanden. Die letzten Einreibungen verursachten schon keine Hyperämie geschweige Hautödem, auch keinen Schmerz, und der Temperaturunterschied zwischen behandelter und unbehandelter Gesichtshaut verschwand. Auch eine 10%-ige Ammoniaklösung blieb unwirksam, während dieselbe auf der bisher unbehandelten Seite eine brennende Empfindung, Rötung und eine Temperaturerhöhung von 1.9° C verursachte.

Charakteristischerweise wurden nach vollständiger Desensibilisierung leichte Berührung, Kitzeln, oder schmerzhafte Nadelstiche in völlig normaler Weise empfunden. Der Refraktärzustand dauerte etwa 30 Stunden lang.

Dieser Versuch zeigt also eindeutig, dass durch die Desensibilisierung der chemosensiblen Schmerzrezeptoren die gesamte neurogene Entzündungsreaktion verhindert wird (Jancsó 1960).

Übereinstimmend zeigten Versuche an Ratten und Meerschweinchen, bei denen durch parenterale Capsaicininjektionen die chemisch erregbaren Schmerzrezeptoren in der gesamten Peripherie refraktär gemacht waren, dass verschiedene neurogene Reizstoffe keine Hyperämie oder Ödem herbeizuführen vermögen. Dies konnte am Auge mit Capsaicin

und verwandten Säureamiden sowie mit Nicotin, an der Haut mit Senföl und Xylol sehr eindrucksvoll demonstriert werden (Jancsó und Jancsó—Gábor 1959, 1963, Jancsó 1960, 1964, Jancsó, Jancsó—Gábor und Takats 1961).

Durch die Capsaicin-Desensibilisierung werden also erwartungsgemäss auch diejenigen neurogenen Entzündungseffekte verhindert, die durch Lokalanästhetika nicht beeinflusst werden können. Da die Schmerzrezeptoren auf chemische Reize überhaupt nicht mehr reagieren, muss selbstverständlich auch der entzündliche Effekt der direkten orthodromen Stimulierung derselben ausbleiben.

Es gelang uns auch der Nachweis, dass nach allgemeiner Desensibilisierung mit Capsaicin auch die antidrome Reizung der sensiblen Nervenendigungen unwirksam wird. Wir zeigten, dass wenn nach Evansblau-Einspritzung der N. saphenus elektrisch gereizt wird, die von diesem Nerv innervierte Hautregion bald eine tiefblaue Farbe annimmt, weil offenbar die antidromen Nervenimpulse die Mediatorsubstanz aus den sensiblen Nervenendigungen freisetzen und dieselbe dann Vasodilatation und eine erhebliche Steigerung der Gefässpermeabilität herbeiführt. Wurde aber derselbe Versuch an desensibilisierten Ratten ausgeführt, so blieb die elektrische Nervenreizung völlig wirkungslos. Dieses Ergebnis kann offenbar nur so gedeutet werden, dass die Nervenendigungen in desensibilisiertem Zustand keine Mediatorsubstanz produzieren bzw. abgeben können. Der durch elektrische Reizung freigesetzte entzündliche Mediator des N. saphenus ist nach unseren Untersuchungen wahrscheinlich ein bradykininähnliches Polypeptid (Jancsó und Jancsó—Gábor 1963, Jancsó 1964). Eine besondere Erwähnung verdient in diesem Zusammenhang der Befund von Gašparović, Hadžović, Huković und Stern (1964), dass die Capsaicin-Desensibilisierung in der Ratte eine Abnahme des Substanz-P-Gehaltes des Rückenmarks herbeiführt.

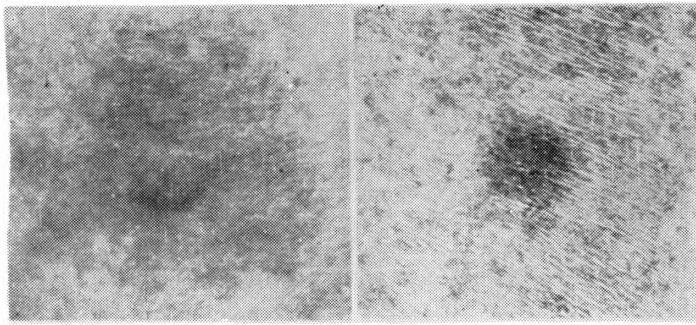
Da von Capsaicin zweifellos afferente Strukturen, nämlich die chemosensiblen Schmerzrezeptoren desensibilisiert werden, liefern diese Versuche einen weiteren wichtigen Beweis dafür, dass der vasoaktive Mediator in der Tat von sensiblen Rezeptoren produziert und abgegeben wird.

Die Situation bei der Capsaicin-Desensibilisierung lässt sich also durch das Schema C an Abb. 8 veranschaulichen. Die chemosensiblen Schmerznervenendigungen sind in diesem Zustand chemisch unerregbar und die Synthese oder die Abgabe des Mediators blockiert. Im Schema ist der erstere Fall berücksichtigt.

5. VERBINDUNGEN, DIE AUCH NACH VERLUST DER SENSIBLEN INNERVATION ENTZÜNDLICH WIRKEN

Schliesslich möchte ich von Hautreaktionen sprechen, bei denen bestimmt auch nicht-nervöse Entzündungsmechanismen mit im Spiele sind.

Bei Versuchen mit Histamin (Abb. 9) wurde ein Tropfen einer 0.5%-igen Lösung von Histamindichlorhydrat auf die Haut gesetzt und durch diesen Tropfen hindurch 2—3 oberflächliche Nadelstiche gemacht. Bei unseren beiden Versuchspersonen mit Nervenverletzung ergab sich

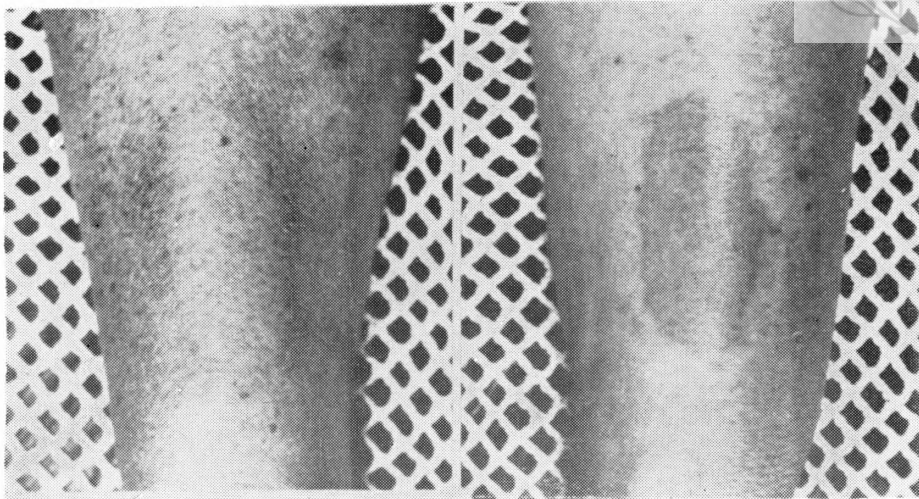


a

b

Abb. 9.

Wirkung einer Histaminpunktur auf die normale (a) und auf die denervierte (b) Haut. (Patient S. V.)



a

b

Abb. 10.

Wirkung des Nicotinsäure-Tetrahydrofurfurylesters auf die normale (a) und auf die denervierte (b) Haut. (Patientin A. M.)

ein übereinstimmendes Resultat. Auf der Haut des normal innervierten Armes entstand eine typische »triple response« mit gut ausgebildetem Quaddel und grossem unregelmässig konturiertem Hof. Die denervierte Haut des verletzten Armes reagierte ebenfalls mit einer entzündlichen Reaktion, die aber anders aussah. Der rote Hof blieb vollständig aus. Im Zentrum entwickelte sich ein gewisses Ödem, aber die Quaddelbildung war deutlich gehemmt und die gebildete flache Hauterhebung rötlich gefärbt. Der mässige ödematöse Gewebsdruck genügte offenbar nicht zur vollständigen Kompression der Blutgefässe. Ein ganz gleiches Entzündungsbild konnten wir nach Einstichen durch einen Tropfen einer 0.4%-igen Lösung des Histaminliberators »48/80« beobachten.

Der rote Hof bleibt hier deshalb aus, weil ein Axonreflex infolge der Degeneration des sensiblen Nerven natürlich nicht zustande kommen kann. Die Hemmung der Quaddelbildung ergibt sich unseres Erachtens daraus, dass normalerweise die neurogene Entzündungswirkung und die direkte Gefässwirkung des Histamins sich im Zentrum der dreifachen Hautreaktion addieren, und nach der Nervendegeneration die neurogene Komponente wegfällt.

Bei beiden Versuchspersonen mit Nervenverletzung wurde auch die Wirkung des Trafurils (Tetrahydrofurfurylester der Nicotinsäure) ausprobiert. Eine runde Hautstelle wurde mit 5%-iger Trafurilsalbe eingerieben. Die Hautreaktion kam in etwa 30—40 Minuten zur vollen Entwicklung (Abb. 10). Auf der intakten Haut entwickelte sich im Kontaktbezirk ein grosser flacher weisser Quaddel der von einem unregelmässig begrenzten rotem Hof umgeben war. Auf der unempfindlichen Haut wurde die behandelte Stelle nur ganz leicht ödematös und wies eine rote Farbe auf. Der unregelmässig konturierte Hof fehlte, die zentrale Reaktion war aber mitunter von einer schmalen ganz regelmässigen roten Randzone umzingelt.

Auch hier sehen wir also, dass der übliche Reflexhof in der denervierten Haut nicht zur Entwicklung kommt. Die relativ schmale Randzone ist höchstwahrscheinlich durch die Diffusion des Trafurils bedingt. Die gehemmte Entwicklung der ödematösen Reaktion im Kontaktbezirk erklären wir, im Übereinstimmung mit den bereits Gesagtem, mit dem Ausfall der neurogenen Komponente.

Diese Befunde weisen also übereinstimmend darauf hin, dass im Einklang mit unserer theoretischen Konzeption, bei der »dreifachen Hautreaktion« der neurogene Entzündungsmechanismus in der Auslösung der Gefässreaktionen auch im Zentrum der Hautreaktion eine wichtige Rolle spielt.

Crockford und Mitarb. (1962) konnten bei ihren Patienten mit kompletter Pl. brachialis Läsion mit Trafuril keine erythematöse Reaktion herbeiführen. Ihrer Ansicht nach soll die chronische Denervierung der Hautgefässe die Wirkung dieses Mittels verhindern. Unsere Versuche weisen aber entschieden darauf hin, dass im Wirkungsmechanismus dieses Rubefacienten die nicht-nervöse Komponente stark überwiegt und dementsprechend durch die Denervierung der Haut die entzündliche Reaktion nur charakteristisch modifiziert, aber nicht verhindert wird.

N. JANCSÓ

ULOGA SENZIBILNIH NERAVA U MEHANIZMU ZAPALJIVIH REAKCIJA KOŽE

KRATAK SADRŽAJ

Pokusi na ljudskoj koži, kao i potkožnom tkivu životinja, pokazali su da u mehanizmu upale igraju nervni faktori veću i kompliciraniju ulogu nego što se to ranije mislilo.

Mnogobrojni hemijski spojevi proizveli su upalnu reakciju, isključivo ili većim dijelom, neurogenim putem (Capsaicin, sintetski kiseli amidi, odnosno ulje slačice, Xylol, Chloracetophenon).

Klasična teorija aksonskih refleksa nije bila u stanju da neurogene reakcije sudova u slučaju upale potpuno razjasni. Postavlja se nova teorija, po kojoj se humoralni medijator, koji izaziva upalne simptome, proizvodi i oslobađa na aferentnim završecima receptora.

Razdražujuća materija oslobađa najprije putem ortodromne stimulacije, iz senzibilnih receptora (receptora boli), sa kojima dolazi u direktni kontakt, medijatornu supstanciju. Time nastaje na mjestu kontakta neurogena upalna reakcija sudova. Osim toga se aksogenim refleksom, tj. antidromno provođenim nervnim impulsom, aktiviraju i udaljeniji receptorni završeci i prouzrokuju izbacivanje medijatorne supstancije. Ovim nastaje hiperemično polje upalnih kožnih reakcija. Degeneracija senzibilnih nerava potpuno sprečava stvaranje obih djelomičnih reakcija. Slično kompletno ukidanje neurogenih upalnih simptoma može se također postići desenzibiliranjem receptora bola Capsaicinom, jer ovaj zahvat ukida razdražljivost receptora i blokira oslobađanje medijatora.

Lokalnom anestezijom spriječava se stvaranje refleksnog polja, ali se ne upliviše na upalnu reakciju u dodirnom području. To se objašnjava time što lokalni anestetici mogu spriječiti samo sprovodljivost senzibilnih vlaknaca, ali ne mogu spriječiti direktno ortodromno oslobađanje medijatora iz receptora.

U slučaju upalnog djelovanja histamina, histamina liberatora »48/80« i tetrahydrofurylestera nikotinske kiseline, dominiraju nervni mehanizmi izlučivanja, no i nervnim mehanizmima pripada jedna ne baš tako neznatna uloga. Prema tome kožne reakcije prouzrokovane ovim spojevima, usljed nedostatka funkcije nerava, samo se karakteristično modificiraju, ali se ne mogu potpuno spriječiti.

LITERATUR

1. Bayliss, W. M.: On the origin from the spinal cord of the vasomotor fibers of the hind limb, and the nature of these fibers. *J. Physiol.* 26, 173—209, 1909.
2. Bayliss, W. M.: *Principles of General Physiology*, London, 1924.
3. Breslauer, F.: Die Pathogenese der trophischen Gewebsschäden nach Nervenverletzung. *Deutsche Z. Chirurg.* 150, 50—81, 1919.

4. Bruce, A. N.: Über die Beziehung der sensiblen Nervenendigungen zum Entzündungsvorgang. *Arch. exp. Path. Pharmacol.* 63, 424—433, 1910.
5. Bruce, A. N.: Vasodilator axon reflexes. *Quart. J. exp. Physiol.* 6, 339—354, 1913.
6. Chapman, L. F., Ramos, A. O., Goodell, H. und Wolf, H. G.: Neurohumoral features of afferent fibers in man. *Arch. Neurol, Psychiat. Chicago*, 4, 617—650, 1961.
7. Crockford, G. W., Hellon, R. F. und Heyman, A.: Local vasomotor responses to rubefaciants and ultra-violet radiation. *J. Physiol.* 161, 21—29, 1962.
8. Gray, J. A. B.: Initiation of impulses at receptors. In *Neurophysiology*, 1, 123—145, 1959. ed. Field, J., Magoun, H. W. and Hall, V. E. Washington: Am. Physiol. Soc.
9. Herxheimer, A.: The action of drugs on the skin. *Ann. Rev. Pharmacol.* 1, 351—368, 1961.
10. Jancsó, N.: Speicherung. Stoffanreicherung im Reticuloendothel und in der Niere. Budapest: Verlag der Ungar. Akad. der Wissensch. 1955.
11. Jancsó, N.: Die Desensibilisierung des Organismus gegenüber reizenden und entzündungserregenden Wirkungen. *Acta physiol. Acad. Scient. Hungar.* 12, 15, 1958.
12. Jancsó, N.: Neurogenic inflammatory responses. *Hung. Physiol. Soc. Sympos. on inflammation.* July 3—4, 1963. *Acta physiol. Acad. Scient. Hungar. Suppl.* 24, 3—4, 1964.
13. Jancsó, N.: Role of the nerve terminals in the mechanism of inflammatory reactions. *Bull. Millard Filmore Hosp., Buffalo, N. Y.* 7, 53—77, 1960.
14. Jancsó, N. und Jancsó—Gábor, A.: Dauerausschaltung der chemischen Schmerzempfindlichkeit durch Capsaicin. *Arch. exp. Path. Pharmacol.* 236, 142—145, 1959.
15. Jancsó, N. und Jancsó—Gábor, A.: Neurogenic inflammatory responses and their pharmacological analysis. *Proc. II. Internat. Pharmacol. Meeting. Biochem. Pharmacology, Conference Issue, Abstr. № 605*, 1963.
16. Jancsó, N., Jancsó—Gábor, A. und Takáts, I.: Pain and inflammation induced by nicotine, acetylcholine and structurally related compounds and their prevention by desensitizing agents. *Acta physiol. Acad. Scient. Hungar.* 19, 113—132, 1961.
17. Keele, C. A.: The common chemical sense and its receptors. *Arch. int. Pharmacodyn.* 139, 547—557, 1962.
18. Keele, C. A. und Armstrong, D.: Substances producing pain and itch. London: Arnold. 1964.
19. Krogh, A.: The Anatomy and Physiology of Capillaries. New Haven, Conn., Yale University Press, 1929.
20. Lewis, T.: The Blood Vessels of the Human Skin and their Responses, London: Shaw, 1927.
21. Lewis, T. und Grant, R. T.: Vascular reactions of the skin to injury. *Heart*, 11, 209—265, 1924.
22. Ottoson, D.: Analysis of the electrical activity of the olfactory epithelium. *Acta physiol. scand.* 35, Suppl. 122, 1956.
23. Pórszász, J. und Jancsó, N.: Studies on the action potentials of sensory nerves in animals desensitized with capsaicin. *Acta physiol. Acad. Scient. Hungar.* 16, 299—306, 1959.
24. Gašparović, I., Hadžović, S., Huković, S. und Stern, P.: Contribution to the theory that substance P has a transmitter role in sensitive pathway. *Med. exp.* 10, 303—306, 1964.

VLADIMIR SPUŽIĆ, PAVEL ŠTERN, M. ŽIVKOVIĆ, TIBOR
ŠALAMON, NEBOJŠA RAJČEVIĆ, VESNA HADŽIOMEROVIĆ

ALERGIJSKE POJAVE KOD STANOVNIKA GRADA JAJCA

(Primljeno na sjednici Odjeljenja medicinskih nauka održanoj 13. XI 1965. g.)

Naša dosadašnja alergološka ispitivanja vršena su uglavnom u gradovima i selima koji se nalaze u niskim krajevima, dok smo u visinskim predelima ispitivali uglavnom manja naselja rasturenog tipa. Ovoga puta hteli smo da ispitamo stanje alergije kod stanovnika jednog većeg mesta u brdsko-planinskom kraju. Za ovo ispitivanje izabrali smo grad Jajce. Smatrali smo da je od značaja da vidimo da li se nepovoljni alergogeni faktori veće varoši ispoljavaju i u uslovima visinske klime.

Jajce je varoš sa oko 8.000 stanovnika. Nalazi se u centralnoj Bosni, na ušću reke Plive u Vrbas, čiji se kanjoni usecaju između planina Huma (1 162 m), Gole planine (1 001 m), Bukovice (993 m), Čuzine (705 m) i Laovice (703 m). Nadmorska visina samog Jajca iznosi 380 m. Ceo predeo je obrastao prostranim šumama; jedino dolina oko Plive je obrađena.

Stani deo grada pribijen je uz breg. Tu su kuće stare, od trošnog materijala, niske, sa malim prozorima, slabo osvetljene. Novi deo varoši je moderniji, sa suvim zgradama od tvrdog materijala, bolje osvetljenim. U tom delu grada ima dosta zelenila i parkova. Ulice su čiste, asfaltirane. Okolna sela su siromašna. Kuće su balkanskog tipa, stare, trošne, od slabog materijala, sa lošim higijenskim uslovima.

Stanovništvo Jajca se većinom bavi zanatstvom, trgovinom, javnim službama. U gradu ima nekoliko škola. Osim toga, postoji nekoliko manjih industrijskih preduzeća: Elektrobosna, Mlinarsko preduzeće, Drvni kombinat itd. Stanovništvo okolnih sela bavi se uglavnom zemljoradnjom i stočarstvom. Industrija u okolini je nerazvijena. Saobraćaj u ovom kraju, dosta slabo razvijen, postaje intenzivniji.

Klima ovog kraja je umereno kontinentalna, sa malim kolebanjima zahvaljujući planinskoj okolini. Nema preterano visokih, ni preterano niskih temperatura. Maksimalna temperatura kroz 10 godina iznosila je 28°, a minimalna —16°. Srednja godišnja temperatura iznosila je od 8,6° do 10,6°. Dnevna kolebanja su takođe mala. Relativna vlaga je visoka zbog reka Vrbasa i Plive, koje protiču kroz Jajce, kao i zbog izdašne vegetacije. Međutim magla nije česta. Vetrovi su snažni, ali duvaju retko. Naročito je redak južni vetar, koji nosi aerozagađenja iz industrijskih preduzeća grada.

REZULTATI ISPITIVANJA

U toku ispitivanja u Jajcu pregledano je 447 osoba. Pregledom su obuhvaćeni stanovnici Jajca i bliže okoline, različitog spola, godina starosti i zanimanja. Bilo je 186 radnika, od kojih 31 mlinar i 73 radnika zaposlena u Elektroindustriji, među njima 50 u pogonu Fejzi-peći. Ostala 32 radnika bili su zaposleni u raznim preduzećima: fabrici guma, drvnom preduzeću itd. 261 pregledani sačinjavao je kontrolnu grupu, u kojoj je bilo zemljoradnika, domaćica, daka itd.

Sve ispitivane pregledao je internista, alergolog, kardiolog, neurolog, dermatolog, pedijatar. Veći broj pregledanih podvrgnut je testiranjima alergenima bakterija, plesni, kućne prašine, posteljine, parazita žita i životinjskih dlaka.

Opšti rezultati ispitivanja pokazuju da je na 447 pregledanih osoba nadeno 6 astmatičara (1,1%) i 9 (2%) ljudi s ostalim alergijskim manifestacijama (rinitisa, ekcema, neurodermitisa itd.). Ovaj procenat alergijskih manifestacija odgovara procentu koji je nađen u većini ostalih gradskih mesta. Testirano je 276 osoba. Pozitivan nalaz bio je kod 72 testirana (26%), najviše na prašinu (43, ili 17%), na parazite žita (46, ili 16,6%), na životinjske dlake (4), posteljinu (3) i na bakterije i plesni (po 1).

U grupi radnika rezultati su znatno nepovoljniji. Na 186 pregledanih radnika nadeno je 5 s bronhijalnom astmom (2,6%), a 5 s ostalim alergijskim manifestacijama. Na 163 testirana radnika bila su 52 pozitivna rezultata (31,9%), i to na prašinu 34 (2%), na parazite žita 33.

Međutim, ako iz celokupne grupe radnika izdvojimo pojedine grupe prema određenoj industriji ili preduzeću, videćemo da se pojedina preduzeća ističu nepovoljnim rezultatima. Tako dok kod radnika fabrike guma, stolarije i dr. nalazi ne pokazuju nikakvu razliku u usporedbi s nalazima kod ostalog stanovništva, dotle ispitivanja kod radnika Fejzi-peći, a naročito mlinske industrije, pokazuju jasnu razliku u usporedbi s ostalim radnicima. Rezultati kod ovih radnika i čine da je procenat alergijskih manifestacija i senzibilizacije u grupi radnika veći nego u kontrolnoj grupi, odnosno kod ukupnog stanovništva.

Grupa radnika zaposlenih kao mlinari i pekari, dakle na radu sa žitom i brašnom, obuhvatala je 31 čoveka. Među njima nadena su 3 slučaja bronhijalne astme (9,6%), drugih alergijskih manifestacija 2 (6,4%), i to vazomotornog rinitisa; svega alergijskih pojava 5 (16%). Testirano je 30 osoba, od kojih je 13 bilo senzibilisano (43%), i to na parazite žita i prašinu po 10 (33%), na posteljinu 2 (6,6%), dok na čisto brašno nije bila pozitivna nijedna kožna proba. Osim ovoga nadena su 3 bronhitisa (10%).

Pregledano je 50 radnika zaposlenih u pogonu takozvanih Fejzi-peći u preduzeću Elektrobosna. Ovde se u ferosilicijum-pećima, topljenjem na visokoj temperaturi, obrađuje sirovi ferosilicijum, sa nepovoljnim lokalnim temperaturnim uslovima i dimom, o čemu će biti više reči. Među ovih 50 radnika nađen je 1 slučaj astme (2%) i 2 druge alergijske manifestacije (4%), i to 1 rinitis vazomotorica i 1 slučaj ekcema. Svega alergijskih manifestacija — 3 (6%).

Kožne probe rađene su kod 48 iz ove grupe zaposlenih radnika. Pozitivnih rezultata je bilo kod 16 (33%). Najviše pozitivnih kožnih proba

je bilo na prašinu: 13 (27%), zatim na parazite žita: 8 (16%). Zapaža se naročito velik broj hroničnih bronhitisa, kojih je u ovoj grupi radnika bilo 10 (20%).

RAZMATRANJE

Rezultati naših ispitivanja u Jajcu pokazuju da procenat astme (1,1) i alergijskih manifestacija uopšte (3,1), te senzibilisanih osoba (26) odgovara stanju alergije većih gradova. Ovi procenti su mnogo veći nego što ih nalazimo u manjim plaminskim mestima. Međutim povoljniji su nego u velikim mestima koja se nalaze u dolinama. Ove povoljnije rezultate možemo pripisati povoljnim geoklimatskim faktorima kao što su brdsko-planinska klima, okolina pokrivena šumama i sama varoš puna zelenila, zbog čega, kao i usled relativno dobrog stanja drumova i asfaltiranih ulica, ima malo prašine. Osim toga, mora se uzeti u obzir i slabije izražena predispozicija ka alergijskim pojavama kod stanovnika brdsko-planinskih krajeva. Nešto veći procenat alergijskih pojava i senzibilizacije nego u manjim mestima u sličnim brdsko-planinskim predelima možemo pripisati postojanju industrije i gradskog načina života. Sve ovo potvrđuje da alergičnost nekoga kraja zavisi od sticaja i međusobnog dejstva niza povoljnih i nepovoljnih faktora.

U grupi radnika uopšte nađeni su nešto veći procenti bronhijalne astme (2,6), prema broju svih alergijskih pojava (5,2) i senzibilisanih (32). Bliža analiza pojedinih grupa radnika ukazala je zašto je procenat alergijskih manifestacija veći kod radnika. U grupi radnika stolara, radnika zaposlenih u fabrici guma, većine radnika pogona Elektrobosne, postotak alergijskih manifestacija i alergijske senzibilizacije niži je i ne razlikuje se od prosečnog postotka bronhijalne astme nađenog kod svih stanovnika Jajca (1%).

U grupi radnika u pogonu Fejzi-peći u preduzeću Elektrobosna nađeni rezultati su nepovoljniji i dostižu prosek rezultata kod radništva u mlinu. Astme je nađeno 2%, alergijskih manifestacija 10% i senzibilisanih 33%. Sem toga, nađeno je hroničnog bronhitisa 20%. Pitanje je otkud ovako velik broj hroničnog bronhitisa kod ovih radnika i zašto i pored velikog postotka hroničnog bronhitisa, koji igra važnu ulogu u nastajanju bronhijalne astme, postotak astmatičara nije veći nego kod ostalih radnika (svih ukupno) u Jajcu?

Nepovoljni uslovi rada favorizuju stvaranje i pojavu hroničnog bronhitisa. Radnici za sve radno vreme rade u vrlo nepovoljnim uslovima. Temperatura je visoka, u pećima se penje do 3 000° usled tehnoloških procesa obrade sirovog ferossilicijuma, za šta se svakođnevno upotrebljava po 30 tona koksa i drvenog uglja. Dim i gasovi koji se stalno stvaraju ne odlaze potpuno te je vazduh u radnim prostorijama jače zagađen. Svaka dva sata peći se prazne i ispuštaju ferossilicijum. Leti je usled visokih temperatura vrlo teško izdržati u ovim radnim prostorijama, a zimi radnici često odlaze ka otvorenim prozorima, gde su izloženi velikoj hladnoći. Sasvim je razumljivo da se pod ovakvim uslovima rada javlja veliki broj hroničnih bronhitisa. Odsustvo bronhijalne astme, i pored ovih brojnih bronhitisa, ukazuje na važnost prirode samog alergena. I pored ulaznih vrata, koja su otvorena bronhitisima, ne dolazi do alergijskih pojava, delimično zbog toga što su u pitanju većinom neorganske prašine.

Slično smo konstatovali ranije u rudniku antimona u Korlaću (1) (Ibarska kotlina) i fabrici stakla u Paraćinu (2), gde takođe, i pored obilja neorganskih prašina antimona i silicijum-dioksida i drugih nepovoljnih uslova rada, ne dolazi češće do alergijskih pojava. Izgleda da neorganske prašine, i pored jake nadražujuće uloge, nemaju jaku alergogenu moć. Bronhitis nastali pod dejstvom neorganskih prašina kao da nemaju tako značajnu ulogu u nastanku alergijskih pojava, dok infektivni bronhitis, kao što su bronhitis koji prate pertusis, male boginje, bronhopneumonije, dovode brzo i često do bronhijalne astme. Međutim ipak je poznato da jaki otrovni gasovi koji prouzrokuju dublja i jača oštećenja sluzokože bronhija dovode često i do alergijskih pojava (iperit i dr.). Sve ovo ukazuje da problemu bronhitisa treba posvetiti posebnu pažnju i proučiti dublje njegovu ulogu u nastanku alergijskih pojava, naročito bronhijalne astme.

U grupi mlinara i pekara nađeno je 9,6% slučajeva bronhijalne astme, 16% slučajeva alergijskih manifestacija uopšte i 43% slučajeva senzibilisanih. Hroničnih bronhitisa je bilo 9,6%. Ovo je najveći procenat alergijskih manifestacija nađen u pojedinoj grupi radnika i on je taj koji pogoršava procenat bronhijalne astme i alergijskih manifestacija kod radnika uopšte u Jajcu. Pitanje je šta uslovljava ovako brojno pojavljivanje alergijskih manifestacija kod mlinara i pekara. Jedan od faktora izvesno je sam alergen — brašno, koga ima u obilju i kome su radnici i izloženi za vreme osmočasovnog rada. Zatim postoji i bronhitis, koji, iako ređe nego kod radnika Fejzi-peći, ipak dostiže 10%.

Tome doprinose i ostali nepovoljni uslovi rada pod kojima rade pekari kao i obilje drugih prašina, naročito u manjim, stanim mlinovima i pekarama, koji, udruženi, uzrokuju da se bronhijalna astma javlja u većem procentu. Sve ovo podvlači složenost patogeneze astme i ostalih alergijskih pojava.

Bliža analiza pojedinih grupa radnika ukazala je zašto je procenat alergijskih manifestacija veći kod radnika, naročito u nekim industrijama, što govori da sve industrije ne deluju podjednako nepovoljno.

Prilikom izračunavanja procenta učestalosti pojave astme i alergijskih manifestacija u nekom kraju vidimo da taj rezultat u stvari zavisi od rezultata dobijenog u većem ili manjem broju raznih grupa, gde se ove pojave javljaju u različitom procentu. Opšti rezultat je prosek dobijen u ovim grupama. Jasno je da će i ovaj prosek zavisiti od izbora pregledanih grupa. On će utoliko vernije odražavati pravo stanje u jednom kraju ukoliko grupe koje se odabiraju za pregled vernije i adekvatnije odražavaju sastav i strukturu stanovništva tog kraja ili mesta.

VLADIMIR SPUŽIĆ, PAVEL ŠTERN, M. ŽIVKOVIĆ, TIBOR
ŠALAMON, NEBOJŠA RAJČEVIĆ and VESNA HADŽIOMEROVIĆ

ALLERGIC MANIFESTATIONS IN INHABITANTS OF JAJCE

SUMMARY

Investigations of allergic manifestations in the inhabitants of Jajce point out several facts:

1. allergic manifestations in a residential area are the resultant of numerous favourable and unfavourable general and local factors;

2. there is a striking difference between allergogenicity of particular professions and the conditions of work, even within the same area;

3. the role of chronic bronchitis, which is definitely a factor in the occurrence of bronchial asthma, has not been precisely established. This role appears to depend on etiopathogenesis of bronchitis and demands a more detailed investigation of the problem;

4. the reality of the index of allergogenicity of an area largely depends on correctness of choice of representative samples.

LITERATURA

1. V. Spužić i Lj. Srbinić: Stanje alergije kod zaposlenih u proizvodnji azbesta rudnika Korlaće. Zbornik radova Srpske akademije nauka. Odeljenje za medicinu rada. Knj. 2, 1952.
2. V. Spužić, V. Danilović i S. Pujević: Praćenje stanja alergije kod učenika fabrike stakla u Paraćinu. Zbornik radova Srpske akademije nauka, Odeljenje za medicinu rada, knj. 2, 1952.



BRANKA BOGDANOV, NENAD BOKONJIĆ, MIHAJLO LJALJEVIĆ,
SLOBODAN OBRADOV, MIRKO PUŠAC, VLADIMIR SPUŽIĆ
i PAVEL ŠTERN

ALERGIJSKE POJAVE KOD MLINARA I PEKARA JAJCA

(Primljeno na sjednici Odjeljenja medicinskih nauka održanoj 13. XI 1965. g.)

Pregled 447 stanovnika Jajca i okolnih sela pokazao je da procenat bronhijalne astme kod njih iznosi 1,3, a alergijskih manifestacija uopšte — 35. Među pregledanim bio je 31 pekar i mlinar. Procenat astme i drugih alergijskih oboljenja kod zaposlenih u ovoj vrsti industrije bio je vrlo velik: bronhijalne astme — 9,6, svega alergijskih pojava — 16.

Nepovoljan uticaj brašna na respiratorni sistem i kožu istakli su mnogi autori: Hansen (1), Van Dushoek, Roux (2), Charpin (3), Spužić i saradnici (4), Baagoe i dr. (5). Međutim drugi: Reinl (6), Danilović, Karajović i saradnici (7) ne ukazuju na ovako nepovoljno dejstvo brašna kao alergena. Ovi različiti nalazi pomenutih autora naveli su nas da dejstvo brašna kao alergena ispitamo i kod pekara i mlinara Jajca.

Pregledano je 447 stanovnika Jajca i okoline i nađeno 6 slučajeva bronhijalne astme (1,3⁰/o; međutim kod 31 pekara i mlinara nađena su 3 slučaja bronhijalne astme (9,6⁰/o) i 2 slučaja vazomotornog rinitisa, ukupno 5 alergijskih pojava (16⁰/o). Kod radnika drugih industrijskih preduzeća, Elektrobosne, stolarskih preduzeća, fabrike guma i dr. (8) na 155 pregledanih nađena su 2 slučaja bronhijalne astme (1,2⁰/o), jedan slučaj vazomotornog rinitisa, jedan slučaj ekcema i jedan slučaj neurodermitisa; ukupno sa slučajevima bronhijalne astme — 1,2⁰/o alergijskih manifestacija. 29 pekara i mlinara testirano je standardnim alergenom brašna. Intradermalne kožne probe bile su pozitivne kod 13 mlinara i pekara (44⁰/o). Najviše ih je bilo senzibilisano na parazite žita (34⁰/o) i prašine (31⁰/o), zatim na brašno (6⁰/o), dok je među stanovnicima Jajca uopšte bilo senzibilisanih na prašinu 17⁰/o, na parazite žita — 16,6⁰/o, a na brašno — 0,6⁰/o.

RAZMATRANJE

Iz iznetih rezultata može se zapaziti da je procenat senzibilisanih, kao i procenat astme i drugih alergijskih manifestacija, kod mlinara i pekara vrlo velik. Oni potvrđuju mišljenja napred citiranih autora da su astma i alergijske pojave česte kod pekara i mlinara.

Velik procenat senzibilisanih na parazite žita (34%) i na prašine (31%) kod ispitivanih pekara i mlinara objašnjava se dejstvom više različitih faktora: obiljem alergena (poznato je da su radnici ovih industrija za sve vreme rada izloženi dejstvu velike količine prašine), postojanjem zagađenosti vazduha usled gasova koji dolaze od peći, naročito u manjim i starim pekarama, u nedovoljno provetranim prostorijama, uz veću temperaturu i vlažnost, kod njih su česti bronhitisi, koji mnogo doprinose povećanju procenta senzibilizacije i ispoljavanju alergijskih pojava.

Mali broj senzibilisanih na čisto belo brašno (№ »00«) govori da samo brašno nije glavni i bitni alergen kod senzibilisanih pekara i mlinara, koji su, videli smo, najčešće senzibilisani na prašinu i parazite žita. Ta konstatacija, da je velik procenat pekara i mlinara senzibilisan na parazite žita i prašine, a mali na čisto brašno, uz istovremeno velik procenat alergijskih manifestacija, ukazuje na to da alergijske pojave kod ovih radnika nisu u stvari izazvane čistim brašnom, već, verovatno, kombinacijom brašna i prašine sa radnih mesta. Sem toga, i drugi nepovoljni uslovi rada imaju znatnog udela, naročito u malim, nehigijenskim pekarama i mlinovima, kojih je danas sve manje, jer ih zamenjuju savremeno opremljeni mlinovi i pekare, kao što je i pekara u Jajcu, podignuta pre dve godine. Većina tih radnika, međutim, radila je godinama u malim pekarama sa nedovoljno svetlosti, često vlažnim i teskobnim. Pored prašine od brašna, bilo je i mnogo prašine pekare, parazita žita, plesni i insekata, koji su se stalno nalazili u starim pekarama. Pre uvođenja socijalnog osiguranja, pekarski posao počinjao se rano, još u uzrastu od 17. do 20. godine, radno vreme bilo je neograničeno i posao se nije mogao lako napuštati, ni radi lečenja.

BRANKA BOGDANOV, NENAD BOKONJIĆ, MIHAJLO LJALJEVIĆ,
SLOBODAN OBRADOV, MIRKO PUŠAC, VLADIMIR SPUŽIĆ
and PAVEL STERN

ALLERGIC MANIFESTATIONS IN MILLERS AND BAKERS OF THE TOWN OF JAJCE

SUMMARY

An investigation of allergic manifestations of the inhabitants of Jajce has shown that:

1. millers and bakers are among those most affected by allergy;
2. flour alone is not always the cause of asthma and of other allergic manifestations, which is proved by a small percentage of persons sensitized upon pure flour;
3. the largest proportion of those sensitized upon dust and corn parasites found among millers and bakers goes to prove that these allergens play an important role in causing allergic manifestations in these workmen.

LITERATURA

1. K. Hansen: Allergie. G. Thieme Verlag, Stuttgart, 1957.
2. Van Dishoeck et G. Roux: J. pour Hygiene, 1939, 39, 6.
3. J. Charpin, J. Scanbonchi, M. Blanc et S. Bekka: Étude allergologique chez les travailleurs de la farine. Revue Française d'Allergie. 4^e année, N^o 2, avril—juin, 1964.
4. V. Spužić, N. Bojanić, B. Miljić, S. Perišić, J. Ljaljević, N. Tivold, V. Nikolić: Stanje alergije kod zaposlenih u parnoj pekari i mlinu Petrovcu na Mlavi. Glasnik Zavoda za zdravstvenu zaštitu SR Srbije, 1963, 1.
5. H. Bago: Klin. Wschr. 12 (1952), 792.
6. W. Reinl: Zentralblatt für Arbeitsmed. u. Arbeitssutz, 5 (1955), 2.
7. V. Danilović, D. Karajović, M. Ljaljević, D. Popović i I. Spužić: Ispitivanja alergije kod pekara i mlinara. Acta medica jugoslavica, 1959, Fasc. 3.



VLADIMIR SPUŽIĆ, PAVEL ŠTERN, MIHAJLO LJALJEVIĆ,
BRANKA BOGDANOV, SLOBODAN OBRADOV, NENAD
BOKONJIĆ, DŽENETA HASANBEGOVIĆ i MIRA BOKONJIĆ

STANJE ALERGIJE KOD STANOVNIKA NEUM KLEKA (BiH)

(Primljeno na sjednici Odjeljenja medicinskih nauka održanoj 13. XI 1965. g.)

Neum Klek je malo mesto u Neumskom zalivu na nadmorskoj visini od 200 m sa 100 stanovnika. Naselje je udaljeno od morske obale oko 1 500 m. Neum Klek je na čisto kraškom terenu. Iznad naselja se uzdižu strmo kamenita brda, a ispod naselja teren se postepeno spušta ka Neumskom zalivu.

Ceo ovaj predeo ima mediteransku klimu, suva i topla leta i kišovitu zimu. Vetrovi su dosta blagi, dominira maestral, koji duva veći deo godine u popodnevним časovima. To je topao vetar koji nosi blago rashlađenje. Bura se pojavljuje retko, za vreme promene vremena, a jugo duva znatno ređe. Naselje se snabdeva vodom iz prirodnog izvora jedne ponornice, a kaptaza je udaljena 2,5 km od naselja.

Stanovnici se uglavnom bave stočarstvom, gaje ovce, goveda, svinje, a manje se bave zemljoradnjom, gajenjem duvana, povrća i vinogradarstva. Žitarice su u kotlinama kraških polja, udaljenim 1—3 km od sela. Manji broj stanovnika bavi se ribarstvom, dok se neznatan broj bavi administrativnim poslovima.

Na samoj obali Neumskog zaliva izgrađuju se turistički objekti, iznad kojih prolazi Jadranska magistrala.

Naselje je tako položeno da se kuće nalaze samo sa leve strane drumu koji vodi od Metkovića ka Dubrovniku. Niske kuće su isključivo od kamena i krečnog maltera, pokrivene kamenim pločama ili crepom. Podovi su od nabijene zemlje ili betona, retko koja kuća ima pod od drveta. Prozori su maleni, tako da su stanovi nedovoljno svetli. Za vreme kišnih dana izvestan deo stanova je vlažan. Odmah iza kuća ili uz njih su staje, koje nisu posebno ograđene. Đubrišta takođe nisu odvojena niti ograđena. Klozeta tako reći nema. U selu postoji nekoliko lokava za napajanje stoke i one obično preko leta presuše.

Goniometrijskim merenjima, koja je izvršio naš saradnik sanitetski tehničar M. Krenić, utvrđeno je da je vazduh u selu čist, sa minimalnim brojem čestica, iz razloga što vetar duva iz pravca od naselja prema

moru. Prilikom prolaska vozila drumom nađeno je na 2 m od puta 1 600 čestica u 1 ccm vazduha, a na 50 m od druma 220 čestica. Deset minuta posle prolaska vozila nađeno je svega 36 čestica prašine u 1 ccm vazduha; 100% čestica su manje od 5 mikrona. Slični povoljni rezultati u pogledu zapašenosti vazduha konstatovani su i na samoj morsknoj obali, gde se podižu turistički objekti.

Pregledane su 103 osobe iz Neuma Kleka. Većina pregledanih su domoroci, mada je bilo dosta žena koje su rodoin iz okolnih sela, ali su živele preko 10 godina u Neum Kleku. Stanovnike ovog mesta koji su doseljeni za poslednjih 3—5 godina nismo uzimali u obzir. Sve je pregledao internista, dermatolog, otorinolaringolog i neurolog, sa posebnom pažnjom u odnosu na alergijska oboljenja.

Među pregledanim stanovnicima nije nađen nijedan slučaj bronhijalne astme. Vazomotornog rinitisa bilo je 2 slučaja, kožnih alergijskih oboljenja bilo je: Strophulus infantuma 2, Eczem 1, Neurodermitis 1. Nađeno je 8 slučajeva sa hroničnim bronhitisom; u pitanju su uglavnom starije osobe koje dugo godina puše. U 6 slučajeva konstatovana je Dystonia neurovegetativa, a u tri Neurasthenia.

Testirana je 81 osoba, alergenima: bakterija, plesni, kućne prašine, posteljine, parazita žita i životinjskih dlaka, od kojih su kožne probe bile pozitivne kod 24 osobe (23,3%). Kožne probe su najčešće bile pozitivne na kućnu prašinu, u 18 slučajeva, na parazite žita, u 7, na posteljinu, u 4 slučaja, i na plesni, u 3.

DISKUSIJA

Na osnovu dobijenih rezultata na 103 pregledane osobe nije nađen nijedan slučaj bronhijalne astme. Konstatuje se da je nađeni procenat osoba s alergijskim pojavama (5,7) malen. Naročito u odnosu prema drugim primorskim mestima Dalmacije (1) i Crne Gore (2). Ovaj povoljni rezultat u pogledu alergijskih bolesti u Neum Kleku mislimo da se može objasniti izvesnim povoljnim geo-klimatskim i drugim faktorima. Neum Klek nije na otvorenom moru, već je odvojen poluostrvom Pelješcem, na kome nema većih visova od 400—500 m, a i sam Neum Klek se nalazi na nadmorskoj visini od oko 200 m, pa je zbog toga ovo mesto izloženo čistom morskome vazduhu. Samo naselje ne nalazi se uz samu morsknu obalu, već je na nadmorskoj visini od oko 200 m. Zahvaljujući ovakvom položaju ovo mesto ima dosta ujednačenu klimu, tj. nema velikih oscilacija između dnevnih i noćnih temperatura, kao ni većih razlika između temperatura u razna godišnja doba.

Padavine su uglavnom umerene, i to poglavito u zimskom periodu. S obzirom na kraški teren, koji je porozan, voda se ne zadržava dugo te je zemljište uglavnom suvo. Vetровi su blagi. U Neumu Kleku, kao i u bližoj okolini, nema fabrika ni industrijskih centara. Odsustvo bronhijalne astme govori da je, uz druge uslove, konstitucionalna sklonost ka alergijskim pojavama slabo izražena u brdsko-planinskim krajevima.

Kamena podloga druma koji prolazi pored naselja i povoljan pravac vetrova doprinose da se čestice prašine u vazduhu zadržavaju kratko

vreme. U čitavom ovom predelu ima vrlo malo obradive zemlje. Samo naselje je maleno i sastoji se od 30 kuća.

Pored velikog broja povoljnih uslova koji su izneti, ima i nekih nepovoljnih lokalnih faktora, o kojima smo već govorili. Kuće su od kamena sa malim prozorima i malo svetlosti. Dvorišta su vrlo mala; često se i staja nalazi neposredno uz same stambene prostorije. Klozeta skoro nema. Sve ovo doprinosi da su higijenski uslovi dosta slabi. Međutim, i pored toga, s obzirom na iznete povoljne uslove, koji dominiraju, broj alergijskih oboljenja na ovom terenu je neznatan.

U odnosu prema našim ranijim ispitivanjima alergije kod stanovnika primorja (1, 2), možemo reći da je Neum Klek primorsko mesto sa vrlo malim procentom obolelih od alergijskih manifestacija (5,7%). Ovako povoljan rezultat u pogledu alergijskih oboljenja može se objasniti svim iznetim povoljnim uslovima.

VLADIMIR SPUŽIĆ, PAVEL STERN, MIHAJLO LJALJEVIĆ,
BRANKA BOGDANOV, SLOBODAN OBRADOV, NENAD
BOKONJIĆ, DŽENETA HASANBEGOVIĆ and MIRA BOKONJIĆ

ALERGIC MANIFESTATIONS IN INHABITANTS OF NEUM KLEK (Bosnia and Herzegovina)

SUMMARY

A small percentage (only 5,7%) of the population of Neum Klek was found to suffer from various allergic diseases. No cases of bronchial asthma was found among the patients examined.

The favourable situation, as regards allergic diseases, can be accounted for numerous favourable factors: the climate, lack of air-pollution and of predisposition for allergic diseases being among the most important.

LITERATURA

1. V. Spužić i S. Pujević: Influence du climat du littoral dalmate sur les manifestations allergique. Congres international d'Hydroclimatisme et de Thalassotherapie. Opatija, 1954. Beograd, 1956.
2. V. Spužić, L. Ivković, S. Vukobratović i S. Tešić: Astmogeni krajevi Jugoslavije. Glas Srpske akademije nauka i umetnosti CCXLIV. Odeljenje medicinskih nauka, knj. 15.



NEDO R. ZEC i PAVEL ŠTERN

BIOGENI AMINI U EKSPERIMENTALNOJ I KLINIČKOJ MIOTONIJI*

(Primljeno na sjednici Odjeljenja medicinskih nauka održanoj 11. II 1966. g.)

Carlsson i njegovi saradnici pokazali su prije nekoliko godina da dopamin (D.) dolazi praktično isključivo u corpus striatum (1). Uskoro poslije toga Hornykiewicz i saradnici pokazali su da se u mozgu pacijenata umrlih od Parkinsonove bolesti D. nalazi u znatno smanjenim koncentracijama u striatumu i substanciji nigri (2). Kasnije je ista grupa istraživača pokazala da je i serotonin (S.) snižen u mozgu spomenutih bolesnika (3). Na osnovu ovih interesantnih biohemijskih opažanja povučene su i neke terapijske konsekvencije. Postavilo se, naime, pitanje da li će aplikacija ovih biogenih amina poboljšati kliničko stanje parkinsonskih bolesnika.

Budući da sami amini D. i S. ne prolaze hemoencefaličnu barijeru, davani su u svrhu ispitivanja njihovih prekursori, koji vrlo lako prelaze ovu barijeru, i to L-Dihydroxyphenylalanin (= L-dopa), kao i 5-Hydroxytryptophan.

Jedan od nas je već ranije pokazao da je serotonin od većeg značaja za nestanak tremora nego dopamin (4). Tako statički tremor izazvan tremorinom nestaje pod uticajem 5-Hydroxytryptophana, ali na njega ne utiče L-dopa. To se slaže i sa kliničkim opažanjem. Naime, aplikacija 5-Hydroxytryptophana poboljšava kliničku sliku kod parkinsonskih bolesnika uklanjajući simptome tremora, dok L-dopa kod istih pacijenata daleko jače utiče na simptome rigiditeta (5, 6, 7).

Iz ovih razloga mi smo postavili pitanje da li će L-dopa uticati i na rigiditet muskulature drugih oblika i druge geneze nego što je parkinsonski rigor. U tom pogledu, oslanjajući se na naše ranije radove (8, 9, 10), pomislili smo da ispitamo djeinstvo L-dope na rigiditet muskulature u slučaju miotonije. Naime, prema pretpostavkama koje smo u našim ranijim saopštenjima o miopatskim oboljenjima iznijeli, došli smo do zaključka da se u slučaju miotonije, kao i u slučaju svih ostalih miopatskih oboljenja, najprije pokazuju promjene koje po svojim manifestacijama

* Predavanje održano na 8. Međunarodnom kongresu za neurologiju, Beč, septembar, 1965.

ukazuju da se one ne odigravaju u mišićima, nego mahom u formacijama centralnog nervnog sistema oko centralnog kanala kičmene moždine i oko moždanih ventrikula.

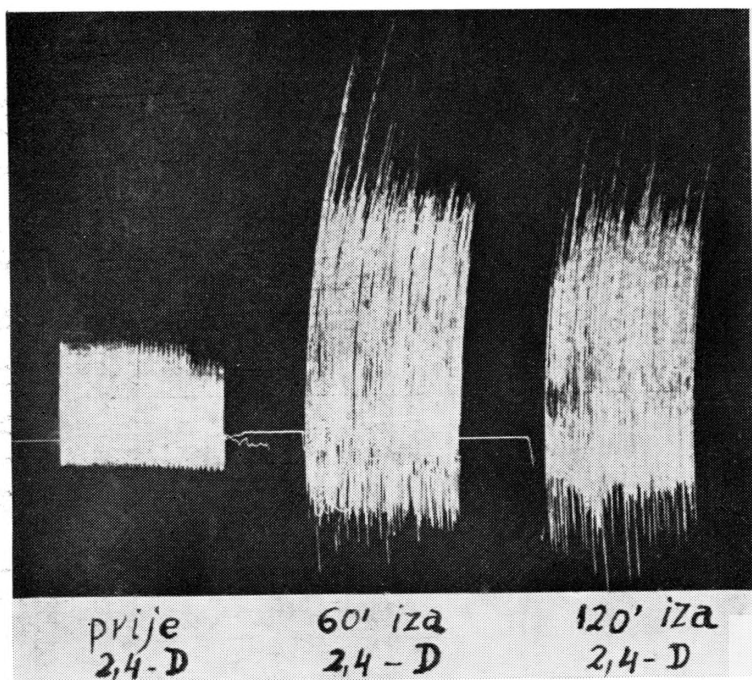
U tu svrhu izvršili smo najprije eksperimente na taj način da smo kod štakora izazvali pomoću 2,4 Dichlorphenoxy-octena kiselina (2,4 D.) rigor muskulature koji je vrlo sličan onome u slučaju miotonije kongenite (11). U eksperimentu davali smo štakorima 400 mg 2,4 D. i p. i tako postizali miotoničnu reakciju m. masetera štakora i to registrovali prema Eichholzu (12). Nakon toga davali smo intravenozno injekcije L-dope (50—100 mg/kg) i naši rezultati su pokazali da ove injekcije uklanjaju miotoničnu reakciju masetera štakora, odnosno sprečavaju da se ona razvije ukoliko se L-dopa daje prije 2,4 D. Treba napomenuti da smo mogli isto tako pokazati da 5-Hydroxytryptophan kao prekursor serotonina ima isti efekat u slučaju eksperimentalne miotonije kao i L-dopa.

Kako je najvjerovatnije da je djejestvo L-dope centralnog porijekla i da se odigrava u centralnim regijama mozga, a po našim koncepcijama i miotonična reakcija nastaje uslijed poremećaja većinom u formacijama centralnog nervnog sistema oko moždanih ventrikula, pretpostavili smo da ćemo i kod ljudi u slučajevima Myotonije congenite postići analogne rezultate L-dopom kao i kod štakora u eksperimentima.

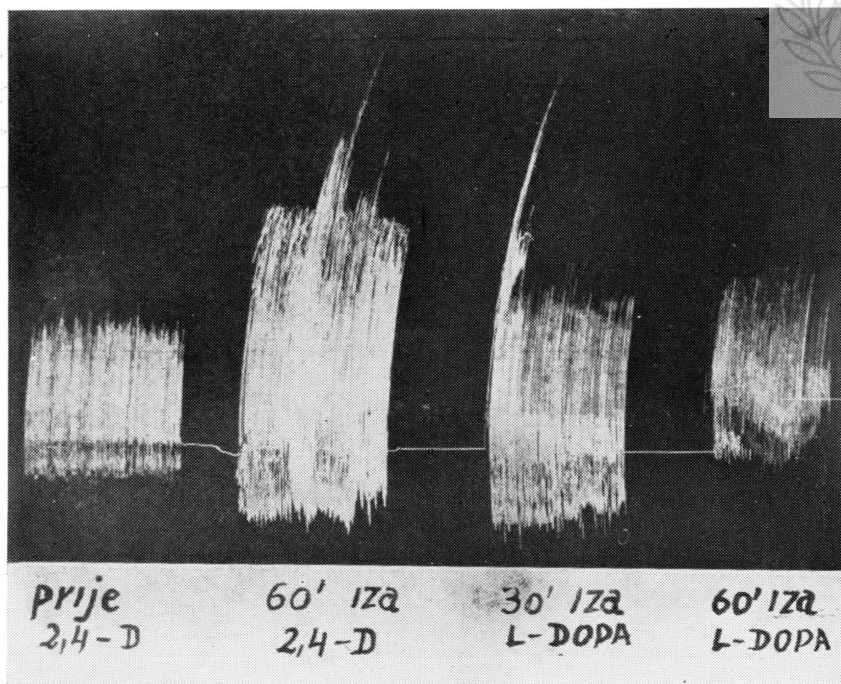
Stoga smo kod 7 bolesnika sa Myotonijom congenitom i kod jednog bolesnika sa Dystrophijom myotonicom davali L-dopu u dozama od 50—100 mg intravenozno. Rezultate smo posmatrali 5, 10, 15 min. nakon injekcije, a zatim u toku 1—3 sata poslije aplikacije. Ni kod jednog pacijenta sa Myotonijom congenitom nismo mogli da zapazimo poboljšanje stanja. U polovici slučajeva primijenili smo, pored L-dope, i inhibitori monoaminooksidaze (niamid à 100 mg), pa ni tada nije došlo ni do kakvog poboljšanja. Inhibicija monoaminioksidaze sprečava razaranje dopamina nastalog iz L-dope, pa se dopamin još više akumulira u CNS-u nego bez davanja ovog enzimskog inhibitora. Čak prvih 10 minuta nakon injekcije L-dope bolesnici su se žalili na neprijatne senzacije u šakama i distalnim dijelovima podlaktica, što je zatim nestajalo. Samo jedan bolesnik sa Dystrophijom myotonicom, koji je prvobitno ispoljavao tipičnu miotoničnu reakciju pri stisku šaka, nakon injekcije L-dope pokazao je paradoksnu reakciju, tj. neposredno iza injekcije slobodno je izvodio stiskanje i otvaranje šake, a nakon kraćeg vremena ponovo se pojavila miotonična reakcija.

Prema tome L-dopa pokazao je povoljne rezultate u slučaju eksperimentalne miotonije štakora izazvane pomoću 2,4 Dichlorphenoxy-octena kiselina. Međutim, u slučajevima kliničke Myotonije congenite ljudi L-dopa se nije pokazao kao korisno terapijsko sredstvo u dozama koje smo mi primijenili u naših bolesnika.

Iz ovog različitog ponašanja L-dope u slučajevima eksperimentalne miotonije, s jedne strane, i kliničke miotonije, s druge strane, moglo bi se, možda, zaključiti da su mehanizmi nastajanja jedne i druge reakcije različiti, pa da se prema tome odigravaju i u različitim regijama mozga. Međutim, zbog suviše velike opreznosti, kao i uslijed nedovoljne količine L-dope, kojom smo raspolagali, mi smo našim bolesnicima davali isuviše male doze, jer za postizanje pozitivnog efekta štakorima smo davali 70 puta veće doze nego čovjeku.



Slika 1.



Slika 2.

U svakom slučaju, međutim, ostaje za sada činjenica da L-dopa, odnosno biogeni amini, ne utiče direktno na nastajanje kliničke slike miotonije, pa se prema tome ne može upotrijebiti ni u terapijske svrhe.

U prilog uticaju L-dope na rigiditet govori i činjenica da L-dopa smanjuje katatoniju miševa koja je praćena i rigiditetom izazvanim bulbokapninom (Štern, neobjavljeni rezultati).

Prema našim dosadašnjim iskustvima doze 50—100 mg L-dope ne mogu se primijeniti u terapiji miotonije sa pozitivnim rezultatom, ali na osnovu rezultata u eksperimentu sa životinjama može se očekivati da će se kod čovjeka postići povoljni efekti ukoliko se primijene znatno veće doze, što će pokazati dalja iskustva u primjeni L-dope kao terapijskog sredstva u liječenju miotonije.

ZAKLJUČAK

Pokusi na ljudima bolesnim od Parkinsonove bolesti pokazali su da dopamin (D.) vrlo slabo utiče na tremor, ali da relativno dobro uklanja rigor muskulature ovih bolesnika. Iz tih razloga autori su postavili pitanje da neće dopamin, možda, ukloniti i rigor izazvan 2,4 diklorfenoksi-octenom kiselinom (2,4 D.). Poznato je da ova substancija izaziva stanje vrlo slično kongenitalnoj miotoniji. Stoga su izvršili eksperimente na štakorima, koji su primili 400 mg 2,4 D. i. p. Rezultati su pokazali da intravenozna injekcija D. od 50—100 mg/kg i. v. uklanja miotoničku reakciju masetera štakora ili ne dozvoljava da se ona razvija ukoliko se D. daje prije 2,4 D. Treba napomenuti da smo mogli isto tako pokazati da 5-hidroksitriptofan, prekursor serotonina, ima isti efekat u slučaju eksperimentalne miotonije kao i dopamin.

Dosadašnja ispitivanja kod bolesnika sa Myotonijom congenitom pokazali su da uz doze koje smo mi davali ne dolazi do kliničkog poboljšanja. Postavlja se pitanje nije li do negativnog efekta kod ljudi došlo zbog aplikacije premalih doza L-dope.

NEDO R. ZEC and PAVEL STERN

BIOGENIC AMINES IN EXPERIMENTAL AND CLINICAL MYOTONYA

SUMMARY

Experimental results obtained on patients with Parkinsonism have shown that Dopamine (D) has only a slight effect on tremor and that this substance removes successfully muscular rigidity in these patients. For these reasons the present authors wanted to find out whether Dopamine might cure rigor provoked by 2,4 dichlorophenoxyacetic acid (2,4 D). It is well known that 2,4 D provokes symptoms very similar to congenital myotony. Therefore the authors performed experiments with rats. The

animals were given 400 mg of 2,4 D intraperitoneally. The results have shown that an intravenous injection of Dopamine (50—100 mg/kg) removed the myotony of masseters in rats, or prevented the occurrence of it, providing D had been administered before 2,4 D. It should be pointed out that the authors also showed that 5-hydroxytryptophane, which is the precursor of serotonin, had the same effect on experimental myotony as Dopamine.

The experiments carried out so far on patients with congenital myotony have shown that the doses given failed to improve the clinical picture. The question arises whether this negative effect in man is due to the rather small doses of L-dopa.

LITERATURA

1. Carlsson, A., Linqvist M., Magnusson T., Waldec B.: Science 127, 471 (1958).
2. Birkmayer, W., Hornykiewicz, O.: Wien. klin. Wschr. 73, 787
3. Hornykiewicz, O.: Wien. klin. Wschr. 75, 309 (1963). (1961).
4. Štern, P., Gašparović, I.: Proc. I. Int. Pharmacol. Meeting 8, 149 (1962).
5. Hirschmann, J., Mayer, K.: D. Med. Wschr. 40, 1877—880 (1964).
6. McGeer, B. L., Zeldovicz, L. R.: Canad. Med. J. 90, 463—466 (1964).
7. Hornykiewicz, O.: Proc. II. Int. Pharmacol. Meeting 57—68 (1963).
8. Zec, N., Rajner, E., Štern, P.: Wschr. Psychiat. Neurol. 123, 33 (1952).
9. Zec, N., Štern, P.: Acta Neurovegetativa 6, 273 (1955).
10. Štern, P., Zec, N.: Wschr. Psychiat. Neurol. 132, 381 (1956).
11. Eyzaguirre, E., Folk, B., Zierler, K., Lilienthal, J.: Amer. J. Physiol. 155, 69 (1948).
12. Eichholz, F., Hotovy, R., Erdmann, H.: Arch. int. Pharmacodyn. 80, 62 (1949).

BRANKO RIMSKI i NEDO R. ZEC

LEUCOENCEPHALITIS SUBACUTA SCLEROSANS
(VAN BOGAERT)*

(Primljeno na sjednici Odjeljenja medicinskih nauka održanoj 11. II 1966. g.)

I

ISTORIJAT TERMINA »LEUCOENCEPHALITIS«
I »PANENCEPHALITIS«

Intenzivno proučavanje primarnih (autohtonih, aseptičnih) encefalitisa započinje u trećoj deceniji ovog veka. Neposredni povod bila je pandemija epidemičnog encefalitisa (von Economo, 1917), koja je bila zahvatila ceo svet u razdoblju od 1917. do 1923. godine. Interes za proučavanje primarnih encefalitisa raste i dalje jer se, u istoj deceniji, na raznim stranama sveta, javljaju epidemije nekih drugih oblika aseptičnih encefalitisa. Tako, u Japanu se javlja jedna epidemija 1924. godine, kada umire oko 7 000 ljudi (Encephalitis japonica). Ovaj oblik encefalitisa pojavljivao se u Japanu i ranije, ali u manjem obimu i obično u toplu godišnja doba, te je tamo opisan još 1871. (39). Australija ima svoju epidemiju 1917. godine. U julu 1933. javlja se u St. Louisu i u nekim drugim severnoameričkim gradovima epidemija jednog oblika encefalitisa koji veoma mnogo podseća na japanski, kako po kliničkom toku, tako i po anatomskom supstratu. Manje epidemije encefalitisa javljaju se i u Sibiru 1932. godine (31). Što se tiče prouzrokovaca, do danas su identifikovani virusi japanskog, američkog i ruskog encefalitisa, a prouzročivač letargičnog je još uvek nepoznat.

Anatomske karakteristike svih spomenutih encefalitisa su perivaskularne i difuzne sitnoćelijske infiltracije, i pojava mikroglija-čvorčića. Za razliku od von Economovog encefalitisa, lezije se u slučaju svih ostalih prostiru na ceo mozak, ali ipak pretežno zahvataju sivu supstanciju, pri čemu su jedra okulomotorijusa pošteđena. Prilično se često proces širi i na kičmenu moždinu, zahvatajući njene više delove.

Okupirani proučavanjem letargičnog, japanskog, australijskog, američkog i ruskog encefalitisa, kliničari i anatomi ne posvećuju skoro

* Ovaj rad je finansirao Savezni fond za naučna istraživanja prema ugovoru br. 3153/2, od 22. XII 1964.

nikakvu pažnju pojavi sporadičnih slučajeva akutnih i subakutnih encefalitisa ili ih, nakon obrade, rubriciraju kao »atipične forme« spomenutih velikih grupa. Tek u četvrtoj deceniji počinje temeljitije izučavanje i ovih sporadičnih i atipičnih oblika. Ossenkopp (30) opisuje 1930. jedan slučaj sa perivaskularnom limfocitarnom infiltracijom i intenzivnom proliferacijom mikroglije, mahom difuznom, a ređe u vidu glija-čvorića. Bodechtel i Guttman (4) opisuju 1931. slučaj difuznog encefalitisa ukazujući na njegovu sličnost sa Spielmeyerovim sklerozirajućim zapaljenjem bele supstance hemisfera. Bannwarth (3) objavljuje 1939. godine jednu studiju o encefalitisima nejasne etiologije. Danas je sasvim sigurno da Bannwarthovi slučajevi potsećaju i na Pette—Döringov panencefalitis (32, 33) i na van Bogaertov subakutni sklerozirajući leukoencefalitis (5, 7), a ovaj poslednji će tek kroz desetak godina steći puno pravo zaokrugljene nozološke jedinice, mada još i danas nepoznate etiologije.

Eto to je otprilike put i način kojim se išlo i dospelo u domen patologije primarnih subakutnih encefalitisa, domen koji nas ovde neposredno interesuje. Prvi potez u toj oblasti nesumnjivo je napravio Dawson. Ovaj američki autor u svom prvom prikazu iz 1933. godine (14) iznosi slučaj encefalitisa s intranuklearnim inkluzijama, ali smatra da se radi o atipičnoj formi letargičnog encefalitisa. Već iduće godine Dawson (15) ponovo objavljuje jedan slučaj encefalitisa s inkluzijama, ali sada smatra da se i u prethodnom i u ovom slučaju ne radi o letargičnom, već o jednom specijalnom tipu encefalitisa. O encefalitisu s intranuklearnim inkluzijama referišu kasnije (1942) opet dva američka autora: Akelaitis i Zeldis (1). Radovi Dawsona, Akelaitisa i Zeldisa ostaju nezapaženi sve do 1948. godine, kada Brain, Greenfield i Russel referišu o svoja 2 slučaja subakutnog encefalitisa s inkluzijama i celom pitanju posvećuju jednu detaljnu studiju, predlažući i nov termin: »subakutni encefalitis s inkluzijama, tipa Dawson«. Pomenuti radovi američkih i engleskih autora, bez sumnje, otkrivaju jednu novu nozološku jedinicu u oblasti primarnih encefalitisa, a nalaz intranuklearnih inkluzija tipa A ukazivao je, prema tadašnjim shvatanjima, na virusnu etiologiju ovog oboljenja.

Ceo ovaj problem se, međutim, baš u to doba počinje širiti i na neki način komplikovati, i to pojavom radova nemačkih autora sa Petteom i Döringom na čelu, s jedne strane, i pojavom radova L. van Bogaerta i njegovih saradnika, s druge strane.

Pette (32) objavljuje 1938. godine 3 smrtna slučaja (jedan anatomski verificiran) encefalitisa sa posebnom simptomatologijom i karakterističnim histološkim nalazom, koji podseća na nalaz u slučajevima japanskog encefalitisa, što autor naročito podvlači. Već 1939. godine Pette zajedno sa Döringom (33) objavljuje iscpnu anatomsko-kliničku studiju (»Über einheimische Panencephalomyelitis vom Charakter der Encephalitis japonica«), baziranu na 5 anatomski obradenih slučajeva. Oba autora naročito ističu sledeće: subakutni početak bolesti, jako izraženu ekstrapiramidalnu simptomatologiju (hiperkinezije atetoidno-horeiformnog tipa, mioklonije, tremor, prisilne bizarne hiperkinezije, prisilni smeh itd.), a na psihičkom planu — delirantna stanja sa halucinacijama; trajanje bolesti se kreće od 8 dana do 7 meseci, a životno doba obolelih od 6 do 27 godina; histološku sliku karakterišu perivaskularni limfocitarni infiltrati na svim nivoima CNS-a i mikroglija-čvorići u blizini krvnih sudova, te laka:

afekcija meninga. Autori nalaze da su glija-čvorići naročito brojni u sivoj supstanciji, pri čemu je najjače zahvaćena kora velikog mozga, a potom talamus, periventrikularna jedra hipotalamusa, kao i ventralni delovi moždanog stabla. U nekim slučajevima, i to u manjoj meri, proces zahvata tegmentum mezencefalona i ponsa, ali ne zahvata strijatum ni supstanciju nigru. Lezije mogu da sidu i u niže partije CNS-a sve do jedra hipoglosusa, pa čak i u medulu spinalis. Pette—Döringov zaključak je da njihovi slučajevi spadaju u grupu primarnih encefalitisa »B« i da su veoma bliski japanskom encefalitisu.

U toku idućih godina nemački autori objavljuju dalja slična zapažanja. Müller (29) opisuje 1942. godine jedan slučaj sa letalnim ishodom još 1936. u kojem nalazi perivaskularne limfocitarne infiltrate u mozgu i moždanom stablu, i jaku proliferaciju mikroglije u kori u vidu štapičastih ćelija. Balthasar (2) referiše 1944. godine o jednom slučaju sa proliferacijom mikroglije, i difuznog karaktera i u vidu glija-čvorića, i sa perivaskularnom limfocitarnom infiltracijom.

Treće i, svakako, najplodnije poglavlje u obradi ovog problema obuhvaćeno je radovima L. van Bogaerta i njegovih saradnika. Još 1939. godine van Bogaert sa de Busscherom (7) referiše o slučaju jednog deteta sa veoma čudnom kliničkom slikom. Dete je u početku mesecima bilo psihotično, pa je čak tretirano i insulinom zbog sumnje na shizofreniju, bez uspeha. Pošto je imalo afatične poremećaje, agrafiju, apraksiju, a kasnije i decerebracione krize sa paroksizmalnim glavoboljama, podvrgnuto je operaciji zbog sumnje na tumor mozga parijetalne regije, posle čega je ubrzo umrlo. Makroskopski na mozgu ništa nije nađeno. Histo-loška obrada je otkrila inflamatorni proces, koji je zahvatao pretežno belu supstanciju hemisfera, a u manjoj meri i sivu supstanciju. Proces se odlikovao hiperplazijom i proliferacijom mikroglije i makroglije, lakom dezintegracijom mijelina bez oštrih granica, a uz to i fibrilarnom izomorfnom i amizomorfnom gliozom. Topografski, lezije nisu zahvatale samo belu supstanciju već su se širile i na sivu supstanciju kore, supkortikalnih ganglija i na jedra u predelu hipotalamusa. U predelu ponsa i medule oblongate proces je zahvatao pretežno ventralne delove. Dalje, lezije su bile jake u talamusu, naročito u pulvinaru, u korpusu genikulatum laterale, korpusu Luysi i u retikularnom delu supstancije nigre.

Van Bogaert i de Busscher su odmah uočili da njihov slučaj ne spada ni u grupu heredo-familijarnih difuznih skleroza (leukodistrofije) ni u grupu diseminiranih skleroza (Sclerosis multiplex). Da bi što jače istakli značaj difuznosti inflamatornog procesa, kao i njegovu pretežnu lokalizaciju u beloju supstanciji, oni su publikovali ovaj slučaj pod naslovom: »difuzna inflamatorna skleroza bele supstancije hemisfera«, služeći se terminom koji potiče još od Spielmeyera. Van Bogaert sa saradnicima objavljuje (1945. godine) dva nova slučaja difuzne inflamatorne skleroze bele supstancije hemisfera. Iste godine, povodom dva nova slučaja (sada ih ima ukupno pet), van Bogaert (5) menja naziv ovog oboljenja u: Leuco-encephalitis subacuta sclerosans (Lss). Ovo čini zbog toga da bi se izbegla konfuzija, jer se raniji naziv često upotrebljavao i za Schilderovu difuznu sklerozu multilokularnog tipa. Nov naziv pak, ne prejudicirajući etiologiju, jasno podvlači inflamatorni karakter ovog oboljenja, predilekciju za belu supstanciju, gliofibrilarnu sklerozu i subakutni tok.

U periodu 1945—1950. godine javlja se već velik broj radova koji se odnose na van Bogaertov Lss, Dawsonov subakutni encefalitis s inkluzijama i Pette—Döringov panencefalitis. Mnogi autori pokušavaju da nađu šta je zajedničko među ovim formama encefalitisa, a šta je ono što ih međusobno razlikuje.

Brain sa saradnicima (1948. godine) smatra da su van Bogaertov i Dawsonov encefalitis dva različita oboljenja, jer u njihova dva slučaja inkluzionog encefalitisa inflamatorni proces pretežno zahvata sivu supstanciju, a mnogo manje belu. Martin, Macken i Hess (28), kao i Dubois, van Bogaert i Lhermitte (17), nalaze intranuklearne inkluzije u svojim slučajevima dijagnostikovanim kao tipični Lss. Pomenuti autori, kao i Weingarten i Seitelberger (43), smatraju da inkluzije, same po sebi, nisu bitno obeležje ovog ili onog oblika encefalitisa, što se najbolje vidi i u slučajevima Dawsona (14, 15), Malamuda i saradnika (27) i Braina i saradnika, u kojima su nadene intranuklearne inkluzije, ali im klinička slika i anatomski nalazi nisu bili identični. Seitelberger (40) smatra da inkluzije mogu, eventualno, ukazivati samo na virusnu etiologiju, a nikako ne mogu biti kriterijum za objedinjavanje raznih oblika encefalitisa u jednu grupu. Lhermitte (26) smatra da inkluzije nisu siguran znak virusne afekcije i da one mogu biti produkt poremećaja ćelijskog metabolizma.

Leonhard (25) vidi teškoće u razlikovanju Pette—Döringovog panencefalitisa i van Bogaertovog Lss. Docnije i Greenfield (20) više ne pravi razliku između ova dva oblika, pa predlaže i zajednički naziv: subakutni sklerozirajući panencefalitis da bi time podvukao distribuciju procesa i u beloj i u sivoj supstanciji. Pette i Kalm (34) smatraju da sva tri oblika encefalitisa (Pette—Döringov, Dawsonov i van Bogaertov) u stvari pripadaju jednoj istoj grupi.

Radermecker (35) prvi počinje da se bavi ispitivanjem EEG-a u slučajevima Lss (1949. godine) i u svojoj monografiji (36) tvrdi da su EEG-nalazi isti i u slučajevima Dawsonovog i u slučajevima van Bogaertovog encefalitisa, te da je to jedno isto oboljenje. Ostavlja tada otvoreno pitanje u pogledu klasifikacije Pette—Döringovog encefalitisa, jer ovaj još nije bio sistematski elektroencefalografski proučavan. Martin, Macken i Hess (28) dolaze 1950. godine do istih zaključaka, na osnovi svojih EEG-istraživanja. EEG se odlikuje periodičnim paroksizmima, koji se sastoje od jednog ili više šiljatih valova i istog broja sporih talasa visoke amplitude.

Lhermitte (26) deli klinički tok Lss na 3 faze, ističući trijas simptoma. U prvoj fazi dolazi do postepenog propadanja svih psihičkih funkcija, u drugoj se postepeno javljaju hiperkinezije, mahom ritmičnog karaktera, a u trećoj fazi (terminalni stadijum) se javlja ekstrapiramidalna hipertonija, koja zahvata celokupnu muskulaturu. Ovaj trijas simptoma nije izražen u slučajevima dijagnostikovanim kao Pette—Döringov panencefalitis, u kojima često izostaju teži psihički poremećaji.

Brügger (12) predlaže 1956. godine, na osnovi analize velikog broja slučajeva iz literature, sledeću grupaciju simptoma i drugih nalaza u slučaju leukoencefalitisa i panencefalitisa:

Leucoencephalitis

Tok: dosta kratak, od 1 nedelje do 1 godine, bez remisija.

Životno doba: pretežno deca.

Trijas simptoma:

1. subakutni početak sa psihičkim propadanjem, pojavom afazije, apraksije i agnozije;
2. hiperkinezije: izražene;
3. mišićni tonus: jaka plastična hipertoniya ekstenzionog tipa, sa kontrakturama.

Promene u likvoru:

lako povećanje totalnih proteina; Langeova paralična krivulja.

Patološko-anatomske odlike:

akcent promena — u beloj supstanciji; lezije mijelina umerene.

Panencephalitis

Tok: nekoliko nedelja do nekoliko godina, ponekad remisije.

Životno doba: deca i odrasli.

Trijas simptoma:

1. psihičke promene nisu tako jake; više je izražen psihomotorni nemir sa halucinacijama i delirantnim stanjima;
2. hiperkinezije: izražene;
3. mišićni tonus: postoji ekstrapiramidalna hipertoniya, ali slabijeg intenziteta.

Promene u likvoru:

umerena pleocitoza i povećanje totalnih proteina; Langeova paralična krivulja.

Patološko-anatomske odlike:

akcent promena — u kori; lezije mijelina retke.

Analiza kliničke simptomatologije, nalaza u cerebrospinalnom likvoru, patološko-anatomskog nalaza i EEG-a pruža nam već dovoljno mogućnosti za iznalaženje onog što je zajedničko i onog što međusobno razlikuje subakutne encefalitise ove grupe (Dawsonov, Pette—Döringov i van Bogaertov). U poslednje vreme sve je više dokaza da se radi o jedinstvenoj formi subakutnog encefalitisa, a da varijacije u kliničkoj slici i patološko-anatomskom nalazu zavise od životnog doba bolesnika, od trajanja bolesti, od imunobioloških faktora, konstitucije itd., što sve zajedno utiče na to da li će proces više zahvatiti belu ili više sivu supstanciju, da li će se razvijati brže ili sporije, da li će se pojaviti intramuklearne inkluzije itd.

Danas se, skoro sa sigurnošću, može i zaživotno dijagnostikovati Lss, i to na osnovi kliničke slike, likvorskog nalaza i EEG-a. Osim paralične (parenhimne) Langeove krivulje goldsola, koja se u slučaju Lss javlja u preko 90% slučajeva, danas smo u mogućnosti da i elektroforezom likvorskih proteina dobijemo dragocene podatke za dijagnostikovanje Lss. Prve radove na elektroforezi proteina u serumu i likvoru izvode van Wymeersch, Lowenthal i Karcher (45), a rezultate referiše van Bogaert na sednici Francuskog udruženja neurologa 7. januara 1957. godine u Parizu. U svoja 3 slučaja Lss autori nalaze povećanje gama-globulina u krvnom serumu, a isto tako i u likvoru. Ovi autori u svom saopštenju, između ostalog, navode i sledeće: »elektroforetske promene u likvoru koje smo mi našli podsećaju na promene koje su neki drugi autori (Bucher, Matzelt i Pette, Delank i Schimmelpennning, Bauer) našli u slučaju Pette—Döringovog panencefalitisa. Ovi nalazi su važan argument koji ide u prilog hipotezi da su Pette—Döringov panencefalitis, Dawsonov inkluzioni encefalitis i van Bogaertov Lss oboljenja međusobno veoma bliska«. Posle metode elektroforeze na papiru, 1959. godine uvodi Wieme (44) metodu na agar-gelu. Karcher sa saradnicima (22) iste godine nešto modifikuje Wiemeovu metodu i primenjuje je na elektroforezu likvorskih proteina. R. Bckonjić (9) ovom metodom ispituje oko 400 likvora bolesnika

obolelih od raznih neuroloških oboljenja, od toga 19 likvora bolesnika obolelih od Lss, i, kao i Lowenthal sa saradnicima (45), nalazi ekstremno povišenje relativnih koncentracija gama-globulinskih frakcija, pretežno sporih.

Najzad, onima koji se naročito bave problemom encefalitisa uopšte preporučuju se dva velika i iscrpna zbornika radova: u redakciji L. van Bogaerta, J. Radermeckera, J. Hozaya i A. Lowenthala (8) — »Encephalites« (1961) i u redakciji A. Kreindlera i G. Uzunoffa (23) — »Encéphalites actuelles« (1964).

II

KLINIČKO-ANATOMSKA OBRADA MATERIJALA

U ovom poglavlju izlažemo naš bolesnički materijal iz ove oblasti. Cilj nam je da se registruju 20 slučajeva Lss, oboljenja koje nije baš tako često. Zatim, da se analiziraju pato-histološki nalazi neuropatološki obradenih slučajeva, da se ovi nalazi međusobno uporede i konfrontiraju sa nalazima iz literature i da se, najzad, donesu odgovarajući zaključci.

U vremenu od 1957. do 1965. godine zaključno, opservirano je na Neuropsihijatrijskoj klinici u Sarajevu 20 slučajeva Lss. Četiri bolesnika je otpušteno kući na zahtev roditelja (br. 3, 7, 8, 14), te se njihova dalja sudbina ne zna, a 16 ih je umrlo na Klinici (br. 1, 2, 4, 5, 6, 9, 10, 11, 12, 13, 15, 16, 17, 18, 19 i 20). Slučajeve br. 1 i 4 obradio je opšti patolog, te postavio anatomsku dijagnozu: Encephalitis subacuta diffusa, ne upuštajući se u detaljniju histološku analizu. U slučaju br. 20 roditelji nisu dozvolili obdukciju. Preostalih 13 slučajeva podvrgnuto je detaljnoj neuropatološkoj obradi u laboratorijumu za neuropatologiju ove Klinike (vidi tabelarni pregled slučajeva).

Mada će ovde biti izložene kliničke slike, likvorološki nalazi, EEG-i (samo nekih slučajeva), kao i neki drugi neophodni podaci, težište je usmereno na histopatološki prikaz 13 slučajeva. Obradi mozгова i, u nekim slučajevima, i kičmenih moždina pristupalo se posle dvonedeljne fiksacije (in toto) u 10% rastvoru formola. Za histološku obradu uzimani su blokovi tkiva iz frontalnog, parijetalnog, temporalnog i ekscipitalnog režnja, zatim iz supkortikalnih ganglija, insule, talamusa, Amonovog roga, mezencefalona, ponisa, malog mozga, oblongate, te cervikalne, torakalne i lumbalne medule. U histološkoj tehnici služili smo se metodom zamrzavanja i bojenja: na mijelin po Spielmeyeru, a na masne materije Sudanom III, Sudanom IV (Scharlachrot) i Sudan-schwarzom. Rezove sa blokova kalupljenih u parafinu bojili smo sledećim metodama bojenja: hematoksilin-eozinom, Nisslovom metodom (Toluidinblau, Cresylviolet, Thionin), van Giesonovom metodom, Weilovom metodom na mijelin, Malloryevom ili Holzerovom metodom na glija-vlakna i Turnbullblauom na gvožđe.

1. 22 965/56 (Perić): Nepoznate okolnosti porođaja. Ranije uvek zdrav. Prvi simptomi zapaženi u školi (popušta u učenju). Početak bolesti postepen, tok progredijentan, bez remisija. Napadi ritmičnih klonizama. Poremećaji govora i gutanja. Povremeno subfebrilan. Terminalni stadi-

jum: decerebracione krize, totalna demencija, teška kaheksija, pred kraj — hiperpireksija. Likvor: ćelija 10/3 cmm; tot. prot. 18 mg %; goldsol-paralitična krivulja; WaR. negativna. EEG nije rađen. Bolest trajala 10 meseci. Klinička dijagnoza: Leucoencephalitis.

Anatomski nalaz: Mozak obradio opšti patolog. Dijagnoza: Encephalitis subacuta diffusa.

2. 17 412/58 (Josipović): Protrahiram porod (3 dana). Kao dete prgav, nervozan. Tri puta ponavljao 2. razred osnovne škole. Mesec dana pre sadašnje bolesti pao sa drveta, sa visine 6—7 metara. Mesec dana posle pada postepeno se razvija psihičko propadanje, a ubrzo se javljaju mit-mične hiperkinezije u vidu kloničnih trzaja. Kasnije jaka ekstrapiramidalna hipertoniya, povremene decerebracione krize. U terminalnom stadijumu anartrija, teški poremećaj gutanja, inkontinencija, teška kaheksija i letalni ishod u hiperpireksiji. Likvor: ćelija 2/3 cmm; tot. prot. 16 mg %; šećer 70 mg %. EEG nije rađen. Trajanje bolesti 14 meseci. Klinička dijagnoza: Leucoencephalitis.

Anatomski nalaz: Diskretna limfocitarna perivaskularna infiltracija leptomeninga frontalnih regija. Cito-arhitektonika kore svih režnjeva očuvana, ganglijske ćelije svih slojeva kore intaktne. U kori frontalnih i parijetalnih režnjeva diskretna reakcija mikroglije u vidu retkih štapićastih ćelija, bez glija-čvorića, kojih ima veoma malo u kori temporalnih i okcipitalnih režnjeva. U beloj supstanciji hemisfera intenzivna hiperplazija i proliferacija mikroglije i makroglije, najjača neposredno supkortikalno, i jaki perivaskularni limfocitarni infiltrati. Opisane promene su najjače u okcipitalnim režnjevima. Mijelinska supstancija centra semiovale dobro se boji, a u Virchow—Robinovim prostorima nekih njegovih krvnih sudova ima sudanofilnog materijala. Mijelin se u okcipitalnim režnjevima mestimično slabije boji, ali nigde nema jasno ograničenih žarišta dezintegracije mijelina, niiti njegovih raspadnih produkata. U beloj supstanciji hemisfera izražena fibrilarna gliozna, naročito neposredno supkortikalno. U supkortikalnim ganglijama nalaze se iste inflamatorne promene, ali slabijeg intenziteta. U putamenu nekoliko glija-čvorića. U talamusu su promene veoma jake, sa bogatim perivaskularnim limfocitarnim infiltratima, jakim bujanjem mikroglije difuznog karaktera, a ganglijske ćelije su očuvane. Mezencefalom, pons, oblongata: retki i diskretni perivaskularni infiltrati, umerena reakcija mikroglije u vidu sitnih čvorića u predelu nigre, ventralnim delovima ponsa i oblongate (olive). U cerebelumu samo u predelu dentatusa nekoliko sitnih mikroglija-čvorića. Intranuklearne inkluzije nisu nađene. Anatomska dijagnoza: Leucoencephalitis subacuta sclerosans — van Bogaert.

3. 4 676/59 (Kajan): Porod protekao u redu. U drugoj godini života epidemični meningitis. Prohodao u 15. mesecu života, progovorio u 4. godini. Na 20 dana pre sadašnje bolesti »gripozan« sa kašljem i kijanjem, bez temperature. Potom povremeni laki klonični trzaji i padanje ulevo i unazad (napadi gubitka tonusa?). Istovremeno postaje nervozan, ljut, tuče se sa decom. Klionizmi postaju češći, intenzivniji, zahvataju sve ekstremitete i trup, bolesnik postaje nepokretan. Psihički i telesno propada, javljaju se decerebracione krize. Lumbalna punkcija rađena 5 puta, jer se, u toku opservacije na Klinici, pojavio akutni limfocitarni mening-

TABELARNI

| R. BR. | IME I MAT. BR. | DOBA I SPOL | MESTO BO-RAVKA | DAN PRI-JEMA | IS-HOD BO-LE-STI | TRA-JA-NJE BO-LE-STI | KLINIČKA SLIKA |
|--------|--|-------------|----------------------------|------------------|--|----------------------|---|
| 1. | M. P. 22 965/56. | 15 g. ♂ | Pilići Zvornik | 7. XII 1956. | umro 20. XI 1957. | 10 m. | Postepen početak sa psihičkim promenama u smislu intelektualnog propadanja. Kasnije ritmični klonizmi desnih, a potom i levih ekstremiteta. Na kraju bolesti globalna demencija i decerebracione krize. Smrt u kaheksiji i terminalnoj hiperpireksiji. |
| 2. | M. J. 17 412/58. lab. br. 502/59. | 11 g. ♂ | Strije- ževci Maglaj | 16. IX 1958. | umro 24. VIII 1959. | 14 m. | Porod trajao 3 dana. Tri puta ponavljao 2. razred osnovne škole. Mesec dana pre početka ove bolesti pao sa drveta sa visine 6-7 metara i onesvestio se. Bolest počinje postepeno, s psihičkim propadanjem. Ubrzo se javljaju ritmične hiperkinezije ekstremiteta i mišićne muskulature, a docnije se javljaju i decerebracione krize. Umire u globalnoj demenciji, teškoj kaheksiji i hiperpireksiji. |
| 3. | M. K. 4 576/59. | 6 g. ♂ | Mostar | 13. III 1959. | odve- den kući 12. V 1959. | ? | Roden na vreme, prohodao u 15. mesecu, a progovorio tek u 4. godini života (u 2. godini preboleo epidemični meningitis). 20 dana pre sadašnje bolesti kijao i kašljao 7 dana, bez temperature. Ubrzo se javljaju nevoljni trzaji tela koji ga bacaju unazad i ulevo. Postaje mrzovoljan, ljut i počinje se tući s decom. Trzaji tela postaju jači, dete postaje nepokretno, psihički propada. Javljaju se decerebracione krize. Roditelji odvođe dete kući. |
| 4. | Š. H. 16 478/59. | 13 g. ♂ | Klokot- nica Doboj | 1. IX 1959. | umro 21. IX 1959. | 9 m. | Porod i razvoj normalni. Bolest počela veoma lagano, popuštanjem u učenju. Postaje zamišljen, neposlušan, drzak. U 6. mesecu bolesti javljaju se ritmični klonizmi, a u 8. mesecu poremećaj govora. U 9. mesecu bolesnik je anarhičan, nepokretan, inkontinentan i povremeno febrilan. Imao je i epileptične napade u vidu generalizovanih konvulzija. Smrt nastupa u kaheksiji i terminalnoj hiperpireksiji. |

PREGLED

| L I K V O R | | | | | KLINIČKA DIJA- GNOZA | ANA- TOMSKA DIJA- GNOZA | INTRA- NUKLE- ARNE INKLU- ZIJE |
|-----------------------------------|--------------------------|------------------------------|----------------|-------------------|-----------------------------|--|--|
| ČELIJE | TOTALNI PRO- TEINI | GOLD- SOL | WAR. | DRUGI NALAZI | | | |
| 10/3 cmm | 18 mg ‰ | parali- tična krivulja | nega- tivna | ⊖ | Leuco- ence- phalitis | ⊖ | ⊖ |
| 2/3 cmm | 18 mg ‰ | parali- tična krivulja | nega- tivna | šećer: 70 mg ‰ | Leuco- ence- phalitis | Leuco- ence- phalitis subacuta sclero- sans — van Bogaert | ○ |
| 14. III: 3/3 cmm | 67 mg ‰ | ⊖ | ⊖ | šećer: 72 mg ‰ | Leuco- ence- phalitis | ⊖ | ⊖ |
| 27. III: 545/3 cmm (Ly 99‰) | 75 mg ‰ | ⊖ | ⊖ | 72 mg ‰ | | | |
| 30. III: 94/3 cmm (Ly 89‰) | 60 mg ‰ | ⊖ | ⊖ | 74 mg ‰ | | | |
| 6. IV: 21/3 cmm (Ly 100‰) | 25 mg ‰ | ⊖ | nega- tivna | 66 mg ‰ | | | |
| 24. IV: 8/3 cmm | 27 mg ‰ | ⊖ | ⊖ | 79 mg ‰ | | | |
| 1/3 cmm | 32 mg ‰ | parali- tična krivulja | nega- tivna | ○ | Leuco- ence- phalitis | ⊖ | ⊖ |



TABELARNI

| R. BR. | IME I MAT. BR. | DOBA I SPOL | MESTO BO-RAVKA | DAN PRI-JEMA | IS-HOD BO-LE-STI | TRA-JA-NJE BO-LE-STI | KLINIČKA SLIKA |
|--------|--|-------------|-----------------------|---------------------|-----------------------------------|----------------------|--|
| 5. | I. M. 22 800/59. lab. br. 109/60. | 17 g. ♂ | Grača-nica Bugojno | 4. XII 1959. | umro 25. II 1960. | 10 m. | Porod i razvoj normalni. Bo-lest počinje postepenim po-puštanjem u učenju, zbog čega potpuno propada na kraju školske godine. U je-sen odlazi na Auto put, ali ga ubrzo vraćaju kući zbog febrilnih stanja i nekih ne-voljnih trzaja udova. U no-vembru veoma jake ritmične hiperkinezije, poremećaj go-vora, nemogućnost hodanja, slabost vida do potpunog slepila. Potom decerebracio-ne krize, inkontinencija, ter-minalna kaheksija i smrt u hiperpireksiji. |
| 6. | V. B. 22 744/59. lab. br. 11/60. | 6 g. ♀ | Vožuća Zavidovići | 17. XII 1959. | umrla 6. I 1960. | 7 m. | U anamnezi nema podataka iz ranog detinjstva. Od juna počela psihički da se menja: povlači se u sebe, slabije pamti, intelektualno propa-da. U septembru epileptični napadi sa generalizovanim konvulzijama, a nešto kasnije i nevoljne ritmične hiperki-nezije. U oktobru teški po-remećaj govora, otežano sta-janje i hodanje. Vid očuvan. U decembru morbilli. Umire u teškoj kaheksiji i hiper-pireksiji. |
| 7. | A. I. 3 479/60. | 12 g. ♂ | Tuzla | 23. II 1960. | otpu-šten kući 5. VII 1960. | ? | Anamneza b. o. Bolest počela postepeno januara 1960. godine, nevoljnim ritmičkim kretnjama u desnoj ruci, a potom i desnoj nozi. Nakon mesec dana hiperkinezije se javljaju i u levim udovima, a dolazi i do poremećaja go-vora. Epileptičnih napada nema. Psihički i somatski stalno propada. Na zahtev roditelja otpušta se kući. |
| 8. | T. M. 6 600/60. | 13 g. ♂ | Štedra Vlase-nica | 8. IV 1960. | otpu-šten kući 15. IX 1961. | ? | Anamneza b. o. Početak bo-lesti postepen, sa pojavom ritmičnih hiperkinezija, prvo u desnoj, a uskoro i u levoj ruci. Hiperkinezije ubrzo zahvataju i noge. Na klinici: jako dizartričan, nepokre-tan, sa čestim klonizmima, vidi i čuje dobro. Bolest veoma polako progredira i dovodi do demencije. Hiperkinezije se stišavaju. Somat-ski dobro očuvan i u takvom ga stanju roditelji odvođe kući. |

PREGLED

| L I K V O R | | | | | KLINIČKA DIJA- GNOZA | ANA- TOMSKA DIJA- GNOZA | INTRA- NUKLE- ARNE INKLU- ZIJE |
|-------------|--------------------------|------------------------------|----------------|-------------------|---|--|--|
| ČELIJE | TOTALNI PRO- TEINI | GOLD- SOL | WAR. | DRUGI NALAZI | | | |
| 3/3 cmm | 36 mg % | parali- tična krivulja | nega- tivna | | Leuco- ence- phalitis subacuta sclerosans — van Bogaert | Leuco- ence- phalitis subacuta sclero- sans — van Bogaert | ○ |
| 1/3 cmm | 21 mg % | parali- tična krivulja | nega- tivna | šećer: 63 mg % | Leuco- ence- phalitis | Leuco- ence- phalitis subacuta sclero- sans — van Bogaert | ○ |
| 5/3 cmm | 56 mg % | parali- tična krivulja | nega- tivna | šećer: 88 mg % | Panence- phalitis Dawson— van Bogaert | ⊖ | ⊖ |
| 3/3 cmm | 36 mg % | parali- tična krivulja | nega- tivna | šećer: 97 mg % | Panence- phalitis Dawson— van Bogaert | ⊖ | ⊖ |



TABELARNI

| R. BR. | IME I MAT. BR. | DOBA I SPOL | MESTO BO-RAVKA | DAN PRI-JEMA | IS-HOD BO-LE-STI | TRA-JA-NJE BO-LE-STI | KLINIČKA SLIKA |
|--------|---|-------------|--------------------|-----------------|-------------------------------|----------------------|--|
| 9. | R. S. 7 112/60. Sud. med. lab. br. 127/60. | 12 g. ♀ | Tuzla | 18. IV 1960. | umrla 28. VI 1960. | 6 m. | Porodična i lična anamneza b. o. Postepen početak bolesti sa psihičkim poremećajima. U školi popušta u učenju, slabije pamti, pravi greške u pisanju. Uskoro izolovane hiperkinezije mimične muskulature koje se potom šire na udove i trup. Postepena psihička dezintegracija do globalne demencije. Pred kraj bolesti hiperkinezije popuštaju, a ostaje ekstrapiramidalni rigor. Kaheksija, hiperhidroza, terminalna hiperpireksija. |
| 10. | A. B. 15 244/60. lab. br. 629/60. | 21. g. ♂ | Mokronoge Duvno | 1. X 1960. | umro 24. X 1960. | 7 m. | Raniji anamnestički podaci b. o. Bolest počinje febrilnim stanjem na koje se nadovezuju ritmični klonizmi ekstremiteta i mimične muskulature, jači levo, dok se desno razvija spastična hemipareza. Prilikom prijema na Kliniku već je anartričan i inkontinentan. Umire u kaheksiji, hiperhidrozi i hipertermiji. |
| 11. | B. M. 10 410/60. lab. br. 484/60. | 11 g. ♀ | Tušanj Tuzla | 14. VI 1960. | umrla 18. VIII 1960. | oko 20 m. | Majka rodila šestoro mrtve dece. Jedno dete od 4 godine još ne hoda i ne govori. Sama bolesnica rođena, prohodala i progovorila na vreme. Bolest počela postepeno decembra 1958. Prvo diskretne nevoljne ritmične kretanje mimične muskulature i trupa sa zavaljivanjem i tendencijom pada unazad. Psihički: vesela, brbljiva, lažljiva. Hiperkinezije zahvataju ruke, potom noge. Nakon 2 meseca već postala nepokretna. Posle toga smetnje govora i epi- napadi. Prilikom prijema: nepokretna, anartrična, inkontinentna, kahektična, afebrilna, sa disfagijom, decerebracionim krizama, povremenim ritmičnim hiperkinezijama. Vid i sluh očuvani. Umire u kaheksiji i terminalnoj hiperpireksiji. |
| 12. | V. P. 17 009/60. lab. br. 627/60. | 13 g. ♂ | Foča | 20. X | umro 24. X | 4 m. | Početak bolesti postepen, sa znacima desne spastične hemipareze i disfazije. Tok progredijentan do duboke hemiplegije i afazije. Na Klinici proveo samo 4 dana. Staza papila nije nađena. Nije nađena lumbalna punkcija. Umire u hiperpireksiji. |

PREGLED

| L I K V O R | | | | | KLINIČKA DIJA- GNOZA | ANA- TOMSKA DIJA- GNOZA | INTRA- NUKLE- ARNE INKLU- ZIJE |
|-------------|--------------------------|------------------------------|----------------|-------------------|---|--|--|
| CELIJE | TOTALNI PRO- TEINI | GOLD- SOL | WAR. | DRUGI NALAZI | | | |
| 4/3 cmm | 25 mg ‰ | ⊖ | nega- tivna | šećer: 61 mg ‰ | Leuco- ence- phalitis subacuta sclerosans — van Bogaert | Leuco- ence- phalitis subacuta sclero- sans — van Bogaert | + |
| 1/3 cmm | 31 mg ‰ | ⊖ | nega- tivna | šećer: 65 mg ‰ | Leuco- ence- phalitis subacuta sclerosans — van Bogaert | Leuco- ence- phalitis subacuta sclero- sans — van Bogaert | ○ |
| 1/3 cmm | 28 mg ‰ | parali- tična krivulja | nega- tivna | ⊖ | Panence- phalitis tipa Dawson— van Bogaert | Leuco- ence- phalitis subacuta sclero- sans — van Bogaert | + |
| ⊖ | ⊖ | ⊖ | ⊖ | ⊖ | Tu. cerebri in obs. | Leuco- ence- phalitis subacuta sclero- sans — van Bogaert | + |



TABELARNI

| R. BR. | IME I MAT. BR. | DOBA I SPOL | MESTO BO-RAVKA | DAN PRI-JEMA | IS-HOD BO-LE-STI | TRA-JA-NJE BO-LE-STI | KLINIČKA SLIKA |
|--------|---|-------------|------------------------------|------------------|-----------------------------------|----------------------|--|
| 13. | J. L. 1 393/61. lab. br. 98/61. | 18 g. ♂ | Gradina Der- venta | 28. I 1961. | umro 23. II 1961. | 2 m. | Postepen početak posle jed- ne traume glave sa kraćim nesvesnim stanjem. Prva 3 dana posle traume psihički neupadljiv, a potom počinje da se menja: zbunjen, naiz- menično hirovit, nervozan, potom neraspoložen, uvlači se u sebe, postaje zaboravan. Nakon 15 dana nevoljne rit- mične kretnje glave i ruku, jače desno. 20. dana već je nepokretan. Na Klinici: bi- strog senzorijsuma, potpuno komunikativan, sa jakim klonizmima svih udova, gla- ve i trupa. Do kraja života bistrog senzorijsuma, sa veo- ma lakim znacima demen- cije, bez poremećaja govora, gutanja, sluha i vida. Smrt u kaheksiji i terminalnoj hi- perpireksiji, sa teškim po- vraćanjem poslednja 3 dana. |
| 14. | S. K. 4 227/61. | 9 g. ♂ | Jokovac Doboj | 21. III 1961. | otpu- šten 11. VII 1961. | ? | Bolest počela mesec dana pre prijema na Kliniku, po- srtaњem i padanjem ulevo i unazad. Posle 2 nedelje poremećaj govora. Prilikom prijema: govor teško razu- mljiv. Ritmični klonizmi mi- mične muskulature i mišića svih ekstremiteta i trupa. Pisanje potpuno nerazumlji- vo. Stanje se pogoršava, po- staje nepokretan. Nema epi- napada. Vid i sluh očuvani. Roditelji ga odvođe kući u kahektičnom stanju. |
| 15. | M. M. 4 242/61. lab. br. 230/61. | 13 g. ♂ | Crkvina Bosanski Samac | 22. III 1961. | umro 29. IV 1961. | 9 m. | Posle jednog akutnog febril- nog stanja avgusta 1960, po- činje psihički da se menja, da popušta u učenju, da sla- bije pamti. Plaši se, izbegava drugove. Decembra 1960. ne- voljni trzaji tela sa pada- njem. Januara 1961. poreme- ćaj govora. Dalji tok je ti- pičan za Lss. |

PREGLED

| L I K V O R | | | | | KLINIČKA DIJA- GNOZA | ANA- TOMSKA DIJA- GNOZA | INTRA- NUKLE- ARNE INKLU- ZIJE |
|-------------|--------------------------|-------------------------------------|----------------|-------------------|---|--|--|
| CELIJE | TOTALNI PRO- TEINI | GOLD- SOL | WAR. | DRUGI NALAZI | | | |
| 1/3 cmm | 38 mg ‰ | 1, 2, 3, 3, 3, 2, 1, 0, 0, 0. | nega- tivna | šećer: 76 mg ‰ | Leuco- ence- phalitis subacuta sclerosans — van Bogaert | Leuco- ence- phalitis subacuta sclero- sans — van Bogaert | ○ |
| 1/3 cmm | 35 mg ‰ | parali- tična krivulja | nega- tivna | šećer: 62 mg ‰ | Leuco- ence- phalitis subacuta sclerosans — van Bogaert | ⊖ | ⊖ |
| 18/3 cmm | ⊖ | parali- tična krivulja | nega- tivna | šećer: 79 mg ‰ | Leuco- ence- phalitis subacuta sclerosans — van Bogaert | Leuco- ence- phalitis subacuta sclero- sans — van Bogaert | + |



TABELARNI

| BR. R. | IME I MAT. BR. | DOBA I SPOL | MESTO BO-RAVKA | DAN PRI-JEMA | IS-HOD BO-LE-STI | TRA-JA-NJE BO-LE-STI | KLINIČKA SLIKA |
|--------|--|-------------|----------------|-----------------|------------------------------|----------------------|---|
| 16. | J. B. 10 041/61. lab. br. 422/61. | 9 g. ♂ | Ljuti Dolac | 5. VII 1961. | umro 17. VIII 1961. | 6 m. oko | Oko 20. V 1961. prvi klonizmi u ekstremitetima, ali na nekoliko meseci pre toga u školi postaje zaboravan, rukopis neuredan, popušta u učenju, javljaju se glavobolje. Prilikom prijema na Kliniku već je nepokretan, dizartričan, inkontinentan, sa jakim ritmičnim kloničnim trzajima svih udova i trupa, sa decerebracionim krizama. Somatski i psihički propada i umire u teškoj kaheksiji i terminalnoj hiperpireksiji. |
| 17. | F. T. 6 158/62. lab. br. 17/62. | 15 g. ♂ | Gornji Butmir | 26. IV 1962. | umro 17. XII 1962. | 9 m. | U 2. godini života ležao oko 6 meseci od zapaljenja pluća i od tada gluhonem (Streptomycin?). Pohada školu za gluhoneme, slabiji dak. U martu 1962. nastavnici zapažaju da je postao zamišljen, nezainteresovan za nastavu, bez kontakta sa decom. Ubrzo se javljaju povremeni trzaji udova i trupa, zbog čega pada dole. Javljaju se i epi-napadi. Na Klinici: ritmični klonizmi ekstremiteta i trupa, povremeni epi-napadi (absence). Vid očuvan. Psihički i somatski postepeno propada i umire u kaheksiji i totalnoj demenciji. |
| 18. | F. V. 7 191/62. lab. br. 358/62. | 8 g. ♀ | Mostar | 15. V 1962. | umrla 22. VI 1962. | 3 m. | Kasno prohodala i progovorila. Psihomotorni razvoj u retardaciji (oligofrena). Bolest počela aprila 1962. epi-napadima tipa grand mal. Prilikom prijema: atrofija papile n. optici levo. Spontan hod moguć, ali ima povremene krize gubitka tonusa sa padanjem. Veoma retki klonizmi ekstremiteta. Dete somatski i psihički propada i umire u kaheksiji. |

PREGLED

| L I K V O R | | | | | KLINIČKA DIJA- GNOZA | ANA- TOMSKA DIJA- GNOZA | INTRA- NUKLE- ARNE INKLU- ZIJE |
|-------------|--------------------------|------------------------------------|----------------|-------------------|---|--|--|
| ČELIJE | TOTALNI PRO- TEINI | GOLD- SOL | WAR. | DRUGI NALAZI | | | |
| 15/3 cmm | 51 mg % | parali- tična krivulja | nega- tivna | šećer: 52 mg % | Leuco- ence- phalitis subacuta sclerosans — van Bogaert | Leuco- ence- phalitis subacuta sclero- sans — van Bogaert | ○ |
| 2/3 cmm | 75 mg % | 1, 2, 2, 1, 0, 0 0, 0, 0, 0. | nega- tivna | šećer: 81 mg % | Leuco- ence- phalitis subacuta sclerosans — van Bogaert | Leuco- ence- phalitis subacuta sclero- sans — van Bogaert | + |
| 6/3 cmm | 53 mg % | parali- tična krivulja | nega- tivna | ⊖ | Enceph- litis in obs. Tumor cerebri in obs. | Leuco- ence- phalitis subacuta sclero- sans — van Bogaert | ○ |



TABELARNI

| R. BR. | IME I MAT. BR. | DOBA I SPOL | MESTO BO-RAVKA | DAN PRI-JEMA | IS-HOD BO-LE-STI | TRA-JA-NJE BO-LE-STI | KLINIČKA SLIKA |
|--------|--|-------------|--------------------|---------------------|------------------------------|----------------------|--|
| 19. | F. P. 19 627/64. lab. br. 118/65. | 12 g. ♂ | Priboj | 28. XII 1964. | umro 11. I 1965. | 4 m. | 8. IX 1964. našao se između točkova autobusa, ali ostao nepovredan. Oko 5 minuta nije mogao doći sebi od pretrpljenog straha. Već drugog dana posle ovog događaja nastavio je da ide u školu. Oko 15. IX žali se na glavobolju s desne strane. Od 19. IX glavobolje su jače, počinje psihički da se menja: pamćenje mu popušta, ne ume da sastavi domaće zadatke, postaje agresivan prema bratu i sestri. 15. X se javljaju klonizmi u desnoj ruci i nozi, desnoj polovini lica i trupa. Od 13. XI do 15. XII 1964. ležao na Neuro-psihijatrijskoj klinici u Beogradu sa dijagnozom: Leucoencephalitis subacuta. Od 23. XII nepokretan, jako dizartričan. Prilikom prijema duboko somnolentan, inkontinentan, sa rukama u kontrakturi fleksije, a na nogama spastična simptomatologija lakšeg stepena. Postepeno zapada u komu i umire u kaheksiji i hiperpireksiji. |
| 20. | B. A. 1G 454/6 . | 3 g. ♀ | Vojkovići Hidža | 25. X 1965. | umrla 29. XII 1965. | 5 m. | Lična anamneza bez osobitosti. Prema heteroanamnezi bolest počela posle jedne traume: 6. VIII 1965. pala sa visine od 1,5 metra, ali se nije povredila, već je nastavila da se igra. Nakon 4 dana roditelji primećuju da se dete u igri često spotiče i pada. Petog dana febrilna te je smeštaju na Kliniku za dečje bolesti. Oko 25. VIII primećuju se klonizmi na licu i rukama, koji se polako šire i na noge i postaju jači. Povremeno je febrilna. Ne može da hoda. 25. X primljena na ovu Kliniku, gde somatski stalno propada, postaje inkontinentna, anartrična, stalno febrilna sa 38—39° C. Umire u kaheksiji i hiperpireksiji. |

PREGLED

| L I K V O R | | | | | KLINIČKA DIJA- GNOZA | ANA- TOMSKA DIJA- GNOZA | INTRA- NUKLE- ARNE INKLU- ZIJE |
|-------------|--------------------------|------------------------------|----------------|---|---|--|--|
| CELLIJE | TOTALNI PRO- TEINI | GOLD- SOL | WAR. | DRUGI NALAZI | | | |
| 7/3 cmm | 25 mg % | parali- tična krivulja | nega- tivna | šećer: 97 mg % | Leuco- ence- phalitis subacuta sclerosans — van Bogaert | Leuco- ence- phalitis subacuta sclero- sans — van Bogaert | + |
| 3/3 cmm | 34 mg % | parali- tična krivulja | nega- tivna | šećer: 54 mg % elektro- foreza: tot. alb. 37,7% tot. glob. 62,3% A/G 0,60 alfa-1 glob. 9,8% alfa-2 plus beta glob. 22,5% gama- glob. 30,0% | Leuco- ence- phalitis subacuta sclerosans — van Bogaert | ⊖ | ⊖ |



gitis. Nalazi u likvoru: 14. III 1959: ćelija 3/3 cmm; tot. prot. 67 mg ‰; šećer 72 mg ‰; 27. III 1959: ćelija 545/3 cmm (Ly. 99‰); tot. prot. 75 mg ‰; šećer 72 mg ‰; 30. III 1959: ćelija 94/3 cmm (Ly. 89‰); tot. prot. 60 mg ‰; šećer 74 mg ‰; 6. IV 1959: ćelija 21/3 cmm (Ly. 100‰); tot. prot. 25 mg ‰; šećer 66 mg ‰; WaR. negativna; 24. IV 1959: ćelija 8/3 cmm; tot. prot. 27 mg ‰; šećer 79 mg ‰; goldsol nijednom nije raden. EEG nije raden. Na zahtev roditelja otpušta se kući, nakon 2 meseca opservacije. Klinička dijagnoza: Leucoencephalitis in obs.

4. 16 478/59 (Hašić): Porod i razvoj normalni. Početak bolesti veoma postepen. Popušta u učenju, postaje neposlušan. Tek u 6. mesecu pojava ritmičnih klonizama, a u 8. mesecu anartričan, nepokretan, inkontinentan. Povremeno febrilan. Epi-napadi tipa grand mal. Terminalna kaheksija i smrt u hiperpireksiji. Likvor: ćelija 1/3 cmm; tot. prot. 32 mg ‰; goldsol-paralitična (parenhimna) krivulja; WaR. negativna. EEG nije raden. Klinička dijagnoza: Leucoencephalitis. Bolest trajala 9 meseci.

Anatomska dijagnoza: Encephalitis subacuta diffusa (mozak obradio opšti patolog).

5. 22 800/59 (Maras): Sa 7 godina kalkuloza mokraćne bešike, od koje je izlečen. U početku 1959. godine jako popušta u učenju (i ranije je slabo učio, ali je prolazio iz razreda u razred) i na kraju školske godine propada. Septembra 1959. odlazi na Auto-put, ali se posle 3 dana razboleo sa visokom temperaturom i kašljem. Ležao 5 dana i opet počeo da radi. Posle nekoliko dana javljaju se kratkotrajni nevoljni trzaji ruku i nogu. Oktobra vraćen s Auto-puta kući. Bolest napreduje, počinju smetnje govora, u novembru je već nepokretan, sa teškim poremećajem vida. Na Klinici: spastičnost svih ekstremiteta, teška dizartrija, obostrana slepoća, ritmični klonizmi svih ekstremiteta i mimične muskulature, inkontinencija. Postepeno somatski propada, razvija se teška ekstrapiramidalna hipertoniya i povremene decerebracione krize. Umire u teškoj kaheksiji i hiperpireksiji. EEG nije raden. Likvor: ćelija 3/3 cmm; tot. prot. 36 mg ‰; goldsol-paralitična krivulja; WaR. negativna. Bolest trajala oko 10 meseci. Klinička dijagnoza: Leucoencephalitis subacuta sclerosans — van Bogaert.

Anatomski nalaz: Makroskopski: hiperemija leptomeninga sa lakim zamućenjem u fronto-parijetalnim režnjevima. Atrofija kore frontalnih režnjeva. Prilikom sečenja nožem oseća se tvrdoća samo u okcipitalnim režnjevima. Mikroskopski: limfocitarna infiltracija leptomeninga fronto-parijetalne regije. U kori svih režnjeva inflamatorne promene sa perivaskularnim limfocitarnim infiltratima, sa jakom reakcijom mikroglije i pojavom štapićastih ćelija, naročito u površnim kortikalnim slojevima, a u dubljim hiperplazija astroglije. Ganglijske ćelije kore frontalnih regija mestimično proređene, naročito u III sloju, ali je cito-arhitektonika očuvana. Inflamatorne promene su mnogo jače u beloj supstanciji hemisfera, naročito okcipitalnih regija, sa jakom astrogliozom. Ovde se i mijelin slabije boji, i to difuzno, bez jasno ograničenih žarišta demijelinizacije (Spielmeyer) i bez nalaza raspadnih produkata mijelina (Sudan III i IV). U supkortikalnim ganglijama je proces isti, ali slabijeg intenziteta. Talamus nije histološki obraden. U ponsu neobično jaka proliferacija mikroglije i astrocita u ventralnim delovima oko pcntinih jedara, sa dosta glija-čvorića, sa pojavom neuronofagije i veoma jakim perivaskularnim limfocitarnim mufovima. U oblongati dosta čvorića mikroglije u

predelu oliva. U cerebelumu nema promena, izuzev u predelu dentatusa, gde se vidi laka reakcija mikroglije i makroglije. Medula spinalis nije obrađena. Nisu nađene intranuklearne inkluzije. Nalaz na gvožđe je negativan. Vidi slike 1, 2, 3. i 4. Anatomska dijagnoza: Leucoencephalitis subacuta sclerosans — van Bogaert.

6. 22 774/59 (Božičković): Jedan očevo brat i brat očeve majke duševni bolesnici. Marta 1959. jedna sestra bolesnice umrla od zapaljenja mozga. Bolesnica vakcinisana protiv varirole u junu 1959; u septembru se opet protiv nečeg vakciniše, a u decembru prebolela morbile. U junu 1959. počinjju se zapažati psihičke promene, ali nema podataka da li su one primećene već pre, ili tek posle antivariolične vakcinacije. Postaje tupa, slabije pamti, povlači se u sebe. U septembru epi- napadi sa generalizovanim konvulzijama. Progresivno se razvija demencija, javljaju se smetnje govora, ritmični klonizmi udova i trupa, spastična kvadripareza. Od 4. do 17. decembra leži na Infektivnoj klinici zbog morbila, koji su se pojavili u toku već potpuno izražene kliničke slike leukoencefalitisa. Po izlečenju morbila premešta se na Neuropsihijatrijsku kliniku u somnolentnom stanju, sa znacima jake ekstrapiramidalne hipertonijske afazije, sa teškim poremećajem gutanja, inkontinentna. Česti epi-napadi i tipa grand mala i absencija. Somatski propada, pred kraj febrilna. Umire 6. januara 1960. u teškoj kaheksiji i hiperpireksiji, sa znacima bronhopneumonije. Bolest trajala oko 7 meseci. EEG nije raden. Likvor: ćelija 1/3 cmm; tot. prot. 21 mg %; goldsol-paralitična krivulja; šećer 63 mg %; WaR. negativna.

Anatomski nalaz: Makroskopski, mozak bez promena. Mikroskopski: nema jasnih žarišta demijelinizacije, osim što se mijelin mestimično slabije boji. U beloj supstanciji svih režnjeva, najviše u okcipitalnim, perivaskularni limfocitarni infiltrati i umerena proliferacija i hiperplazija mikroglije i astrocita. U kori slaba reakcija mikroglije i retke perivaskularne manžetne. Supkortikalne ganglije ne pokazuju promene. Talamus nije obrađen. U moždanom stablu su promene veoma slabe. U predelu dentatusa nekoliko glija-čvorića. Medula spinalis nije prilikom sekcije izvađena. S obzirom na antivarioličnu vakcinaciju i kasnije morbile, naročito je pažnja obraćena na eventualno postojanje promena u smislu postvakcinalnog ili postmorbiloznog encefalitisa (tzv. mikroglija-encefalitisa), ali nigde nije nađena perivenozna proliferacija mikroglije, ni perivenozna žarišta demijelinizacije, tipični za ove »perivenozne mikroglija-encefalitise«. Nisu nađene intranuklearne inkluzije. Anatomska dijagnoza: Leucoencephalitis subacuta sclerosans — van Bogaert. Vidi slike 5, 6. i 7.

7. 3 479/60 (Ikinčić): Lična i porodična anamneza b. o. Bolest počela postepeno, januara 1960, nevoljnim ritmičnim pokretima, prvo u desnoj ruci, a potom desnoj nozi. Na Klinici: poremećaj govora, ritmični klonizmi u svim ekstremitetima. Epi-napada nema. Psihički i somatski propada. Roditelji ga odvođe kući. EEG nije raden. Likvor: ćelija 5/3 cmm; tot. prot. 56 mg %; goldsol-paralitična krivulja; šećer 88 mg %; WaR. negativna. Klinička dijagnoza: Leucoencephalitis subacuta sclerosans — van Bogaert.

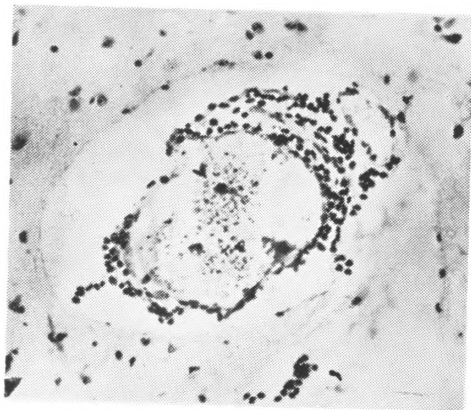
8. 6 600/60 (Mujičić): Razboleo se postepeno, početkom 1960. godine, pojavom ritmičnih nevoljnih trzaja, prvo u desnoj, a odmah ubrzo i u levoj ruci. Potom se javljaju hiperkinezije i u nogama i poremećaj govora.

U vreme prijema na Kliniku govor nerazumljiv, ritmični klonizmi svih ekstremiteta i trupa, nepokretan, bez epi-napada. Vid i sluh očuvani. Tok progredijentan, dosta spor, sa laganim psihičkim propadanjem. Hiperkinezije postepeno popuštaju, javlja se ekstrapiramidalna hipertoniya. Somatski dobro očuvan i u takvom ga stanju roditelji odvođe kući, nakon 17 meseci boravka na Klinici. Likvor: ćelija 3/3 cmm; tot. prot. 36 mg %; šećer 97 mg %; goldsol-paralitična krivulja; kardiolipin negativan. EEG: u svim regijama dominira 1—3 c/s aktivnost, amplitude od 100—200 mikrovolti, sa nešto superponovanih brzih frekvencija. Svaki 5—10 sekundi u svim regijama izbijaju visokovoltazni oštri valovi amplitude do 500 mikrovolti. Promene odgovaraju oboljenju Lss. Klinička dijagnoza: Leucoencephalitis subacuta sclerosans — van Bogaert.

9. 7 112/60 (Salkić): Otac i ded alkoholičari. Porod i razvoj normalni. Od 7. godine pati od čestih glavobolja. Januara 1960. počinje teže da izgovara reči, kao da muca. Februara učitelj u školi zapaža promene rukopisa: ispušta slova i slogove, slova su iskrivljena, nejednaka. Popušta joj pamćenje, slabije shvata. Uskoro nevoljne kretnje mimične muskulature, a potom i nevoljni trzaji pojedinih udova. Psihički postepeno propada, do globalne demencije. Pred kraj bolesti hiperkinezije prestaju, a javlja se ekstrapiramidalna hipertoniya. Nema epi-napada ni decerebracionih kriza. Telesno propada i umire u teškoj kaheksiji i hiperpireksiji. Bolest trajala 6 meseci. Likvor: ćelija 4/3 cmm; tot. prot. 25 mg %; šećer 61 mg %; kardiolipin negativan; goldsol nije rađen. EEG nije rađen. Klinička dijagnoza: Leucoencephalitis subacuta sclerosans — van Bogaert.

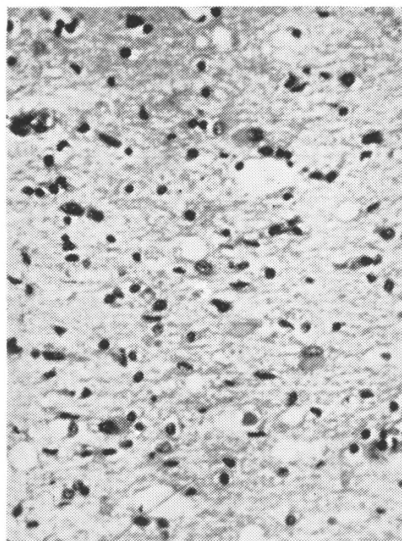
Anatomiski nalaz: Leptomeninge i mozak (spolja) bez promena. U frontalnoj kori glija miruje, izuzev u dubljim slojevima, gde ima štapičastih oblika mikroglije i veoma retkih glija-ćvorića, kao i retkih limfocita u Virchow—Robinovim prostorima nekih krvnih sudova. Međutim, u kori parijetalnih i temporalnih režnjeva, a naročito okcipitalnih, i to izrazitije levo nego desno, inflamatorne promene su mnogo jače: jaki perivaskularni limfocitarni »mufovi«, difuzna proliferacija i hiperplazija mikroglije te poneki glija-ćvorić. Ganglijske ćelije kore intaktne, a u nekim ganglijskim ćelijama temporalne kore levo nađene su intranuklearne inkluzije. U beloj supstanciji hemisfera mijelin potpuno očuvan, ali zato jaka reakcija mikroglije (mnogo jača no u kori) i astroglije, sa fibrilarnom gliozom, dosta jake perivaskularne limfocitarne i plazmatarne infiltracije, što je opet sve jače izraženo u okcipitalnim režnjevima. Nukleus kaudatus i lentikularis bez inflamatornih promena, a u predelu lentikularisa jedno manje, sveže nekrotično žarište. Ammonov rog bez promena. U talamusu i hipotalamusu dosta jake inflamatorne promene. U mezencefalonu i ponsu jaki perivaskularni limfocitarni mufovi i jaka reakcija mikroglije, kako difuzna, tako i u vidu glija-ćvorića, sve jače izraženo ventralno, ali i u tegmentumu. U oblongati nekoliko glija-ćvorića u predelu obe olive. U cerebelumu samo u predelu dentatusa nekoliko glija-ćvorića. Medula spinalis nije prilikom sekcije izvađena. Anatomska dijagnoza: Leucoencephalitis subacuta sclerosans — van Bogaert (s inkluzijama).

10. 15 244/60 (Baković): Bolest počinje visokom temperaturom, koja prestaje, a na nju se nadovezuju ritmični klonični trzaji svih ekstremiteta i mimične muskulature, jači levo no desno. Desno se razvija spastična



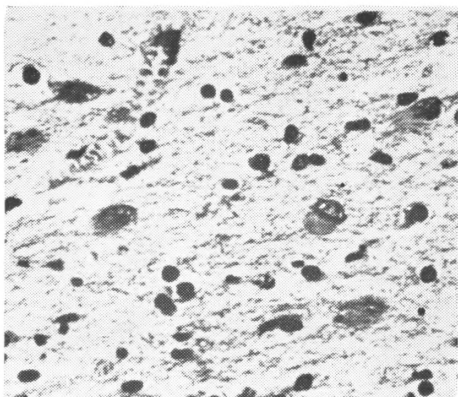
Sl. 1.

Slučaj 5. Venski sud u beloj supstanciji sa limfocitarnim infiltratom u Virchow—Robinovom prostoru i sa perivaskularnim edemom (Paraffin — Nissl)



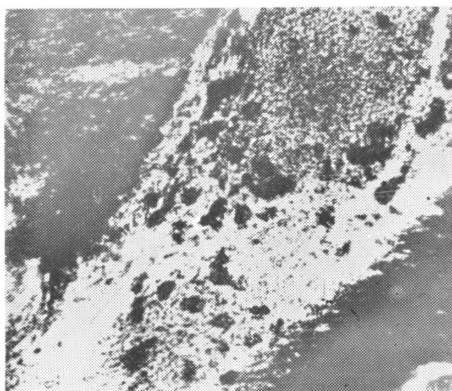
Sl. 2.

Slučaj 5. Proliferacija mikroglije i makroglije u beloj supstanciji frontalnog režnja (Paraffin — H. E.)



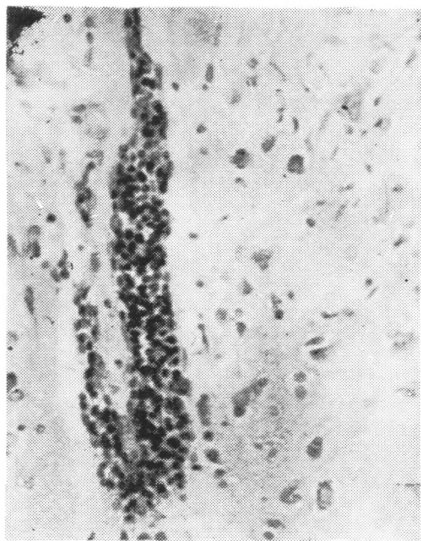
Sl. 3.

Slučaj 5. Supkortikalna glijoza (Paraffin — H. E.)



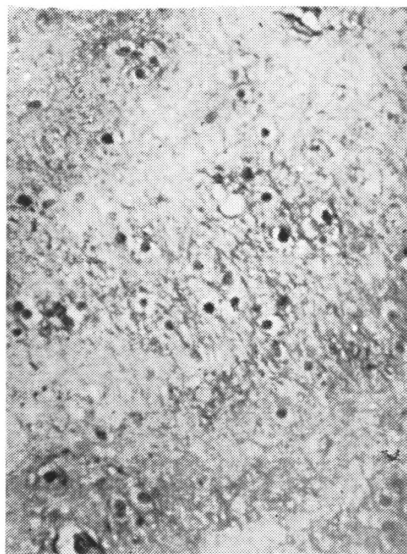
Sl. 4.

Slučaj 5. Virchow—Robinov prostor ispunjen fagocitarnim raspadnim produktima mijelina (Led-Sudan schwarz)



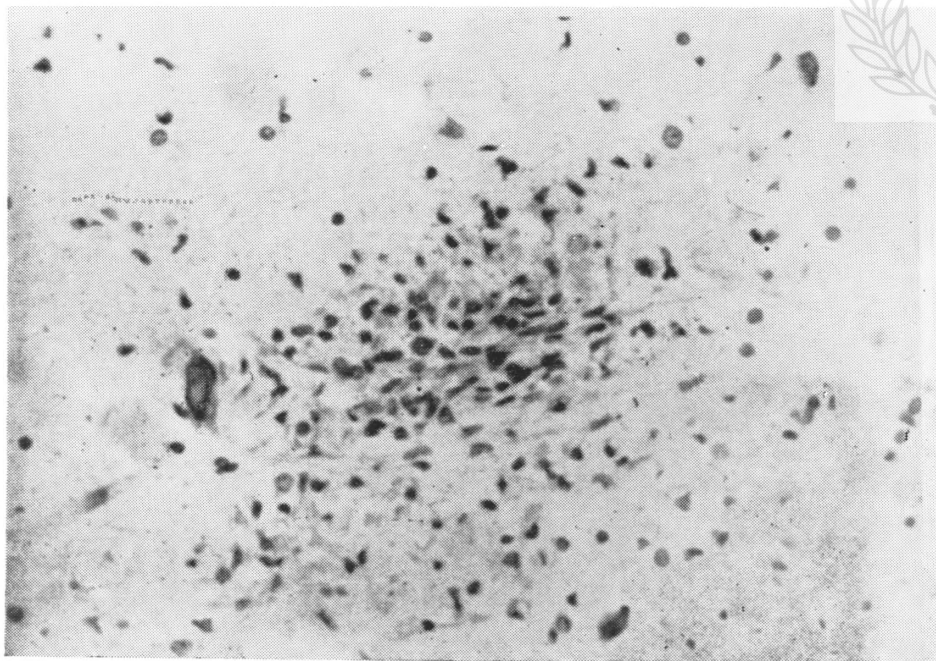
Sl. 5.

Slučaj 6. Parijetalna kora: perivaskularna limfocitarna i plazmaciona infiltracija. Proliferacija mikroglije (Paraffin — Nissl)



Sl. 6.

Slučaj 6. Fibrilarna glijoza bele supstance frontalnog režnja (Paraffin — Holzer)



Sl. 7.

Slučaj 6. Glija-čvorić u oblongati, predeo olive (Paraffin — Nissl)



hemipareza. Docnije se javlja anartrija, poremećaj gutanja, inkontinencija i decerebracione krize. Nema epi- napada. Umire u teškoj kaheksiji i hiperpireksiji, sa dekubitusima. Bolest trajala 7 meseci. Likvor: ćelija 1/3 cmm; tot. prot. 31 mg ‰; šećer 65 mg ‰; goldsol nije raden; WaR. negativna. EEG nije raden. Klinička dijagnoza: Panencephalitis subacuta (Leucoencephalitis subacuta sclerosans — van Bogaert).

Anatomski nalaz: Nigde nema jasno ograničenih žarišta demijelinizacije, ali se bela supstancija svih moždanih režnjeva primetno slabije boji, naročito okcipitalno, a među mnogim dosta dobro očuvanim mijelinskim vlaknima interponovane su makrofage sa sudanofilnim materijalom. Izražen jak edem bele supstancije, a ima mestimičnih hemoragičnih izliva po celoj beloj supstanciji. Krvni sudovi jako dilatirani, endotel kapilara i prekapilara jako nabubreo, mestimično zatvara lumene krvnih sudova. Veoma jaki perivaskularni limfocitarni infiltrati u vidu debljih mufova u svim regijama, a naročito okcipitalno. Vrlo intenzivna proliferacija i hiperplazija mikroglije i makroglije (sl. 8), sa fibrilarnom gliozom, dosta čestim nalazom glija-čvorića (sl. 9), ali i vrlo jakim difuznom reakcijom mikroglije. Ganglijske ćelije kore dobro očuvane i pored znatno izraženih inflamatornih promena. Meke moždanice infiltrovane limfocitima i retkim plazma-ćelijama, sa proliferacijom fibroblasta i umnoženim kolagenim vlaknima. U kapsuli interni nekoliko sitnih hemoragičnih žarišta, kojih ima i u korpus kalozumu. Amonov rog, nukleus kaudatus i nukleus lentikularis skoro intaktni. U talamusu jaka hiperemija sa nabubrelim endotelom kapilara i prekapilara, intenzivnom reakcijom mikroglije i makroglije, ponegde »Körnchenzellen« i jaki perivaskularni limfocitarni infiltrati (sl. 10). Hipotalamus je neznatno zahvaćen. Promene su znatno slabije izražene u mezencefalonu, pretežno u ventralnim delovima, a u pcnsu su jače, opet ventralno. U oblongati retki glija-čvorići u predelu obe olive, isto tako i u cerebelumu, u predelu dentatusa. U gornjim partijama cervikalne medule retki perivaskularni limfocitarni infiltrati i poneki mali glija-čvorić. Nigde nema intranuklearnih inkluzija. Anatomska dijagnoza: Leucoencephalitis subacuta sclerosans — van Bogaert.

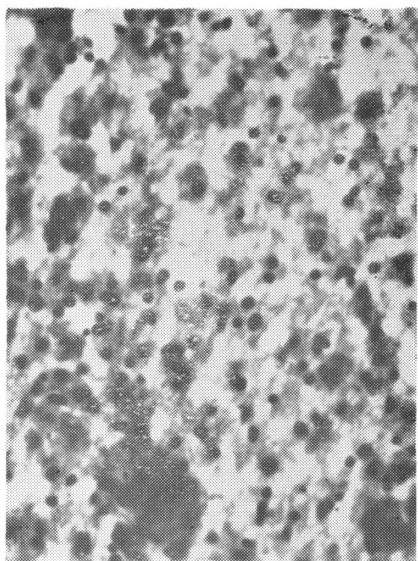
11. 10 440/60 (Mujanović): Majka rodila šestoro mrtve dece. Jedno dete od 4 godine još ne hoda i ne govori. Bolesnica normalno rođena i rasla. Bolest počela postepeno, decembra 1958. U hodcu se zaplitala, na stolici se sedeći ljuljala. U to vreme postaje preterano raspoložena, vesela, brbljiva, postaje lažljiva. Posle mesec dana roditelji zapažaju nevoljne trzaje glavom, telom i udovima. Posle 2 meseca nepokretna i tada prvi epi-napadi. U 11. mesecu nerazumljivo govori, postaje potpuno dementna. Na Klinici afebrilna, inkontinentna, anartrična, teško guta, vidi i čuje, sa povremenim, mahom ritmičnim i u salvama, klonizmima svih ekstremiteta, trupa i mimične muskulature. Povremene decerebracione krize, jaka ekstrapiramidalna hipertoniya. Somatski propada, razvijaju se dekubitusi, potpuno dementna, samo vegetira. Umire u teškoj kaheksiji, nakon trajanja bolesti od 20 meseci. Likvor: ćelija 1/3 cmm; tot. prot. 28 mg ‰; goldsol-paralitična krivulja; WaR. negativna. EEG nije raden. Klinička dijagnoza: Panencephalitis tipa Dawson—van Bogaert (Leucoencephalitis subacuta sclerosans — van Bogaert).

Anatomski nalaz: Inflatatorne promene zahvataju i koru i belu supstanciju hemisfera, ali su u kori mnogo slabije. Mijelinska supstancija difuzno lako dekolirirana (sl. 11). Perivaskularni limfocitarni infiltrati svuda su lako izraženi (sl. 12). U ganglijskim ćelijama frontalne kore intranuklearne acidofilne inkluzije. Moždano stablo i mali mozak nisu obrađeni. Anatomska dijagnoza: Leucoencephalitis subacuta sclerosans — van Bogaert (s inkluzijama).

12. 17 009/60 (Plevljak): Na Klinici proveo samo 4 dana. Bolest počela postepeno, juna 1960, slabošću desne noge, a potom i ruke, što se vremenom pojačavalo, a potom je došlo i do poremećaja govora. Stalno afebrilan, a od 19. X 1960. inkontinantan. Na Kliniku primljen 24. X 1960. sa spastičnom desnom hemiparezom, afazijom, inkontinantan, nepokretan, somnolentan. Zbog kratkog boravka, nije rađena lumbalna punkcija. Krvna slika i SE bez promena. Nalaz na očnom dnu uredan. EEG nije rađen. Umiru sa znacima bronhopneumonije. Bolest trajala 4 meseca, ali se tome može dodati barem još 2—3 meseca kada se uzme u obzir da je, u proleće iste godine, počeo da popušta u učenju. Klinička dijagnoza: Tumor cerebri in observatione. Hemiparesis cerebrialis spastica lateris dextri.

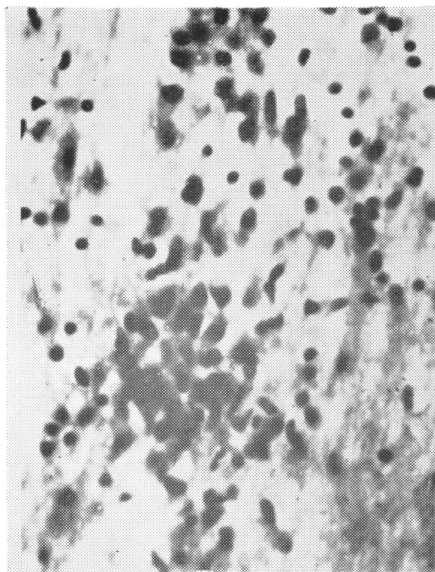
Anatomski nalaz: I u ovom slučaju nalazimo promene tipične za Lss. Proces više zahvata belu supstanciju hemisfera nego koru. U beloj supstanciji parijetalnih režnjeva intranuklearne inkluzije u oligodendrogliji (sl. 13). U girusu cinguli ima inkluzija i u ganglijskim ćelijama kore (sl. 14) i u oligodendrogliji supkortikalno. U desnom strijatumu veće žarište ishemične nekroze. Anatomska dijagnoza: Leucoencephalitis subacuta sclerosans — van Bogaert (s inkluzijama).

13. 1 393/61 (Lovrić): 21. XII 1960. godine prevrnuo se u šumi sa kolima punim drva. Nije se povredio, nije gubio svest, brzo se pribrao i nastavio posao. Na 3—4 dana posle ovog događaja otišao van kuće po vodu i dugo se nije vratio; otišli su da ga traže i našli ga sveg smetenog i zbunjenog kako je zagazio u neko blato pored vode. Izvukli su ga i odveli kući. Tada roditelji primećuju da se izmenio, da je zbunjen, smeten, povremeno hirovit i nervozan, povremeno povučen u sebe i ćutljiv. Opazili su da je postao zaboravan i da više ne zna dobro ni proste računске radnje. Već 15. dan od početka bolesti javljaju se nevoljni ritmični trzaji glave i ruku, više desne. 18. dan bolesti već je nepokretan, jer mu hod ometaju jaki i česti nevoljni trzaji svih udova. Na ovu Kliniku primljen je 28. I 1961. (34. dan bolesti): potpuno bistrog sensorijuma i potpuno komunikativan, orijentisan u svim pravcima. Česti nevoljni ritmični klonični trzaji glave, trupa i svih ekstremiteta, koji ga dovode u opistotonični položaj. Klonizmi su jači desno no levo. Nema poremećaja gutanja, govora, vida i sluha. Stalno bistrog sensorijuma, sa znacima lakše demencije. Poslednjih 3—4 dana pre letalnog ishoda uporno povraćanje, koje je jedva sprečeno. Za tih nekoliko dana rapidno somatski propao, a na dan 23. II 1961. letalni ishod u kaheksiji i hiperpireksiji i pri skoro potpuno bistroj svesti. Bolest trajala 2 meseca. Likvor: ćelija 1/3 cmm; tot. prot. 38 mg ‰; šećer 78 mg ‰; kardiolipin negativan; goldsol: 1, 2, 3, 3, 3, 2, 1, 0, 0, 0. EEG (13. II 1961. doc. dr Nenad Bokonjić): niskovoltazna krivulja u kojoj se svakih 3—5 sekundi pojavljuju kratki nizovi 2—3 Hz valova povišene amplitude, među kojima se vidi i poneki



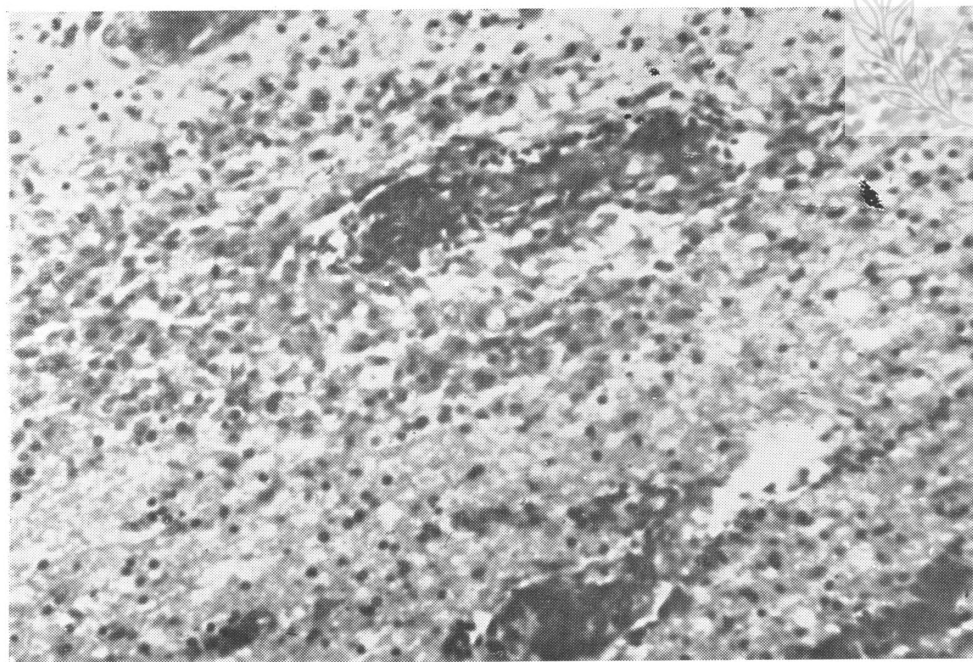
Sl. 8.

Slučaj 10. Proliferacija mikroglije i makroglije i difuzna limfocitarna infiltracija (Paraffin — Nissl)



Sl. 9.

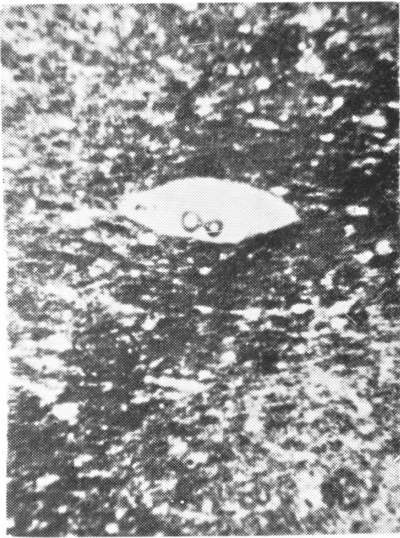
Slučaj 10. Mikroglija-čvorić (Paraffin — Nissl)



Sl. 10.

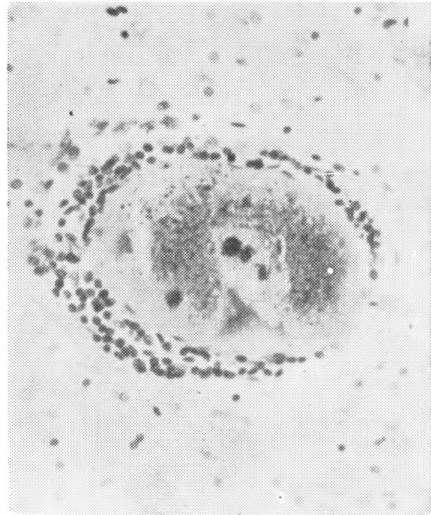
Slučaj 10. Perivaskularna i difuzna limfocitarna infiltracija. Proliferacija mikroglije i makroglije (Paraffin — H. E.)





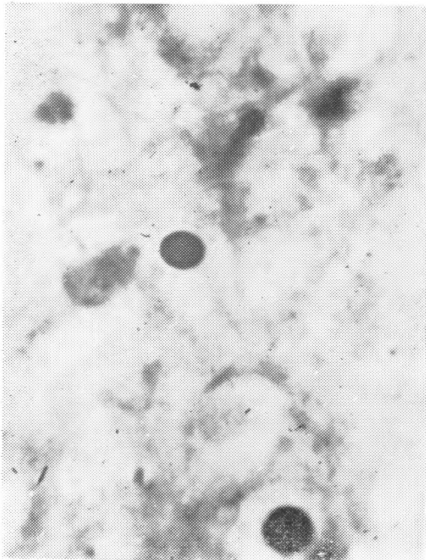
Sl. 11.

Slučaj 11. Supkortikalna bela supstancija, temporalno: difuzna umerena dezintegracija mijelina (Led-Spielmeyer)



Sl. 12.

Slučaj 11. Frontalno supkortikalno perivaskularni limfocitarni »muf« (Paraffin — Nissl)



Sl. 13.

Slučaj 12. Intranuklearna inkluzija u oligodendrogliji (Paraffin — H. E.)



Sl. 14.

Slučaj 12. Intranuklearna inkluzija u ganglijskoj ćeliji (Paraffin — H. E.)

viši val. Abnormalan EEG, sa promenama koje odgovaraju subakutnom sklerozirajućem leukoencefalitisu. Klinička dijagnoza: Leucoencephalitis subacuta sclerosans — van Bogaert. Vidi sl. br. 15. i 16.

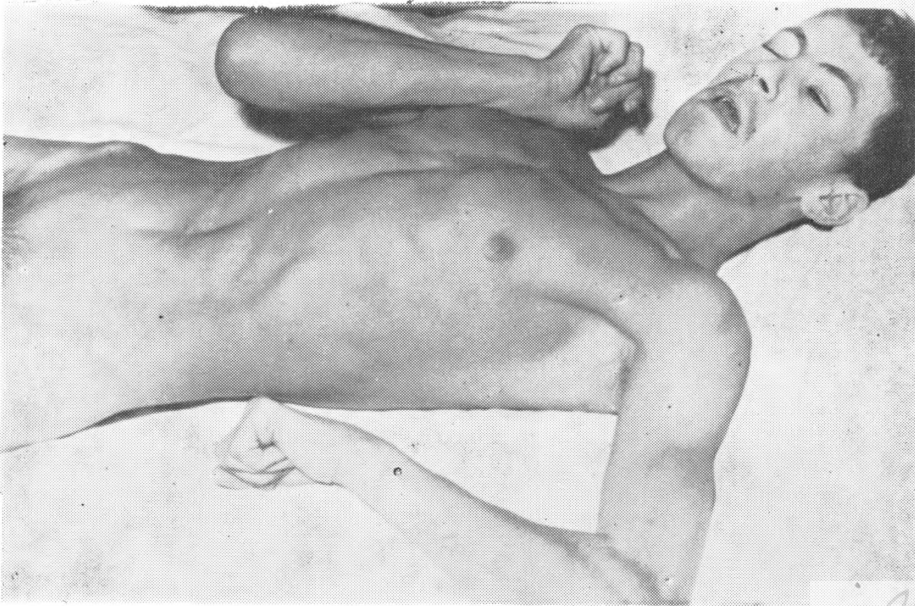
Anatomski nalaz: Makroskopski — težina svežeg mozga 1 350 g. Osim umerene hiperemije mekih moždanica i parenhima velikog mozga i moždanog stabla, nema drugih vidljivih promena. Mikroskopski — laka limfocitarna infiltracija mekih moždanica. Frontalni režnjevi: mijelin se mestimično slabije boji, ali nema jasnije ograničenih žarišta demijelinizacije. Perivaskularni limfocitarni i plazmocitarni infiltrati i u kori i u beloj supstanciji, u vidu mufova. Difuzna reakcija mikroglije i makroglije. Mestimični glija-čvorići i u beloj supstanciji i u kori. U kori štapićasti oblici mikroglije (Stäbchezellen). Parijetalni režnjevi: mijelin se uglavnom boji dobro, ali na nekim mestima nešto blede. Ima dosta balansiranih mijelinskih vlakana, a među njima manji broj fagocita ispunjenih sudanofilnim materijalom. Intenzivna difuzna i nodularna reakcija mikroglije, i u beloj supstanciji i u kori. U kori oko mnogih prekapilara i sitnijih vena limfocitarni i plazmocitarni infiltrati. U svim kortikalnim slojevima jaka reakcija mikroglije, uglavnom u vidu štapićastih ćelija. U dubljim slojevima kore intenzivna hiperplazija astroglije. U beloj supstanciji jaka hiperplazija i proliferacija mikroglije i makroglije (mikroglija reaguje i difuzno i u vidu većih glija-čvorića). Temporalni režnjevi: ovde ima mesta gde se mijelin sasvim blede boji, bez jasnih granica. Na tim mestima je proliferacija astroglije vrlo jaka, ali su »Körnchenzellen« vrlo retke, dok slobodnih neutralnih masti u vidu sitnih sudanofilnih optica ima više. Ostali nalazi su kao i u prethodnim režnjevima. Okcipitalno: dok se mijelin mestimično dosta slabo boji, optička radijacija je potpuno očuvana. Vrlo jaka reakcija i mikroglije i makroglije i jaki perivaskularni limfocitarni i plazmocitarni infiltrati. Ovde su inflamatorne promene jače no u svim dosada opisanim režnjevima, a jače su desno no levo. Korpus kalozum: bela supstancija edematozna, mikroglija i makroglija miruju, a ima perivaskularnih limfocitarnih mufova. Supkortikalne ganglije: inflamatorne promene su vrlo diskretne, vidi se poneki perivaskularni limfocitarni muf i veoma retki limfociti i plazma-ćelije udaljeni od krvnih sudova. Talamus: mikroglija difuzno proliferisala i svuda rasuta u vidu štapićastih ćelija, dok su glija-čvorići retki. Umereni perivaskularni limfocitarni i plazmocitarni infiltrati. Mezencefalon: dosta jake promene i u ventralnim i u dorzalnim partijama. U predelu jedra okulomotorijusa poneki glija-čvorić, a u predelu nigre jedna veća nakupina mikroglije sa neuronofagijom. Pons: promene mnogo jače no u mezencefalonu. Jaka proliferacija mikroglije u vidu većih čvorića, naročito u ventralnim delovima u predelu pontinih jedara. Česti perivaskularni mufovi. Oblongata: iste promene, samo slabijeg intenziteta. Glija-čvorića ima i u dorzalnim i u ventralnim delovima. Cerebelum: samo u predelu nukleusa dentatusa nekoliko glija-čvorića. Dekusacija piramida i cervikalna medula: nemirna mikroglija, sa manjim i retkim čvorićima i ponekim diskretnim perivaskularnim limfocitarnim mufom. U torakalnoj i lumbalnoj meduli, kao ni u spinalnim radiksima, nema promena. Nigde nisu nađene intranuklearne inkluzije. Anatomska dijagnoza: Leucoencephalitis subacuta sclerosans — van Bogaert. Vidi sl. 17, 18. i 19.

14. 4 227/61 (Križić): Bolest počela oko 20. II 1961, tj. mesec dana pre prijema na Kliniku, i to motornim smetnjama, a ne psihičkim poremećajima: počeo je da posrće i da pada ulevo i unazad. Nakon 2 nedelje počinju smetnje govora. Na Klinici: govor već potpuno nerazumljiv, pisanje takode. Ritmički klonizmi mimične muskulature i mišića trupa i ekstremiteta. Stanje se pogoršava, postaje nepokretan, somatski propada, nema epi-napada. Roditelji ga odvođe kući, posle nepunih 5 meseci boravka na Klinici. Likvor: ćelija 1/3 cmm; tot. prot. 35 mg ‰; šećer 62 mg ‰; WaR. negativna; goldsol-paralitična krivulja. EEG (doc. dr N. Bokonjić): povremena kratkotrajna izbijanja visokovoltaznih sporih valova i šiljak-talasa. Klinička dijagnoza: Leucoencephalitis subacuta sclerosans — van Bogaert.

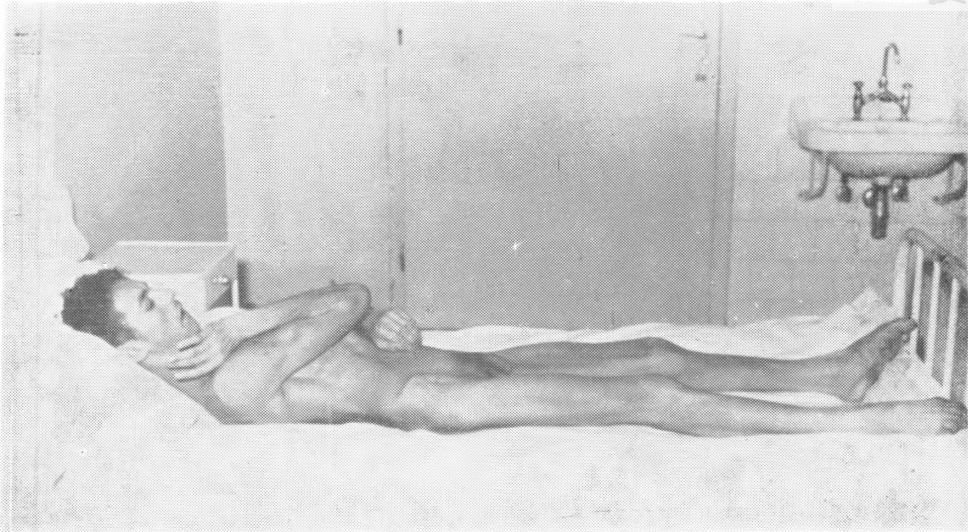
15. 4 242/61 (Mihaljčić): Posle jednog akutnog febrilnog stanja u avgustu 1960, počinje psihički da se menja, da slabije pamti, da popušta u učenju. Plaši se, izbegava drugove. Decembra iste godine zapažaju roditelji nevoljne trzaje tela, sa padanjem pri hodu. Januara 1961. javlja se poremećaj govora. Dalji tok je tipičan za Lss. Likvor: ćelija 18/3 cmm; tot. prot. — nisu rađeni; šećer 79 mg ‰; goldsol-paralitična krivulja; WaR. negativna. EEG (doc. dr N. Bokonjić): nalaz tipičan za Lss. Bolest trajala 9 meseci. Klinička dijagnoza: Leucoencephalitis subacuta sclerosans — van Bogaert.

Anatomski nalaz: Inflammatorne promene sa perivaskularnim limfocitarnim i plazmacitarnim infiltratima, te proliferacijom i hiperplazijom mikroglije nalaze se u beloj supstanciji hemisfera i moždanoj kori svih režnjeva. Dok su promene u beloj supstanciji nešto jače, u kori su vrlo slabo izražene. Mijelinska supstancija hemisfera intaktna, a fibrilarna gliozna znatna, naročito neposredno supkortikalno. Inflammatorne promene su znatno jače u temporalnim, a najjače u okcipitalnim režnjevima. U beloj supstanciji levog temporalnog režnja nekoliko oligodendroglija-ćelija s intranuklearnim inkluzijama. U levom okcipitalnom režnju ima inkluzija i u oligodendrogliji i u ganglijskim ćelijama. Supkortikalne ganglije su veoma malo zahvaćene, dok inflamatorni proces nešto više zahvata talamus, naročito pulvinar, a i hipotalamičnu regiju. Mezencefalom, pons i oblongata veoma lako zahvaćeni. U cerebelumu i kičmenoj moždini nema promena. Anatomska dijagnoza: Leucoencephalitis subacuta sclerosans — van Bogaert (s inkluzijama).

16. 10 041/61 (Bošnjak): Porod i razvoj normalni. Na Kliniku primljen 5. VII 1961, zbog nevoljnih trzaja ruku i nogu, koji su se pojavili pre 40 dana. Učitelj je, međutim, još pre ovih trzaja primetio da su bolesnikove zadaće neuredne, da dete gubi pažnju i ne prati nastavu kao ranije. Ubrzo posle pojave klonizama, javljaju se smetnje govora, zatim sfinkterijalni poremećaji, kasnije dete postaje nepokretno. Klonizmi postaju sve jači i češći, bolesnik somatski propada. Tok na Klinici: umerena spastična hipertoničnost svih ekstremiteta sa kvadriparezom i povremenim obostranim znakom Babinskog. Povremeni, u salvama, ritmični klonizmi svih ekstremiteta, a kasnije i muskulature leđa, što dovodi do opistotoničnog položaja ili uvrtanja trupa oko uzdužne osovine. Govor postepeno postaje potpuno nerazumljiv, počinju poremećaji gutanja, potpuno postaje inkontinentan. Povremeno febrilan, somatski neprestano propada, psihički takode. Kasnije se javljaju decerebracione krize, javlja



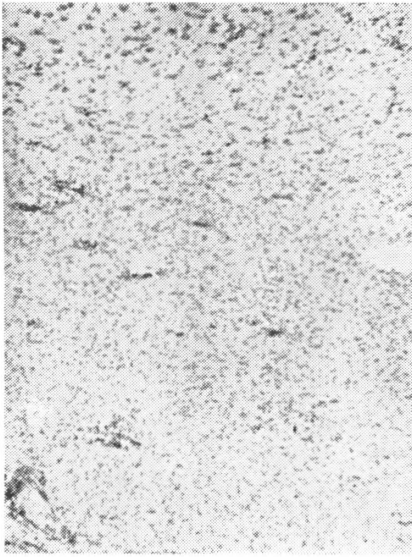
Sl. 15.
Slučaj 13.



Sl. 16.

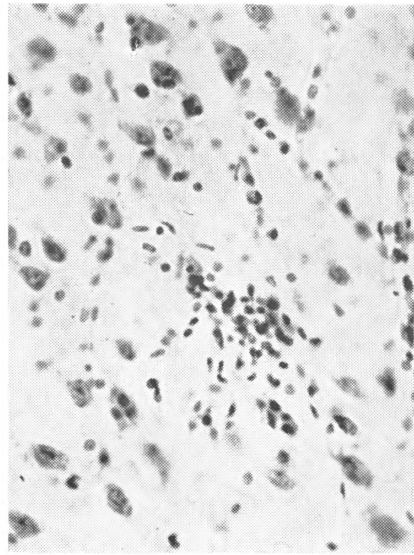
Slučaj 13.

Sl. 15 i 16: Položaj ekstremiteta i trupa za vreme kloničnih trzaja



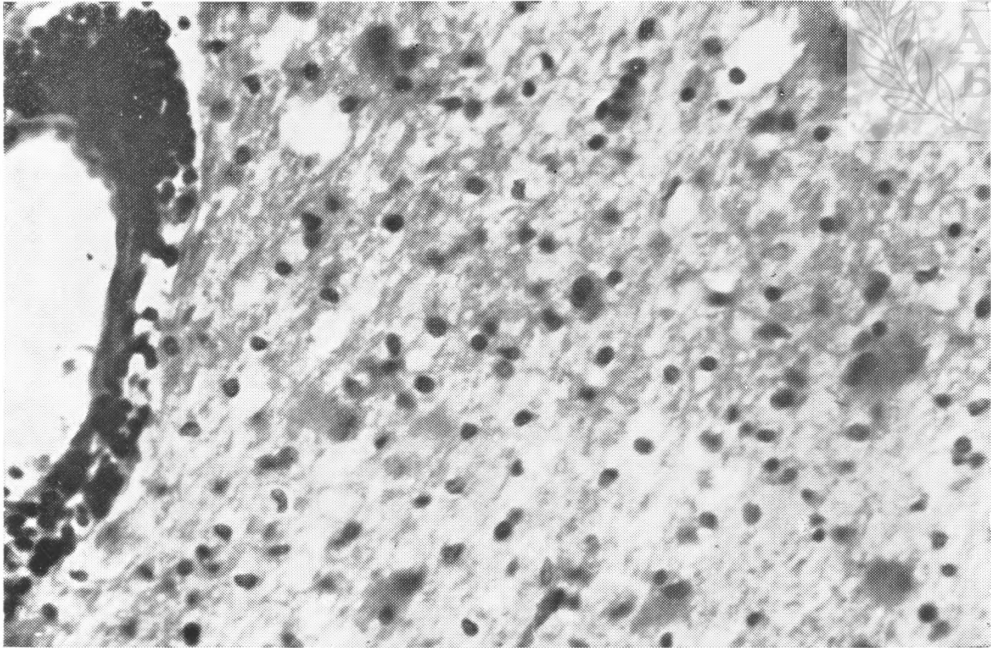
Sl. 17.

Slučaj 13. Inflammatorne promene
na granici cortex-subcortex
(Paraffin — Nissl)



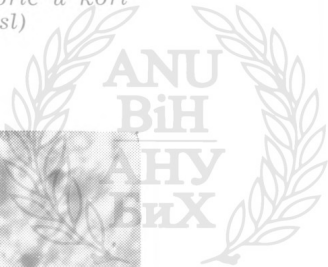
Sl. 18.

Slučaj 13. Mikroglija-čvorić u kori
(Paraffin — Nissl)



Sl. 19.

Slučaj 13. Corpus callosum na uglu bočne komore: perivaskularni limfocitarni
muf i astroglioza (Paraffin — H. E.)



se teška ekstrapiramidalna hipertoniya, klonizmi postaju redi i slabiji. Umire u hiperpireksiji i teškoj kaheksiji. Likvor: ćelija 15/3 cmm; tot. prot. 51 mg ‰; šećer 52 mg ‰; WaR. negativna; goldsol-paralitićna krevulja. EEG nije raden. Bolest trajala oko 6 meseci. Klinićka dijagnoza: Leucoencephalitis subacuta sclerosans — van Bogaert.

Anatomski nalaz: Mijelinska supstancija svih reŕnjeva u obe hemisfere potpuno intaktna. Inflammatorne promene u vidu perivaskularnih limfo i plazmocitarnih infiltrata; hiperplazija i proliferacija mikroglije i makroglije i u beloj supstanciji hemisfera i u moŕdanoj kori. Promene su najjaće u parijetalnim i temporalnim reŕnjevima, a slabije u okcipitalnim i frontalnim, gde su distribuirane skoro podjednako i u beloj supstanciji i u kori. Mikroglija reaguje i difuzno i u vidu ćvorića. Striatum i palidum: samo laki perivaskularni limfocitarni infiltrati, a reakcija mikroglije veoma slaba. Talamus: inflammatorne promene veoma jake, jaće no u moŕdanim hemisferama. Mezencefalon: diskretni perivaskularni infiltrati, a u predelu nigre nekoliko glija-ćvorića. Pons: promene nešto slabije no u mezencefalonu. Oblongata: samo u predelu jedra hipoglosusa jedan veći glija-ćvorić. U cerebelumu i meduli spinalis, kao ni spinalnim radiksima, nema promena. Nigde nema intranuklearnih inkluzija. Anatomska dijagnoza: Leucoencephalitis subacuta sclerosans — van Bogaert.

17. 6 158/62 (Tufo): Jedan brat umro od zapaljenja mozga sa grćevima, u svojoj prvoj godini života. Porod i razvoj do druge godine života normalni. U drugoj godini imao specifićni proces na plućima, te lećen u bolnici 6 meseci. Posle toga gluhonem (streptomycin?). U 8. godini upisan u školu za gluhonemu decu, gde je pokazivao slabiji uspeh. Bolest poćela mesec dana pre prijema na ovu Kliniku, postepeno, sa psihićkim promenama. Nastavnici u školi primećuju da postaje nepaŕljiv, nezainteresovan za nastavu, da gubi kontakt sa decom, da plaće na najmanji povod, da se trza na najmanji ŕum. Uskoro se zapaŕa da mu je hod nespretn i nesiguran, i to zbog nevoljnih trzaja koji se povremeno javljaju u rukama i nogama, više desno, i zbog ćega povremeno u hodu i pada. Uspeh u školi naglo opada. Neposredno pred dolazak na Kliniku imao je jedan epi-napad. Primljen 26. IV 1962, sa znacima lake spastićne hipertoniye svih ekstremiteta i povremenim nevoljnim ritmićnim trzajima klonićnog tipa, te povremenim decerebracionim krizama. Ubrzo postaje inkontinentan, javljaju se smetnje govora i pisanja, psihićki i somatski propada. Povremeno i visoko febrilan po nekoliko dana. Klonizmi se u prvo vreme pojaćavaju, ali kasnije slabe, a javlja se ekstrapiramidalna rigidnost svih ekstremiteta. Umire u teškoj kaheksiji i hiperpireksiji. Likvor: ćelija 2/3 cmm; tot. prot. 75 mg ‰; šećer 84 mg ‰; goldsol: 1, 2, 2, 1, 0, 0, 0, 0, 0; WaR. negativna. EEG (doc. dr N. Bokonjić): u osnovnom crteŕu se vidi teta-alfa-aktivnost sa superponovanim brŕim ritmovima. Povremeno, obiće posle klinićki vidljivog trzaja desne ruke i noge, izbijaju 1—3 c/s talasi amplitude do 500 mikrovolti i pojedini sharp waves. Nema sigurnih asimetrija. Abnormalan EEG: nalaz je u skladu s uputnom dijagnozom (Lss). Klinićka dijagnoza: Leucoencephalitis subacuta sclerosans — van Bogaert. Bolest trajala 9 meseci.

Anatomski nalaz: Makroskopski, na frontalnim preseccima samo jaka anemija i mestimična tvrdoća bele supstancije hemisfera. Mikroskopski: mestimična diskretna limfocitarna infiltracija mekih moždanica konveksiteta. U frontalnim i parijetalnim režnjevima slabi perivaskularni limfocitarni mufovi i u kori i u beloј supstanciji. Umerena hiperplazija i proliferacija mikroglije pretežno difuzna, a ponegde i u vidu glija-čvorića. Veoma jaka reakcija makroglije sa fibrilarnom gliozom, naročito neposredno supkortikalno. U frontalnim režnjevima u nekim ganglijskim ćelijama kore i u oligodendrogliji supkortikalno ima intranuklearnih acidofilnih inkluzija. Intenzitet inflamatornih promena u okcipitalnim režnjevima je isti kao u frontalnim i parijetalnim. Temporalni režnjevi nisu obrađeni. U strijatumu i palidumu samo nekoliko perivaskularnih limfocitarnih manžetni, bez reakcije mikroglije i makroglije. U talamusu umerena hiperplazija i proliferacija mikroglije difuznog karaktera, sa vrlo retkim glija-čvorićima; makroglija miruje; nešto perivaskularnih limfocitarnih infiltrata. U ponsu samo nekoliko glija-čvorića u predelu pontinih jedara i umerene perivaskularne limfocitarne manžetne. U oblongati samo nekoliko glija-čvorića u dorzalnim delovima. U predelu nukleusa dentatusa dosta intenzivna reakcija mikroglije, i difuzna i u vidu čvorića. U sivoj supstanciji prednjih rogova lumbalne medule retki mikroglija-čvorići, a pojedine ganglijske ćelije pokazuju znake centralne hromatolize. Mijelinska supstancija hemisfera velikog mozga potpuno intaktna. Anatomska dijagnoza: Leucoencephalitis subacuta sclerosans — van Bogaert (s inkluzijama).

18. 7 191/62 (Vejzović): Psihomotorni razvoj u retardaciji. Kasno prohodala i progovorila, u školi pokazivala slab uspeh. Bolest počinje epi-napadom grand mal-tipa, posle kojeg se psihički menja, ponaša se čudno, nemotivisano skače i viče, ne razume naređenja. Na 5 nedelja pre letalnog ishoda, tj. 15. V 1962. godine, primljena na ovu Kliniku u dosta kahektičnom stanju, eksicirana. Leva zenica midrijatična, ne reaguje na direktno, već samo na indirektno osvetljenje, dok je desna srednje široka i reaguje samo na direktno, a ne na indirektno osvetljenje. Na levo oko ne vidi (nalaz okuliste: Atrophia papillae nervi optici oculi sinistri post neuritidem). Postoji spastična hipertoniја muskulature svih ekstremiteta, ali je desno jača, sa centralnom parezom desnog facijalisa i pozitivnim znakom Babinskog desno. Postoji utisak da se sa spastičnom hipertoniјom meša i plastična, koja je idućih dana zaista sve izrazitija i dovodi do stalnog rigora celokupne muskulature. Klonizmi se na Klinici ne zapažaju, a ni u anamnezi nema podataka o njima. Kaheksija i psihičko propadanje napređuje i dete umire u terminalnoj hiperpireksiji. Likvor: ćelija 6/3 cmm; tot. prot. 53 mg %; šećer 81 mg %; goldsol-paralitična krivulja; WaR. negativna. EEG (doc. dr N. Bokonjić): difuzno dominira 2—4 c/s aktivnost niske amplitude, preko koje se superponuju alfa-talasi i teta-talasi. Nema asimetrija ni šiljaka. Klinička dijagnoza: Encephalitis (diferencijalna dijagnoza: Tumor cerebri in observatione). Bolest trajala 3 meseca.

Anatomski nalaz: Laka limfocitarna infiltracija mekih moždanica. Mijelin u svim partijama hemisfera, moždanog stabla i malog mozga

potpuno očuvan. U beloj supstanciji svih režnjeva velikog mozga dosta jaka fibrilarna gliosa, najjača neposredno supkortikalno. Takođe i jaka reakcija mikroglije, pretežno difuzna. U kori su ganglijske ćelije očuvane, a postoji hipenplazija i proliferacija mikroglije, pretežno difuzna, a u frontalnim i parijetalnim regijama i mestimični glija-čvorići. U svim delovima parenhima hemisfera velikog mozga i moždanog stabla retki perivaskularni limfocitarni infiltrati, sa perivaskularnim edemom, bez promena na zidovima krvnih sudova. Inflammatorne promene u talamusu nisu tako jake, dok su u ponsu mnogo jače. Nigde nema intranuklearnih inkluzija. Anatomska dijagnoza: Leucoencephalitis subacuta sclerosans — van Bogaert.

19. 19 627/64 (Porović): Dana 8. IX 1964. godine našao se između točkova autobusa, ali ostao nepovređen. Oko 5 minuta nije mogao doći sebi od pretrpljenog straha. Već je drugog dana posle ovog događaja pošao u školu. Oko 15. IX žali se na glavobolju s desne strane. Od 19. IX glavobolje su jače, a bolesnik počinje psihički da se menja: slabi mu pamćenje, ne ume da sastavi domaće zadatke, postaje agresivan prema sestri i bratu. 15. X 1964. se javljaju nevoljni trzaji u desnoj ruci i nozi, desnoj strani trupa i desnoj polovini lica. Od 13. XI do 15. XII ležao na Neuro-psihijatrijskoj klinici u Beogradu, odakle je otpušten sa dijagnozom: Leucoencephalitis subacuta. Od 12. XII nepokretan, jako dizartričan. Na ovu Kliniku primljen 28. XII 1964. godine. Prilikom prijema duboko somnolentan, inkontinentan, s ekstrapiramidalnim rigorom svih ekstremiteta (ruke u kontrakturi fleksije, a noge — ekstenzije). Anartričan, kontakt se ne može uspostaviti, teško guta hranu. Somatski propada i umire u teškoj kaheksiji i terminalnoj hiperpireksiji. Likvor: ćelija 7/3 cmm; tot. prot. 25 mg ‰; šećer 97 mg ‰; goldsol-paralitična krivulja; WaR. negativna. EEG (doc. dr N. Bokonjić): teško difuzno usporen. Klinička dijagnoza: Leucoencephalitis subacuta sclerosans — van Bogaert. Bolest trajala 4 meseca.

Anatomski nalaz: Veoma jaka perivaskularna i difuzna infiltracija leptomeninga mozga limfocitima, plazma-ćelijama i manjim brojem polimorfonukleara, sa proliferacijom fibroblasta i umnoženim kolagenim vlaknima. Limfocitarne manžetne meningealnih sudova poniru u parenhim kore duboko kroz sve slojeve. U frontalnim režnjevima veoma intenzivne inflammatorne promene i u kori i u beloj supstanciji, sa jakim perivaskularnim limfocitarnim i plazmocitarnim infiltratima, sa masivnom reakcijom mikroglije, pretežno difuznom, manje u vidu čvorića. U korteksu veliki broj štapićastih oblika mikroglije. Jak edem i hiperemija bele supstancije sa pretežno intaktnim mijelinom, ali sa jakim hiperplazijom i proliferacijom makroglije i gliofibroza. Veliki broj intranuklearnih inkluzija i u ganglijskim ćelijama kore i u oligodendroglijii supkortikalno. Iste promene, ali manjeg intenziteta i bez inkluzija, zahvataju i druge moždane režnjeve. U strijatumu i palidumu promene su umerene. U talamusu, naročito u pulvinaru i u korpus genikulatumu laterale veoma jake inflammatorne promene, sa dosta glija-čvorića i sa

neuronofagijom. U ponsu dosta jaka reakcija mikroglije u predelu pontinih jedara, pretežno u vidu glija-čvorića. U oblongati veoma diskretna reakcija mikroglije. Cerebelum: samo u predelu dentatusa reakcija mikroglije, kako difuzna, tako i u vidu čvorića, i retki perivaskularni limfocitarni infiltrati. U meduli spinalis i u spinalnim radiksima nema promena, a ni u spinalnim leptomeningama. Anatomska dijagnoza: Leucoencephalitis subacuta sclerosans — van Bogaert (s inkluzijama).

20. 16 454/65 (Avlijaš): Porod i razvoj normalni. Prema izjavi roditelja, bolest počela posle jedne traume: 6. VIII 1965. pala sa visine od 1,5 metra, ali se nije povredila, već je nastavila da se igra. Nakon 4 dana roditelji primećuju da se dete u igri često spotiče i pada. Petog dana febrilna, zbog čega je smeštaju na Kliniku za dečje bolesti. Oko 25. VIII primećuju se klonizmi na licu i rukama, koji se kasnije polako šire na donje ekstremitete i postaju jači. Dete postaje somnolentno i povremeno febrilno, ima absencee. Ubrzo postaje nepokretno, anartrično i inkontinentno, somatski jače propada. Poslednjih nedelja stalno febrilna sa 38—39° C. Umire u teškoj kaheksiji i hiperpireksiji, sa klonizmima koji su se tek u agoniji izgubili. Likvor: ćelija 3/3 cmm; tot. prot. 34 mg 0/0; šećer 54 mg 0/0; WaR. negativna; goldsol-paralitična krivulja. Elektroforeza likvorskih proteina na papiru: tot. alb. 37,70/0; tot. glob. 62,30/0; A/G: 0,60; alfa-1 glob. 9,80/0; alfa-2 + beta glob. 22,50/0; gama glob. 30,00/0. EEG (doc. dr N. Bokonjić): karakteristični su učestali paroksizmi visokovoltaznih delta-talasa i sharp waves, koji se javljaju svakih 5—6 sekundi. Nalaz je tipičan za Lss. Klinička dijagnoza: Leucoencephalitis subacuta sclerosans — van Bogaert. Bolest trajala 5 meseci. Roditelji nisu dozvolili obdukciju.

III

ANALIZA PODATAKA SA DISKUSIJOM

Od 20 prikazanih slučajeva encefalitisa u 13 smo, histopatološkom obradom u laboratorijumu za neuropatologiju naše Klinike, utvrdili Lss. U 2 slučaja koji nam nisi bili pristupačni za neuropatološku obradu, a koje je obradio opšti patolog, nađen je subakutni difuzni encefalitis, dakle inflamatorni proces subakutnog toka. Nismo bili u mogućnosti da vidimo ni histološke preparate ova dva slučaja, ali, s obzirom na životno doba tih bolesnika, tipičnu kliničku sliku, tok i trajanje bolesti, kao i likvoroške nalaze, možemo smatrati kao sigurno da se i u ovim slučajevima radilo o Lss. Isto to vredi i za poslednji naš slučaj sa letalnim ishodom, kada se nije mogla obaviti obdukcija. Najzad, 4 bolesnika su odvedena kući, pa nam je ishod bolesti ostao nepoznat. I kod njih smo, međutim, postavili kliničku dijagnozu Lss, jer su se kliničke slike, tok bolesti i laboratorijski nalazi kod njih i u histopatološki verificiranim slučajevima potpuno podudarali. Najkarakterističnije podatke navodimo u tabelarnom pregledu:

TABELARNI PREGLED SLUČAJEVA

| REDNI BROJ SLUČAJA | LEUCOENCEPHALITIS SUBACUTA SCLEROSANS | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|---------------------------------|---------------------------------------|-------|------|-------|-------|------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|------|-------|------|-------|------|-------|------|-------|
| | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 | 11 | 12 | 13 | 14 | 15 | 16 | 17 | 18 | 19 | 20 | |
| Spol | ♂ | ♂ | ♂ | ♂ | ♂ | ♀ | ♂ | ♂ | ♀ | ♂ | ♀ | ♂ | ♂ | ♂ | ♂ | ♂ | ♂ | ♂ | ♀ | ♂ | ♀ |
| Životno doba | 15 g. | 11 g. | 6 g. | 13 g. | 17 g. | 6 g. | 12 g. | 13 g. | 12 g. | 21 g. | 11 g. | 13 g. | 18 g. | 9 g. | 13 g. | 9 g. | 15 g. | 8 g. | 12 g. | 3 g. | 3 g. |
| Prethodna trauma | - | + | + | - | + | + | - | - | + | - | + | - | + | - | - | - | + | + | + | + | + |
| Trajanje bolesti u mesecima | 10 | 14 | ? | 9 | 10 | 7 | ? | ? | 6 | 7 | 20 | 4 | 2 | ? | 9 | 6 | 9 | 3 | 4 | 5 | 5 |
| Početak sa psihičkim promenama | + | + | + | + | + | + | + | - | + | - | + | + | - | + | + | + | + | + | + | + | ? |
| Epi-napadi | - | - | + | + | - | + | - | - | - | - | + | - | - | - | - | - | + | + | - | + | + |
| Hiperkinezije | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + | - | + | + | + |
| Inflamacija u kori | ? | + | ? | ? | ++ | + | ? | ? | ++ | ++ | + | ++ | + | ? | + | ++ | + | + | +++ | ? | ? |
| Inflamacija u beloј supstanciji | ? | +++ | ? | ? | +++ | ++ | ? | ? | +++ | +++ | ++ | +++ | + | ? | ++ | ++ | ++ | ++ | +++ | ? | ? |
| Inkluzije | ? | - | ? | ? | - | - | ? | ? | + | - | + | + | - | ? | + | - | + | - | + | ? | ? |
| Paralitična krivulja u goldsolu | + | + | ⊖ | + | + | + | + | + | ⊖ | ⊖ | + | ± | + | + | + | + | - | + | + | + | + |
| Gamma-globulini u likvoru | ⊖ | ⊖ | ⊖ | ⊖ | ⊖ | ⊖ | ⊖ | ⊖ | ⊖ | ⊖ | ⊖ | ⊖ | ⊖ | ⊖ | ⊖ | ⊖ | ⊖ | ⊖ | ⊖ | ⊖ | 30,0% |
| Tipičan EEG | ⊖ | ⊖ | ⊖ | ⊖ | ⊖ | ⊖ | ⊖ | + | ⊖ | ⊖ | ⊖ | + | + | + | + | ⊖ | + | ± | + | + | + |

Iz tabele se vidi da su pretežno bili oboleli dečaci (15 dečaka, 5 devojčica). Slične brojne odnose između dečaka i devojčica obolelih od Lss nalazi u SR Srbiji Radojičić (37), u Bugarskoj Uzunov sa saradnicima (42), a i drugi evropski autori.

Životno doba obolelih kreće se između 3. i 21. godine: najmlađi bolesnik imao je 3 godine (1 slučaj), najstariji — 21 godinu (1 slučaj), zatim su sa 6 godina bila 2 slučaja, sa 8 godina — 1 slučaj, sa 9 godina — 2 slučaja, sa 11 godina — 2 slučaja, sa 12 godina — 3 slučaja, sa 13 godina — 4 slučaja, sa 15 godina — 2 slučaja i po 1 slučaj sa 17 i 18 godina. Najviše je bilo slučajeva u životnom dobu od 6. do 15. godine (16 slučajeva). I ovi se podaci slažu sa podacima iz literature.

Prethodnu traumu u anamnezi nalazimo u 11 slučajeva (intrapartalna asfiksija, psihomotorna retardacija, rano preležani epidemični meningitis, antivariolična vakcinacija pre samog početka bolesti, jaka psihička trauma pre izbijanja prvih simptoma bolesti itd.). Prema Courvilleu (13), neka demijelinizirajuća oboljenja i neki leukoencefalitisi posledica su anoksije mozga. Radojičić (37) takode pridaje veliku važnost prethodnoj traumi i, ne tvrdeći da je anoksija mozga uzrok Lss, smatra da podaci o prethodnoj anoksiji navode na pomisao da je tako oštećen mozak lak plen infektivne nokse, koja dovodi do oboljenja.

Podaci iz literature govore da Lss traje od nekoliko nedelja do nekoliko meseci, a u retkim slučajevima i do 2 godine. Bornstein sa saradnicima (11) opisuje 1961. jedan fudroajantan slučaj koji je trajao svega 2 meseca. U naših 16 slučajeva, koje smo mogli da pratimo do kraja života, bolest je trajala 2—20 meseci. U slučaju br. 13 tok je bio fudroajantan, bolest je trajala 2 meseca, klinička slika je bila tipična za Lss, postojala je prethodna trauma u anamnezi, bolest je počela psihičkim promenama, nije bilo epi-napada, EEG je bio tipičan, ispad u krivulji goldsola išao je samo do 2, inflamatorne promene i fibrilarna glioza su bile jako izražene, a intranuklearnih inkluzija nije bilo. Osim 2 slučaja u kojima je bolest trajala 3, odnosno 2 meseca i 2 slučaja sa trajanjem bolesti od 14, odnosno 20 meseci, u ostalih 12 slučajeva trajanje bolesti se kreće između 4 i 10 meseci. Ponekad je teško i utvrditi koliko je bolest tačno trajala, jer roditelji ne zapažaju ili ne pridaju uvek značaj blagim psihičkim promenama, kojima bolest po pravilu počinje.

Psihičke promene su, u najvećem broju slučajeva, prvi znaci bolesti. Školska deca popuštaju u učenju, slabi im pažnja i pamćenje, pokazuju promene ponašanja, postaju razdražljiva ili apatična. Postepeno dolazi do potpune psihičke dezintegracije i globalne demencije. U 15 od naših 20 slučajeva bolest je počela psihičkim promenama, u slučajevima br. 8 i 10 klonični trzaji su bili prvi simptom, u slučaju br. 12 bolest počinje hemiparezom spastičnog tipa, u slučaju br. 14 prvi znak je nagli gubitak tonusa sa posrtanjem i padanjem, a u slučaju br. 20 izgleda, prema heteroanamnezi, da je bolest počela abscentima. U daljem toku bolesti i u ovih 5 slučajeva razvila se globalna demencija.

Epileptični napadi se u literaturi navode kao česta pojava u slučaju Lss. U našem materijalu samo je 7 bolesnika imalo epi-napade.

Jedan od kardinalnih simptoma u slučaju Lss su nevoljni pokreti. Oni se u literaturi opisuju kao »nevoljni nagli trzaji«, ili »hiperkinetski napadi u vidu torzionog spazma«, ili »nevoljni atetoidni pokreti« itd.

Samo u 2 od naših 20 slučajeva nismo videli hiperkinezije: u slučaju br. 12, kad je bolesnik primljen u terminalnom stadijumu (na Klinici bio samo 4 dana), a kad hiperkinezije po pravilu iščezavaju, i u slučaju br. 18, kada je bolesnik duže vremena na Klinici opserviran, ali: se hiperkinezije ipak nisu zapazile. Tok bolesti, odnosno trajanje, u oba ova slučaja je kratak (4, odnosno 3 meseca), a pored kliničke dijagnoze »Encephalitis«, u diferencijalnoj dijagnozi je izražena sumnja i na tumor mozga.

Cerebrospinalni likvor smo kontrolisali kod svih bolesnika, izuzev u slučaju br. 12, gde to nismo mogli uraditi zbog bolesnikovog kratkotrajnog boravka na Klinici. Broj ćelija se kretao u granicama normale, ili na njenoj gornjoj granici, dostižući u jednom slučaju vrednost od 18 Ly/3 cmm. U slučaju br. 3 lumbalna punkcija je rađena 5 puta jer se kod deteta, u toku opservacije na Klinici, a na već potpuno razvijenoj kliničkoj slici Lss, pojavio limfocitarni meningitis, sa porastom ćelija od 3/3 cmm (pre meningitisa) na 545/3 cmm (sa 99% Ly), da kasnije padne na 8/3 cmm, kada su i klinički znaci meningitisa prošli. Količina totalnih proteina se kretala od normalnih vrednosti do lake hiperalbuminorahije u 13 od 18 ispitanih vrednosti, dok se u 5 slučajeva penjala iznad 50 mg %, dostižući u slučaju br. 3 vrednost od 67 mg % (pre pojave limfocitarnog meningitisa i uz broj ćelija 3/3 cmm), a u slučaju br. 17 — vrednost od 75 mg %, uz broj ćelija od 2/3 cmm. Goldsol-reakcija je rađena u 16 slučajeva od 19 punktiranih bolesnika, a pokazivala je paralitičnu (parenhimnu) krivulju u 14 slučajeva, dok je u slučaju br. 13 krivulja: 1, 2, 3, 3, 3, 2, 1, 0, 0, 0 i u slučaju br. 17: 1, 2, 2, 1, 0, 0, 0, 0, 0, 0. Elektroforezu likvorskih proteina (na papiru) mogli smo da radimo samo u našem poslednjem slučaju, te smo našli: tot. alb. 37,7%; tot. glob. 62,3%; A/G: 0,60; alfa-1 glob. 9,8%; alfa-2 + beta glob. 22,5%; gama glob. 30,0%. Povećanje vrednosti globulinske frakcije na račun albuminske, te inverzija indeksa A/G i, naročito, povećanje vrednosti gama-globulina tipični su za Lss (9, 44, 45).

EEG smo registrovali u 8 od naših 20 slučajeva (interpretaciju dao doc. dr N. Bokonjić). U 7 slučajeva nalaz je bio tipičan za Lss, dok je u slučaju br. 18 difuzno dominirala 2—4 c/s aktivnost niske amplitude, preko koje se superponiraju alfa-talasi i teta-talasi, a šiljaka i asimetrija nema. Iste nalaze u EEG-u opisuju Radermedker (35), kao i Martin sa saradnicima (28).

Histopatološke slike u svih 13 anatomski verificiranih slučajeva odlikuju se inflamatornim procesom: intenzivna proliferacija i hiperplazija mikroglije (pretežno difuznog karaktera) i perivaskularna limfocitarna i plazmocitarna infiltracija u Virchow—Robinovim prostorima, sa retkim limfocitima rasutim i dalje od krvnih sudova. Zatim, jaka fibrilarna astrogliozna bele supstancije hemisfera velikog mozga i, najзад, uglavnom neznatna ili vrlo umerena dezintegracija mijelina. Step en ove dezintegracije je upadljivo disproporcionalan s intenzitetom proliferacije astroglije i gliofibrozo m. Inflatatorne promene su, u svih 13 slučajeva, jače izražene u beloj supstanciji hemisfera, i to naročito neposredno supkortikalno, a mnogo manje u korteksu, i praćene su jakim reakcijom astroglije i konsektivnom fibrilarnom gliozom (gliosklerozom). Pri tome, promene su najintenzivnije u okcipitalnim režnjevima u 12 slučajeva, dok su u 1 slučaju (br. 19) najjače u frontalnim. Strijatum i palidum su

neznatno zahvaćeni, a talamus i hipotalamus mnogo više. U mezencefalonu, ponsu i oblongati proces pretežno zahvaća ventralne delove, a u cerebelumu samo predeo nukleusa dentatusa. Medulu spinalis smo mogli da obradimo u 6 slučajeva: u 2 slučaja nismo našli promene, a u 4 smo našli diskretne perivaskularne limfocitarne infiltrate i sitne mikroglija-čvoriće, mahom u cervikalnim delovima, a u slučaju br. 17 samo u lumbalnoj intumescenciji.

Opisane histološke promene su manje-više identične s onima koje nalazi van Bogaert sa saradnicima (5, 6, 7) u svojim slučajevima, kao i niz drugih autora kasnije. Na našem materijalu ima međutim i takvih histoloških promena koje opisuju Pette i Döring (32, 33) u slučajevima svog panencefalomijelitisa, a to je nodularna hipenplazija i proliferacija mikroglije u vidu glija-čvorića. Naš slučaj br. 19 ima veliki broj glija-čvorića i u kori i u beloj supstanciji, a inflamatorne promene u kori su veoma intenzivne, odnosno istog stepena kao i u beloj supstanciji hemisfera, baš kao u slučajevima Pette—Döringovog oblika encefalitisa. U ovom našem slučaju nalazimo i intranuklearne inkluzije koje opisuje Dawson (14, 15) u svojim slučajevima. Mi, međutim, nalazimo glija-čvoriće i u svim drugim našim slučajevima u kojima su inflamatorne promene jače u beloj supstanciji no u kori i u kojima postoji jaka fibrilarna glijoza bele supstancije. Nekada su ti čvorići u sivoj, nekada u beloj supstanciji, negde su manji ili veći, u nekom slučaju ih ima više, a u nekom manje.

Nismo mogli naći nikakve bitne i stroge kriterijume po kojima bismo neke naše slučajeve svrstali bilo u grupu Pette—Döringovog encefalitisa, bilo u grupu Dawsonovog subakutnog inkluzionog encefalitisa. Histološke slike pokazuju neke nebitne varijacije od slučaja do slučaja, pa tako se u nekom slučaju nađe veći broj glija-čvorića, a u nekom su inflamatorne promene u kori znatnije izražene, kao što je to u našim slučajevima br. 5, 9, 10, 13, 16 i, naročito 19. I pored spomenutih varijacija histoloških slika, smatramo da svi naši slučajevi pripadaju jedinstvenom tipu encefalitisa, a tome shvatanju ide u prilog i skoro potpuna identičnost kliničkih slika, toka, a često i trajanja bolesti, likvorološki nalazi, nalazi u EEG-u, kao i životno doba obolelih. Ni intranuklearne acidofilne inkluzije koje je opisao Dawson u svojim slučajevima nisu nikakva specifična karakteristika za izdvajanje posebnog oblika tzv. »subakutnog inkluzionog encefalitisa« tipa Dawson. Mi smo u 6 slučajeva našli ove inkluzije, a inflamatorne promene su i ovde bile pretežno u beloj supstanciji, izuzev slučaj br. 19, dok Dawson insistira na promenama u kori. Tariska(41) histohemijskim metodama dokazuje da intranuklearne inkluzije nisu nikakve virusne tvorevine, već produkt poremećaja ćelijskog metabolizma.

Analizirajući kliničke slike, laboratorijske podatke i, naročito, histopatološke nalaze naših slučajeva, našli smo da se u svima, u manjoj ili većoj meri, nalaze sve one karakteristike koje ističu i Dawson i Pette—Döring, i van Bogaert, u svojim slučajevima encefalitisa, što, nesumnjivo, ide u prilog shvatanju da se ne može govoriti o 3 posebne forme ove bolesti, već o jednoj jedinstvenoj. Mi smo se opredelili za naziv Lss. Ovaj termin je dao van Bogaert i on je već odomaćen u kliničkoj neurologiji i neuropatologiji, a pored toga je potpuno adekvatan suštini anatomskeg procesa.

IV

ZAKLJUČCI

Iz anatomsko-kliničke obrade 20 slučajeva Lss opserviranih i histopatološki obrađenih na Neuropsihijatrijskoj klinici u Sarajevu mogu se doneti sledeći zaključci:

1. Radi se o jednom ne baš tako čestom oboljenju CNS-a, što se vidi po tome da smo na Klinici za 9 godina imali samo 20 slučajeva, dakle oko 2 slučaja godišnje. Za to vreme, a koliko nam je poznato ni ranije, nije objavljen u literaturi nijedan slučaj ove bolesti na teritoriji BiH, ako izuzmemo naše ranije saopštenje o nekoliko slučajeva Lss (46).

2. Bolest je inflamatorne prirode i subakutnog toka, a napada najčešće decu i mladež između 6 i 15 godina života. Traje po pravilu nekoliko meseci, ređe više od godinu dana, a u našem materijalu najčešće 4—10 meseci i neizbežno se završava letalno. Pretežno obolevaju dečaci (u našem materijalu 75%).

3. Klinička slika se odlikuje laganim, skoro neprimetnim početkom bolesti, a psihičke promene su najčešće prvi simptomi. Prethodnu traumu u bližoj ili daljoj prošlosti našli smo u polovini naših slučajeva. U samom toku bolesti mogu se zapaziti tri faze: u prvoj fazi se vide uglavnom psihički poremećaji sa dezintegracijom svih psihičkih funkcija; druga faza se odlikuje često znacima lezije piramidalnog sistema, a redovno pojavom ritmičkih hiperkinezija; u trećoj fazi se hiperkinezije i piramidalna hipertoniya gube, a javlja se teška ekstrapiramidalna hipertoniya sa decerebracionim krizama, te smrt nastupa u teškoj kaheksiji i potpunoj demenciji. U pojedinim slučajevima bolest se nije manifestovala u sve tri faze, nego su pojedine faze bile reducirane, tako da je tok išao bifazno.

4. U cerebrospinalnom likvoru smo u skoro svim slučajevima našli paraličnu krivulju u goldsolu, što ukazuje na povećanje globulinske frakcije likvorskih proteina. Elektroforeza likvorskih proteina (rađena u jednom slučaju) pokazala je povećanje globulinske frakcije na račun albuminske, s inverzijom indeksa A/G i sa velikim povećanjem gama-globulinske frakcije.

5. EEG u obrađenim slučajevima pokazuje promene tipične za Lss.

6. Histopatološka slika ukazuje na subakutni inflamatorni proces, pretežno u telencefalničnim regijama, u manjoj meri u moždanom stablu, a najmanje u cerebelumu i meduli spinalis. Primarno je zahvaćena bela supstancija hemisfera velikog mozga, a iz nje se proces širi na koru i sive formacije supkortikalnih ganglija. U moždanom stablu su pretežno zahvaćene ventralne regije. Mijelinska supstancija hemisfera pokazuje znake lakše dezintegracije, ali nikad u vidu jasno ograničenih žarišta, već samo difuzno. Ova dezintegracija se pretežno manifestuje u slabijem bojenju mijelina, a retko u nalazu sudanofilnog materijala. Bez obzira na stepen dezintegracije mijelina, u svim slučajevima smo našli veoma intenzivnu reakciju astroglije sa fibrilarnom gliozom, čak i u onim slučajevima, odnosno i u onim regijama, u kojima se dekompozicija mijelina jedva nazire. Drugim rečima, našli smo da je stepen reakcije astroglije sa gliofibrozmom mnogo veći od stepena razgradnje mijelina — činjenica koja naročito karakteriše ovaj »sklerozirajući« oblik leukoencefalitisa.

7. Ni u jednom histopatološki obrađenom slučaju nismo našli »čiste« histološke slike bilo Dawsonovog, bilo Pette—Döringovog, bilo van Bogaertovog tipa encefalitisa. Naprotiv, slike su u svim slučajevima mešane, sadrže u sebi sve elemente koje pomenuti autori smatraju za glavne karakteristike svojih oblika encefalitisa, pa stoga smatramo da je neopravdano govoriti o 3 posebne forme ove bolesti, već o jednoj jedin-stvenoj.

BRANKO RIMSKI and NEDO R. ZEC

LEUCOENCEPHALITIS SUBACUTA SCLEROSANS (VAN BOGAERT)

SUMMARY

The authors present the clinical features and findings of cerebrospinal fluid and EEG obtained by investigations carried out on 20 clinical patients with subacute sclerosing leucoencephalitis at the Sarajevo Clinic of Neuropsychiatry during a period of 9 years (1957—1965). This rather infrequent disease appears mainly in young people (6—15 year-olds being most frequently affected by it) and, as a rule, lasts a few months, less frequently over a year and progresses steadily to a fatal termination, with terminal cachexia and total dementia. The males are more frequently attacked by the disease.

The authors themselves examined 13 out of 15 anatomically verified cases. In six cases Type A acidophilic intranuclear inclusions were found. No one of the cases could be classified as a pure type of Dawson, Pette—Döring or van Bogaert encephalitis. The authors consider that no criteria exist for a distinction between the three types and believe that there is only one type of the disease in which inclusion bodies may occur, sometimes the cortex may be involved to a higher degree, and a greater number of glial nodules may occur at times as a result of microglia reaction.

LITERATURA

1. Akelaitis, A. J. and Zeldis, L. J.: Encephalitis with intranuclear Inclusion Bodies. *Arch. Neurol. Psych.* 47: 353—366 (1942).
2. Balthasar, K.: Zur Kenntnis der Panencephalitis nodosa (Pette). *Arch. f. Psych.* 117: 667—681 (1944).
3. Bannwarth, A.: cit. po A. Brüggeru.
4. Bodechtel, G. u. Guttman, E.: Diffuse Encephalitis mit sklerosierender Entzündung des Hemisphärenmarkes. *Z. f. ges. Neurol. Psych.* 133: 601—619 (1931).
5. van Bogaert, L.: Une leucoencéphalite sclérosante subaiguë. *Journ. of Nerol. Neurosurg. Psych.* 8: 101—120 (1945).

6. van Bogaert, L.: Die klinische Einheit und die pathologische Variationsbreite der »subakuten sklerosierenden Leukoencephalitis«. Wien. Zeitschr. f. Nervenheilk. 13: 185—205 (1957).
7. van Bogaert, L. et de Busscher: Sur la sclérose inflammatoire de la substance blanche des hémisphères (Spielmeyer). Rev. Neurol. 71: 679—701 (1939).
8. van Bogaert, L., Radermecker, J., Hozay, J., Lowenthal, A. (Editors): Encephalitides. Elsevier Publ., Amsterdam, 1961.
9. Bokonjić, R.: Agar elektroforeza proteina cerebrospinalnog likvora i njen dijagnostički značaj u neurologiji. Med. arh. (Sarajevo), God. XIX, br. 4—5: 17—38 (1965).
10. Bonhoff, G.: Über atipische Encephalitisfälle mit Gliaknötchenbildung. Arch. f. Psych. 181: 421 (1948).
11. Bornstein, B., Sandbank, U., Tamir, M. et Braham, J.: Leuco-encéphalite sclérosante subaiguë à évolution foudroyante. Rev. Neurol. 105: 430—442 (1961).
12. Brügger, A.: Über eine Encephalitis subacuta sclerosans. Schwz. Arch. f. Neurol. Psych. 77: 139—162 (1956).
13. Courville, C. B.: cit. po B. Radojičiću.
14. Dawson, J. R.: Cellular Inclusions in Cerebral Lesions of Lethargic Encephalitis. Am. J. Path. 9: 7 (1933).
15. Dawson, J. R.: Cellular Inclusions in Cerebral Lesions of Epidemic Encephalitis: Second Report. Arch. Neurol. Psych. 31: 685 (1934).
16. Dellaert, Maere et van Bogaert, L.: Deux nouvelles observations de sclérose diffuse inflammatoire de la substance blanche des hémisphères (Spielmeyer). Monatschr. f. Neurol. u. Psych. 110: 103—124 (1945).
17. Dubois, R., van Bogaert, L. et Lhermitte, F.: cit. po F. Lhermitteu.
18. Erak, P. i Grčević, N.: Subakutni sklerotizirajući leukoencefalitis (van Bogaert). Neuropsihijatrija (Zagreb), 2: 145—150 (1954).
19. Geinert, F. u. Müller, N.: Über die subakute sklerosierende Leukoencephalitis. Arch. f. Psych. 193: 51—67 (1955).
20. Greenfield, J. G.: cit. po W. Krücke.
21. Kalm, H.: Über die Stellung der Panencephalitis (Pette—Döring) zur Leukoencephalitis sclérosante subaiguë (van Bogaert). Dtsch. Zeitschr. f. Nervenheilk. 169: 89—110 (1952).
22. Karcher, D., van Sande, M., Lowenthal, A.: cit. po R. Bokonjiću.
23. Kreindler, A. et Usunoff, G. (Redact): Encéphalites actuelles. Edit. de l'Académie Bulgare des Sciences. Sofia, 1964.
24. Krücke, W.: Über eine besondere Form der spontanen Encephalitis. Nervenarzt, 7: 289—301 (1957).
25. Leonhard, K.: Das klinische Bild der Leukoencephalitis. Arch. f. Psych. u. Z. Neurol. 186: 171 (1951).
26. Lhermitte, F.: Les leucoencéphalites. Edit. médic. Flammarion, Paris, 1950.
27. Malamud, N., Haymaker W. and Pinkerton, H.: Inclusion Encephalitis with a clinicopathologic report of three cases. Am. J. Path. 26: 133 (1950).
28. Martin, F., Macken, J. et Hess, R.: Sur une encéphalite subaiguë, ayant les caractères de la leuco-encéphalite sclérosante, avec inclusions. Schweiz. Arch. Neurol. 66: 217—260 (1950).
29. Müller, W.: Zur Frage der Panencephalitis. Z. f. ges. Neurol. Psych. 174: 564—586 (1942).
30. Ossenkopp, G.: cit. po G. Bonhoffu.
31. Pavlovski, Popper, Graschenko: cit. po Schaltenbrandu.

32. Pette, H.: Gibt es in Deutschland eine Encephalitis vom Charakter der Encephalitis japonica? Münch. med. Wschr. 30: 1137 (1938).
33. Pette, H. u. Döring, G.: Über einheimische Panencephalomyelitis vom Charakter der Encephalitis japonica. Dtsch. Z. Nervenheilk. 149: 7—44 (1939).
34. Pette, H. u. Kalm, H.: Die entzündlichen Erkrankungen des Gehirns und seiner Häute. Handbuch der inneren Medizin, Bd. V/3: 246 (1956).
35. Radermecker, J. (1949): cit. po J. Radermeckeru (1956).
36. Radermecker, J.: Systématique et électroencéphalographie des encéphalites et encéphalopathies. Masson édit., Paris, 1956.
37. Radojičić, B., Popović, M. i Jekić, B.: Klinika subakutnog encefalita. Med. glasnik, 4: 142—147 (1957).
38. Ristić, J.: Elektroencefalogram kod leukoencefalita. IV naučni sastanak neurologa i psihijataru FNRJ, Bled, 1956.
39. Schaltenbrand, G.: Nervenkrankheiten. G. Thieme Verl., Stuttgart, 1951.
40. Seitelberger, F.: Zur Histopathologie der gegenwärtigen Formen der humanen Encephalitis. Wien. klin. Wschr. 1952: 322 (1952).
41. Tariska, S.: Über die Bedeutung der Inklusionsbefund in der Encephaliden unbekannter Aetiologie. Encéphalites actuelles, Edit. de l'Académie Bulgare des Sciences, Sofia, 1964.
42. Usunoff, G., Bojinov, S. et Gueorguiev, Iv.: L'encéphalite progressive hypercinétique subaiguë chez l'enfant, en Bulgarie. Acta neurol. psych. Belg. Fasc. 11: 913—922 (1957).
43. Weingarten, Klara u. Seitelberger, F.: Über die subakute sklerosierende Leuko-encephalitis. Wien. Z. Nervenheilk. 6: 65 (1952).
44. Wieme, R. J.: cit. po R. Bokonjiću.
45. van Wymeersch, H., Lowenthal, A., van Sande, M. et Karcher, D.: Examens par microélectrophorèse sur papier des protéines du sérum et du liquide céphalorachidien dans trois cas de leucoencéphalite sclérosante subaiguë. Rev. Neurol. 96: 157—158 (1957).
46. Zec, N. et Rimski, B.: Sur la leucoencéphalites sclérosante subaiguë de van Bogaert. Exc. medica, Internat. Congr. Series № 38: 125 (1961).

ERNEST I. GRIN i MIRA NADAŽDIN

PRIMJENA FLUORESCENTNOG TREPONEMA ANTIBODI-TESTA (FTA) U DIJAGNOSTICI SIFILISA

‡(Primitljeno na sjednici Odjeljenja medicinskih nauka održanoj 11. II 1966. g.)

Klasične serološke reakcije za dijagnostiku sifilisa ne daju uvijek dovoljno pouzdane rezultate i broj lažno pozitivnih reakcija relativno je velik; stoga se godinama radilo da se pronade metoda sa većim stepenom specifičnosti.

1949. godine Neslon i Mayer uveli su test imobilizacije treponema (TPI) kao vrlo specifičnu i najpouzdaniju reakciju za diferencijaciju biološki lažno pozitivnih i stvarno pozitivnih u sero-dijagnozi sifilisa; ipak njezina upotreba nije mogla da bude općenito zavedena kao rutinska laboratorijska metoda zbog tehničkih i finansijskih teškoća te su nastavljena ispitivanja za pronalaženje jednostavnije i dovoljno specifične metode koja ne bi imala nedostatke TPI-testa.

Zahvaljujući saznanju da se antitijela mogu vezati sa fluorescentnim bojama a da pri tome ne gube imunohemijska svojstva i specifičnost vezivanja s odgovarajućim antigenom, Coons (2) je 1942. godine razradio imuno-fluorescentnu tehniku, koju je primijenio prvi put u histologiji da odredi lokalizaciju antigena u ćelijama. U tu svrhu Coons se koristio specifičnim antitijelima, koje je obilježio fluoresceinisocyanatom i na taj način dobio kompleks (antigen + specifična antitijela vezana sa fluorescentnom bojom) koji u ultravioletnom svjetlu fluorescira i postaje mikroskopski vidljiv. Ovo je direktna metoda fluorescentnog antibodi-testa, čiji je nedostatak što se za svaki antigen mora proizvesti odgovarajući antiserum, te je Coons ubrzo uveo indirektnu metodu, u kojoj specifična antitijela stupaju u reakciju s antigenom neobjednana, a zatim se taj kompleks veže sa markiranim antitijelima, koja stvaraju fluorescenciju u ultravioletnom svjetlu.

Deacon (3) je 1957. godine prvi put primijenio fluorescentni treponema-antibodi-test (FTA) u serološkoj dijagnostici sifilisa. U toku sljedećih nekoliko godina pojavio se velik broj publikacija o tome testu i njegovoj vrijednosti.

MATERIJAL I METOD RADA

U našim ispitivanjima služili smo se indirektnom metodom, po kojoj smo obradili 244 seruma luetičnih pacijenata, 17 sa lažno pozitivnim serološkim reakcijama, 7 seruma pacijenata sa drugim dijagnozama i 27 seruma zdrave djece. Uporedo sa fluorescentnim testom izvodili smo i klasične serološke reakcije, i to reakciju vezanja komplementa po Kolmeru i VDRL sa kardiolipinskim antigenom (Serovakcinalni zavod, Zagreb), te reakciju bistrenja po Meinickeu s lipoidnim ekstraktom (Zavod za zdravstvenu zaštitu NRS, Beograd).

Antigen

Kao antigen služila je suspenzija Nicholsovog soja treponeme palide. Treponeme se ekstrahiraju iz testisa inficiranih zečeva u 0,85% otopini NaCl, zatim se suspenzija centrifugira pet minuta (2 000 obrtaja) da se otklone fragmenti tkiva, eritrociti i spermatozoidi. Koncentracija se podese na oko 35×10^6 treponema u jednom mililitru. Antigen pripremljen na ovaj način može se čuvati nekoliko nedjelja na temperaturi od $+4^\circ \text{C}$.

Konjugat

Za markiranje anti-antitijela upotrijebili smo fluorescein-isothiocyanate. Zečiji antihumani gama-globulin, koji služi za pripremanje konjugata, dobili smo iz fiziko-kemijskog odjeljenja Serum-instituta u Kopenhagenu. Konjugaciju smo vršili po metodi koju su opisali Borel i Durel (1) sa tom razlikom što otklanjanje suviška fluorescentne boje nismo vršili dijalizom, nego smo upotrijebili sephadex-stub G-25.

Serum koji se ispituje

Serum smo prethodno inaktivirali 30 minuta na 56°C i zatim razrijedili u fosfatnom puferu 1:200; ovo razrjeđenje se može smatrati standardnim (Deacon (4), Wilkinson (7), Nielsen (6)). Razblaživanjem seruma žele se izbjeći nespecifične reakcije jer se na taj način postojeća nespecifična antitijela u serumu nalaze u takvom razrjeđenju da ne izazivaju više fluorescenciju treponema.

Medij za uklapanje preparata načinjen je od jednog dijela fosfatnog pufera i devet dijelova kemijski čistog glicerina.

Tehnika izvođenja FTA-testa

U izvođenju fluorescentnog treponema-antibodi-testa primijenili smo metodu koju je opisao Nielsen (6), jer je jednostavna a rezultati su pouzdani.

a) U predmetno staklo dijamantnom olovkom ureže se krug u promjeru od 1 cm. Jedna kap antigena stavi se unutar kruga; razmaže i ostavi na sobnoj temperaturi da se osuši.

b) Stakla sa sasušanim antigenom stave se u aceton da se fiksiraju 10 minuta i zatim ponovno osuše na sobnoj temperaturi.

c) Ovako fiksiran razmaz antigena prelije se razrijeđenim serumom (1:200) i stavi 30 minuta u vlažnu komoru na sobnoj temperaturi.

- d) Izapere se puferom i obriše nježno filter papirom.
 e) Jedna kap konjugata razrijeđenog prema određenom titru stavi se na razmaz i inkubira u vlažnoj komori na sobnoj temperaturi 30 minuta.
 f) Izapere se puferom i jedna kap medija za uklapanje preparata stavi na razmaz i pokrije pokrovnim staklom.
 Rezultati se obilježavaju na sljedeći način:

| | | |
|--------------------------|------|----------------|
| ne fluorescira | — | negativan |
| vrlo slabo fluorescira | + | |
| jasna fluorescencija | ++ | pozitivan |
| jaka fluorescencija | +++ | |
| vrlo jaka fluorescencija | ++++ | jako pozitivan |

Za čitanje rezultata FTA-testa koristili smo se Reichertovim binokularnim mikroskopom, s izvorom ultravioletnog svjetla živine lampe HBO₂₀₀ firme Osram. Radili smo sa pobudnim filtrom E₂ UG 1/1,5 mm i zapornim filtrom GG 13/3+1 mm. Mikroskopirali smo sa povećanjem 500 puta.

REZULTATI I DISKUSIJA

Fluorescentna antitijela u slučaju luetične infekcije pojavljuje se vrlo rano i FTA postaje vrlo često ranije pozitivan negoli ostale reakcije. To također vrijedi i za TPI, u čemu je evidentna prednost FTA-testa.

Od 10 slučajeva neliječenog primarnog sifilisa raznog trajanja koje smo ispitali samo su dva pacijenta bila FTA-negativna. U oba slučaja bile su i klasične reakcije negativne, osim VDRL, koji je bio neodređen. U jednom slučaju FTA-test bio je jako pozitivan a MKR i VDRL neodređeni, dok je WaR-reakcija ostala negativna.

Ovi podaci pojedinih pregleda prikazani su na tab. I.

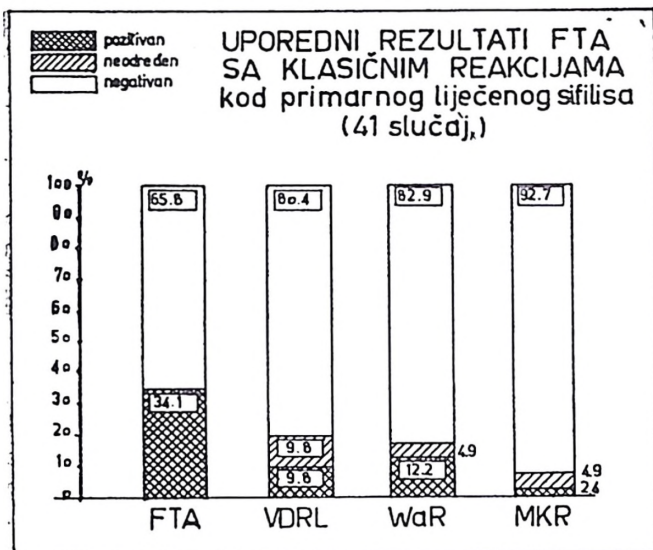
Tab. I

Rezultati FTA u slučaju neliječenog primarnog sifilisa (10)

| Br. kartona | WaR | MKR | VDRL | FTA |
|-------------|-----|-----|------|------|
| 16 | ++ | ++ | ++ | ++++ |
| 29 | ++ | ++ | ++ | ++++ |
| 55 | ++ | ++ | ++ | ++++ |
| 71 | ++ | ± | ++ | +++ |
| 129 | — | — | ± | — |
| 153 | — | ± | ± | +++ |
| 189 | ++ | ++ | ++ | +++ |
| 211 | ++ | + | ++ | +++ |
| 214 | — | — | ± | — |
| 116 | ++ | ++ | ++ | ++++ |

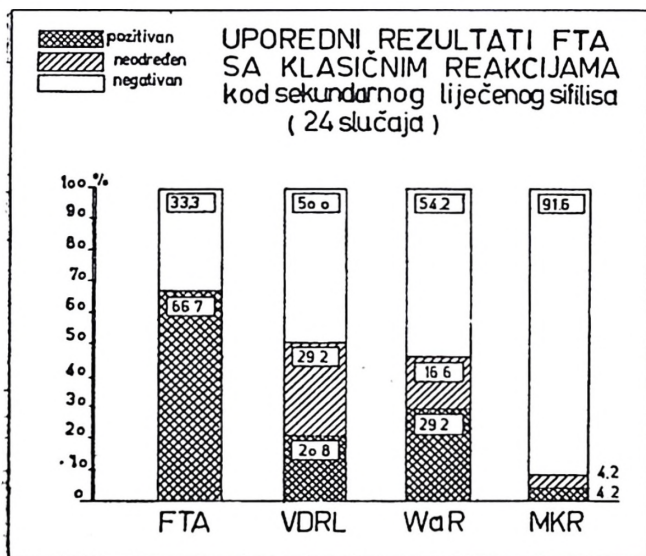
Ranije neodređena reakcija VDRL kod dva pacijenta u poređenju sa FTA pokazuje visoku osjetljivost te reakcije, ali bi se to moglo postići jačom koncentracijom seruma i u slučaju FTA. Međutim specifičnost i pouzdanost FTA-testa (1 : 200) kao izolirane reakcije je vrlo visoka, što se ne bi uvijek moglo reći za izolirani neodređeni nalaz VDRL.

Pregledani serumi 41 pacijenta sa liječenim primarnim seropozitivnim sifilisom pokazali su rezultate koji jasno ukazuju da se fluorescentna antitijela, koja dokazujemo FTA-testom, najduže zadržavaju u serumu liječenih pacijenata. Ovi rezultati prikazani su na grafikonu br. 1.



Grafikon 1.

Analogno stanje našli smo kod 24 pacijenta sa liječenim sekundarnim sifilisom (grafikon br. 2). U slučaju neliječenog klinički manifestnog



Grafikon 2.

sekundarnog sifilisa (tab. II), kako se moglo i očekivati, sve izvedene serološke reakcije dale su pozitivne nalaze.

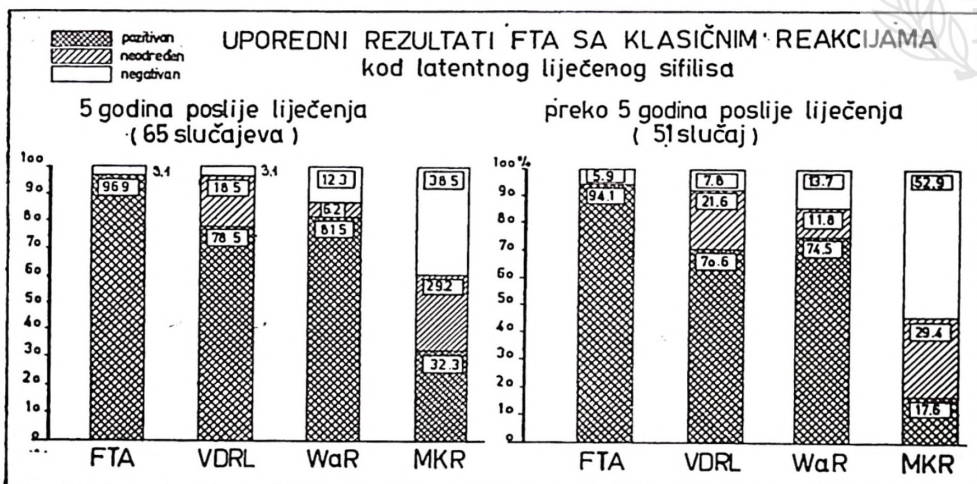
Tab. II

Rezultati FTA u slučaju neliječenog sekundarnog sifilisa (10)

| Br. kartona | WaR | MKR | VDRL | FTA |
|-------------|-----|-----|------|------|
| 12 | ++ | ++ | ++ | ++++ |
| 17 | ++ | ++ | ++ | ++++ |
| 100 | ++ | + | ++ | +++ |
| 104 | ++ | ++ | ++ | +++ |
| 134 | ++ | ++ | ++ | ++++ |
| 141 | ++ | ++ | ++ | ++++ |
| 264 | ++ | ++ | ++ | ++++ |
| 265 | ++ | ++ | ++ | ++++ |
| 203 | ++ | ++ | ++ | ++++ |
| 183 | ++ | ++ | ++ | ++++ |

Da fluorescentna antitijela najkasnije nestaju iz seruma pacijenata zaraženih sifilisom u poređenju s izvedenim klasičnim reakcijama, moglo se utvrditi i u slučaju latentnog sifilisa.

Rezultate pacijenata koji su imali latentni sifilis nepoznatog trajanja razdijelili smo u dvije skupine. Jednu sačinjavaju oni kod kojih je proteklo manje od pet godina poslije liječenja (65), a drugom su obuhvaćeni oni kod kojih je prošlo više od pet godina poslije liječenja (51). Rezultati su prikazani na grafikonu br. 3. Procenat pozitivnih u svim reakcijama

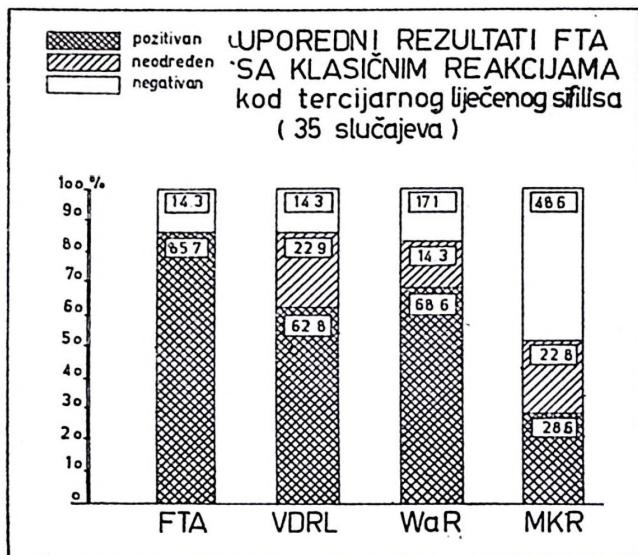


Grafikon 3.

nešto je manji u skupini sa dužim periodom proteklom poslije liječenja, zbog spontanog iščezavanja antitijela.

Međutim najmanja razlika u tome pogledu postoji u slučaju FTA-testa, kod kojeg se i residualna specifična antitijela u poređenju sa klasičnim reakcijama najduže zadržavaju u serumu.

Prilikom pregleda seruma 35 bolesnika sa tercijarnim liječenim sifilisom (grafikon br. 4) zastupljen je isti princip najvećeg procenta poziti-



Grafikon 4.

tivnih nalaza sa FTA-testom. Najbliže FTA-rezultatima stoji VDRL ako se uzmu u obzir i neodređeni nalazi. I ovdje, kao i u ostalim grupama liječenog sifilisa različitih stadija, fluorescentna antitijela su najstabilnija.

Nadalje smo ispitali 17 seruma pacijenata koji su zbog konstantno pozitivnih seroloških reakcija u manjem ili većem stepenu bili tretirani kao slučajevi latentnog luesa, iako bez anamnestičkih podataka ili kliničkih simptoma koji bi govorili da se u tim slučajevima stvarno radi o luetičnim infekcijama. U svih ovih 17 problematičnih slučajeva FTA-test je pokazao negativnu reakciju i prema tome klasične seropozitivne reakcije treba smatrati nespecifičnim (tab. III).

Tab. III
Rezultati FTA u 17 pacijenata sa lažno pozitivnim
klasičnim serološkim reakcijama

| Br. kartona | WaR | MKR | VDRL | FTA |
|-------------|-----|-----|------|-----|
| 6 | ++ | + | ++ | — |
| 34 | + | — | ± | — |
| 52 | + | — | ± | — |
| 61 | + | — | + | — |
| 105 | ++ | — | + | — |
| 124 | ++ | ± | ++ | — |
| 137 | — | — | ± | — |
| 139 | — | — | ± | — |
| 192 | + | — | + | — |
| 200 | ++ | ± | + | — |
| 224 | + | + | + | — |
| 239 | — | — | ± | — |
| 257 | ++ | — | + | — |
| 277 | — | ± | + | — |
| 301 | + | — | ± | — |
| 258 | ++ | — | + | — |
| 251 | ++ | — | + | — |

Pored ove skupine, visoka specifičnost FTA-testa pokazala se i u skupini od 7 slučajeva sa raznim dermatozama, među kojima su kod 6 pacijenata serološke klasične reakcije u većem ili manjem intenzitetu bile pozitivne.

U svim ovim problematičnim slučajevima u pogledu specifičnosti nalaza FTA-test bio je negativan (tab. IV).

Tab. IV

Rezultati ispitivanja seruma 7 pacijenata sa raznim dermatozama

| Br. kartona | Dijagnoza | WaR | MKR | VDRL | FTA |
|-------------|------------------------|-----|-----|------|-----|
| 82 | Psoriasis generalisata | — | — | — | — |
| 110 | Dermatitis alergica | ± | — | ± | — |
| 142 | Pyodermia | ± | — | ± | — |
| 145 | Pityriasis versicolor | + | — | + | — |
| 290 | Erythrodermia | ++ | ++ | ++ | — |
| 643 | Herpes zoster | ++ | + | ++ | — |
| 166 | Pityriasis versicolor | + | — | + | — |

U skupini utvrđenog kongenitalnog sifilisa (8 slučajeva) rezultati FTA-testa u cijelosti su se podudarali sa rezultatima klasičnih reakcija, kojima smo se koristili za dijagnozu sifilisa (tab. V).

Tab. V

Rezultati FTA u slučaju utvrđenog liječenog kongenitalnog sifilisa (8)

| Br. kartona | WaR | MKR | VDRL | FTA |
|-------------|-----|-----|------|------|
| 3 | ++ | — | + | ++ |
| 40 | ++ | + | + | +++ |
| 41 | ++ | + | ++ | +++ |
| 101 | ++ | ++ | ++ | ++ |
| 147 | ++ | + | + | ++++ |
| 152 | ++ | ++ | ++ | ++++ |
| 304 | ++ | + | ++ | ++ |
| 283 | ++ | + | ++ | ++++ |

To je u skladu sa poznatom činjenicom o upornosti pozitivnih seroloških nalaza u slučaju kongenitalnog sifilisa i u slučaju klasičnih reakcija.

U skupini ispitivane zdrave djece (27) u svim slučajevima FTA je bio negativan, što također govori o visokoj specifičnosti ove reakcije.

Korelacija između antitijela koja stupaju u reakciju FTA-testa i antitijela koja prouzrokuju imobilizaciju i aglutinaciju treponema još nije poznata. Međutim poznato je da antigeni koji su odgovorni za FTA-reakciju nisu identični sa lipoidnim antigenom T. pallidum.

Nismo bili u mogućnosti da obradimo TPI-test komparativno sa FTA-reakcijom, ali prema podacima iz literature vidi se da su mišljenja autora podijeljena. Dok, s jedne strane, Borel i Durel (1), te Fife i saradnici (5) tvrde da je FTA-test osjetljiviji od TPI-testa, Nielsen (6) zaključuje da je FTA-test nešto manje osjetljiv od TPI-testa, osim u slučaju primarnog sifilisa. Do kontradiktornih rezultata u vezi s osjetljivošću FTA-testa došlo je uslijed toga što se nije uvijek radilo sa istim razrjeđenjem ispitivanih seruma. Veću osjetljivost FTA-testa utvrdili su oni autori koji su radili sa koncentrovanijim serumima.

Imuno-fluorescentni test je jednostavan, osjetljiv i specifičan. Postupak izvođenja nije toliko skup kao postupak u slučaju TPI-testa, a visoka specifičnost fluorescentnog testa zavisi od kvaliteta antigena. Naša zapažanja su pokazala da svježe pripremljen antigen ne daje nespecifično pozitivne rezultate, dok se, ukoliko duže stoji, antigen mijenja i nakon 4 do 5 nedjelja pojavljuju se nespecifično pozitivni rezultati.

ZAKLJUČAK

FTA-test je vrlo osjetljiva reakcija za otkrivanje i malih količina treponemnih antitijela i jasno pokazuje veću specifičnost od klasičnih seroloških reakcija.

Visoka specifičnost i osjetljivost FTA-testa (1:200) utvrđena je u svim ispitivanim slučajevima neliječenog i liječenog sifilisa te sifilisa u liječenju.

FTA-test u pravilu postaje reaktivan prije klasičnih seroloških reakcija obuhvaćenih ovim radom (WaR, VDRL i MKR). Od klasičnih reakcija koje smo izvodili najosjetljiviji je bio VDRL, ali se u slučaju ove reakcije pojavljuje relativno visok postotak lažno pozitivnih nalaza, što se ne može reći za FTA.

U liječenih pacijenata FTA-test ostaje pozitivan duže nego sve klasične reakcije.

Visoku specifičnost FTA-testa dokazuju i nalazi u slučaju latentnog sifilisa i u problematičnim slučajevima sa lažno pozitivnim nalazima klasičnih reakcija. To se takođe odnosi na skupinu od 7 slučajeva raznih dermatoza.

APPLICATION OF FLUORESCENT ANTIBODY-TEST (FTA) IN SYPHILIS

SUMMARY

The FTA at 1 : 200 dilution was tested and compared with complement fixation test, the VDRL and MKR on 244 patients in different stages of the syphilitic infection (not yet treated, in treatment, after treatment), on 17 problem sera, 7 different skin disorders and 27 healthy children.

FTA test has proved to be highly sensitive, easily reproducible and specific.

In the untreated primary syphilis FTA was highly specific and slightly more sensible than standard serological tests.

In the treated patients the FTA persisted reactive for a longer time than any other classical serological test.

High specificity of the FTA test could be demonstrated especially in the group of latent syphilis and problem sera with biological false positive results.

LITERATURA

1. Borel, L. J. i Durel, P.: Immuno-fluorescence applied to the diagnosis of syphilis. WHO/VDT/SERO/92, 1959.
2. Coons, A. H., Creech, H. J., Jones, R. N. i Berliner, E.: The demonstration of pneumococcal antigen in tissues by the use of fluorescent antibody. *J. immunol.* 45, 159—170, 1942.
3. Deacon, W. E., Falcone, V. H. i Harris, A. d.: A fluorescent test for treponemal antibodies. *Proc. Soc. exp. biol. med.* 96, 477—480, 1957.
4. Deacon, W. E., Freeman, E. M. i Harris, A. d.: Fluorescent treponemal antibody test. Modification based on quantitation (FTA-200). *Proc. Soc. exp. biol. med.* 103, 827—829, 1960.
5. Fife, H. E., Bryan, M. B., Sanders, W. R. i Muschel, H. L.: Evaluation of the fluorescent treponemal antibody (FTA) test for syphilis. Comparison with *Treponema pallidum* immobilization (TPI) test. *Am. J. clin. path.* 36, 105—113, 1961.
6. Nielsen, H. A. i Idsoe, O.: Evaluation of the fluorescent treponemal antibody test (FTA). *Acta path. et microbiol. scandinav.* 57, 331—347, 1963.
7. Wilkinson, A. E.: Fluorescent treponemal antibody test. A preliminary report. *Brit. J. vener. Dis.* 37, 59—63, 1961.

BRANKO SARVAN i KARL O. VORLAENDER

KLINIČKO-IMUNOLOŠKI ASPEKTI INFLAMATORNIH OBOLJENJA ENDOKARDA I MIOKARDA

(Primljeno na sjednici Odjeljenja medicinskih nauka održanoj 12. I 1966. g.)

Kada govorimo o inflamatornim srčanim oboljenjima, mislimo u prvom redu na različite forme endokarditisa i miokarditisa koje nastaju kao posledica infekcije bakterijama i dovode do ireverzibilnih promena na zaliscima sa svim njihovim reperkusijama na hemo-dinamičku funkciju srca. Ipak, etiologija, patogeneza i slika karditisa ne zavise isključivo od vanjskog uzročnika bolesti već također, velikim delom, i od imunološkog stanja samog organizma, tj. od imunološke reakcije organizma na pojavu uzročnika oboljenja. Na taj način se imunologija srčanih bolesti ne iscrpljuje samo njihovom dijagnostičkom problematikom nego joj pripada sve veći značaj i u patogenezi i klinici akviriranih srčanih grešaka, a time, istovremeno, i njihovoj profilaksi i terapiji.

REUMATSKI KARDITIS

Danas nema više sumnje da između infekcije organizma A-streptokokama i nastanka reumatskog karditisa postoji kauzalni odnos. Ovo dokazuju, između ostalog, i uspesi profilakse karditisa pomoću kontinuirane terapije penicilinom. Međutim, patogenetski mehanizam razvitka reumatskog endokarditisa i miokarditisa nije još u potpunosti jasan. Rezultati dosadašnjih istraživanja patogeneze reumatske reakcije na srcu mogli bi se sažeti u nekoliko tačaka:

1. Za razliku od akutnog, postinfekcionog glomerulonefritisa, do kojeg relativno retko dolazi zbog toga što samo ograničeni broj sojeva A-streptokoka pokazuje afinitet prema bubrežnom tkivu, nastanak reumatskog karditisa nije vezan za neki određeni soj A-streptokoka (28).
2. Iako A-streptokoke (u obliku tzv. »L-formi«, po Vasiljevskom) mesecima, pa možda i godinama, mogu da egzistiraju u organizmu i za to vreme specifične toksine i antigene stvaraju, ovi uzročnici nisu mogli nikada biti dokazani u reumatski promenjenom srčanom tkivu (31).

3. Do danas se još nije uspelo dokazati da bar jedan od poznatih streptokoknih toksina (na primer streptolizin »O« ili »S«) izaziva reumatske promene u srčanom tkivu. Uticaj ovih egzotoksina ne bi se mogao dovesti u sklad ni sa dokazanim zaštitnim dejstvom penicilina u slučaju reumatske groznice, a ni sa činjenicom da se reumatska groznica javlja u pravilu tek nekoliko nedelja posle infekcije streptokokama.
4. Nije se uspelo dokazati ni da su endotoksini streptokoka uzrok reumatskih promena. S druge strane, ovi endotoksini su istovremeno specifični antigeni, tako da nije isključena rana neutralizacija ovih antigena, tj. endotoksina, što je izazivaju specifična antitela. Razume se da u ovakvom slučaju endotoksini kao uzrok reumatske afekcije nisu mogli postojećim metodama biti dokazani.
5. Ako je dakle tačno da ni uzročnici, a ni njihovi toksini nisu odgovorni za razvitak reumatskog karditisa, onda nam ostaje jedino da shvatimo patogenezu ove bolesti kao posledicu jedne izvanredne, posebne imunološke reakcije organizma na:
 - ili specifične antigene A-streptokoka,
 - ili one antigene koji se stvaraju u tkivu (sekundarno!) pod uticajem A-streptokoka.

Od više antigenskih grupa kojima su A-streptokoke »nabijene« najveće značenje kao izazivaču reumatskih promena se pridaje tzv. »M-antigenu«, pored ostalog i zato što su odgovarajuća antitela mogla biti dokazivana u organizmu i godinama posle akviriranja streptokokne infekcije. U prilog ovome bi išla i činjenica da je frekvencija nastanka reumatskih promena posle A-streptokoknih infekcija 2,9%, a taj procenat se, po Goldbergeru (11), ocenjuje i kao šansa da u jednom organizmu dođe do reinfekcije istim sojem streptokoka posle preležane primarne infekcije tim sojem. Radilo bi se ovde dakle o abnormalnom imunološkom odgovoru već ranije senzibiliziranog organizma na reinfekciju istim sojevima streptokoka. Međutim, Foxovi radovi (7) iz 1964. god. pobijaju ove hipoteze i dokazuju da nije moguće u eksperimentu izazvati reumatske promene u tkivima »M-antigenom«, čak i u slučaju izvanredno snažne imunološke reakcije organizma.

Iz ovoga zaključujemo da senzibilizacija organizma na streptokokne antigene nije uzrok reumatske groznice. Rešenju ovog problema najviše su se približili, nesumnjivo, Watson i saradnici kada su dokazali da se u tkivima koja pod uticajem A-streptokoka upalno reaguju stvaraju sekundarni produkti koji sada, sa svoje strane, u predisponiranim organima (srce, zglobovi, mišići) senzibilizaciono deluju, tako da u ponovnom kontaktu sa streptokokama (ili, možda, samo s O-streptolizinom), tj. u slučaju infekcije, dolazi onda do reakcije slične Sanarelli—Schwartzmann-fenomenu, koja klinički imponira kao reumatska groznica (19, 32, 33).

SEROLOGIJA AKUTNE REUMATSKE UPALE NA SRCU

Reumatsku genezu karditisa u početnom stadiju često nije moguće dokazati samo kliničkim kriterijima. Diferencijal-dijagnostički dolaze u obzir u prvom redu srčane afekcije uslovljene direktno bakterijama, virusima, gljivicama (*Candida alb.* itd.), ili čak parazitima (toksoplazme, liste-

rije itd.). Pošto od rane dijagnoze reumatskog karditisa umnogome zavisi i uspeh terapije (po američkim statistikama je uspeh antireumatske terapije 90% ukoliko se sa njom počne pre pojave manifestnih kardijalnih simptoma, a 30% — ako lečenje počne tek pošto se karditis već razvio), to moramo u svakom slučaju pribeći laboratorijskim i serološkim dijagnostičkim pomagalima u slučaju sumnje na reumatsku afekciju srca. Pri tome nam kao opšti znaci upalnog procesa služe:

- pojačana, tj. ubrzana sedimentacija,
- povećanje alfa-2 i gama-globulina u serumu,
- pozitivni C-reaktivni protein.

Ako uz to serološke probe pokažu da se u organizmu sada razvilo jedno izvanredno imunološko stanje usmereno prema odbrani od A-streptokoka, to možemo po tome već pretpostavljati da se ovde radi o reumatskom oboljenju.

Za dokazivanje ovog promenjenog imunološkog stanja organizma u slučaju reumatizma ima nekoliko reakcija:

1. reakcija aglutinacije čitavih bakterija, takozvana »L-aglutinacija« (Living-Agglutination);
2. dokazivanje antitela protiv različitih antigenskih komponenti A-streptokoka, i to:
 - a) protiv C-polisaharida, koji se nalaze u stromi i zidovima ćelija uzročnika;
 - b) protiv M-proteina, koji se nalaze na površini bakterija;
3. određivanje anti-O-streptolizinskog titra (AST), koji je najpouzdaniji kriterij postojanja reumatskog procesa; ukoliko AST pokazuje vrednosti od preko 250 jedinica i taj titar najmanje 3 sedmice perzistira ili se povećava, uputiće nas ovo na dijagnozu reumatske groznice; karakteristika je AST-a u slučaju reumatskog karditisa da ova reakcija ostaje povišena kroz čitav tok oboljenja, nekad i mesecima, za razliku od AST-a u slučaju banalne streptokokne angine, koji se vraća na normalu u roku od tri sedmice.

Značajno je da u tom slučaju tzv. »reuma-faktor« ostaje negativan (negativan Latex i Waaler—Rose-test), tako da na osnovu ovoga možemo serološki diferencirati reumatski karditis i eventualnu sekundarnu afekciju srca, većinom u formi izoliranog perikarditisa, u slučaju primarno-hroničnog reumatoidnog poliartritisa.

I pored svih ovih laboratorijskih i seroloških pomagala, često nije moguće samo na osnovu toga, a bez poznavanja anamneze, kliničkih nalaza i ostalih laboratorijskih podataka, sa sigurnošću utvrditi dijagnozu akutnog reumatskog karditisa, tim više što u poslednje vreme pojava mitigiranih i netipičnih kliničkih oblika nije više nikakva retkost. Naime, nijedna od gore navedenih imunoloških metoda nije potpuno specifična.

Tok akutnog reumatskog karditisa želimo da prikazemo na jednom tipičnom slučaju:

- W. A., 23 godine, ž. sp. (istorija bolesti IV, 928/64), primljena na Kliniku 29. IV 1964. Bolesnica navodi da je u mladosti često imala gnojne angine; 1955. izvršena je tonsilektomija. Krajem 1962. osetila je prvi puta bolove i dispneju pri telesnim naporima. U januaru 1964. javlja se temperatura (maksimum 39,6° C), koja, sa kraćim prekidima, ne prestaje do upućivanja na Kliniku. U

vreme prijema je bolesnica febrilna (38,2° C), srčana akcija je tahikardna (oko 110/min.), krvni pritisak iznosi 120/75 mm Hg. Auskultacijom srca se otkriva glasni presistolni šum sa punktumom maksimumom u IV interkostalnom prostoru levo, na rubu sternuma. EKG i rendgen ukazuju na hipertrofiju i dilataciju leve pretkomore i desnog srca. SE: 20/52 po Westergreenu. Leukociti variraju između 7 000 i 13 000 u cm³. Elektroforeza pokazuje disproteinemiju sa povećanjem alfa-2 i gama-globulina na 0,92 g % (11,2%), odnosno 2,09 g % (25,5%). Serološka ispitivanja daju sledeće rezultate: CRP = ++, Latex i Waaler—Rose-test = negativni, AST = 625 jedinica. U daljem toku varira AST između 333 i 1 250 jedinica, ali ne pada nikada na normalu. Dijagnoza: akutni reumatski endokarditis, sekundarno mitralna stenoza. 17. XI 64. se bolesnica podvrgava komisurotomiji; tada se nalaze karakteristična reumatska srašćenja mitralnih zalisaka, a pato-histološki, na materijalu iz srčanog mišića dobijenog biopsijom prilikom operacije, i znaci akutnog reumatskog procesa.

SEROLOGIJA HRONIČNO-PROGREDIJENTNIH REUMATSKIH PROMENA NA SRCU

Ove promene se odlikuju jednim novim imunološkim fenomenom, koji srećemo u onim oblicima endokarditisa i miokarditisa koji recidiviraju ili već od početka pokazuju hronično-progredijentan tok bez tendencije izlečenja. Radi se o stvaranju antitela u samom srčanom tkivu, i to u subendokardijumu, arterijelnim sudovima intersticijuma, sarkolemi mišićnih vlakana i Aschoffljevim čvorićima — dakle u predelima koji su najviše pogođeni upalnim promenama u slučaju reumatskog karditisa. Već 1953. se uspelo pokazati (Vorlaender — 29) da se antigenski supstrat ovih antitela nalazi u samom srcu. Iako do danas nije bilo moguće hemijski identificirati ovaj antigen, uspelo se eksperimentalno potaknuti stvaranje korespondentnih »srčanih« antitela — kako ekstraktima srčanog tkiva (23), tako i ekstraktima A-streptokoka. Deponiranje ovako nastalih antigen-antitelo-kompleksa u tkivu se odvija uz pomoć vezivanja komplementa (15). Hess, Ziff i saradnici su imunofluorescentnim metodom dokazali te imun-komplekse u:

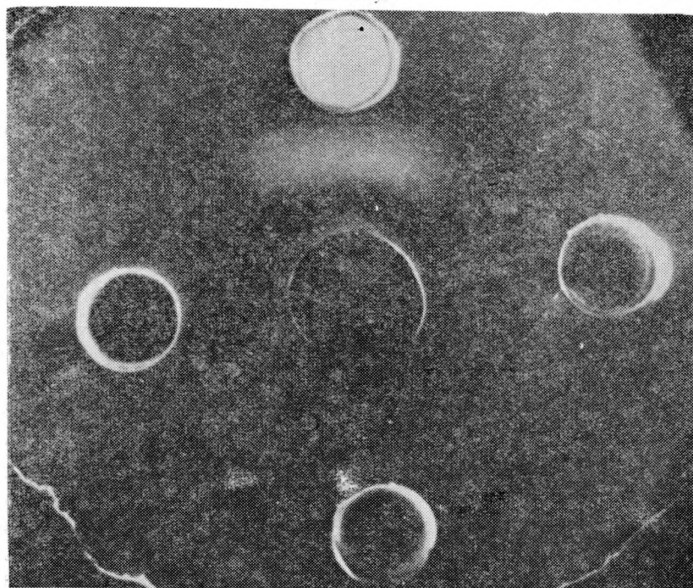
- 63,4% slučajeva aktivnog reumatskog karditisa,
- 16,4% slučajeva inaktivnog reumatskog karditisa (postreumatske srčane greške, itd.),
- 70% slučajeva reaktivacije reumatskog procesa posle operacija na srcu (13).

Naša istraživanja ovog vrlo interesantnog imunološkog fenomena (30, 27) pokazuju da se u ovom slučaju javlja delovanje jednog kompleksnog, »višefaznog« antigena, koji se sastoji iz bakterijske komponente (polisaharidi A-streptokoka) i proteinske komponente srčanog tkiva. Ovde deluje proteinska komponenta zbog svog haptenskog karaktera determinantno na stvaranje antitela, pri čemu unakrsne reakcije sa zdravim, od reumatskih promena pošteđenim, srčanim tkivom u smislu »autoagresije« nisu isključene. Mi pretpostavljamo dakle da u srčanom tkivu vezani antigenski kompleksi i kontinuirano imunološko »razračunavanje« orga-

nizma sa njima jesu uzrok poznate autonomne, od infekta neovisne, progredijencije reumatskog procesa, a također i čestih recidiva posle operativnih korektura na srčanim zaliscima. Za kliniku ove postavke imaju važnost utoliko što pokazuju da se pravovremenom antibiotskom profilaksom može sprečiti stvaranje antigenskih kompleksa u srčanom tkivu (isključuje se bakterijska komponenta) i na taj način izbeći kasnija neadekvatna imunološka reakcija organizma. Osim toga, pošto se ovde radi o jednom imunološkom fenomenu svojstvenom samo hroničnoj reumatskoj afekciji endokarda i miokarda, a koji se ne javlja u slučaju nereumatskih formi karditisa ili srčanih grešaka druge geneze, to mu pripada i diferencijalno-dijagnostička vrednost.

Vrednost imunološke dijagnostike najbolje ćemo sagledati ako usporedimo već navedenu istoriju bolesti sa sledećom:

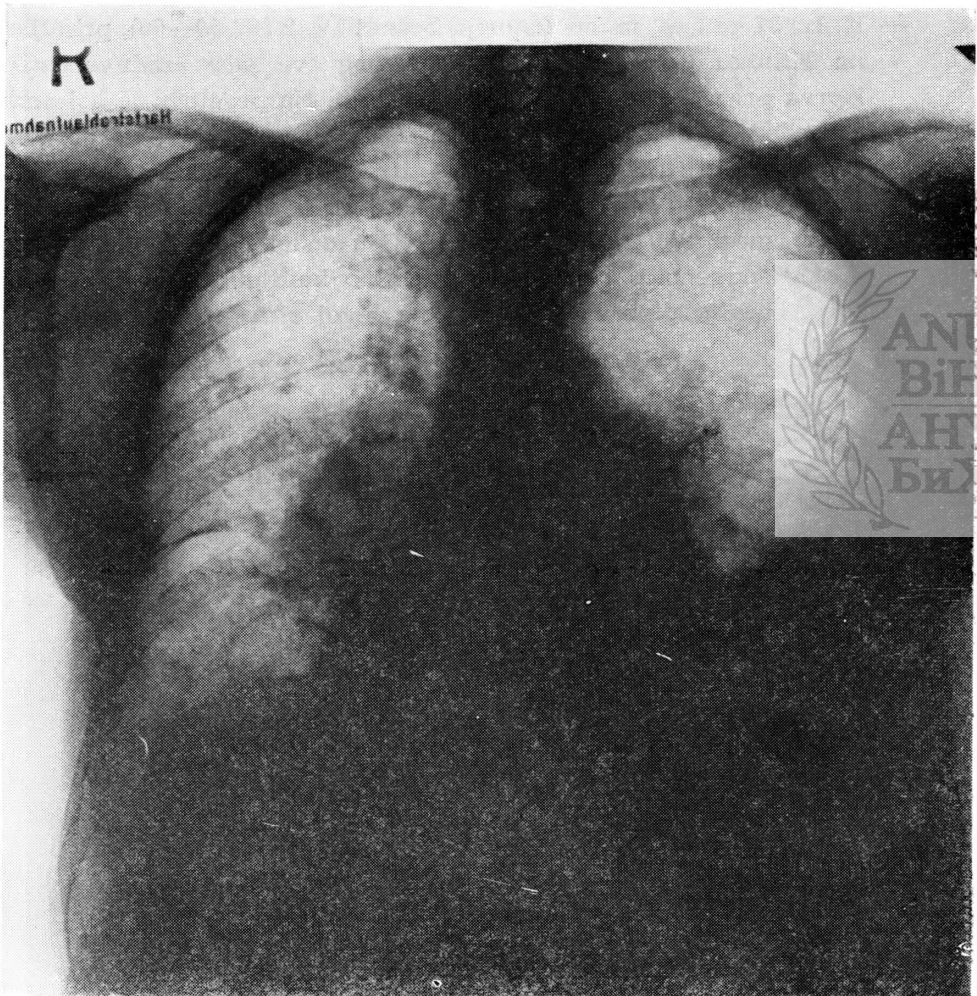
- K. L., 37 godina, m. sp. (istorija bolesti IV, 2 992/59—60), primljen na Kliniku prvi puta 4. III 1960. zbog sve jače »zaduvanosti«, isprva pri radu, a kasnije i u mirovanju. Na pregledu je bolesnik afebrilan, s izrazitom cijanozom usana i dispnejom; na srcu se auskultira dijastolički ekstraton (»III ton«); šumova nema. Srčana akcija je nešto ubrzana — 80 do 90 udara u minuti. Krvni pritisak iznosi 160/110 mm Hg. U EKG-u znaci hipertrofije desnog srca. Rendgenološki nalazimo mitralno konfigurirano srce; osim toga, bazalni pleuralni eksudat na levoj strani sa priraslicama.



Slika 1.

Precipitacija u agar-gel-testu po Ouchterlonyu; dokaz antitela protiv antigenskih imun-kompleksa u srcu (u sredini serum pacijenta, gore /beli krug/ ekstrakt srčanog tkiva)

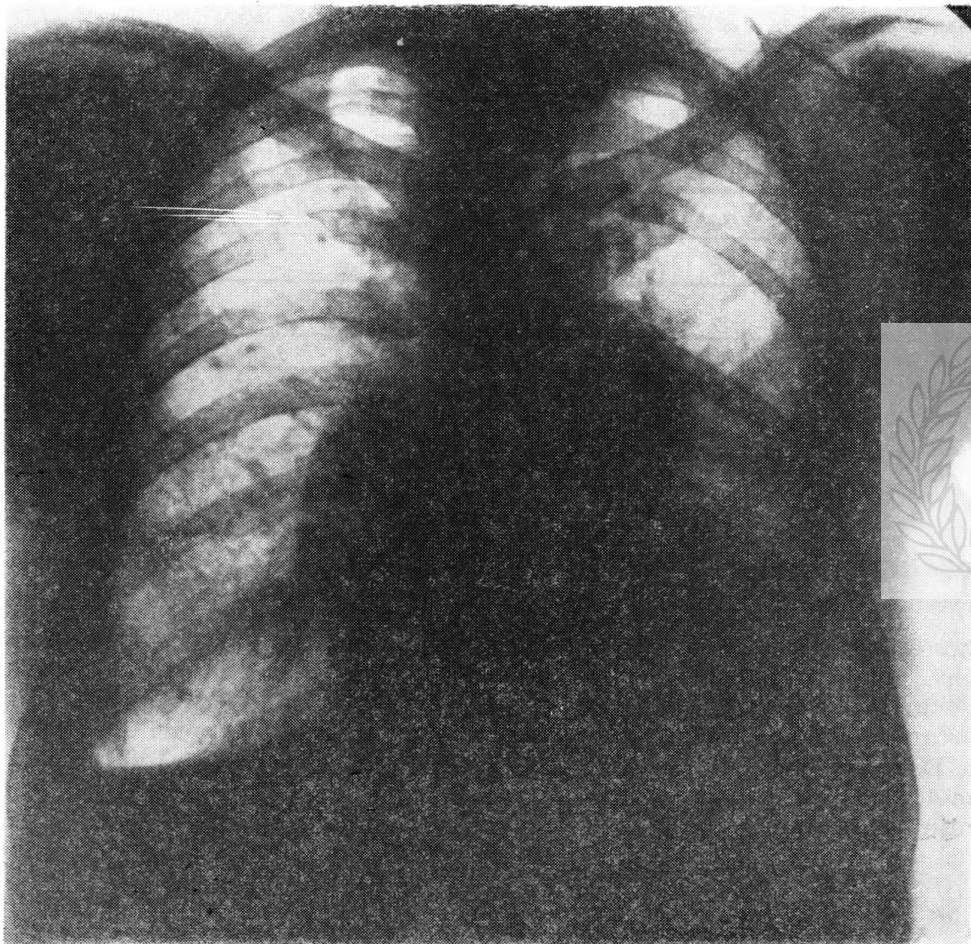
SE je ubrzana: 44/76 po Westergreenu, krvna slika normalna. Elektroforeza: povećanje alfa-2 globulina na 0,9 g % (10,8%) i gama-globulina na 2,6 g % (35,5%). Serološki status: CRP = (+), reuma-faktor negativan (Latex i Waaler—Rose-test), AST sa 7 250 jedinica enormno povećan. Uspeva se dokazati sada i postojanje antitela protiv reumatskih antigen-kompleksa u srčanom tkivu putem precipitacije u agar-gel-testu po Ouchterlonyu. Na osnovu ovoga postavlja se dijagnoza hronično-progredijentnog



Slika 2.

Rendgenska snimka pacijenta K. L. prilikom prijema na Kliniku. Leva pretkomora je zbog mitralne stenozе proširena, bazalno se nalazi pleuralni eksudat

reumatskog endo-miokarditisa. U daljem toku suzbija se reumatski proces kortikosteroidima i antibioticima, AST pada lagano u toku sledećih meseci i do vrednosti od 625 jedinica. Javlja se stenoziranje mitralnog ušća, tako da 25. VII 1960. mora da se izvede komisurotomija. Posle toga recidivira reumatski proces akutno, tako da je godinama potrebna intenzivna antireumatska terapija.



Slika 3.

Kontrolna snimka pacijenta K. L. dve godine posle izvršene operacije na srcu (komisurotomija!); dalje povećanje leve pretkomore kao izraz restenoziranja mitralnog ušća usled reaktiviranja reumatskog endokarditisa

Ovisnost toka bolesti u slučaju recidivnog reumatskog endomiokarditisa od terapije i koreliranje kliničkih i seroloških nalaza pri tome prikazujemo u tabeli I.

| Krb., M ♀ Recidiv reumatske groznice sa endo-i miokarditisom i afekcijom pleure i zglobova | | | | | | | |
|--|------------------------------|--------|--------|--------|-----------------------------|-------|-------------|
| Terapija | Decorlin 50 mg / die | | | | 40 mg / die | | 50 mg / die |
| | Megacilin 2 × 500000 J / die | | | | Achromycin 6 × 250 mg / die | | 4 × 250 mg |
| Temp | | | | | | | |
| Serologija γ Globulin | | | | | | | |
| Anti-O-Streptolisin | 1250 J | 3125 J | 1250 J | 2500 J | 0.33 J | 625 J | 625 J |
| CRP | +++ | (++) | (++) | ++ | ++ | ∅ | ∅ |
| Precipitirajuća antitela protiv imun kompleksa u srcu | ∅ | + | + | ++ | (++) | + | ∅ |
| SE mm | 140/150 | | 49/58 | 15/34 | 19/34 | 6/15 | |
| Leukociti | 7300 | 7500 | 10500 | 6800 | | | |
| krvna kultura | ∅ | ∅ | ∅ | ∅ | ∅ | ∅ | ∅ |
| Datum | 14.60 | 14.4 | 22.4 | 29.4 | 4.5.60 | 12.5 | 19.5 |

Tabela I

Tok bolesti i nalazi kod jednog pacijenta sa recidivnim reumatskim endokarditisom i miokarditisom

REAKTIVACIJA REUMATSKOG PROCESA POSLE OPERACIJE NA SRCU

Poznato je da posle operacija na srcu, a naročito posle mitralne komisurotomije, često dolazi do recidiva reumatskog procesa. Kao što smo videli, tada uspeva u 70% slučajeva da se u srčanom tkivu dokažu reumatski imun-kompleksi. S druge strane, ne retko, javljaju se posle srčanih operacija tipične komplikacije, koje je Soloff 1953. prvi opisao (21), a Dressler 1962. (3) nazvao postkardiotomnim sindromom. Imunološkim metodama je moguće razlikovati ovaj postkardiotomni sindrom — koji nije reumatski uvetovan — od aktiviranja reumatskog procesa na srcu:

- u prilog reaktiviranju reumatskog procesa govori porast AST-a i dokaz prisustva antitela koja cirkuliraju — protiv srčanih antigen-kompleksa — u agar-gel-testu po Ouchterlonyu; tome klinički odgovara postepen razvitak bolesti sa subfebrilnim temperaturama, a bez leukocitoze, te promene u auskultacionom nalazu u EKG-u;
- protiv reaktiviranja reumatskog procesa, a za areumatski postkardiotomni sindrom, govori negativni AST i nedostatak antitela koja cirkuliraju — protiv srčanih antigen-kompleksa — uz postojanje nespecifičnih upalnih znakova kao što je pozitivni CRP, disproteinemija u serumu sa povećanjem alfa-2 i gama-globulina

i povišena sedimentacija. Klinički će postojati nagli početak bolesti sa leukocitozom, visokom temperaturom, često hemoptojom i razvitkom seroznog pleuritisa i perikarditisa.

| | Postkardiotomni sindrom | reumatski recidiv iza operacije |
|--|-------------------------|---------------------------------|
| Promene na endo i miokardu | ∅ | ++ |
| Afekcija perikarda | ++ | (+) |
| Hemoptoja | + | (+) |
| Leukocitoza | ++ | (+) |
| AST | ∅ | +++ |
| Imun-kompleksi u srcu (precipitirajuća antitela) | ∅ | ++ |

Leg + = obilgato
 ∅ = neg
 (+) = neobilgato

Tabela II
 Razlikovanje postkardiotomnog sindroma od reumatskog recidiva posle operacije na srcu

SEROLOGIJA POSTKARDIOTOMNOG I
 POSTMIOKARDINFARKTNOG SINDROMA

Ni patogeneza, pa ni serologija, ova dva sindroma nije do danas potpuno rasvetljena. Oba je tek u najnovije vreme Dressler (3) opisao kao morfološke jedinice, ali oni nisu ni u kome slučaju retkost. U slučaju postkardiotomnog sindroma se radi o komplikacijama posle operacija na srcu, koje, za razliku od »klasičnih« komplikacija (infekcija, embolija, itd.), posle izvesnog kraćeg ili dužeg intervala nastupaju i odlikuju se jakim bolovima u toraksu i karakterističnom kliničkom simptomatikom. Još nepotpuna imunološka ispitivanja su pokazala da se ovde, najverovatnije, radi o autoimunizaciji na srčano tkivo. Iako na prvi pogled slična, ova autoimunizacija nema s imunološkim procesima u slučaju reumatskog karditisa nikakve veze; ona nije zavisna od prisustva streptokoknih antigena, pa ne dolazi ni do porasta AST-a.

— W. B., 49. godina, ž. sp. (istorija bolesti IV, 1517/63). Bolesnici je 10. V 1964. izvršena komisurotomija zbog mitralne stenoze reumatske geneze. Prilikom operacije se ne nalaze znaci aktivnog reumatskog procesa, AST je normalan, antitela protiv reumatskih antigen-kompleksa u srcu nisu nađena. 6 sedmica posle operacije naglo se pogoršava stanje pacijentkinje, dolazi do jakih bolova u toraksu i dispneje, na srcu se auskultira perikarditično trenje, razvija se levostrani pleuralni eksudat. Temperatura varira između 38° i 39° C, SE je ubrzana = 24/44 mm. Serološki nalazimo znakove inflamatornog procesa, ali AST ostaje normalan (50 jedinica); također nema antitela »protiv srca« u agar-gel-testu. Radi se dakle o postkardiotomnom sindromu — terapija kortikosteroidima i ovde ubrzo poboljšava stanje.

Slično je i u slučaju postmiokardinfarktne sindroma. Tu dolazi, dve ili više sedmica posle infarktiranja miokarda, do naglog porasta temperature praćenog bolovima u grudima, leukocitozom i stvaranjem seroznog pleuralnog eksudata, a često i znakovima perikarditisa i infiltracije pluća koje rentgenološki imponiraju kao bronhopneumonična ognjišta. U EKG-u nema znakova reinfarkta; transaminaze i kreatin-fosfo-kinaza ostaju normalne. Diskutuje se da li je uzrok ovoj komplikaciji antigensko dejstvo nekrotiziranog srčanog mišića ili, možda, fermenti koji se u slučaju infarkta oslobadaju iz tkiva i dovode do stvaranja odgovarajućih antitela. Van sumnje je da i postmiokardinfarktne sindrom počiva na fenomenu autosenzibilizacije na »vlastiti miokard« — odgovarajuća antitela je Fatenkov uspeo serološki dokazati u 28 od 30 slučajeva postmiokardinfarktne sindroma (5). Međutim, ni ovaj fenomen nije identičan sa stvaranjem reumatskih imun-kompleksa u slučaju endokarditisa i miokarditisa.

— U jednom slučaju koji smo mi posmatrali (E. L., 57 godina, m. sp., istorija bolesti IV, 2 397/64) dolazi 12 dana posle infarkta miokarda do porasta temperature na 39,2° C, praćenog jakim bolovima u levoj strani toraksa i sve jačom dispnejom. Uporedo sa tim razvijaju se obostrani pleuralni eksudati; na srcu se kraće vreme auskultiraju perikarditični šumovi. Reinfarkt se isključuje EKG-om i normalnim fermentnim nalazom (transaminaze i kreatin-fosfo-kinaza ne pokazuju povećan aktivitet). Serološki status je također negativan. Radi se dakle o postmiokardinfarktne sindromu.

Klinički tok i odgovarajuće serološke nalaze kod jednog drugog pacijenta sa postmiokardinfarktne sindromom ilustrujemo tabelom III.

Postmiokardinfarktne sindrom

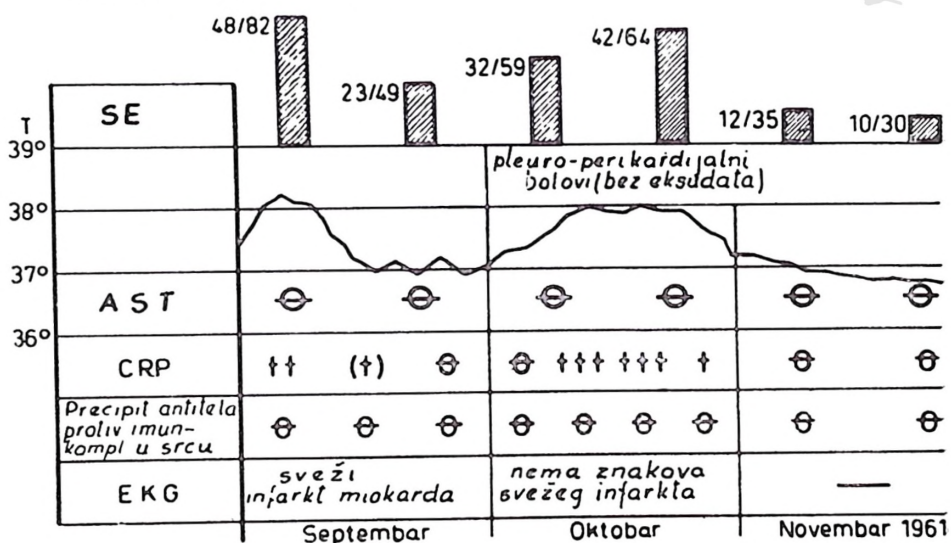


Tabela III

Tok bolesti i serološki nalazi kod jednog bolesnika sa postmiokardinfarktne sindromom

BAKTERIJELNE FORME KARDITISA

Dok se u slučaju reumatskih formi endokarditisa upalni proces odvija na primarno neoštećenim srčanim zaliscima uz izvanredno snažan imunološki odgovor organizma (»povišeni imunitet«), u slučaju subakutnih bakterijskih afekcija srca dolazi u 62% slučajeva sekundarno do infekcije endokarda kao kasne komplikacije preležanog reumatskog karditisa, i to tek po povratku imunološkog stanja organizma na normalu. Veliko je pitanje nisu li i onih 12% slučajeva (po Schölmerichu — 20) koji imponiraju klinički kao primarno oboljenje u stvari također nastali na bazi diskretnih oštećenja srčanih zalisaka nakon supkliničkih formi reumatske groznice. Iako imunološko stanje organizma u slučaju subakutnih endokarditisa, tj. endokarditisa lente, nije povišeno, on je ipak u stanju da se odupre uzročnicima bolesti, tj. da bakterije potisne iz krvotoka u tkivo, što dokazuje 30% sterilnih krvnih kultura u slučaju formi karditisa. Kao izraz imunološkog »razračunavanja« naći ćemo u ovome slučaju nespecifične znakove upalnog procesa, ali neće biti povišenog AST-a, niti će se naći ranije opisani reumatski imun-kompleksi u srčanom tkivu. Izuzetno, ako se bakterijski subakutni endokarditis razvije neposredno posle reumatske upale, bez slobodnog intervala između njih, postojaće još uvek povišeni AST, uz istovremen razvitak kliničkih znakova bakterijske infekcije endokarda (temperatura, otok slezine, itd.). U ovom slučaju, povišeni AST se gubi, po našim iskustvima, u roku od tri sedmice, tako da ćemo i ovde posle nekoliko kontrola AST-a imati jasnu sliku.

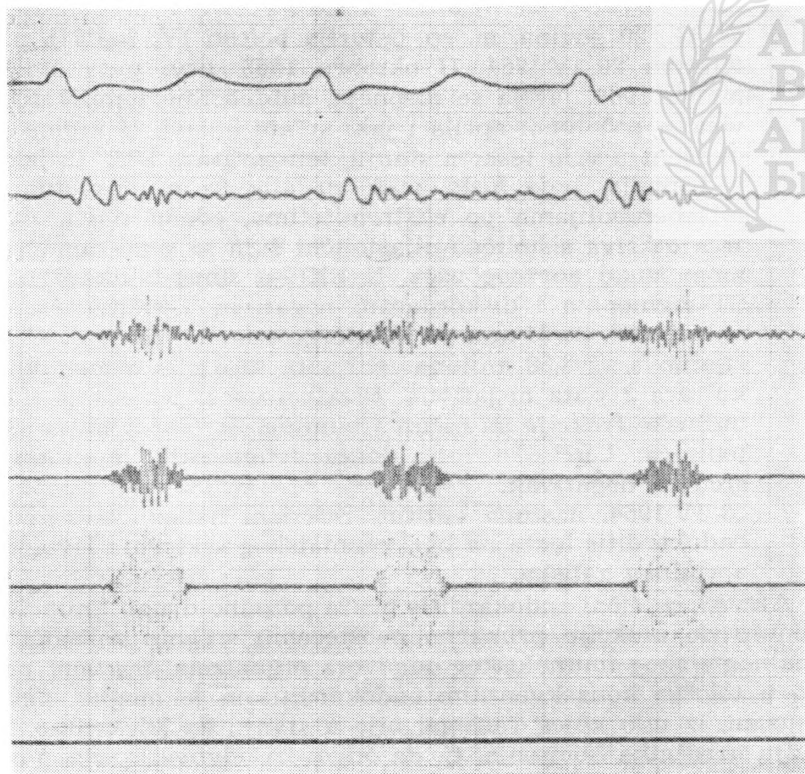
— W. G., 20 godina, m. sp. (istorija bolesti IV, 865/64), primljen na Kliniku 20. IV 1964. U oktobru 1953. prvi puta otoci nogu. U martu 1964. javlja se dispneja, subfebrilne temperature, treskavica, a početkom aprila i jaki srčani bolovi. U vreme prijema je pacijent u vrlo teškom stanju, temperatura 38,2° C, jaka cijanoza i dispneja, boja kože »café-au-lait« sa crvenkastim tačkastim mikroembolijama po ekstremitetima, edemi nogu. Auskultacija srca otkriva sistolično-dijastolični šum sa punktuom maksimumom iznad aortnog ušća. U EKG-u sinus-tahikardija, depresija ST-segmenata i diskordantni negativni T-valovi. Laboratorijski nalazi: SE: 32/67 mm po Westergreenu, 14 200 leukocita, diferencijalno b. o.; 3,58 miliona eritrocita, 10,8 g % hemoglobina. Krvna kultura 3 puta negativna. Elektroforeza: povećanje alfa-2 i globulinske frakcije na račun albumina. Serološki status: AST = 125 jedinica; CRP = ++++; dokaz reumatskih imun-kompleksa u srcu = negativan.

23. IV 1964. nastupa egzitus. Sekcioni nalaz: ulcerozno-polipozni endokarditis lenta na bazi reumatskog srašćenja levog i stražnjeg aortalnog zaliska.

Akutni, septični endokarditis pruža potpuno drugu imunološku sliku. Tu dolazi do afekcije primarno neoštećenih srčanih zalisaka u slučaju normalnog slabog imunološkog odgovora organizma. Septični prodor bakterija u telo sa konzekventnim endokarditisom je moguć samo zato što organizam, iz bilo kojeg razloga, nije u stanju da adekvatno reaguje na invaziju uzročnika oboljenja, tj. da odgovori odgovarajućim imunološkim reakcijama. Ovaj »sniženi imunitet« će se i serološki izraziti u imun-elektroforezi u vidu gubitka gama-1 M-globulinske frakcije, koja je nosilac imunoloških svojstava seruma kod čoveka, a — ne retko — ćemo naći

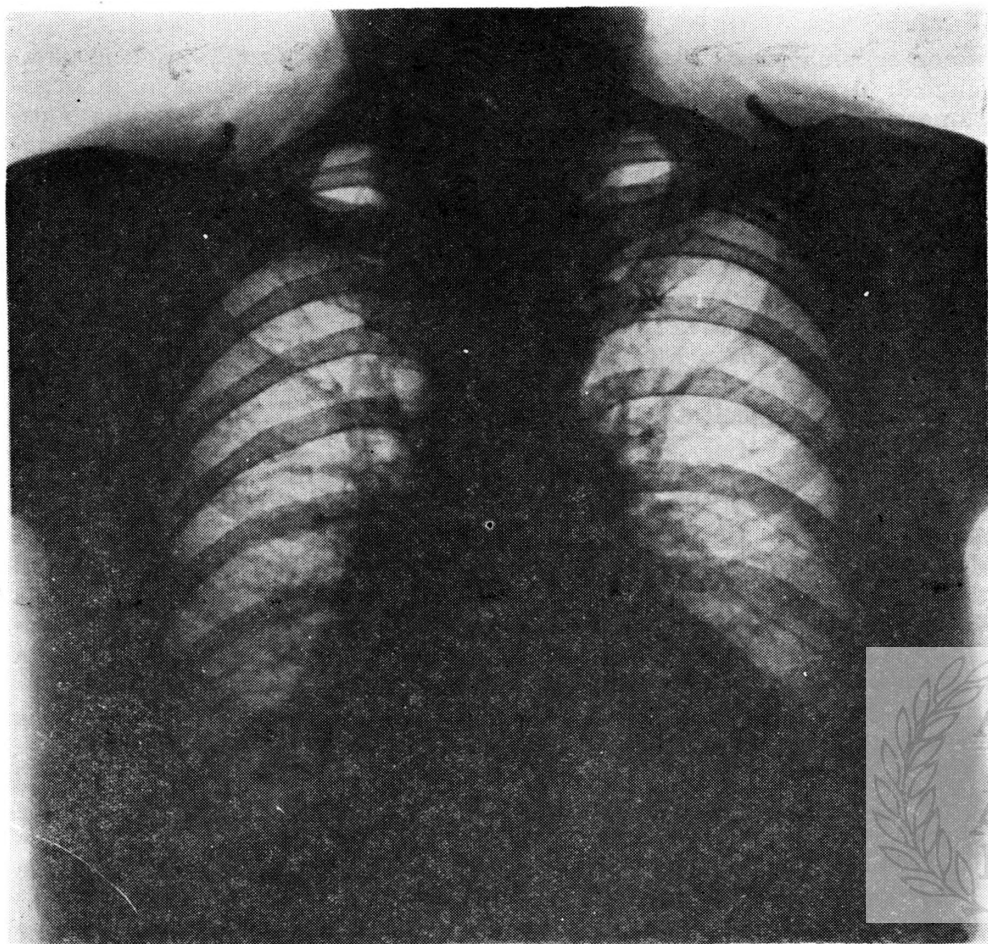
i u elektroforetskom dijagramu manjak gama-globulina (tzv. »sindrom nedostatka antitela«). Naravno, i ovde je serološki status (AST, itd.) negativan.

- M. S., 58 godina, ž. sp. (istorija bolesti IV, 24/64), primljena na Kliniku 7. I 1964. Bolesnica je obolela nekoliko sedmica pre toga; javile su se febrilne temperature do 39° C, treskavica, bolovi oko srca i jake palpitacije. U vreme prijema je pacijentkinja febrilna (39,0° C), postoji jaka cijanoza usana i slabije izraženi otoci na nogama. Na srcu se auskultira grubi sistolični šum sa punktumom maksimumom iznad aortalnog ušća (slika 4). EKG pokazuje teško oštećenje miokarda. Na rendgenskom snimku se vidi dilatacija leve komore i početka aorte, koja u kimogramu pokazuje samo slabe pulzacije. Laboratorijski nalazi: SE: 46/75 mm; krvna slika: 10 000 leukocita, diferencijalno b. o.; 4,7 miliona eritrocita, 12,4 g % hemoglobina. U krvnoj kulturi uspeva nekoliko puta da se izoliraju nehemolitične streptokoke osetljive na penicilin i antibiotike širokog spektra. Elektroforeza ne pokazuje nikakvu disproteinemiju. AST je, sa 50 jedinica, vrlo nizak. CRP jako pozitivan = + + +. Nema precipitacije u agar-gel-testu po Ouchterlonyu kao dokaza reumatskih imun-kompleksa u srcu. Na osnovu kliničkih i seroloških nalaza radi se o akutnom septičnom endokarditisu. Intenzivna penicilinska terapija dovodi do poboljšanja i posle 4 meseca se pacijent otpušta kući.



Slika 4.

Fonokardiogram bolesnice M. S., registrovan iznad aortalnog ušća



Slika 5.

Rendgenski snimak toraksa bolesnice M. S.; primećuje se dilatacija leve komore zbog sekundarne stenoze aortalnog ušća

Iz svega ovoga se može izvući zaključak da vrsta i klinička slika endokarditisa u prvom redu zavise od imunološke reakcije organizma, a manjim delom tek od bakterijskog uzročnika:

- u slučaju »povišenog« stanja imuniteta dolazi do reumatskog procesa,
- u slučaju »sniženog« stanja imuniteta dolazi do akutnog, septičnog endokarditisa,
- između ta dva imunološka ekstrema, tj. u »normalnom« stanju imuniteta, razvije se subakutni endokarditis, tj. endokarditis lenta.

Da li ovo pravilo vredi i za virusne i parazitarne forme endokarditisa, do danas nije još potpuno razjašnjeno (1).

NEBAKTERIJSKI, IMUNOLOŠKI USLOVLJEN ENDOKARDITIS

Za ove vrste karditisa karakteristično je da nikad nemaju za posledicu trajno oštećenje srčanih zalisaka; ne dolazi dakle do srčane greške. Kao prototip može poslužiti Libman—Saks-endokarditis u slučaju visce-

ralnog eritematodesa. Etiologija ovog oboljenja je nepoznata, dok je patogenetski u prvom planu abnormalno imunološko razračunavanje organizma s antigenima vlastitih ćelijskih nukleoproteina (tzv. »eritematodes-faktorima«). Radi se o »autoagresiji«, jednom vrlo interesantnom fenomenu u imunologiji, koji u poslednje vreme dobija sve više na značaju. Po Fricku (8), to je stanje u kome organizam gubi »sposobnost samoraspoznavanja« (failure of selfrecognition). Libman—Saksov endokarditis većinom nije samostalno oboljenje endokarda, već samo organska manifestacija procesa autosenzibiliziranja u slučaju visceralnog eritematodesa. Pored kliničkih znakova (nekonstantni šumovi na srcu, promena konfiguracije srca, promene u EKG-u nastale usled popratnog miokarditisa, itd.), uputiće nas na ovu dijagnozu i nalaz tzv. eritematodnog faktora u serumu, kao i fenomen fagocitoze ćelija eritematodesa u LE (lupus eritematodes)-testu.

Analogno ovome, poznato je da i periarteritis nodosa dovodi do promena na srcu u vidu fibroznog, parijetalnog endokarditisa — endocarditis parietalis fibroplastica — Löffler. I ovde igraju ulogu autoimunizacioni procesi, tj. »autoagresija«; mehanizam ovih procesa međutim nije rasvetljen i serologija nam ovde ne može dijagnostički pomoći. Karakteristična za ovu vrstu endokardijalne afekcije je periferna eozinofilija, pored postepene dekompenzacije srca usled stalnog zadebljavanja endokarda, što sprečava kontrakcije srca (10).

Teškoće koje se javljaju u dijagnostici ove bolesti prikazaćemo na osnovu sledećeg slučaja:

- W. M., 35 godina, m. sp. (istorija bolesti IV, 188/60). Početkom 1960. kod pacijenta se javlja stalan umor, inapetencija i slabost. U vreme pregleda se otkriva povećana slezina i eozinofilija u perifernoj krvi od 80% (!) uz leukocitozu od 16 000. Prilikom prijema na Kliniku bolesnik se tuži na bolove u grudima pri disanju, on je febrilan (39,5° C), bled, obliven znojem i odaje utisak teškog bolesnika. Prilikom pregleda se nalaze povećane limfne žlezde u aksilama i ingvinumu do veličine oraha; auskultacijom srca se ne otkriva nikakav šum; krvni pritisak iznosi 145/90 mm Hg. Rendgenološki se nalazi pleuralni eksudat bazalno levo i povećanje srca in toto. SE: 58/103 mm. Leukociti variraju između 10 000 i 26 500, a eozinofili predstavljaju 55 do 85% svih leukocita. Na osnovu ovih nalaza se pomišlja isprva na eozinofilnu leukemiju; ovo se uspeva onda isključiti putem sternalne punkcije i cito-hemijskih ispitivanja koštane srži. U daljem toku bolesti stupa kardijalna insuficijencija u prvi plan, iako EKG, rendgenski nalazi, kimogrami, oksimetrija, fonogram i balistogram ne pokazuju naročite promene. Tek pomoću retrogradne kateterizacije srca sa merenjem pritiska u trenutku sistole i diastole i na osnovu kardiograma posle dovođenja kontrastnog sredstva, uspeva se ustanoviti znatno smanjenje komornog lumena leve komore zbog zadebljanja endokarda, usled čega je minutni volumen i reduciran. Dijagnoza glasi: fibroplastični endokarditis u slučaju periarteritisa nodosa. U daljem toku se javljaju manifestacije bolesti i na drugim organima; kortikoidna terapija dovodi do remisije.

Osvrnimo se konačno i na ulogu srca u slučaju primarno-hroničnog reumatoidnog artritisa. U 10% slučajeva dolazi tada do perikarditisa, a samo u 3% do miokarditisa i popratnog endokarditisa; samo izuzetno dolazi ovdje do razvitka srčane greške. Razlikovaćemo ovakvo sekundarno lokaliziranje upalnog procesa na endokardu i miokardu u slučaju reumatskog, tj. reumatoidnog artritisa od primarne reumatske afekcije srca lako pomoću tzv. »reuma-faktora«: u prvom slučaju će »reuma-faktor« (Latex i Waaler—Rose-test) biti pozitivan, a u drugome samo AST.

Neke tipične nalaze u slučaju različitih formi endokarditisa prikazujemo u tabeli IV.

| | SE | CRP | α_2 Glob. | γ Glob. | AST | krvna kultura | reuma- faktor | imun- kompl. u srcu | Eri- lema- todes faktor |
|--|----|---------|---------------------|-------------------|-----|------------------|------------------|------------------------------|----------------------------------|
| Reumatski endokarditis | | +++ | | | | ∅ | ∅ | + | ∅ |
| subakutni endokarditis ie. lenta | | ++ | | | | + ∅ | ∅ | ∅ | ∅ |
| septični endokarditis | | ++ | | | | + | ∅ | ∅ | ∅ |
| Libman- Saks- endokarditis | | ++ | | | | ∅ | | ∅ | + |

Leg



Tabela IV

Kliničke forme endokarditisa s odgovarajućim serološkim nalazima

TERAPIJSKE KONZEKVENCije

Terapijske konzekvencije koje proizlaze iz navedenih činjenica se ukratko svode na sledeće:

1. Endokarditisi koji se razvijaju direktno ili indirektno na bazi infekcije moraju se antibiotski tretirati. Ovo važi kako za bakterijske forme, gde će antibiotici neposredno delovati na uzročnika, tako i za reumatske forme, gde će antibiotik sprečiti stvaranje i vezivanje reumatskih imun-kompleksa u srčanom tkivu. U ovu svrhu je dosada najbolje poslužio penicilin, koji — visoko doziran (u ekstremnim slučajevima do 100 miliona jedinica dnevno) kao što je poznato, deluje i baktericidno. Cilj je sprečiti stvaranje defekta zalisaka, a ovo će uspeti samo u slučaju pravovremenog početka lečenja.
2. Antibiotska (tj. penicilinska, u ovom slučaju) profilaksa reumatske groznice uspeva da spreči recidiv karditisa time što eliminiira streptokokne infekcije. Ukoliko je konzekventno sprovedena, sprečiće nastanak srčane greške.
3. U slučaju bakterijskih, imunološki uslovljenih karditisa najuspešnija je antiflogistička terapija, eventualno uz podršku kortikosteroidima.
4. U svim forama reumatskog endokarditisa i miokarditisa, kao i u slučaju reumatskog recidiva posle operacija na srcu, preporučuje se kombinacija: antibiotici + kortikosteroidi (tj. antiflogistici).
5. U najnovije vreme se pokušava u slučaju imunološki uslovljenih karditisa, pa čak i progredijentnih formi reumatskog karditisa, primena imunodepresivnih metoda. Pod ovim se podrazumeva terapija citostaticima (uglavnom derivatima 6-merkaptopurina — na primer azatioprim = »Imuran«), koji također koče ili potpuno sprečavaju imunološke reakcije u organizmu. Ova terapija je u slučaju nekih »autoagresivnih« oboljenja, kao što je visceralni eritematodes, i kod nas pokazala već zavidne uspehe.

ZAKLJUČAK

Inflamatorna oboljenja endokarda i miokarda, koja dovode do nastanka srčane greške, ovisna su, direktno ili indirektno, od bakterijske infekcije. Klinička slika i patogeneza ovih oboljenja ne zavise međutim samo od uzročnika već velikim delom i od imunološkog stanja organizma i njegovog načina reagovanja na uzročni agens.

Pri tome su za sve forme endokarditisa karakteristični nespecifični serološki fenomeni kao izraz upalne reakcije: povišena sedimentacija, disproteinemija sa povećanjem alfa-2 i gama-globulina i pozitivni C-reaktivni protein (CRP).

U slučaju reumatskog karditisa karakteristična je pojava antitela protiv A-streptokoka u visokom titru, koja, za razliku od banalnih streptokoknih infekcija (angina, itd.), tada perzistiraju duže vreme — u svakom slučaju duže od 3 sedmice. Osim toga, javljaju se specifični imunološki

kompleksi (antigen-antitelo-kompleksi) upravljani protiv srčanog tkiva, u kojima i antigeni A-streptokoka igraju izvesnu ulogu. Ovde je imunološki otpor organizma na takvoj visini da za upalni proces nisu više odgovorne bakterije, već imunološki obračun sa njihovim antigenima.

Subakutni bakterijski endokarditis (tj. endokarditis lenta) karakterizira nedostatak imunološkog obračuna s antigenima A-streptokoka, a gore opisani imun-kompleksi, tipični za reumatski proces na srcu, ne nalaze se. Uglavnom se radi o sekundarnoj infekciji već oštećenih zalisaka na bazi prijašnjih reumatskih procesa, a samo u 11% slučajeva postoji kongenitalna srčana mana. Ovde je imunološki otpor organizma, u odnosu prema reumatskom karditisu, smanjen, ali je imunološka rezistencija još uvek tolika da uspeva potiskivanje bakterija iz krvotoka. Radi se dakle o direktnoj borbi uzročnika i organizma.

Sasvim na niskom nivou je, međutim, rezistencija organizma u slučaju akutnog, septičnog endokarditisa, koji često napada i primarno neoštećene zaliske. Imunološki otpor je minimalan, bakterije ostaju u krvotoku te dolazi do septičkih metastaza u udaljene organe.

S druge strane, razlikujemo i, neovisne od infekta, imunološki uslovljene forme karditisa. U ovom slučaju, patološki proces počiva na abnormalno povišenoj sposobnosti organizma da razvija autoimunizacione fenomene. U tim slučajevima ne dolazi u pravilu do ireverzibilnih promena na zalisima, nema srčane greške. Prototip ovakvog oboljenja je Libman-Saksov endokarditis u slučaju visceralnog eritematodesa.

Na osnovu imunologije endokarditisa i miokarditisa nastaju terapijske konzekvencije, u kom slučaju naročito interesira pitanje da li će ubuduće biti moguće one forme karditisa u kojima dominira preintenzivni imunološki odgovor organizma uzročniku ili one u kojima se radi o autoimunizacionim fenomenima, o »autoagresiji«, tretirati imunodepresivnim sredstvima, u prvom redu citostaticima.

BRANKO SARVAN und KARL O. VORLAENDER

KLINISCH-IMMUNOLOGISCHEN ASPEKTE ENTZÜNDLICHER ERKRANKUNGEN DES ENDO- UND MYOKARDS

ZUSAMMENFASSUNG

Klinik und Immunologie der entzündlichen Erkrankungen des Endo- und Myokards wurden an Hand der Kasuistik dargestellt und eingehend diskutiert. Besonderes Interesse galt den immunologischen Phänomenen bei rheumatischer Karditis; eigene Untersuchungen über zellgebundene Immun-Komplexe im Herzgewebe wurden beschrieben. Es wurde festgestellt, daß Pathogenese und Klinik der Endokarditis nicht nur vom Erreger, sondern sehr wesentlich auch von der immunologischen Reak-

tionslage des Organismus geprägt werden. Die Unterscheidung der verschiedenen Endokarditisformen ergibt sich aus dem Vergleich klinischer Befunde zu den Ergebnissen der Immunologie. Daraus entstehen Konsequenzen für die Therapie, wobei auf die Frage eingegangen wird, ob es in der Zukunft möglich sein wird durch eine immuno-depressive Therapie die autonome, immunologisch bedingte Progredienz gewisser Endokarditisformen zu beeinflussen.

LITERATURA

1. Burch, G. E., de Pasquale U. P.: Ann. Heart Journ. Vol. 67, 6, 721, 1964.
2. Carlson, A. S., Kellner, A., Bornheimer, A. W., Fellmann, E. B.: Journ. exp. Med. 106, 15, 1957.
3. Dressler, W.: Amer. Heart Journ. 63, 757, 1962.
4. Dressler, W.: Amer. Journ. Medic. 18, 591, 1955.
5. Fatenkov, V. N.: Arkh. 33, 5, 11 (1961), citirano po R. Markoffu.
6. Faßbender, M.: Nauheimer Fortbildungslehrgänge, 29 Tgg. D. Steinkopf, Darmstadt, 1964.
7. Fox, E. N.: Journ. of Immunology 93, 826, 1964.
8. Frick, P. G.: Schweiz. Med. Wschr. 93, 687 (1963).
9. van der Geld, H.: Lancet, 1964, II, 617.
10. Gherman, G., Niculescu, Al., Serban, Al., Caluser, I.: Z. ges. Inn. Med. 18, 827, 1963.
11. Goldberger, E.: Acta med. Scand. 161, 347, 1958.
12. Guse, L. B., Pearce, M. C.: A. M. A. Archiv. of. Int. Med. 112, 56, 1963.
13. Hess, E. V., Fink, Ch. U., Taranto, A., Ziff, M.: Journ. of Clinic. Investigation Vol. 43, 5, 886, 1964.
14. Kaplan, M. H., Bolande, R., Rakita, L., Blair, I.: New Engl. Journal Medic. Vol. 271, 13, 637, 1964.
15. Klein, P., Burkholder, S.: Deutsche Med. Wschr. 2 001, 1959.
16. Markoff, R.: Schweiz. Med. Wschr. 94, 647, 1964.
17. Moeller, H. C.: Medizin. Klinik I, 289, 1962.
18. Piening, O.: Medizin. Klinik II, 1750, 1964.
19. Rajka, E.: Allergie u. allergische Erkrankungen, Akademie Kiado, Budapest 1959, I-539, II-742.
20. Scholmerich, P.: Handb. Inn. Med. 4 izd., IX, Springer, 1960.
21. Soloff, L. A. i sar.: Circulation 8, 481, 1953.
22. Steffen, C.: Klin. Wschr. 211, 1958.
23. Steffen, C.: Z. f. Rheumaforschung 21, 476, 1962.
24. Tichy, H., Seidel, K., Heidemann, G.: Lehrbuch d. Rheumatologie, Berlin, 1959.
25. Trenckmann, H., Hager, M.: Z. ges. Inn. Med. 1, 1, 1965.
26. Vinogradov, V. I.: Interna Terap., Moskva, 34, 41, 1962.
27. Vorlaender, K. O.: Allergie u. Asthma 9, 252, 1963.

28. Vorlaender, K. O., Braun, H. J., Grenzmann, M.: Münch. med. Wschr. I, 21, 1965.
29. Vorlaender, K. O.: Dtsch. Gesell. f. Inn. Med. XV, 68 Konges, 479, 1962.
30. Vorlaender, K. O., M., Ley, Schaede, A.: Dtsch. med. Wschr. I, 87, 628, 1962.
31. von Wasielewski, E.: Med. Welt I, 27, 1963.
32. Watson, B. R.: Yale Journ. Biology 20, 81, 1947, cit. iz Zbl. gesamt. Inn. Med. 120, 6, 1949.
33. Watson, B. R., Rothbard, S., Vanamu, P. J.: Journ. exp. Med. 26, 535, 1964.



NEDO R. ZEC, RISTO BOKONJIĆ, JOSIP ANČIĆ,
SLOBODAN LOGA i ISMET CERIĆ

METEOROLOŠKI FAKTORI I AKUTNI CEREBROVASKULARNI INSULTI*

(Kvantitativno-statistička studija)

(Primljeno na sjednici Odjeljenja medicinskih nauka održanoj 11. II 1966. g.)

U V O D

Od najdavnijih vremena je poznato dejstvo prirodne stihije na sva bolesna stanja organizma, a naročito na reumatična i kardiovaskularna oboljenja.

Klimatski elementi ne djeluju na organizam statično i svojim apsolutnim veličinama, nego amplitudom kolebanja, tj. dinamičnošću procesa u atmosferi.

Čovjekov organizam živi u stanju dinamične ravnoteže sa kolebanjima vanjske sredine. Smatra se (11) da je jedna trećina ljudi umjerenog pojasa naročito osjetljiva prema promjenama u atmosferskom pritisku i vlažnosti vazduha.

Kardiovaskularna oboljenja, kao i cerebrovaskularni poremećaji, pokazuju korelacije sa meteorološkom situacijom.

Prema Trompu (11), krivulja smrtnosti od arterosklerotičnih srčanih oboljenja je upravo obrnuta prema krivulji temperature vazduha i maksimum smrtnosti nalazi se u januaru.

Beleke (1) dolazi do zaključka da broj srčanih infarkta raste paralelno sa porastom temperature vazduha za 5° C i da se 85% slučajeva infarkta srca javlja u vrijeme »depresije«.

Heyer i saradnici (6) na svome materijalu, slično Trompu (11), zaključuju da maksimum obolijevanja i smrtnosti od srčanog infarkta u zimskom periodu nastaje za vrijeme prodora hladnih polarnih masa.

Mnogi autori (3, 4, 5, 7) se slažu, a to je danas već prihvaćena činjenica, da je kombinacija meteoroloških faktora, odnosno njihova, manje-više, nagla promjena, ili, kako to neki nazivaju, »front«, upravo visoko signifikantno korelativna sa pojavom vaskularnih akutnih incidenata.

* Autori žele da izraze, na ovom mjestu, svoju zahvalnost dru Evgeniju Serstnevju, šefu Odjeljenja za medicinsku statistiku Republičkog Zavoda za zdravstvenu zaštitu, kao i njegovim saradnicima, za matematičko izvođenje statističkih analiza.

No, radovi o korelativnim odnosima akutnih cerebrovaskularnih incidenata i meteoroloških situacija nisu brojni. Iscrpna statistična obrada materijala još je rjeđa.

Scharfetter i saradnici (10) su našli pozitivnu korelaciju između promjena vazdušnih tijela (Luftkörperwechsels) i pojave cerebralnih apopleksija.

U nedavnoj publikaciji Beleke i Klein (2) su ispitivali 513 slučajeva cerebralnih vaskularnih poremećaja i njihovu korelaciju sa vremenskom situacijom. Njihov je zaključak da se cerebralna apopleksija može desiti po svakom vremenu, ali da ipak njihova pojava odgovara vremenskoj situaciji. Statistička obrada je insuficijentna, što ističu i sami autori.

S obzirom na ove kontraverzne podatke iz literature te na, donekle, posebnu klimatsku karakteristiku Sarajeva (vidi dolje), mi smo sebi postavili u zadatak da ispitamo eventualnu korelaciju pojedinih meteoroloških faktora, i to atmosferskog pritiska (AP), temperature vazduha (T) i vlažnosti vazduha (V) i — pojave akutnih cerebrovaskularnih incidenata, i to svakog posebno, i u njihovim međusobnim odnosima i mogućim kombinacijama ovih odnosa.

MATERIJAL I METODA

Bolesnički materijal predstavlja 463 slučaja akutnih cerebrovaskularnih insulta, koji su u vremenskom razdoblju 1950—1960. primljeni na liječenje na Neuro psihijatrijsku kliniku u Sarajevu. Moramo napomenuti da se svi slučajevi akutno nastalih cerebrovaskularnih insulta primaju u svako vrijeme na Kliniku, te da sva gradska sanitetska služba ima i odgovarajuća uputstva za to. Na taj način možemo pretpostaviti da kontrolišemo najveći procenat akutno nastalih cerebrovaskularnih incidenata na gradskom području.

Dijagnoza akutnog cerebrovaskularnog insulta je postavljena na osnovu anamneze, kliničkog neurološkog i internističkog pregleda, laboratorijskih nalaza, EEG-a i, ponekada, cerebralne angiografije. U 42%, tj. kod svih bolesnika koji su umrli, dijagnoza je provjerena patološko-anatomskim nalazom.

32 oboljela, odnosno 7% od ukupnog broja, bolovali su od subarahnoidalne hemoragije, 139 (30%) — od intracerebralne hemoragije, 266 (58%) — od hemodinamskog insulta u smislu Zülchovog tumačenja, a samo 26 (5%) — od embolije cerebralnih arterija.

Svi bolesnici su se nekoliko dana, ili čak sedmica, prije nastupanja akutnog cerebrovaskularnog incidenta nalazili u Sarajevu ili u najbližoj okolini.

Meteorološki podaci potiču iz Republičkog zavoda za hidrometeorologiju, gdje se već više od 50 godina redovno registruju meteorološki podaci za cijelu oblast. U posmatranje su uzeti podaci o AP, T i V za svaki dan u desetogodišnjem periodu 1950—1960. godine, i to sa dnevnim kolebanjima u smislu maksimuma i minimuma. Registrovani su podaci jedan dan prije izbijanja insulta, na sam dan izbijanja insulta i dan poslije nastanka incidenta.

Klimatske karakteristike Sarajeva, po Pašiću (8), su sljedeće: Sarajevo leži u kotlini, na obalama rijeka koje teku pravcem istok—zapad. Koordinate 43°51' sjeverne geografske širine i 18°25' istočne geografske dužine. Nadmorska visina iznosi 469—700 m.

Kotlina je otvorena prema sjeveru, što omogućuje prodiranje sjevernih vazdušnih masa. Visoke planine prema jugozapadu ometaju prodiranje mediteranskih klimatskih uticaja.

Ovakav položaj rezultira izvjesnim vremenskim situacijama i uslovljava pojavu određenih tipova vremena (invertija T, pojava magle, formiranje jezera polarnog vazduha, pojava fena).

Srednja T u januaru iznosi -7°C , a u avgustu $+19^{\circ}\text{C}$. Procenat vanredno toplih i vanredno hladnih dana iznosi samo 9%. Vanredno topli su mnogo češći (84%), dok vanredno hladni iznose samo 16% (podaci za 50 godina u prosjeku).

Atmosferski pritisak iznosi prosječno 707,1 mm Hg i varira od 705,0 mm Hg u aprilu do 708,8 mm Hg u septembru, te na taj način, dakle, godišnja amplituda iznosi 3,8 mm Hg. U toplom dijelu godine (april—septembar) kolebanja AP su manja nego u hladnom.

Vlažnost vazduha: Ovo područje najviše padavina ima u maju (95), a najmanje u martu (53). Visoke vrijednosti padavina zabilježene su u oktobru (91), novembru (89) i decembru (93). Magle su najčešće u decembru (prosjeak 14 dana) i u januaru i novembru (po 12 dana), i to samo u dopodnevnom časovima.

Od vjetrova najviše su zastupljeni jugoistočni i sjeverozapadni. Broj fenskih dana u Sarajevu je po Seidelu (9) 98 godišnje, a po Pašiću (8) 52.

U toplom dijelu godine u sarajevskom području smjenjuju se azorski maksimum i sredozemna depresija, ali je uticaj azorskog maksimuma pretežan. U hladnom dijelu godine kolebanja su više izražena jer se smjenjuju uticaji islanske depresije i sibirskog anticiklona.

Statistički metod: S obzirom na to da su posmatrana tri meteorološka faktora (AP, T, Vl), i to dnevne maksimalne i minimalne vrijednosti, za svaki posmatrani slučaj je notirano 6 varijabli. Iz ovih varijabli izračunati su statistički parametri — standardna devijacija (SD) i relativna standardna devijacija, odnosno koeficijent varijacije (KV).

Smjer kretanja meteoroloških faktora tabeliran je posebno za svaki od njih. Prema tome različita mjerenja svakog faktora svedena su na jedan zajednički, a to je koeficijent varijacije (KV). Time je postignuto da se intenzitet dinamike promjena pojedinih posmatranih meteoroloških faktora prikaže u jedinstvenom mjerilu.

Na ovako dobijene podatke primijenjen je statistički model »analiza varijance«. Fisherov koeficijent (F) dobije se dijeljenjem varijance svakog pojedinog faktora varijancom reziduuma. Dobijene vrijednosti F za AP, T i Vl uspoređene su sa kritičnim vrijednostima za F u tabelama po Fisheru.

Za sezonsko posmatranje nastupanja cerebrovaskularnih akutnih insulta upotrijebljen je metod analize sezonskih trendova po Edwardsu.

Metod X^2 (hi^2) je primijenjen na posmatranje signifikantnosti razlika po spolu i životnom dobu u bolesničkom materijalu.

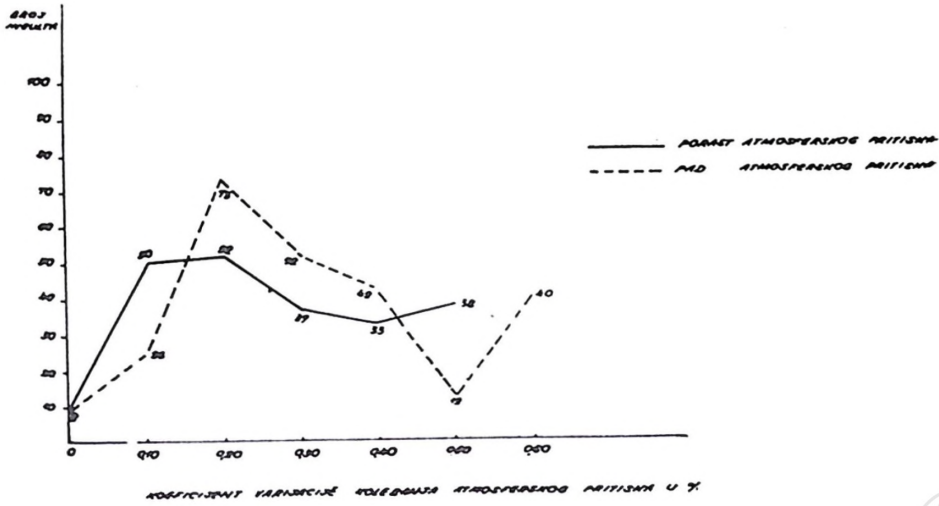
TABELA 1**
Smjer i intenzitet klimatskih kolebanja i broj akutnih
cerebrovaskularnih poremećaja

| Atmosferski pritisak (AP) | Vl a ž n o s t (VI) | | | | | | | | | | T e m p e r a t u r a (T) | | | | | | | | | | | | | | | |
|---------------------------------|---------------------|----|----|----|----|-------|----|----|----|----|---------------------------|----|---|----|----|-------|----|-----|-----|---|----|----|----|----|-----|---|
| | opada | | | | | raste | | | | | opada | | | | | raste | | | | | | | | | | |
| KV | 0 | 10 | 20 | 30 | 40 | 50 | 60 | 10 | 20 | 30 | 40 | 50 | 0 | 20 | 40 | 60 | 80 | 100 | 120 | 0 | 20 | 40 | 60 | 80 | 100 | |
| 0,0 | 1 | — | 1 | 2 | — | — | — | 1 | — | 1 | — | — | — | — | 1 | — | — | — | 1 | — | — | — | — | — | — | |
| 0,1 | — | 1 | 3 | 7 | 4 | — | — | 2 | 1 | 3 | — | — | — | 1 | 9 | 2 | — | — | 1 | 1 | 5 | 3 | 1 | — | 1 | |
| 0,2 | 5 | 2 | 10 | 15 | 6 | 4 | 2 | 12 | 7 | 4 | 3 | 1 | — | 1 | 20 | 3 | 2 | — | 4 | — | 8 | 15 | 6 | 1 | 10 | |
| opada 0,3 | 3 | 2 | 5 | 7 | 6 | 1 | 1 | 12 | 10 | 5 | 1 | — | — | 2 | 6 | 7 | — | — | 6 | — | 7 | 8 | 6 | 3 | 9 | |
| 0,4 | 3 | 5 | 4 | 8 | 3 | 1 | — | 7 | 8 | 2 | 1 | — | — | — | 2 | 6 | 1 | 1 | 3 | — | 8 | 8 | 3 | 1 | 8 | |
| 0,5 | 1 | 1 | 4 | — | 1 | — | — | 4 | 2 | — | — | 2 | — | — | 5 | — | — | 1 | 4 | — | — | — | 1 | — | 3 | |
| 0,6 | 5 | 2 | 5 | 3 | — | 1 | — | 7 | 10 | 1 | 1 | 1 | — | 1 | 5 | 4 | 5 | — | 4 | — | — | 4 | 3 | 3 | 7 | |
| 0,1 | 1 | 5 | 9 | 4 | — | 7 | 1 | 9 | 9 | 5 | 4 | — | 1 | — | 8 | 5 | 1 | — | 2 | 2 | 16 | 11 | 2 | 1 | 4 | |
| 0,2 | 4 | 2 | 7 | 14 | 3 | — | 2 | 7 | 6 | 2 | 4 | 1 | — | — | 9 | 2 | 5 | 3 | 5 | 1 | 8 | 8 | 3 | 3 | 3 | |
| 0,3 | 3 | 5 | 8 | 4 | 1 | 1 | — | 4 | 7 | 4 | 2 | — | 2 | 2 | 2 | 4 | 8 | 3 | — | — | 4 | 2 | 3 | 6 | 4 | |
| 0,4 | 4 | 8 | 2 | 6 | 2 | — | — | 9 | 5 | 2 | — | — | 5 | — | 6 | 3 | 2 | — | — | 2 | 2 | 1 | 4 | 2 | 8 | |
| 0,5 | 3 | 3 | 8 | 2 | 1 | — | — | 15 | 4 | 1 | 1 | 1 | 2 | 2 | 2 | 4 | 5 | 6 | — | 1 | 1 | 10 | 2 | 2 | 3 | 2 |

** Kvantitativne vrijednosti porasta ili opadanja pojedinog posmatranog faktora su izražene sa KV (koeficijent varijacije), a kvantitativne vrijednosti cerebrovaskularnih incidenata — brojem.

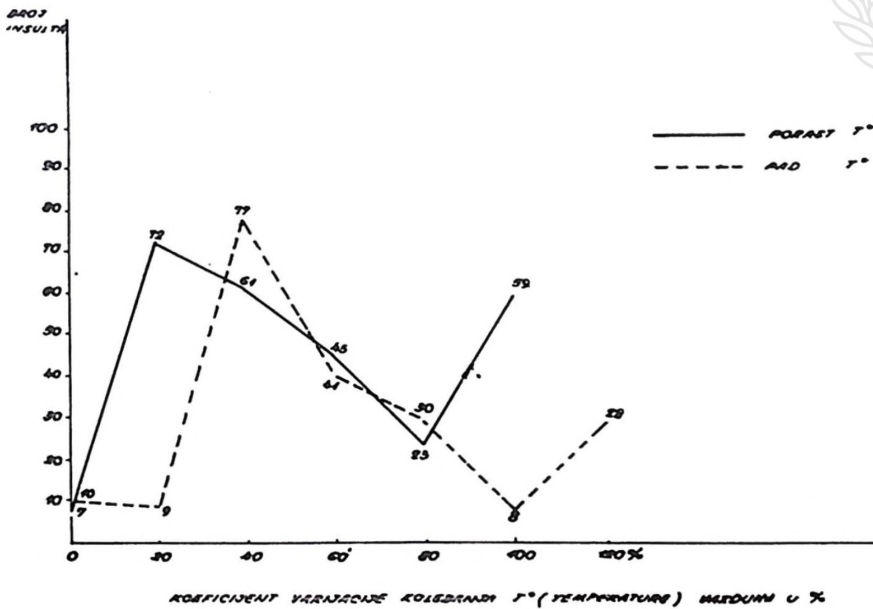
REZULTATI

Pojedini rezultati su grafički prikazani na grafikonima 1, 2, 3.



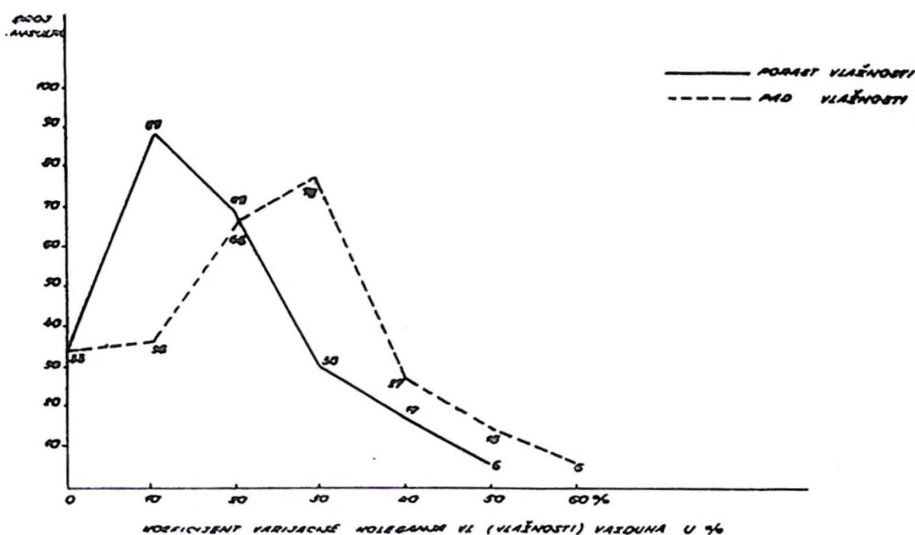
Grafikon 1.

Broj slučajeva akutnih cerebrovaskularnih insulta u vezi sa kolebanjima atmosferskog pritiska (AP)



Grafikon 2.

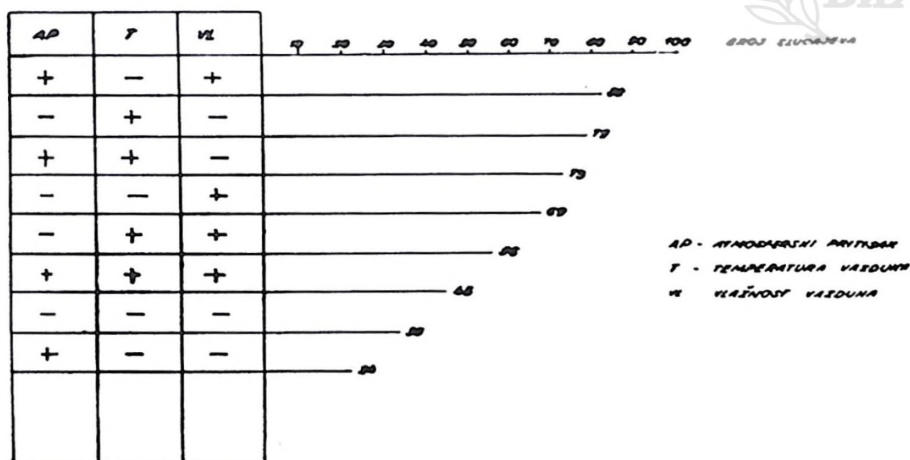
Broj slučajeva akutnih cerebrovaskularnih insulta u vezi sa kolebanjima temperature vazduha (T)



Grafikon 3.

Broj slučajeva akutnih cerebrovaskularnih insulta u vezi sa kolebanjima vlažnosti vazduha (Vl)

Međuzavisnost pojedinih posmatranih faktora u stvaranju dinamike vremenske situacije i njen odnos prema učestalosti pojave akutnih cerebrovaskularnih insulta prikazan je grafikonom 4.



Grafikon 4.

Broj slučajeva cerebrovaskularnih insulta u vezi sa kombinacijama pada i porasta AP-T-Vl

Primjenjujući na podatke iz tabele 1. statistički model »analiza varijance« dobili smo podatke prikazane na tabeli 2.

TABELA 2.

| Faktori | Zbir kvadrata odstupanja | Broj stepena slobode | Varijanca | F |
|---------------------------|--------------------------|----------------------|-----------|-------|
| AP (atmosferski pritisak) | 312 | 11 | 28,36 | 7,52 |
| VI (vlažnost vazduha) | 440 | 11 | 40,00 | 10,47 |
| T (temperatura vazduha) | 446 | 12 | 37,11 | 9,71 |
| Interakcije: | | | | |
| AP — VI | 568 | 88 | 6,45 | 1,07 |
| AP — T | 644 | 88 | 7,32 | 1,90 |
| VI — T | ∅ | 1 | ∅ | |
| Reziduum | 42 | 11 | 3,82 | |
| Total | 2 452 | 11,05 | 222 | |

Dobijene vrijednosti F u tabeli usporedene su sa kritičkim vrijednostima za F u tabeli po Fisheru, i to opravdava nalaz da je vjerovatnoća nulte hipoteze za sva tri posmatrana faktora manja od 0,01 ($p < 0,01$).

Sezonski raspored broja akutnih cerebrovaskularnih insulta po mjesecima u desetgodišnjem periodu prikazan je na tabeli 3.

TABELA 3.

Distribucija akutnih cerebrovaskularnih insulta po mjesecima u desetgodišnjem periodu 1950—1960.

| | | | |
|---------|----|-----------|----|
| Januar | 45 | Juli | 49 |
| Februar | 36 | Avgust | 29 |
| Mart | 43 | Septembar | 31 |
| April | 31 | Oktobar | 39 |
| Maj | 40 | Novembar | 36 |
| Juni | 31 | Decembar | 48 |

Metodom analize sezonskih trendova po Edwardsu nalazimo da maksimum pada krajem decembra i početkom januara. Međutim pošto je diferencija neznatna, tj. maksimum je samo za 1,06 puta veći od minimuma, to bez obzira na to što je maksimum signifikantan čak i na nivou $p = 0,01$ možemo zaključiti da je raspored nastupanja akutnih cerebrovaskularnih incidenata prilično ravnomjeran, sa nešto povećanom incidencijom krajem decembra i početkom januara.

Na tabeli 4. prikazan je odnos između tipa akutnog cerebrovaskularnog insulta i spola, kao i životnog doba posmatranih bolesnika.

TABELA 4.

Tip insulta, spol i životno doba pacijenata oboljelih od akutnih cerebrovaskularnih incidenata

| Tip insulta | Životno doba bolesnika | | | | | | | pre-ko 80 | Ukupno |
|-----------------------------|------------------------|-------|-------|-------|-------|-------|----|-----------|--------|
| | 20—30 | 30—40 | 40—50 | 50—60 | 60—70 | 70—80 | | | |
| Subarahnoidalno krvavljenje | m. | 2 | 3 | 5 | 2 | 3 | — | — | 15 |
| | ž. | 1 | 2 | 4 | 4 | 5 | 1 | — | 17 |
| Intracerebralno krvavljenje | m. | 3 | — | 4 | 18 | 20 | 13 | 3 | 61 |
| | ž. | 3 | 1 | 7 | 15 | 29 | 18 | 5 | 78 |
| Hemodinamski insult | m. | 1 | 4 | 18 | 40 | 52 | 24 | 3 | 142 |
| | ž. | — | 3 | 6 | 30 | 41 | 40 | 4 | 124 |
| Embolija cerebri | m. | 5 | — | 1 | — | 2 | 1 | — | 9 |
| | ž. | — | 8 | 1 | 5 | 3 | — | — | 17 |
| Ukupno | m. | 11 | 7 | 28 | 60 | 77 | 38 | 6 | 227 |
| | ž. | 4 | 14 | 18 | 54 | 78 | 59 | 9 | 236 |
| | | 15 | 21 | 46 | 114 | 155 | 97 | 15 | 463 |

Testiranjem metodom X^2 ustanovljeno je da ne postoji signifikantna razlika u broju insulta po spolu u posmatranom materijalu.

Spajanjem kolona dolazimo do jasnijih razlika u incidenciji između pojedinih tipova akutnih cerebrovaskularnih insulta raspoređenih po životnom dobu pacijenata. Ovi rezultati su prikazani na tabeli 5.

TABELA 5.

Incidencija pojedinih tipova akutnih cerebrovaskularnih incidenata po životnom dobu posmatranih bolesnika

| Tip insulta | Životno doba bolesnika | | | Ukupno |
|-----------------------------|------------------------|-------|----------|--------|
| | 20—39 | 40—59 | preko 60 | |
| Subarahnoidalno krvavljenje | 8 | 15 | 9 | 32 |
| Intracerebralno krvavljenje | 7 | 44 | 88 | 139 |
| Hemodinamski insult | 8 | 94 | 164 | 266 |
| Embolija cerebri | 13 | 7 | 6 | 26 |
| Ukupno | 36 | 160 | 267 | 463 |

Razlike između pojedinih tipova akutnih cerebrovaskularnih insulta u pogledu karakteristike incidencije prema životnom dobu su signifikantne (testirano metodom X^2).

KOMENTAR

Zapažanja i statističko posmatranje na izloženom materijalu jasno ukazuju da između nastupanja akutnih cerebrovaskularnih insulta i dinamike pojedinih posmatranih meteoroloških faktora postoji paralelitet. Ovaj paralelitet je uočljiv i prilikom promjena pojedinih posmatranih faktora (AP, T i VI), a još je vidljiviji u određenim vremenskim situacijama karakterizovanim promjenom vrijednosti dva ili sva tri posmatrana meteorološka faktora.

Najjasniji korelativni odnosi su nađeni prilikom uspoređivanja KV atmosferskog pritiska (AP) i broja akutnih cerebrovaskularnih insulta. Već mala kolebanja KV (0,1% KV) pokazuju jasan paralelitet sa brojem akutnih cerebrovaskularnih insulta. KV za temperaturu vazduha (T) i za vlažnost vazduha (VI) mora imati znatno veće vrijednosti (i do 100%) da bi korelativna veza bila jasno uočljiva.

Interakcije između kolebanja atmosferskog pritiska (AP), vlažnosti vazduha (VI) i temperature vazduha (T) su neznatne, a između vlažnosti vazduha (VI) i temperature vazduha (T) izgleda da i ne postoje (tab. 2).

Što se tiče sezonskog rasporeda nastupanja akutnih cerebrovaskularnih insulta, rezultati naših ispitivanja se ne slažu sa nalazima Beleke i Kleina (2) da postoji prevalencija insulta na »toploj strani«. Naprotiv, izvjesna prevalencija, u našem materijalu, postoji na »hladnoj strani« ako se pod tim podrazumijevaju zimski mjeseci. Naravno, pomenuti autori su svoja ispitivanja vršili pod drugim podnebljem, iako to ne navode u svom radu, ali je raspored pojedinih tipova akutnih cerebrovaskularnih incidenata sličan.

Rezultati naših ispitivanja se unekoliko slažu sa rezultatima Trompa (11), Heyera i saradnika (6) u pogledu arterosklerotičnih srčanih oboljenja i incidencije infarkta miokarda.

Razvijanje kompleksne dinamične situacije, ili »fronta«, kako to neki nazivaju, mogli smo posmatrati, bar za neke meteorološke faktore, zahvaljujući činjenici da smo imali registrovane podatke za vrijeme na 24 sata prije nastupa akutnog cerebrovaskularnog insulta, u toku insulta i 24 sata poslije insulta. Grafikon 4. nam daje sljedeće informacije: Mogućnost nastupanja akutnog cerebrovaskularnog insulta, po našim rezultatima, u odnosu na vremensku situaciju, je najveća prilikom razvijanja južnog »fronta« bez padavina i sjevernog »fronta« sa padavinama. Prema našim rezultatima u ovakvim vremenskim situacijama odigrava se 65% svih akutnih cerebrovaskularnih incidenata u našem klimatskom rejonu. Mogućnost nastupanja insulta znatno opada prilikom razvijanja južnog »fronta« sa padavinama (23%), a najmanja je u vrijeme razvijanja sjevernog »fronta« bez padavina. U našem materijalu mi smo »front« definisali samo promjenama temperature vazduha (T) i vlažnosti vazduha (VI), kao i kolebanjima atmosferskog pritiska (AP), smatrajući ove elemente osnovnim za karakteristiku »fronta«.

Nismo mogli potvrditi T r o m p o v o zapažanje (11) da osobe ženskog spola češće obolijevaju od akutnih cerebrovaskularnih insulta. U našem materijalu signifikantna razlika između spolova ne postoji.

ZAKLJUČCI

1. Veoma vjerovatno — svaki od ispitivanih meteoroloških faktora (AP, T, VI) djeluje na svoj način na pojavu akutnih cerebrovaskularnih insulta ($p < 0,01$ i tab. 1).

2. AP, atmosferski pritisak, već uz neznatno kolebanje koeficijenta varijacije (KV), pokazuje jasan paralelitet sa brojem nastalih akutnih cerebrovaskularnih insulta, dok su za temperaturu vazduha (T) i vlažnost vazduha (VI) potrebna znatno veća kolebanja KV.

3. Najveći broj akutnih cerebrovaskularnih insulta (65%) se javlja u vrijeme razvijanja južnog »fronta« bez padavina i sjevernog »fronta« sa padavinama. Manji broj se opaža (23%) u vrijeme razvijanja južnog »fronta« sa padavinama, a najmanji (12%) — za vrijeme razvijanja sjevernog »fronta« bez padavina.

4. Sezonska distribucija slučajeva akutnih cerebrovaskularnih insulta po mjesecima pokazuje da su, u našem materijalu, mogućnosti nastupanja incidenata po mjesecima prilično ravnomjerna, sa nešto malo povećanom incidencijom krajem decembra i početkom januara. Ovo, naravno, važi samo za ukupan broj insulta svih tipova, a nikako za pojedine tipove, što mi nismo ispitivali.

5. Nema signifikantnih razlika u pojavi akutnih cerebrovaskularnih insulta između osoba muškog i ženskog spola.

6. Mogućnost razbolijevanja raste sa životnim dobom.

Na osnovu razmatranja cjelokupnog materijala i vrijednosti primijenjenih statističkih metoda posmatranja, zaključujemo da izgleda da postoji pozitivan korelativni odnos između pojedinih uspoređivanih meteoroloških faktora (AP, T, VI) i broja akutnih cerebrovaskularnih insulta u određeno vrijeme izbivanja insulta. Međutim, dinamika kretanja vremenske situacije, koja se očituje u pojavi »frontova«, pokazuje očigledan paralelitet sa pojavom insulta. U toj dinamici kolebanja vrijednost samo jednog uspoređivanog faktora mnogo manje dolazi do izražaja.***

NEDO R. ZEC, RISTO BOKONJIĆ, JOSIP ANČIĆ, SLOBODAN
LOGA and ISMET CERIĆ

METEOROLOGICAL FACTORS AND ACUTE CEREBROVASCULAR INSULTS

(A Quantitative Statistical Study)

SUMMARY

The present authors studied the correlation between acute cerebrovascular insults and the fluctuations of individual meteorological factors, weathers, as well as their dynamics in the occurrence of »fronts«. The investigations were carried out on 463 persons of both sexes with acute

*** Ovaj rad je ostvaren zahvaljujući finansijskoj pomoći Saveznog savjeta za koordinaciju naučnih djelatnosti u Beogradu.

cerebrovascular insults. All findings were statistically analysed. On the ground of the results the authors found that there was a parallelism between individual meteorological factors (atmospheric pressure, air temperature, and air humidity) and the occurrence of acute cerebrovascular insults. Besides, parallelism was also found between the complex of the factors conditioning the weather dynamics called »fronts« and the occurrence of acute cerebrovascular insults.

LITERATURA

1. Beleke, H.: Herzinfarkt stenokardische Beschwerden und Wetter, Hamburg, 1960.
2. Beleke, H., Klein, E.: Apoplexien und Wetter, Z. angew. Bäder u. Klimaheilk., 9: 530 (1962).
3. Flach, E.: Entwurf einer Wetter und klimadarstellung für Heilstätten und Kurorte, Strahlenther., 40: 672 (1931).
4. Flach, E.: Meteorologisch-physikalische Probleme der Meteoropathologie, Klin. Wschr., 13: I, 181 (1934).
5. Fladung, H. J.: Plötzlicher Herztod und Wetter, Inaugurale Disert., Frankfurt/Mein, 1952.
6. Heyer, H. E., Teng, H. C., Barris, W.: The increased frequency of acute Myocardial Infarction During Summer Months in Warm Climate, Am. Heart J., 45: 741 (1953).
7. Linke, F.: Die Luftkörper anschauung, Z. Physik. Ther., 37: 217 (1929).
8. Pašić, H.: Klimatske karakteristike Sarajeva i njihova povezanost sa smrtnosti ljudi, Doktorska disertacija, Sarajevo, 1964.
9. Seidel, F.: Dinarsko-gorski fen, Ljubljana, 1943.
10. Scharfetter, H., Seeger, Th., Jelinek, A.: Schlaganfall und Wetter, Wien. Klin. Wschr., 48: 233 (1936).
11. Tromp, S. U.: Medical Biometeorology, London, 1963.
12. Wood, F. C., Headley, O. F.: The Seasonal incidence of Acute Coronary Occlusion in Philadelphia, The Med. Clin. of North Amer., 19: 151 (1935).

MILIVOJE SARVAN i SARADNICI

**IZUČAVANJE FAKTORA KOJI UTIČU NA POJAVU LOŠEG
ZDRAVSTVENOG STANJA DECE U RUDARSKOM REJONU
OPŠTINE KAKANJ**

(Primljeno na sjednici Odjeljenja medicinskih nauka održanoj 11. II 1966. g.)

SARADNICI

Lekari:

Dimitrije Miletić, Izet Hadžić, Borivoje Ćurčić, Ešref Sarajlić, Dragomir Kosorić, Branka Bogdanov, Vera Golubović, Njegosava Zec, Rikica Najdanović, Izet Ćustović, Džemal Haverić, Branka Obradov, Marija Jovanović, Zulejka Popović, Arifa Veljković, Nadžija Parčić, Nedžad Hadžimusić, Dušan Stančić.

Medicinski biohemičari:

Miodrag Denić, Zagorka Subotić.

U V O D

Na zdravstveno stanje dece, na njihovo fizičko i psihičko razviće, a naročito na procese morbiditeta i mortaliteta, utiču mnogobrojni faktori: biološki, fizikalni, ekonomski, kulturni, psihološki i moralni. Gledani s iznesenog stanovišta, procesi koji se odigravaju u oblasti zdravlja i bolesti dece vrlo su kompleksne prirode, jer je velika retkost da deluje samo jedan od navedenih faktora. Dečja patofiziologija pruža mnogo primera za to. Zna se da distrofija dojenčeta — koja može biti u vezi i sa deficitarnom ishranom i sa hroničnim infekcijama — utiče na toksikozu dojenčeta pogoršavajući je, kao što rahitis utiče u smislu pogoršanja na infekcije respiratornog trakta. Isto tako, anemije — koje su u dečjem dobu najčešće alimentarne ili infektivne etiologije — mogu pogoršavati prognozu gotovo svih patoloških stanja.

Od mnogobrojnih faktora koji mogu uticati na zdravstveno stanje dece izučavaćemo na prvom mestu način ishrane, pošto se radi o životnom periodu deteta kada ono najintenzivnije raste, kao i kada su najveće potrebe u hrani, kako u pogledu kvantitativnom, tako i kvalitativnom. Samim time, i deficitarnosti u ishrani mogu imati dalekosežnih reperkusija ne samo na rastenje već i na druge vitalne procese, među kojima naročito na proces stvaranja rezistencije prema infekcijama.

Zatim ćemo izučavati uticaj stepena opšte i zdravstvene kulture majki na način života porodice, a osobito dojenčadi i male dece. Uticaj ovog faktora vrlo često je povezan sa svim ostalim, a naročito s alimentarnim faktorom.

Na kraju ćemo ispitati uticaj zdravstvene službe i njene organizacije, kao i uticaj ekonomskog faktora, tražeći da li postoji korelacija između dejstva ovih faktora i smrtnosti dojenčadi. Naime, smrtnost dojenčadi mnogi pedijatri smatraju objektivnim i pouzdanim merilom efikasnosti ili neefikasnosti svih mera koje se preduzimaju u cilju zdravstvene i socijalne zaštite dece.

ZADATAK, ORGANIZACIJA, METODA RADA, LABORATORIJSKA ISPITIVANJA, IZUČAVANA DECA

Zadatak. Povod da se prihvatimo ove studije bilo je iskustvo na Dečjoj klinici u Sarajevu da iz nekih mesta naše Republike stižu na lečenje naročito teški bolesnici, među kojima se nalaze i deca iz opštine Kakanj. Kao primer navodimo smrtnost dece iz opštine Kakanj na Dečjoj klinici u Sarajevu u 1959. g., upravo kad smo se već spremili da se angažujemo oko ove studije. Dok je smrtnost svih bolesnika iznosila 7,1% od svih lečenih, dotle je smrtnost bolesnika sa teritorije opštine Kakanj iznosila 12,1%. Naime, od ukupno 21 umrlog iz ove opštine 13 ih je (61,9%) bolovalo od najtežih oblika poremećaja ishrane i varenja, akutnih ili hroničnih (toksičkoza, atrepsija itd.). Bilo je od interesa proučiti uzroke koji dovode do ovakvog stanja.

Pre početka rada na terenu — u Kakanju — pristupili smo izučavanju smrtnosti dojenčadi u ovoj opštini. Smrtnost dojenčadi — kao najugroženije i najosetljivije dečje populacije — predstavlja, u neku ruku, test pomoću koga se može procenjivati uticaj mnogih faktora na zdravlje dece uopšte.

Naš smo zadatak zamislili tako da ispitivanja obuhvate sve sezone, odnosno sva godišnja doba. Naime, retko je koji životni period toliko pod uticajem sezonskih varijacija u pogledu na patologiju kao doba koje nas je specijalno interesovalo: varijacije koje dominiraju patologijom ovog uzrasta — oboljenja respiratornog i digestivnog trakta — pretežno su sezonskog karaktera.

Organizacija: Što se tiče organizacije rada u samom mestu Kakanj, čna je predstavljala naročite teškoće; u samom početku teškoća je iskrsla usled toga što mesto Kakanj nije imalo nikakvu zdravstvenu ustanovu gde bi se rad mogao odvijati. Isto tako nije se mogao od Opštine dobiti nijedan lekar, zbog slabo razvijene zdravstvene službe, koji bi

obavljao rutinski deo posla, to jest preglede one dece koja nisu uzimana u obzir za naučna ispitivanja. Bilo je vrlo važno da stanovništvo — odnosno majke koje su donosile decu — ne dobije utisak da je cilj našeg rada neka vrsta eksperimentisanja, pa je bilo neophodno da se uz naučno-istraživački deo rada obavlja običan dispanzerski posao, od koga su roditelji najviše očekivali koristi.

Uz pomoć organa opštinske uprave — kao i uz podršku predsednika sreza Zenica — uspeli smo da dobijemo posebne prostorije, gde smo osnovali i uredili dečji dispanzer, trudeći se — uz pomoć Dečje klinike u Sarajevu — da ga adekvatno i opremimo. *Neposredni je rezultat otvaranja dispanzera za decu bio da smo stvorili osnovni preduslov da se u ovoj opštini počne pravilnije gledati na zdravstvenu zaštitu dece.* Ovaj je dispanzer produžio da funkcioniše i posle završetka rada naše ekipe, što je značilo velik napredak u službi zaštite zdravlja dece u opštini Kakanj.

Metod rada: Istraživački rad se odvijao po sistemu postavljanja pitanja na osnovi unapred spremljenih anketnih listova-upitnika, na koje su majke davale odgovore; ovi su anketni listovi bili različiti za majke dece u prvih 6 meseci života (posebno za majke prirodno hranjene, a posebno za majke dvovrsno, odnosno veštački, hranjene dojenčadi) i za majke dece u drugih 6 meseci života; za majke dece 2. i 3. godine života izrađeni su takođe posebni upitnici. Ovo je bilo potrebno zato što je od velike važnosti bilo da se obuhvate deca u vreme kad je njihovo rastenje najintenzivnije, ali i kad su ona najosetljivija na eventualne alimentarne insuficijencije, kao i na negativne uticaje sredine. Zbog toga, pored pitanja o načinu ishrane, upitnici su sadržavali i pitanja o nezi i načinu života deteta. Isto tako, naročit je interes bio pokazan za način života majki, kao i ostale dece u porodici. Posle prikupljenih podataka od majki prelazilo se na detaljan lekarski pregled. Vrlo teški i komplikovani slučajevi upućivani su na Dečju kliniku u Sarajevo.

Budući da je odmah posle otvaranja dispanzera došlo do velikog priliva dece — većinom bolesne, a manje zdrave — Dečja klinika bila je prinuđena da šalje dve ekipe lekara u novootvoreni dispanzer. Mladi specijalisti i specijalizanti pedijatrije vršili su svakodnevni rutinski rad, a stariji su obavljali zadatke postavljene našom tematikom. Velik priliv dece imao je takođe za posledicu koncentraciju našeg naučnoistraživačkog rada na prve tri godine života. Ovo nimalo nije umanjilo značaj naših ispitivanja pošto su prve tri godine života ne samo najvulnerabilniji period u životu deteta nego one predstavljaju i period kad se postepeno dečji organizam adaptira — a vrlo često i stiče imunitet — na mnoge mikrobiološke insulte. Vrlo ubedljiv primer pokazuje slučaj tuberkulozne infekcije; ukoliko do nje dođe u prve tri godine života, treba računati sa velikom verovatnoćom na akutan tok bolesti, često uz proces generalizacije; ukoliko do tuberkulozne infekcije dođe posle treće godine života, sa velikom verovatnoćom doći će do hroničnih, a najčešće do okultnih formi tuberkuloze.

Ugroženost prve tri godine života pokazuju i podaci o bolesnicima iz opštine Kakanj na našoj Klinici. Prema već pomenutim kliničkim statistikama iz 1959. godine o umrloj deci iz opštine Kakanj, od sve umrle

dece (21) bilo ih je 17 u uzrastu do 3 godine, a samo 4 su bila starija od 3 godine.

Prilikom analiza dobijenih odgovora na pitanja postavljena majkama u anketnom listu bilo je potrebno neke podatke kvantitativne prirode u pogledu na ishranu dece vrlo kritički prosuđivati, po potrebi i eliminisati. Ovome je uzrok teško uspostavljanje kontakta sa majkama, usleđ nedovoljnog nivoa njihove opšte i zdravstvene kulture. I pored toga, kao što će se videti iz kasnijih izlaganja, dobili smo vrlo interesantnih podataka o ishrani dece kvalitativne i semikvantitativne prirode. Na primer, kad se utvrdi da 90% dojenčadi nije dobijalo D-vitamin, to je toliko ubedljiv primer o nepostojanju profilakse rahitisa da nemaju veliku važnost podaci koliku je dozu ovog vitamina i koliko dugo dobijala ona minimalna grupica dece kojoj je davan D-vitamin. Isto tako, kad se utvrdi da više od dve trećine dojenčadi na prirodnoj ishrani dobija majčino mleko siromašno proteinima, nije od naročite važnosti koliko takvog mleka posisa dojenče, jer se kvantumom ni u kom slučaju ne mogu nadoknaditi kvalitativni nedostaci, pošto i količina lučenja majčinog mleka ima svoje granice.

Laboratorijska ispitivanja: Pored pregleda dece i anketiranja majki, naročitu smo pažnju posvetili analizi majčinog mleka u pogledu na proteine kao osnovne gradivne materijale, u pogledu na mast kao osnovnog nosioca kalorija i jedinog nosioca liposolubilnih vitamina, u pogledu na C-vitamin zbog njegovog udela u mnogim vitalnim procesima i u pogledu na A-vitamin zbog njegovog uticaja na metabolizam epitelnog tkiva. Ovaj deo našeg rada smo smatrali neobično važnim, jer smo time hteli dobiti uvid u neke kvalikvantitativne elemente prirodne ishrane izučavane dojenčadi. Naime, postoji u pedijatrijskoj literaturi mnogo podataka o sadržaju proteina, masti i vitamina u ženinom mleku. Međutim, svi ti podaci dolaze od hemijskih analiza ženinog mleka u zatvorenim ustanovama (porodilištima i domovima za majke i dojenčad), u kojima majke žive pod optimalnim uslovima lične higijene i ishrane. U slučaju naših istraživanja radi se o majkama koje su došle direktno iz svojih kuća, koje ne uživaju iste uslove — kao one u domovima — ni u pogledu lične higijene ni u pogledu rada, a naročito u pogledu ishrane. U navedenim činjenicama leži značaj i originalnost naših ispitivanja. Naime, koliko nam je poznato, ovakva ispitivanja hemijskog sastava ženinog mleka u terenskom naučnoistraživačkom radu nisu još bila, u ovolikom broju slučajeva, vršena u našoj zemlji.

Kao dopunu hemijskih pregleda mleka izvršili smo veliki broj analiza krvi, i to: u pogledu na krvnu sliku, totalne proteine, kao i na proteinske frakcije. Ove analize su vršene i kod dece i kod majki. Cilj ovih ispitivanja je bio da dobijemo uvid u eventualne insuficijencije u krvnoj slici i proteinemiji, koje — iako direktno ne ugrožavaju život — mogu negativno uticati na opštu rezistenciju organizma.

Izučavana deca: Mada su ekipe Dečje klinike pregledale svu decu koja su bila dovedena, odnosno donesena, na pregled, ipak su za ovu studiju — kao što smo već istakli — bila uzimana u obzir samo deca 0—3 godine. Pored već navedenih razloga, za ovo je postojao još jedan naročit razlog; to je činjenica da je pregled jednog deteta, sa popunja-

vanjem anketnog lista za dete i majku, trajao više od jednog časa. Kad se tome doda vreme potrebno za uzimanje krvi od majke i deteta — što u slučaju dojenčadi i male dece ima svoje specifične teškoće — i najzad vreme potrebno za izbrizgavanje majčinog mleka, izlazilo je da se oko jednog slučaja moralo utrošiti više od dva časa vremena. U ovakvim okolnostima — a da bismo svoj zadatak ispunili u roku od jedne godine — orijentisali smo se na onaj dečji uzrast u kome eventualne deficitarnosti u ishrani, pogreške u nezi, kao i drugi nepovoljni ekološki faktori, imaju najjače reperkusije. Ovo najbolje pokazuje činjenica da je među decom ovog uzrasta i najviši morbiditet i najviši mortalitet, kakav se ni u jednom životnom periodu neće ponoviti (osim u dubokoj starosti).

Za godinu dana rada, od 21. IX 1960. do 1. X 1961. godine, pregledano je 7 848 dece 0—14 godina, ukupno sa kontrolnim pregledima. Među njima preovladavala su deca u prve tri godine života, što je razumljivo, jer ona najviše pobolevaju, pa se prema tome i najčešće donose na lekarske preglede. U ovom životnom uzrastu pregledano je 4 100 dece, a u taj su broj takođe uračunati i kontrolni pregledi.

Uzorak koji smo obradivali po već iznesenim kriterijima — gde smo uzeli u obzir samo prve preglede — bio je sastavljen iz sledećih grupa:

| | |
|---|---------|
| Prva godina života sa ukupno | 324 |
| pregledanih, od kojih su bila: | |
| 1. dojenčad u prvih šest meseci života | 199 sl. |
| među kojima: | |
| a) na prirodnoj ishrani | 123 sl. |
| b) na dvovrsmoj, odnosno veštačkoj, ishrani | 76 sl. |
| 2. deca u uzrastu 6—12 meseci | 125 sl. |
| 3. deca u uzrastu od 2 i 3 godine života | 246 sl. |
| UKUPNO | 570 sl. |

Kad se uzme u obzir da je prema popisu od 1961. godine u opštini Kakanj bilo ukupno 5 331 dete u prvoj, drugoj i trećoj godini života od kojih je 570 izučavano, izlazi da je našim istraživanjima bilo obuhvaćeno 10,6% dece.

OSNOVNI STATISTIČKI PODACI O STANOVNIŠTVU OPŠTINE KAKANJ

U pogledu stanovništva opština Kakanj predstavlja jednu vitalno-statistički vrlo aktivnu jedinicu, u okviru Republike BiH, što se vidi iz sledeće tabele.

Tabela 1.
Stanovništvo prema popisu 31. III 1961. g.

| UKUPNO | 1953. | 1961. | Razlika | Indeks |
|--------|-----------|-----------|---------|--------|
| BiH | 2 847 459 | 3 277 935 | 430 476 | 115,1 |
| Kakanj | 29 051 | 38 822 | 9 771 | 133,6 |

Razlika u broju stanovništva između popisa u 1953. i 1961. iznosi za BiH 430 476, a za opštinu Kakanj 9 771, što u indeksima iznosi 115,1 za SR BiH i 133,6 za Kakanj.

Etnički sastav stanovništva

Proučavanje etničkog sastava stanovništva jedne društvene zajednice ima naročit značaj. Etničke grupe, pored osećanja nacionalne pripadnosti, mogu nositi u sebi razlike i u kulturi, shvatanjima života, navikama, običajima, kao i predrasudama. Kao što je poznato, u mnogim zemljama etničke grupe se uglavnom diferenciraju prema religioznoj pripadnosti, što još uvek dolazi do izražaja i u našoj Republici.

Tabela 2.

Narodnost stanovništva SR BiH i u opštini Kakanj (popis 1961)

| | Ukupno | % | Srbi | % | Hrvati | % | Muslimani | % |
|--------|-----------|-----|-----------|------|---------|------|-----------|------|
| BiH | 3 277 935 | 100 | 1 406 053 | 42,8 | 711 660 | 21,7 | 842 247 | 25,7 |
| Kakanj | 38 822 | 100 | 6 204 | 16 | 12 778 | 32,9 | 17 678 | 45,5 |

| Jugosloveni nacionalno neopredeljeni | % | Ostali | % |
|--------------------------------------|-----|--------|-----|
| 275 880 | 8,4 | 42 095 | 1,4 |
| Kakanj 1 814 | 4,7 | 348 | 0,9 |



Ono što se zapaža iz tabele 2. jeste apsolutna većina (50,2%) stanovništva Muslimana (Muslimani i Jugosloveni nacionalno neopredeljeni), iza kojih dolaze Hrvati, 32,9%, i Srbi, 16%, od celokupnog stanovništva.

Za razliku od stanovništva cele Republike, stanovništvo opštine Kakanj je »mlađe« od stanovništva Republike. Tako, na primer, deca 0—14 godina u opštini Kakanj čine 43,5% svega stanovništva, a u Republici — 38,0%. Ovo se može smatrati pozitivnim, ali istovremeno ovo nameće mnoštvo problema oko zdravstvene zaštite ove mnogobrojne i vrlo osetljive populacije.

Novorođena deca u opštini Kakanj u 1961. g.

Broj novorođene dece bio je 1 686, od čega je 627 rođeno u vanbolničkom porodilištu (37,2%), a 1 059 kod kuće (62,8%).

Pouzdanije podatke o novorođenoj deci imamo samo iz vanbolničkog porodilišta. Naime, od 627 porođaja bilo je:

- 615 živorođenih (98,1%),
- 12 mrtvorodenih (1,9%).

Od svih živorođenih (615) bilo je:
 605 donesenih (96,4%),
 22 nedonesena (3,6%).

Od ukupno svih rođenih (627) bilo je:
 594 bračna (94,5%),
 33 vanbračna (5,5%).

Prosečna težina živorođene dece iznosila je 3 380 g.

Navedeni podaci pokazuju da je broj mrtvorodene dece relativno visok; naprotiv, broj nedonesene dece je vrlo nizak; za ove činjenice nismo mogli od lekara porodilišta dobiti meritorno objašnjenje.

Smrtnost dojenčadi i njeni uzroci

Opština Kakanj spada u opštine naše Republike sa vrlo visokom smrtnošću dojenčadi. Međutim ona ne stoji na vrhu ove liste, pošto ima dosta opština sa još višom smrtnošću.

Prema klasifikaciji Svetske zdravstvene organizacije smatra se da je smrtnost dojenčadi koja prelazi 10% živorođenih katastrofalna. U opštini Kakanj smrtnost dojenčadi je bila 1959. godine 17,08%, 1960. 14,6%, 1961. g. 12,9%.

Mada se smrtnost dojenčadi snižavala iz godine u godinu, ipak ona još stoji iznad republičkog proseka, a prema klasifikaciji SZO uvek je treba smatrati katastrofalnom.

Od velike važnosti za preduzimanje mera protiv smrtnosti dojenčadi — kao i ostale dece — jeste poznavanje uzroka koji je doveo do umiranja. Ove podatke treba da sadrže matične knjige.

Na žalost, podaci iz matičnih knjiga su se pokazali vrlo nepouzdati, pa ne mogu pružiti realnu osnovu za upoznavanje uzroka smrti uopšte.

Tabela 3
Ko je utvrdio uzrok smrti

| BROJ UMRLE | | UZROK SMRTI UTVRDIO | | | | | |
|------------|-----|---------------------|------|------------|-----|--------------|------|
| DOJENČADI | | lekar | | mrtvozorac | | bez pregleda | |
| broj | % | broj | % | broj | % | broj | % |
| 240 | 100 | 30 | 12,5 | 4 | 1,6 | 206 | 85,8 |

Kao što se vidi iz tabele, u 85,8% slučajeva uzrok smrti je upisan »bez pregleda«, tj. rekonstruisan, najverovatnije — na osnovi iskaza roditelja umrlih. U ostalim slučajevima lekar je ustanovio uzrok smrti kod 30 umrlih (12,5%), a mrtvozorac — kod 4 (1,6%).

Ovakvi podaci, gde je u 85,8% slučajeva »utvrđen« uzrok smrti bez pregleda, ne daju nikakvu realnu osnovu za objektivno prosuđivanje uzroka smrti, zbog čega ih nismo mi uzimali u obzir.

Slično je i sa podacima iz matičnih knjiga o mrtvorodenoj deci. Mrtvorodeni sačinjavaju neznatan procenat među umrlom dojenčadi,

0,48% u 1959. i 0,33% u 1960. g. Ovako niski brojevi — niži nego u Švedskoj i Švajcarskoj — međutim, ne odgovaraju stvarnosti. Poznato je da se mrtvorodenčad prijavljuje uglavnom u bolnicama i stacionarima, dok se u slučaju porođaja u kući, izvršenih obično bez stručne pomoći, takva deca jednostavno zakopavaju bez ikakve prijave matičaru ili zdravstvenim organima.

Lekarska pomoć i mesto smrti

Pitanje lekarske pomoći pre smrti, kao i mesto umrle dojenčadi, analizirali smo ukupno za vremenski razmak od 1955. do 1958. godine.

Tabela 4.
*Lekarska pomoć umrloj dojenčadi i mesto smrti
u razdoblju 1955—1958. g.*

| Lekarska pomoć pre smrti | | | | | | Mesto smrti | | | |
|--------------------------|-----|------|------|------|------|-------------|------|-------------------------|-----|
| ukupno | | sa | | bez | | kod kuće | | u zdravstvenoj ustanovi | |
| broj | % | broj | % | broj | % | broj | % | broj | % |
| 1 044 | 100 | 412 | 39,5 | 632 | 60,5 | 970 | 92,9 | 66 | 6,3 |
| Nepoznato | | | | | | 0,8% | | | |

Od ukupno umrle dojenčadi u pomenutom razdoblju (1 044) lekarsku pomoć imalo je 412 dece, ili 39,5%, dok su bila bez lekarske pomoći 632 deteta, ili 60,5%. Procenat od 39,5% dojenčadi koja je pre smrti imala lekarsku pomoć ne može se, za lokalne prilike, smatrati sasvim nezadovoljavajućim, ako imamo u vidu nedovoljno razvijenu lekarsku službu u opštini Kakanj.

Što se tiče mesta gde je dete umrlo — što takode ima važnost u procenjivanju rezultata lečenja — ogromna većina dece (970) je umrla kod kuće (92,9%), dok je u zdravstvenim ustanovama umrlo 66, tj. 6,3%. Za ostatak od 0,8% nema podataka.

Navedene činjenice jasno ukazuju da zdravstvene ustanove još uvek nisu dovoljno pristupačne bolesnom detetu, ma koliko da one nisu daleko (Zenica, Sarajevo). Ovde se može postaviti pitanje stava lekarske službe u zdravstvenoj stanici ili ambulanti prema upućivanju malih bolesnika u bolnice, ali isto tako i pitanje spremnosti roditelja da se odvajaju od svoje dece u slučaju potrebe da ova budu upućena na bolničko lečenje.

Smrtnost dojenčadi prema kalendarskim mesecima, odnosno godišnjem dobu

Godišnje doba, odnosno sezona, ima vrlo izrazit uticaj na oboljenja dojenčadi. Ovo dolazi usled naročite osetljivosti dece ovog uzrasta i na klimatske uslove, koji mogu poremetiti funkciju dva njihova najosetljivija sistema, digestivnog i respiratornog.

Tabela 5.

Smrtnost dojenčadi prema godišnjem dobu

| | | | | | | | | |
|---------|----|--------|--------|----|---------|-----------|----|---------|
| januar | 29 | (8,7%) | maj | 22 | (6,6%) | septembar | 25 | (7,5%) |
| februar | 33 | (9,9%) | juni | 24 | (7,2%) | oktobar | 27 | (8,1%) |
| mart | 27 | (8,1%) | juli | 22 | (6,6%) | novembar | 34 | (10,2%) |
| april | 20 | (6,0%) | avgust | 38 | (11,4%) | decembar | 31 | (9,3%) |

Naša tabela pokazuje pojavu vrlo karakterističnu za zemlje, odnosno mesta, sa visokom smrtnošću dojenčadi. Kad se smrtnost analizira prema kalendarskim mesecima, lako se konstatuju dva vrha sa najvišom smrtnošću dojenčadi, letnji i zimski. U slučaju opštine Kakanj, u 1959. najveći procenat umrle dojenčadi (11,4%) bio je u avgustu — letnji vrh smrtnosti, kao i u februaru (10,7%) — zimski vrh smrtnosti.* Jasno je da se navedeni vrhovi smrtnosti dojenčadi mogu pomerati u različitim godinama od meseca do meseca, ali oni ipak zadržavaju određen sezonski karakter.

U svim zemljama sa niskom smrtnošću dojenčadi letnji vrh smrtnosti dojenčadi skoro ne postoji, pošto su crevne infekcije sa teškim dijarejama postale velika retkost. Ovo se ima zahvaliti visokom nivou kako alimentarne, tako i lične higijene. Naprotiv, prevencija infekcija respiratornog trakta — koje su glavni uzrok zimskog vrha smrtnosti — nije još na visini ni u razvijenim zemljama da bi se mogle preduzeti adekvatne mere kako protiv visokog morbiditeta, tako i protiv visokog mortaliteta.

**NEKE KARAKTERISTIKE OBOLJENJA
KOJA NAJVIŠE UGROŽAVAJU DOJENČE I MALO DETE
KONSTATOVANIH PRILIKOM PREGLEDA**

Prve tri godine života — kao period u kome dečji organizam sve više i više dolazi u kontakt sa patogenim mikroorganizmima — imaju i svoju specifičnu patologiju. Kao što je poznato, osetljivost organizma prema patogenim agensima je utoliko veća ukoliko je organizam mladi, tj. najveća je u dobu dojenčeta. Ranije se mnogo isticalo da prirodno hranjena dojenčad — samo majčinim mlekom — uspešnije reaguje na razne insulte, pa prema tome i da manje oboleva.

Zato je i za nas bilo interesantno — a u vezi sa našom temom — da utvrdimo postoje li kakve razlike u patologiji prirodno hranjenog i dvovrsno, odnosno veštački, hranjenog deteta. Ovo pitanje dobilo je naročit značaj u poslednje vreme, kada se sve više pojavljuju mišljenja da bi trebalo revidirati naša gledišta u pogledu na apsolutnu i bezuslovnu superiornost ishrane majčinim mlekom.

Smatramo potrebnim da istaknemo da smo u iznetim statističkim rezultatima uzimali u obzir samo glavne i prve dijagnoze, a da su pojedina deca — na primer, pored dijagnoze oboljenja respiratornog, odnosno digestivnog trakta — imala i simptome drugih oboljenja, koja u sadašnjem

* Smrtnost u februaru od 10,7% dobijena je posle korekcije na broj dana u tom mesecu.

izlaganju nisu statistički uzimana u obzir. Tu dolaze kožne bolesti, kao najčešće posle napred navedenih, zatim anemije, avitaminoze itd., ukoliko ova oboljenja nisu bila glavna bolest. Ona su obuhvaćena rubrikom »ostala oboljenja«.

Oboljenja konstatovana u dece od 0 do 6 meseci

Mesto upuštanja u analizu svih patoloških stanja, bez obzira na njihov značaj u morbiditetu i mortalitetu u dobu 0—3 godine, smatrali smo celishodnim da analiziramo frekvenciju dvaju najčešćih oboljenja dojenčadi i malog deteta, respiratornog i gastrointestinalnog trakta. Naime, ove dve grupe oboljenja dominiraju patologijom dojenčeta i malog deteta — a naročito u prvih 6 meseci — kako u pogledu morbiditeta, tako i u pogledu mortaliteta.

Tabela 6.

Oboljenja respiratornog i digestivnog trakta prirodno i dvovrsno, odnosno veštački, hranjene dojenčadi u prvih 6 meseci života

| Način ishrane | Ukupno pregle-danih | Oboleli od respi-ratornog trakta | | Oboleli od dige-stivnog trakta | | Druga oboljenja | | Bez simptoma bolesti | |
|---------------------|---------------------|----------------------------------|------|--------------------------------|------|-----------------|------|----------------------|-----|
| | | broj | % | broj | % | broj | % | broj | % |
| Prirodna | 123 | 53 | 43,0 | 32 | 26,0 | 23 | 18,5 | 15 | 12 |
| Dvovrsna i veštačka | 76 | 35 | 46,0 | 23 | 30,2 | 13 | 17,1 | 4 | 5,2 |
| Ukupno | 199 | 88 | 44,4 | 55 | 27,6 | 36 | 18,0 | 19 | 9,5 |

Kao što tabela pokazuje, oboljenja respiratornog trakta, kao i njihovih adneksa, bila su konstatovana u najvećem broju slučajeva. Od ukupno 123 slučajeva 53 su predstavljali infekcije respiratornih organa u grupi prirodno hranjene dojenčadi (43,0%), a 35 u grupi dvovrsno ili veštački hranjene (46,0%).

Mi smo ustanovili da ne postoji značajna razlika u postotku obolelih od respiratornog trakta između dojenčadi na prirodnoj (43,0%) i na dvovrsnoj, odnosno veštačkoj, ishrani (46,0%). Ovo se potpuno ne slaže sa klasičnim mišljenjem da je prirodno hranjena dojenčad mnogo više zaštićena od infekcija i njenih posledica nego dvovrsno ili veštački hranjena. Međutim, klasično mišljenje je bazirano na pretpostavci da skoro svaka majka-dojilja raspolaže takvom hranom za svoje dojenče, svojim mlekom, koje i kvantitativno i kvalitativno zadovoljava sve potrebe dojenčeta.

Ovakva učestalost infekcija respiratornog trakta u prvih 6 meseci života — gde dete nema neprestanih kontakta sa spoljnim svetom — mogla bi se objasniti, pored neotpornosti usled eventualne insuficijencije antitela, još i jednim drugim faktorom. Naime, iz narednih izlaganja videće se da vrlo mali broj dojenčadi ima svoju zasebnu postelju, da ona spava zajedno sa svojom majkom. Ovakav tesni kontakt sa majkom u istom krevetu otvara nebrojene mogućnosti da se mlado dojenče — koje

u prvih 6 meseci života već ima takozvanu fiziološku hipoglobulinemiju — vrlo lako ne samo inficira već i, često, oboli.

Oboljenja digestivnog trakta, a specijalno poremećaji ishrane i varenja, uzimaju negde prvo, a negde drugo mesto u patologiji mlade dojenčadi. Ova oboljenja, računata na sve pregledane, konstatovana su kod 32 dojenčeta (26,0%) na prirodnoj ishrani i kod 23 dojenčeta (30,2%) na dvovrsnoj i veštačkoj ishrani. Mada postoji manja frekvencija oboljenja digestivnog trakta kod prirodno hranjene nego kod dvovrsno ili veštački hranjene dojenčadi, ipak razlika od 4,2% u prilog prirodno hranjene ne izgleda nam signifikantna. Objašnjenja za ove činjenice nije jednostavno dati. Poznato je da u zemljama sa visokim nivoom alimentarne higijene — a specijalno mleka i mlečnih proizvoda — nema alimentarnih poremećaja ni kod dojenčadi hranjene dvovrsno ili veštački. Ali to se ne može reći za dojenčad u izučavanoj opštini, gde se ne može govoriti o nekom visokom nivou kako lične, tako i alimentarne higijene ni dece ni odraslih (tabela 6).

Ako se prirodno i dvovrsno, odnosno veštački, hranjena dojenčad uzme kao celina (199 slučajeva), i u ovom slučaju se može konstatovati predominacija infekcija respiratornog trakta i njihovih adneksa (44,4% od svih ispitivanih) nad oboljenjima digestivnog trakta (27,6%).

Na osnovu testa Hi kvadrat nismo mogli ustanoviti značajnu razliku između oboljevanja u pomenutim grupama — respiratorni i digestivni trakt u odnosu na način ishrane (Hi kvadrat = 0,1094; K = 1; P je veće od 0,3173).

Oboljenja konstatovana kod dece 6—12 meseci

U ovom životnom periodu već se znatno proširuje jelovnik deteta pa postoje i veće mogućnosti eventualnih pogrešaka u ishrani, sa patološkim posledicama. Sa druge strane, povećavaju se i mogućnosti delovanja infektivnih agensa, pošto se eventualni urođeni imunitet ili znatno smanjio ili iščezao.

Tabela 7.

Oboljenja respiratornog i digestivnog trakta u dece od 6 do 12 meseci

| Ukupno pregledanih | Oboleli od respiratornog trakta | | Oboleli od digestivnog trakta | | Ostala oboljenja | | Bez simptoma bolesti | |
|--------------------|---------------------------------|------|-------------------------------|------|------------------|-----|----------------------|-----|
| | broj | % | broj | % | broj | % | broj | % |
| 125 | 55 | 44,0 | 53 | 42,4 | 11 | 8,8 | 6 | 4,8 |

Ako se izneseni rezultati usporede s onima koje smo dobili kod dece 0—6 meseci, onda se mogu konstatovati znatne razlike u frekvenciji oboljenja digestivnog trakta. Naime, oboljenja digestivnog trakta koja su kod dece 0—6 meseci činila 27,6% od svih pregledanih, kod dece 6—12 meseci su u znatnom porastu: 42,4%. Što se tiče oboljenja respiratornog trakta, njihova frekvencija ostaje gotovo nepromenjena.

Oboljenja konstatovana kod dece u 2. i 3. godini života

U drugoj i trećoj godini života dete dolazi mnogo više u kontakt sa svojom okolinom, usled čega je takode više mogućnosti da se inficira, pa i da oboli. Sa druge strane, prokušivanje u toku prve godine stvara uslove za sticanje izvesnog stepena imuniteta prema infekcijama. I najzad, u toku prve godine života dolazi do izvesnog stepena biološke selekcije između otpornijih i neotpornijih, kada ovi poslednji postaju žrtve oboljenja u toku prvih 12 meseci života.

I u ovom slučaju, kao i ranije, analiziraćemo samo dva najfrekventnija i najmalignija oboljenja u ranom detinjstvu: oboljenja respiratornog i digestivnog trakta.

Tabela 8.

*Oboljenja respiratornog i digestivnog trakta
konstatovana kod dece u drugoj i trećoj godini života*

| Ukupno pregledanih | Oboleli od respiratornog trakta | | Oboleli od digestivnog trakta | | Ostala oboljenja | | Bez simptoma bolesti | |
|--------------------|---------------------------------|----|-------------------------------|----|------------------|----|----------------------|-----|
| | broj | % | broj | % | broj | % | broj | % |
| 246 | 101 | 41 | 96 | 39 | 37 | 15 | 12 | 4,9 |

Kod izučavane dece u drugoj i trećoj godini života dolazi do izražaja jedna naročita pojava karakteristična za sve zemlje i za sve oblasti sa velikom smrtnošću dece. Naime, oboljenja digestivnog trakta, među kojima poremećaji ishrane i varenja imaju glavnu ulogu, održavaju se skoro u istim granicama kao i u drugoj polovini prve godine života (u dobu između 6 i 12 meseci 42,4%, a u 2. i 3. godini 39,0% od svih pregledanih). Slično se može reći i za oboljenja respiratornog trakta; i ona su u drugoj polovini prve godine života iznosila 44,0% od svih pregledanih, a u drugoj i trećoj godini nešto manje, 41,0% od svih pregledanih.

Smatramo da treba istaći da treće mesto u patologiji izučavane dece zauzimaju kožne bolesti, kao i bolesti potkožnog tkiva i limfnih čvorova (infektivne, neinfektivne, parazitarne i alergične). Ova pojava karakteriše patologiju dece svih područja u kojima opšta i lična higijena još nisu na poželjnom nivou.

U pogledu na infektivne bolesti, njihova se frekvencija znatno povećava u 2. i 3. godini života, što je razumljivo ako se uzme u obzir da deca tog uzrasta, pored ukućana, dolaze u kontakt već i s osobama izvan porodične sredine. Ove bolesti zauzimaju četvrto mesto u patologiji dece u 2. i 3. godini života. Kao što se moglo očekivati, među infektivnim bolestima dominiraju morbili, kao najrasprostranjenije infektivno oboljenje u ranom detinjstvu.

Klinički oblici, laki ili teški, proučavanih oboljenja

Za procenjivanje patologije određenog uzrasta nije dovoljno znati koja su oboljenja najfrekventnija već i to — uolikoj se srazmeri ta oboljenja manifestuju u lakim, odnosno teškim kliničkim oblicima. Ovo

je imalo naročitu važnost upravo u našim ispitivanjima, pošto smo na samom početku istakli da su nas teški oblici oboljenja kod bolesnika iz opštine Kakanj hospitalizovanih na Dečjoj klinici u Sarajevu naveli da se odlučimo na ova ispitivanja upravo.

Tabela 9.

Teški oblici — bronhopneumonije, pneumonije, kapilarni spastični i difuzni bronhitis — oboljenja respiratornog trakta

| Uzrast bolesnika | 0—6 meseci | | | | 7—12 meseci | | | | 13—36 meseci | | | |
|-------------------------|------------|------|-------|------|-------------|------|-------|------|--------------|------|-------|------|
| Broj bolesnika | 88 | | | | 55 | | | | 101 | | | |
| Klinički oblici bolesti | laki | | teški | | laki | | teški | | laki | | teški | |
| | broj | % | broj | % | broj | % | broj | % | broj | % | broj | % |
| | 57 | 64,8 | 31 | 35,2 | 32 | 58,2 | 23 | 41,8 | 65 | 64,3 | 36 | 35,6 |

Tabela ukazuje na relativno vrlo visok broj težih i teških oblika bolesti, što se slaže sa našim iskustvom sa Dečje klinike. Od interesa je napomenuti da se najveći broj slučajeva teških oblika oboljenja respiratornog trakta (41,8% od svih pregledanih) konstatuje u uzrastu 7—12 meseci. Objašnjenje za ovu pojavu moglo bi biti u činjenici da se radi o deci koja su izgubila eventualni nasledeni imunitet od svoje majke a još nisu dobila stečeni kao posledicu intenzivnog prokuživanja.

Tretirajući gornje podatke po testu Hi kvadrat, na osnovu dobivenih pokazatelja utvrdili smo da ne postoji znatna razlika između distribucije težih i lakših oblika (Hi kvadrat = 0,94; $K = 2$; P je veće od 0,6065).

Tabela 10.

Teški oblici — toksične dispepsije i enterokolitisi, toksikoze — oboljenja intestinalnog trakta

| Uzrast bolesnika | 0—6 meseci | | | | 7—12 meseci | | | | 13—36 meseci | | | |
|-------------------------|------------|------|-------|------|-------------|------|-------|------|--------------|------|-------|------|
| Broj bolesnika | 55 | | | | 53 | | | | 96 | | | |
| | laki | | teški | | laki | | teški | | laki | | teški | |
| Klinički oblici bolesti | broj | % | broj | % | broj | % | broj | % | broj | % | broj | % |
| | 35 | 63,6 | 20 | 36,3 | 30 | 56,6 | 23 | 43,4 | 56 | 58,3 | 40 | 41,7 |

I u slučaju oboljenja intestinalnog trakta dolazi do izražaja slična pojava kao i u slučaju oboljenja respiratornog trakta. Pored relativno velikog broja težih i teških oblika bolesti uopšte, ove kliničke forme naročito su frekventne kod dece 7—12 meseci (43,4% od svih obolelih od intestinalnog trakta), ali se one naročito mnogo ne smanjuju ni kod dece u drugoj i trećoj godini života (41,7%), što bi se moglo očekivati.

Isto tako testirajući podatke metodom matematičke statistike nismo mogli dokazati značajne razlike (χ^2 kvadrat = 0,4238; $K = 2$; P je veće od 0,6065).

Objašnjenja za iznesenu pojavu ne bi mogla biti ista kao za oboljenja respiratornog trakta. U slučaju oboljenja digestivnog trakta izgleda nam da više odgovara patofiziologiji ovog uzrasta da se objašnjenje traži u sledećim činjenicama. Sa jedne strane, dojenče u dobu 7—12 meseci počinje dobijati mnogo raznovrsniju hranu nego u dobu 0—6 meseci, dok, sa druge, činjenica da neuke majke nedovoljno poznaju način pripremanja hrane u periodu odbijanja dojenčeta ima za posledicu ne samo češće pobolevanje nego i nastajanje težih i teških oblika bolesti. Isto objašnjenje moglo bi se dati i za pojavu da se frekvencija težih i teških oblika bolesti mnogo ne smanjuje u drugoj i trećoj godini života. Naime, već smo ranije konstatovali da majke u izučavanoj opštini — a to nije jedina opština ni u našoj Republici ni u Federaciji — ne znaju za potrebu davanja tzv. prelazne ishrane, već se većinom odmah prelazi na hranu odraslih, potpuno ili delimično. Ovakav neadekvatni način ishrane stvara uslove ne samo za češća oboljenja intestinalnog trakta nego i za teže oblike bolesti.

HEMATOLOŠKI NALAZI I KRVNI PROTEINI

Krvna slika u detinjstvu ima, pored patoloških, i fiziološke varijabilnosti. Ovo važi kako za eritrocite i hemoglobin, tako i za leukocite. Ove varijabilnosti su naročito upadljive u dobu novorođenčeta i dojenčeta; tek posle završetka prve godine života krvna slika deteta postepeno se približuje krvnoj slici odrasloga.

U ovoj studiji naročito nas interesuju nalazi eritrocita i hemoglobina, kao i krvnih proteina kod izučavane dece, te uzroci njihovih eventualnih deficitarnosti. Ove deficitarnosti su najčešći znaci anemija, koje u dobu intenzivnog rastanja deteta — prve tri godine života — imaju svoju posebnu važnost.

U ranom detinjstvu dominiraju dve vrste anemija, alimentarne i postinfektivne; vrlo se često dešava da se ova dva etiološka faktora — alimentarni i infektivni — udružuju, što, nesumnjivo, dovodi do teških oblika oboljenja. Ovome doprinosi i činjenica da je kravlje mleko skoro dva puta siromašnije železom (0,75 mg %) nego ženino (1,5 mg %). Kad se pri tom uzme u obzir činjenica da se kravlje mleko kad se daje dojenčetu razređuje vodom, negde u dozvoljenim srazmerama negde preterano, može se shvatiti koliko je anemiji izložena dvovrsno i veštački hranjena dojenčad, ukoliko se hrani nepropisno spravljenim mlečnim mešavinama. Ova se opasnost od anemije povećava ako se ishrana mlečnim mešavinama suviše produži, naročito u drugih 6 meseci života, bez dodatka povrća, jetrice, žumanjka, kao nosilaca železa.

Ne manja opasnost od anemija pretil dojenčetu i malom detetu od svih infektivnih fokusa u organizmu, čiji toksini mogu ili ometati hematopoezu ili izazivati hemolizu. Ovo naročito važi za infekcije kolibacilom — najčešćim u prvoj godini života — zatim streptokokama i stafilokokama, koje imaju hemolitičko delovanje. Fokusi infekcija, koje su upravo vrlo česte u prvom detinjstvu, mogu biti gnojni otitis, sinusitis, pijurija, pa čak i hronični rinitis, kod naročito disponirane dece. Treba naročito naglasiti da svi hronični infekti i infekti koji recidiviraju mogu biti praćeni postinfektivnom anemijom. I u ovom slučaju na bolest u smislu pogoršavanja može delovati nepravilna ishrana, a naročito ako je ona praćena nedovoljnim unošenjem proteina i vitamina (pogotovo C-vitamina), kao i železa.

Prilikom naših izučavanja načinjeno je 320 krvnih slika (broj eritrocita i leukocita, procenat hemoglobina, kao i diferencirana krvna formula). Mi ćemo u vezi sa našom tematikom analizirati nalaze eritrocita i hemoglobina, i to odvojeno za dojenčad, a odvojeno za decu u 2. i 3. godini života.

Tabela 11.

Broj eritrocita kod dojenčadi (ukupno 195 dojenčadi)

| E = 4 000 000 do 5 000 000 | | E = 3 500 000 do 4 000 000 | | E = 3 000 000 do 3 500 000 | | E = 2 000 000 do 3 000 000 | |
|-------------------------------|-----|-------------------------------|------|-------------------------------|------|-------------------------------|------|
| (normalno) | | (laka anemija) | | (srednja anemija) | | (teška anemija) | |
| broj | % | broj | % | broj | % | broj | % |
| 10 | 5,1 | 31 | 15,8 | 101 | 51,7 | 53 | 27,2 |

Kao što tabela pokazuje, najveći broj dojenčadi (51,7%) pokazuje vrednosti eritrocita od 3 000 000 do 3 500 000, što ukazuje na postojanje srednjoteške anemije u ovoj grupi dece. Na drugom mestu je dojenčad (27,2%) sa brojem eritrocita između 2 000 000 i 3 000 000, što već ukazuje na anemiju teškog stepena. Treće mesto zauzima (15,8%) dojenčad sa brojem eritrocita od 3 500 000 do 4 000 000, što ukazuje na laki stepen anemije. Dojenčad sa prosečnim normalnim vrednostima eritrocita od 4 000 000 i više je najmalobrojnija (5,1%).

Tabela 12.

Hemoglobin po Sahlju u % (195 dojenčadi)

| Hb = 70% (normalno) | | Hb = 70—50% (laka anemija) | | Hb = 50—40% (srednja anemija) | | Hb = 40—30% (teška anemija) | |
|------------------------|-----|-------------------------------|------|----------------------------------|------|--------------------------------|---|
| broj | % | broj | % | broj | % | broj | % |
| 11 | 5,6 | 152 | 77,9 | 32 | 16,5 | — | — |

U pogledu na hemoglobin najveću grupu sačinjava dojenčad (77,9%) sa vrednostima hemoglobina od 70% do 50% (laka anemija), zatim (16,5%) sa vrednostima od 50% do 40% (srednja anemija) i najzad (5,6%) sa vrednostima od 70% i više (normalno).

Tabela 13.

*Broj eritrocita i % hemoglobina kod male dece
(ukupno 125 dece u 2. i 3. godini)*

| E = 4 500 000 do 5 000 000 (normalno) | | E = 3 500 000 do 4 000 000 (laka anemija) | | E = 3 000 000 do 3 500 000 (srednja anemija) | | E = 2 000 000 do 3 000 000 (teška anemija) | |
|---|-----|---|------|--|------|--|------|
| broj | % | broj | % | broj | % | broj | % |
| 3 | 2,4 | 28 | 22,4 | 66 | 52,8 | 28 | 22,4 |

Kao što se može videti, ovde najveću grupu čine (52,8%) deca sa brojem eritrocita do 3 500 000 (srednja anemija); zatim, podjednak broj dece (22,4%) ima do 3 000 000 eritrocita (teška anemija), kao i ona do 4 000 000 eritrocita (laka anemija). Vrednosti od 4 500 000 eritrocita i više ima minimalan broj dece (2,4%).

Tabela 14.

Hemoglobin po Sahliju u % (125 dece)

| Hb = 75% (normalno) | | Hb = 50—70% (laka anemija) | | Hb = 50—40% (srednja anemija) | | Hb = 40—30% (teška anemija) | |
|------------------------|-----|-------------------------------|------|----------------------------------|-----|--------------------------------|---|
| broj | % | broj | % | broj | % | broj | % |
| 3 | 2,4 | 114 | 91,2 | 8 | 6,4 | — | — |

U pogledu na hemoglobin nalazi su bili slični: 91,2% dece sa vrednostima od 50% do 70% (laka anemija), zatim 6,4% sa vrednostima od 50% do 40% (srednja anemija) i, najzad (2,3%), sa vrednostima 75% i više (normalno).

Krvni proteini kod ispitivane dece

Ispitivanje protida vršeno je na Dečjoj klinici bijuret-metodom, a njihovih frakcija papirnom elektroforezom (aparatus Jouan). Naši rezultati su uspoređivani s elektroforetskim normama koje je postavio Hitzig.

Protidemija, pored svojih fizioloških varijabilnosti u vezi s uzrastom, imala je za nas interesa zbog svojih eventualnih patoloških promena. Poznate su hipoprotidemije usled hemodilucije kod neadekvatno rehidrisane bolesne dojenčadi. To su takozvane pseudohipoprotidemije, koje ovde ne dolaze u obzir.

Međutim, prave hipoprotidemije mogu nastati — osim u slučaju nedostatke ishrane belančevinom u dece hranjene uglavnom brašnenom hranom — i u slučaju patoloških stanja koja izazivaju ili nedovoljnu apsorpciju ili deperdiciju proteina u slučaju hroničnih enteralnih poremećaja.

Hiperprotidemije su mnogo ređe i one kod dece uglavnom nastupaju usled hemokoncentracije u slučaju toksičnih dispepsija (toksikozu). I one su u stvari pseudohiperprotidemije, koje nas u ovoj studiji naročito ne interesuju. Pored ovih, u dečjoj patologiji može biti i pravih hiperprotidemija, vezanih za oštećenja jetre ili za poremećaje retikuloendotelijalnog sistema itd.

Tabela 15.
Ukupni proteini kod dece (ukupno 47 dece)

| Uzrast dece | 1—2 meseca | | 3—6 meseci | | 7—12 meseci | | 13—36 meseci | | | | | | | | | |
|----------------------------|------------|---|------------|---|-------------|-----|--------------|------|---|------|---|------|----|------|---|-----|
| Prosečne srednje vrednosti | 60 ± 1,7 | | 63 ± 1,3 | | 66,7 ± 1,1 | | 64,2 ± 1,25 | | | | | | | | | |
| Nadene vrednosti | + | | - | | + | | - | | | | | | | | | |
| | broj | % | broj | % | broj | % | broj | % | | | | | | | | |
| | 1 | — | 1 | — | 4 | 8,5 | 14 | 29,8 | 7 | 14,9 | 7 | 14,9 | 10 | 23,3 | 6 | 6,4 |

U pogledu na ukupne proteine, naročito je upadljivo da se u dobu 3—6 meseci nalaze relativno visoki procenti dece (29,8%) sa krvnim proteinima ispod srednjih prosečnih vrednosti.

U uzrastu 7—12 meseci već se sasvim izjednačuje broj dece sa višim (14,9%) i dece sa nižim (14,9%) vrednostima proteina od srednjih prosečnih. Međutim, u dobu između 13 i 36 meseci relativno velik broj dece (23,3%) ima vrednosti proteina iznad srednjih prosečnih.

Gornji nalazi su potvrđeni i testiranjem po metodi Hi kvadrat (vrednost 5,40; K = 1; P je manje od 0,0254).

Bez namere da donosimo definitivne zaključke, konstatujemo koincidenciju da je najveći broj vrednosti ukupnih proteina ispod srednjih prosečnih bio u životnom periodu u kojem smo zapazili i najveće deficitarosti u unošenju belančevina hranom (0—6 meseci uzrasta).

GAMA-GLOBULINI KOD IZUČAVANE DECE

Posle neonatalnog doba postoji kroz celu prvu godinu izvesna fiziološka hipogamaglobulinemija. Najniža je vrednost u uzrastu 3—4 meseca (80,2 ± 4,86) pa se ona stalno povećava, dok se vrednosti između 3 i 5 godina udvostručavaju (163,8 ± 7,03).

Hipergamaglobulinemija se vidi u slučaju infekcija i inflamacija sa produženom evolucijom, kao, npr., u slučaju supuracija, septikemija, parazitarnih infekcija, zatim kolagenoza, hroničnog poliartritisisa, kao i hepatitisa i ciroza. Prema nekim autorima, kod dece naročito osetljive na infekcije može postojati disgamaglobulinemija s akumulacijom gama-

-globulina bez funkcije antitela ili kao kompenzatorna hipergamaglobulinemija u nedostatku drugih sredstava za odbranu organizma (Hitzig).

Hipogamaglobulinemija se rede sreće nego hipergamaglobulinemija. Posebnu grupu čine tzv. »čiste« agamaglobulinemije ili hipogamaglobulinemije, koje se manifestuju ponovljenim infekcijama sa vrlo teškim tokom kao što su bronhopneumonije, infekcije kože i crevne infekcije. Ove forme hipogamaglobulinemije obično su kongenitalne.

Tabela 16.
Gama-globulini u ‰ (ukupno 47 dece)

| Uzrast | 1—2 meseci | | 3—4 meseca | | 5—11 meseci | | 12—36 meseci | | | | | |
|--------------------|--------------|-----|-------------|---|-------------|------|--------------|-----|------|------|------|-----|
| Prosečne vrednosti | 110,8 ± 5,96 | | 80,2 ± 4,86 | | 111 ± 7,68 | | 136 ± 7,21 | | | | | |
| Nadene vrednosti | + | | - | | + | | - | | + | | - | |
| | broj | ‰ | broj | ‰ | broj | ‰ | broj | ‰ | broj | ‰ | broj | ‰ |
| + | 2 | 4,3 | 0 | 0 | 7 | 14,7 | 3 | 6,4 | 21 | 44,7 | 2 | 4,3 |
| - | | | | | | | | | | | | |

Izučavanje vrednosti gama-globulina i njihovih varijabilnosti imalo je za cilj da se orijentišemo u tome koliko su oboljenja na respiratornom i digestivnom traktu kod ispitivane dece — koja dominiraju njihovom patologijom — imala reperkusija i na promene u vrednostima gama-globulina, kod nosioca imunih tela.

Što se tiče gama-globulina, najveći broj dece sa vrednostima gama-globulina iznad prosečnih (44,7‰) nalazi se u uzrastu 5—11 meseci. Na drugo mesto dolaze deca (21,3‰) u uzrastu 12—36 meseci, takode sa povećanim vrednostima gama-globulina. Ove konstatacije ukazuju na visok stepen prokuženosti ispitivane dece — što odgovara našim nalazima prilikom lekarskih pregleda — pošto se povećanje vrednosti gama-globulina ne bi moglo ničim drugim objasniti. U prilog našeg objašnjenja govori činjenica da u dobu između 3 i 4 meseca, kada deca mnogo manje dolaze u kontakt sa spoljnom sredinom, pa i sa mogućnošću infekcije, broj dece sa povećanim vrednostima gama-globulina iznad srednjih prosečnih znatno opada (14,7‰).

Podaci o vrednostima gama-globulina u promile i o distribuciji broja slučajeva iznad i ispod prosečnih vrednosti, nisu nam mogli pružiti dokaza — prilikom matematskostatističkih kalkulacija — da postoji značajna razlika između pomenute distribucije u odnosu na posmatrane dobne skupine dece, 1—4 meseca i 5—36 meseci ($t = 1,00$; $K = 45$; $P = 0,3173$).

RAHITIS

Pitanje rahitisa ima poseban značaj ne zato što ta bolest direktno ugrožava život — kao što je to u slučaju oboljenja respiratornog i digestivnog trakta — već iz razloga što su rahitična deca naročito disponirana za pomenuta oboljenja, a uz to je i prognoza ovih oboljenja teža kod rahitičnog deteta. Prema tome za rahitis se može kazati da je ta bolest

faktor koji favorizuje morbiditet, pa čak i mortalitet dojenčeta. Konstatcija oboljenja od rahitisa zavisi od toga da li se radi o rutinskom pregledu, gde se obično traže bolesti koje direktno ugrožavaju život, ili se radi o pregledu gde smo naročito zainteresovani za izučavanje frekvencije rahitisa. U prvom slučaju dobijaju se neverovatno niski procenti dojenčadi obolele od rahitisa, što može dovesti u veliku zabunu. U drugom slučaju dobijaju se rezultati koji govore o velikoj rasprostranjenosti ove bolesti.

Nas je naročito interesovala frekvencija rahitisa u prvih 6 meseci života, jer se tada daje prilika da se izučava frekvencija ove bolesti kod prirodno hranjene i kod dvovrsno, odnosno veštački, hranjene dece. Sa druge strane, prvih šest meseci života predstavljaju period najintenzivnijeg rastanja, a kao što je poznato, rahitis je prvenstveno bolest organizma u rastanju.

Tabela 17.

Simptomi rahitisa kod dojenčadi 0—6 meseci

(Na prirodnoj ishrani 123 i na dvovrsno-veštačkoj 76 dojenčadi, ukupno 199)

| Broj ispitivane dece | Od toga sa znacima rahitisa | | Od svih sa znacima rahitisa na prirodnoj ishrani | | Od svih sa znacima rahitisa na dvovrsnoj i veštačkoj ishrani | |
|----------------------|-----------------------------|------|--|------|--|------|
| | broj | % | broj | % | broj | % |
| 199 | 116 | 53,2 | 55 | 47,4 | 61 | 52,5 |

Od ukupno 199 pregledane dojenčadi znaci rahitisa su utvrđeni kod 116 dece, što čini 53,2%. Ono što smatramo da treba naglasiti, to je činjenica da je od 116 rahitične dece 55 bilo na prirodnoj ishrani (47,3%), a 61 na veštačkoj, odnosno dvovrsnoj (52,5%). Kao što se vidi, ne izgleda da postoji velika razlika u frekvenciji rahitisa kod dojenčadi hranjene majčinim, odnosno kravljim, mlekom.

Međutim, postoji vrlo visoka signifikantna razlika u pojavljivanju znakova rahitisa kod dojenčad (0—6 m.) na prirodnoj ishrani i one dojenčadi koja su bila na dvovrsnoj ili veštačkoj ishrani i to na nivou poverenja (H_1 kvadrat = 25,28; $K = 1$; $P = 0,00001$). Razlika je na štetu dojenčadi na veštačkoj i dvovrsnoj ishrani u kojoj grupi su ustanovljeni znaci rahitisa kod 80,3% dece (računato na ukupno 76 dojenčadi u toj grupi), dok kod dece na prirodnoj ishrani taj procenat iznosi svega 44,7% (računato na 123 dojenčeta u toj grupi).

Iz tehničkih razloga nismo bili u stanju da analiziramo mleko ispitivanih majki u pogledu na D-vitamin. Ali imamo vrlo pouzdane podatke o broju dojenčadi koja su dobijala antirahitični vitamin u profilaktične svrhe. Kao što smo mogli utvrditi prilikom anketiranja majki, samo

9,2% dece dobijalo je antirahitičnu profilaksu, dok ogromna većina, sve druge, 90,8%, nije uopšte dobijala preparate D-vitamina.

U drugoj polovini prve godine života (6—12 meseci) ustanovljeno je povećanje broja dojenčadi sa simptomima rahitisa.

Tabela 18.
Simptomi rahitisa kod dojenčadi 7—12 meseci

| Broj ispitivane dojenčadi | Imalo je simptome rahitisa | | Bez simptoma rahitisa | |
|---------------------------|----------------------------|------|-----------------------|------|
| | broj | % | broj | % |
| 125 | 78 | 62,4 | 47 | 37,6 |

Kao što tabela pokazuje, skoro dve trećine dojenčadi u dobu 7—12 meseci imalo je znake rahitisa.

Povećanje broja slučajeva rahitisa kod dece u uzrastu 7—12 meseci moglo bi se objasniti sa dva razloga. Prvo, u ovom životnom dobu neki simptomi rahitisa, koji bi se rendgenološki i hemijski, verovatno, ranije mogli otkriti, dolaze nešto kasnije do kliničkog izražaja. Drugo, nesumnjivo je da upotreba neadekvatno razređenog kravljeg mleka, s odgovarajućim razređenjem njegovog sadržaja D-vitamina, stvara uslove za pojavljivanje novih slučajeva oboljenja.

Kao što je izneto u ranijem tekstu, u dobu između 7 i 12 meseci samo 18,4% dojenčadi dobijalo je antirahitičnu profilaksu.

**FAKTORI KOJI UTIČU NA ZDRAVSTVENO STANJE
— A POGOTOVU NA MORBIDITET I MORTALITET —
IZUČAVANE DECE**

Ako gledamo na problem zdravlja i bolesti dece kao na kompleksnu socijalnu i biološku pojavu — što je jedino ispravno — onda ćemo videti da se u ovim zbivanjima ukršta dejstvo mnogobrojnih različitih činilaca, tako da njihovo obuhvatanje neki put izgleda skoro nemoguće. I pored toga mogu se katkad uočiti dominantna dejstva pojedinih od tih mnogih faktora. Izgleda nam da se u dobu najintenzivnijeg rastenja — prve 3 godine života — faktor ishrana može postaviti u prvi plan naših ispitivanja. Alimentarni faktor je, prema shvatanju pedijatarata, jedan od faktora sa najdirektnijim dejstvom u nizu mnogih drugih od kojih zavisi pravilno razviće i održavanje zdravlja deteta.

Od drugih faktora koji mogu uticati na zdravlje i bolest deteta nesumnjivo je da naročitu pažnju zaslužuje izučavanje stepena obrazovanosti, odnosno kulture, naročito majki. Ne zaslužuje manju pažnju izučavanje ekonomskih uslova života, od kojih zavise način stanovanja i ishrane, higijena u kući, veličina poseda, bogatstvo u stočnom fondu itd. I najzad, ali ne na poslednje mesto, među faktore koji utiču na zdravlje deteta, kao i čoveka uopšte, dolazi zdravstvena služba.

U našoj Republici izvršena je nedavno jedna vrlo dokumentovana komparativna studija o uticaju socijalnih faktora na smrtnost dojenčadi.

Mnoge od utvrđenih činjenica u toj studiji mogle bi važiti i za druge opštine, koje stoje na približno istom nivou socijalnog, ekonomskog i kulturnog razvoja (Žarković, Radovanović, Levi, Miladinović).

UTICAJ NAČINA ISHRANE DECE U IZUČAVANOM ŽIVOTNOM PERIODU

Uloga alimentarnog faktora u oblasti zdravlja i bolesti deteta, ma koliko da se ona odavno proučava, još nije dovoljno ispitana, naročito kad se radi o uzrastu — prve tri godine života — gde ishrana ima izvanrednu važnost zbog procesa rastenja, kao i procesa adaptacije na mnoge negativne uticaje spoljne sredine.

Ishrana isključivo majčinim mlekom — prirodna ishrana — u prvih 6 meseci života

Shvatanja pedijataru u pitanjima ishrane dojenčeta su se mnogo menjala od početka ovog stoleća, a naročito u poslednje vreme.

U prvo vreme mnogo se naglašavalo apsolutno i neprikosnovo preimućstvo prirodne ishrane, pa se prema tome savetovalo hranjenje majčinim mlekom »do poslednje kapi«. Navodili su se — pored ostalih razloga — i manja sklonost prirodno hranjenog dojenčeta ka digestivnim i nutricionim poremećajima, a osobito niži morbiditet i mortalitet. Ovako ekskluzivna shvatanja ponikla su u vreme kad se vrlo malo znalo o higijeni kravljeg mleka i o svrsishodnom načinu pripremanja mlečnih mešavina s ovim mlekom.

Međutim, navedeni argumenti u prilog apsolutnoj i bezuslovnoj superiornosti prirodne ishrane dojenčeta u poslednje vreme su podvrgnuti reviziji. Naime, posle odbacivanja svega onoga što je u pomenutoj argumentaciji predstavljalo neku vrstu poezije, prišlo se izučavanju objektivnih uslova pod kojima napred navedene prednosti prirodne ishrane dobijaju pun svoj značaj, a pod kojima je opravdano stavljati i izvesne rezerve. Prirodna ishrana može imati sve svoje prednosti jedino pod ovim uslovima:

a) ako majka ima dovoljno mleka, bez čega će dojenče postepeno distrofirati usled hipoalimentacije;

b) ako mleko po svom kvalitetu, odnosno sastavu, predstavlja potpuno suficijentnu hranu;

c) ako dojenje traje samo onoliko koliko majčino mleko može stvarno biti kompletna hrana, suficijentna i kvalitativno i kvantitativno.

Vreme koliko dugo dojenče treba da dobija samo majčino mleko i kad treba preći na tzv. dvovrsnu ishranu uslovljeno je mnogim činiocima, zavisnim kako od majke tako i od deteta. Kao opšti princip može se postaviti da isključivo prirodna ishrana može biti ranije obustavljena u zdravstveno i kulturno razvijenijoj sredini, a treba da duže traje u zaostalijim sredinama. Razume se, ova postavka ima svoje granice, a ove granice su u tesnoj vezi sa laktacionom sposobnošću majke-dojilje. U slučaju da se utvrdi hipogalaktija, odnosno da se ništa ne postigne u smislu njene korekcije, postoje indikacije za uvođenje dvovrsne ishrane, pa ma koliko dojenče imalo meseci.

U sadašnje vreme većina autora iz visoko razvijenih zemalja postavlja tri meseca života kao krajnji rok do koga se majčino mleko može smatrati kao suficijentna hrana za dojenče, razume se, pod uslovom da se kod majke ne utvrde znaci hipogalaktije.

Među dojenčadi koju smo mi izučavali — 199 slučajeva u prvih 6 meseci starosti — bilo je:

na prirodnoj ishrani 123, ili 61,8%,

na dvovrsnoj ili veštačkoj ishrani 76, ili 38,2%.

Na prvi pogled moglo bi se govoriti o povoljnoj situaciji u pogledu ishrane dojenčadi u prvih 6 meseci života u opštini Kakanj, jer skoro dve trećine prirodno hranjene dojenčadi predstavljaju, za sadašnje prilike, relativno visok procenat dece koja se hrane isključivo mlekom svoje majke. Međutim, kad se dublje prouči ovaj problem, videćemo i neke nepovoljne strane utvrđenih činjenica.

Uspeh prirodne ishrane na prvom mestu zavisi od količine majčinog mleka, ali i od sposobnosti dojenčeta da mleko izvlači. Ovo je pravilo bilo postavljeno još na početku pedijatrijske epohe — početkom ovog veka — pod pretpostavkom da mleko svake majke sadrži sve neophodne sastojke — belančevine, masti, ugljene hidrate, mineralne soli i vitamine — u dovoljnim količinama.

Međutim, produkcija ženinog mleka podvrgnuta je vrlo velikim varijacijama, što zavisi od načina majčinog života, a naročito od dojljine ishrane i nege; razume se i od nege, kao i zdravstvenog stanja, dojenčeta. Neuredna i nedovoljna ishrana, a naročito gladovanje, dovodi do opadanja sekrecije.

Naša izučavanja smo orijentisali ne toliko na pitanje količina mleka ispitanih majki — pošto ove vrlo često i vrlo mnogo variraju — već smo istraživali kvalitativnu vrednost majčinog mleka. Naime, želeli smo da doznamo sastav osnovnih ingredijenata majčinog mleka prirodno hranjene dojenčadi koju smo izučavali. Ti ingredijenti, koji su nas interesovali, bili su belančevine, masti i vitamini C i A.

SADRŽAJ BELANČEVINA, MASTI, A-VITAMINA i C-VITAMINA U MLEKU ISPITIVANIH MAJKI-DOJILJA

Analize sastava mleka majki dojilja, u pogledu na sadržaj njegovih najglavnijih ingredijenata, ne vrše se u rutinskim ispitivanjima iz dva razloga:

1. što je to postupak koji traži potrebnu laboratorijsku opremu i tehniku, koja nije pristupačna svakoj ustanovi;

2. što se smatra da prosečne standardne vrednosti ingredijenata ženinog mleka predstavljaju zadovoljavajuću osnovu za sva procenjivanja u rutinskom radu.

Za naša ispitivanja ovaj drugi argumenat ima vrlo ograničenu vrednost. Poznato je da se sastav ženinog mleka uvek određivao kod majki hospitalizovanih u ustanovama zatvorenog tipa (domovi za majke i dojenčad), gde žene-dojilje uživaju naročito privilegisan režim u pogledu na ishranu, ličnu higijenu, rad i odmor.

Međutim, naša ispitivanja su vršena pod sasvim drugim okolnostima i na sasvim drugom uzorku majki. To su žene koje su dolazile direktno

od svojih kuća, većinom sa sela, umorne od poljskih radova ili od pešačenja, ni izdaleka tako dobro hranjene kao majke-dojilje u zatvorenim ustanovama. Kao što je poznato, u ovim ustanovama majkama stoji na raspoloženju mnogo toga što nemaju mnoge druge majke-dojilje kod svoje kuće, a naročito majke koje smo mi ispitivali. To su uredaji za održavanje lične higijene, hrana proračunata prema kalorijskim potrebama za žene koje doje, pri čemu se vodilo računa ne samo o kvantitetu nego i o korelaciji pojedinih sastojaka hrane. Najzad, ritam života ispitivanih majki u ustanovama i znatna mera bezbednosti njihove dojenčadi, pod stalnom kontrolom lekara, obezbeđivali su ne samo fizički odmor nego i psihički mir.

Zato je bilo od naročitog interesa izvršiti analizu da li mleko majki koje smo mi ispitivali po svom sadržaju u belančevinama, masti, C-vitaminu i A-vitaminu odgovara ili ne odgovara vrednostima koje su nam poznate i koje su dobivene pod sasvim drugim uslovima života žena nego što je to bio slučaj sa ženama iz opštine Kakaraj.

Belančevine u mleku majki izučavane dojenčadi

Analiza proteina u mleku rađena je u laboratoriji Dečje klinike po Neselerovoj metodi koju su modifikovali Koeh i Meekin.

Značaj proteina dolazi od njihove važne uloge kao osnovnog — građevnog — materijala za formiranje, održavanje i novo formiranje tkiva u mladom organizmu. Pored toga, ove supstancije mogu služiti i za energetske potrebe ukoliko nisu iskorišćene kao građevni materijal.

Biološka vrednost proteina ceni se prema broju, vrsti i rasporedu aminokiselina u njegovim molekulima. Osnovnu strukturu proteina sačinjavaju oko 22 aminokiseline, od kojih su oko 10 esencijalne, a ostale — neesencijalne. Prve su važnije od drugih, jer ih čovečiji organizam ne može sam sintetizovati.

U normalnim okolnostima ženino zrelo mleko (na 2—4 nedelje posle rađanja) sadrži belančevina u vrednosti 1,2—1,5 g na 100 g mleka (Ružičić 1,2 g %, Müller 1,2—1,5 g %, Ellis 1,25 g %). Proteini ženinog mlekā, uostalom kao i kravljeg, sastoje se od kazeina, laktalbumina i laktoglobulina, čiji je sadržaj različit u dve vrste mleka.

Tabela 19.

Belančevine u mleku ispitivanih žena u g % (ukupno 123 analize)
Prosečna vrednost proteina u mleku naših uzoraka = 1,04%

| Vrednosti proteina | Ispod 0,5 | 0,50—1,2 | 1,2—1,5 | 1,5—5 |
|--------------------|-----------|----------|---------|-------|
| Broj | 11 | 73 | 31 | 8 |
| % | 8,8 | 59,3 | 25,2 | 6,5 |
| Ukupan broj | 84 | | 39 | |
| % | 68,1 | | 31,7 | |

Kao što se može videti iz tabele, mleko velikog broja majki nije sadržavalo ni potrebnu donju graničnu vrednost belančevina (1,2%). Tako, na primer, 68,1% ispitivanih uzoraka mleka imalo je vrednosti belančevina od ispod 0,5% do 1,2 g %. Sa druge strane, sadržaj belančevina mleka kretao se u optimalnim vrednostima (1,2—1,5%) ili preko te granice samo kod 31,7% majki.

Od interesa je napomenuti da mleko izvesnog broja majki (8,8%) sadrži manje od 0,5% belančevina. Takode manji broj majki (6,5%) ima mleko vrlo bogato belančevinama (preko 1,5%).

Kvalitativna insuficijencija proteina, ovog vrlo važnog ingredijenta hrane prirodno hranjenog dojenčeta, navodi na pitanje o uzrocima opisane pojave. Pored individualnih varijabilnosti, mora se uzeti u obzir da je uloga ishrane majki-dojilja od naročito značaja. Poznato je da u ishrani našeg stanovništva naročito nedostaju proteini animalnog porekla, i to u svim kategorijama i svim uzrastima stanovništva (Radovanović).

Mišljenja su podeljena o uticaju ishrane majke-dojilje na sadržaj proteina u njenom mleku. Jedni smatraju da znatnije unošenje proteina hranom ili aminokiselina intravenski povećava koncentraciju proteina u mleku (Deem, De Lucca), dok drugi nisu tog mišljenja (Ružičić).

U svakom slučaju, kvalitativno pothranjivanje dojenčeta — majčini mlekom insuficijentnim u pogledu belančevine — može da dovede do ozbiljnih posledica. Naime, nedovoljno unošenje proteina utiče negativno na rastenje, koje se usporava, kao i na opadanje mnogih funkcija, a pogotovu digestivnog trakta. Ako je unošenje proteina insuficijentno u toku dužeg vremena, može doći do opadanja proteina plazme, a u vezi sa tim i do edema. S nedovoljnim unošenjem proteina stoji u vezi i znatna učestalost inaparentne distrofije naše dojenčadi (Čupić). Poznate su nutricionarne anemije u dečjem dobu, kao posledica nedovoljnog unošenja proteina hranom.

Sada se smatra da belančevine u ženinom mleku, čak ako su one i u dovoljnim količinama, nisu u stanju da za dugo vreme pokrivaju potrebe dojenčeta u proteinima. Prema savremenom shvatanju, granica kad belančevine majčinog mleka nisu više suficijentne nalazi se negde između trećeg i petog meseca života posle rođenja (Bullgarelli).

Uzimajući u obzir sve iznesene činjenice, ipak ne možemo a da ne konstatujemo nedovoljno unošenje proteina u organizam izučavane prirodno hranjene dojenčadi, još od prvih meseci života, a usled deficitarnosti majčinog mleka u proteinima. U prilog ovog mišljenja govori i činjenica da se srednja vrednost belančevina iz mleka proučavanih majki znatno razlikuje od proseka navedenog od Ružičića (1,04% : 1,20%) i to na nivou poverenja ($T = 2,67$; $K = 122$; P je manje od 0,0093).

Mast u mleku majki ispitivane dojenčadi

Ispitivanja sadržaja masti u mleku majki vršili smo po Gerberovoj metodi, pri čemu smo preduzeli sve kautele da dobijemo što reprezentativnije uzorke. Naime, sadržaj masti u ženinom mleku jako se menja prema tome da li se analiziraju prve porcije mleka (pre nego što je dojenče sisalo), koje su vrlo siromašne mašću (1 do 1,5%), ili poslednje (na kraju, kad se dojenče zasitilo), koje su vrlo bogate mašću (6—7%).

Zato se nastojalo da se najpre dojenče pusti da malo sisa, zatim se sisanje prekidalo da bi se majčino mleko izbrizgalo (rukom ili pumpicom).

Lipidi — masti — su važan izvor energije; oni uštedeju utrošak ugljenih hidrata i proteina. Međutim, prema sadašnjem shvatanju, lipidi, pored energetske, imaju i druge specijalne funkcije u organizmu.

Posledice nedovoljnog unošenja masti naročito su dobro proučene u eksperimentu na životinjama. Pri tom je utvrđeno da nedovoljno unošenje masti može izazvati zastoj u rasteњу, promene na koži slične ekcemu, oštećenja bubrega, kao i intestinalne poremećaje (proliv).

Kod dojenčadi su više poznati poremećaji izazvani preteranim unošenjem masti (povraćanje, proliv), što je naročito jasno izraženo kod veštački hranjenog dojenčeta (kravlje mleko). Ovi poremećaji nisu poznati kod prirodno hranjenog dojenčeta.

Za prirodno hranjeno dojenče optimalno dnevno unošenje masti odgovara količini koju ono posisa u majčinom mleku. U ovom slučaju dojenče podmiruje lipidima polovinu od potrebnog unošenja kalorijskih sastojaka, jer u ženinom mleku masti sačinjavaju oko 50% njegove kalorijske vrednosti. Dovoljna masnoća ženinog mleka govori za to da dojenče dobija bar minimalne količine liposolubilnih vitamina.

Na osnovi sadržaja masti u materinom mleku može se, prema nekim autorima, do izvesne mere oceniti i sadržaj masti u ishrani same majke (Ružičić).

Mi smo uzeli kao prosečne vrednosti za »zrelo« ženino mleko 3—4 g masti u 100 g mleka, mada ekstremne varijacije mogu da se kreću između 2 i 5 grama. Analiza masti u mleku je vršena kod 131 žene.

Tabela 20.

Masti u mleku ispitivanih žena u g % (ukupno 131 analiza)
 Prosečna vrednost masti u ispitivanim uzorcima mleka = 3,43 g %

| Masti u gr % | 0,5—1,5 | 1,6—2,5 | 2,6—3,50 | 3,6—4,5 | 4,6—6,5 |
|--------------|---------|---------|----------|---------|---------|
| Broj | 9 | 24 | 42 | 29 | 27 |
| % | 6,8 | 18,5 | 32,0 | 22,0 | 24,6 |
| Ukupan broj | 75 | | | 56 | |
| % | 57,3 | | | 42,7 | |

Kao što tabela pokazuje, 75 žena ili 57,3% imaju sadržaj masti u mleku ispod donje granice prosečnih vrednosti, a ostatak od 56 majki (42,7%) imale su sadržaj masti u mleku preko 3,5%.

Naša ispitivanja potvrđuju nalaze drugih autora o velikoj varijabilnosti masti u ženinom mleku.

Ispitivanjem srednje vrednosti sadržaja masti kod naših žena (3,43%) i srednje vrednosti koje daje Ružičić (3,50%) ustanovljeno je da ne postoji značajna razlika između ove dve srednje vrednosti i to na nivou poverenja ($T = 0,29$; $K = 130$; P je veće od 0,7642).

Deficitarnost mleka ispitivanih žena u pogledu na lipide ima značaja i u procenjivanju stepena deficitarnosti liposolubilnih vitamina, među kojima naročito antirahitičnog vitamina.

A-vitamin u mleku majki ispitivane dojenčadi

Analize su vršene spektrofotometrijskim određivanjem po Kreideru. Jedna je od važnijih funkcija vitamina A da održava integritet strukture epitelnog tkiva. Zato u slučaju nedostatka A-vitamina mogu nastupiti promene na epitelu mnogih organa (oka, urinarnog, digestivnog i respiratornog trakta) u smislu keratizacije njihovih epitelnih ćelija. Ovo može imati za posledicu da ovako oštećene ćelije manje odolevaju infekciji.

U pogledu uticaja na rastenje, utvrđeno je eksperimentalnim putem da nedostatak A-vitamina dovodi do usporenog rasteanja životinja. Kod dece ovo nije moglo biti dokazano.

Apsorpcija vitamina A, kao i karotena, u zavisnosti je od apsorpcije masnih supstancija; gde je poremećena apsorpcija masti i ulja, tu je obavezno poremećena i apsorpcija A-vitamina. Ovo naglašavamo naročito zbog toga što u patologiji naše dojenčadi poremećaji varenja imaju još uvek dominantnu ulogu; ovo neminovno dovodi u pitanje i normalnu apsorpciju A-vitamina.

Potrebe u A-vitaminu kod dojenčeta su skoro dva puta veće nego kod odraslog. Ove potrebe, prema Ružičiću, treba da iznose 100—200 i. j. na kg težine, odnosno 1 500—2 000—2 500 i. jedinica na dan. Za razliku od C-vitamina, za koji nije poznato postojanje hiperdoziranja, prekomerno davanje A-vitamina može imati štetnih posledica. U svetskoj literaturi je objavljeno mnogo takvih primera, naročito u zapadnim zemljama.

Gotov A-vitamin unosi se direktno iz hrane životinjskog porekla, dok se karoten — provitamin + — unosi iz hrane biljnog porekla, naročito iz pigmentiranih delova biljke (lišća, žutozeleni plodovi voća i povrća). Apsorpcija karotena je znatno slabija nego gotovog A-vitamina.

Sadržaj A-vitamina u ženinom mleku je prilično varijabilan; on se kreće od 150—250 i. j. na 100 g. Pošto je dnevna potreba dojenčeta oko 1 500—2 000 i. j. dnevno, ženino mleko — pod uslovom da ima normalne količine A-vitamina — može je potpuno zadovoljiti.

Sadržaj A-vitamina u ženinom mleku zavisi od unošenja hranom gotovog A-vitamina ili njegovog provitamina — karotena. Misli se da sadržaj ženinog mleka u vitaminu A zavisi mnogo i od količine unesene dojljine masti. Ovo je razumljivo kad se zna da A-vitamin spada u grupu tzv. liposolubilnih vitamina (zajedno sa D-vitaminom, E-vitaminom i K-vitaminom).

Tabela 21.
*Vitamin A u mleku ispitivanih žena u internacionalnim
 jedinicama na 100 g*
 (ukupno 128 analiza)

| | Do 100 j. | 100—150 j. | 150—250 j. | 250—350 j. | 350—450 j. |
|-------------|-----------|------------|------------|------------|------------|
| Broj | 39 | 34 | 35 | 12 | 8 |
| % | 30,5 | 26,5 | 27,3 | 9,3 | 6,3 |
| Ukupan broj | | 73 | | 55 | |
| % | | 57,9 | | 43,0 | |

Kao što se iz tabele vidi, više od polovine ispitivanih uzoraka ženinog mleka (57,9%) pokazivalo je vrednosti A-vitamina ispod donje prosečne vrednosti, ispod 150 jedinica u 100 grama mleka. Između 150 i 250 i. j. A-vitamina u 100 g mleka imalo je samo 27,3% ispitivanih žena. Ostatak od 20 ispitivanih uzoraka mleka (15,6%) imao je A-vitamina između 250 i 450 i. j. %.

Iz navedenih podataka može se zaključiti da i u pogledu na A-vitamin najviše uzoraka mleka ispitivanih žena-dojilja pokazuje deficitarnost u ovom vitaminu (57,9% uzoraka sa sadržajem A-vitamina ispod 150 i. j. %), dok manja polovina uzoraka (43%) sadrži A-vitamin ili u prosečnim vrednostima (27,3%) ili u vrednostima iznad proseka (15,6%).

C-vitamin u mleku majki ispitivane dojenčadi

Vitamin C je ispitivan po metodi Ekkelena i Heinemana koju su modifikovali Harris i Ray.

Ispitivanje sadržaja C-vitamina u mleku majki čiju smo dojenčad izučavali predstavljalo je naročit interes iz više razloga. Naime, C-vitamin ima u organizmu nekoliko vrlo važnih funkcija, od kojih ćemo podsetiti samo na one koje su od značaja za organizam u rastenju. Na primer, prema Levinu, vitamin C ima važnu ulogu u metabolizmu proteina, a naročito o oksidaciji aminokiselina. Izgleda da ovaj vitamin takođe utiče na metabolizam fosfora i kalcijuma, a ima udela takođe i u sintezi hormona nadbubrežne žlezde.

Međutim, naročito značajnu ulogu ima C-vitamin u procesima odbrane organizma od infekcija, jer izgleda da ovaj vitamin učestvuje i u stvaranju antitela i inaktivnije izvesne toksine.

Pored navedenih funkcija, C-vitamin interveniše u održavanju ravnoteže između pojedinih enzimskih sistema, čime se održava i oksidoredukciona ravnoteža na potrebnom nivou.

Značaj C-vitamina za organizam u rastanju najbolje pokazuje njegov raspored u pojedinim tkivima mladih organizama; najviše ga ima u tkivima organa sa naročito naglašenom metaboličkom aktivnošću.

Potrebe dojenčeta u C-vitaminu utoliko su veće ukoliko je ono mlađe. One su naročito velike u vreme akutnih i hroničnih infekcija dojenčadi i male dece. U normalnim okolnostima prosečna dnevna potreba iznosi 30—40 miligrama.

Sadržaj C-vitamina u ženinom mleku, kao i u kravljem, varira u širokim granicama, od 3,5 do 6,5 mg %; u proseku 5,2%; ove varijabilnosti su naročito u zavisnosti od ishrane žene koja doji. Prema Bulgarelliju, ženino mleko ima u sebi 3,5—5,0 mg u 100 g.

Sigurno je utvrđeno da davanje C-vitamina u dojiljinu hranu znatno povećava njegov sadržaj u mleku (Ingalls). Isto tako nedostatak ovog vitamina u dojiljinoj hrani može da svede sadržaj C-vitamina u mleku na vrlo nizak nivo.

Naša ispitivanja smo vršili tokom cele godine, te smo obuhvatili i vreme kad je obično količina C-vitamina umanjena u mleku (zimski i proletnji meseci), kao i kad je povećana (letnji i jesenji meseci). Ova ispitivanja vršili smo uglavnom kod majki dojenčadi do 6 meseci života.

Prema našem materijalu prosečna vrednost vitamina C u mg % iznosi samo 2,66, što jedva čini 50% od proseka naznačenih od raznih autora. Ono što pada u oči jeste činjenica da više od polovine uzoraka mleka ispitivanih majki (52,2%) ima vrednost C-vitamina manju čak i od proseka izučavanih majki.

Tabela 22.
Vitamin C u mleku ispitivanih žena u mg % (ukupno 113 analiza)

| C-vitamin u mg % | Od 0-5 | 0,5-1 | 1,0-1,5 | 1,5-2,5 | 2,5-3,5 | 3,5-4,5 | 4,5-5,5 | 5,5-6 |
|------------------|--------|-------|---------|---------|---------|---------|---------|-------|
| Broj | | 26 | 16 | 16 | 15 | 20 | 15 | 5 |
| % | | 22,9 | 14,1 | 14,1 | 13,3 | 17,3 | 13,3 | 4,4 |
| Ukupan broj | | 73 | | | 40 | | | |
| % | | 64,3 | | | 35,7 | | | |

Kao što tabela pokazuje, mleko ogromne većine majki (64,3%) sadrži C-vitamina ispod 3,5 mg %. Manji broj majki (35,7%) imao je vrednosti C-vitamina veće od 3,5 mg %, do 5—6 mg %.

Međutim, od interesa je bilo proučiti kako su se kretale vrednosti C-vitamina u mleku onih žena koje su imale ispod 3,5 mg % ovog vitamina, tj. ispod donje prosečne vrednosti.

Neobično niske vrednosti C-vitamina (ispod 0,5, kao i 0,5—1 mg %) imalo je 26 žena (22,9%). Ostatak niskih vrednosti C-vitamina je raspo-

ređen na sledeći način: 1,0—1,5 mg % imalo je 16 majki (14,1%); 1,5—2,5 mg % takođe 16 majki (14,1%) 2,5—3,5 mg % 15 majki (13,3%).

Kao što se vidi, kod dve trećine žena sadržaj C-vitamina u mleku nije dostizao donju prosečnu vrednost. Ako se ima u vidu sve što je napred izloženo o neobično važnim funkcijama C-vitamina, a naročito u periodu najintenzivnijeg rastenja organizma, može se pretpostaviti da su konstatovane deficitarnosti morale imati negativnog uticaja na izučavanu dojenčad.

U drugoj grupi žena koje čine oko jedne trećine ispitivanih, sadržaj C-vitamina u mleku iznosi od 3,5 do 6 mg %, što, sigurno, zadovoljava potrebe dojenčeta, pod uslovom da je ono zdravo. Međutim, iz izlaganja koja će slediti videćemo da je velika većina ispitivane dojenčadi već bila obolela u toku prve godine života, što je povećalo potrebe u C-vitaminu.

Neke karakteristike ishrane dvovrsno i veštački hranjene dece (0—6 meseci)

U vezi sa problemom koji nas interesuje iznećemo glavne karakteristike ishrane dvovrsno i veštački hranjene dojenčadi (0—6 meseci).

Od naročitog interesa je pitanje dovoljnog ili nedovoljnog unošenja glavnog nosioca proteina, kravljeg ili drugog životinjskog mleka. U ovom pogledu osnovno je bilo da se utvrdi u kojoj je meri kravlje mleko bilo razređivano vodom, čime se smanjuje količina svih ingredijenata mleka, pa i proteina. Naime, u prvom pedijatrijskom periodu (početak ovog veka) postojala je neka vrsta fobije prema kravljem mleku, koje je imalo biti odgovorno — direktno ili indirektno — za skoro sve bolesti dojenčeta i za njegovo eventualno slabo razviće. Naročito se isticala nedovoljna digestibilnost svih sastojaka kravljeg mleka, što se ublažavalo diluiranjem mleka. U novije vreme ta su gledišta doživela temeljnu reviziju, pošto se zna da i kravlje mleko, u rukama majki sa visokom opštom i zdravstvenom kulturom — uz minimalne modifikacije — ne predstavlja opasnost za zdravlje dojenčeta. Ovim se nimalo ne smanjuje vrednost ženinog mleka, koje ostaje i dalje najbolja »prirodna« hrana za dojenče, pod uslovom da kvantitativno i kvalitativno zadovoljava.

U pogledu na decu 0—6 meseci hranjenu dvovrsno ili veštački, majke su izjavile da su mleko razređivale kako je to navedeno u tabeli.

Tabela 23.

Stepen razređivanja kravljeg mleka

| Dvovrsno ili veštački hranjena dojenčad (od 0 do 6 meseci) | | Mlečna mešavina sadržavala je mleka | | | | | | | |
|--|-----|-------------------------------------|-----|---------------|-----|---------------|------|---------------|----|
| | | $\frac{1}{4}$ | | $\frac{1}{3}$ | | $\frac{1}{2}$ | | $\frac{2}{3}$ | |
| broj | % | broj | % | broj | % | broj | % | broj | % |
| 76 | 100 | 4 | 5,2 | 4 | 5,2 | 58 | 76,3 | 10 | 13 |

Kao što se vidi, više od tri četvrtine (76,3%) prihranjivane dece kravljim mlekom dobijalo je mešavinu sa 50% mleka i 50% vode, što ne odgovara ni našim današnjim shvatanjima ni potrebama dojenčeta

u proteinima i pored toga što kravljje mleko ima dva puta veću količinu proteina nego ženino (3,5 — prema 1,2—1,5%). Naime, još su uvek pode-
ljena mišljenja o tome da li se proteini kravljeg mleka toliko kompletno
iskorišćuju kao proteini majčinog mleka. Zato se razređenje kravljeg
mleka sa 50% vode može tolerisati samo kao početna i vrlo kratka faza
prihranjivanja, da bi se ubrzo zatim prešlo na manje dilucije.

Nije bez interesa napomenuti da je izvestan deo dojenčadi dobijao
i veće dilucije kravljeg mleka, samo jednu četvrtinu ili samo jednu trećinu
u mlečnoj mešavini (10,4%).

Kao zaključak iz napred izloženog može se istaći da je dojenčad
dvovrсно i veštački hranjena u stvari dobijala vrlo deficitarnu hranu u
pogledu na proteine.

U vezi s ishranom kravljim mlekom naročitu važnost ima pitanje
da li je dvovrсно i veštački hranjena dojenčad dobijala dovoljno C-vita-
mina i D-vitamina, pošto i nerazređeno kravljje mleko nema dovoljno
ovih vitamina za potrebe dojenčeta.

Na pitanje da li je majka davala dojenčetu voćne sokove (ili C-vita-
min u drugoj formi) dobili smo odgovor da je samo 7,8% dojenčadi dobi-
jalo voćne sokove, dok 92,2% nije.

Isto tako na pitanje da li je dojenče dobijalo riblje ulje, odnosno
preparate D-vitamina, dobili smo 9,2% pozitivnih odgovora i 90,8% nega-
tivnih odgovora.

Tabela 24.
Davanje C-vitamina i D-vitamina dvovrсно i veštački
hranjenoj dojenčadi

| Ukupno dece | | Dobijali su C-vitamin | | | | Dobijali su D-vitamin | | | |
|----------------|-----|-----------------------|-----|------|------|-----------------------|-----|------|------|
| | | da | | ne | | da | | ne | |
| broj | % | broj | % | broj | % | broj | % | broj | % |
| 76 | 100 | 6 | 7,8 | 70 | 92,2 | 7 | 9,2 | 69 | 90,8 |

U ovako neverovatnoj situaciji, kada 92,2% dojenčadi nije dobijalo
C-vitamin ili njegove izvore (voćne sokove) i 90,8% nije dobijalo D-vita-
min, od sekundarnog značaja je pitanje da li je ona minimalna grupica
dojenčadi koja su dobijala ove vitamine (7,8%—9,2%) njih dobijala u
dovoljnim količinama, kao i dovoljno dugo vremena.

Neke karakteristike ishrane dojenčadi u uzrastu 6—12 meseci

U ovom životnom periodu dojenče treba već da dobije mnogo razno-
vrsniju ishranu, mada kravljje mleko i dalje ostaje bazalna životna namir-
nica. Zato i u ovom uzrastu pitanje kravljeg mleka ima naročit značaj,
osobito s pogledom na stepen njegove razređenosti vodom.

Tabela 25.
Stepen razrednosti kravljeg mleka

| Ukupno dojenčadi (6—12 meseci) | | Mlečna mešavina sadržavala je mleka | | | | | | | |
|--------------------------------|-----|-------------------------------------|-----|------|------|------|----|-------------------|----|
| | | 1/3 | | 1/2 | | 2/3 | | Nerazredeno mleko | |
| broj | % | broj | % | broj | % | broj | % | broj | % |
| 125 | 100 | 4 | 2,8 | 46 | 36,8 | 60 | 48 | 12 | 12 |

Ono na što naročito ukazuje tabela jeste činjenica da se malo slobodnije daje kravlje mleko i da su mlečne mešavine manje razređivane vodom nego u prvih 6 meseci.

Ipak se ne može reći da je stanje potpuno zadovoljavajuće. Naime, mada najveći broj dece dobija mešavine sa dve trećine mleka (48%), kao i da izvestan broj dobija i nerazredeno mleko (12%), ipak relativno velik broj dojenčadi (39,6%) dobija ili mlečnu mešavinu od 50% mleka i 50% vode ili čak samo sa 1/3 kravljeg mleka.

U pogledu na voćne sokove kao nosioce C-vitamina i na davanje ribljeg ulja (ili odgovarajućih preparata C-vitamina i D-vitamina) stanje je takođe nešto bolje nego kod dece do 6 meseci.

Tabela 26.
Davanje C-vitamina i D-vitamina dojenčadi 6—12 meseci života

| Ukupno dece | | Dobijali su C-vitamin | | | | Dobijali su D-vitamin | | | |
|-------------|---|-----------------------|---|------|---|-----------------------|---|------|---|
| | | da | | ne | | da | | ne | |
| broj | % | broj | % | broj | % | broj | % | broj | % |
| | | | | | | | | | |

Iz tabele se može konstatovati da 55,4% dojenčadi nije još dobijalo voćne sokove kao nosioce C-vitamina, kao i da 81,6% dojenčadi nije dobijalo riblje ulje ili druge preparate D-vitamina. U poređenju s uzrastom 0—6 meseci mogu se konstatovati razlike u nešto pozitivnijem smislu, ali u poređenju sa potrebama u D-vitaminu i C-vitaminu stanje se ne može smatrati zadovoljavajućim.

Ne ulazeći u detalje ishrane ispitivane dece, smatramo ipak potrebnim — u interesu sticanja prave slike o ovom stanju — da istaknemo nekoliko karakterističnih odgovora anketiranih majki.

Naime, od sve ispitivane dojenčadi (125) još nije dobijalo: meso 107 (85,6%), maslac 77 (61,6%), žumanjak 66 (52,8%), povrće 56 (44,8%) dece.

Kad se ima u vidu da je povrće vrlo važan izvor biljnih proteina i mineralnih soli (naročito kalcijuma), da je žumanjak izvor proteina, masti, mineralnih soli i vitamina, da su jetra, mozak i meso nosioci životinjskih belančevina, mineralnih soli i vitamina, da je maslac glavni nosilac kalorija i izvor liposolubilnih vitamina — tek se onda može dobiti slika deficitarnosti ishrane velikog dela ispitivane dojenčadi u dobu 6—12 meseci. Naime, više od polovine dojenčadi — čije smo majke anketirali — dobija deficitarnu hranu ili u povrću, ili u žumanjku ili maslacu ili u jetri, odnosno mesu. Sa druge strane, prema savremenim shvatanjima većine pedijatara, sve napred navedene namirnice — s izuzetkom mesa — treba već da se daju ili u toku ili krajem prvog polugodišta, dok njih ne dobija velik broj ispitivane dece u toku drugog polugodišta života (6—12 meseci).

Neke karakteristike ishrane dece u 2. i 3. godini života

Još od ranijih ispitivanja u drugim područjima naše Republike poznato nam je da većina majki nije upućena u potrebu davanja tzv. prelazne hrane detetu posle prve godine života. Ova prelazna hrana potrebna je da bi se malo dete sačuvalo od eventualnih poremećaja koje može izazvati davanje hrane odraslog i koju dete u drugoj godini života još ne može uspešno probavljati (Sarvan).

Anketirane majke 113 dece u drugoj godini života dale su sledeće odgovore:

1. 92 deteta (81,4%) dobijaju hranu odraslih svakodnevno,
2. 21 dete (18,6%) dobija hranu odraslih povremeno.

Hrana odraslih nije fiziološka za dete u 2. godini života i zbog namirnica koje ulaze u njen sastav, a još više zbog načina pripremanja, koji je u mnogim našim selima do krajnosti primitivan.

Nema nikakve sumnje da hrana odraslih, ako se daje malom detetu, ne predstavlja njegov glavni izvor ishrane, već samo neku vrstu dopune drugoj hrani. Ali i one male količine hrane odraslih ne mogu biti digestirane, te su dovoljne da ometu pravilnu probavu ostalih sastojaka hrane i da, prema tome, oštete još uvek osetljiv digestivni trakt malog deteta.

Druga karakteristika ishrane ovog uzrasta (2. i 3. godine života), koju takođe poznajemo od ranije, jeste produžavanje ishrane majčinim mlekom, češće kroz celu drugu godinu života. Ovakvim načinom ishrane dete ništa ne dobija, jer majčino mleko ni kvantitativno ni kvalitativno ne može više da zadovolji potrebe ovog uzrasta.

Anketirane majke 245 dece u drugoj i trećoj godini života izjavile su da 102 deteta (42%) još svakodnevno sisaju.

Prolongirano dojenje — nema sumnje — nije fiziološki način ishrane za dete u drugoj, a pogotovo u trećoj godini, i oko njegove celishodnosti su mišljenja podeljena. Mi smatramo da u takvim okolnostima, kad se detetu počinje davati hrana odraslih — bez prelazne ishrane — dopunska ishrana majčinim mlekom, ma koliko da je ona kalorijski minimalna, može delovati protektivno korigujući nefiziološko dejstvo preranog uzimanja hrane odraslih.

**UTICAJ STEPENA OBRAZOVANOSTI, ODNOSNO OPŠTE
I ZDRAVSTVENE KULTURE**

Za procenjivanje nivoa obrazovanosti, kao i kulturnog nivoa stanovništva, pismenost predstavlja jedan od kriterija od koga treba poći u proučavanju ovog pitanja.

Tabela 27.

Nepismenost u pojedinim starosnim grupama u odnosu prema ukupnom stanovništvu (1961)

| | Ukupno | 10—19 | 20—34 | 35—64 | 65 i više |
|--------|--------|-------|-------|-------|-----------|
| B i H | 32,5 | 11,6 | 24,7 | 53,8 | 70,4 |
| M | 16,0 | 5,2 | 7,8 | 31,4 | 57,2 |
| Ž | 47,8 | 18,2 | 41,4 | 72,2 | 80,0 |
| Kakanj | 35,7 | 15,8 | 29,6 | 58,5 | 75,8 |
| M | 18,7 | 5,6 | 10,2 | 38,3 | 69,1 |
| Ž | 52,7 | 26,1 | 49,9 | 77,7 | 81,6 |

Iz tabele se vidi da stanovništvo opštine Kakanj ima veći procenat nepismenih — kako muških, tako i ženskih — u svim starosnim grupama nego stanovništvo SRBiH. Ove su razlike više naglašene kod ženskog nego kod muškog stanovništva. Dok je, na primer, ukupno uzevši, procenat nepismenih muškaraca bio u SRBiH 16,0%, a u opštini Kakanj 35,7% (razlika od 2,7%), dotle je procenat nepismenih žena bio u SRBiH 47,8%, a u opštini Kakanj 75,8% (razlika skoro dva puta veća, 4,9%).

Slične podatke smo dobili prilikom anketiranja žena, majki dojenčadi koju smo izučavali. Među njima je bilo 49% nepismenih i 23% polupismenih (»opismenjenih«). Drugim rečima, 72% anketiranih žena nije bilo sposobno pratiti elementarnu literaturu — prospekte i kratka uputstva — o nezi i ishrani dece, tj. literaturu iz zdravstvenog prosvetavanja. U vezi sa sposobnošću majki da asimiliraju pisana uputstva o nezi i ishrani deteta naša anketa je pokazala da se pisanim uputstvima moglo koristiti samo 9% anketiranih majki.

Još tačniju sliku o stanju pismenosti stanovništva — što ukazuje i na mogućnosti kulturnog uzdizanja — daju podaci o školskoj spremi stanovništva preko 10 godina. Prema statistikama iz 1961. g. 70,2% žena u opštini Kakanj bilo je bez školske spreme, 26,3% sa četiri razreda osnovne škole, a samo 1,9% sa punom osnovnom školom, 0,8% sa školom za kvalifikovane i visokokvalifikovane radnike, 0,6% sa školom za srednji stručni kadar ili sa gimnazijom i 0,2% sa višom i visokom školom. Sve navedene brojke su, više ili manje, ispod proseka u Republici. Razlike su utoliko veće ukoliko se radi o višim stepenima školovanja.

U vezi sa pitanjem uticaja faktora obrazovanosti na zdravstveno stanje deteta pokušali smo utvrditi da li postoji kakva korelacija između smrtnosti dojenčadi i nepismenosti žena u opštinama sa najvišom i sa najnižom smrtnošću dojenčadi. Naime, smatrali smo da je najcelishodnije uzeti u obzir nepismenost žena, jer one, u našim prilikama, imaju sve odgovornosti u vezi s ishranom dojenčadi i male dece.

Tabela 28.

Odnos nepismenosti žena i smrtnosti dojenčadi

| OPŠTINE | SMRT- NOST DOJEN- ČADI U ‰ | NEPI- SME- NOST ŽENA U ‰ | OPŠTINE | SMRT- NOST DOJEN- ČADI U ‰ | NEPI- SME- NOST ŽENA U ‰ |
|----------|--|--------------------------------------|-------------|--|--------------------------------------|
| Jajce | 174,2 | 54,2 | Grude | 53,9 | 49,5 |
| Travnik | 163,0 | 48,9 | Sarajevo C. | 41,2 | 17,5 |
| Velika | | | Ugljevik | 40,6 | 55,7 |
| Kladaša | 168,4 | 61,2 | Vogošća | 38,6 | 25,8 |
| Bugojno | 155,6 | 47,3 | Ilidža | 34,1 | 28,0 |
| Novi | | | Čapljina | 32,7 | 48,9 |
| Travnik | 155,2 | 48,2 | Bosansko | | |
| Cazin | 153,7 | 67,7 | Grahovo | 24,8 | 48,1 |
| Donji | | | Trebinje | 24,2 | 37,7 |
| Vakuf | 149,9 | 59,6 | Bileća | 22,4 | 41,2 |
| Fojnica | 149,9 | 53,4 | Ljubinja | 9,0 | 48,5 |
| Busovača | 146,5 | 58,4 | | | |
| Kotor | | | | | |
| Varoš | 146,0 | 73,3 | | | |

Kao što se može videti iz tabele, među opštinama sa najvećom smrtnošću dojenčadi nalaze se takođe i opštine u kojima su procenti nepismenih žena vrlo visoki i stoje iznad republičkog proseka. Izuzetak čini opština Bugojno, sa neznatno nižim procentom nepismenih žena (47,3%) od republičkog proseka (47,8%), što praktično nimalo ne menja odnose.

Sa druge strane, među opštinama sa najnižom smrtnošću dojenčadi uglavnom se nalaze one opštine u kojima su procenti nepismenih žena ili znatno niži od republičkog proseka (Trebinje 37,7%) ili vrlo blizu republičkom proseku. Postoji samo jedan izuzetak, to je opština Ugljevik, sa relativno visokim procentom nepismenih žena (55,7%).

Izneseni podaci ukazuju na to da u većini slučajeva postoji korelacija između nepismenosti žena i smrtnosti dojenčadi u izučavanim opštinama, uz vrlo retke izuzetke, koji ne slabe vrednosti utvrđenih činjenica.

Ispitujući korelaciju između smrtnosti dojenčadi i nepismenosti žena u ‰ u 10 opština sa najvećom smrtnošću dojenčadi i u 10 opština sa najmanjom smrtnosti dobili smo pozitivnu korelaciju po metodi korelacije-ranga (Spearman) tj. $R_s + 0,4865$; P je manje od 0,05.

Iz navedenog možemo zaključiti da postoji matematičko-statistički pozitivna korelacija između nepismenosti žena i smrtnosti dojenčadi u posmatranim opštinama.

Nekoliko »testova« zdravstvene prosvjećenosti ispitivanih majki

O nivou zdravstvene prosvjećenosti anketiranih majki izvesne indicije mogli smo dobiti na osnovu nekoliko pitanja, kao i odgovora na njih.

Gledanje na uzroke bolesti deteta

U celoj našoj zemlji — ali ne samo u našoj — lekar mora još uvek da ulaže mnogo truda da roditeljima objasni da su skoro sva oboljenja uzrokovana ili infekcijama ili grubim greškama u ishrani i nezi deteta. Zato smo smatrali korisnim da i u tom pogledu dobijemo obaveštenja od anketiranih majki.

Tabela 29.
Kako majke gledaju na uzroke oboljenja

| Ukupno odgovora | | Uzroci bolesti dece | | | | | |
|-----------------|-----|---|------|------------------------------------|------|-----------|-----|
| | | Nazeb, odnosno izbijanje zuba (kod dojenčadi) | | Zaraza, pogreške u vezi s ishranom | | Vradžbine | |
| broj | % | broj | % | broj | % | broj | % |
| 285 | 100 | 225 | 78,8 | 32 | 11,2 | 28 | 9,8 |

U pogledu na postavljeno pitanje dobili smo relativno mali broj odgovora koji su bili upotrebljivi, svega 285. Ipak oni mnogo kažu o zdravstvenoj kulturi ispitivanih majki. Od 285 majki njih 225 (78,8%) pripisuje oboljenja najviše nazebu ili izbijanju zuba (kod dojenčadi). Nije bez interesa istaći da skoro podjednak broj majki oboljenja svoje dece pripisuje zarazi 37 (11,4%) ili vradžbini 28 (9,9%).

Iznošenje deteta na vazduh

Pitanje da li roditelji redovno, ukoliko klimatske prilike dozvoljavaju, iznose svoju dojenčad na vazduh može se takođe uzeti kao merilo njihove zdravstvene prosvjećenosti. Ovom pitanju smo posvetili naročitu pažnju, jer je poznato koliko je kod nas rasprostranjen strah od nazeba, prehlade, propuha i to ne samo zimi nego i leti. O ovom pitanju posebno smo anketirali majke dece do 6 meseci starosti, a posebno majke dece između 6 i 12 meseci starosti.

Tabela 30.
Redovno iznošenje dojenčadi na vazduh

| Ukupno dece | | 0—6 meseci | | | | 6—12 meseci | | | | | |
|-------------|-----|------------|------|------|------|-------------|-----|------|------|----|------|
| | | da | | ne | | da | | ne | | | |
| | | broj | % | broj | % | broj | % | broj | % | | |
| 199 | 100 | 58 | 29,2 | 191 | 70,8 | 125 | 100 | 61 | 48,8 | 64 | 51,2 |

Dovoljno je osvrnuti se samo na dve krajnosti, na broj dojenčadi koja je bila iznošena na vazduh stalno i zimi i ljeti i dojenčad koja nikako nije iznošena. Od ukupno 199 mlade dojenčadi (0—6 meseci) nije redovno bilo iznošeno na vazduh 141, ili 70,8%; sa druge strane, od ukupno 125 starije dojenčadi (6—12 meseci) nisu redovno, prema iskazu majki, iznošena na vazduh 64 dojenčeta, ili 51,2%.

Navedeni podaci dobijaju u značaju tek onda kad se uzme u obzir da stambena kriza svih industrijskih gradova, pa i Kaknja, uslovljava pretrpanost stanova, sa svim štetnim posledicama. Jedna od preventivnih mera za sprečavanje infekcija respiratornog trakta — koje su vrlo česte u navedenim okolnostima — jeste očvršćavanje respiratornih puteva iznošenjem na svež vazduh, i to od prvih meseci posle rođenja.

Postelja izučavane dece

Za procenjivanje stepena zdravstvene prosvetćenosti majki izgledalo nam je od naročitog interesa da dobijemo podatke o tome da li njihova deca imaju svoju zasebnu postelju ili ne. Mada je pitanje detetove vlastite postelje vezano i za standard porodice, ipak nam izgleda da, u pogledu na dojenčad i malu decu, ovo pitanje pretežno treba dovesti u vezu sa stepenom zdravstvene kulture.

Tabela 31.
Postelja izučavane dece

| Dojenčad | | | | | Deca u 2. i 3. godini | | | | |
|-------------|-----------------|------|--------------------|------|-----------------------|----------------------|------|-----------------------|------|
| Ukupno dece | Spava sa majkom | | Ima svoju postelju | | Ukupno dece | Ima zasebnu postelju | | Nema zasebnu postelju | |
| | broj | % | broj | % | | broj | % | broj | % |
| 324 | 96 | 29,6 | 228 | 70,6 | 246 | 35 | 14,3 | 211 | 85,7 |

Kao što tabela pokazuje, 29,6% dece u prvoj godini života spavalo je zajedno sa majkom, tj. bilo bez vlastite postelje. Što se tiče dece u drugoj i trećoj godini, naša anketa je pokazala da 85,7% dece ovog uzrasta nije imalo posebnu postelju. Vrlo je verovatno da se ova deca, čim malo ojačaju, pridružuju drugim ukućanima u pogledu na spavanje. Za ovu našu pretpostavku govori činjenica, ustanovljena takođe anketiranjem 324 majke, u čijim porodicama je bilo ukupno 1 755 ukućana na 442 postelje, što čini jednu postelju na 3,9 ukućana.

Za pedijatra pitanje postelje nije samo pitanje standarda već je to jedno od osnovnih merila higijene dojenčeta i malog deteta. Naime, deca ovih dobnih skupina treba da imaju posebnu postelju od prvog dana posle rođenja, naročito iz epidemioloških razloga, jer je to jedini način da se odvoje od svoje majke, bar noću, čime se donekle zaštićuju od infekcija koje mogu od nje primiti. Ovo naročito važi za dojenčad čija je osetljivost na infekcije najčešća u prvim mesecima posle rođenja.

Kupanje dojenčadi u dobu od 0 do 6 meseci

Jedno od elementarnih pravila higijene dojenčadi jeste redovno, svakodnevno kupanje. Ovo je važno ne samo zbog održavanja čistoće tela, već i zbog očvršćavanja deteta. Pored toga, kupanje utiče stimulativno na apetit, kao i na dubinu sna.

Prema našem shvatanju, i kupanje, odnosno njegova učestalost, predstavlja jedno od merila zdravstvene prosvেćenosti, tj. majčine svesti o važnosti ove higijenske procedure. I u ovom slučaju ne može se negirati da standard života u porodici ima takode značajnu ulogu.

Tabela 32.
Učestalost kupanja dojenčeta

| Ukupno dece 0—6 meseci | Svako- dnevno | | 2—3 puta sedmično | | 4—5—6 puta sedmično | | Mesečno 1—2—3 puta | | Nikako | |
|------------------------------|------------------|------|----------------------|------|------------------------|-----|-----------------------|-----|--------|-----|
| | broj | % | broj | % | broj | % | broj | % | broj | % |
| 196 | 25 | 12,7 | 137 | 69,8 | 15 | 7,6 | 18 | 9,2 | 1 | 0,5 |

Tabela pokazuje da se vrlo mali broj dojenčadi (12,7%) kupa svakodnevno, što je, kao što smo naveli, osnovni zahtev higijene dojenčadi. Najveći broj dojenčadi kupa se 1—2—3 puta sedmično (69,8%). Ostala se kupa 4—5—6 puta sedmično (7,6%). Ne tako mali broj kupa se 1—2—3 puta mesečno (9,2%).

Da ne bi bilo nesporeda u tumačenju odgovora anketiranih majki, treba naglasiti da je naše pitanje bilo precizirano samo na kupanja, tj. na svakodnevno pranje celog tela. Nije bilo reči o tzv. izapiranju dojenčeta, odnosno o lokalnom pranju onih delova tela koji su najviše izloženi nečistoći.

U svakom slučaju, vrlo ograničen broj svakodnevnih kupanja dojenčadi i još manji broj kupanja 4—5—6 puta sedmično ne govore nimalo u prilog tome da je kod anketiranih majki postojala svest o važnosti ove higijenske procedure. U krajnjoj liniji ovo je i ubedljiv dokaz neefikasnosti službe zdravstvenog prosvеćivanja.

Poboljšana ishrana i pošteđa od teškog rada anketiranih žena u toku trudnoće i laktacije

Među pravilima higijene žena za vreme trudnoće i laktacije vrlo važno mesto zauzimaju zahtevi za poboljšanu ishranu — naročito u pogledu na belančevine, mineralne soli i vitamine — kao i za pošteđu trudnih žena i majki-dojilja od teškog rada. Na ovim principima bazira se zakonodavstvo za zaštitu trudnica i dojilja u svim naprednim zemljama, kao i u našoj.

Tabela 33.

Poboljšana ishrana i pošteđa od teškog rada trudnica i dojilja

| Broj anketiranih žena | Poboljšana ishrana | | | | Pošteđa od teškog rada | | | |
|-----------------------|--------------------|----|------|----|------------------------|----|------|----|
| | da | | ne | | da | | ne | |
| | broj | % | broj | % | broj | % | broj | % |
| 324 | 84 | 26 | 240 | 74 | 50 | 15 | 274 | 85 |

I u ovom slučaju smatramo da je problem poboljšane ishrane i pošteđe od teškog rada anketiranih žena, za vreme trudnoće i laktacije, najviše vezan za zdravstvenu prosvetćenost, kao i stepen obrazovanosti njih samih i njihove okoline. Ovim se ne negira da ovaj problem stoji takođe u vezi i s ekonomskim uslovima života, jer, kao što smo već videli, vrlo retko deluje samo jedan faktor spoljne sredine, već se oni najčešće dopunjuju u njihovom pozitivnom ili negativnom delovanju.

Održavanje religioznih postova za vreme trudnoće i dojenja

Održavanje religioznih postova — koji nameću ili poremećaje u ritmu uzimanja hrane ili traže restrikcije u izvesnim namirnicama u ishrani — omogućuje takođe izvestan uvid ne samo u kompletnost ili nekompletnost ishrane trudnica i dojilja već i u njihovu svest o tome da od hrane koju će one uzeti zavisi ishrana ploda i vrednost njihovog vlastitog mleka. Drugim rečima, i u ovom slučaju imamo izvesno merilo za procenjivanje nivoa zdravstvene prosvetćenosti majke.

Tabela 34.

Postovi kod žena raznih nacionalnosti

| Ukupan broj anketiranih žena | Održavanje postova | | | | | | | | | | | |
|------------------------------|--------------------|------|------|------|---------------|----|------|----|---------------|------|------|------|
| | Muslimanke (174) | | | | Hrvatice (95) | | | | Srpkinje (55) | | | |
| | da | | ne | | da | | ne | | da | | ne | |
| | broj | % | broj | % | broj | % | broj | % | broj | % | broj | % |
| 324 | 121 | 69,9 | 53 | 30,1 | 55 | 58 | 40 | 42 | 31 | 55,9 | 24 | 44,1 |

Naša anketa je ustanovila da religiozne postove održava najveći broj žena Muslimanki (68,1%). Hrvatice i Srpkinje održavale su postove u približno jednakim razmerama (58% — 55,9%).

U odnosu na religiozne postove postavlja se pitanje njihove rigoroznosti sprovođenja u pogledu dužine trajanja i stepena restrikcije u oblasti pojedinih važnih namirnica. Nesumnjivo je da će, sa podizanjem opšte zdravstvene kulture naših žena, uticaj postova na način njihove ishrane sve manje dolaziti do izražaja.

ULOGA ZDRAVSTVENE SLUŽBE I NJENE ORGANIZACIJE

Zdravstvena služba može imati veliku ulogu u zaštiti zdravlja dece i majki pod uslovom da njene institucije imaju, na prvom mestu, dovoljno kadrova — i to ne samo lekarskih već i pomoćnih — zatim, da imaju sve funkcionalne jedinice propisane kao optimum za pravilan rad i, najzad, da su i locirane tako da su pristupačne onima kojim treba da služe.

Pošto smo uzeli dete u prvoj godini života kao najosetljivije merilo uticaja svih faktora na čovekovo zdravlje, ispitivali smo da li postoji kakav odnos između broja lekara i visine smrtnosti dojenčadi u nekoliko naših srezova.

Tabela 35.

Odnos broja lekara i stopa smrtnosti dojenčadi u srezovima u 1961. g.

| Opštine | Broj stanovnika | Broj lekara | Broj stanovnika na 1 lekara | Smrtnost dojenčadi u % |
|------------|-----------------|-------------|-----------------------------|------------------------|
| Banja Luka | 262 883 | 109 | 2 411 | 91,5 |
| Livno | 90 587 | 16 | 5 661 | 92,5 |
| Mostar | 302 714 | 112 | 2 703 | 65,6 |
| Prijedor | 250 078 | 39 | 6 412 | 90,6 |
| Tuzla | 324 499 | 218 | 1 442 | 101,3 |
| Zenica | 135 114 | 157 | 861 | 130,6 |
| Kakanj | 38 822 | 9 | 4 313 | 129,9 |

Tabela pokazuje da se nije mogla ustanoviti nikakva korelacija između broja lekara i visine smrtnosti dojenčadi. Na primer, srez Zenica, mada ima na svakog 861 stanovnika po jednog lekara, izdvaja se najvišom smrtnošću dojenčadi između svih drugih prikazanih srezova (—) (130,6‰). Sa druge strane, srez Mostar uz smrtnost dojenčadi od 65,6‰ ima na jednog lekara 2 703 stanovnika, što znači tri puta više nego srez Zenica.

Što se tiče opštine Kakanj, u kojoj je u 1961. god. bilo na 1 lekara 4 313 stanovnika, ona takođe ne daje nikakav argumenat u prilog postojanja korelacije između broja lekara i smrtnosti dojenčadi.

Napred navedeni primeri najbolje ukazuju na to koliko je netačno shvatanje društvenih organa u nekim našim srezovima i opštinama da su sve zdravstvene probleme rešili ako popune najneophodniji broj lekarskih mesta, ne dajući sve drugo što je potrebno za efikasnost rada lekara.

Na prvom mestu, samo lekari ni u kom slučaju ne mogu uspešno rešavati pitanja zdravstvene službe dok se ne osnuju osnovne funkcionalne jedinice pri domovima zdravlja i pri zdravstvenim stanicama. Da bi se dobila jasna slika deficitarnosti ovih ustanova, navodimo da je krajem 1964. g. bilo u SRBiH 40% domova zdravlja bez dispanzera za decu, 53,3% bez školskih dispanzera, 51,1% bez dispanzera za žene i 37,8%

bez patronažne službe. Nije bolje stanje ni u zdravstvenim stanicama, od kojih 43,8% nemaju savetovališta za decu, a 72,6% nemaju patronažnu službu.

Sve ove nedostatke pokazivala je i zdravstvena služba opštine Kakanj, u vreme naših ispitivanja.

Ustanove putem kojih se odvijala celokupna zdravstvena služba u opštini Kakanj u 1961. g. bile su:

1. Antituberkulozni dispanzer, u kojem je 2 puta nedeljno honorarno radio ftiziolog iz Sarajeva;

2. Dečji dispanzer, osnovan tek u jesen 1960. g., u kojem su radili lekari Dečje klinike, na smenu po 1—2 meseca. Posle njihovog odlaska dispanzer je preuzeo lekar opšte prakse;

3. Pribvatnica pri zdravstvenoj stanici;

4. Higijenska stanica;

5. Opšta ambulanta;

6. Opšta ambulanta Rudnika mrkog uglja Ričica.

Sve ustanove su smeštene u mestu Kakanj, s izuzetkom rudarske ambulante u Ričici.

U svim navedenim ustanovama bilo je zaposleno samo 9 lekara, od kojih 4 u opštim ambulantama, 4 u ambulantama rudnika, a 1 u dečjem dispanzeru (stalna služba) i jedan u antituberkuloznom dispanzeru (povremena i honorarna služba).

Sve napred izneseno ide u prilog mišljenju da su faktori koji utiču na zdravlje i na bolest toliko kompleksni i međusobno isprepleteni da se njihovo delovanje može pratiti samo ako se oni sa tog aspekta i posmatraju. Ako se posmatraju svaki za sebe, njihovo se pojedinačno dejstvo može registrovati samo u ekstremnim slučajevima.

UTICAJ EKONOMSKOG STANJA

Uticao ekonomskog faktora na način života i na visinu životnog standarda, a prema tome i na zdravstveno stanje, je nešto što je van diskusije. Sa druge strane, u svim slučajevima ovo nije presudan faktor (Žarković, Gerić i Tomić). Naime, onim što povoljne ekonomske i finansijske mogućnosti mogu dati porodici mnogo se bolje koriste ljudi sa višim stepenom obrazovanosti nego oni sa nižim.

Pošto imamo iskustvo iz ranijih ispitivanja da su žene vrlo slabo obavestene po pitanju prihoda porodice, a naročito muža, to smo nastojali da se informišemo o ekonomsko-finansijskom stanju u ispitivanoj opštini putem dohotka po jednom stanovniku. Naime, od dohotka porodice zavisi umnogome — ali ne sasvim — način života uopšte, opšta i individualna higijena, a naročito ishrana članova porodice.

Mada smo svesni činjenice da stepen privredne razvijenosti opštine — što se ispoljava u dohotku po jednom stanovniku — nije apsolutno merilo uslova koji ukazuju na način života porodice, ipak je to vrlo objektivna pokazatelj da li postoje materijalni uslovi za život po jednom određenom standardu. Pošto uticaj sredine ima utoliko jačih reperkusija na zdravlje deteta ukoliko je dete mlađe, to smo pokušali iznaći da li

postoji kakva korelacija između visine smrtnosti dojenčadi i dohotka po jednom stanovniku u opštini.

Naša poređenja počeli smo s opštinama koje okružuju opštinu Kakanj ili su joj u susjedstvu.

Tabela 36.

Smrtnost dojenčadi u odnosu prema dohotku

| OPŠTINE | Smrtnost dojenčadi u ‰ | Dohodak po 1 stanovniku |
|------------|------------------------|-------------------------|
| Kakanj | 129,9 | 141 000 |
| Vareš | 91,6 | 272 000 |
| Visoko | 93,1 | 108 000 |
| Zenica | 104,4 | 314 000 |
| Zavidovići | 119,1 | 114 000 |

Kao što tabela pokazuje, ne može se utvrditi korelacija između visine smrtnosti dojenčadi i visine dohotka po jednom stanovniku. Naime, opština sa najmanjim dohotkom (Visoko — 108 000 d) ima relativno nisku smrtnost dojenčadi (93,1‰); naprotiv, opština sa najvećim dohotkom (Zenica — 314 000) ima najvišu smrtnost dojenčadi.

Isto se može dokazati ako se usporede opštine sa najvećom smrtnošću dojenčadi, kao i opštine sa najmanjom smrtnošću, sa visinom dohotka po jednom stanovniku.

Tabela 37.

Odnos dohotka po jednom stanovniku i smrtnosti dojenčadi

| OPŠTINE | Smrtnost dojenčadi | Visina dohotka | OPŠTINE | Smrtnost dojenčadi | Visina dohotka |
|----------|--------------------|----------------|----------|--------------------|----------------|
| Jajce | 174,2 | 144 000 | Grude | 43,9 | 80 000 |
| Travnik | 163,0 | 147 000 | Sarajevo | 41,2 | 257 000 |
| Velika | | | Centar | | |
| Kladuša | 164,4 | 39 000 | Ugljevik | 40,6 | 83 000 |
| Bugojno | 155,6 | 195 000 | Vogošća | 38,6 | 449 000 |
| Novi | | | Ilidža | 34,1 | 321 000 |
| Travnik | 155,2 | 251 000 | Čapljina | 32,7 | 127 000 |
| Cazin | 153,7 | 36 000 | Bosansko | | |
| Donji | | | Grahovo | 24,8 | 119 000 |
| Vakuf | 149,9 | 120 000 | Trebinje | 24,2 | 227 000 |
| Fojnica | 149,9 | 130 000 | Bileća | 22,4 | 79 000 |
| Busovača | 146,5 | 72 000 | Ljubinja | 9,8 | 82 000 |
| Kotor | | | | | |
| Varoš | 146,0 | 49 000 | | | |

Kao što se može videti, i u ovom slučaju ne postoji određena korelacija između proseka smrtnosti dojenčadi i proseka nacionalnog dohotka u pojedinim opštinama. Ovo naročito važi za opštine sa najnižom smrtnošću dojenčadi (od 9,8 do 43,9%), među kojima su takođe i opštine sa najnižim nacionalnim dohotkom (Ugljevik 83 000, Bileća 79 000, Ljubinje 82 000). Isto tako, među opštinama sa najvećom smrtnošću dojenčadi nalaze se i opštine sa vrlo visokim dohotkom po stanovniku (Novi Travnik 251 000, Bugojno 195 000).

Upoređujući ponovno 10 opština sa najvećom smrtnošću dojenčadi i 10 sa najnižom smrtnošću, u odnosu na visinu dohotka, mogli smo ustanoviti da je visina dohotka u opštinama sa najvećom smrtnošću niža (prosek 118 300 dinara) nego u opštinama sa najnižom smrtnošću (prosek 182 400 dinara).

DISKUSIJA

Rezultate naših istraživanja, o kojima ćemo diskutovati, nećemo u ovom poglavlju dokumentovati brojkama, pošto su one iznete u odgovarajućim tabelama i tekstovima.

Kao što smo već ranije naveli, na održavanje zdravlja i izazivanje bolesti deteta utiče čitav kompleks faktora, čije je dejstvo međusobno toliko isprepletano da je vrlo teško — a nekad i nemoguće — otkriti onaj faktor čije je dejstvo dominantno. Među faktorima koji mogu uticati na procese u oblasti zdravlja i bolesti dece — naročito u periodu od 0. do 3. godine života, sa najintenzivnijim rastenjem kao i sa najvećim nutritivnim potrebama — smatrali smo potrebnim da u našim ispitivanjima koncentrišemo pažnju na nekoliko najvažnijih:

Uticaj načina ishrane dece u izučavanom životnom periodu

Prilikom proučavanja ovog pitanja analizirali smo posebno ishranu dece od 0 do 6 meseci, a posebno od 6 do 12 meseci, kao i od 12 do 36 meseci života. U prvoj grupi (0—6 meseci) odvojeno je tretirana dojenčad na prirodnoj, a odvojeno na dvovrsnoj, odnosno veštačkoj, ishrani. Naročita je pažnja posvećena sastavu glavnih ingredijenata mleka ispitivanih majki, a taj način ispitivanja, koliko nam je poznato, nije dosada bio primenjivan u našoj zemlji na terenu, već jedino u zatvorenim ustanovama.

Patološke pojave konstatovane kod izučavane dece — na respiratornom i gastrointestinalnom traktu, promene u krvnoj slici, kao i u vrednostima krvnih proteina — u čijoj etiologiji i epidemiologiji imaju udela mnogi biološki i socijalni uticaji možemo, prema našim nalazima, primarno dovesti u vezu sa negativnim uticajem alimentarnog faktora, u čemu najvažniju ulogu ima deficitarnost ishrane u proteinima. Ovo je i patofiziološki objašnjivo kad se ima u vidu da su u izučavanom životnom periodu procesi rastenja i adaptacije na spoljnu sredinu najmarkantniji, usled čega je ova kategorija dece specijalno osetljiva na deficitarnost u građevnim i protektivnim supstancijama. Zbog svega toga, u ovom periodu dete vrlo brzo reaguje kako na kvantitativne, tako i na kvalitativne nedostatke u ishrani, kao i na neadekvatnu korelaciju pojedinih sastojaka hrane.

Naša ispitivanja su pokazala da od nedovoljnog unošenja proteina nije bila pošteđena ni prirodno hranjena dojenčad, pošto ona velikim

delom dobija majčino mleko u kojem smo utvrdili kvantitativne manjkve proteina. Za objašnjenje ove činjenice, kao prvo, nameće se pretpostavka o deficitarnoj ishrani majki-dojlja, što znači da ni one ne unose dovoljno belančevina — pogotovo animalnog porekla — neophodnih kako za vlastite potrebe, tako i za produkciju proteina mleka (tabela br. 19).

Istu pojavu smo konstatovali i kod dvovrsno, odnosno veštački, hranjene dojenčadi u dobnjoj grupi 0—6 meseci. Ona je bila hranjena u znatnom broju slučajeva mlečnim mešavinama sa neadekvatnim razređenjima kravljeg mleka, čime se, pored ostalih sastojaka mleka, smanjuje i količina proteina (tabela br. 23). Slično je i sa decom u dobu 0—12 meseci (tabela br. 25).

Nedovoljnim unošenjem proteina, kao osnovnog materijala za izgradnju antitela, može se objasniti što ne postoji skoro nikakva razlika u kvoti obolelih od respiratornog trakta između dece na prirodnoj i dece na dvovrsnoj, odnosno veštačkoj, ishrani. Isto tako, nismo konstatovali značajne razlike u kvoti obolelih od gastrointestinalnog trakta između dojenčadi na prirodnoj i dojenčadi na dvovrsnoj, odnosno veštačkoj, ishrani, jer je u osnovi ishrana i jedne i druge bila neadekvatna (tabela br. 6).

Pored deficitarnosti proteina, i u majčinom i u kravljem mleku, ustanovili smo nedostatak drugih izvora proteina, kao mesa, žumanjka i povrća.

Mleko ispitivanih majki pokazivalo je znatne deficitarnosti u sadržaju A-vitamina i C-vitamina (tabela 21. i 22). Sa druge strane, i kravlje mleko, usled jake razređenosti, postalo je deficitarno u ovim vitaminima. Uz ovo treba istaći da smo putem anketiranja majki utvrdili da ogromna većina izučavane dece ne dobija C-vitamin i D--vitamin, u cilju profilakse, ni iz njihovih prirodnih izvora (voćni sokovi, maslac, žumanjak), ni u obliku farmaceutskih preparata (tabela br. 24).

Nismo imali dovoljno argumenata da uzmemo u obzir, kao dokaz nedostatka unošenja kalorijskih sastojaka, deficitarnosti konstatovane u sadržaju lipida u mleku majki-dojlja, mada su ove deficitarnosti postojale u više od jedne trećine slučajeva (tabela br. 20). One se, do izvesne mere, mogu nadoknaditi ugljenim hidratima, što nije slučaj sa protidima, koji se ničim ne daju nadomestiti. Pored toga, količine mlečne masti mogu pokazivati i u fiziološkim granicama tolike varijabilnosti da nije jednostavno odrediti granične normalne vrednosti. Ističemo, međutim, da deficitarnost u lipidima povlači za sobom smanjene vrednosti važnih liposolubilnih vitamina A i D.

U drugoj i trećoj godini života smanjuje se mogućnost da dete uzima deficitarnu hranu u onom smislu kao što je to bio slučaj u prvoj godini života, pošto je ishrana majčinim mlekom, ukoliko još postoji, više-manje simbolična. Uz ovo, mlečne mešavine, osim ekstremnih slučajeva, nisu toliko razređene vodom kao ranije. U ovom životnom periodu, već u drugoj godini života, deca dobijaju hranu odraslih bez tzv. prelazne hrane između sistema ishrane dojenčeta i odraslog čoveka, što znatno povećava mogućnosti gastrointestinalnih poremećaja. Ovo se kod ispitivane dece pokazuje u malim razlikama između frekvencije oboljenja digestivnog trakta kod dojenčadi u dobu 0—12 meseci i kod dece u drugoj i trećoj godini života (tabele br. 7 i br. 8). Pod normalnim uslovima

ishrane, poremećaji ishrane i probave znatno se smanjuju u drugoj, a postaju vrlo retki u trećoj godini života.

U pogledu na promene u krvnoj slici, naše analize su pokazale da normalne vrednosti eritrocita ima minimalan broj dojenčadi, dok je velik broj imao vrednosti crvenih krvnih zrnaca koje ukazuju na razne stepene anemija (tabele br. 11 i br. 13).

Slično je stanje konstatovano i prilikom određivanja vrednosti hemoglobina (tabele br. 12 i 14).

Analize ukupnih krvnih proteina pokazuju u najvećem broju slučajeva vrednosti ispod srednjih prosečnih (tabela br. 15).

Sve napred izloženo ukazuje na podudarnost između konstatovanih patoloških stanja i deficitarnosti u proteinima, kao i u A-vitaminu i C-vitaminu, u mleku ispitivanih majki, uz utvrđene nedostatke prvenstveno animalnih, ali i biljnih, proteina u hrani.

Uticao stepena obrazovanosti, odnosno opšte i zdravstvene kulture

Za procenjivanje ovog faktora pošli smo od jednostavnog merila, od statistika o pismenosti, kao i o školskoj spremi, stanovništva — naročito ženskog — u opštini Kakanj. Pokušali smo zatim ustanoviti da li postoji kakva korelacija između kvote nepismenih žena i smrtnosti dojenčadi. Uz to smo se služili i nekim testovima nivoa zdravstvene prosvetljenosti ispitivanih majki: kako gledaju na uzroke oboljenja (tabela br. 29), da li iznose dojenče redovno na vazduh (tabela br. 30), da li dojenčad ima zasebnu postelju (tabela br. 31), da li dojenčad kupaju svakodnevno (tabela br. 32), da li majke imaju poboljšanu ishranu i poštedu od teškog rada u toku trudnoće i dojenja (tabela br. 33) i da li majke održavaju religiozne postove za vreme trudnoće i dojenja (tabela br. 34). Značaj navedenih testova iznesen je u odgovarajućim tekstovima i tabelama.

U pogledu na školsku spremu, ogromna većina žena bila je bez nje, a neverovatno mali broj sa punom osnovnom školom. Ovi statistički podaci se potpuno podudaraju s odgovorima dobijenim od samih majki u pogledu na njihove sposobnosti da se koriste pisanim uputstvima iz dečje higijene.

Što se tiče korelacije između kvote nepismenih majki i smrtnosti dojenčadi, u opštinama sa najvišom i najnižom smrtnošću dojenčadi, mogli smo ustanoviti da ova korelacija postoji, uz vrlo retke izuzetke, o kojima je bilo reči u ranijem tekstu (tabela br. 28).

U pogledu na opštinu Kakanj, u kojoj je u 1961. g. smrtnost dojenčadi bila srednje visoka za naše kriterije (129,9%), kvota nepismenih žena je takođe bila za naše kriterije srednje visoka (52,7%), ali ipak 4,9% viša od republičkog proseka (47,8%). Drugim rečima, i u ovom slučaju može se reći da je ustanovljena izvesna korelacija između smrtnosti dojenčadi i kvote nepismenosti žena. Ovo istovremeno govori o značajnoj ulozi faktora obrazovanosti — vezanog za ostale faktore — u nastajanju patoloških pojava konstatovanih kod izučavane dece.

Uticao zdravstvene službe i stepena njenog razvitka

Izgledalo nam je sasvim opravdano da i u ovom slučaju ispitamo da li postoji korelacija između smrtnosti dojenčadi — kao jednog od objektivnih testova efikasnosti zdravstvene zaštite dece — i broja lekara u opštini Kakanj.

Naša ispitivanja su pokazala da nije mogla biti ustanovljena korelacija između broja lekara, u odnosu prema broju stanovnika, i smrtnosti dojenčadi (tabela br. 35). Međutim, broj lekara u jednoj opštini nikako ne može biti garancija efikasnosti njene zdravstvene službe. Da bi rad lekara bio efikasan, potrebne su neophodne funkcionalne jedinice zdravstvene zaštite majki i dece. Te su jedinice: savetovališta za žene i dojenčad, dečji i školski dispanzeri, kao i neophodni pomoćni kadrovi i odgovarajuća oprema.

U vreme ispitivanja opština Kakanj, sa svojih 38 822 stanovnika, nije imala nijedno savetovalište za žene i decu, nijedan dispanzer za predškolsku decu. Ovo je razlog neefikasnosti zdravstvene zaštite dece i pored toga što je broj lekara — u poređenju sa nekim drugim opštinama u Republici — bio relativno zadovoljavajući (9 stalnih lekara opšte prakse s punim radnim vremenom i 1 honorarni specijalista koji je povremeno dolazio).

Prema svemu izloženom ne može se negirati negativna uloga nerazvijene službe zdravstvene zaštite i pored toga što se nije mogla statistički ustanoviti korelacija između smrtnosti dojenčadi i broja lekara u opštini.

Uticao ekonomskog stanja opštine, odnosno porodice

Postoje nesumnjivi dokazi da ekonomsko stanje zemlje, odnosno porodice, može imati pozitivan ili negativan uticaj na smrtnost dojenčadi i male dece. Za procenjivanje uticaja ovog faktora pokušali smo ustanoviti odnos između dohotka po jednom stanovniku i smrtnosti dojenčadi. Poređenja smo vršili između opština sa najvećom i najmanjom smrtnošću dojenčadi u odnosu prema dohotku po jednom stanovniku u odgovarajućim opštinama. Usporedili smo takode smrtnost dojenčadi u odnosu prema dohotku u opštini Kakanj i u okolnim opštinama koje je okružuju.

Poređenja između smrtnosti dojenčadi i dohotka po stanovniku u opštini Kakanj i u okolnim opštinama, koje pokazuju dosta različit nivo smrtnosti dojenčadi kao i različitu visinu dohotka po stanovniku, takode nisu pokazala da postoji korelacija koju smo tražili (tabela br. 36).

Takode se nije mogla ustanoviti određena statistička korelacija između smrtnosti dojenčadi u opštinama sa najnižom i sa najvišom smrtnošću i proseka dohotka po jednom stanovniku u SRBiH. Ovo naročito važi za opštine sa najnižom smrtnošću dojenčadi, među kojima se nalaze takode i opštine sa najnižim dohotkom. Isto tako, među opštinama sa najvišom smrtnošću dojenčadi nalaze se i opštine sa vrlo visokim dohotkom po stanovniku (tabela br. 37).

Negativan rezultat ovih ispitivanja nimalo ne umanjuje značaj ekonomskog faktora u kretanju smrtnosti ljudi uopšte, a pogotovu dojenčadi i male dece. Naime, naši nalazi ukazuju na činjenicu da podatak o dohotku po jednom stanovniku, mada govori o stepenu privredne razvijenosti opština, uzet izolovano, ima dosta ograničenu analitičku vrednost. Sa druge strane, nepostojanje korelacije između smrtnosti dojenčadi i dohotka po stanovniku znači da se u pitanjima zdravlja i bolesti dece radi o mnogo složenijim odnosima, koji se ne mogu jednostrano meriti uspoređivanjem visine dohotka i visine smrtnosti dojenčadi. Zato se i ovaj faktor, ekonomsko stanje u opštini ili porodici, može pravilno ocenjivati samo u kompleksu svih ostalih faktora koje smo do sada analizirali.

ZAKLJUČAK

Naši zaključci baziraju na lekarskim pregledima 570 dece u prve tri godine života izvršenim u toku jedne godine na osnovi detaljnih i specificiranih anketnih listova. Pregledi su vršeni u dečjem dispanzeru u mestu Kakanj, koji je organizovala Dečja klinika u Sarajevu specijalno za ova ispitivanja, uz predusretljivost nadležnih organa Opštine. Pored lekarskih pregleda, vršene su hemijske analize najglavnijih ingredijenata mleka majki dojenčadi (proteina, lipida, A-vitamina i C-vitamina), kao i hematološki pregledi (krvna slika, ukupni krvni proteini i njihove frakcije) dece i majki.

Analize faktora koji mogu uticati na zdravlje i bolest proučavane dece ukazuju na to da se oni ne mogu izolovano evaluirati, jer čitav kompleks uticaja odlučuje o održavanju zdravlja i nastajanju bolesti. Razne komponente kompleksa izučavanih faktora često deluju po zakonu cirkulusa viciozusa, a ti faktori izazivaju eventualno negativno dejstvo jedan na drugi. Naime, mali lični dohodak smanjuje mogućnost pravilne ishrane majki-dojilja, a ovo opet može doprineti deficitarnosti njenog mleka, što na kraju utiče i na ishranu i na zdravstveno stanje dojenčeta. Sa druge strane, izvestan nivo opšte i zdravstvene kulture žena pomaže im da se racionalnije koriste i manjim dohotkom; ovo opet povećava mogućnosti bolje ishrane majki-dojilja, čime se smanjuje rizik da njihovo mleko, kao osnovna hrana mladog dojenčeta, postane deficitarno.

Ako bismo ipak hteli utvrditi izvestan prioritet u delovanju izučavanih faktora, rezultati naših ispitivanja dozvoljavaju zaključak da je alimentarni faktor, prvenstveno ishrana deficitarna u proteinima, imao najizrazitije delovanje, ako ne i dominantno. U pogledu na uticaj ostalih izučavanih faktora, naša ispitivanja pokazuju da obrazovanost, odnosno opšta i zdravstvena kultura, najviše dolazi do izražaja. Ovim konstatacijama ne umanjuje se vrednost drugih izučavanih faktora.

Iz navedenih konstatacija nameće se takođe zaključak da i preventivne mere protiv utvrđenih deficitarnosti i patoloških stanja ne treba da budu upravljene samo prema jednom od iznesenih faktora već moraju delovati kompleksno, u širokim razmerama, vodeći računa o dominantnom uticaju određenog faktora, ukoliko se uspelo da se ovaj diferencira.

Rezultati naših ispitivanja što se tiče uloge alimentarnog faktora — a naročito kvalitativnih deficitarnosti u mleku izučavanih majki — ukazuju na potrebu da se slična istraživanja ponove.

MILIVOJE SARVAN and COLLABORATORS

A STUDY OF FACTORS AFFECTING INFANTILE HEALTH WITH SPECIAL REFERENCE TO THE OCCURRENCE OF EXTREMELY SERIOUS FORMS OF DISEASES IN THE MINING AREA OF KAKANJ

SUMMARY

To avoid repetition, the results obtained are here presented briefly, the explanation being contained in the full text of the paper.

Sample

570 children were divided into the following groups:

1. 199 sucklings, up to six months old (123 of whom were breast-fed, and 76 bottle-fed),
2. 125 sucklings, 6—12 months old,
3. 246 children, 2 and 3 years old.

Some characteristics of the diseases occurring mainly in early childhood.

No significant difference was found between breast-fed (43 p. c.) and bottle-fed sucklings (46 p. c.) as regards the frequency of the diseases of the respiratory tract.

There was also not much difference between breast-fed (26 p. c.) and bottle-fed sucklings (30 p. c.) regarding the diseases of digestive tract.

A great increase in the frequency of the digestive tract diseases was observed in 6—12 month-old sucklings, which was associated with unfavourable circumstances of food hygiene as compared with the sucklings up to six months old.

The frequency of the diseases was still high of both the respiratory (41 p. c.) and digestive tract (39 p. c. in 2 and 3 year-old children. The latter phenomenon is typical of inhabited places with a high rate of children's mortality and where food hygiene conditions are unfavourable.

As regards the clinical picture of the diseases studied (light or serious forms), the greatest number of serious cases both of respiratory (48,8 p. c.) and digestive tract (43,4 p. c.) was found in 6—12 month-old babies, while almost the same frequency rate was found in infants up to six months old (35,2 p. c. of respiratory and 36,3 p. c. of digestive tract) and 12—16 months olds (35,6 p. c. of respiratory and 41,7 p. c. of digestive tract).

6—12 month-old sucklings are most heavily affected by the diseases not only in respect of the high frequency rate but also in regard of the malignity of the diseases.

Erythrocytes, hemoglobin, whole proteins and gamma globulins of blood.

Only 5,1 p. c. of the sucklings had normal values of erythrocytes and only 5,6 p. c. had normal hemoglobin. The other values of erythrocytes and hemoglobin point to a lower or higher degree of anemia.

Only 2,4 p. c. of 2 and 3 year-old children had normal values of erythrocytes and hemoglobin, while in others anemia of various degree was found.

The whole blood proteins were mostly reduced in 3—6 month-olds (29,8 p. c.), then in 7—11 month-olds (14,9 p. c.) and finally in 12—36 month-old children (6,4 p. c.).

The values of gamma globulins were correlated to the process of infection rate: they were highest in 6—11 month-olds (44,7 p. c.), then in 12—36 month olds (21,3 p. c.) and finally in 3—4 month-old children (14,7 p. c.).

The symptoms of rachitis were found in 53,2 p. c. of up to six-month olds (47,3 p. c. of them were breast-fed and 52,5 p. c. were bottle-fed), and in 62,4 p. c. of 6—12 month-old sucklings.

Proteins, lipids, and vitamins (A and C) in the milk of mothers of sucklings studied.

Protein values were below the lower limit of the mean (0,5—1,2 gr⁰/o) in 68,1 p. c. of the milk samples investigated, while in 31,7 p. c. either they were in optimal limits or above them (over 1,2 gr⁰/o).

Lipid values were below the lower limit of the mean (under 3 gr⁰/o) in 38 p. c. of the milk samples, while optimal values were found in 61,8 p. c. (over 3 gr⁰/o).

The content of vitamin A was below the mean (150 U⁰/o) in 57,9 p. c. and of vitamin C (3,5 mg⁰/o) in 64,3 p. c.

Dilution of milk mixture in the first year of life.

76,3 p. c. of all bottle-fed babies and those who had combined feeding (up to six months old) were given milk mixture inadequately diluted (50% cow milk and 50% water), while 39,6 of the additionally fed babies (6—12 month-old) were also given inadequately diluted milk mixture (10% cow milk and 50% water).

The administration of vitamins C and D in the first year of life.

92,1 p. c. of the babies up to six months old were given no vitamin C (synthetic or natural), while 90,8 p. c. were given no vitamin D. 55,4 p. c. and 81,6 p. c. of 6—12 month-old sucklings were given no vitamin C or vitamin D.

Other defficiencies in feeding of sucklings and infants studied.

61,6 p. c., 62,8 p. c. and 44,8 p. c. of 6—12 month-old sucklings were given no butter, yolk, and vegetables respectively.

81,4 p. c. of 2 year-old infants were given adult's food every day and 18,6 p. c. of them only occasionally.

42 p. c. of all 2 and 3 year-old infants continued to be fed with mother's milk in addition to the other food.

Education and knowledge about health of young mothers.

49 p. c. of all young mothers were illiterate (the illiteracy average of women in the district of Kakanj in 1961 was 52,7 p. c.) and 23 p. c. were half-literate. In fact, only 9 p. c. of the mothers could make use of written instructions about nursing and feeding of babies.

A correlation could be established between mortality of babies and the degree of illiteracy of women in the districts with the greatest mortality and those with the lowest mortality.

As regards the extent of education and knowledge about health of the mothers, we obtained much more reliable information from the following data:

a) 11,2 p. c. of the mothers thought that the diseases studied were due to infection and mistakes in feeding and that other diseases could be ascribed to influenza (78,8 p. c.) or magic (9,8 p. c.).

b) The mothers take out in open air their up to six month-old (29,2 p. c.) and 6—12 month-old babies (48,8 p. c.).

c) 29,6 p. c. of the sucklings and 85,7 p. c. of 2 and 3 year-old infants had no separate beds.

d) Only 12,7 p. c. of the mothers bathed their babies every day, but most of them (69,8 p. c.) only 2 or 3 times a week.

e) Only 26 p. c. of the mothers were on special improved diet during pregnancy and lactation, while 15 p. c. of them were freed from hard work.

f) 69,9 p. c. of muslim women, 58 p. c. of catholic women, and 55,9 p. c. of women-members of the Greek-orthodox church observed the religious obligation of fasting during the pregnancy and lactation.

Organization of health service and mortality of babies.

We could not find a correlation between mortality of babies and the number of inhabitants per physician neither in the district of Kakanj nor elsewhere. This fact goes to show that the number of physicians is not so important for the efficiency of health service, but rather the out-patients' departments and consulting offices; there was none to be found in the district of Kakanj at the time.

Per capita income and infantile mortality.

A correlation between per capita income and infantile mortality could not be set up. This could not be done either by comparing the district of Kakanj with neighboring areas or by comparing the areas of the highest mortality with those having the lowest mortality rate.

From these facts a conclusion may be drawn that the various factors affecting infantile health and diseases are not so important if analysed per se. However, by comparing their individual bearings it would be possible, in many cases, to establish which one of them is dominant in each particular case.

LITERATURA

1. Bulgarelli, R.: L'alimentation du nourrisson, hier et aujourd'hui *Gazetta Sanitaria*, № 6, Novembre—Decembre, 1963.
2. Čupić, V.: Inaparentne distrofije odojčadi, *Medicin. glasnik*, 7, 1954.
3. Deem, E.: *Amer. Journ. Dis. Child.* 31, 53, 1931.
4. De Lucca, R.: *Rivista di Clin. Ped.*, 1954, 5, 461.
5. Ellis, R.: *Disease in infancy and Childhood*, London, 1963.
6. Gerić, J. i Tomić, V.: *Socijalna medicina*, *Bibl. Republ. zavoda za zdravstvenu zaštitu*, br. 26, Beograd, 1965.
7. Hitzig, W.: *Helv. Med. Acta*, 26, 5, 1959.
8. Ingalis, T.: *Am. Journ. Dis. Childr.*, 1938, 56, 1 011.
9. Jelliffe, D.: *Brit. Med. Journ.* 1953, XI, 22, 1 131.
10. Müller, H.: *Krankheiten des Kindesalters*, München—Berlin, 1963.
11. Radovanović, M.: Stanje ishrane i ishranjenosti stanovništva kod nas, *Medicin. arhiv*, g. XVII, br. 4, 1963.

12. Ružičić, U.: Fiziologija ishrane odojčeta, Med. knjiga, Beograd, 1965.
13. Sarvan, M.: Ishrana odojčadi i male dece u našoj zemlji i njeni pozitivni i negativni rezultati, Med. knjiga, Beograd, 1953.
14. Žarković, G., Radovanović, M., Levi, M., Miladinović, D.: Upliv socijalnih faktora na dečju smrtnost, Naučno društvo SRBiH, Radovi XXI Odeljenja medicinskih nauka, knji. 9, 1963.
15. * * * : Statistički pregled za opštine SRBiH, Zavod za statistiku SRBiH, 1963, br. 1—12.



SRETEN BOŠKOVIĆ

RASPROSTRANJENOST KRVNIH GRUPA ABO-SISTEMA KOD STANOVNIŠTVA BOSNE I HERCEGOVINE

(Primljeno na sjednici Odjeljenja medicinskih nauka održanoj 12. I 1966. g.)

Podaci za ovu analizu prikupljeni su između 1955. i zaključno 1963. godine. Oni obuhvataju čitavu teritoriju Bosne i Hercegovine, a grupisani su oko sreskih centara ili većih naselja zbog toga što se krv prikuplja gotovo isključivo u tim mjestima i njihovoj bližoj i daljoj okolini. O rasprostranjenosti krvnih grupa ABO-sistema postoji dosta publikacija u domaćoj i stranoj literaturi (1, 2, 3, 4, 5, 6, 7). Ali ovi podaci dobijeni su iz jednog malog uzorka analiza, a naročito podaci za Bosnu i Hercegovinu, tako da se ne mogu smatrati reprezentativnim. Podaci koje iznosimo ovdje znatno se razlikuju od do sada objavljenih. Velike razlike postoje između pojedinih krajeva Bosne i Hercegovine, a takođe i u odnosu Bosne i Hercegovine prema drugim republikama. Osim toga, podatke o raspodjeli krvnih grupa u jednoj populaciji treba stalno dopunjavati i na taj način korigovati. Tom cilju posvećen je i ovaj naš rad.

METODE RADA

Podatke smo uzimali iz naših protokola za evidenciju krvnih grupa u Odjeljenju za imunologiju i krvne grupe našeg Zavoda. Nakon uzimanja krvi na terenu, terenske mobilne ekipe upućivale su krv u Zavod i u spomenutom Odjeljenju krvne grupe kontrolisane su u epruveti u svim bocama krvi. Podacima iz polugodišnjih i godišnjih izvještaja stanica i kabineta, iako smo ih imali na raspolaganju, nismo se koristili zbog toga što su se u periodu od 1955. do 1957. godine u unutrašnjosti naše Republike još uvijek određivale krvne grupe samo na pločici. U našem radu služili smo se metodom 7 epruveta po Beth—Vincentu. Test-serumi za ovaj rad spravljani su u našem Zavodu. Ovim radom obuhvaćeno je 54 677 osoba. Posebno su izdvojeni podaci za sreske centre i veća naselja koja predstavljaju administrativno-teritorijalne, a donekle etničko-geografske jedinice. Ovo smo uradili radi analize homogenosti podataka u pojedinim naseljima. Dobijene podatke statistički smo obradili po metodi

Kolmogorov—Smirnova i Pearsona. Frekvenciju gena ABO-sistema izračunali smo po Bernsteinovoj formuli, s Dobson—Ikinovom modifikacijom. Uspoređivanje podataka za pojedina naselja u Bosni i Hercegovini, kao i uspoređivanje podataka za Republiku sa podacima za druge republike, obavili smo ispitivanjem homogenosti po metodi χ^2 , tražeći na taj način signifikantne razlike.

Tabelarni pregled dobijenih rezultata:

Tabela 1.
*Raspodjela fenotipa krvnih grupa ABO-sistema u BiH
po administrativno-teritorijalnim jedinicama*

| SREZOVI | UKUPAN BROJ | Krvne grupe u % | | | | | | | |
|------------|----------------|-----------------|-------|-------|-------|-------|------|--------|-------|
| | | A | % | B | % | AB | % | O | % |
| Sarajevo | 38 228 | 16 203 | 42,38 | 5 224 | 13,67 | 2 791 | 7,30 | 14 010 | 36,65 |
| Mostar | 1 420 | 600 | 42,25 | 225 | 15,84 | 84 | 5,92 | 511 | 35,99 |
| Tuzla | 3 933 | 1 572 | 39,97 | 653 | 16,60 | 301 | 7,65 | 1 407 | 35,78 |
| Doboj | 4 778 | 2 132 | 44,62 | 590 | 12,35 | 318 | 6,66 | 1 738 | 36,37 |
| Bihać | 2 110 | 890 | 42,18 | 430 | 20,38 | 170 | 8,06 | 620 | 29,38 |
| Banja Luka | 4 208 | 1 680 | 39,92 | 717 | 17,04 | 314 | 7,46 | 1 497 | 35,58 |
| UKUPNO | 54 677 | 23 077 | 42,20 | 7 839 | 14,34 | 3 978 | 7,28 | 19 783 | 36,18 |

Tabela 2.
*Raspodjela fenotipa krvnih grupa ABO-sistema u Jugoslaviji
po republikama*

| REPUBLIKE | Krvne grupe u % | | | |
|------------|-----------------|-------|------|-------|
| | A % | B % | AB % | O % |
| BiH | 42,20 | 14,34 | 7,28 | 36,18 |
| Crna Gora | 45,7 | 13,6 | 5,5 | 35,2 |
| Hrvatska | 41,08 | 17,60 | 6,72 | 34,60 |
| Slovenija | 43,55 | 15,70 | 5,44 | 35,31 |
| Srbija | 43,02 | 16,73 | 6,98 | 33,26 |
| Kosmet | 38,09 | 14,33 | 7,42 | 41,52 |
| Makedonija | 40,59 | 18,64 | 7,42 | 33,33 |

Služeći se Dobson—Ikinovom formulom i jednačinom iz područja genetike ABO-sistema (7, 10), želimo da saznamo frekvenciju ne samo fenotipa nego i gena ABO. U slučaju ABO-sistema je već davno ustaljeno da slova ABO služe kao simbol i fenotipa i gena.



Slika 1.



Slika 2.



Prilikom izučavanja frekvencije gena ABO-sistema moramo se služiti drugim simbolima, različitim od onih koji karakterišu fenotip, upotrebljavajući umjesto slova ABO, simbole P, Q i R.

Prema Bernsteinovoj hipotezi (78,9), fenotip ABO se sastoji od gena:

- O = OO,
- A = AA + AO,
- B = BB + BO,
- AB = AB.

Ako se poslužimo Dobson—Ikinovom jednačinom za dobijanje frekvencije gena P, Q i R iz podataka za fenotip ABO, dobićemo slijedeće formule:

$$\begin{aligned} O &= r^2 & r &= \sqrt{O}, \\ A &= p^2 + 2pr, \\ B &= q^2 + 2qr, \\ AB &= 2pq, \\ A + O &= p^2 + 2pr + q^2, \\ P + r &= \sqrt{A + O}, \\ P &= \sqrt{A + O} - \sqrt{O}. \end{aligned}$$

Slično:

$$\begin{aligned} q &= \sqrt{B + O} - \sqrt{O}, \\ p + q + r &= 1. \end{aligned}$$

Iz ovih formula možemo približno odrediti frekvenciju gena P, Q i R, računajući na njihovo međusobno udruživanje u slučaju nasljeđivanja u fenotipu ABO-sistema. Ova formula je najpogodnija da, na osnovu podataka o fenotipu krvnih grupa ABO-sistema, vidimo koliko pojedini geni učestvuju u jednoj populaciji.

Tabela 3.
Raspodjela gena P, Q i R krvnih grupa ABO-sistema u BiH po administrativnim jedinicama

| SREZOVI | Frekvencija gena u % | | |
|------------|----------------------|------|------|
| | P % | Q % | R % |
| Sarajevo | 28,3 | 10,9 | 60,8 |
| Mostar | 28,3 | 12,1 | 60,0 |
| Tuzla | 27,4 | 12,6 | 60,0 |
| Doboj | 30,0 | 10,0 | 60,0 |
| Bihać | 30,04 | 16,2 | 53,8 |
| Banja Luka | 27,5 | 12,8 | 60,0 |
| UKUPNO | 28,8 | 11,2 | 60,0 |

Tabela 4.
Raspodjela gena P, Q i R krvnih grupa ABO-sistema u Jugoslaviji po republikama

| REPUBLIKE | Frekvencija gena u % | | |
|------------|----------------------|-------|-------|
| | P % | Q % | R % |
| BiH | 28,38 | 11,47 | 60,15 |
| Crna Gora | 30,61 | 10,06 | 59,33 |
| Hrvatska | 28,17 | 13,01 | 58,82 |
| Slovenija | 29,38 | 11,20 | 59,42 |
| Srbija | 29,67 | 12,66 | 57,67 |
| Kosmet | 24,78 | 10,78 | 64,44 |
| Makedonija | 33,79 | 23,04 | 43,17 |



Slika 3.



Slika 4.



DISKUSIJA

Na osnovu obimnih podataka o procentu krvnih grupa na području BiH, statističkom obradom homogenosti po metodi χ^2 , uočavamo da postoje razlike u frekvenciji fenotipa i genotipa krvnih grupa ABO-sistema između stanovnika Bosne i Hercegovine i stanovnika ostalih republika. Ovdje želimo napomenuti da nismo ova poređenja mogli obaviti za Srbiju i Kosovsko-Metohijsku Oblast zbog netačno utvrđenih podataka navedenih u literaturi (1). Takođe uočavamo da područje bihačkog sreza i Bosanske krajine pokazuje po metodi χ^2 , na nivou povjerenja $P < 0,0001$ ($\chi^2 = 112$, broj stepena slobode 18) visoko signifikantne razlike u frekvenciji gena u odnosu prema ostalim krajevima Bosne i Hercegovine, koji pokazuju

međusobno izvjesnu homogenost. Ova signifikantnost se može objasniti bliskim plemenskim vezama, kao i geografskim položajem, koji uslovljava slabiju migraciju i komunikativnost ovog područja.

Analizirajući ove podatke imali smo mogućnosti da uspoređujemo krvne grupe u jednoj grupi stanovništva istovjetne vjerske pripadnosti, ali uspoređujući je sa drugom grupom vjerske pripadnosti nismo mogli dokazati signifikantne razlike. Signifikantne razlike u frekvenciji fenotipa i genotipa između stanovnika Bosne i Hercegovine i stanovnika ostalih republika ne iznenađuju. Naprotiv, antropomorfološke i mozološke karakteristike autohtonih stanovnika Bosne i Hercegovine ukazuju na izvjesne razlike u odnosu prema drugim krajevima naše zemlje, pa je i očekivati različitu frekvenciju njihovih gena. Nismo mogli uočiti da je u onim područjima Bosne i Hercegovine koja graniče sa susjednim republikama frekvencija fenotipa i genotipa sličnija graničnim područjima ovih republika. Samo analizom veće grupe stanovništva moguće je dobiti signifikantne razlike i postaviti hipoteze za ove razlike. Praćenjem promjene varijeteta gena u dužem vremenskom periodu moguće je u jednoj posebnoj studiji pratiti razlike u kretanju frekvencije gena u nekoj populaciji.

ZAKLJUČAK

Analizom krvnih grupa ABO-sistema stanovnika Bosne i Hercegovine i statističkom obradom po Pearsonu i Kolmogorov—Smirnovu, na osnovu signifikantne razlike u frekvenciji fenotipa i genotipa ABO-sistema, uočavaju se razlike između pojava koje su karakteristične i interesantne za genetsku studiju o populaciji našeg stanovništva. Postoji signifikantna razlika u frekvenciji fenotipa i genotipa ABO-sistema između stanovnika Bosne i Hercegovine i stanovnika ostalih republika naše zemlje. Takođe je dokazana signifikantna razlika u frekvenciji fenotipa i genotipa ABO-sistema između stanovnika bihaćkog područja i stanovnika ostalih područja Bosne i Hercegovine. Ova područja pokazuju homogenost u frekvenciji fenotipa i genotipa ABO-sistema. Nije se mogla dokazati signifikantna razlika u frekvenciji fenotipa i genotipa između grupa stanovništva raznih vjeroispovijesti. Ovaj rad temelji se na ispitivanju krvnih grupa kod 54 677 osoba.

SRETEN BOŠKOVIĆ

THE EXTENT OF THE ABO BLOOD GROUPS AT THE POPULATION OF BOSNIA AND HERZEGOVINA

SUMMARY

With the analysis of the ABO system blood groups of the population of Bosnia and Herzegovina and with the statistical elaboration according to Pearson and Kolmogorov—Smirnov, because of the significant diffe-

rences in the frequency of the genotypes and the phenotypes of the ABO system, we notice the differences of the appearances which are characteristic and interesting for the genetic study about the population of our inhabitants.

There is the significant difference in the frequency of the genotypes and the phenotypes of the ABO system between the inhabitants of Bosnia and Herzegovina and the other republics of our country. Also is proved the significant difference in the frequency of the genotypes and the phenotypes of the ABO system, between the inhabitants of the Bihać district and the other districts of Bosnia and Herzegovina. These districts show the homogeneity in the frequency of the phenotypes and the genotypes of the ABO system. It was not possible to prove the significant difference in the frequency of the phenotypes and the genotypes of the groups of inhabitants of the various religions. In this work were examined the blood groups at 54.677 persons.

LITERATURA

1. Simonović, B.: Raspodjela krvnih grupa u Jugoslaviji, Bilten transfuzije broj 5, 1958.
2. Hirszfild, L.: Srpski arhiv broj 21: 3, 1919.
3. Hirszfild, L.: Liječnički vijesnik broj 49: 230, 1927.
4. Polak, A.: Acta Med. Jug. broj 8: 182, 1954.
5. Simonović, B.: Arh. biol. nauka broj 6: 207, 1954.
6. Kalić, D.: Srpski arhiv, 38: 247, 1935.
7. Mourant, A. E.: The Distribution of the Human Blood Groups, Blackwell, Oxford, 1954.
8. Wiener, A. S.: Studies on the Heredity of the Human Blood Groups, Acta genet. Med. Gemellol, 391—397, 1953.
9. Wiener, A. S.: The Application of Human Blood Group Factors in Anthropology, Interne, february, 39—40. i 55—56, 1949.
10. I. A. Fraser Roberts: An Introduction to Medical Genetics, Oxford university press, New York—Toronto, 1963.



