

Medicinar (godišće 4, broj 6, 1950.)

Other document types / Ostale vrste dokumenata

Publication year / Godina izdavanja: **1950**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:105:896974>

Rights / Prava: [In copyright](#) / [Zaštićeno autorskim pravom.](#)

Download date / Datum preuzimanja: **2025-03-14**



Repository / Repozitorij:

[Dr Med - University of Zagreb School of Medicine
Digital Repository](#)



POSTARINA PLACENA U GOTOVU



Medicinar

ZBORNIK STUDENTSKIH RADOVA



CASOPIS MEDICINSKE SEKCIJE DRUŠTVA
ZA NAUČNO UZDIŽANJE STUDENATA U
ZAGREBU

MAJSKI FESTIVAL
1950.

SADRŽAJ:

Zdravko Pavlič, abs. med.: *Otrovanje tehničkim otapalima.*

Stevo Julius, cand. med.

Boris Hranilović, cand. med.

Nikša Pokrajac, cand. med.: *Iz problematike hipertireoza.*

Vlado Jakovljević, cand. med.: *Akutne zarazne crijevne bolesti u našoj nacionalnoj patologiji.*

Mirko Dražen Grmek, cand. med.: *Jedan sredovjekovni proces radi anatomске секције украдене лјешне.*

Nikša Pokrajac, cand. med.

Boris Hranilović, cand. med.: *Ciklus limunske kiseline i njegoва uloga u metabolizmu.*

Franjo Hajnšek, abs. med.

Vlado Rogina, abs. med.: *Aktivna terapija u psihijatriji.*

Midhat Prčić, cand. med.: *Paragangliji.*

Osvrti.

»MEDICINAR« časopis Medicinske sekcije Društva za naučno uzdizanje studenata.

Izdaje Medicinska sekcija Društva za naučno uzdizanje studenata u Zagrebu.

UREDNIŠTVO: ĐORĐE VUKADINOVIĆ, cand. med., EVA LEVI, cand. med., STOJANKA BUTA, cand. med., RUDI KANDEL, abs. med., IVANKA KNEZIĆ, abs. med., MIRKO DRAŽEN GRMEK, cand. med., LUKA RABAĐIJA, cand. med., MARIJA FRLAN, abs. med., MOMČILO VITOROVIĆ, cand. med., VIŠNJA SVOBODA, abs. med., MIRA KRSTIĆ, abs. med., STEVO JULIUS, cand. med., IVO BUHAČ, cand. med., PAVAV KORNHAUSER, cand. med., MILIVOJ PAUKOVIĆ, cand. med., SONJA OGRINC, cand. med., VLADIMIR BREITENFELD, cand. med.

Odgovorni urednik: Đorđe Vukadinović, cand. med.

Tehnički urednik: Velimir Schulhof, abs. med.

Korektori: Luka Rabađija, cand. med., Vjekoslav Fišter, cand. med.
i Dušan Deprato, cand. med.

Godišnja pretplata Din 150.—, za studente Din 120.—.

Pretplata se šalje na Komunalnu banku čekovni račun br. 402-1-9060312

Tisak Hrvatske seljačke tiskare, Zagreb, Frankopanska 12.

Zdravko Pavlič, abs. med.

Otrovanje tehničkim otapalima

POJAM, KEMIJA, TEHNOLOGIJA, UPORABA

Tehnička otapala su tekući organski spojevi, koji pretvaraju organske tvari pri sobnoj temperaturi teško ili nikako topive u tehnički uporabive otopine, a da ih pri tom kemijski ne mijenjaju. Takve netopive tvari su na pr. derivati celuloze, prirodni i sintetski kaučukovi produkti, vinilni spojevi, prirodne i umjetne smole i t. d. Svi ti spojevi se vrlo mnogo upotrebljavaju u modernoj industrijskoj proizvodnji, a njihova prerada je nemoguća bez pogodnih otapala. Kolika je uporaba otapala možemo razabrati, ako spomenemo samo neke predmete široke upotrebe, u kojima se ona nalaze: boje, lakovi, kreme za cipele i druga sredstva za premazivanje, ljepila, smole, voskovi, plastične mase, asfalt, umjetna koža, umjetne tkanine, kaučukovi proizvodi, zatim sredstva za impregnaciju, za čišćenje, za odstranjivanje masti, insekticidi i slično.

Prema kemijskoj strukturi dijelimo otapala u nekoliko skupina:

a) *Ugljikovodici*. Od alifatskih je najvažniji benzin. Aromatski ugljikovodici su bolja otapala. Najviše se upotrebljavaju benzol, ksilol, toluol. Imaju lošu osebinu što su zapaljivi.

b) *Klorirani ugljikovodici* su uglavnom nezapaljivi i radi toga se rado upotrebljavaju kao sredstva za ekstrakciju i čišćenje. Neki od njih u dodiru sa svjetlom i metalima stvaraju HCl, dok su drugi postojani. Najpoznatiji su metilenklorid, kloroform, tetraklormetan, trikloretilen i etilenklorid.

c) U vodi topivi *alkoholi* s manjim brojem ugljikovih atoma dobra su otapala za neke nitroceluloze, boje i smole, dok u mastima topivi visokomolekularni alkoholi otapaju masti, smole od ugljikovodika, i bitumene. U većoj upotrebi su: metanol (uglavnom u laboratorijima), etilni alkohol, propanol, izopropanol, butanol, etilenglikol.

d) Od *ketona* kao otapala najviše dolaze u obzir aceton, metiletiketone i metilcikloheksanol.

e) Mnogi *estri* (metilacetat i drugi esteri octene kiseline, etilni ester mliječne kis. i dr.) su vrlo dobra otapala za ulja, smole i celulozne derivate.

f) *Eteri* već i sa manjim brojem ugljikovih atoma imaju svojstvo, da otapaju masti. Nalaze se prvenstveno u mirisavim tvarima. Najvažniji: dietiler, metilglikol, etilglikol, propilglikol i butilglikol.

g) *Acetali* ($R-CH-(O-R_1)_2$) se kao otapala ne upotrebljavaju sami, nego u manjim količinama u mješovitim otopinama.

h) Posebno mjesto u kemijskoj podjeli otapala, zauzima *sumporouglik*, važan u tekstilnoj industriji.

Ovi kemijski točno definirani i toksikološki uglavnom poznati spojevi, u tehnici se rijetko upotrebljavaju samostalni. U promet stalno pridolazi mnoštvo novih otapala, sastavljenih od smjese raznih spojeva s poželjnim fizikalnim i kemijskim svojstvima za izvjesnu vrhu. Patentirana tvornička imena takvih smjesa, obično nepoznatoga sastava, u slučaju otrovanja često dovode liječnika do velikih zabluda.

NAČIN OTROVANJA I SUDBINA OTAPALA U ORGANIZMU

Najčešće dolazi do otrovanja udisanjem para otapala. Veće čestice se dobrim dijelom zadržavaju u gornjim dijelovima respiratornih puteva, dok manje u većoj količini dolaze do alveola i lakše uzrokuju otrovanje. Koncentracija para u udisanom zraku — potrebna da bi nastupilo otrovanje — različita je za razne spojeve. Točne podatke se moglo utvrditi kod pokusa na životinjama, dok je to za čovječji organizam moguće u ograničenoj mjeri, i temelji se uglavnom na iskustvu. Od velike važnosti za higijenu rada bilo bi utvrđivanje onih koncentracija kod kojih u praktički neograničenom radnom vremenu ne dolazi do pojave otrovanja. Takve vrijednosti je Flury našao kod etera i alkohola, a Lehmann kod kloriranih ugljikovodika. Važan faktor za nastajanje otrovanja je i obujam disanja i brzina krvne struje u plućima. Na primjer: izvjesna koncentracija para nekog otapala u udisanom zraku može biti neškodljiva za čovjeka, koji u takvoj atmosferi mirno sjedi, a opasna je za radnika, koji naporom radi i pri tom ima pojačanu ventilaciju i ubranu cirkulaciju, te time apsorbira veće količine otrova.

Prodiranje otapala kroz kožu nije toliko značajno. Najlakše prodiru tvari, koje otapaju lipoide, ali je potrebna i izvjesna topivost u vodi: Eter prolazi vrlo jako, u vodi topivi aceton i alkohol slabo, a petroleum i vazelin vrlo slabo. Resorpcija otapala kroz probavni sustav kod profesionalnih trovanja slabo dolazi u obzir.

Mnogi pomoćni faktori učestvuju kod nastajanja otrovanja i težine kliničke slike nesrećenoga: starost i spol, kondicija i konstitucija organizma, uvjeti rada, zarazne i druge teške konsumptivne bolesti (Tbc, diabetes), navikavanje, preosjetljivost, pretjerano uživanje nikotina, alkohola i drugih opojnih droga, istovremeno trovanje s otrovima druge vrste (na pr. olovo, živa, CO), klima i t. d. Eksperimentalno je utvrđeno kod mlađih životinja jači podražaj nastvaranje krvnih stanica nego kod starijih kod otrovanja benzolom. Dokazana je veća osjetljivost mlađih organizama i za klorirane ugljikovodike i sumporogljike. Ovi eksperimentalni podaci uglavnom odgovaraju nepovoljnim iskustvima s mnogim profesionalnim otrovanjima mlađih radnika. Navikavanje možemo shvatiti kao pojavu smanjene osjetljivosti za otrov, odnosno kao porast otporne snage tijela. Očituje se u nešto smanjenoj osjetljivosti sluznice protiv lokalnih podražaja. Navikavanje ne smijemo identificirati s narkomanijom — željom za otrovom. Pored opće poznate alkoholomanije opaženi su i slučajevi želje za eterom, benzolom, benzinom, trilenom i tetrakloretilenom. Kod nekih ljudi dolazi i do suprotnih pojava, t. j. preosjetljivosti (alergije) uglavnom na koži i sluznicama.

Otrov, prodrijevši kroz neka ulazna vrata u organizam, podijeljuje se dalje putem krvi. Ukoliko je ušao kroz pluća, dolazi najprije u arterijelnu krv i brzo se rasipa po organizmu. Kod ulaska kroz kožu, podjela je nejednaka, jer

je otjecanje krvi iz kože ovisno o mnogim okolnostima, a znatnu ulogu igraju i limfni putevi, te su na taj način pogođeni najprije izvjesni dijelovi tijela. Daljnja sudbina otapala unesenih u organizam je različita prema njihovim posebnim svojstvima. Zasićeni alifatski ugljikovodici se kemijski teško mijenjaju i izlučuju se uglavnom nepromijenjeni. Kod otrovanja benzolom nastaju u životinjskom organizmu jaki krvni otrovi, hidrokinon i pirokatehin, a slabo škodljivo djelovanje toluola razjašnjuje se njegovim pretvaranjem u manje djelotvorne spojeve: benzojevu kiselinu, ksilol i toluil-kiselinu. Alkoholi se pretvaraju u aldehide, kiseline, ugljičnu kiselinu i vodu. Od posebnog je značenja razgradnja metanola i nekih drugih metilnih spojeva, iz kojih nastaje otrovni formalin i mravlja kiselina. Oksidacijom glikola (dvovaljanih alkohola) nastaje veliki broj raznih spojeva: aldehyd-alkoholi, keto-alkoholi, aldehidi, ketoni, aldehidske kiseline, keto-kiseline. Od osobitog je značenja nastajanje oksalne kiseline i drugih kiselih produkata, čime se tumači osobita otrovnost ove skupine za bubrege. Eteri i esteri se cijepaju u molekule iz kojih su sastavljeni, a ove se opet dalje razgrađuju. Klorougljikovodici su jači reducensi od nekloriranih. Njihovim cijepanjem nastaje HCl i drugi klorni spojevi, a među njima i vrlo otrovni fosgen. Među ovim spojevima ima manje štetnijih nego što su sama prvobitno unešena otapala, ali ima ih i znatno škodljivijih. Njihova aktivnost je pojačana, time što nastaju u stanicama i djeluju in statu nascendi.

Toksikološki je značajno stvaranje kompleksnih spojeva s metalima (željezom, bakrom, manganom), čime se oštećuju njihove katalitičke funkcije. Osobito trovaljano željezo je sklono stvaranju kompleksnih spojeva. Pritom stradaju hemoglobin i fermenti disanja. Nastajanje kompleksnih spojeva je utvrđeno kod otrovanja nezasićenim ugljikovodicima, alkoholima, aldehidima, eterima i esterima, a kod halogenih organskih otapala je manje poznato.

Izlučivanje iz tijela. Hlapljiva otapala izlaze gotovo isključivo iz krvi kroz pluća. Brže izlaze lako hlapivi, a u vodi teško topivi spojevi. Plinoviti narkotici etilen i acetilen, veoma brzo se izlučuju, eter nešto sporije, zatim kloroform, dok posljednji ostaci alkohola izlaze polagano. Izlučivanje otapala preko bregra je u kvantitativnom pogledu manje važno, ali je toksikološki značajno kod nekih otapala, koja specifično oštećuju bubrege. Izlazak otapala može uslijediti i kroz kožu i kroz crijeva gdje mogu nastati izvjesna oštećenja. Praktički malu važnost ima izlučivanje u znoju, slini i mlijeku. O brzini izlučivanja mnogo ovisi škodljivo djelovanje. Što se neki otrov dulje zadržava u organizmu, to će njegovo djelovanje i djelovanje njegovih produkata razgradnje biti jače.

SLIKA OTROVANJA I MEHANIZAM DJELOVANJA

Otapalo u kontaktu s tijelom uzrokuje lokalna oštećenja, a prodrijevši u organizam u škodljivim koncentracijama izaziva različite slike otrovanja. O akutnim otrovanjima se govori, kad doved otapala u masivnim količinama slijedi u kratkom vremenskom razmaku i ne ponavlja se. Kod kroničnog otrovanja radi se o stalnom, ponavljanom dovođenju kroz duže vrijeme. Jasno je da postoje i prelazne slike, pa se nerijetko posljedice akutnog ili subakutnog otrovanja progiaše za kronično otrovanje.

Budući da otapala farmakološki spadaju u skupinu narkotika u širem smislu, slikom akutnog otrovanja dominira narkotično stanje unesrećenoga. Dubina, tok, trajanje, neugodni incidenti, komplikacije i posljedice različiti su kod

pojedinih otapala. U lakšim slučajevima dolazi do lake omame, koja pogađa više psihičke funkcije: pažnju, rasuđivanje, koncentraciju i sl., što može biti uzrokom profesionalnih ozljeda i nesreća. Kod akutnog otrovanja javljaju se osim narkoze i druga lokalna i resorptivna djelovanja, koja će biti kasnije spomenuta kod djelovanja otapala na pojedine organske sisteme. U toku kroničnih otrovanja dolazi do izražaja više ili manje specifično oštećenje pojedinih organskih sistema i organizma kao cjeline. Otapala imaju naročiti afinitet prema tkivima s velikom količinom lipoida (živčano tkivo, masno tkivo, koštana moždina, krvne stanice) i tu izazivaju najjača oštećenja. O njihovoj adsorpcionoj moći i o finijoj kemijskoj građi, koja ih čini sposobnim da stupaju u reakciju sa stanicama tijela, ovise daljnja oštećenja raznih organa i funkcija.

Prije nego što se u organizmu mogu ustanoviti neke škodljive koncentracije otrova, i prije pojave organskih oštećenja nastupa čitav niz nespecifičnih simptoma, koji su nezavisni o kemijskoj strukturi tvari unesene u organizam. Foulger je studirao tu nespecifičnu fazu i našao je, da klinički simptom nastaju obično slijedećim redom: neobičan umor, mlitavost ili podražljivost, glavobolja, gastrointestinalne smetnje, palpitacija, prekordijalna bol, vrtoglavica, bol ili ukočenost i drhtanje u udovima, dispnea poslije malog napora. Umor je najkonstantniji znak.

Kod inhalacije niskih koncentracija se nađe redovito povišenje dijastoličkog krvnog tlaka bez razmjernog povišenja sistoličkog. Kod dulje ekspozicije može se dijastolički tlak fiksirati iznad 90 mm Hg, a kako sistolički tlak ne raste pri tom, predstoji kronični niski tlak pulsa. Apperly i Cary nakon studija odnosa produkta tlaka pulsa, frekvencije pulsa i arteriovenozne razlike kisika, utvrdili su, da je tlak pulsa važno mjerilo o recipročnoj potrebi primanja krvi u organima i mišićnim masama tijela. Visoki tlak pulsa pokazuje, da je veći dio krvi u cirkulaciji prebacivan kroz gornje ekstremitete (a možda i čitavu muskulaturu) — kod niskog tlaka je obrnuto. Kod inhalacije visokih koncentracija para dolazi najprije do depresije sistoličkog tlaka bez pada dijastoličkog, pa je i u ovom slučaju tlak pulsa snižen. Produljenjem ekspozicije može nešto pasti i dijastolički tlak, tako da je kod ljudi, koji su često izlagani djelovanju hlapljivih kemijskih tvari, redovit nalaz sistolički tlak ispod 100 mm Hg, sa ili bez sniženja dijastoličkog tlaka ipod 60 mm Hg.

Takovo trajno stanje sniženog tlaka pulsa izaziva deficit kisika u mišićima, te rezultira umor, — redoviti početni simptom otrovanja hlapljivim otapalima. Oslabljeni tonus mišića (osobito trbuha i donjih ekstremiteta) uzrokuje povratak manje količine venozne krvi u desno srce i smanjenje uđarnog volumena. Posljedica toga može biti vrtoglavica i sinkopa. Regulatorni mehanizmi nastoje kompenzirati ova poremećenja cirkulacije ubrzanjem frekvencije srčanog rada.

Navedena poremećenja mogu trajati i tjednima prije nego se nađu i najmanji naznaci specifičnog oštećenja organizma, kao promjene krvne slike i slično. Važno je, da se već u ovom stadiju otkrije uzrok ovih nekarakterističnih poremećenja, jer već samo odstranjenje iz opasne okoline kroz nekoliko tjedana dovoljno je za ozdravljenje.

Oštećenje pojedinih organskih sistema. *Živčani sistem* je najosjetljiviji prema otrovima ove skupine. Suprotno od narkoze, koja dominira kliničkom slikom akutnog otrovanja i koja je reverzibilna pojava, opažena

su teža poremećenja funkcije centralnog živčanog sustava, bazirana na patološko-anatomskoj osnovi. Osobito kod otrovanja sa sumporougljikom javljaju se halucinacije, tjeskoba, melanholična i manijakalna stanja, demencija i slično. U takvim slučajevima nađene su degenerativne promjene u stanicama mozga i medule spinalis, posebno masna degeneracija. Neki klorirani ugljikovodici (na pr. trikloretilen, tetrakloretan) mogu izazvati i epileptiformne napadaje.

Vegetativni živčani sistem pogođen je već kod narkoze (reakcije zjenica, vazomotori, žlijezde), a pogotovo ima kod kroničnih otrovanja znatni udio pri nastajanju mnogih simptoma (na pr. gastrointestinalne smetnje, poremećenja mijene tvari, prometa vode, regulacije topline, endokrine disfunkcije i t. d.).

Djelovanje na periferne živce očituje se u pojavama lokalnih podražaja, u paresteziji ili anesteziji kože i sluznica. Najpoznatije je anestetičko djelovanje trikloretilena na nervus trigeminus, a i na ostale senzibilne živce. Poznati su slučajevi polineuritisa, uzrokovanog sumporougljikom, trikloretilenom, tetrakloretanom. Tu ubrajamo i polineuritis alkoholičara.

Senzorički živci također stradaju. Oštećenja vida su najteža kod otrovanja metilnim alkoholom i drugim metilnim spojevima. Slično mogu djelovati klorirani ugljikovodici i sumporougljik. Posebnu sliku pružaju otrovanja dikloretnom i dikloretilenom, koji nakon resorpcije uzrokuju degeneracije endotela i teška zamućenja rožnice. Degeneracije i upale slušnog živca opažene su prvenstveno kod otrovanja trikloretilenom i metanolom. Njuh i okus stradaju obično paralelno s drugim senzoričkim poremećenjima.

Srce i krvne žile pogođeni su u različitoj mjeri. Osobito klorirani ugljikovodici uzrokuju enormna osaljenja srca, također i degeneracije, nekroze, upalne promjene i ovapnjenja. Krvne žile pluća su najizloženije direktnom djelovanju para otapala kod otrovanja udisanjem. U njima nastaju upalne promjene, odeblljanja i degeneracije endotela s krvarenjem i edemima kao posljedicom. Osobito teška oštećenja uzrokuju benzol, benzin, terpentin, eteri, esteri, klorirani ugljikovodici, sumporougljik. Brojna krvarenja u svim organima osobito su karakteristična za otrovanje benzolom. Ovisna su ne samo o oštećenjima krvnih žila nego i o smanjenju broja trombocita, oštećenju sposobnosti zgrušavanja i avitaminozi. Tromboze i embolije također se katkad nađu, osobito u prvom podražajnom stadiju otrovanja krvnim otrovima, kad raste broj krvnih tjelešaca. Apoplektička stanja su zapažena kod djelovanja kloriranih ugljikovodika, a angina pectoris nakon trikloretilena, dok je veza ateroskleroze s ovim otrovanjima još nejasna.

Krv i krvotvorni organi. Koštana moždina je radi bogatstva lipidima jedno od najugroženijih mjesta. Kod otrovanja otapalima obično u početku dolazi do podražajnih pojava hiperemije i hiperplazije s pojačanim izbacivanjem nezrelih često i patoloških formi stanica u krv, pa rezultira leukocitoza, hiperglobulija i trombocitoza. Paralelno s tim teče i pojačani raspad takvih manje vrijednih stanica. U kasnijim stadijima regresivne promjene su jače, te rezultira anemija i leukopenija do agranulocitoze. Pojedina otapala u različitoj mjeri i s različitim intenzitetom ometaju eritropoezu i leukopoezu. Benzol, najjači krvni otrov među njima pogađa jače leukocite, a nešto slabije djelotvorni benzin eritrocite. Anemija kod ovih otrovanja nije samo posljedica oštećenja koštane moždine, nego i ubrzanog raspada eritrocita u krvi i općenito poremećene mijene tvari. Uslijed općeg djelovanja otapala na organizam, u krvi ćemo naći poremećen odnos

tvari, koje se normalno u njoj nalaze i pojavu patoloških spojeva. Pri procjenjivanju krvne slike i ostalih nalaza krvi, treba biti oprezan i uzeti u obzir stadij otrovanja, eventualne interkurentne bolesti, oštećenja radioaktivnim tvarima i sl.

U slezeni i limfnim čvorovima odlaže se pigment iz raspalih eritrocita uz pojavu hiperplazije čitavog retikuloendotelnog sistema. Limfoidno tkivo pomalo nestaje.

Disanje i dišni organi. Centar disanja najkasnije strada od narkotika, međutim podražaji iz sluznica mogu reflektorno izazvati poremećenje disanja sve do apnoe. Neki alkoholi, esteri i klorni spojevi vrše jake lokalne nadražaje i oštećenja dišnih puteva, te nastaje hiperemija, hemoragija, edemi, nekroze, ulceracije i upale. U plućima dolazi do degenerativnih promjena alveolarnog epitela, krvarenja, edema, emfizema i hiperplazije veziva. Plućni edem je jedan od najčešćih popratnih znakova akutnog otrovanja i česti nalaz kod sekcije. Edem pluća inače može doći i u toku kroničnih otrovanja kao posljedica zataživanja krvotoka.

Promet topline. Kod svake narkoze dolazi do pada tjelesne temperature uslijed oštećenja termoregularnog centra i ograničenja kemijskih procesa u organizmu. Teški jetrni otrovi i otrovi mijene tvari uzrokuju jaki porast temperature, što je od važnosti za diferencijalnu dijagnostiku prema infektivnim bolestima.

Mijenu tvari poremećuju sva otapala. Najupadljivije su smetnje metabolizma lipoida. Mast se premješta osobito u parenhimne organe u okolinu krvnih žila, s patološko-anatomskom slikom osaljenja i masne degeneracije. Pritom postoji lipemija uz povišen sadržaj lipoida i u drugim tjelesnim sokovima. Poremećen je i kvalitativni odnos lipoida; osobito jako se razgrađuju fosfatidi. Smetnje mijene ugljikohidrata očituju se u smanjenju glikogena u jetri i drugim organima s hiperglikemijom i glikozurijom. Acidoza, koja je redoviti pratilac otrovanja otapalima djelomično je uvjetovana pojačanom i abnormalnom razgradnjom ugljikohidrata. Poremećenje metabolizma bjelančevina u uskoj je vezi s oštećenjem jetre. Krvne bjelančevine se smanjuju, a kisela mokraća sadrži više dušičnih spojeva, fosfora i sumpora. Kod teških kroničnih slučajeva dolazi do mršavljenja, kaheksije, uremije, i konačno završava u komi. I promet minerala je također promijenjen, na pr. sumpora kod otrovanja benzolom, klora kod kloriranih ugljikovodika.

Umnoženo stvaranje krvnih pigmenata posljedica je djelovanja krvnih otrova, a povećana količina porfirina nastaje uslijed sprečavanja stvaranja krvnih stanica i smetnje u sintezi hemoglobina. Žučni pigmenti umnoženi su kod djelovanja krvnih i jetrenih otrova.

Jetru osobito teško oštećuju otapala s halogenim elementima, posebno trikloretilen i tetrakloretilan. Prema djelotvornosti otrova nastaju osaljenja, masna degeneracija, parenhimatozna degeneracija, nekroza i autolitički procesi, a u kasnijim stadijima bujanje veziva sa skvrčavanjem. U životinjskom pokusu je uspješno izazvati i pravu cirozu. Glavni vidljivi znak oštećenja jetre — ikterus, često je prvi alarmni simptom, simptom, koji pacijenta dovede liječniku. Budući da je jetra središnji organ mijene tvari i glavno detoksikaciono mjesto u organizmu, njezina oštećenja uzrokuju teška toksična poremećenja organizma.

Probavni organi mogu biti direktno oštećeni unošenjem otapala per os. Poznati su slučajevi ispijanja benzola, benzina i drugih otapala s teškim gastrointestinalnim simptomima — to međutim u profesionalnoj toksikologiji malo dolazi u obzir. Kod inhalacije mogu manje količine dospjeti preko sline u želudac, ali najvažnije je djelovanje iz krvi izlučenog otapala kroz sluznicu ili kroz probavne žlijezde. Tada se javljaju sasvim nekarakteristične smetnje želuca i crijeva, i smetnje resorpcije, koje se pri površnom pregledu lako mogu previdjeti.

Bubrežna oštećenja su redoviti nalaz kod kroničnih otrovanja, osobito u zajednici s jetrenim oštećenjima i poremećenjem metabolizma. Izgleda, da sva otapala mogu uzrokovati nagomilavanje masti u bubrezima. Osobito teški bubrežni otrovi su glikol i srodni spojevi, koji posebno pogađaju glomerule, a pored toga izazivaju sve stupnjeve nefroze i nefritisa. Kod ove skupine otrova bubrežni simptomi prevladavaju slikom bolesti, pa se može govoriti o renalnim formama. Nasuprot tome neka otapala (alkoholi, aceton, neki esteri) gotovo sasvim pošteđuju bubrege. U patološko-anatomskoj slici akutnog otrovanja (izuzev glikolom) općenito rijetko nalazimo bubrežna oštećenja.

Kvantitativne i kvalitativne promjene mokraće svakako ovise o stanju bubrege, o cirkulaciji krvi, mijeni tvari i drugim odgovarajućim faktorima. Nefritis i nefroza uvjetuju njima svojstvene promjene urina. Hemoragija je većinom uvjetovana izravnim oštećenjem žila bubrege, a hemoragični nefritis nastaje kod otrovanja glikolom, tetraklormetanom i srodnim. Dijagnostičko značenje za renalna i ekstrarenalna oštećenja ima poremećeno izlučivanje minerala, dušičnih spojeva, šećera, bjelančevina, lipoida, pigmenata, te raznih patoloških produkata u mokraći.

Spolni organi. Zametne žlijezde su vrlo osjetljive na toksične utjecaje. U toku kroničnih otrovanja otapalima muškarcima opada potencija, a žene pate od anomalija menstruacije i teškoća trudnoće. U životinjskim pokusima često dolazi do abortusa. Važno je, da otapala prelaze u fetus preko placente.

Biokatalizatori. Za kloroform, tetraklormetan i srodne je utvrđeno da oštećuju endokrine žlijezde. U nadbubrežnoj žlijezdi opažena je hiperemija, hemoragija, edemi, nekroza, atrofija i bujanje veziva. Slično je nađeno u manjem opsegu i na timusu, hipofizi i štitnjači. Međutim nije još sigurno utvrđen utjecaj otapala na endokrine disfunkcije. Također o djelovanju otapala na fermente nema još posebnih podataka. Eksperimentalno je utvrđeno inhibitorno djelovanje kloroforma na esteraze i fermente u probavnim sokovima. Poput monojodotene kiseline, poznatog blokatora fosfataza, samo mnogo slabije, djeluju srodna otapala s halogenim elementima. Svi narkotici koče stanično disanje, te je siguran njihov utjecaj na fermente disanja. Oštećenje fermentativnih procesa djelomično treba pripisati i nespecifičnom djelovanju otapala na promjenu acidobazične ravnoteže i djelovanju na supstrat fermenta (na pr. bjelančevine). Naše znanje o sudbini vitamina kod otrovanja otapalima također je oskudno, ali ipak postoje neke sigurne činjenice, na pr. smanjeni sadržaj C vitamina u tijelu kod kroničnog otrovanja benzolom.

Koža. Među pojedinim otapalima postoje vrlo velike razlike u djelovanju na kožu. Kod pokusa Oettela, koji je razne tekućine držao u kontaktu s kožom kroz jedan sat, najjače je podraživao sumporougljik, pa parafini, olefini i cikloparafini. Među kloriranim ugljikovodicima raste djelovanje od dikloretana

preko kloroforma do tetraklormetana. Visokomolekularni spojevi su općenito manje djelotvorni. Na koži se mogu naći vrlo šarene slike ovisne o vrsti otapala, načinu i trajanju djelovanja. Sumporougljik usprkos jakog podražajnog djelovanja razmjerno rijetko dovodi do težih oštećenja. Alkohol, eteri, esteri i ketoni alifatskog reda također neznatno oštećuju kožu. Posebnu pažnju zaslužuju ekcemi. Gotovo svako otapalo može biti alergen, a svaki čovjek se može alergizirati.

Uzroci smrti. Akutno otrovanje često završi, kao i prekomjerno produbljanje narkoze, sa paralizom centra disanja. Već prije toga vrlo visoke koncentracije otrova, koje dospiju naglo u srce mogu izazvati trenutnu smrt srca. Plućni edem i akutna intumescentija mozga također mogu biti uzrokom nagle smrti. Kod kroničnog otrovanja dolaze u obzir u prvom redu anemija, oštećenja mijene tvari, oštećenja jetre i bubrega. Pritom veću ulogu od samih prvobitno prodrlih otapala i njihovih produkata razgradnje imaju supstancije nastale degeneracijom, nekrozom i autolizom vlastitih stanica organizma, a koje uvjetuju daljnja teška oštećenja organizma. Kod sekcije koža leša je blijeda, često ikterična, i posuta sitnim krvarenjima što je znak toksičnog oštećenja kapilara. Manjkaju znaci, koji bi upućivali na neke određene otrove. Nalazi su kao i kod drugih bolesti odgovarajućih organa (nephritis, nefroza, uremija, coma renale, coma hepaticum druge etiologije). Jednako vrijedi i za slučajeve apopleksije i drugih kroničnih smrtonosnih oštećenja kardiovaskularnog sistema. Budući da su kronična otrovanja otapalima bolesti, koje tangiraju čitav organizam i blokiraju mu znatan dio njegovih mogućnosti obrane i prilagođivanja, takav organizam veoma lako podliježe raznim interkurentnim bolestima, protiv kojih nema više snage da se bori.

Kemijska konstitucija i djelovanje. Iz same kemijske formule nekog spoja (bilo lijeka ili na pr. tehničkog otapala) ne može se unaprijed proreći djelovanje na organizam. Međutim unutar pojedinih manjih kemijski srodnih skupina (homolognih redova) mogu se praviti izvjesni zaključci na temelju empirijskih i eksperimentalnih nalaza. Na pr. poznata je po Richardsonovom pravilu promjena narkotičnog djelovanja alkohola s porastom molekularne težine. Na pokusima sa životinjama, izoliranim organima i pojedinačnim stanicama (na pr. krvnim) utvrđene su unutar homolognih redova promjene djelovanja s porastom i smanjenjem lanca C atoma. Ti rezultati ne mogu se bez rezerve prihvatiti i za čovječji organizam. Iz toga se nameće potreba farmakološke podjele otapala, koja ne odgovara kemijskoj. Dakako da je i ova grupacija, kao i većina ostalih sistematizacija u medicini prilično nasilno nategnuta, ali ipak prema pretežnom djelovanju na izvjesne organe i funkcije možemo toksikološki razlikovati slijedeće skupine:

1. *Opći živčani otrovi* bez naročitog istaknutog specifičnog djelovanja: jednivaljani alkoholi sa iznimkom metanola, aldehidi, ketoni, izvjesni esteri. Posebno treba izdvojiti metanol, sumporougljik, trikloretilen i neke druge kao istaknute otrove živčanog tkiva.

2. *Plućni otrovi.* Glavni predstavnici su esteri metilnog reda i esteri mravlje kiseline. Podsjećaju na bojne otrove i uzrokuju edem pluća.

3. *Krvni i kapilarni otrovi* s glavnim predstavnikom benzolom i njegovim oksidacionim produktima pirokatehinom i hidrokinonom.

4. *Otrovi mijene tvari*, posebno jetreni otrovi u prvom redu su klorirani ugljikovodici.

5. *Bubrežni otrovi*. Tu spadaju glikol i srodnici, čija razgradnja teče polako, a glavni štetni agens je u organizmu nastala oksalna kiselina. Renalne forme otrovanja dolaze i kod nekih kloriranih ugljikovodika.

PREPOZNAVANJE I TRETIRANJE OTROVANJA. PREVENCIJA.

Svi autori, koji raspravljaju o problemu dijagnostike, osobito rane dijagnostike profesionalnih otrovanja, jednodušno se slažu, da je na ovom području medicina u velikom zaostatku za tehnikom. To pogotovo vrijedi za nova otapala, koja se upotrebljavaju prije nego su toksikološki ispitana, tako, da se o njihovom djelovanju može saznati tek nakon prvih prepoznatih slučajeva otrovanja. I u slučaju prepoznavanja otrovanja liječnik je dosta nesiguran u ocjenjivanju koncentracije otapala i trajanja ekspozicije. Stanje je otežano i s tim što slike otrovanja otapalima nisu toliko specifične, da ih ne bi mogli zamijeniti s drugim bolestima. Osobito početni kronični slučajevi iziskuju veliku pažljivost liječnika. Glavobolje, umor, mlitavost, mučnina, gubitak teka, nesаница i sl., dakle tegobe koje su svakodnevne kod poremećenja zdravlja, a koje bolesnici očituju na različite subjektivne načine, zavode često na krive zaključke. Radi toga liječnik treba ispitivati svaki nejasni slučaj s nekih određenih položnih točaka.

Anamnezi, jednoj od dijagnostički najvažnijih spoznajnih mogućnosti, pripada ovdje odlučno mjesto. Treba ispitati potpunu radnu anamnezu i nastojati doznati s kojom štetnom tvari je pacijent dolazio u dodir. Kod toga se ne smije osloniti samo na izjave pacijenta, obično nedovoljno upućenog radnika, nego treba objektivnim metodama pronaći sve štetne agense, njihov omjer, koncentraciju, trajanje ekspozicije, uvjete rada i sve ostalo, što može doprinijeti nastajanju otrovanja. Kad se utvrdi ili bar sumnja na neko određeno otapalo, treba planski provesti sve kliničke i osobito laboratorijske pretrage (krvi, urina i t. d.) u onom pravcu, gdje se očekuju najjače promjene.

Terapija. Kod akutnih otrovanja prva mjera je neodložno udaljšivanje iz otrovne atmosfere. Samo to neki put dostaje da se unesrećeni povratu k svijesti. Teži slučajevi s dubokom nesvijesti zahtijevaju zamašnije mjere spašavanja: umjetno disanje, inhalaciju kisika, injiciranje analeptika, reflektorno podraživanje centra za disanje, po potrebi i velike doze budila, što sve ima svrhu, da se otrovanog što prije osvijesti, i tako izbjegne pneumonija, i druge komplikacije koje rado nastaju pri produljenoj narkozi. Daljnji postupak nakon akutnih otrovanja ravna se po općim pravilima tretiranja svih naglih otrovanja: odstranjenje posljednjih ostataka otrova iz organizma, davanje eventualnih antidota, simptomatska terapija ugroženih organa i brižljiva njega.

Kronična otrovanja zahtijevaju složeniji postupak. I tu je prvi postulat prekidanje ekspozicije, samo to ne će imati tako očigledan povoljan efekt kao kod akutnog otrovanja, jer su, osobito u zastarjelim slučajevima, nastala već više ili manje teška organska oštećenja. Simptomi sa strane pogođenih organa i organskih sistema diktiraju daljnji terapijski postupak — na pr. terapiju aminokiselinama (metioninom) kod oštećenja jetre, terapija alkalijama kod acidoze i t. d. K tome se pridružuje odgovarajuća dijetetika, dovod vitamina (C kod benzola, B i E kod oštećenja živaca), predostrožnost od interku-

rentnih bolesti i slične potrebne mjere. Od važnosti je i psihičko tretiranje sa strane liječnika i okoline, jer je kod otrovanja smanjen čitav vitalitet, te njega treba da obuhvati sva oštećenja pa i psihička. Ne smije se zanemariti briga za mir, toplinu, svjež zrak i oslobođenje svih duševnih napora. Posebno tretiranje zahtijevaju pojave neurotičnih i psihotičnih stanja.

Usprkos najpažljivijeg liječenja veliki dio kronično oboljelih ne može se potpuno izliječiti. Osobito treba paziti, da se takvi ljudi, pa ni oni klinički zdravi ne vrata ponovno u otrovnu atmosferu, jer će njihov jednom već oštećeni organizam biti insuficijentan, da se odupre novoj ataki istog štetnog agensa.

Prevenција je najjače sredstvo kojim se medicina bori protiv otrovanja otapalima. Spriječiti možemo neku bolest, ako joj poznamo uzroke. U ovom slučaju poznat je uzrok: otapalo, a znadu se i putevi kojima on prodire u organizam. Glavne preventivne mjere su: 1. osobna zaštita personala, 2. periodički pregledi, 3. toksikološka istraživanja.

Personal zaposlen s otrovnim otapalima treba da je što više očuvan od neposrednog dodira s parama, plinovima ili samim tekućim otapalom. U tu svrhu služe zatvorene aparature, uređaji za ventilaciju, zaštitne maske, odijela i rukavice. Sve te uređaje kao i čitavu radnu okolinu treba često kontrolirati.

Periodički pregledi ugroženih radnika uvedeni su u mnogim industrijskim zemljama. Savezno Ministarstvo rada FNRJ, izdalo je 1947. god. naredbu kojom je stavilo pod obaveznu liječničku kontrolu radnike, koji rade s teškim otrovima. Savjesno izvršenim periodičnim pregledima lako se otkrivaju prvi slučajevi otrovanja, i time se pruža mogućnost sprečavanja daljnjih otrovanja, a za pojedinog oboljelog radnika rana dijagnoza ujedno znači i dobru prognozu.

Toksikološka istraživanja trebaju obuhvatiti analizu fizikalnih i kemijskih svojstava otapala i njihovo djelovanje na organizam. U tu svrhu se provode brojni eksperimenti na životinjama, prikupljaju se klinička opažanja i nalazi sa sekcija, nastoje se pronaći protuotrovi i t. d.

Nagli, skokoviti porast naše mlade industrije krije u sebi opasnost, povišenja broja profesionalnih bolesti, uključivši otrovanja otapalima. Glavni razlozi tome su s jedne strane nedovoljno iskustvo tehničkog osoblja i neupućenost radnika, koji često omalovažavaju medicinske zaštitne mjere, a s druge strane i nedovoljno znanje naših liječnika o tom području medicine. Ukloniti protivu-rječnost između velikog porasta proizvodnje i oskudne zdravstvene zaštite u našoj industriji i tako pružiti radniku pri njegovim naporima potpunu zdravstvenu sigurnost, važan je zadatak naše medicinske nauke.

ZUSAMMENFASSUNG

Die Vergiftung entsteht am häufigsten durch Einatmen der Lösungsmitteldünste. Weniger Bedeutung hat das Durchdringen durch die Haut. In den Organismus kommen viele Arten chemischer Umwandlungen vor, so dass eine ganze Reihe of sehr giftiger Verbindungen entsteht. Das Ausscheiden aus dem Organismus entsteht im Grossen und Ganzen durch die Lungen, weniger durch die Nieren, etwas auch durch die Haut und das Verdauungssystem. Im Kontakt mit dem Körper verursachen die Lösungsmittel örtliche Reize und Schädigungen, und nach der Resorption wirken sich allgemeine und spezifische Vergiftungserscheinungen aus. Bei akuter Vergiftung entsteht die Narkose, im Laufe der

chronischen Vergiftung entstehen anfangs uncharakteristische Symptome: Müdigkeit, Kopfschmerzen, Schwindel, Verdauungsstörungen u. s. w.

Foulger (1949) hat dabei sehr wichtige Frühsymptome konstatiert: Herabsenkung des systolischen, oder Steigerung des diastolischen Blutdruckes.

Im allgemeinen kann man die Lösungsmittel nach ihren farmakologischen Wirkungen in folgende Gruppen verteilen:

1. Nervengifte, 2. Lungengifte, 3. Blutgifte, 4. Stoffwechselfgifte, 5. Nierengifte.

Sehr schwer ist die frühe Diagnostizierung der Lösungsmittelvergiftung, weil die Beschädigungen einzelner Organe, von den Erkrankungen anderer Etiologien, schwer zu unterscheiden sind. Besondere Aufmerksamkeit ist der volligen Arbeitsanamnese zu widmen.

Unterbrechung der Exposition ist das Hauptprinzip der Therapie. Weitere therapeutische Messen hängen von den Symptomen der betroffenen Organe ab.

Das stärkste Mittel, womit die Medizin gegen den Lösungsmittelvergiftungen kämpft, ist der Sache zuvorkommen. Zu diesem Zwecke wird folgendes angewendet: 1. Schutz des betroffenen Personals, 2. periodische Untersuchungen, 3. toxikologische Forschungen.

LITERATURA:

1. Beritić T. (1948): Medicinar III/1, 12.
2. Clinton M. (1948): New. Engl. Journ. of Med. 238, 51, ref. J. A. M. A. (1948) 136, 1070
3. Eddy J. H. (1945): J. A. M. A. 128, 994.
4. Foulger J. H. (1949): J. A. M. A. 139, 826.
5. Hutchings M., Drescher S., Mc Govern F. B., Coombs F. A. (1947): Med. Journ. of Austral. 2, 677, ref. J. A. M. A. (1949) 137, 416.
6. Ivančević I. (1948): Farmakologija i patofiziologija. Zagreb, Jug. akad.
7. Kesić B. (1949): Medicinar III/7—8, 320.
8. Knežević M. (1949): Lij. vijes. LXXI/9—10. 321.
9. Lehmann K. B., Flury F. (1938): Toksikologie und Hygiene der Technischen Lösungsmittel, Berlin, J. Springer.
10. Peterson C. M. (1946): J. A. M. A. 132, 994.
11. Stobbe G. D. (1947): Ohio State Med. Journ. 43, 1245. ref. J. A. M. A. (1948) 136, 721,

Julius Stevo, cand. med.

Hranilović Boris, cand. med.

Pokrajac Nakiša, cand. med.

Iz problematike hipertireoza

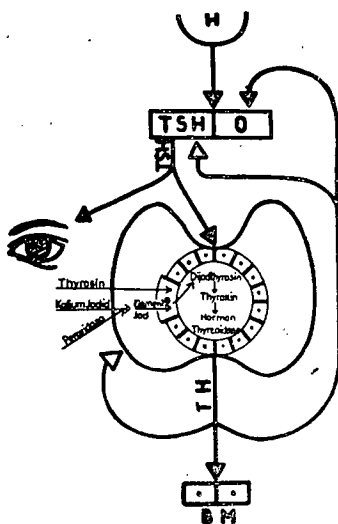
Posljednjih godina znatno je prošireno i upotpunjeno znanje o funkciji štitne žlijezde.

Izlučivanje hormona štitnjače (TH) prilagođuje se aktualnim potrebama organizma, a glavni regulator sekrecije je razina hormona u krvi. Poznato je, da je glavni stimulans za samu sekreciju tireotropin (TSH = thyroid stimula-

ting hormon), hormon prednjeg režnja hipofize. Povećana koncentracija TH u krvi inhibira lučenje TSH, a ujedno smanjuje osjetljivost stanica štitnjače prema već postojećem tireotropinu.

Danas još nije riješeno da li je hormon štitnjače čisti tiroksin. Izvan sumnje je, da je on nosilac djelovanja, ali se još ne zna, da li je on, onakav kakav je izoliran, metabolit ili pravi hormon. Svakako je dokazano imunobiološkim reakcijama, da on u krvi ne cirkulira kao bjelančevina tireoglobulin, koja se može izolirati iz štitnjače, a ima također hormonsko djelovanje.

Tireoidni hormon se sintetizira u stanicama štitnjače. Za sintezu je potreban anorganski jod, koji se iz ioniziranog oblika (J_1) posredstvom peroksidaze iz stanica štitnjače oksidira u elementarni jod (J_2). Stanice štitnjače uklapaju dva atoma joda u aminokiselinu tirozin, stvarajući dijodtirozin. Iz dviju molekula dijodtirozina nastaje tiroksin, koji se deponira u koloidu folikula kao tireoglobulin.



Osnovni efekt tiroksina je povećanje mijene tvari u svim stanicama, što se očituje u povišenju vrijednosti bazalnog metabolizma (BM). U centralnom nervnom sistemu ovo povećanje mijene tvari uzrokuje pojačanu podražljivost. Naročito su zahvaćeni svi ekscitatorni vegetativni centri u hipotalamusu, bez obzira kojem dijelu autonomnog nervnog sistema pripadaju.

O mehanizmu djelovanja hormona u samim stanicama nemamo još danas jasnih i jedinstvenih podataka.

Hipertireoze su oboljenja, kod kojih je povećana funkcija štitne žlijezde s povišenom produkcijom hormona. Prema tome će i sve patofiziološke pojave nositi u sebi oznake povećane produkcije i djelovanja hormona štitnjače. Ne ulazeći u patofiziološke detalje o kojima će biti govora kod opisivanja postanka bolesti i njenih simptoma, možemo kazati, da slikom dominira nesvrshodno

povećana mijena tvari s negativnom bilancom, te opterećenje termoregulatornog i kardiovaskularnog aparata u svrhu kompenzacije. K tome se još nadovezuju simptomi uslijed povećane podražljivosti centralnog nervnog sistema.

U toku naše semestralne prakse na III. odjelu Interne klinike dobili smo uvid u povijesti bolesti hipertireoza, koje su tamo liječene. Nastojali smo ih u jednom referatu statistički obraditi.

Promatrajući hipertireoze, koje su liječene u periodu od 1947. do 1950. godine, izolirali smo 96 slučajeva, kod kojih su povijesti bolesti, s obzirom na zahtjeve naše statistike, bile tako vođene, da smo ih mogli koristiti.

Klinička slika hipertireoza pokazuje veliku skalu od najlakših, pa do sasvim pogibeljnih oblika oboljenja. Bazalni metabolizam nije apsolutna mjera za težinu kliničke slike, ali je ipak najbolje mjerilo stanja u kojem se pacijent nalazi. Radi toga dajemo pregled naših slučajeva prema povišenju BM.

Tabela I.

BM	0%—20%	20%—40%	40%—60%	60%—100%	Ukupno
M	1	9	2	3	15
ž	19	28	20	14	81

Ukupan broj pacijenata je premalen, da bi se stvorio jedan punovrijedni zaključak. Svakako je najveći broj hipertireoza imao povišen BM od +20% do +60%. Zanimljivo je osim toga, da se u grupi od 0% do +20% nalazilo 20 pacijenata s izrazitom hipertireozom, iako se oscilacije BM od -15% do +15% smatraju dozvoljenim normalnim varijacijama. Neki od ovih pacijenata su imali veoma niske vrijednosti bazalnog metabolizma. Ovaj nas rezultat ne čudi, jer možemo pretpostaviti, da je BM kod njih normalno nizak, tako da ovaj rezultat za njih predstavlja apsolutno povišenje.

Iz tabele također vidimo, da je omjer žena prema muškarcima 5,4 : 1. I inače je poznato, da se hipertireoze pojavljuju češće kod žena (4 : 1 prema anglo-amerikanskoj literaturi). U svakom slučaju kod nas je ovaj omjer velik. Nešto niže u prikazivanju porijekla bolesti, vidjet će se, da postoji niz faktora u patogenezi hipertireoze, koji su u većoj mjeri, ili isključivo svojstveni ženama (individualna povećana osjetljivost, graviditet, menopauza), pa se time donekle objašnjava ova relacija.

Pogledamo li dob hipertireotičara, vidjet ćemo, da je 47 pacijenata bilo u dobi od 25 do 45 godina, 34 pacijenta ispod 25 godina i 15 pacijenta u starosti iznad 45 godina. Po učestalosti, dakle, najviše je pacijenata u srednjoj dobi. U to doba je povećana funkcija štitnjače, jer je čovjek tada najviše biološki i društveno aktivan. Razumljivo je, da pod takvim okolnostima može lako doći do povećanja ove već fiziološki pojačane funkcije. Spomenemo li k tome još i psihičke napore i traume, koje prate svakodnevni život, a vrlo su čest uzrok oboljenju, bit će nam razumljivo, da hipertireoze izbijaju najčešće kod ljudi baš u toj dobi.

Dalja naša obrada odnosit će se na učestalost pojedinih kliničkih simptoma hipertireoze. Nastojat ćemo prije iznošenja rezultata ukratko objasniti patofiziološku osnovu nekih simptoma.

Simptome hipertireoze smo podijelili na grupe po njihovom porijeklu i lokalizaciji. Sasvim je jasno, da ovi simptomi ne dolaze odvojeni jedan od drugoga i ovakva podjela je izvršena samo radi preglednosti. Simptomi mogu i varirati, jer je različita reakcija pojedinih organa na povišenu sekreciju hormona štitnjače. Ta varijabilnost je uvjetovana prethodnim zdravljem, stanjem ishrane organizma i funkcionalnom sposobnošću pojedinih organa.

Simptomi zbog poremećenja mijene tvari. Hormon štitnjače stimulira mijenu tvari. Pod normalnim prilikama vlada u organizmu optimalna fiziološka ravnoteža djelovanja svih hormona, dok u patološkim uvjetima u hipertireozii, prevladava katabolički efekt tiroksina. Popratna pojava povećane razgradnje tvari je i povećana produkcija toplote. Povišenje tjelesne toplote je štetno, pa se organizam nastoji riješiti tog suviška. Time se stavlja u pokret mehanizam termoregulacije (opterećenje kardiovaskularnog aparata, periferna vazodilatacija, znojenje). Ukoliko su kod hipertireotičara očuvane normalne mogućnosti regulacije toplote, a BM nije naročito povećan, ne će doći do povišenja tjelesne temperature, nego će samo pojave termoregulacije biti naglašene. Ako slučaj nije takav, doći će do povišenja tjelesne temperature. Naš rezultat prebrojavanja simptoma je pokazao, da se zaista većina hipertireotičara znoji, a samo jedan manji broj i pored znojenja ima povišenu tjelesnu temperaturu.

Prevelika količina tiroksina prouzrokuje negativnu bilancu u metabolizmu. Razumljivo je prema tome, da je česti klinički simptom hipertireoze, naglo mršavljenje. Jasno je, da vrlo živa mijena tvari zahtijeva povećanu obnovu i nadoknadu, pa mnogi hipertireotičari imaju pojačan apetit. Povećano primanje hrane ne može ipak održati ravnotežu patološki povišenoj razgradnji, te u tim slučajevima vidimo sindrom paradoksnog mršavljenja uz pojačan apetit. U teškim slučajevima nagomilavaju se znatne količine metabolita u krvi. Normalne količine vitamina B₁, koji je neophodno potreban za daljnju razgradnju tih intermedijarnih produkata, u ovakvim prilikama nisu dovoljne. Ukoliko se pravovremeno ne povisi primanje vitamina, velika količina metabolita u krvi će izazvati preko centra za glad osjet potpune sitosti. Radi toga takvi pacijenti nemaju apetita, a može doći i do povraćanja.

Obnavljanje pojačano razaranog tkiva u hipertireozii odvija se po biološkim zakonima. Tkiva po život važnih područja imaju prednost. Ispadanje kose u simptomatici hipertireoze, možemo shvatiti kao posljedicu ovakvog reda nadoknade, jer se kosa najslabije regenerira.

Kardiovaskularni simptomi. Čitav niz simptoma u slici oboljenja vezan je uz poremećenje funkcije kardiovaskularnog sistema. Već smo spomenuli, da povećani metabolizam povisuje i zahtijeva veći učinak ovog sistema. Ove bi se simptome, prema tome, moglo shvatiti samo kao posljedicu povećane mijene tvari. Međutim smetnje kardiovaskularnog sistema pojačane su neproporcionalno s povišenjem metabolizma, jer se na ovom sistemu očituje i pojačana stimulacija iz preosjetljivog centralnog nervnog sistema. Simptomi s kojima se u ovom području susrećemo su: ubrzani puls, palpitacije, te karakteristični divergentni tlak.

Zanimljivo je pitanje krvnog tlaka kod ovog oboljenja. Ukoliko je on naglašen, onda se to dešava na sasvim karakterističan način. Razlika između sistoličkog i dijastoličkog tlaka penje se čak na 100 mm Hg, a da se pritom sistolički ne mora znatno povisiti. I inače tahikardije, u onoj frekvenciji u ko-

joj ih susrećemo kod hipertireoza, povećavaju amplitude krvnog tlaka. Uz ubrzanu cirkulaciju kod hipertireoze je i konstantno prošireno krvno korito, (vazodilatacija na površini radi odavanja toplote, te lokalna vazodilatacija u organima koji povećano rade). S fizikalnog stanovišta je razumljivo, da je za povećanu brzinu cirkulacije potrebna i veća razlika tlaka između aorte i periferije (porast sistoličkog tlaka). Prošireno krvno korito smanjuje otpor strujanju, a posljedica toga je pad tlaka (dijastoličkog).

Nervni simptomi. Već smo u uvodu spomenuli, da hormon tireoideje ima i centralno djelovanje na hipotalamus. Može se reći, da svi nervni simptomi koje zapažamo, proističu upravo iz tog dijela centralnog nervnog sistema. Ono što bolesnik i njegova okolina iz te skupine simptoma najprije primjećuju, su izvjesne neuropsihičke smetnje (nelagodnost, tjeskoba, strah i sve ono što se u običnom životu zove nervoznošću). Upravo ti simptomi najčešće dovode pacijenta liječniku.

Hormon štitnjače stimulira ekscitatorne funkcije vegetativnog nervnog sistema preko njegovih centara u hipotalamusu. Tako se povećana stimulacija sa strane simpatikusa manifestira kardiovaskularnim smetnjama, čestim nesanicama i nekim očnim simptomima. Pojačano djelovanje parasimpatikusa najjače se očituje na probavnom traktu, gdje izaziva proljeve, koji također ulaze u simptomatologiju hipertireoze.

Vrlo upadan simptom u ovoj grupi je tremor. Nesumnjivo je, da se ovdje radi o poremećenju aparata za koordinaciju kretanja. Ovaj aparat nije jednostavan, jer je koordinacija posljedica zajedničkog regulatornog djelovanja leđne moždine, malog mozga, nucleus ruber-a i jezgara iz corpus striatum-a. Gdje patološki zahvata hormon i poremećuje ovaj mehanizam, nije eksperimentalno riješeno. Vjerojatno je, da i neposredno djelovanje hormona na mišiće može sudjelovati u patofiziologiji ovog simptoma.

Očni simptomi. Kod hipertireoza nailazimo na nekoliko očnih simptoma. To su: rijetko treptanje kapcima (Stellwag), zaostajanje gornjeg kapka kod kretanja bulbusa prema dolje, tako da se vidi sklera između irisa i kapka (Graefe), nesposobnost konvergencije (Moebius), te konačno egzoftalmus.

Svi ti simptomi imaju samo zajedničku lokalizaciju, dok im je postanak različit. Stellwag-ov i Graefe-ov simptom su posljedica pojačanog djelovanja simpatikusa, koji djeluje na musc. levator palpebrae superioris. Očni mišići oslabljeni direktnim djelovanjem tiroksina, izgubili su tonus i ometeni su u funkciji pa dovode do slike Moebius-ovog simptoma.

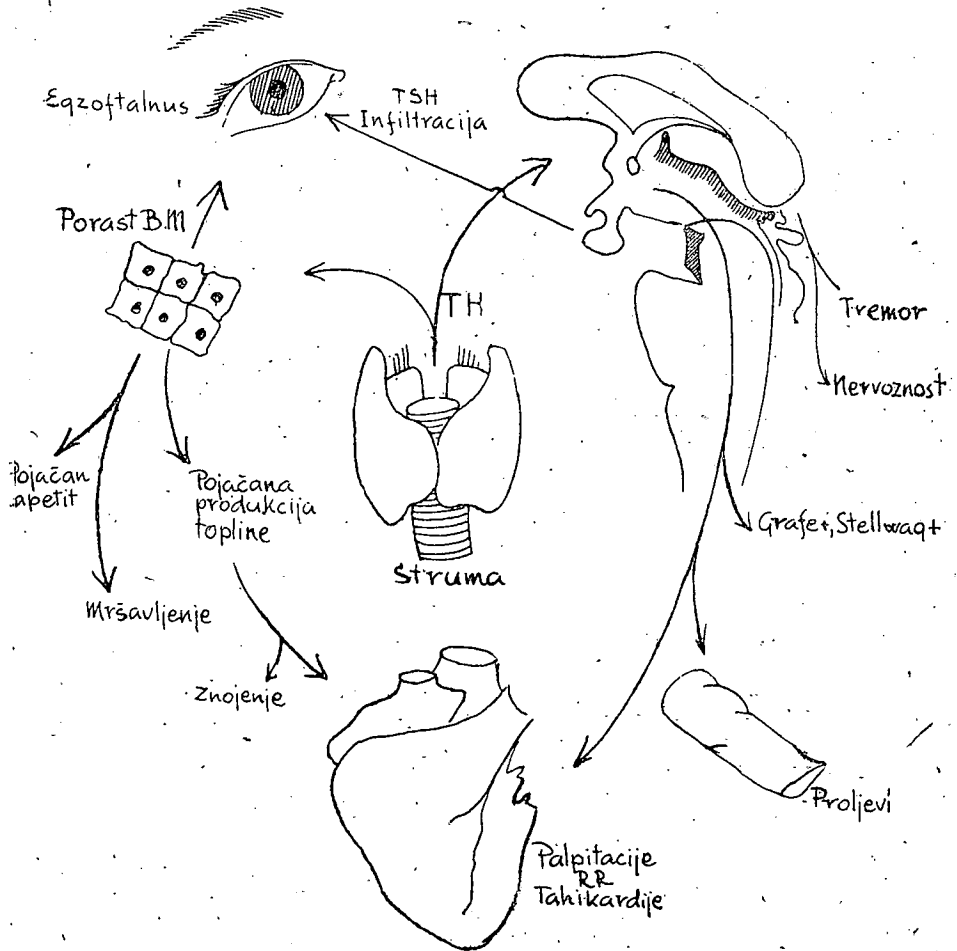
U posljednje vrijeme sve više eksperimentalnih radova ukazuje na to, da je klinička slika egzoftalmusa posljedica direktnog djelovanja TSH na retrobulbarno tkivo. Položaj bulbusa ovisi o dva faktora: a) o intraorbitalnom tlaku, koji gura oko prema van i koji se mijenja s promjenom volumena retrobulbarnog tkiva i b) o tonusu očnih mišića, koji vuku bulbus prema unutra. Pod utjecajem TSH dolazi do edema i limfocitarne infiltracije retrobulbarnog tkiva i mišića. To povećava intraorbitalni tlak, a ujedno smanjuje tonus očnih mišića, koji su isto oslabljeni i kataboličkim djelovanjem tiroksina. Radi toga raste sila, koja gura oko van, dok je sila, koja vuče oko unutra smanjena, pa tako nastaje egzoftalmus.

Struma. Povećanje štitnjače (gušavost) vrlo je čest simptom kod ovog oboljenja. Struma nije jedinstven simptom, jer može biti difuzna (jednoliko

povećanje mase štitnjače) i n o d o z n a (čvorasto povećanje mase štitnjače).

Do difuznog povećanja štitnjače doći će: 1. ako se iz bilo kojeg razloga poveća sekrecija TSH, koji intenzivno stimulira stanice štitnjače na rast i množenje, i 2. ako je štitnjača postala preosjetljivom na normalne količine tireotropina.

Do nodozme strume može doći, ako je prethodno postojala dugotrajna nestašica joda, pa je zbog toga otežana sekrecija TH. U tom slučaju zbog stalne



hipersekrecije TSH najprije nastaje hiperplazija i hipertrofija stanica štitnjače. Međutim s vremenom se epitel pojedinih hiperplastičnih dijelova štitnjače istroši, pa i pored pojačane sekrecije TSH nastaje atrofija tih dijelova uz stvaranje velikih folikula. Ovi dijelovi onda daju čvorovit oblik povećanoj štitnjači, a takve čvorove nazivaju »hladnima«.

U drugom slučaju formiraju se tzv. »topli čvorovi«. To su pravi adenomi sa hiperplastičnim tkivom, koje je vjerojatno hiperplaziralo pod dugotrajnom pojačanom stimulacijom TSH. Takvi čvorovi sa sačuvanim hiperplastičnim tkivom, ako organizam dobije dovoljno joda, mogu biti uzrokom hipertireoze. Adenomatozni čvorovi ovakve strume osamostaljuju se i više se ne pokoravaju regulaciji sa strane TSH, a hipertireotičari ovakvoga tipa obično nemaju egzoftalmus.

Radi preglednosti pokušali smo shematski prikazati postanak simptoma kod hipertireoze, premda smo svjesni da svako shematsko prikazivanje ima nedostataka (shema 2).

U materijalu, koji smo obrađivali, našli smo slijedeće kvantitativne odnose simptoma.

		Slučajeva	%
1. Strume	nodozne 7 difuzne 48 nepoznate 31	86	89,5 %
2. Tremor		83	86 %
3. Znojenje		76	79 %
4. Palpitacija		75	78 %
5. Mršavljenje		66	69 %
6. Psihičke smetnje		57	59 %
7. Egzoftalmus		41	43 %
8. Ispadanje dlaka		41	43 %
9. Stellwag, Moebius, Graefe		35	36 %
10. Povišen i divergentni tlak		27	28 %
11. Tahikardija		25	26 %
12. Pojačan apetit		18	19 %

Ovi rezultati vjerojatno nisu sasvim točan odraz stanja, jer su neki od simptoma mogli biti i nezapaženi.

Svakako nije slučajno, da najmanje susrećemo simptome iz kardiovaskularne grupe, iako je taj sistem dvostruko izložen djelovanju tiroksina. Najveći broj hipertireotičara su osobe srednje dobi, čije je srce relativno zdravo, dakle, posjeduje prilično opsežne mogućnosti prilagođivanja. No ipak napori dnevnog života, mogu kod ovih bolesnika izazvati neugodne osjećaje palpitacije. S obzirom na to da se pacijenti u bolnicama nalaze u priličnom mirovanju, to te simptome ne možemo objektivno kod pretrage u tolikom postotku ustanoviti.

Naša statistika bavila se nadalje pitanjem porijekla i postanka hipertireoze.

* * *

Rijetko koja oboljenja pokazuju na tako izrazit način utjecaj okoline na razvoj bolesti, kao što je slučaj kod ovog oboljenja štitnjače. U postanku hipertireoze osim individualno-konstitucionalnih faktora, presudnu ulogu imaju vanjski uvjeti kao: kraj iz kojega je bolesnik, socijalne i ekonomske prilike.

Poznato je, da je u nekim krajevima hipertireoza češća. To mogu biti oni krajevi u kojima inače vlada endemska guša uslijed nestašice joda u tlu i vodi, pa su na taj način povećane mogućnosti stvaranja toksičnih adenoma, koji, kako smo već govorili, mogu biti uzrokom hipertireoze.

Hipertireotičari iz naše statistike su potjecali iz Zagreba 40, iz ostalih dijelova Hrvatske 20, Dalmacije 12, Bosne i Hercegovine 8, Srbije 3, Slovenije 5, Beograda 1, Karlovca* 3, Vojvodine 1, Makedonije 1.

Zagreb je doduše širi medicinski centar, ali možemo pretpostaviti, da su se u njemu liječile hipertireoze jedino iz Zagreba, dok su se pacijenti iz ostalih područja Hrvatske, te iz drugih republika liječili u drugim gradovima. To opravdava gornje podatke.

Hipertireoze su tipično oboljenje moderne industrijalizirane civilizacije. U uvjetima takvog života niz faktora pogoduje razvoju bolesti. U našoj statistici na 77 hipertireoza gradskog stanovništva otpada svega 19 hipertireoza kod seoskog pučanstva (4,05 : 1). Klinički hipertireoza nije jedinstveno oboljenje, a nije jedinstvena ni po porijeklu ni po patofiziološkom mehanizmu.

Razlikujemo 2 tipa oboljenja: a) tzv. hipofizarni tip, kad je uzrok pojačana stimulacija iz hipofize i b) tireoidni tip, kad je neposredni uzrok tireoidea sama po sebi.

Štitnjača može uslijed toksičnog adenoma, malignog procesa ili pak uslijed preosjetljivosti na normalne količine TSH biti uzrokom hipertireoze.

Iz sheme 1 se vidi, da će najrealniji laboratorijski izraz za hipertireozu hipofizarnog tipa biti povećana količina TSH u krvi i u urinu. Egzoftalmus prema onom što je bilo rečeno, može biti samo donekle pouzdan indeks kod ocjenjivanja u koju skupinu po porijeklu spada izvjesna hipertireoza. Ako egzoftalmus nastaje pretežno pod utjecajem TSH, onda će ga hipertireoze tako zvanog hipofizarnog tipa obično imati, a tireoidne ne će. Evo naših podataka o tome:

Egzoftalmus		BM
ima	nema	
18	23	80—40%
23	32	40—0%
41	55	Ukupno

Vrlo su različiti uzroci koji su povod postanku hipertireoze. Sva svim općenito se može kazati, da hipertireoze mogu nastupiti iza takve situacije, u kojoj je štitnjača povećano angažirana. Proces teče dalje tako, da štitnjača ostaje u povećanoj funkciji, iako je odavno otpao prvotni podražaj za hiperaktivnost.

Osnovni je problem u nastanku hipertireoze dakle, uz pitanje što može biti uzrokom za normalno pojačanu sekreciju tiroksina, pitanje zašto i kako štitnjača nastavlja povećanim radom, te radi čega se to kod pojedinih ljudi događa, dok kod drugih pod istim uslovima dolazi do smirenja.

Prije nego što spomenemo pojedine situacije, koje mogu biti uzrokom hipertireoza, pokušat ćemo razmotriti pitanje, zašto kod hipertireoze perzistira hipersekrecija TH. Odlučujući faktor u ovom problemu je konstitucija pacijenta. Hipertireotičari su i prije nastupa svoje bolesti često, ali ne uvijek, pre-

* Karlovac je izdvojen s obzirom na endemsku gušavost u njegovoj okolini.

osjetljive osobe. Mehanizam razvoja hipertireoze mogao bi biti ovaj. Ukoliko uslijed bilo kojeg uzroka dođe do povećanog lučenja tiroksina, ovaj će kod nervno labilnih ljudi — uz ostale efekte — djelovati i na hipotalamus. Vjerojatno hipotalamus utječe na hipofizu nervnim putem, pa ovako senzibiliran davat će on poticaj za pojačanu sekreciju TSH, a konsekutivno i TH. Na ovaj način imamo nešto nalik zatvorenom krugu, u kojem, patološki mehanizam, kad je jednom počeo djelovati, neprestano podržava sam sebe. Sigurno je, da je ovaj mehanizam u postanku hipertireoza značajan, ali ne vjerujemo, da je on dostatan za potpuno tumačenje patološke hipersekrecije hormona štitnjače.

Tražeci koji je bio neposredni povod postanku hipertireoza mogli smo iz povijesti bolesti navesti sljedeće:

1. Nepoznati uzroci	47 slučajeva
2. Psihički inzulti	26 „
3. Mršavljenje uslijed druge bolesti	13 „
4. Menopauza	6 „
5. Porodi	2 „
6. Nasljednost	2 „

Vjerojatno se kod ovih 47 nepoznatih uzroka radi o jednom od ostalih navedenih povoda hipertireoze, ali to se kod uzimanja anamneze od pacijenata nije moglo saznati.

Pod drugom grupom, gdje smo kao uzrok hipertireoze naveli psihičke inzulte, sakupili smo ljude, koji u anamnezi nedvojbeno izjavljuju, da su neposredno nekoliko dana iza nekog velikog uzbuđenja primijetili prve simptome bolesti. Neki od tih pacijenata sasvim točno, upravo ilustrativno, ukazuju na taj momenat. Tako se navodi, da je hipertireoza nastupila nakon bombardiranja, noćnog prepada, strahota koncentracionog logora, požara, razmirica i zbog uzbuđenja i tjeskobe ili odgovornosti u poslu.

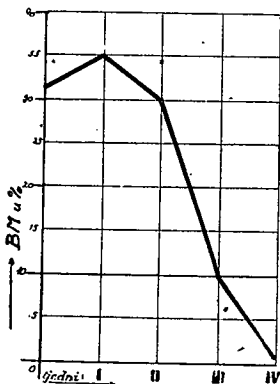
Patološki mehanizam ove grupe može se razjasniti, ako se prihvati mišljenje, da ti psihički inzulti dovode do momentanog povećanja izlučivanja hormona. Poznato je, da strah i ostala psihička uzbuđenja podražuju simpatički dio vegetativnog nervnog sistema, te dovode organizam u stanje pripravnosti za reakciju. U takvom stanju pojačano rade mnogi organi, koje inervira simpatički nervni sistem. Takvoj se situaciji štitnjača mora prilagoditi povećanim radom. Osim toga kod duljih uzbuđenja štitnjača je i direktno neurohumoralno podražena. Moguće je, da kod nervno labilnih ljudi dolazi do inadekvatnog alarmnog stanja, koje stavlja na štitnjaču ogromne zahtjeve, pa su time otvorena vrata za razvoj patološkog »circulus vitiosus«, o kome je bilo govora.

Sljedeća skupina u statistici povoda je ona, kod koje se neka druga bolest može smatrati uzrokom hipertireoze. Ovdje se ne radi o nekom toksičnom djelovanju pojedinih bolesti na štitnjaču, jer su vrlo različita oboljenja dovela do hipertireoze (tifus, pleuritis, pneumonija, malarija i drugo). Do hipertireoze dolazi vjerojatno uslijed toga, što općem povišenju BM (povećanom razvijanju toplote, pojačanom radu svih organa, osobito cirkulatornih), do kojeg dolazi kod ovih bolesti, mora štitnjača odgovoriti hiperprodukcijom svog hormona. To korisno povećanje funkcije štitnjače može preći u patološko onako kako smo već spomenuli.

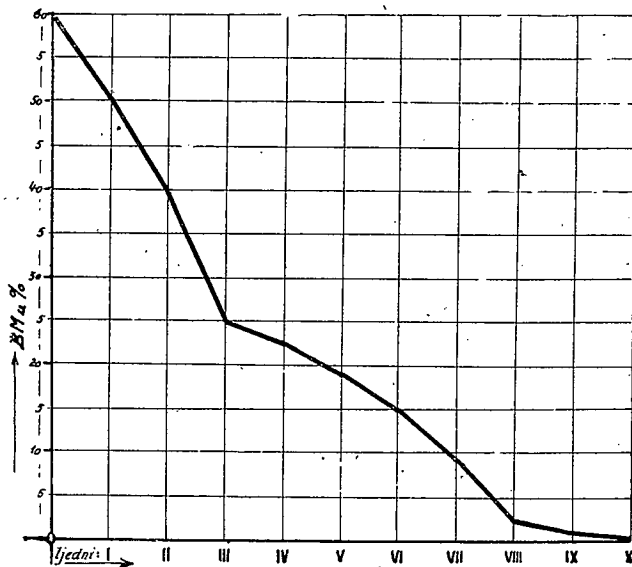
Hipertireoze se pojavljuju često u menopauzi. To bi se moglo pokušati tumačiti na ovaj način: naglim prestankom ovarijalnog ciklusa obustavlja

se inhibicija hipofize (estrinom), pa ona pojačano počinje lučiti gonadotropine, jer organizam svaki hormonalni nedostatak na periferiji, nastoji nadoknaditi pojačanom stimulacijom iz viših centara. Kod hipersekrecije gonadotropina hipofiza anterior, koja ga luči može početi pojačano producirati i TSH. S druge strane kliničko iskustvo pokazuje, da se estrinom s uspjehom mogu tretirati neki slučajevi hipertireoza. Prema tim iskustvima estrin inhibicijom sekrecije gonadotropnih hormona inhibira i sekreciju TSH. Ako uza sve to još dodamo, da su žene u menopauzi zbog poremetnje endokrinih odnosa često naročito osjetljive, onda ne će biti teško zamisliti da i pojačana sekrecija TH podržava preko centara u hipotalamusu povećanu sekreciju TSH, koji je u ovom slučaju krivac oboljenja.

Iz statistike se vidi, da p o r o d i također mogu biti uzrokom ove bolesti. Majčin organizam za vrijeme razvoja fetusa pojačano radi. Povećan metabolizam zahtijeva i pojačanu funkciju štitnjače. Spomenuti valja, da je sam porod



Sl. 1



Sl. 2

Sl. 1. 19 pacijenata, kod kojih je liječenje s MTU (obično 400 mg.) trajalo do 4 tjedana. Njihov prosječni BM kod primitka, na kliniku iznosi + 31%. Nakon 4 tjedna terapije taj prosjek pada na + 1%. Kod ovih lakših slučajeva hipertireoze, radi se o štitnjači, koja nije bila potpuno bez TH u folikulima. Kod takve štitnjače MTU doduše momentano blokira sintezu hormona u štitnjači, no ona tada izlučuje hormon, koji je bio deponiran u njoj. Radi toga, ne dolazi do efekta terapije odmah: BM u prvom tjednu još raste, da tek onda počne padati.

Sl. 2. 28 težih hipertireotičara liječenih dulje od 4 tjedna s MTU. Njihov prosječni BM po primetku u bolnicu iznosio je + 60%. Ovdje se vjerojatno radi o štitnjačama koje gotovo i nemaju tiroksina u depou, jer sav sintetizirani hormon predaju odmah u krv. Zbog toga će do punog djelovanja MTU doći odmah, čim hormon koji se već nalazi u krvi bude potrošen. Položeniji tok krivulje u zadnjim tjednima uzrokovan je tvrdokornim slučajevima, koji su najduže liječeni, kao i time da su se često doze MTU u toku terapije morale smanjiti radi napredovanja egzoftalmusa i strume.

i period neposredno prije poroda pun psihičkih i fizičkih napora za roditelja, pa se i ovu komponentu mora uzeti u obzir.

Iz tabele se vidi, da su dva pacijenta naveli, da je hipertireoza u njihovoj obitelji nasljedna. Ova brojka ne dozvoljava nikakvo zaključivanje o hereditetu kao faktoru u razvoju hipertireoze.

Efekt suvremene terapije hipertireoze slijedeće je poglavlje kojim se je pozabavila naša statistika. Prema današnjem stanju postoje dva načina terapije: konzervativan i kombiniran (konzervativan sa operativnim).

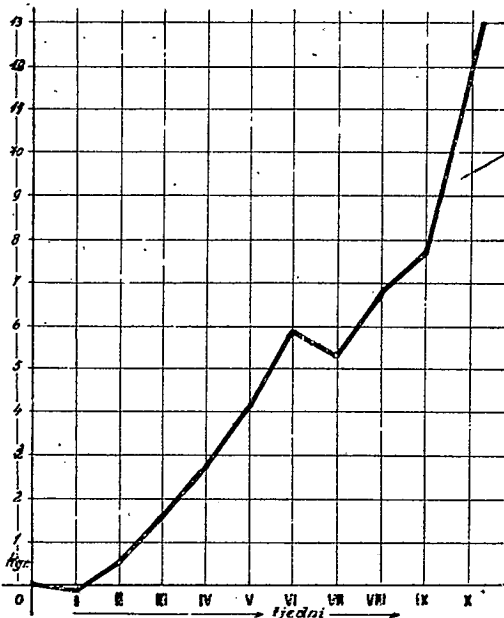
Konzervativna metoda liječenja vrši se antitireoidnim tvarima (metiltiouracil, aminotiazol) i sedativima. Na našoj klinici se u posljednje dvije godine liječi s metiltiouracilom (MTU). MTU kao antitireoidna supstancija sprečava sintezu hormona na taj način, što blokira peroksidazu iz stanica štitnjače, onemogućavajući tako oksidiranje jodida u elementarni jod. Štitnjača može iskoristiti samo elementarni jod za sintezu svog hormona.

Za našu obradu bilo je prikladno 47 slučajeva liječenih s metiltiouracilom. Kako su na klinici bili liječeni lakši i teži slučajevi to smo ih radi dobivanja jasnijeg uvida grupirali u dvije skupine: jednu skupinu pacijenata liječenih do 4 tjedna i drugu skupinu liječenih preko 4 tjedna.

Efekt terapije pratimo prema vrijednostima bazalnog metabolizma (sl. 1 i 2) i tjelesne težine (sl. 3).

Osim u vrijednostima BM prikazat ćemo efekt terapije na porast tjelesne težine pacijenata.

Ako izradimo zajedničku krivulju težina, tako da uzmemo relativno povećanje težine svakog pojedinca u određenom tjednu, pa izračunamo prosjek, onda ćemo dobiti ove rezultate (sl. 3).



Sl. 3. Prosječni porast težine u kilogramima 46 pacijenata liječenih sa MTU. U prvom tjednu tjelesna težina još pada. Iako se u to vrijeme BM može već smanjiti, ipak se to još na samoj težini ne vidi. Krivulja tjelesne težine se kasnije uvjerljivo penje.

Iz povijesti bolesti vidimo, da terapija MTU ima vanredan efekat na tok oboljenja. Znatno se popravljaju bazalni metabolizam i tjelesna težina, kao znak, da bolest kreće na bolje.

U cijelom materijalu naišli smo na svega dva slučaja intoksikacije s MTU-om. To su bili 1 eritem kože i 1 edem palpebre.

* * *

Referatu nije postavljeno u zadatak da daje uokvirenu sliku hipertireoze, već smo izdvojili nekoliko problema, koji su nam bili pristupačni, pa smo ih posebno obradili.

SUMMARY

After a short treatise of physiology of secretion and that of the function of thyroid hormone, hyperthyroidism should be described as a pathological alteration in thyroid gland's function showing an increased production of the thyroid hormone.

From the total material treated at the III. Internal Clinic in the period of 1947.—1950. there were chosen 96 cases showing that the most of patients were middle-aged with a level increase of B. M. from + 20% — + 40%, as well as that the number of ill women was much greater than that one of the men (5,4 : 1).

Except that it was studied and statistically described the frequency of some clinical symptoms with an explanation of the possible pathophysiological mechanism of the origin of these symptoms.

A special capital was devoted to the question of the origin of the illness, where it was pointed out and numerically documented the importance of the external factors, as well remarked that the thyrotoxicose began after some psychical insults, after other maladies, menopause and pregnancy. The possible pathophysiological mechanism was described too.

At the end it was described the effect of the modern conservative therapy with antithyroid substances. The results were examined by the decrease of the B. M. value and the increase of the body's weight.

Jakovljević Vladimir, cand. med.

Akutne crijevne zarazne bolesti u našoj nacionalnoj patologiji

Najvažnije akutne crijevne zarazne bolesti u našoj patologiji su trbušni tifus, paratifus i bacilarna dizenterija. Od ostalih crijevnih zaraza nešto veću važnost ima amebna dizenterija, koja endemski vlada u izvjesnim našim krajevima kao Makedoniji, južnoj Srbiji i nekim mjestima Dalmacije. Od ostalih

akutnih crijevnih zaraza kolera danas ne igra nikakvu ulogu kod nas, a intoksikacije hranom (botulizam, salmoneloze) imaju više sporadični karakter, jer nisu kontagiozne.

Da bi se ocijenila uloga crijevnih zaraza kod nas treba to pitanje analizirati s epidemiološkog, kliničkog i društveno-ekonomskog stanovišta, posmatrajući općenitu važnost crijevnih zaraza i specifične karakteristike najvažnijih oboljenja.

Osnovna crta označenih crijevnih zaraza je njihova jača ili slabija kontagioznost, uslijed čega imaju uvijek epidemijski ili endemski karakter. Uslijed optimalnih uvjeta za širenje oboljenja, mi smo imali veliki broj većih i manjih epidemija pojedinih crijevnih zaraza. Usto smo imali i imamo velik broj trajnih endemskih žarišta u kojima kontinuirano svake godine dolazi do oboljenja od tifusa, bacilarne i amebne dizenterije i paratifusa, često zajedno, i iz kojih se bolesti šire po cijeloj zemlji. U takvim žarištima tim prije i lakše pod povoljnim uvjetima izbijaju epidemije. Zbog toga su u našoj zemlji crijevne zarazne bolesti konstantno zauzimale veliki dio našeg morbiditeta, a uslijed teškog kliničkog toka i velik dio našeg mortaliteta.

Da bi dobili bar približnu sliku o tome, koliko su crijevne zaraze iz godine u godinu harale u našoj zemlji, trebamo pregledati i analizirati njihovo kretanje kroz prijeratni, ratni i poslijeratni period.

Trbušni tifus, najteža crijevna zaraza, bio je kod nas prije rata jedna od najrasprostranjenijih i najozbiljnijih bolesti uopće, a posebno po kliničkom toku i rasprostranjenosti najvažnija crijevna zaraza. To se vidi iz ovih podataka:

Tabela 1.

Brojno kretanje oboljelih i umrlih od trbušnog tifusa u Jugoslaviji

Godine	1919	1920	1921	1922	1923	1924	1925	1926	1927	1928	1929
Oboljeli	3969	3851	4617	3906	3549	6403	4209	3977	4817	4065	4570
Umrli	579	444	614	504	493	714	498	450	511	428	517

Godine	1930	1931	1932	1933	1934	1935	1936	1937	1938	1939	1940
Oboljeli	5073	3813	7271	4256	8076	5142	7017	6250	5261	3948	3446
Umrli	552	467	767	484	796	584	667	476	467	376	361

Za vrijeme od 1919. do 1940. g. (po sanitetskim statistikama) oboljelo je kod nas od trbušnog tifusa 103.723 čovjeka i 11.644 umrlo. Po državnoj statistici je broj umrlih bio oko tri i pol puta veći i iznosio 41.844; znači da je i broj oboljelih bio daleko veći. Prosječni morbiditet (na 10.000) je bio 3,52, a mortalitet (na 10.000) 0,39. Letalitet se kretao od 9 do 14%, a prosječni je iznosio 11,22% (smrtnost ovisi o masivnosti infekcije, virulenciji klica, kondiciji bolesnika, liječenju i komplikacijama). Tifus je najviše harao u bivšoj Savskoj i

Primorskoj banovini, pa onda u Dunavskoj-i Vardarskoj. On je izbijao u epidemijama vodenog porijekla, kontaktnim epidemijama ili je endemski vladao u pojedinim krajevima. Tako je na pr. u Osijeku i okolici u to isto vrijeme bolovalo od tifusa 2526 ljudi, dok se letalitet kretao od 4 do 13%. Iz ovakvog i u ovakvim endemskim žarištima u povoljnim klimatskim i biološko-socijalnim uslovima su izbijale epidemije, čiji su glavni izvori bili kliconoše i latentni bolesnici. U vrijeme od 1932 do 1937 g. je broj tifusnih bolesnika bio naročito velik uslijed tadanjih velikih epidemija.

Paratifus A i B su većinom išli udruženi sa tifusnim oboljenjima i predstavljali uglavnom laganiji oblik tifusnog ili gastro-enteritičkog oboljenja. (Posebno treba istaći akutna otrovanja izazvana uzročnicima paratifusa B preko zaraženog mesa, koja su bila sporadična kao i ostale akutne alimentarne intoksikacije.) Paratifusi su zbog svoje benignosti rjeđe prijavljivani tj. otkriveni, i zbog toga su bili epidemiološki opasniji. Na njih je u staroj Jugoslaviji otpadao u odnosu prema tifusu 10 do 15% oboljenja. 1938 g. je prijavljeno 349 slučajeva od kojih 21 smrtnih (letalitet 6,02%). Morbiditet (na 10.000) je dakle bio 0,25, a mortalitet (na 10.000) 0,01. Paratifusi su se uglavnom prenosili zagađenim namirnicama pa su dolazili većinom u ljetnim mjesecima.

Tabela 2.

Broj oboljelih i umrlih od paratifusa u Jugoslaviji

Godine	1931	1932	1933	1934	1935	1936	1937	1938	1939	1940
Oboljeli	114	363	193	271	282	373	399	349	304	236
Umrli	7	21	14	16	7	19	12	21	19	7

Bacilarna dizenterija je uz tifus bila naše glavno crijevno zarazno oboljenje i za naš narod ništa manje važna od tifusa.

Tabela 3.

Brojno kretanje oboljelih i umrlih od dizenterije u Jugoslaviji

Godine	1919	1920	1921	1922	1923	1924	1925	1926	1927	1928	1929
Oboljeli	17.532	11.118	13.219	2878	3977	3084	1311	1228	1494	1900	1893
Umrli	2772	1960	2392	371	637	344	143	138	152	196	248

Godine	1930	1931	1932	1933	1934	1935	1936	1937	1938	1939	1940
Oboljeli	1501	1763	2656	1739	3393	3141	1796	2358	1267	1078	2555
Umrli	156	234	302	169	387	352	208	148	116	124	274

Od 1919 do 1940 g. je obolio od bacilarne dizenterije 82.931 čovjek i umrlo 11.823. Prosječni morbiditet (na 10.000) je bio 2,22, a mortalitet (na 10.000) 0,58. Prosječni letalitet je bio 13,83%, a kretao se između 9 i 18% (smrtnost ovisi od istih faktora kao kod tifusa). Najviše je harala u bivšoj Savskoj banovini. Isto kao tifus je vladala endemski u pojedinim krajevima i izbijala u epidemijama, većinom na bazi zagađene hrane ili kontaktnim epidemijama (zbog manje otpornosti uzročnika). Epidemije su se pojavljivale isto kao i kod tifusa, kada bi kulminirali svi epidemiološki i biološki faktori. U manjim endemskim žarištima je vladala i amebna dizenterija, međutim u malom broju slučajeva i bez nekih većih epidemijskih erupcija.

U cjelokupnom prijeratnom periodu vidimo, i pored nepotpunih sanitetsko-statističkih podataka, da su akutne crijevne zaraze napale i uništile ogromni broj ljudi u našoj zemlji.

Za vrijeme rata, kad su i higijenske i socijalno-ekonomske prilike bile ispod minimuma, a uz to je iz raznih uzroka dolazilo do masovnih migracija stanovništva, crijevne zarazne bolesti su harale punom žestinom. Iako nemamo točnih statističkih podataka za taj period možemo to konstatirati na osnovu raznih podataka i poslijeratnih posljedica. Narečito su po zlu poznate epidemije trbušnog tifusa.

Tabela 4.

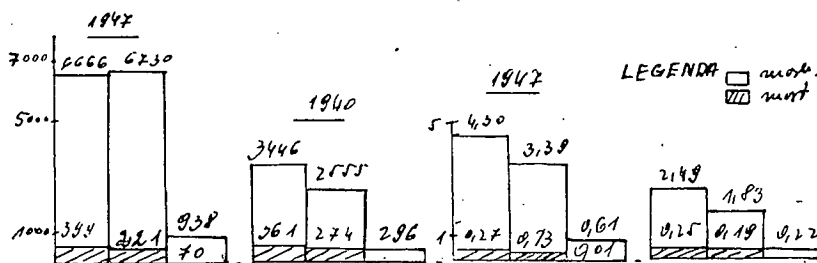
Crijevne zaraze 1941—1945 (zabilježen broj oboljenja)

Godine	1941		1942		1943		1944		1945	
	oboljeli	umrli	oboljeli	umrli	oboljeli	umrli	oboljeli	umrli	oboljeli	umrli
typhus	1073	10	3683	247	2743	174	945	28	8926	680
paraty.	39	1	220	13	329	6	120	—	584	31
bac. dys.	507	37	1675	119	996	52	359	18	7254	509

I pored pooštrenih sanitarno-epidemioloških mjera, boljeg dijagnosticiranja i podizanja socijalno-ekonomskog i kulturno-higijenskog standarda života, crijevne zarazne bolesti su danas brojnije u odnosu na prijeratne godine. To je s jedne strane odraz naslijeđa prošlosti i ratnih godina s druge strane. Ova činjenica još više podvlači njihovu važnost u našoj suvremenoj narodnoj patologiji. Ako usporedimo broj oboljenja 1947 g. s onim od 1940 g. onda vidimo iz tabele 5 skoro dvostruko povećanje broja oboljenja poslije rata. Paralelno s time povećao se i mortalitet. (Trebalo naglasiti veću kontrolu i uredniju prijavu zaraznih oboljenja poslije rata radi pravilnije orijentacije).

Ukupni broj akutnih infektivnih bolesti u FNRJ je u 1946 g. iznosio 45.826 s ukupnom smrtnošću od 2610 ljudi. Od toga je na crijevne zaraze otpadalo 14.393 tj. 31,4% slučajeva i 905 umrlih tj. 34,6% od ukupnog broja. Od ukupnog morbiditeta na zaraznim bolestima u 1946 g. (na 10.000 stanovnika), koji je iznosio 30,50, otpadalo je na crijevne zaraze 9,28, dok je od ukupnog morta-

liteta na infektivnim bolestima u 1946 g. (na 10.000), koji je bio 1,60, na crijevne zaraze otpadalo 0,58.



Tab. 5. Broj oboljenja u Jugoslaviji — Morbiditet i mortalitet (na 10.000) u Jugoslaviji

Kretanje crijevnih zaraznih bolesti u cijelom poslijeratnom periodu možemo lijepo posmatrati na primjeru naše republike, koja je po broju oboljenja na crijevnim zarazama među prvima.

Prije toga treba da se orijentiramo o njihovom rasporedu po pojedinim našim federacijama (tabela 6 i 7).

Uslijed optimalnih klimatskih i geografskih uvjeta crijevne zaraze su najrasprostranjenije, kao što se vidi u Hrvatskoj, Sloveniji dok su u Makedoniji i Crnoj Gori rjeđe. Međutim, razlike u morbiditetu nisu tako znatne, što znači da F. N. R. J. kao cjelina geografski, klimatski i epidemiološki predstavlja pogodan teren za ove bolesti i razvitak njihovih uzročnika.

(Dok jedni misle da relativno malen broj paratifusnih oboljenja u odnosu na tifusna, dolazi uslijed nepoznatih specifičnih biotičnih osobina njihovih uzročnika, drugi drže, da je to rezultat benignosti oboljenja i slabijeg zapažanja, uslijed čega danas paratifusi »rastu«, kao rezultat bolje kontrole i evidencije.)

Iz ovih tabela se vidi da crijevne zaraze još uvijek vibriraju oko visokih vrijednosti, ali da su ipak u neprekidnom postepenom opadanju, isto kao i letalitet. Činjenica je, da crijevne zaraze, iako su u regresu, još nisu dostigle ni prijeratnu razinu. One se nikako ne dadu izbiti iz svojih sjedišta, gdje su se ugnijezdile. Zahvaljujući kliconošama i latentnim bolesnicima, nesmetanom razmnožavanju klica i dobrim uvjetima prenošenja, endemska žarišta su još uvijek vrlo aktivna. Tako je na pr. u Osječkoj bolnici 1947 g. bolovalo od tifusa 309 ljudi u odnosu na 271 u 1940 g. U Baranji, jednom od mnogih endemskih žarišta bacilarne dizenterije u 1947 g. je bolovalo 46 ljudi prema 1 u 1940 g. Iza rata imali smo već nekoliko epidemija tifusa, paratifusa i dizenterije.

Iz svih ovih, iako nepotpunih, ali zato raznovrsnih i tipičnih podataka možemo sebi predstaviti i shvatiti ogromnu važnost crijevnih zaraza u našoj zemlji, koje su upravo stihijski pustošile kod nas iz godine u godinu bez prekida u jačim ili slabijim naletima i koje još uvijek prema sadanjem stanju predstavljaju našeg vrlo opasnog neprijatelja. Sve ove brojke su ipak samo bližnja slika snažnih zamaha crijevnih zaraza, tim više, što su daleko manje nego što je stvarno stanje. Samo onaj, koji je imao prilike vidjeti jednu epidemiju tifusa može kroz statističke podatke shvatiti i ocijeniti njihovo potpuno značenje.

Ako analiziramo uzroke, koji su uvjetovali toliku rasprostranjenost crijevnih zaraza u našoj zemlji, onda tek možemo razumjeti uslijed čega one tako

Tabela 6.

Crijevne zaraze u FNRJ (po republikama)

Bolest	Republika	1946				1947			
		oboljelo	letalitet %	morbidityet na 10.000	mortalitet na 100.000	oboljelo	letalitet %	morbidityet na 10.000	mortalitet na 100.000
ty. abd.	Slovenija	1169	7,10	8,7	5,5	615	4,88	4,56	1,85
	Hrvatska	3120	7,76	8,6	5,8	2550	5,73	7,21	3,56
	Bosna i Hercegovina	1255	8,61	5,1	4,3	1202	6,99	4,96	3,19
	Makedonija	294	4,76	2,6	0,6	296	1,35	2,67	0,26
	Srbija	1655	7,31	2,5	1,3	1881	6,85	2,87	1,73
	Crna Gora	170	10,59	4,5	5,0	122	4,92	3,26	1,07
bac. dys.	Slovenija	754	2,12	5,59	0,9	754	5,03	2,60	1,2
	Hrvatska	1402	3,78	3,76	1,6	1402	2,99	2,86	0,8
	Bosna i Hercegovina	1869	5,67	8,51	4,3	1869	3,69	3,08	1,3
	Makedonija	251	8,76	2,20	1,3	251	5,35	1,48	0,8
	Srbija	2146	4,10	3,38	1,1	2146	3,05	3,7	1,0
	Crna Gora	309	7,77	8,03	6,4	309	1,13	7,19	0,8
paraty. A i B	Slovenija	302	2,6	2,24	0,5	402	1,99	2,98	0,52
	Hrvatska	219	4,0	0,60	0,2	317	2,52	0,89	0,35
	Bosna i Hercegovina	54	—	0,22	—	76	3,95	0,31	0,08
	Makedonija	13	7,7	1,16	0,08	37	—	0,33	—
	Srbija	91	2,2	0,13	1,3	89	1,12	0,13	0,01
	Crna Gora	46	6,5	1,24	0,8	17	—	0,45	—
ukupno	typhus abd.	7663	7,15	5,0	3,2	6666	5,99	4,30	2,27
	bac. dys.	6731	4,59	4,50	1,8	6730	3,26	3,39	1,39
	paratyphus	725	3,1	0,47	0,16	938	2,13	0,61	0,14

Tabela 7.

Crijevne zarazne bolesti u N. R. H.

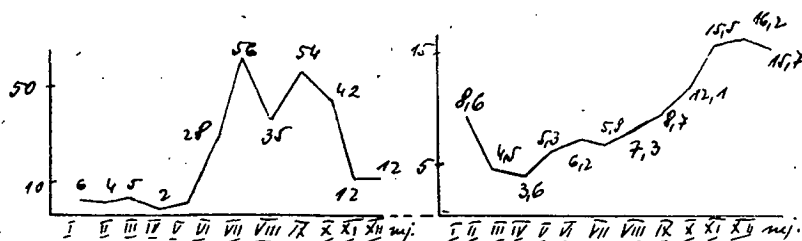
Bolest	Terotorij	God.	Ukupno		Morbiditet	Mortalitet	Letalitet u %
			oboljelo	umrlo	na 10.000		
Trbušni tifus	F.N.R.J.	1947	6666	453	4,30	0,22	5,99
		1945	3661	292	10,22	0,81	7,98
	N. R. H.	1946	2881	231	8,10	0,66	8,00
		1947	2742	174	7,66	0,49	6,35
		1948	2120	143	5,65	0,38	6,75
Dizen- terija	F.N.R.J.	1947	6730	221	3,39	0,13	3,26
		1945	1712	143	3,23	0,40	8,35
	N. R. H.	1946	1401	53	3,90	0,25	3,71
		1947	1125	31	2,30	0,09	2,75
		1948	1057	24	2,03	0,06	2,19
Para- tifus	F.N.R.J.	1947	938	20	0,61	0,01	2,13
		1945	169	12	0,47	0,03	7,10
	N. R. H.	1946	239	11	0,67	0,03	4,60
		1947	354	9	0,94	0,02	2,54
		1948	682	10	1,82	0,03	1,47
Ukupno	F.N.R.J.	1947	14334	694	8,30	0,36	4,97
		1945	5542	447	13,92	1,24	8,06
	N. R. H.	1946	4521	295	12,67	0,94	6,52
		1947	4221	214	10,90	0,60	5,06
		1948	3859	177	9,50	0,47	4,63

masovno ugrožavaju naše stanovništvo. Crijevne zarazne bolesti su u svojoj biti indeks kulturno-higijenske visine i društveno-ekonomskog standarda jedne zemlje, naroda, kraja. Zbog toga, što se one prenose u prvom redu zagađenom hranom i vodom preko izmeta, mokraće i muha, rasprostranjenije su tamo, gdje vlada lična i kolektivna prljavština i bijeda. Radi toga su crijevne zaraze opravdano nazvane »bolesti prljavih ruku«.

Dok prljavština i nehigijenski uslovi života omogućuju lako razmnožavanje i širenje klica uz pojačavanje njihove virulencije, slaba ishrana i premorenost oslabljuju kondiciju i pojačavaju dispoziciju organizma. Zbog toga crijevne zaraze caruju u siromašnim agrarnim zemljama, kulturno zaostalim i privredno nerazvijenim, gdje je usto većina stanovništva u eksploatacijskom odnosu. U takvu grupu zemalja je spadala i prijeratna Jugoslavija i time se može objasniti rasprostranjenost crijevnih zaraza prije rata. Ratne godine su još više pojačale sve te momente i zbog toga i danas — kao ostavština iz prošlosti, koja se neda lako i brzo ispraviti — crijevne zaraze još uvijek u znatnom broju vladaju u našoj zemlji. U našim selima se još uvijek izmet većinom izbacuje slobodno u prirodu i redovito urinira, a vrlo rijetko se mogu vidjeti higijenski

nužnici. Ukoliko ikakvi uopće postoje u velikoj većini slučajeva su u blizini ili iznad bunara. Isto je i s đubrištima. Voda ispire iz njih izmet i klice, zagađuje bunare i tako daje povod mnogim bunarskim epidemijama trbušnog tifusa i paratifusa na koje otpada veliki dio morbiditeta. U jednom našem velikom žarištu tifusa, Osijek i okolica (na koje otpada oko 3 do 4% ukupnog morbiditeta na tifusu u našoj zemlji), neosporno je utvrđeno, da su osnovni faktor zaraze zagađeni bunari. U samom Osijeku od 2.600 bunara koliko ih otprilike ima, preko 2.000 ima pozitivni koli-titar (zbog lošeg okusa vodovodne dravske vode stanovništvo pije bunarsku). Treba naglasiti, da je ovo kraj na višem kulturnom nivou. U gradovima su kanalizacije i vodovodi (u koliko postoje), većinom vrlo loši, pa stanje nije mnogo bolje nego u selima (tifusne vodovodne epidemije: Sisak 1936 g., Bakar 1937., Lipik 1938 g., Osijek 1939, 1940 g., itd.). Zagađena jela prljavim rukama, preko muha i vode su ozbiljan faktor u izbijanju zaraze, a naročito bacilarne dizenterije i paratifusa te potvrđuju nisku zdravstvenu kulturu našeg svijeta i objašnjavaju s jedne strane kontinuiran lanac oboljenja u pojedinim endemskim žarištima. U jednom našem endemskom žarištu bacilarne dizenterije (Baranja) bacilarna dizenterija je rasprostranjena u prvom redu zahvaljujući zagađenoj hrani preko muha, koje prenose bacile većinom s izmeta zaraženih bolesnika i kličonoša. Još i 1946 g. smo tu imali epidemiju od preko 200 ljudi. Svi oblici kontaktne infekcije dolaze samo zbog nepažljivog rukovanja s bolesnicima, nesavjesnosti i neznanja kličonoša i latentnih bolesnika. Kod nas se još uvijek, čak i u naprednijim krajevima susreće liječenje vradžbinama kao na pr. stavljanje vruće čaše ili jajeta na pupak kod tifusa, vruće cigle pod sjedalo kod dizenterije itd. Svim ovim faktorima još i danas pridolazi i ekonomska neimaština, koja sve više nestaje, ali koja još uvijek slabi otpornost jednog dijela stanovništva. Radi toga se kod nas svijet još uvijek teško odupire naletima pojedinih crijevnih zaraza u izvjesnim klimatskim optimalnim pogodnostima za njihovo širenje. Tako na pr. u jesen kiše uvjetuju, uslijed ispiranja izmeta i klica, u bunare, vodovode i rijeke, česte epidemije tifusa, a ljeti muhe potpomažu uz ostale faktore epidemije dizenterije. Svi ti etiološki momenti koji su doveli do tolike rasprostranjenosti crijevnih zaraza kod nas su tim važniji, što se samo njihovim uklanjanjem mogu likvidirati i crijevne zaraze u onom značenju, koje one imaju danas za našu nacionalnu patologiju.

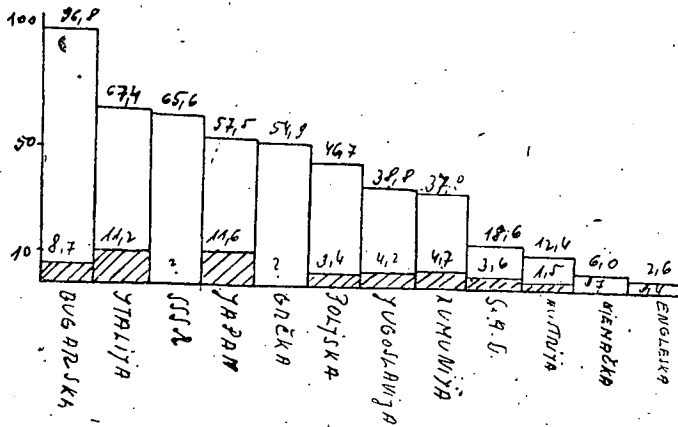
Da bi se mogao bolje usporediti odnos između nas i drugih zemalja s višim kulturno-ekonomskim standardom, treba da pogledamo uporednu tabelu oboljenja od trbušnog tifusa u raznim zemljama (tabela 9).



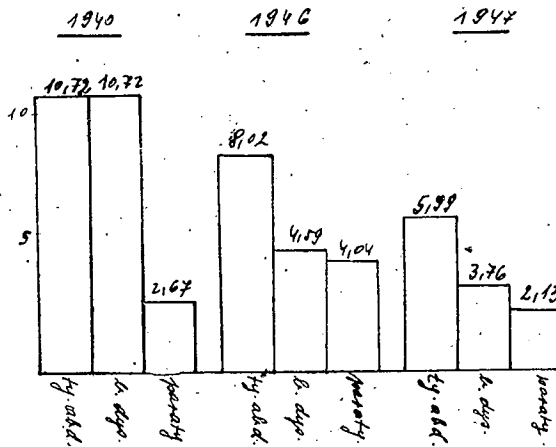
Tab. 8. Dizenterija u 1946 po mjesecima (broj slučajeva; Infektivna klinika, Beograd) — Trbušni tifus po mjesecima (1932—38, srednji broj; bolnica Osijek)

Iz tab. 9 vidimo nizak indeks oboljenja u industrijaliziranim zemljama, dok se na penje u zemljama nižeg stepena industrijalizacije i higijenske kulture. Slični odnosi su i među drugim crijevnim zarazama.

Sve crijevne zarazne bolesti, naročito tifus i bacilarna dizenterija, predstavljaju klinički vrlo teška oboljenja čitavog organizma, a naročito crijeva. Radi toga je letalitet kod tih oboljenja prilično visok. Preglednu sliku vidimo iz uporedne tabele 10 (uz konzultaciju ranijih podataka).



Tab. 9. Morbiditet i mortalitet trbušnog tifusa (na 10.000) od 1931—36 g.



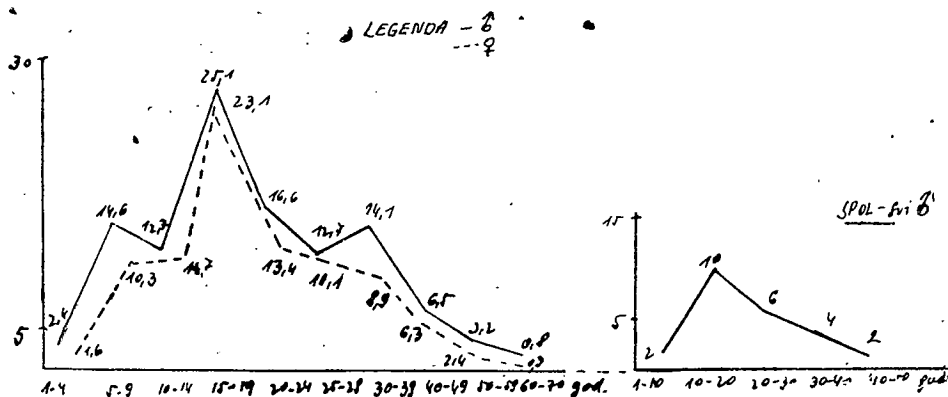
Tab. 10. Letalitet u %

Vrlo je važno naglasiti, da je letalitet danas, zahvaljujući ranom dijagnostičiranju i boljem liječenju u stalnom padu i niži nego prije rata. Međutim crijevne zaraze ostavljaju u mnogo slučajeva za sobom kao posljedicu teška oštećenja pojedinih organa ili i čitavog organizma kod ozdravljenih. Osim toga prateće su čestim i teškim komplikacijama, a oslabljeni rekonvalescenti vrlo često

obolijevaju od drugih bolesti. To je jedan od uzroka paralelne raširenosti pojedinih crijevnih zaraza u endemskim žarištima. U najmanju ruku ostavljaju dugotrajno kliconoštvo i tako produžavaju nit zaraze. Ovdje treba naglasiti, da i oni laki i atipični klinički oblici, koji se javljaju kod otpornih ljudi i minimalne količine i virulencije klica, koji se često na taj način imunobiološki »prokuže« sticanjem aktivnog imuniteta, predstavljaju većinom ipak dugotrajne kliconoše. Takovi ljudi predstavljaju osnovne izvore zaraze naročito u endemskim žarištima. Baš zbog toga, što u vrijeme kada ne vlada epidemija, oboljenja u endemskim žarištima prolaze većinom lagano, dijagnostika crijevnih zaraza u našoj zemlji je još uvijek manjkava bilo uslijed toga, što se svijet ni ne obraća liječniku, bilo da liječnik ne pomišlja na infektivnu etiologiju oboljenja. Uz ostale uzroke i toj manjkavoj dijagnostici uz nepotpunu i lošu liječničku ili pučku terapiju takvih slučajeva, može se zahvaliti izbijanje epidemija i veći broj teških kliničkih slučajeva. Epidemije u endemskim žarištima dolaze u svenovim i novim remisijama, a u međuvremenu se dijagnosticiraju većinom samotipični, teži klinički slučajevi, od kojih obolijevaju ili neotporni domoroci, ili »neprokuženi« došljaci.

Liječenje crijevnih zaraznih bolesti je još uvijek prilično nepotpuno čak i u modernim bolnicama. Jedino bacilarnu i amebnu dizenteriju liječimo etiotropno, dok ostale crijevne zaraze ublažujemo samo simptomatskom terapijom. Ovo je vrlo važno, zbog toga što i oni dijagnosticirani, hospitalizirani na vrijeme i pravilno liječeni bolesnici teško podnose samu bolest i dugo iza izliječenja imaju raznolike posljedice, a skoro redovito ostaju duže ili kraće vrijeme kliconoše. Međutim, još uvijek veliki broj bolesnika lakših i težih iz raznih socijalnih uzroka nije uopće ili bar pravilno liječen. I tu je osnovni uzrok kulturna i higijenska zaostalost.

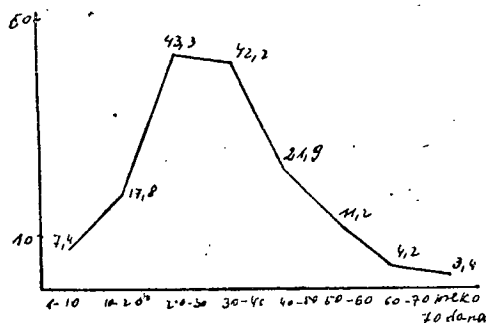
Jedna od karakteristika crijevnih zaraznih bolesti kod nas je i to da napadaju pretežno mlade ljude između 15 i 30 god. Ako sad uzmemo u obzir letalitet i posljedice bolesti, onda još jasnije proizlazi zadatak borbe protiv njih. Uslijed veće ekspozicije i iscrpljenosti od njih u našoj zemlji obolijevaju većinom muškarci, što je u privredi zemlje vrlo važno. Žene su naprotiv češće kro-



Tab. 11. Oboljenja od ty. abd. po godinama i spolu u % (bolnica Osijek 1926—36 g.) — Broj oboljenja od b. dys. po godinama (bolesnici iz Baranje u bolnici Osijek, 1936—40)

nični kliconoše, naročito kod tifusa. Zbog drukčije podjele rada razlike u oboljevanju sve više nestaju, ali još uvijek, a po selima naročito, igraju ti momenti istu ulogu. Tako na pr. u Baranji još uvijek od dizenterije, pa i tifusa najviše oboljevaju sezonski radnici, muškarci. Usto je važno, da dobar dio ljetnih proljeva kod djece, naročito u endemskim krajevima, dolazi na bazi bacilarne dizenterije. Poznato je, da dječji proljevi u našoj patologiji igraju veliku ulogu. U svakom slučaju dječji organizam u najmanju ruku postaje neotporniji prema drugim etiološkim faktorima, iako ima puno indicija i dokaza da baš veća većina ima infekciозnu etiologiju, što je čak i terapija (na pr. u osječkom zaraznom odjelu) pokazala. Svi ti momenti vide se iz ovih podataka (tab. 11).

Već samo trajanje crijevnih oboljenja oduzima puno radnih dana privredi, što je u današnjici neobično važno. Prosječno trajanje dizenterije je dva do tri tjedna, tifusa oko 4 tjedna, dok su paratifusi obično kraći. Ako se ove brojke pomnože s brojem oboljenja, ondã se dobivaju brojevi, koji označuju milionske vrijednosti izgubljenih i plaćenih radnih sati, a posebno tome treba pribrojati izdatke oko liječenja. Međutim dobar dio oboljenja uslijed komplikacija traje još duže i još dugo vrijeme iza izlaska iz bolnice onesposobljava ljude za rad, a često i poslije toga duže ili kraće vrijeme umanjuje njihov radni učinak. Uz smrtnost i epidemiološke i biološke posljedice i ovi momenti imaju za nas znatan kolektivni značaj.



Tab. 12. Trbušni tifus u danima (srednji broj; 1932—1938, bolnica Osijek)

Iz tabele duljine toka trbušnog tifusa (br. 12), može se ocijeniti koliko samo trajanje bolničkog liječenja varira. Ovome sada treba dometnuti bar još dvije nedelje rekonvalescentnog vanbolničkog perioda, da bi se dobila potpuna slika, duljine bolovanja. Slične su vrijednosti, samo s nižim optimumom duljine i kod dizenterije i paratifusa.

Iz cijelog ovog izlaganja se može vidjeti, da je suzbijanje akutnih crijevnih zaraza moguće jedino brzim podizanjem socijalnog nivoa i standarda života stanovništva. Tek na taj način će biti usješne sve druge sanitarno-epidemiološke, kliničke i terapijske mjere.

Ta činjenica je najvažniji momenat u problematici crijevnih zaraza kod nas uopće. Možemo reći, da razina crijevnih zaraznih bolesti može biti neka vrsta

indeksa rezultata rada na podizanju kulturno-ekonomskog standarda života naših naroda. Pronalaženje kliconoša i njihova kontrola, rana dijagnostika i izolacija svih slučajeva oboljenja, čistoća nužnika, vode i namirnica i potpomaganje svih sanitarnih mjera (cijepljenje, dezinfekcija itd.) moći će biti sprovedeno samo uz suradnju širokih narodnih slojeva, a tome je preduvjet kulturno-socijalni progres. Viši ekonomski standard života naših ljudi pojačat će ličnu i kolektivnu otpornost i omogućiti izvođenje tehnički kompliciranijih sanitarnih mjera i bolju i širu hospitalizaciju bolesnika. Kao rezultat društveno-ekonomskog razvoja naše zemlje i dokaz pravilnosti ove postavke može se istaći, da poslije rata nije bilo nijedne veće epidemije, da je letalitet opao, da se morbiditet smanjuje kontinuirano, da je dijagnostika, hospitalizacija, terapija i provođenje sanitarnih mjera sve bolje i konačno, da je spriječeno masovno prenošenje zaraza iz endemskih krajeva i pored objektivnih uslova za prijenos kao što su velike radne akcije, kolonizacije u zdrave krajeve itd. Iz toga se može izvući optimistička sinteza da će u poglednoj budućnosti akutne crijevne zaraze imati sve manje i manje epidemijski i endemski karakter.

ZAKLJUČAK

Akutne crijevne zarazne bolesti, od kojih su kod nas najvažnije trbušni tifus, bacilarna dizenterija i paratifus, od velike su važnosti u našoj narodnoj patologiji, uslijed svog kontinuiranog epidemijskog i endemskog masovnog karaktera i velike kontagioznosti. U prijeratnim teškim socijalno-ekonomskim i kulturno-higijenskim prilikama, one su se kod nas jako razmnožile, tako da su činile veliki dio ukupnog morbiditeta i mortaliteta. Usto je radi povoljnih uvjeta za širenje dolazilo do čestih epidemija i to u prvom redu u kroničkim endemskim žarištima i izvan njih, što je još više ugrožavalo zemlju i narod. Pojačane još tokom rata crijevne zaraze su danas još na višoj razini u odnosu na prijeratno stanje. Osnovni etiološki faktori tako visoke frekvencije oboljenja su zdravstvena zaostalost, nepotpuna dijagnostika i terapija te nepotpuno provođenje sanitarnih mjera, što je sve uvjetovano društveno-ekonomskom zaostalošću zemlje. Crijevne zaraze napadaju pretežno mlade ljude, a i djecu, ostavljajući za sobom vrlo često teške biološke posljedice i gotovo redovito epidemiološke. Na taj način, a zbog gubitka radnih dana radi težine i duljine bolesti, nanose velike štete privredi. One su vezane uz društveno-ekonomski razvitak jedne zemlje, pa je to kod nas tim važnije, jer će se crijevne zaraze tek onda likvidirati, kad se podigne standard života i kulturno-zdravstveni nivo naših naroda, u kom smjeru se i razvija naša domovina.

SUMMARY

The abdominal typhus, the bacillary dysentery and the paratyphus did show and do show in the pathology of Yugoslavia a conspicuous figure in the morbidity and in the mortality, and for that reason they represent a considerable social and economical damage to the country.

The epidemiological-clinical picture is characterized by a continuous chain of illnesses, and by the outbreak of epidemic dysentery in summer, and of epi-

demie typhus in autumn, in chonical numerous endemic foci, as well as from them. Foci of epidemic typhus are mainly wells, and the genesis of epidemic dysentery is of an alimentary character. If there is no epidemic only non resistant individuals or not immune newcomers are getting ill, whilst aboriginals of endemic foci are immuno-biologically more resistant and they get ill only during epidemics and only in lighter forms.

In etiologies of such a high frequency and of such an epidemic and endemic character of illnesses one of the principal causes is the hygienic backwardness combined with incomplete diagnosis and therapy, and with incomplete achievement of sanitary measures, and with the poor condition of the people, and with favourable climatic circumstances. All these causes are to be traced back to the social and economical backwardness of the country, and the frequency of intestinal infections will decrease in proportion with the economic development and progress of the country.

Mirko Dražen Grmek, cand. med.

Jedan srednjovjekovni proces radi anatomske sekcije ukradene liješine

U srednjem vijeku bavili su se medicinom uglavnom klerici. To je bila razumljiva posljedica tadašnjega društvenog uređenja. Kmetovima su manjkali osnovni materijalni uslovi za bavljenje naukom, a plemićima je to bilo »ispod časti«. Osim svećenika i redovnika mogli su se medicinom baviti jedino još stanovnici slobodnih gradova. No dok su građani većinom bili obrtnici, t. j. na medicinskom području kirurzi i barbiri, praktičari bez dubljeg teoretskog obrazovanja, dotle su klerici bili magistri medicine, učeni fizici, koji su poznavali djela medicinskih pisaca i finese njihovih tumačenja, ali su »zazirali od krvi« i nerado »prijaljali ruke«. Štetna dioba između interne medicine i kirurgije, između naučanja o bolestima i manualnih zahvata, jednom riječi između teorije i prakse, velikim je dijelom nezgodna i štetna posljedica klerikalne medicine. Svećenicima-liječnicima bilo je naime od nadređenih crkvenih vlasti zabranjeno bavljenje kirurgijom i uopće svako proljevanje krvi, što je dakako imalo vrlo štetne posljedice za daljnji razvoj medicine. U kasnom srednjem vijeku, nakon velikih promjena u ekonomskoj strukturi društva, koje su dovele do porasta moći slobodnih gradova, uzdizanja trećeg staleža, osnivanja sveučilišta i t. d., prelazi medicinska praksa sve više u ruke svjetovnjaka. Liječnički rad klerika kočila je napose odredba da ne smiju primati honorara. Time je dakako bio oduzet važan stimulans njihovog bavljenja medicinom. Naravno da se prednje odredbe nisu svi striktno držali. Poznat je slučaj Augustina, svećenika-liječnika (»sacerdos medicus«) iz Zagreba, koji se oko god. 1376. parničio sa zagreba-

čkim stolarom Brckom i krznarom Ivanom radi 10 forinti primljenih u ime nagrade za liječenje.¹ Iako se nakon XII. stoljeća počinju medicinom baviti svjetovnjaci, kod nas — napose u Posavskoj Hrvatskoj — prevladaju liječnici-svećenici sve do XIV. stoljeća, a znatan broj nalazimo još i u XV. i XVI. stoljeću. Tako je još u XV. stoljeću postojao običaj na zagrebačkom kaptolu, da je šestina kanonika bila osposobljena za liječnike. Poznata su nam imena mnogih zagrebačkih kanonika, koji su bili visoko školovani liječnici, *doctores artis medicinae*, tako na pr. Petar u XIII. stoljeću, Mihajlo, Kuzmin, Markvarado, Seboldo, Martin de Ilkuš i dr. u XV. stoljeću, Ivan Zaytocy i Marcel Nagy u XVI. stoljeću i t. d.² Nije bila rijetkost da su i visoki crkveni dostojanstvenici bili liječnici, jer poznavanje medicine nije bila zapreka napredovanju na hierarhijskoj ljestvici, nego katkad i podstrek. Čuven je bio splitski nadbiskup Petar (1181.) kao neobično uman čovjek i izvanredan liječnik. Za njega kaže splitski arhidakon Toma da je iz izgleda lica mogao svakome preroći kada će oboliti, od koje bolesti i kojim će se lijekom moći izliječiti.³

Jedan od najstarijih po imenu poznatih liječnika u gradu Zagrebu bio je biskup Jakob de Placentia. O njemu možemo naći podataka u raznim zbirkama isprava,⁴ a nekoliko je pisaca napose obradilo njegovi život.⁵ Ipak je potrebno ponovno razmotriti život ovog biskupa, jer jedan dosada kod nas neuvaženi dokumenat baca na njega posve novu svijetlost i čini ga jednom od najinteresantnijih ličnosti u našoj povijesti medicine.

Jacobus de Placentia (nazvan još i Lombardus) bio je od god. 1331. prepošt u Požunu. Uz to je vršio dužnost tjelesnog liječnika ugarsko-hrvatskog kralja Karla Roberta iz dinastije Anžu. U jednoj bilješci iz god. 1332. spominje se »*Literas magistri Jacobi, prepositi Posoniensis, comitis capelle et fisici domini regis.*«⁶ Kraljevski liječnik, *fisicus regis*, bio je stvarno državni protomedik, što znači da je obnašao najvišu liječničku čast u državi. U mnogim državama, pa tako i u anžuvinskom Napulju — odakle je knez Juraj Šubić god. 1300. doveo Karla, koji je tada bio malo dijete, na ugarsko-hrvatsko prijestolje — ispitivao je kraljev liječnik sve druge liječnike prije nego što bi dobili dozvolu za slobodno vršenje prakse. Ne znamo pouzdano da li je takve dužnosti i ovlasti imao ugarsko-hrvatski dvorski liječnik. Svakako je Jakovljeva dužnost bila teška i delikatna, jer je poznato da je kralj Karlo imao veoma nezgodnu narav. Jakob bude imenovan za čanadskog biskupa, prati kralja Karla na putovanju

¹ *Usp. J. Barle: O zdravstvu staroga Zagreba, p. o. iz Lij. vjesnika, Zagreb 1902. — L. Tkalčić: Monumenta historica civitatis Zagrabiae, vol. V, p. 32.*

² *Lj. Ivaničan: Podatci o zagrebačkim kanonicima (Rukopis u Sveučilišnoj biblioteci u Zagrebu). — J. Barle, op. cit.*

³ *Thomas Archidiaconus: Historia Salonitana. — Usp. I. Bojničić: Ljekarstvo u našoj domovini za vremena Anpadovaca, Vienac g. XI. (1879.), br. 27, str. 432.*

⁴ Vidi naročito *T. Smičiklas: Codex diplomaticus, vol. XI, p. 50, 71, 89, 100, 128, 227; 317, 321, 385, 391, 447 etc. — I. Tkalčić: Mon. hist. civ. Zgrb., vol. I, p. 407 etc. — I. Tkalčić: Monumenta historica episcopatus Zagrabiensis, vol. II. — Theiner: Monumenta historica Hungariae sacra, vol. I, p. 533, 590 etc. — Thuroczy: Chronica Hungariae IV. — Chronica Dubnicensis IV. i t. d.*

⁵ Vidi *J. Barle: op. cit. — C. F. Mayer: Das Zeitalter der Mönch- und Priestermedizin in Ungarn, Kyklos, Bd. III. (1930.), S. 388. — J. Buturac: Zagrebački biskupi i nadbiskupi, Zbornik zagrebačke nadbiskupije, Zagreb 1944.*

⁶ *Urkundenbuch der Anjous, II. 594. — C. F. Mayer: op. cit.*

u Siciliju, odlazi do pape u Avignon, gdje ostaje nekoliko godina. Bulom pape Benedikta XII. od 25. III. 1343. imenovan je za biskupa zagrebačkog.⁷

Nije bila rijetkost da su kraljevi preporučivali papi svoje liječnike za dobivanje biskupske časti. Tako je ugarsko-hrvatski kralj Andrija I. preporučio početkom XIII. stoljeća svog liječnika Aleksandra za položaj splitskog nadbiskupa.⁸ Dakako da su kraljevi i drugačije nagrađivali svoje liječnike. Tako je Ladislav Kumanac poklonio dvorskom liječniku Gerardu posjed Trnavu i zase-lak Kraljevac kraj Zagreba, a liječniku Martinu de Ilkuš pribavio je kralj Matijaš Korvin čast arhiđakona goričkog i kanonika zagrebačkog.⁹ Usput ću samo spomenuti nezgodnu slavu dvorskog liječnika Tome, navodno podrijetlom Hrvata, za kojeg pišu neki povjesničari, da je otrovao kralja Stjepana IV.¹⁰

Čast zagrebačkog biskupa obnašao je Jakob de Placentia od god. 1343. do svoje smrti god. 1348. U rukopisu statuta zagrebačkog kaptola zabilježio je arhiđakon gorički Ivan, kao njemu suvremeni događaj, da je dana 16. X. 1348. umro u Budimu »dominus Jacobus de Placentia, qui fuit primo phisicus domini Karoli regis, postea episcopus chanadiensis et abhinc translatus in episcopum zagrabiensem...«¹¹ Upadno je, da je baš u vrijeme kad je zabilježena Jakobova smrt na putu u Budim harala u Evropi najstrašnija epidemija kuge, tkzv. »crna smrt«, od koje postradaše gotovo svi požrtvovalni liječnici. Možda je i biskup Jakob bio žrtva ove strašne pošasti.

U vrijeme od 1343.—1348. boravio je biskup Jakob uglavnom u Zagrebu. Već prije njega bilo je ovdje učenih liječnika. U »zlatnoj buli« iz god. 1242. spominju se liječnici u Zagrebu, a god. 1253. spominje se poimence liječnik-fizik Petar, kanonik zagrebački, no svakako nije nitko u XIII. i XIV. stoljeću dosegao u Zagrebu onaj ugled, kojeg je kao liječnik imao biskup Jakob.

U metropolitanskoj knjižnici sačuvao se jedan pontifikal u kojem je zabilježeno, da ga je napisao monah Alfutius godine 1339. u kući čanadskog biskupa Jakoba de Placentia.¹² Očito je Jakob donio ovaj pontifikal u Zagreb. Ova je činjenica bila važna za našu povijest medicine, jer je govorila u prilog mišljenju, da je Jakob donio u Zagreb dio skupine izvanredno vrijednih medicinskih rukopisa, koji se spominju u inventaru stolne crkve iz XV. stoljeća, a od kojih su se neki do danas sačuvali.¹³ Nedvoumno je da su ovi rukopisi potjecali iz južne Francuske (montpellierski medicinski krug), pa je stoga doista bila opravdana teza da ih je u Zagreb donio biskup Jakob, koji je imao kuću u Avignonu, a bio je po zvanju liječnik. Prvi je ovo mišljenje nabacio C. F. Mayer,¹⁴ dok ga je L. Thaller podvrgao reviziji.¹⁵ Uspjelo mi je definitivno dokazati tezu o zaslugi biskupa Jakoba za osnivanje medicinske biblioteke zagrebačke stolne crkve, jer sam pronašao da je kodeks MR 154 (koji sadrži znamenito srednjovjekovno medicinsko djelo tkzv. Canticum od Avicenne) pisan od iste

⁷ T. Smičiklas: op. cit. XI. 50.

⁸ Thomas Archid.: op. cit. — Usp. I. Bojničić: op. cit.

⁹ J. Barle, I. Bojničić i I. Tkalčić, citirana djela.

¹⁰ Nicetas Choniates: Annales p. 84. — Usp. Bojničić: op. cit.

¹¹ I. Tkalčić: Mon. civ. Zgb. I. 407.

¹² Usp. D. Kniewald, Croatia Sacra XIX., Zagreb, 1940.

¹³ I. Tkalčić: Starine XIII., Zagreb 1881. — J. Barle: op. cit.

¹⁴ C. F. Mayer: op. cit.

¹⁵ L. Thaller: Srednjovječni medicinski rukopisi zagrebačke stolne crkve, Zbornik zagrebačke nadbiskupije, Zagreb, 1944.

ruke kao Jakobov pontifikal (kodeks MR 163). U predavanju za VI. međunarodni kongres za povijest nauka obradio sam problematiku bogate srednjovjekovne zbirke medicinskih rukopisa zagrebačkog kaptola i opisao preostale i do danas sačuvane rukopise.¹⁶ Pokojni prof. Thaller često se zanosio mišlju, da je možda netko već u XIV. stoljeću mislio na otvaranje medicinskog fakulteta u Podunavlju, možda baš u Zagrebu, pa je u tu svrhu bila nabavljena skupina medicinskih manuskripata metropolitanske biblioteke. Doista je ova zbirka knjiga bila posve dovoljna za rad jednog tadašnjeg fakulteta. Kao primjer spominjem, da je slavni pariški medicinski fakultet posjedovao g. 1395. svega 9 medicinskih rukopisa,¹⁷ a da se u isto vrijeme nalazilo u Zagrebu preko 30 kodeksa sa preko 100 medicinskih traktata! Upadno je, da sastav zagrebačke zbirke medicinskih manuskripata posve odgovara popisu udžbenika, kojeg je Arnaldo de Villanova predložio god. 1309. za upotrebu na medicinskom fakultetu u Montpellieru.¹⁸ Thaller je istaknuo da je Arnaldo mogao biti učitelj Jakoba de Placentia i da se Arnaldovo djelo »De conservanda juventute et retardanda senectute ad regem Robertum« možda odnosi baš na ugarsko-hrvatskog kralja Karla Roberta, kojemu je Jakob bio liječnik.¹⁹ Ova posljednja pretpostavka nije ispravna, jer je poznato, da se spomenuto Arnaldovo djelo odnosi na napuljskog kralja Roberta, mecenu Arnaldovih alkemističkih studija.²⁰

Prije nego što je postao dvorski fizik i biskup bio je Jakob de Placentia običan liječnik u Bologni. Po predikatu razabiremo da je podrijetlom bio Talijan iz Piacenze. Karakterističan je i pridjevak Lombardus (t. j. iz Lombardije), koji nalazimo u nekim ispravama. Vjerojatno je Jakob dovršio medicinske studije na čuvenom bolonjskom sveučilištu, pa je kao magister ostao u tom gradu. U neutaživoj žedi za znanjem zapleo se u neugodan proces: bio je naime optužen s još trojicom liječnika, da su u noći 20. studenoga 1319. izvukli iz groba jedan svježe sahranjeni leš i da su ga zatim u svrhu medicinskog studija secirali. U ono je vrijeme sekcija ljudskog leša bila izvanredna stvar. Nakon propasti zapadnog rimskog carstva bila je zaboravljena vještina velikih grčkih majstora anatoma. Sačuvali su se rezultati njihovih istraživanja, uglavnom u redakciji Galenovoj, ali nitko nije više išao njihovim stopama. Sam Galen vjerojatno nije više secirao ljudske lešine, nego se zadovoljio seciranjem majmuna i svinja. Seciralo se kasnije u Salernu radi školskih demonstracija i bez pretenzija nekog revidiranja klasičnih tekstova, a i tamo nipošto ljudske, nego svinjske kadavere. Bila je to »anatomia porci« — razudba svinja. Problematična je historijska autentičnost odredbe cara Fridrika II. iz god. 1240., prema kojoj su učenici kirurgije u Salernu i Napulju morali obvezatno sudjelovati kod sekcija. U svakom se slučaju moglo raditi samo o životinjskim leševima. Najstarija do sada dokumentarno utvrđena sekcija ljudskog leša u srednjem vijeku bila je izvedena godine 1286. u Cremoni, ali radi utvrđenja patoloških promjena, a ne normalne građe ljudskog tijela. Središte anatomske studija bila je u ono vri-

¹⁶ M. Grmek: Les manuscrits médicaux du moyen-âge à Zagreb. (Rukopis).

¹⁷ Usp. A. Castiglioni: Storia della medicina, Verona 1948., vol. I., p. 321.

¹⁸ L. Thaller: op. cit. — Usp. M. Neuburger: Geschichte der Medizin, Stuttgart 1911., Vol. II, S. 460.

¹⁹ L. Thaller, op. cit.

²⁰ Usp. P. Dieffen: Studien zu Arnald von Villanova, Medizin und Kultur, Stuttgart 1938.

jeme Bologna.²¹ Tamo je god. 1302. izveo Bartolomeo da Varignana, otac Šubićevog liječnika Guilielma, najstariju poznatu nam sudbeno-medicinsku razudbu. Profesor anatomije Jakoba de Placentia bio je Mondino de'Luzzi (1275.—1326.), najrepresentativniji anatom srednjeg vijeka, koji je prvi pred učenicima sistematski secirao ljudske leševe. Njegova knjiga, tkzv. »Anathomia Mundini«, sastavljena u Bologni god. 1316., postala je omiljeni udžbenik na svim srednjovjekovnim medicinskim fakultetima. Ni crkvene, ni svjetovne vlasti nisu u principu bile protivne anatomskoj razudbi ljudskih leševa, ali su u praksi postojala tolika ograničenja i poteškoće, da su se sve do XVI. stoljeća obavljale u školske svrhe i sekcije svinja. Godišnje se u mjestima gdje je bio medicinski fakultet moglo javno secirati samo nekoliko ljudskih leševa, koji su potjecali od justificiranih zločinaca. Nije nimalo čudno da se pokušavalo nabaviti materijal za anatomske studije na nedozvoljeni način, iskapanjem leševa iz grobova. Najstariji sudski akti o jednom procesu ove vrste tiču se baš Jakoba de Placentia, kasnijeg zagrebačkog biskupa. Prvi je publicirao ovaj dokument M. Medici.²² Radi zanimljivosti citirat ću ga u opširnom izvodu i prijevodu.

»Die XX Novembris Inquisitio quae fit... contra
 Magistrum Paxinum
 Magistrum Laurentium
 Magistrum Albertinum
 Magistrum Jacobum de Placentia
 } de Mediolano

Omnes forenses in eo quod ipsi una cum pluribus aliis de anno praesenti mense praesenti noctis tempore accesserunt ad Ecclesiam S. Bernabe, et intraverunt in Cimiterio, et Sacrato, ipsius Ecclesiae... et sepulcrum in Sacrato positum violaverunt, et devastarunt, et de dicto Cimiterio, et sepulcro extraxerunt et exportaverunt quoddam corpus cuiusdam Pixe, quod corpus fuit sepultum, et positum in dicto sepulcro die lune decimonono mensis praesentis Novembris. Et ita talia faciendo commiserunt sacrilegium...«

U prijevodu ovaj početak spisa glasi: »Istraga vođena 20. studenoga (1319.), protiv magistra Paxina, magistra Laurencija, magistra Albertina, sve trojice iz Milana, i magistra Jakoba iz Piacenze. Svi potpadaju pod sud, jer su — zajedno s više drugih — ove godine ovog mjeseca u noći prišli k crkvi sv. Barnabe i ušli u cimetor i sakristiju ove crkve. Oskvrnuli su i oštetili grob smješten u sakristiji te su iz navedenog cimtora i groba izvukli i odnijeli tijelo nekog Pixe, koje je tijelo bilo sahranjeno i položeno u navedeni grob u ponedjeljak 19. ovog mjeseca studenoga. I tako ovo radeći počinise svetogrđe...«

Optužba je pošve jasna. O motivima inkriminiranog čina obavješćuje nas izjava jednog preslušanoг svjedoka, koji je doslovno izjavio da je »vidio nekog mrtvaca u školskoj predavaonici magistra Alberta Bolonježanina, koja se nalazi u kapeli sv. Spasitelja, i vidio je navedenog magistra Alberta, magistra Pa-

²¹ Podatke o počecima anatomske sekcije ljudskih leševa u srednjovjekovnoj Evropi kod *W. Artelt*: Die ältesten Nachrichten über die Sektion menschlicher Leichen im mittelalterlichen Abendland, Berlin 1940. — *M. Medici*: Compendio storico della Scuola anatomica di Bologna, Bologna 1857. — *M. Roth*: Andreas Vesalius Bruxellensis, Berlin 1892. — *M. Neuburger*: op. cit. — *A. Castiglioni*: op. cit.

²² *M. Medici*: op. cit. p. 427. — *M. Roth*: op. cit. S. 6.

sina i više drugih kako britvama, noževima i ostalim napravama režu navedenog mrtvaca, a čine i drugo što se odnosi na liječničko umijeće.» («... vidit quemdam hominem mortuum in domo colarum in quibus legit Magister Albertus Bon. posita in Cappella S. Salvatoris... et vidit dictum Magistrum Albertum, Magistrum Pasinum... et alios quamplurimos cum rasuris et cultellis, et aliis artificiis, et sparantes (sic!) dictum hominum mortuum, et alia facientes, quae spectat ad artem Medicorum...»)

Dne 6. prosinca iste godine bili su prešlušani optuženi, pa su zanijekali sve navode optužnice. («Die 6. Decembris. Comparuerunt dicti Inquisiti... et negaverunt omnia.») Konačna presuda nije se sačuvala.

Proces protiv 4 bolonjska magistra spominje se u gotovo svim opširnijim priručnicima povijesti medicine. Povjesničari medicine žale što nije poznata presuda, a niti se što zna o daljnjoj sudbini optuženih. Zato je značajno što smo pronašli da je jedan od optuženih kasnije postao kraljevski liječnik, pa čak i biskup. Iz toga zaključujemo, da je presuda morala biti — makar samo za neke optužene — odrješujuća, jer nije vjerojatno da bi Jakob mogao postati biskup, ako je jednom bio osuđen radi svetogrđa. Podudaranje imena, datuma i poznatih nam okolnosti potpuno nas uvjerava, da su bolonjski magister i kasniji zagrebački biskup ista osoba. U ono vrijeme nije bilo mnogo školovanih liječnika, pa nije nipošto vjerojatno da su u isto vrijeme živjela dva liječnika istog imena i podrijetlom iz istog grada.

Jakob de Placentia nije bio glavna ličnost kod nedozvoljenog noćnog podviga vrlih bolonjskih anatoma, ali već i sama njegova umiješanost u taj proces dokaz nam je za njegova znanstvena stremljenja i napredne nazore. Posve je razumljivo da je takav čovjek postigao kasnije visoke časti i da je htio ostvariti zamašne planove. On je postigao položaj najuglednijeg liječnika u Hrvatskoj i Ugarskoj, donio je u Zagreb dio dragocjene zbirke medicinskih rukopisa, a možda je pri tome imao namjeru da osnuje medicinsku visoku školu. Poznato je da su se osnivanjem visokih škola u srednjem vijeku najviše bavili učeni biskupi, pa je možda Jakoba u tome osujetila samo prerana smrt. Iako raznovrsni razlozi, pa indirektno i dokumenat kojeg sam iznio, govore u prilog mišljenju da je u XIV. stoljeću trebao nastojanjem zagrebačkog biskupa Jakoba biti osnovan medicinski fakultet u Hrvatskoj, ipak je to — kako je naveo i pok. prof. Thaller — zasada samo nabačena hipoteza, koju bi trebalo podkrijepiti uvjerljivijim dokazima. No i bez obzira na ovu hipotezu daju nam naslutiti sačuvani pouzdani podatci da je Jakob de Placentia bio veoma zanimljiva i značajna ličnost u našoj prošlosti.

R é s u m é :

A Bologne, on fit un procès contre quatre médecins accusés d'avoir exhumé, dans la nuit du 20 novembre 1319, un cadavre fraîchement enterré. Les quatre magisters nièrent les faits qu'on leur reprochait. On ne connaît aujourd'hui ni la sentence, ni le sort des accusés.

Or nous avons trouvé qu'un des accusés, magister Jacobus de Placentia, était devenu depuis médecin du roi Charles Robert de Hongrie et Croatie, puis

évêque de Csanad et de Zagreb. De ces faits nous concluons que la sentence du procès dut être, au moins partiellement, favorable aux accusés.

Jacobus de Placentia fut évêque de Zagreb de 1343 à sa mort, en 1348. Il est probable qu'il a apporté à Zagreb une partie de la riche collection de manuscrits médicaux mentionnés dans l'inventaire (XVe siècle) de la cathédrale de Zagreb. Quelques-uns de ces précieux manuscrits ont été conservés jusqu'à ce jour à la Bibliothèque métropolitaine de Zagreb. Certains indices nous font croire que ces écrits ont été collectionnés et apportés à Zagreb avec l'intention d'y fonder une Faculté de Médecine. La plupart de ces livres médicaux a été écrit au sud de la France, et il est probable que c'est de là qu'ils ont été apportés par Jacobus de Placentia, qui avant de devenir évêque de Zagreb a vécu à Avignon.

Iz zavoda za med. kem. (Predstojnik prof. dr. T. Pinter)

Pokrajac Nikša, cand. med.

Hranilović Boris, cand. med.

Ciklus limunske kiseline i njegova uloga u metabolizmu

Primarni poticaj za ovaj rad dao je prof. dr. Fran Bubanović. Osim toga on nas je upozorio na noviju literaturu i omogućio nam njeno izučavanje.

Morfološka i funkcionalna jedinica ljudskoga organizma je stanica. U njoj se neprekidno zbivaju svi oni komplicirani kemijski i fizikalno-kemijski procesi, koji su podloga svakog životnog zbivanja. Među osnovne životne manifestacije spada produkcija slobodne energije, koja se vrši na račun potencijalne energije pohranjene u obliku kemijskih spojeva unutar stanice. Stanica producira energiju oksidativnom razgradnjom visoko molekularnih spojeva. Ti se spojevi kod toga razgrađuju, a da bi funkcija stanice ostala normalna potrebno je, da se paralelno razgradnji vrši reparacija kemijskih spojeva sintezom iz materijala, koji u stanicu dolazi izvana. Između procesa razgradnje i razaranja (disimilacije), te procesa stvaranja i izgrađivanja (asimilacije) postoji dakle stalna dinamička ravnoteža. Na taj način materija neprekidno struji kroz stanicu.

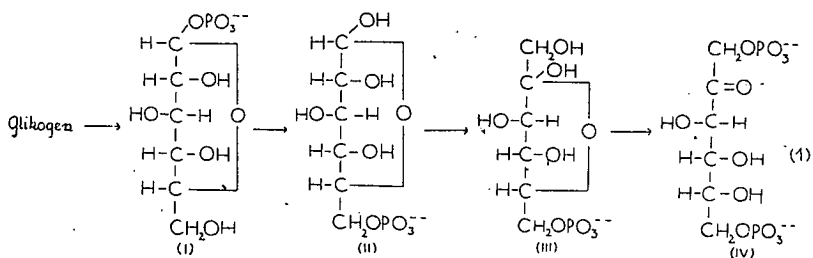
Kao materijal, koji izgrađuje naše stanice i koji razgradnjom producira energiju, dolaze u obzir ugljikohidrati, masti i bjelančevine. Oni se razgrađuju oksidacijom i njihovi krajnji produkti raspada su anorganski spojevi CO_2 i H_2O , a za bjelančevine još i NH_3 . Ta razgradnja međutim ide postepeno, razli-

čitim međureakcijama, kod čega se stvara čitav niz različitih međuprodukata. Na taj način postepeno nastaju tjelesa sa sve manjim energetske sadržajem, a energija se pri tom otpušta u malim količinama, te se time omogućuje njeno optimalno iskorišćavanje. (I kod najpovoljnijih uvjeta samo 30% od ukupne energije pretvara se u mehaničku radnju, dok se 70% gubi u formi topline.) Put te razgradnje je međutim različit za bjelančevine, ugljikohidrate i masti. Svaka pojedina od ove tri grupe organskih supstancija razgrađuje se posebnim, ritmičkim slijedom manje ili više točno preciziranih kemijskih reakcija, uz sudjelovanje različitih visoko supstratno specifičnih fermentnih sistema, no u određenoj fazi metabolizma tih tvari stvaraju se tjelesa, koja stoje u izvjesnom međusobnom odnosu i koja se dalje razgrađuju zajedničkim mehanizmom. Prema tome ne postoji zapravo posebna i izolirana mijena bjelančevina, ugljikohidrata i masti, jer njihovi metaboliti ulaze u jedan zajednički ciklus određenih i točno definiranih kemijskih reakcija, koji vodi do njihove konačne razgradnje. Taj niz kemijskih reakcija, koji povezuje intermedijarnu mijenu bjelančevina, masti i ugljikohidrata je ciklus limunske kiseline i u tom je njegovo značenje. (V. shemu 7.) Želimo li dakle, taj ciklus obuhvatiti sa što većom jasnoćom, nužno je potrebno u najkraćim crtama, prikazati intermedijarnu mijenu bjelančevina, masti i ugljikohidrata.

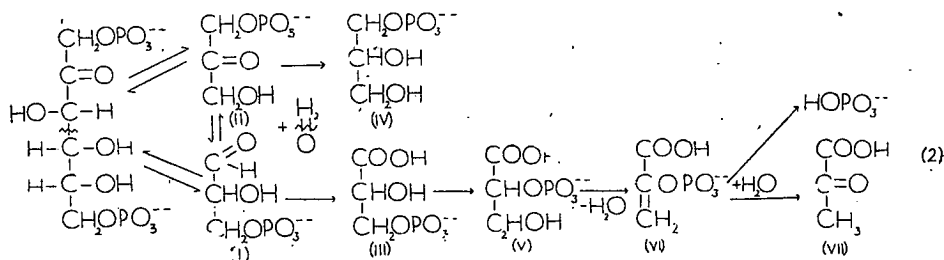
Mijena ugljikohidrata. Ugljikohidrati primljeni hranom ulaze u metabolizam u formi glukoze. Glukoza kao takva je prilično stabilna i inaktivna. Da bi u organizmu bila prerađena bilo sintezom do glikogena, bilo razgradnjom do CO_2 i H_2O potrebno je, da bude fosforilirana i to, da se pri tome stvori heksozo-6-fosfat. Ovo fosforiliranje vrši fermentni sistem heksokinaza, a stoji pod kontrolom prilično opsežnog regulatornog mehanizma. Djelovanje heksokinaze inhibira t. zv. glukostatički hormon prednje hipofize; on prema tome sprečava fosforiliranje i daljnje iskorišćavanje glukoze u svim drugim tkivima osim moždanoga. Mozak je naime jedini organ, koji iskorišćava glukozu direktno (fosforiliranu ne može upotrebiti) i prema tome taj se hormon brine za normalnu ishranu mozga. Preveliko inhibitorno djelovanje ovog hormona sprečava insulin. Još jedan hormonalni faktor sudjeluje u ovoj regulaciji, a to je glukokortikoidni hormon nadbubrežne žlijezde, koji djeluje paralelno s glukostatičkim hormonom, dakle inhibira heksokinazu i sprečava fosforiliranje glukoze. Svi ovi regulatorni faktori u zdravom organizmu djeluju tako, da osiguravaju optimalno i svrsishodno iskorišćavanje glukoze; kod njihove disfunkcije dolazi do poremećenja normalnog stanja, koje se manifestira bilo hipoglikemijom bilo hiperglikemijom (Diabetes mellitus). Glukoza se pod regulacijom tih faktora u jetri sintetizira u glikogen (glikogeneza). Jetrni glikogen se razgrađuje po potrebi do glukoze (glikogenoliza), koja krvnim putem putuje u sve stanice organizma, a naročito u mišićne. Tamo bude ponovo sintetizirana u mišićni glikogen.

Anaerobna faza razgradnje ugljikohidrata. U biološkoj razgradnji glikogena zbiva se najprije fosforiliza do glukoze. Kod toga se stvara 1-heksozo-monofosfat (Cori ester I.). To fosforiliranje obavlja fermentni sistem fosforilaza kojem je koferment adenzin trifosforna kiselina vezana na supstratno specifični apoferment. Taj 1-heksozo-monofosfat djelovanjem fermenta fosfolukomutaze prelazi u 6-glukozo-monofosfat (Robison ester II.), koji uz posredstvo izomeraze stoji u ravnoteži s 6-fruktozo-monofosfatom (Neu-

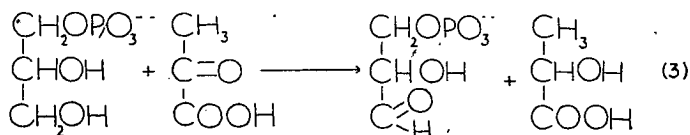
berg ester III.). Nastali se produkt ponovo fosforilira pri čemu nastaje 1,6-heksozo-difosfat (Harden-Young ester IV.)



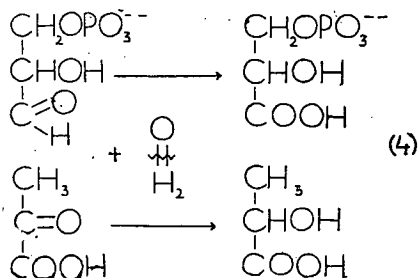
Ostaci fosforne kiseline u heksozodifosfatu olabavljaju unutarnju strukturu dekstrozinne molekule, tako da djelovanjem fermentnog sistema aldolaze dolazi do reverzibilnog raspadanja heksozodifosfata u dvije fosforilirane trioze (jednadžba 2): gliceraldehidfosfornu kiselinu (I) i dioksiacetofosfornu kiselinu (II). (Postoji mogućnost reverzibilnog prelaza jedne trioze u drugu; ravnoteža se nalazi prilično na strani dioksiacetona). Obje nastale trioze reagiraju s vodom po tipu Cannizzaro reakcije, pri čemu se gliceraldehidfosforna kiselina oksidira u fosfoglicerinsku kiselinu (III), a dioksiacetofosforna kiselina reducira u glicerin-fosfornu kiselinu (IV). Nastala 3-fosfoglicerinska kiselina, posredovanjem fermentnog sistema fosfogliceromutaze, prelazi u 2-fosfoglicerinsku kiselinu (V). Ova, se, djelovanjem enolaze enolizira u fosfopirogroždanu kiselinu (VI). Fosfopirogroždana kiselina otpušta fosfornu kiselinu i prelazi u pirogroždanu kiselinu (VII).



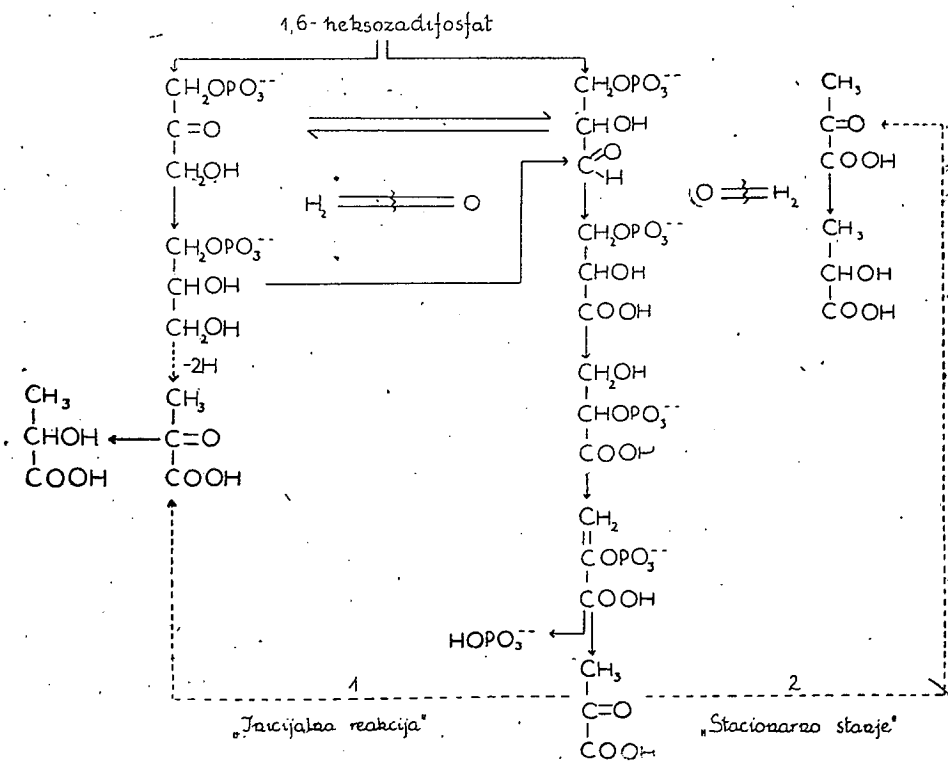
Nastala pirogroždana kiselina se reducira u mliječnu i to na slijedeći način: u samom početku pirogroždana kiselina reagira s glicerinfosfornom kiselinom, tako da joj oduzima dva vodika, te je oksidira na gliceraldehidfosfornu kiselinu. Pri tome pirogroždana kiselina prima ta dva vodikova atoma i reducira se u mliječnu kiselinu.



Nastala glicerinaldehidfosforna kiselina se razgrađuje dalje do pirogroždane kiseline, kao što je već gore bilo opisano. Odmah nakon toga međutim, čim se stvorilo dovoljno pirogroždane kiseline, ne reagira ona više dismutativno s glicerinfosfornom kiselinom, nego direktno s trioanom (glicerinaldehidfosfornom kiselinom); tako da se sama reducira u mliječnu kiselinu, a glicerinaldehidfosforna kiselina se oksidira na fosfoglicerinsku kiselinu:



Na taj način reagira glicerinaldehid dismutativno s pirogroždanom kiselinom, a ne s dioksiacetonom, pa do stvaranja glicerinfosorne kiseline uopće ne dolazi. Dioksiaceton se razgrađuje na taj način, da pređe u glicerinaldehid. Već

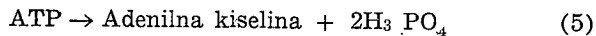


Shema 1.

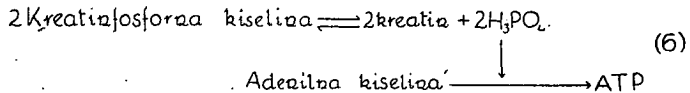
smo rekli da postoji mogućnost takvog reverzibilnog prelaza. Ravnoteža je do-
duše pomaknuta na stranu dioksiacetona, no kako tokom procesa glicerinaldehid
neprestano reagira s pirogrožđanom kiselinom, to te trioze stalno nestaje iz reak-
cione smjese; time se stalno remeti ravnoteža i na taj način dioksiaceton nepre-
kidno i do kraja prelazi u glicerinaldehid. Tu razgradnju glukoze i stvaranje
mliječne kiseline (proces se naziva glikoliza) predočava shema 1.

U raspadanju glukoze i procesu stvaranja mliječne kiseline moramo razli-
kovati dva stadija. Prvi stadij je t. zv. »inicijalna reakcija«, u kojoj se glukoza
tek počinje raspadati. Mliječna kiselina nastaje kao produkt reakcije između
pirogrožđane i glicerinfosforne kiseline. U drugom stadiju (»stacionarno stan-
nje«) pirogrožđana kiselina daje mliječnu kiselinu reagirajući direktno s trio-
zom. Reakcija stvaranja mliječne kiseline u stacionarnom stanju odvija se
znatno brže nego u inicijalnoj reakciji.

Prenosi fosforne kiseline. Vidjeli smo, da je uvodna reakcija u biološkoj
razgradnji glukoze njeno fosforiliranje. Ono se vrši s pomoću fermentnog si-
stema fosforilaze, kojem je koferment — kao što smo već spomenuli — adeno-
zintrifosforna kiselina (skraćeno je označavamo s ATP). Pri tom procesu ade-
nozintrifosforna kiselina se raspada na adenilnu kiselinu (označavamo je kao
Ad) i dvije molekule fosforne kiseline, koje se esterski vežu na heksozu stva-
rajući 1,6-heksozodifosfat:

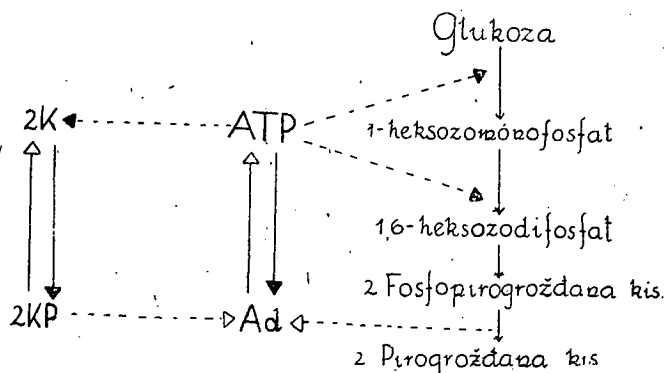


Tako fosforilirana heksoza se razgrađuje opisanim mehanizmom do fosfopiro-
grožđane kiseline. Ova se raspada na pirogrožđanu i fosfornu kiselinu, koja
bude prenešena na adenilnu kiselinu, kod čega se ponovno stvara adenzintri-
fosfat (obrat jednadžbe 5). Ova se ponovo raspada, te fosforilira heksozu. Na
taj način se krug prenosa fosforne kiseline zatvara. Količina glikogena, koja će
se razgraditi je prema tome određena s mogućnošću fosforiliranja glukozinih
ostataka u njemu, dakle s količinom ATP, koja daje tu fosfornu kiselinu po-
trebnu za fosforiliranje. Količina adenzin trifosfata u muskulaturi je razmjerno
mala i zato mora postojati mehanizam, koji će omogućiti njenu brzu resintezu.
To ostvaruje kreatinfosforna kiselina (skraćeno KP), koja predstavlja rezervu
fosfata. Ovaj spoj se raspada na kreatin i na fosfornu kiselinu, kod čega se
fosforna kiselina udružuje s adenilnom kiselinom u adenzin trifosfat:



Na taj način se omogućuje daljnje fosforiliranje i daljnja razgradnja glu-
koze. Kasnije, kad je već sva količina heksoze fosforilirana i kad se stvorila
izvjesna količina fosfopirogrožđane kiseline, mora biti nazočan određeni kvan-
tum adenilne kiseline, da bi poslužio kao akceptor fosfata, koji se oslobađa
raspadanjem fosfopirogrožđane kiseline. Adenilna kiselina prima ta dva fos-
fata, te prelazi u adenzin trifosfornu kiselinu. No kako je za prihvaćanje dalj-
njih molekula fosforne kiseline potrebna nazočnost adenilne kiseline, to se na-

stala ATP odmah preesteruje, t. j. predaje fosforu kiselinu na kreatin prevođeći ga u kreatinfosfat, a sama se pri tom vraća u adenilnu kiselinu (shema 2).



Legendaprenosi H_3PO_4 na....., —> prelazi u.....

Shema 2.

Uloga kreatinfosforne kiseline je u tom, da služi kao rezerva fosforne kiseline. Ona može fosfat prema potrebi davati na adenilnu kiselinu, odnosno primati ga s adenzintrifosforne kiseline (ako je ponuda anorganskog fosfata velika). Kvantitativne odnose, koji vladaju na tom području prikazuje tabela I.

Tabela I.
Fosfati u mišiću (Everett)
(kao mg% P)

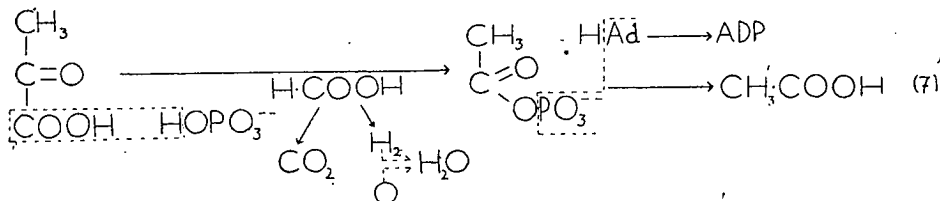
	odmoren	tetaniziran
Kreatinfosfat	65	10
Adenzintrifosfat	30	30
Adenilna kiselina	15	15
Heksozomonofosfat	15	15
Anorganski fosfat	18	60

O važnosti prenosa fosforne kiseline i o energetskim prilikama, koje kod toga vladaju bit će govora kasnije.

Aerobna faza razgradnje ugljikohidrata. Prije opisano raspadanje glukoze do mliječne kiseline predstavlja anaerobnu fazu razgradnje ugljikohidrata. Ona daje vrlo malo energije; svega oko 30 kcal. Daljnja razgradnja mliječne kiseline je moguća jedino u nazočnosti kisika. To je dakle aerobna faza razgradnje ugljikohidrata. U njoj se mliječna kiselina totalno oksidira do CO_2 i H_2O oslobađajući 324 kcal. Ova se energija, kao što ćemo kasnije detaljnije vidjeti, upotrebljava za resintezu organskih dušičnih spojeva, koji sadrže fosforu kiselinu: adenzintrifosfata i kreatinfosforne kiseline.

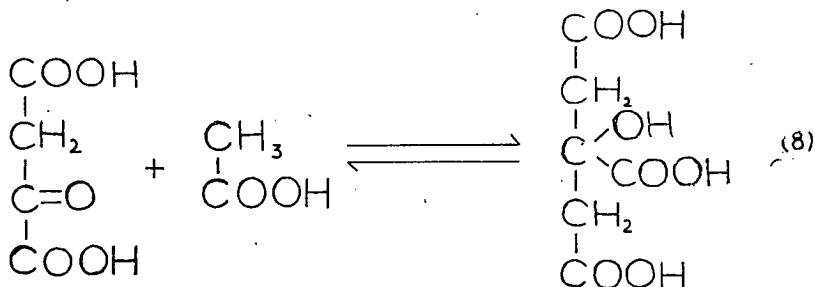
U oksidativnoj razgradnji mliječne kiseline biva ona najprije oksidirana ($-H_2$) u pirogroždanu kiselinu. Pirogroždana kiselina je jedan od metabolita,

koji se nalaze u centru mijene tvari i daljnja njena mijena može se zbiti na više načina (formula 7). Pirogroždana se kiselina ponajprije može oksidativno dekarboksilirati u octenu kiselinu. U tom procesu sudjeluje i fosforna kiselina. Ona reagira s karboksilnom skupinom pirogroždane kiseline pri čem se ova otcjepljuje u obliku mravlje kiseline, koja se odmah raspada na CO₂ i H₂. Nastaje acetilfosfat, koji svoju fosfatnu grupu prenosi na adenilnu kiselinu tako, da je pretvara u adenzindifosforu kiselinu, a sam prelazi u octenu kiselinu:



Ova je reakcija reverzibilna. ATP može prenijeti fosfatnu grupu na octenu kiselinu stvarajući acetilfosfat i ovaj onda obrnutim slijedom reakcija nego u jednadžbi (7) može dati pirogroždanu kiselinu. Reakcija će dakle prema uvjetima jednom teći u smislu oksidativne dekarboksilacije, a drugi puta u smislu reduktivne karboksilacije. Ovaj drugi mogući tok reakcija naročito je važan stoga, što se na taj način omogućuje i heterotrofnoj životinji da »asimilira« CO₂, te predstavlja mogućnost, kojom bi organizam bio u stanju, da CO₂ kao tvar anorganske prirode uklapa u svoju građu stvarajući iz nje organske spojeve. I heterotrofi, a ne samo autotrofi sposobni su »asimilirati« CO₂. Razlika je u tome što autotrof za asimilaciju upotrebljava sunčanu energiju, dok je heterotrof prisiljen stvarati energiju razgradnjom svojih vlastitih visokomolekularnih spojeva, dakle trošeći svoje rezerve.

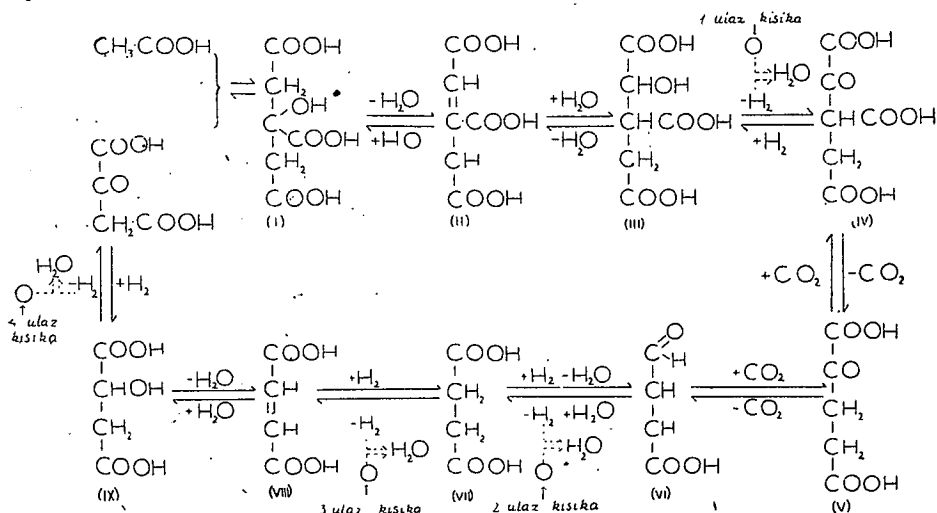
Prema prvobitnoj Wielandovoj predodžbi dvije bi se molekule octene kiseline uz gubitak dva atoma vodika kondenzirale u jantarnu kiselinu. Ova bi se dehidrogenirala (— 2H) u fumarovu, koja bi primivši vodu prešla u jabučnu kiselinu, dok bi ova, konačno dehidrogenacijom dala oksaloctenu. Ta bi se pak raspala na CO₂ i pirogroždanu kiselinu, te bi tim reakcioni ciklus bio zatvoren. Danas se međutim smatra, da je glavni put biološke razgradnje octene kiseline taj, da se ona s oksaloctenom kondenzira u limunsku kiselinu.



Proces je reverzibilan. U smislu kondenzacije teče samo onda, ako se sistemu privodi energija iz okoline. Organizam omogućuje ovu kondenzaciju vjerojatno na taj način, što octenu kiselinu fosforilira, te ju tim nabije energijom, tako

da se može uklopiti u oksaloctenu kiselinu. Limunska kiselina se razgrađuje dalje čitavim nizom reakcija ovako (v. shemu 3): Ponajprije gubi limunska kiselina (I) vodu i prelazi u cis-akonitnu kiselinu (II). Cis-akonitna kiselina opet prima vodu, kod čega nastaje izolimunska kiselina (III). Oba su ova procesa reverzibilna. Iz limunske kiseline dehidrogeniranjem nastaje kiselina, koju zovemo oksaljantarna (IV), a iz nje dekarboksilacijom ($-\text{CO}_2$) dobivamo α — ketoglutarovu kiselinu (V). I ova su dva procesa reverzibilna, no konstante ravnoteže su pomaknute daleko na stranu oksidacije i dekarboksilacije. Slobodna energija sistema smanjuje se samo onda, ako se reakcija odvija u navedenom smjeru, zato će taj tok reakcije biti »dobrovoljan«. U suprotnom smjeru (dakle u smislu hidrogeniranja i karboksilacije) reakcija bi tekla samo pod specijalnim uvjetima, kad bi se sistemu privodila energija iz okoline. Drži se, da se i to zbiva u organizmu.

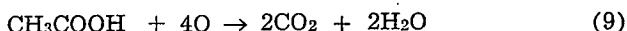
α — ketoglutarova kiselina se dalje dekarboksilira ($-\text{CO}_2$) kod čega nastaje sukcinaldehid (VI). On oksidacijom prelazi u jantarnu kiselinu (VII). Jantarna se kiselina dehidrogenira u fumarovu (VIII) djelovanjem succinodehidraze; fumarova kiselina uz sudjelovanje fumaraze primivši vodu prelazi u jabučnu kiselinu (IX), a ova se pomoću fermentnog sistema malikodehidraze dehidrogenira, kod čega daje oksaloctenu kiselinu (X). Čitav taj zatvoreni reakcioni ciklus prikazan je na shemi 3.



Shema 3.

Vidimo, da u ovaj zatvoreni ciklus reakcija na jednom određenom mjestu stalno ulazi octena kiselina, dok se na drugim točkama ciklusa otpušta CO_2 i vodik, koji putuje prema svom konačnom akceptoru — kisiku.

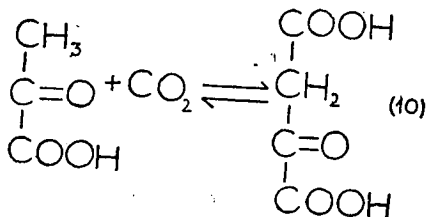
Za totalnu oksidaciju octene kiseline:



potrebna su četiri atoma kisika, a pri tom se oslobađaju dvije molekule CO_2 . Pogledamo li naš ciklus uočiti ćemo, da je situacija ista. U jednom potpunom

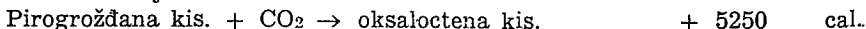
krugu reakcija, od kondenzacije do regeneracije oksaloctene kiseline, pri čemu jedna molekula octene kiseline biva razgrađena, vežu se četiri atoma kisika i oslobađaju dvije molekule CO₂ isto kao i kod direktnog sagorijevanja octene kiseline. Možemo slikovito citronske ciklus shvatiti kao žrvanj, kojim molekule octene kiseline budu razdrobljene do CO₂ i H₂O. Na koji se način energija dobivena tim parcijalnim oksidacijama transformira i pohranjuje pokazat ćemo kasnije.

Daljnja mogućnost mijene pirogroždane kiseline predstavlja karboksilaciju (+ CO₂) u oksaloctenu kiselinu. To je obrat dekarboksilacije oksaloctene kiseline i može se prikazati ovako:

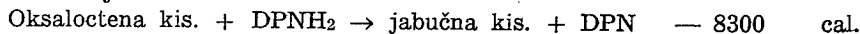


Reakcija je reverzibilna, što znači da se u stanju ravnoteže jednako toliko molekula pirogroždane kiseline karboksilira, koliko se molekula oksaloctene kiseline dekarboksilira. U ravnoteži je brzina reakcije »tamo« jednaka brzini reakcije »natrag«. Konstanta ravnoteže ove reakcije $K = [\text{oksalacetat}] / [\text{piruvat}] \cdot [\text{CO}_2]$ jednaka je 0,2.10⁻³. Znači, da je u stanju ravnoteže prisutno vrlo malo oksalacetata, a vrlo mnogo piruvata, t. j., da uglavnom teče reakcija »natrag«. Ako međutim, na neki zgodan način, stalno snizujemo koncentraciju oksaloctene kiseline, onda će se (da bi bio zadovoljen zakon o djelovanju masa) nove molekule pirogroždane kiseline udruživati s CO₂ u oksaloctenu kiselinu. Ako tako stalno remetimo ravnotežu izvlačeći iz reakcione smjese oksaloctenu kiselinu, moći ćemo postići čak i to, da nam gotovo sva pirogroždana kiselina vežući CO₂ pređe u oksaloctenu kiselinu. To možemo polučiti na pr. tako, da i minimalno stvorenu količinu oksaloctene kiseline odmah reduciramo u jabučnu kiselinu pomoću reducirane kodehidraze (reducirani difosfopiridinnukleotid skraćeno DPNH₂). Pri tome kodehidraza prelazi u oksidirani oblik (DPNH₂ → DPN). Da bi ta reakcija i dalje mogla teći potrebno je DPN ponovo prevesti u DPNH₂. To se postiže na pr. oksidacijom mliječne kiseline u pirogroždanu i t. d. Na taj način neprekidno remetimo ravnotežu prerađujući sve ove spojeve, koji nastaju na desnoj strani jednađbe. Time omogućujemo sumarni tok reakcije u desno. Zbog toga će doista pod ovakvim specijalnim uslovima sredine doći do spajanja CO₂ i pirogroždane kiseline u oksaloctenu kiselinu, premda je normalno — kao što smo rekli — ravnoteža pomaknuta daleko na stranu dekarboksilacije. Samo karboksiliranje je proces, kod kojeg se mora sistemu iz okoline privoditi energija. Ono je međutim povezano s opisanim reakcijama, kod kojih se oslobađaju izvjesni kvantumi energije, tako da je sumarni tok procesa na kraju krajeva ipak eksergonijski. Takve reakcije, koje bi pogodovale karboksilaciji pirogroždane kiseline i u energetske pogledu bile bi:

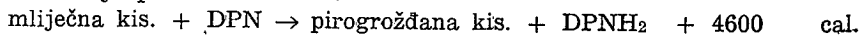
1. Karboksilacija:



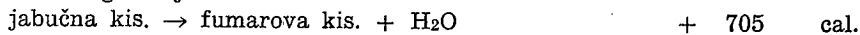
2. Redukcija:



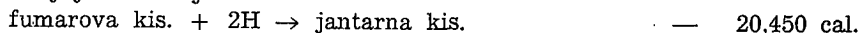
3. Redukcija piridinnukleotida:



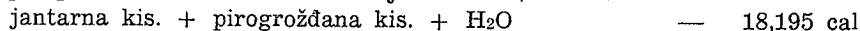
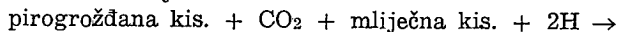
4. Dehidrogenacija:



5. Daljnja redukcija:



Sumarna reakcija:



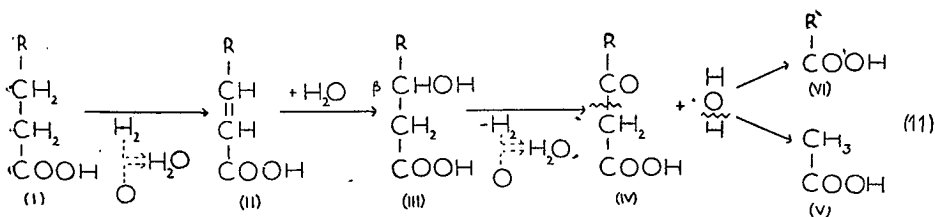
Konačno, pirogroždana kiselina kao α-ketokiselina procesom preaminiranja prelazi u odgovarajuću amino kiselinu, a to je alanin.

Ugljikohidrati su glavni energetske izvor organizma, zbog toga što njihov katabolizam prati produkciju mehaničkog rada i što je povezan s procesima prenošenja fosfata i stvaranja ATP, koja predstavlja zalihu direktno upotrebive forme energije potrebne ne samo za produkciju mehaničke radnje i kretanja, nego i za sinteze organskih sastojina stanice.

Mijena masti. Masti predstavljaju glavnu rezervnu hranu tijela. Dok organizam uopće ne deponira proteine, a ugljikohidrate pohranjuje samo u malim količinama, dotle on obilato nagomilava masti u t. zv. masnim depoima (supkutano i intermuskularno masno tkivo, mezenterij). Uzrok tome, da organizam deponira baš masti je u njihovoj visokoj kaloričkoj vrijednosti (1 gram masti = 9.3 kcal.) kao i u tome, da masti, kao hidrofobne tvari, zadržavaju relativno malo vode, dok ugljikohidrati i proteini kod deponiranja vežu oko tri puta veću masu vode, nego što je njihova deponirana količina. Moramo razlikovati dvije vrste masti. Jedno je mast, koja se nalazi u depoima inertna i inaktivna i koja se mobilizira tek po potrebi. Druga vrsta masti je ona, koja se nalazi u samim stanicama, te čini njen bitni funkcionalni dio. Ona živo sudjeluje u mijeni tvari stanica, te se neprekidno mijenja.

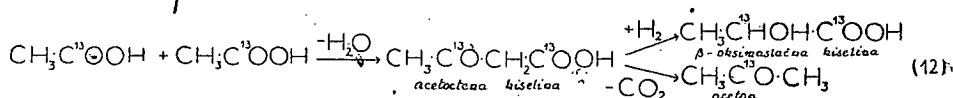
Kod razgradnje hidroliziraju se najprije masne molekule pomoću lipaze na glicerol i na masne kiseline. Razgradnja glicerina nije razjašnjena. Sigurno je, da on u organizmu prelazi u ugljikohidrate, jer jetra prostrujavana glicerinom stvara mliječnu kiselinu, a organizam dijabetičara ga pretvara u glukozu; on je nadalje vrlo srodan s triozama (vidi mijenu ugljikohidrata), no usprkos toga put i mehanizam, kojim se te pretvorbe zbivaju nisu još razjašnjene.

Masne kiseline se razgrađuju poznatim nam mehanizmom β-oksidacije (11). Masna kiselina (I) se najprije dehidrogenira. Nastala nezasićena masna kiselina (II) adira vodu i prelazi u β-oksikiselinu s istim brojem C atoma (III). Ta



se β -oksidiselina ponovno dehidrogenira, kod čega nastaje β -ketokiselina (IV). Ova prima vodu i prekida se na mjestu između α i β C atoma. Nastaje octena kiselina (V) i zasićena masna kiselina s lancem za 2 C atoma kraćim (VI). Za dva C atoma siromašnija masna kiselina podliježe iznova β -oksidaciji, kod čega se ugljikov lanac ponovno skraćuje za dva C atoma itd. Novija su istraživanja međutim pokazala, da se ova β -oksidacija ne zbiva šukcesivno, dakle tako, da se postepeno od jednog dugačkog lanca otkidaju molekule octene kiseline, već da ta reakcija teče istovremeno. To znači, da u lancu masne kiseline dolazi istovremeno do oksidacije na 2., 4., 6. itd. C atomu, pri čem se čitava molekula masne kiseline direktno raspadne na više molekula octene kiseline. To se zove multipla alternativna β -oksidacija.

Nastala octena kiselina se razgrađuje dalje preko limunskog ciklusa, kao što je to opisano kod mijene ugljikohidrata. Ako je međutim razgradnja masti povećana (gladovanje, šećerna bolest), doći će do stvaranja octene kiseline u većim količinama. Ona ne će moći biti odmah dalje prerađena putem limunskog ciklusa i dio te octene kiseline stvarat će ketonska tjelesa:



Pokusom s markiranim izotopom C^{13} je to dokazano. Jetra, kojoj je dodavana octena kiselina s markiranim C^{13} u karboksilnoj skupini, stvarala je acetocenu kiselinu s izotopom ugljika u karboksilnoj i ketonskoj skupini. Možda bi se stvaranje ketonskih tjelesa moglo shvatiti kao izraz jedne pozitivne akcije u organizmu, kojom nastoji kompenzirati acidozu uslijed prevelikih količina octene kiseline.

Mijena proteina. Dok u našem organizmu otprilike 3% od ukupne količine materije otpada na masti i lipode, oko 1% na ugljikohidrate, dotle proteini svojom količinom, kojom su zastupani u organizmu (21%) znatno premašuju ove obje grupe organskog materijala. Uloga proteina u životnim procesima je velika. Proteini ponajprije, kao i masti i ugljikohidrati, svojom razgradnjom daju energiju potrebnu za životne manifestacije, oni zajedno s lipidima formiraju strukturu svake pojedine stanice (citoplazma, stanične membrane), nadalje kao liofilni koloidi oni bitno utječu na ekonomiju i raspodjelu vode i konačno proteini predstavljaju djelomično fermentne sisteme, koji dirigiraju kemijskim procesima metabolizma, tako da u mijeni tvari proteini zauzimaju naročito važno mjesto. No osim toga proteini svojim različitim pretvorbama ne sudjeluju u metabolizmu samo kemijski kao materijal, koji se razgrađuje, nego stvaraju i mijenjaju onaj milieu, t. j. onu fizikalno-kemijsku podlogu, u kojoj mijena materije i energije uopće tek postaje moguća. Prema tome su proteini bitni i najvažniji dio živih stanica.

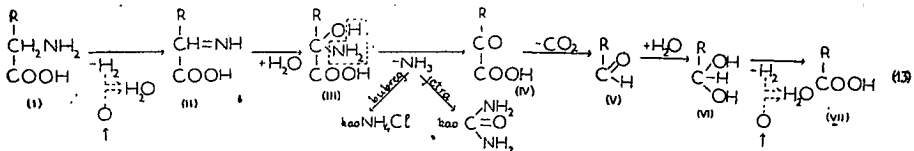
Proteini su izgrađeni iz vrlo mnogo ostataka aminokiselina. O vrsti aminokiselina, te o redosljedu i čistoći, kojom se te pojedine aminokiseline ponavljaju u dugačkom proteinskom lancu, ovise fizikalna, kemijska i biološka svojstva proteina, dakle njihova specifičnost. Svaki organ posjeduje svoje vlastite, za tu vrstu stanica specifične proteine. Samo takvi specifični proteini mogu učestvovati u procesima metabolizma.

Proteini primljeni hranom, dakle »tuđi« hidroliziraju se u probavnom traktu do pojedinih aminokiselina. Ove se resorbiraju u krv i krvnim putem stižu do stanica našega tijela, koje ih onda upotrebljavaju za sintezu svojih vlastitih, specifičnih proteina. Kod toga vrijedi Liebig-ovo pravilo minimuma, t. j. da će se izgraditi samo onoliki kvantum proteina, koji je ekvivalentan količini nenadoknadive aminokiseline, zastupane u najnižoj koncentraciji. Preostale aminokiseline ne mogu se uklopiti u staničnu građu i bivaju razgrađene u jetri. Ta sinteza proteina zbiva se djelovanjem tkivne proteinaze katepsina u prisutnosti reduktivnih aktivatora tipa askorbinske kiseline, te spojeva s —SH skupinom. Sinteza te peptidne veze traži energiju; ona se dobiva razgradnjom ugljikohidrata. Na taj se način izgrađuju stanični proteini. Organizam međutim ne deponira proteine kao što to čini s mastima i ugljikohidratima. Pokusi markiranja aminokiselina s izotopnim dušikom N¹⁵ su pokazali, da se u roku od sedam dana razgradi otprilike polovica proteina jetre (ona ih normalno sadrži oko 10%). Da bi održao ravnotežu razgradnje proteina, organizam mora dnevno sintetizirati izvjesnu količinu proteina iz materijala, kojeg prima hranom. Postoji dakle apsolutni minimum bjelancevina (oko 25—30 g proteina na dan) kao donja granica one količine proteina, koje organizam mora primati hranom, da bi asimilaciju i disimilaciju staničnih proteina održao u potrebnoj biološkoj ravnoteži.

Prvi stadij u razgradnji proteina je hidroliza do pojedinih aminokiselina. Proces omogućava i dirigira fermentni sistem katepsin, a pri njemu se ne oslobađaju znatnije količine energije. Drugi stadij je mijena aminokiselina, koja se može zbivati u nekoliko pravaca.

Aminokiseline, nastale hidrolizom jednog proteina, mogu se ponovno udružiti stvarajući novi i drukčiji protein. Na taj način se proteini *pregrađuju* kao što je dokazao Kossel na lososu, koji u vrijeme mriještenja ne prima nikakve hrane izvana, te stvara spolne stanice na račun vlastite muskulature, kod čega se mišićne bjelancevine pretvaraju u bjelancevine spolnih stanica.

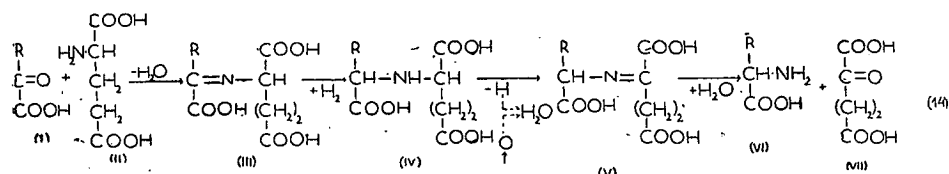
Razgradnja aminokiselina do CO₂, H₂O i NH₃ odvija se u organizmu pretežno oksidativnom dezaminacijom (bubreg i jetra). Postoje međutim tkiva, koja mogu oksidativno dezaminirati samo vrlo ograničene vrste aminokiselina (mišić na pr. samo asparaginsku i glutaminsku kiselinu, mozak samo glutaminsku kis.). U tom se procesu (13) prirodna l-α-aminokiselina (I) dehidrogenira u α-iminokiselinu (II). Kod toga sudjeluje fermentni sistem oksidaza l-aminokiselina (po strukturi flavin), te kodehidrogenaza i žuti fermenti, koji primaju i prenose vodik. Nastala iminokiselina adira vodu, te time nastaje α-iminokiselinski hidrat (III). Od ovoga se otcjepljuje amonijak, kod čega nastaje α-ketokiselina (IV). Ta α-ketokiselina otpušta CO₂ te prelazi u aldehid (V), koji se preko aldehidhidrata (VI) oksidira u masnu kiselinu (VII), za jedan C atom siromašniju od aminokiseline od koje smo pošli:



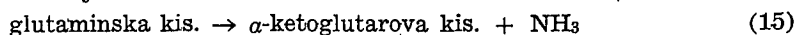
Ova masna kiselina slijedi zakon β -oksidacije, te se tako razgradi do CO_2 i H_2O . Amonijak nastao oksidativnom dezaminacijom u bubregu izlučuje se u obliku amonijevih soli, dok se amonijak stvoren u jetri posebnim nizom reakcija pretvara u karbamid (argininski ciklus).

Osim oksidaze l-aminokiselina nađena je u organizmu i oksidaza »neprirodnih« d-aminokiselina. Ona je mnogo aktivnija od fermenta, koji oksidira prirodne l-forme. Edlbacher tumači tu činjenicu pretpostavkom, da l-aminokiselina biva dezaminirana kod razgradnje pri čem nastaje ketokiselina s istim brojem C atoma. Ta ketokiselina nije optički aktivna. Ona se iznova aminira, kod čega nastaje racemat aminokiseline, t. j. nastaje i l- i d-forma. L-forma se uklapa ponovno u stanične proteine, a d-forma se odmah razgrađuje navedenom vrlo aktivnom oksidazom d-aminokiselina.

Daljnju mogućnost mijene aminokiselina predstavlja proces *preaminiranja*. α -ketokiselina naime, koja nastaje u oksidativnoj dezaminaciji ne mora biti dekarboksilirana na aldehid, nego može biti ponovno reduktivno aminirana u aminokiselinu. Kod toga donatorom NH_2 skupine mogu biti dikarbonske aminokiseline (glutaminska, asparagijska kis.). U reakciji će doći do izmjene amino- i ketonske skupine. Hrani li se životinja nekom aminokiselinom s markiranim N^{15} , onda će oko 20% te aminokiseline ući u sastav tkivnih proteina zadržavši markirani N^{15} . 40% markiranog N^{15} međutim naći će se u drugim aminokiselinama, u koje je mogao ući jedino izmjenom aminoskupina u procesu transaminacije. Sam mehanizam preaminiranja je slijedeći (14): α -ketokiselina (I) i glutaminska kiselina (II) kondenziraju se uz gubitak vode u jedan međuprodukt (III). Iz tog međuprodukta hidriranjem stvara se hidrirani međuprodukt (IV). Odmah slijedi dehidriranje, tako da dolazi do premještanja dvostrukog veza (V). Konačno se međuprodukt hidrolitički raspada na α -aminokiselinu (VI) i α -ketoglutarovu kiselinu (VII).



Kao donator NH_2 skupine u organizmu naročito fungira glutaminska kiselina. Ona u organizmu može nastati iz glutamina hidrolizom, iz prolina oksidacijom i iz histidina djelovanjem histidaze koja otvara imidazolski prsten. Konačno glutaminska kiselina nastaje iz α -ketoglutarove kiseline i amonijaka. To je obrat ove reakcije:



koju katalizira specifični enzim dehidrogenaza l-glutaminske kiseline i za koju je utvrđeno, da se zbiva reverzibilno, što znači, da će u danim okolnostima α -ketoglutarova kis. reagirati s amonijakom stvarajući glutaminsku kiselinu. Naravno, da je i ovdje potrebno privođenje energije, a ona se dobiva katabolizmom ugljikohidrata. α -ketoglutarova kis. je metabolit, koji je uvijek prisutan u tijelu (vidi ciklus limunske kiseline), te je prema tome organizam u stanju stvoriti dovoljnu količinu glutaminske kiseline potrebne za procese transaminiranja.

S problemom transaminacije povezan je i problem sinteze proteina na račun nebjelančevinastih spojeva. Sinteza proteina svodi se de facto na mogućnost sinteze svake pojedine aminokiseline. Vidjeli smo, da se procesom preaminiranja svaka α -ketokiselina može pretvoriti u aminokiselinu; prema tome možemo reći, da do sinteze aminokiselina na račun nebjelančevinastih komponenta tijela dolazi uvijek onda, kad se u metabolizmu masti i uljakhidrata kao intermedijarni spojevi javljaju odgovarajuće α -ketokiseline. Sinteza aminokiselina dakle je moguća samo u ograničenom broju slučajeva. Sve aminokiseline organizam nije u stanju sintetizirati; takve aminokiseline organizam mora primiti hranom i one važe kao nenadoknadive. One pak aminokiseline, koje organizam opisanim mehanizmom sintetizira nije neophodno privoditi u hrani i one su nadoknadive. Tabela II. nastoji pregledno obuhvatiti odnose, koji vladaju na tom području.

Tabela II. (modificirano po Everettu)

Nadoknadive		Nenadoknadive			
Ime	Iz čega se mogu u organizmu stvoriti	Ime	Potreba u %	Može se zamijeniti	
				antipod.	ketokis.
glikokol		d-arginin	0,2	—	—
alanin	pirogroždana	l-histidin	0,4	da	da
serin	„	d-izoleucin	0,5	ne	da
cistein	„	l-leucin	0,9	ne	da
asparaginska	oksaloctena	d-lizin	1,0	ne	ne
glutaminska	ketoglutarova	l-metionin	0,6	da	da
tirozin	fenilalanin	l-fenilalanin	0,7	da	da
prolin	glutaminska	d-treonin	0,6	ne	—
oksiprolin	„	l-triptofan	0,2	da	da
		d-valin	0,7	ne	da

Vidimo s iznimkom lizina, da sve nenadoknadive aminokiseline postaju nadoknadive odmah, čim se u hrani daju odgovarajuće α -ketokiseline. Prema tome u krajnjoj liniji navedene su aminokiseline nenadoknadive radi toga, što se u mijeni tvari intermedijarno ne stvaraju odgovarajuće α -keto ili α -oksikiseline iz neproteinskog materijala.

Kao što je moguće stvaranje aminokiselina iz produkata razgradnje ugljikohidrata i masti, isto tako je moguć i prelaz aminokiselina u obje ove grupe organskog materijala. I ovdje postoji izvjesna razlika između pojedinih aminokiselina. Jedne su sposobne stvarati šećere (glukoplastičke), druge pak prelaze u ketonska tjelesa (ketoplastičke). Postoje i u normalnom organizmu navedeni

prelazi, no oni su u patološkim stanjima mnogo jače akcentuirani. Tako na pr. stvaranje šećera kod dijabetesa, kad organizam — budući da je izgubio sposobnost normalnog sagorijevanja glukoze — nastoji, da povećanjem njene koncentracije poveća i iskorišćenje. Kod tog postupka organizam mobilizira i glukoplastičke aminokiseline, tako da one stvaraju glukozu. Proces se odvija u jetri i naziva se *glukoneogeneza*. Pregled glukoplastičkih i ketoplastičkih aminokiselina daje tabela III.

Tabela III.

Glukoplastičke aminokiseline			Ketoplastičke aminokiseline
Alanin	Glutaminska	Serin	Leucin
Asparaginska	Glicin	Treonin	Izoleucin
Arginin	Cistein	Valin	Fenilalanin
Histidin	Prolin		Tirozin

PRENOS I TRANSFORMACIJA ENERGIJE

Opisujući ciklus limunske kiseline vidjeli smo, da se i ugljikohidrati i masti i proteini razgrađuju u krajnjoj liniji zajedničkim mehanizmom, te da taj ciklus predstavlja onaj most, koji povezuje intermedijarnu mijenu tih tvari, te omogućuje prelaz jedne grupe organskoga materijala u drugu. Energija dobivena razgradnjom ne može se u organizmu direktno upotrebiti nego je neophodno, da ona bude transformirana u neki podesni oblik. Ta podesna, direktno upotrebljiva forma energije nalazi se u organizmu pohranjena u obliku posebnog t. zv. energetski bogatog fosfatnog veza.* On je karakteriziran vrlo visokim energetskim sadržajem, tako da prilikom razvezivanja razvija znatne količine energije. Dok običan esterski vez fosforne kiseline posjeduje 3 kcal, dotle energetski bogat fosfatni vez sadrži oko 12 kcal. Spojevi s energetski bogatim fosfatnim vezom su: enolfosfati (na pr. fosfoenolpirogroždana kiselina), acetilfosfat, gvanidinfosfati (na pr. kreatinfosforna kiselina) i pirofosfati (adenozindifosforna kiselina i adenozintrifosforna kiselina). Od svih tih spojeva u organizmu naročito mjesto zauzima adenozintrifosforna kiselina, koju smatramo glavnim i najaktivnijim donatorom i akumulatorom energije. Kako se u organizmu stalno troši energija za održavanje osnovnih vitalnih funkcija i kako tu energiju daju spojevi s energetski bogatim fosfatnim vezom, to je potrebno, da se uvijek i iznova stvaraju ti energetski bogati fosfatni vezovi. Oni se stvaraju na račun energije dobivene oksidacijom i prema tome je čitava svrha metabolizma s energetskog stanovišta u biti samo u tome, da se energija dobivena oksidacijem visokomolekularnih spojeva transformira u direktno upotrebljivu energiju fosfatnog veza, dok je priroda pojedinih metabolita kod toga zapravo sporedna.

Kao što smo već rekli, stvaranje energetski bogatog fosfatnog veza vrši se na račun energije dobivene oksidacijom. Stoga se procesi transformacije energije usko povezuju s procesima biooksidacija.

* Engleski: Energy-rich phosphate bond, bilježi se skraćeno ovako: PO_3 — za razliku od običnog esterskog fosfata koji ima simbol — PO_3 —

Vidjeli smo, da se octena kiselina oksidira do CO₂ i H₂O putem limunskog ciklusa, tako da prođe jedan čitavi reakcioni krug od kondenzacije do regeneracije oksaloctene kiseline. Pri tom se četiri puta uzastopno otpušta vodik. On se, putujući preko niza fermentnih sistema, spaja konačno s kisikom stvarajući vodu i zapravo ovo spajanje H₂ i O₂ daje onu energiju, koju dobivamo biološkom razgradnjom octene kiseline. Navedene četiri uzastopne oksidacije zbivaju se kod ovih prijelaza:

1. izocitrat → oksalsukcinat
2. sukcinaldehid → sukcinat
3. sukcinat → fumarat
4. malat → oksalacetat

Ova četiri stadija, u kojim se sasvim općenito uzevši, zbiva prelaz izvjesnog reduciranog oblika u oksidirani oblik, možemo shvatiti kao četiri redoks sistema. Njima se može mjeriti elektromotornu silu kod standardnih uvjeta. Elektromotorna sila (EMS) služi nam pak kao izraz i mjera pokretne sile (afiniteta) neke kemijske reakcije. U organizmu, kao i u epruveti, teku samo one reakcije spontano, u kojima se oslobađa izvjesna količina energije. Slobodna energija* sistema pri tom se smanjuje, jer nastaju tijela s manjim energetskim sadržajem. U suprotnom smislu, dakle uz povećanje slobodne energije sistema, reakcija teče samo onda, ako se sistemu izvana privodi energija. Takav tok procesa ne će dakle biti »dobrovoljan«.

Između promjene slobodne energije (ΔF) i elektromotorne sile (E) postoji slijedeća relacija:

$$\Delta F = -n \cdot F \cdot E \quad (16)$$

(n = broj elektrokemijskih ekvivalenata, dakle broj elektrona, koji se premještaju prigodom oksidacije; F = 1 Faraday = 96490 Coulomba).

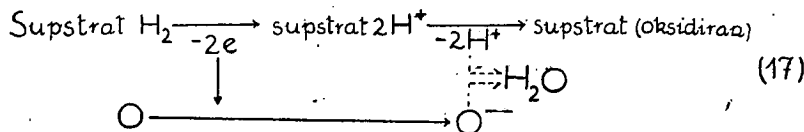
Redoks potencijali za gore navedene sisteme kod pH = 7 izneseni su u tabeli IV.

Tabela IV. (Lipmann)

Donator vodika	Redoks potencijal u voltima	
	sistem s vodom	sistem s fosforom kiselinom
Izocitrat	+ 0,13	—
Ketoglutarat	— 0,35	— 0,05
Sukcinat	+ 0,43	—
Malat	+ 0,25	0,55

* Taj termin nastao je na osnovu činjenice, da se kod svih kemijskih procesa, koji daju energiju, jedan dio ukupne energije nužno mora pojaviti u formi topline. Taj dio energije ne može se transformirati i iskoristiti i zato je ta energija po svojoj sudbini vezana. Nasuprot tome slobodna energija predstavlja onu količinu energije, koja se može transformirati i upotrebiti za vršenje mehaničkog rada itd.

Ne ulazeći u mehanizam biooksidacije, t. j. u pojedinosti procesa primanja i prenošenja vodika i elektrona, te u fermentne sisteme, koji kod toga procesa sudjeluju mogli bi sasvim grubo shematski o oksidaciji reći ovo: * sumarno uzevši od supstrata, koji treba biti oksidiran budu otrgnuta dva elektrona i prenesena na kisik, koji se ionizira. Taj kisik preuzme onda i protone sa supstrata, te se spaja s njima u vodu:

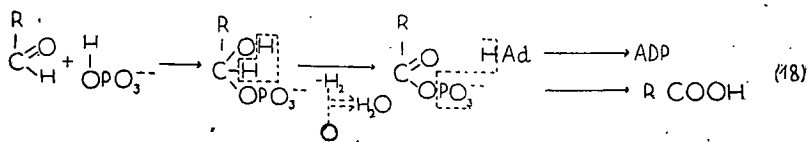


Bitan je dakle prenos elektrona; ako je taj prenos povezan s istovremenim prenašanjem protona (put preko kofehidraze i flavin fermenta) ne mijenja to ništa na stvari, jer elektroni mogu stvarno putovati i sami (put preko citokroma, te fermenta disanja). Ovdje se dakle zapravo zbiva reakcija supstrat \rightarrow supstrat + 2e i $O + 2e O^-$. Imamo dakle posla s dva redoks sistema. Jedan je od njih sistem supstrat \rightarrow / supstrat, a drugi O/O^- . Potencijali za neke supstrate (donatore vodika) navedeni su u tabeli IV; potencijal kisika iznosi kod istih uvjeta + 1,23 V.**

Energiju, koja se kod jedne ovakve oksidacije proizvodi lako je izračunati prema već poznatoj formuli $\Delta F = -n \cdot F \cdot E$.

Ona na pr. pri oksidaciji sukcinaldehida na jantarnu kiselinu iznosi $\Delta F = -2 \cdot 96490 (1,23 + 0,35) V = -2.96490 \cdot 1,68 \cdot 0,24 \text{ cal} = -77197 \text{ cal}$. (u skladu s termodinamičkim konvencijama predznak minus označava, da se od sistema dobiva izvjesna količina energije). Na koji način se ta energija može transformirati u energiju fosfatnog veza?

U prošlom primjeru mi smo opisali oksidaciju jednog aldehida na kiselinu. Kod toga smo šutke pretpostavili, da taj aldehyd adira vodu i da se onda nastali aldehyd hidrat oksidira na kiselinu. Ako međutim takav aldehyd ne veže vodu (kao što je to u svim našim dosadašnjim izlaganjima bilo pretpostavljeno i opisano), nego adira fosfornu kiselinu, onda ne će nastati aldehyd hidrat, nego aldehydfosfat. Kad se taj nastali aldehydfosfat reducira, nastaje energetski bogat fosfatni vez, a fosfatna se grupa zatim prenosi na adenilnu kiselinu (18).



Koliko se mijenjaju odnosi, ako aldehyd adira fosfat umjesto vode? Ponajprije, kao što je iz tabele IV. vidljivo, povisuje se potencijal toga sistema za otprilike 0,3 V, što znači da je razlika potencijala između fosfatnog sistema i kisika manja od razlike potencijala između sistema s vodom i kisika. Oksidira

* Kod oksidacije se radi o gubljenju elektrona, prema tome će se i kod bioloških oksidacija organskih molekula raditi zapravo u biti o odavanju elektrona.

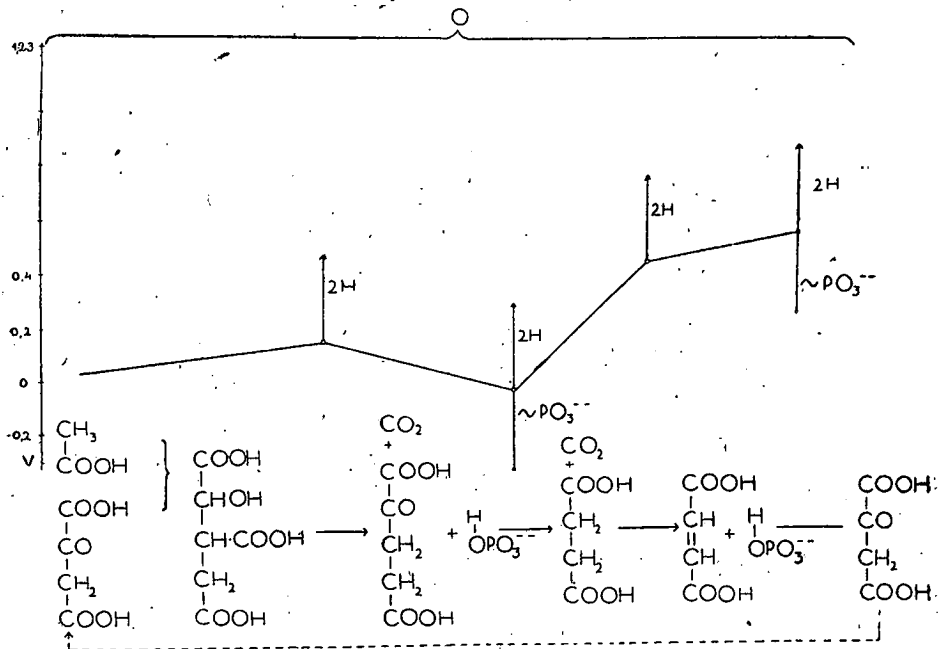
** Što je redoks potencijal nekoga sistema viši, znači da ima veći afinitet prema elektronima, tj. da djeluje kao jači oksidans.

li se na pr. sukcinaldehidfosfat oslobodit će se količina energije, koja iznosi $\Delta F = -2 \cdot 96490 \cdot 1,28 \cdot 0,24 = 626185 \text{ cal}$.

Razlika u dobivenoj energiji prilikom oksidacije aldehidhidrata i oksidacije aldehidfosfata iznosi okruglo 14 kcal.*

U prvom i u drugom slučaju nastaju jantarna kiselina i voda, dakle tjelesa s određenim energetske sadržajem. U prvom slučaju oslobađa se 77 kcal, a u drugom 63 kcal. S obzirom da se energija ne može izgubiti, morala je razlika energije od 14 (prosječno 12 kcal!) preći u energiju fosfatnog veza. Pregled svih tih odnosa prikazuje shema 4.

Shema 4. (Lipmann)

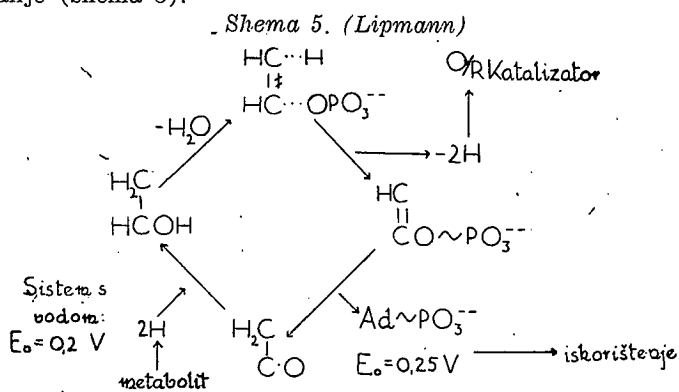


Četiri oksidacije u limunskom ciklusu. Dolje u formulama prikazan je katabolizam supstrata. Iznad toga odgovarajuće vrijednosti redoks potencijala vodenih sistema i fosfatnih sistema. Potencijal $\text{O}_2 = 1,23 \text{ V}$. Izvučena crna linija predstavlja potencijalni nivo s kojeg se otpuštaju elektroni u pravcu kisika. Polje između te linije i potencijala kisika predstavlja količine energije, koje se dobivaju oksidacijom. Vertikalno izvučene linije uz koje se nalazi oznaka PO_3 — označavaju voltekvivalente one energije, koja je prigodom oksidacije pretvorena u energiju fosfatnog veza. Ta je veličina jednaka oko 0,3 V, što odgovara energiji od oko 12 kcal.

Nije to međutim jedini način stvaranja energetski bogatog fosfatnog veza. Kao što se iz naše sheme 6. vidi, vodik, koji bude otpušten od supstrata, putuje preko čitavog niza fermenta — prenosilaca vodika — prema kisiku. Na ovom putu mogu biti umetnuti specijalni sistemi, koji su sposobni pretvarati i pohranjivati jedan dio energije u energetski bogat fosfatni vez. Ti »transformatori« pretvaraju standardne količine od 0,25 voltekvivalentata u energiju fosfatnog

* Veći broj eksperimenata i računa pokazao je da ta količina kalorija iznosi prosječno otprilike oko 12 kcal!

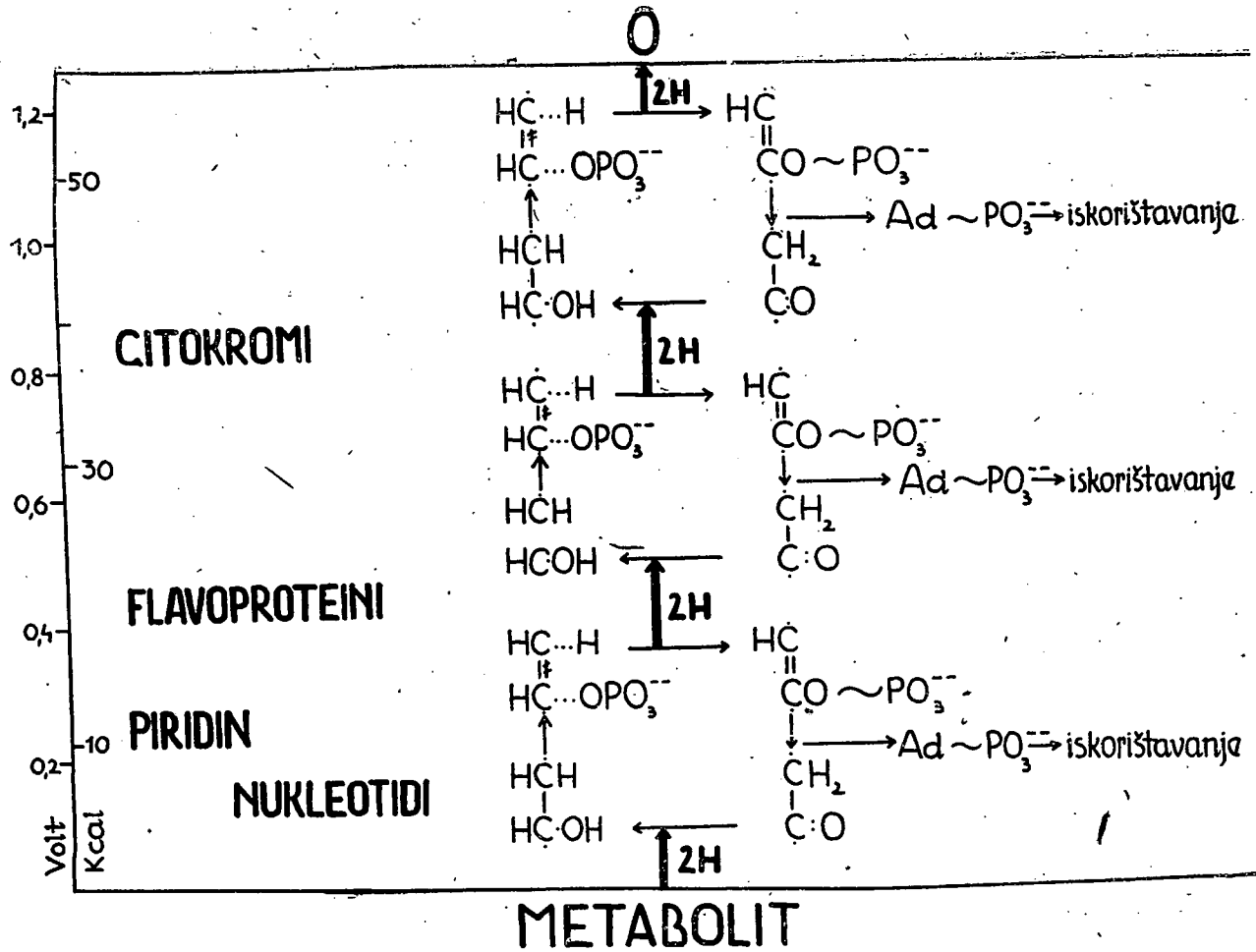
veza. Njihova kemijska narav nije još točno ispitana. Postoji mogućnost, da bi aktivna grupa tih spojeva, koja bi vršila transformaciju energije, bila karbonylna skupina C:O. U tom bi se slučaju proces stvaranja energije, dao zamisliti otprilike ovako: vodik, prenošen fermentima na svom katalitičkom putu prema kisiku, reducira C:O na CH-OH. Time je čitav sistem nabijen s oko 0,25 volta. Iz nastalog oksispoja izluči se voda, pri čemu se stvara dvostruki C:C vez. Na taj vez adira se anorganska fosforna kiselina. Taj se nastali fosfat dehidrogenira, pri čemu se stvara energetski bogat fosfatni vez. Nastali oksidirani fosfat predaje \checkmark PO₃— na adenilnu kiselinu pri čemu se »transformator« vraća u početno stanje (shema 5).



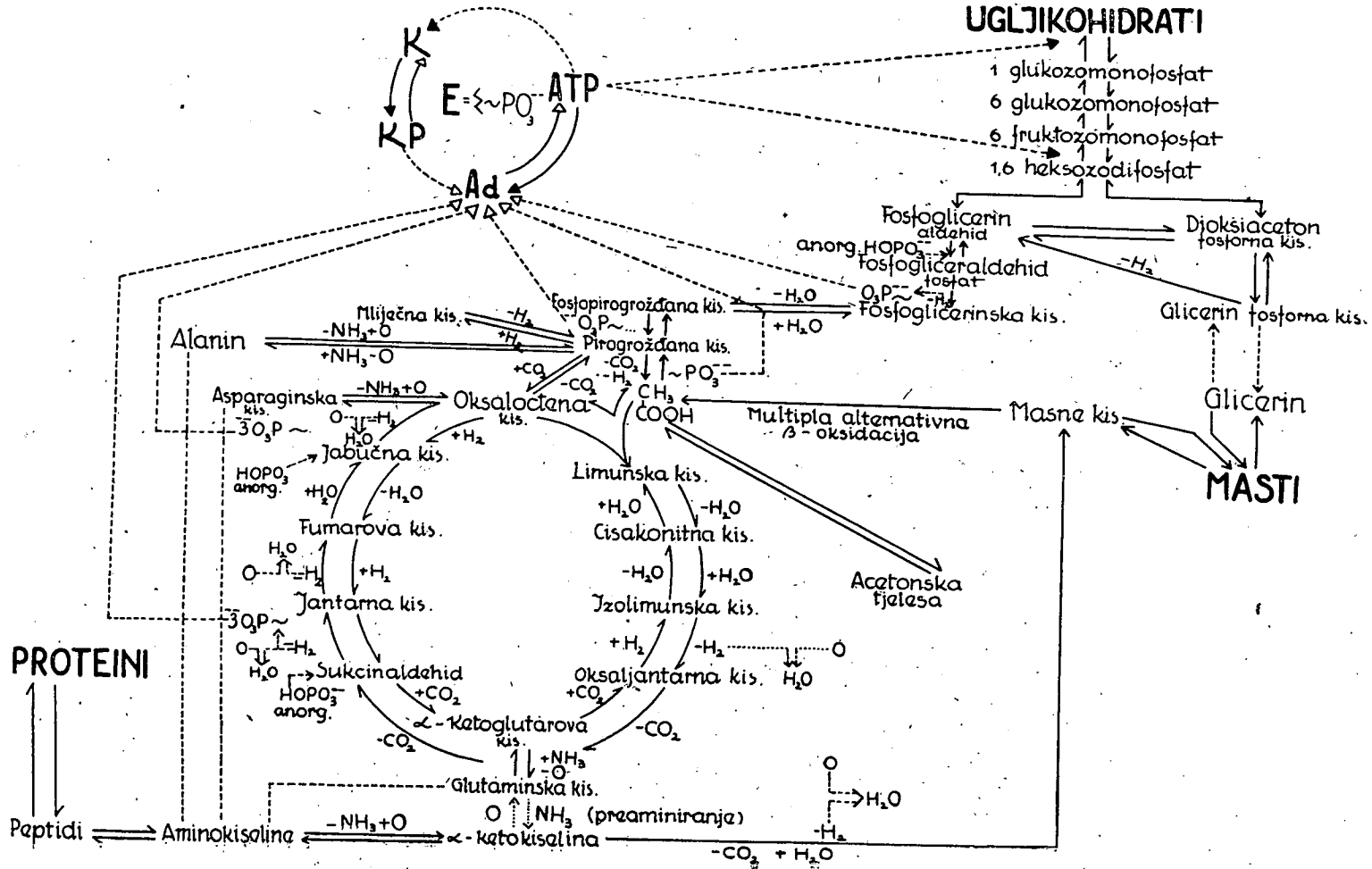
Promatrajući potrošak kisika i fosforilacije, koje su rezultirale u istom vremenu, došlo se do predodžbe da se kod prenosa jednog para elektrona sa supstrata na kisik stvaraju tri energetski bogata fosfatna veza. Prema tome bi u toku vodika i elektrona prema O₂ bila umetnuta tri »transformatora« gore opisanog tipa, koji bi tri puta uzastopce pretvarali količine od 0,25 voltekvivalenta u energetski bogat fosfatni vez. Ti transformatori operirali bi na potencijalnim nivoima od otprilike + 0,1 V; + 0,5 V; + 0,9 V.

Kad smo govorili o mijeni octene kiseline, konstatirali smo, da je za kondenzaciju: octena kiselina + oksaloctena kiselina → limunska kiselina potrebno privoditi energiju. To se u organizmu vjerojatno zbiva tako, da adenozintrifosforna kiselina preda jedan energijom bogati fosfat na octenu kiselinu. Na taj način nastaje acetilfosfat, spoj koji je bogat na energiji i on može reagirati s oksaloctenom kiselinom, te se kondenzirati u limunsku kiselinu. Pri tom se energija energetski bogatog fosfata pretvara u unutarnju energiju limunske kiseline, koja je veća od sume unutarnjih energija octene kiseline i oksaloctene kiseline. Fosfat se iz nastalog spoja oslobađa u obliku anorganskog fosfata.

Taj anorganski fosfat može se opet upotrebiti. On će se adirati na neki C:C dvostruki vez (na pr. na fumarovu kiselinu) ili na neki aldehid (na pr. fosfoglicerinaldehid, sukcinaldehid) i kad takav aldehidfosfat bude dehidrogeniran, ponovno će se stvoriti energetski bogat fosfatni vez, koji se prenosi na ATP. Tabela I. potvrđuje da se biooksidacijom anorganski fosfat pretvara u energetski bogat fosfatni vez. Vidimo iz navedene tabele, da tetanizirani mišić (dakle onaj, koji ima relativni manjak kisika) sadrži mnogo (60 mg% P) anorganskog fosfata. Za vrijeme odmaranja mišić oksidativnim reakcijama pre-



Shema 6. (modificirana iz Lipmanova)



tvara anorganski fosfat u energetski bogat fosfat gore opisanim mehanizmom, što potvrđuje činjenica da odmoren mišić sadrži svega 18 mg% P kao anorganski fosfat, dok se količina energetski bogatog fosfata (pohranjenog uglavnom u obliku kreatinfosforne kiseline) penje od 10 mg% P na 60 mg% P.

Na taj način fosforna kiselina svojim kružnim reakcijama prenosi energiju dobivenu oksidacijom i omogućava njeno iskorišćenje za sinteze organskih sastojina stanice. Prema tome prenosi fosforne kiseline predstavljaju ono tvorno povezivanje, koje je baza energetskog povezivanja pojedinih bioloških reakcija u organizmu (v. shemu 7).

Na kraju treba podvući još nešto. Svi navodi i brojevani podaci odnose se na izolirane i zatvorene sisteme i rezultati dobiveni takvim promatranjem ne mogu se ni izdaleka kao gotovi i konačni prenijeti na žive organizme. Živi organizam je naime otvoreni sistem; kroz njega struji materija i energija. Biokemijski procesi, koji su fundamentalna podloga života pokazuju naročite karakteristike. Oni su u svojoj biti reverzibilni procesi, što znači da će jedamput teći u smislu razgradnje, a drugi put istim putem, samo drugim smjerom, u smislu sinteze. No bez obzira da li teku u jednom ili drugom smjeru ti procesi će se odvijati u organizmu praktički ireverzibilno, zbog toga što se neprekidno poremećuju ravnoteže, te se nastale supstancije odmah dalje razgrađuju, što vodi do toka reakcije u jednom smjeru. Većina naših predodžbi o toku metaboličkih procesa dobivena je bilo »trovanjem« fermentnih sistema, bilo »dodavanjem tvari, koje s jednim od metabolita stupaju u reakciju. U svakom slučaju bio je umjetno prekinut tok biokemijskih procesa kod čega je postalo moguće uhvatiti i prepoznati pojedine metabolite. Radi toga se danas te metode sve više napuštaju i u studiju metaboličkih procesa upotrebljavaju se izotopi, pomoću kojih možemo promatrati put i sudbinu pojedinih supstancija, a da pri tome ne oštetimo strukturu i fermentne sisteme stanice. U intaktnoj živoj stanici međutim zbivaju se svi ti procesi tako enormnom brzinom, da zapravo uopće ne dolazi do stvaranja zamjetljivih količina tih međuprodukata, jer tek što su se stvorili odmah bivaju dalje razgrađeni.

Koliko god navedena promatranja izoliranih i zatvorenih sistema ne daju ni izdaleka rješenje problema, ona ipak predstavljaju siguran način, na koji će se jednom do tog rješenja doći.

SUMMARY

The tricarboxylic cycle is the bond connecting the intermediate metabolism of proteins, carbohydrates and fats in a unity and presents the most important way of the oxydative catabolism of these compounds in organism. Therefore it is necessary to explain the metabolism of proteins, carbohydrates and fats especially in connection with the tricarboxylic cycle.

Oxydative catabolism of these substances generates energy unavoidable for existence of the fundamental vital functions. This energy is not used directly but has to be transformed and saved in a form of so called »energy rich phosphate bond«. These energy rich phosphate bonds are generated in the processes of biooxydation from the inorganic phosphates being added to some metabolites, to the »transformator« systems respectively.

Among the all compounds of energy rich phosphates the most importante is the ATP, presenting an body energy accumulator.

In organism the biochemical reactions of decomposition and synthezis are coupled energetically. This energetical coupeling is done by the transferring of the energy rich phosphates.

LITERATURA:

- Abderhalden, E.* (1948): Lehrbuch der physiologischen Chemie, Basel.
Bubanović, F. (1947): Kemija za slušače kemije, medicine, veterine i farmacije; knjiga I., sv. I., Zagreb.
Bubanović, F. (1948): Kemija za slušače kemije, medicine, veterine i farmacije; knj. II., sv. II. (biokemija); Zagreb.
Edlbacher, S. (1947): Fiziološka kemija (prijevod); Zagreb.
Edlbacher, S. (1946): Experientia vol II. (7).
Everett (1946): Medical Biochemistry; New-York-London.
Krebs H. A. (1949): Exposéés annuels de Biochimie médicale.
Lehnartz, E. (1941): Einführung in die chemische Physiologie, Wien-Berlin.
Lipmann, F. (1946): Advances in Biochemical Research (137) New-York.
Lynnen (1942): Liebigs Annalen der Chemie.
Ochoa, S. (1946): Advances in Biochemical Research; New-York.
Pinter, T. (1949): Medicinar, god. III., 7—8.
Režek, A. (1949): Organska kemija za medicinare, Zagreb.
Weinhouse, S., Millington, R., Lewis, K. (1948): Journal of the American Chemical Society 70 (3680).

Iz bolnice za živčane i duševne bolesti u Vrapču. Ravnatelj: prof. dr. D. Julius

Hajnšek Franjo, abs. med.

Rogina Vladó, abs. med.

○ aktivnoj terapiji u psihijatriji

Dok su još prije nepunih dva decenija zavodi za duševno bolesne imali pretežno karakter ustanove za izolaciju te s terapeutske strane bili gotovo nemoćni, uvođenjem prvo inzulinskih koma i kasnije konvulzivne terapije, ta se slika neprestano mijenjala. Klinička psihijatrija približava se na taj način terapeutskim mogućnostima ostalih grana medicine, te njen zadatak nije više samo tješnje i čuvanje bolesnika već i njegovo aktivno liječenje. Činjenica, da danas psihijatar raspolaže sa sredstvom, kojim može aktivno zahvatiti u tok psihoze pa i promijeniti ga, sasvim mijenja položaj bolesnika kao i samog liječnika. Bolesniku se pruža mogućnost da liječniku pristupa, sa sve većim povjerenjem, a u isto vrijeme, da se ne odnosi prema svojoj bolesti kao stanju, koje se neda promijeniti, a prema zavodu kao ustanovi, koja služi jedino za ograničavanje njegovih ličnih zahtjeva. Tome bez sumnje mnogo doprinosi slobodniji postupak s bolesnicima u samom zavodu. Liječnik mora opet nužno prestati biti samo pasivni promatrač, te individualno pristupati svakom pojedinom bolesniku, koristeći kombinaciju svih sredstava, koja mu savremena psihijatrija pruža. To

istovremeno povećava i njegovu odgovornost prema bolesnicima, koji su mu povjereni.

U ovom prikazu ograničili smo se na to, da ukratko prikažemo glavne mogućnosti, koje danas pruža moderna psihijatrija u tretiranju s konvulzivnom terapijom. Potpunosti radi iznijeli smo i kraći prikaz inzulinske terapije.

INSULINSKA TERAPIJA

Sistematsko tretiranje shizofrenije inzulinskom hipoglikemičkom komom prvi je uveo Sakel 1932. god. Bilo je doduše već i ranije poznato, da malene doze inzulina mogu pridonijeti općem poboljšanju fizičkog i duševnog stanja bolesnika, pa su takove doze upotrebljavane i u tretiranju psihijatrijskih slučajeva. No taj postupak nije prelazio okvire jedino simptomatske terapije, na pr. kod slučajeva upornog odbijanja hrane, kod pobijanja nekih uzbuđenih stanja i sl. Kod toga su više korišteni, može se reći, nuzefekti inzulinske terapije (opće poboljšanje, dobitak na težini), a nije se pomišljalo na direktno djelovanje inzulina na samu psihozu. Dapače hipoglikemička koma nastojala se svakako izbjeći, kao nepoželjna i po život bolesnika opasna komplikacija. Prvi je Sakel učinio korak dalje i svijesno primijenio hipoglikemičku komu kao sredstvo liječenja same psihoze.

Tjedna šema raznih metoda

Pon. Utor. Srij. Čet. Pet. Sub. Ned.

1. Inzulinska kura (Sakel)	○	○	○	○	○	○	—
2. Kardiazolska kura (Meduna)	—	×	—	—	×	—	—
3. Elektrokonvulzije (Cerletti-Bini)	—	+	—	—	+	—	—
4. Blokmetoda (Braunmühl)	○	○	×	×	×	○	—
5. Sumaciona metoda (Georgi)	○	×	○	×	○	×	—
ili	×	—	—	×	—	×	—
6. Transit metoda (Julius)	nakon 40 I. K. ○ bez ●						
	○	× (+)	○	○	× (+)	○	—
	4 puta gornja šema, pa dalje čista KT.						

Tumač znakova:

Inzulin koma ○
 Kardiazol konv. ×
 Elektro-konv. +
 Spont. epi-napad ●

Kardiazol ili EK × ili +
 u hipoglikemiji
 Pauza —

Postupak se sastoji u nizu hipoglikemičkih koma, koje postizavamo nizom intramuskularnih injekcija inzulina. U toku postupka razlikujemo dvije osnovne laze:

1. faza uvođenja u komu i
2. faza kome.

Početna doza inzulina iznosi 15—24 jed. inzulina, koja se postepeno povećava za 4—12 jed. sve dok se ne postigne željena dubina kome. Granice, unutar kojih nastupa koma, veoma su varijabilne. Opažani su slučajevi rezistencije prema inzulinu sve do 600 jed. pa i više, dok s druge strane neki bolesnici doaze u komu već kod doze od 40 jed. Kad se tako pronašla optimalna vrijednost, ostaje se kod određene doze, te se aplicira tokom 6 dana, iza kojeg se umeće jedan dan prekida. Ukoliko u toku kome dolazi do popuštanja njene dubine, povećava se oprezno količina inzulina za nekoliko jedinica. Jednako se postupa i u protivnom slučaju, ako nastupi senzibilizacija prema inzulinu, te koma nastupa prerano t. j. smanjuje se doza na odgovarajuću visinu. Ukupno se tokom jedne inzulinske kure primijenjuje 40—60 koma. Ukoliko nakon 30—40 koma ne dolazi do terapijskog efekta pristupa se kombiniranoj terapiji inzulina + elektrokonvulzivna terapija (EKT). Metodika kombiniranih terapija varira kod pojedinih autora (tabl. 1).

Simptomatologija hipoglikemičkog napadaja pokazuje postepeni tok. U prvom redu dolazi do ispoljavanja niza vegetativnih simptoma: pospanost, znojenje, salivacija, popuštanje mišićnog tonusa i dr. Mogu se zapaziti i pojedini neurološki znakovi kao tremor, nekoordinirani pokreti, pokreti očiju, pojedine primitivne motoričke reakcije. Katkad dolazi do akutne egzacerbacije duševnih simptoma (halucinacije, uzbuđenja, poremećenja svijesti). U fazi kome mogu se razlikovati dva stadija: a) prekomatozni i b) stadij duboke kome. Kliničko prepoznavanje duboke kome nije uvijek jednostavno i zahtijeva izvjesno iskustvo. Prekomatozni stadij t. zv. sopor, karakteriziran je smanjenjem svijesti, djelomičnom dezorijentacijom i gubitkom govora. U stadiju kome postoji potpuni gubitak svijesti i svih svrsishodnih odgovora na podražaje taktilne, vizuelne, ili auditivne naravi (Küppers). Prosječno trajanje kome iznosi pola sata, no varijacije su od slučaja do slučaja značajne.

Za vrijeme duboke kome treba stalno pratiti i nadzirati njenu dubinu. U slučaju, da postane preduboka, potrebno je komu prekinuti. Za određivanje dubine kome mogu praktično poslužiti: krvni pritisak, puls i disanje. Opaze li se znakovi kolapsa periferije, pad tlaka ispod 100 mm Hg., postane li puls nepravilan, ili padne na ispod 55, ili ako se pojavi dispnoa, potrebno je komu prekinuti.

Prekid kome izazivamo davanjem 33% otopine glukoze. U laganim stanjima hipoglikemije, može se prekid izazvati time, da pacijentu dajemo piti veće količine (400—600 ccm) jako zašećerenog čaja. Duboka koma prekida se davanjem glukoze, bilo intravenoznim putem, bilo putem sonde, uvedene kroz nos. Kod intravenoznog davanja treba voditi računa o stanju vena i izbjegavati mogućnost tromboze. Dobro je držati u rezervi jednu neoštećenu venu za slučaj potrebe hitne intervencije.

Komplikacije, koje prijete bolesniku u toku inzulinske kome su: ireverzibilna koma, pneumonija, zatajenje kardiovaskularnog sistema i epileptički napadaji. Rijetka je komplikacija preosjetljivost prema inzulinu s konsekutivnim

kolapsom. U izbjegavanju komplikacija prevencija imade osnovnu ulogu. Pređuboku komu izbjegavamo pažljivim doziranjem i nadzorom bolesnika u toku same kome, aspiracionu pneumoniju pravilnim namještajem i položajem glave bolesnika. Epileptički napadaji, koji — ako se pojave u toku kome — zahtijevaju njeno prekidanje, mogu se suzbiti prethodnim davanjem barbiturata ili hidantoinskih spojeva. Izbjegavanje komplikacija zbog ostalih oboljenja (srđe, piuća) zahtijevaju točni somatski pregled bolesnika prije početka kure.

U pogledu terapijskog uspjeha inzulinske kure može se danas smatrati kao sigurno, da pod njenim utjecajem dolazi do bržeg ozdravljenja i remisije oboljenja, nego što je to slučaj kod netretiranih bolesnika. Od neobičnog je, naročito praktičnog značenja, da što raniji početak liječenja često odlučuje konačnim ishodom oboljenja. Slučajevi, koji dolaze u postupak unutar prve dvije godine od pojave psihoze, imadu daleko bolje izgleda na trajnu remisiju, nego u slučaju psihoze s duljim prethodnim tokom. Pitanje što ranijeg privođenja ispravnoj terapiji dobiva stoga i ovdje svoje puno značenje. Kao ilustraciju navest ćemo neke podatke iz opsežne američke statistike (New-York State Hospital, 1944), dobivene na osnovu materijala od 1128 bolesnika liječenih inzulinom i 897 slučajeva, koji nisu bili tretirani. Od liječenih bolesnika 80% moglo je napustiti zavod, dok je kod netretirane grupe procenat iznosio 59%. Od pojedinih kliničkih grupa postiglo se kod paranoidnih za 27% bolji rezultati, nego kod netretirane grupe, zatim slijedi katatonija (16%), i hebefrenija (6%). Kvaliteta remisije bila je općenito bolja u liječenoj grupi, a prosječni boravak u zavodu bio je za 4 mjeseca manji.

O biološkoj pozadini djelovanja inzulina odnosno hipoglikemičke kome na tok psihoze malo nam je poznato. Od svih organa centralni nervni sistem, a posebno kora mozga i hipotalamus su oni, koji rade s najvećim utroškom ugljikohidrata. Možda je dakle jedan od smjerova djelovanja inzulina taj, da — povećavajući sagorijevanje šećera i sprečavajući nagomilavanje mliječne kiseline — povoljno djeluje na funkcije CNS. Svakako izgleda, da inzulinska terapija — a to vrijedi i za konvulzivnu terapiju — zahvaća organizam na nivou neurovegetativnih funkcija s njihovom centralnom reprezentacijom u hipotalamusu. Odgovor na ovo pitanje svakako je usko povezan s napretkom općeg znanja o biološkim uvjetima i prirodi psihoza.

Upoređujući inzulinsku terapiju s ostalim formama aktivne terapije (kardiazol, EKT), potrebno je podvući, da kod inzulina imademo mogućnost svije snog upravljanja, kako dubinom kome, tako i njenim trajanjem, što nam je nemoguće kod konvulzivne terapije. Zbog toga je inzulinska terapija pogodna naročito za one slučajeve, gdje zbog slabog tjelesnog stanja postoji kontraindikacija za EKT.

MODIFICIRANA INZULINSKA TERAPIJA

Spomenut ćemo ovdje i t. zv. modificiranu inzulinsku terapiju, koja je u širem razmjeru upotrebljena u tretiranju ratnih neuroza, za vrijeme rata u Vel. Britaniji (Sargant, 1941).

Postupak se sastoji u uvođenju bolesnika u stanje lagane hipoglikemije s pojavom prvih vegetativnih simptoma (znojenje, pospanost i dr.), ali bez izazivanja duboke kome. Kura se provodi 5—6 dana tjedno, a ukupna duljina liječenja iznosi 5—6 tjedana. Počinje se s 5 jed., koja se doza postepeno povećava,

sve dok se ne postigne željeno stanje hipoglikemije. Osnovna je zadaća te terapije, da pomogne normalni tok ozdravljenja, potpomogne psihoterapiju i smanjuje mogućnost kasnijeg pogoršanja. Ona je pogodna za tretiranje akutnih neuroza, dubokih duševnih potresa nakon jakih i opetovanih trauma, dok je bezuspješna kod neuroza s duljim trajanjem. Modificirana inzulinska terapija nije samostalno sredstvo liječenja, ona je — kao što ispravno kaže Sargent — samo jedno od oružja u savlađivanju akutnih neuroza. No ne bi trebalo zaboraviti na njen mogući socijalni značaj u skraćivanju trajanja bolesti, ranijeg vraćanja radne sposobnosti i poboljšanja općeg stanja bolesnika, s obzirom na povećani broj slučajeva neuroza, uslijed uvjeta, kojima je savremeni čovjek više izvrnut nego ranije.

Od komplikacija ove metode dolazi u obzir hipoglikemička koma, no ona se lagano pobija davanjem otopine glukoze.

Kao jednu od pomoćnih metoda spomenut ćemo t. zv. trajno spavanje po Kläsi-u (1922.), uglavnom kod akutnih psihoza, bojažljivih stanja i agitirano-depresivnih. Kod toga držimo pacijenta u stanju spavanja 20 sati dnevno kroz period od desetak dana pa sve do 4 tjedna. Upotrebljavaju se hipnotika, kao somnifen, kloralhidrat, paraldehid, barbiturati i sl. Dozira se tako, da se bolesnika budi 2 puta dnevno u svrhu uzimanja hrane. Čestoća upotrebe ove metode različita je u pojedinim zavodima.

KARDIAZOLSKA TERAPIJA

Nakon inzulinske terapije znatan napredak u liječenju nekih duševnih oboljenja predstavljalo je uvođenje konvulzivne terapije (KT), koju je inaugurirao 1933. L. v. Meduna. Davno prije, t. j. već 1798. spominje se neki Weichardt, koji preporuča kamfor radi izazivanja epileptičkih napadaja. No taj je prijedlog ostao osamljen i neprotumačen, te je uskoro zaboravljen. Poznavajući radove, koji su na razne načine obrađivali vezu između shizofrenije i epilepsije kao što su A. Glaus-a »Ueber Kombination vom Schizophrenie und Epilepsie« od 1931, te studije G. Steiner-a i A. Strauss-a, a služeći se naročito statističkim podacima Nyirő-a i Jablonskog, postavio je Meduna na temelju brojnih ispitivanja slijedeću radnu hipotezu: »Između epilepsije i shizofrenije postoji biološki antagonizam. Ako se uspije kod jednog shizofrenog bolesnika izazvati epileptički napadaj, ovaj će epileptički napadaj tako promijeniti kemijski, humoralni i hematološki milieu organizma, da će na taj način promijenjeni milieu predstavljati za razvoj shizofrenije nepovoljno tlo, i bit će stvorena biološka mogućnost za regresiju oboljenja.«

Tražeći odgovarajuću metodu t. j. način na koji bi izveo kod svojih shizofrenih bolesnika epileptički napadaj, Meduna se zaustavio na kamforu, koji je već ranije upotrebljavao J. Muskens, kako se to i spominje u njegovoj radnji o epilepsiji: kao »medikament bez opasnosti letalnog završetka u dozama, koje izazivaju napadaj«. Počelo se s 10 ccm kamfora i. m. (svega 2,5 kamfora) što je obično bilo dovoljno za tipičan epi-napadaj. Međutim to rano oduševljenje za novu metodu liječenja u to vrijeme specijalno shizofrenih stanja, pokazalo je, da ona nije sasvim bezopasna za bolesnike. Sam napadaj često nije pokazivao onu pravilnost, koju ima tipičan epi-napadaj, latencije su bile gotovo uvijek previše duge i neobično mučne, konačno velike doze ulja, koje je bolesnik dobio izazivale su promjene općeg i lokalnog karaktera. Svi ti momenti

zajedno ponukali su Medunu, da napusti kamfor, i da potraži neko bolje sredstvo, koje bi izazivalo tipične epi-napadaje u dozvoljenim dozama, a koje bi bilo slobodno od gore spomenutih nepoželjnih nuspojava. Bio je to kardiazol, sintetički u vodi topivi preparat, jedan pentameten-tetrazol, koji posjeduje slična farmakološka djelovanja kao i kamfor, t. j. »znatno podražuje vegetativne živčane centre u mezencefalonu.« Ubrzo nakon toga iskršava jedno novo pitanje: koje indikaciono područje obuhvaća KT i kakav je njen odnos prema inzulinu, koji baš u to vrijeme zauzima sve više maha u liječenju duševnih bolesti. Nakon dugih polemika koje još i danas nisu konačno riješene, općenito se smatra, da KT obuhvaća široko područje manično-depresivnih psihoza, reaktivnih psihoza, perzistirajućih konfuznih stanja, hipohondričnih sindroma, te rezidualnih psihoza (Cossa). Prema iskustvu naše bolnice pokazala su se naročito pogodna slijedeća stanja: katatona stanja u užem smislu bilo u agresivnoj bilo u sapetnoj formi, neki hiperkinetički oblici te oboljenja kod kojih dominiraju halucinacije, naročito one verbalnog karaktera (Julius). Violentnost organskog šoka, koji izaziva KT dovodi nužno do pitanja kontraindikacija, koje u tretiranju kardiazolom sigurno postoje. Razlikujemo, relativne i apsolutne kontraindikacije. Među prve ubrajamo: lues cerebri, razna endokrina oboljenja, bolesti izmjene tvari, teža i kahektična stanja, te vegetativno stigmatizirane osobe. U apsolutne spadaju: trudnoća, jaka anemija, renalna i hepatalna insuficijencija, evolutivna tbc., sve akutne febrilne bolesti, te razna oboljenja kostiju i kralježnice. Ipak bitne kontraindikacije ostaju u području kardiovaskularnog sistema. Prema Géraudel-u sve anomalije u ventrikularnom odvodu EKG-a trebale bi značiti zabranu aplikacije kardiazola. U zavodu u Vrapču uzima se EKG od svakog bolesnika, kod kojeg postoji sumnja na oštećenje srčanog mišića.

Tehnika samog postupka. Manipulacija s kardiazolom je jednostavna, no ona u isto vrijeme ne znači dozvolu, da se njome bave i nestručne osobe. Postkonvulzivna njega, pravilno primijenjena psihoterapija danas je *conditio sine qua non* u svakoj aktivnoj terapiji, što ne treba zaboraviti, pretpostavljajući možda neki puta previše isključivi »fizikalni« smjer u liječenju duševnih bolesti, kako s pravom opominje Winnicott. Baš stanja amnezije t. j. ona neposredno iza konvulzije smatraju se kao neobično pogodan momenat za odgovarajuću psihoterapiju, te pravilna kombinacija obiju metoda može biti jedini ispravni put za liječenje, a isto tako i bolje upoznavanje duševnih oboljenja.

Već priprema bolesnika zahtijeva potrebnu pažnju. Postupak je slijedeći: u prvom redu bolesnik treba biti na tašte, obučen u laganu noćnu odjeću, polaže se u krevet nakon što je urinirao, pogleda se puls ne postoje li možda neke momentane anomalije, izmjeri temperatura i krvni tlak, skinu sve proteze (umjetno zubalo, očne proteze itd.). Da se izbjegne česti paničan strah, koji za sobom donosi stadij latencije te radi kojega obično postoji jak otpor bolesnika kod iduće injekcije kardiazola, preporuča se upotreba sedativa odnosno narkotika. Danas se obično daje inzulin (20—40 jed. dva sata prije injekcije kardiazola), čime potpuno izbjegavamo onaj često nesavladivi strah. Injicira se i. v. 0,3—1,2 g. kardiazola u 10% otopini. Počinje se s 4,5—5,0 ccm. te se doza individualno povisuje. Važno je da injiciramo što brže možemo. Ako napadaj ne uslijedi nakon 5 minuta počinjemo iznova s 6 ccm. i to je obično dovoljno za tipičan epi-napadaj. Kardiazol se brzo resorbira i ne dovodi do akumulacije.

Slično postupamo, ako postoje duge latencije; u drugoj seansi preventivno povećavamo dozu. Tako dajemo prosječno 10—15 injekcija (Meduna do 30, Cossa 12 šokova: 50 koma) u razmaku od tri dana tj. dva puta tjedno. Najbolji kriterij ispravnosti dozaže je intenzitet napadaja i trajanje latentne faze. Previše intenzivni napadaj sa latencijom nižom od 6 sekunda zahtijeva smanjenje doze za 0,5 ccm. Ako je faza latencije viša od 5—6 sekunda, treba slijedeću dozu povećati. Budne mjere opreza za vrijeme samog napadaja mogu svesti sve neugodne incidente na minimum. Bolesnik treba da leži slobodno na krevetu s lagano podignutom glavom. Najstrože je zabranjeno svako sprečavanje muskularnih kontrakcija držanjem ekstremiteta ili glave. To može dovesti do neželjenih komplikacija kao što su frakture i luksacije (Američki autori opisuju iz nerazumljivih razloga veliki procenat baš takovih povreda). U stadiju apnoe, kad bolesnik otvori usta, stavi se između zubiju kaučuk omotan s gazom (kod nas s dobrim uspjehom staničevina omotana s gazom), da se spriječi ugriz jezika. U fazi toničko-kloničkih grčeva treba jedino paziti da bolesnik ne padne s kreveta. U koliko apnoa iza napadaja potraje nešto dulje, u prvome redu okrenemo glavu bolesnika u stranu, da bi slina mogla lagano otjecati te s nekoliko lakih udaraca u predio toraksa dovodimo do dubokog udisaja, što znači kraj napadaja.

Konvulzivni napadaj je bitna značajka šoka i mi govorimo o potpunom epi-napadaju jedino u onom slučaju, ako su prisutne sve faze, koje obilježavaju normalan epileptički napadaj. Prema tome razlikujemo:

1. *Stadij latencije.* Bolesnik naglo probljedi, zabaci glavu unazad uz nekoliko izoliranih, miokloničkih trzaja mimičnom muskulaturom ili gornjim ekstremitetima; otvori usta, te s nekoliko površnih inspirija izgubi svijest, padajući glavom unazad. Nastupa apnoa, čitav stadij može potrajati 6—30 sekunda.

2. *Stadij toničkih grčeva.* Dolazi do tipičnog epi-napadaja s opistotonusom te kontrakturom i ekstenzijom udova. Ekstenzija nožnog palca (Babinski pozitivan), hiperrefleksija ručnih prstiju te progresivna bljedoća završavaju ovu fazu, koja traje 25—30 sekunda.

3. *Stadij kloničkih grčeva.* Postepeni grčeviti trzaji zahvataju prvo prste, pa postepeno prelaze na udove i konačno na čitavo tijelo. Cijanoza je jako izražena, bulbusi su okrenuti prema gore, postoji jaka salivacija, ejakulacija bez erekcije. Bolesnik se smiri, no cijanoza se sve više pojačava, te konačno nastupi duboki inspirij. Respiracija je u početku stertorozna, ali se postepeno normalizira i bolesnik zapada u dubok san.

Neurološke nuspojave opažene u toku napadaja su dosta redovite, tako da H. Claude i Rubenovitch govore o t. zv. konstantnim pojavama: znakovi sa strane trigeminusa (trizmus, zujanje u ušima, vrtoglavica) i ekstrapiramidalne pojave (mioklonično podrhtavanje, tremor pojedinih mišićnih područja). Neurovegetativni sistem pokazuje slijedeće fenomene: bljedoća, znojenje na početku napadaja, cijanoza i suhoća kože na kraju, hipersalivacija, mioza u stadiju latencije i midrijaza na kraju apnoe. Puls je ubrzan u fazi latencije, te postaje često neopipljiv na kraju napadaja. Tahikardija, koja se u pravilu brzo normalizira, te neznatno povišenje tlaka također dolazi (sistolički 20—30, a dijastolički 5—15 mm Hg.).

U međuvremenu, kad je bolesnik sposoban odgovoriti na postavljeno pitanje i onog momenta, kad ponovno dolazi do potpune svijesti, proteže se jedna

više ili manje duga perioda (od nekoliko minuta do dva sata). U to vrijeme bolesnik u svojoj konfuznoj nutrini, koja se progresivno rasčišćava, pokazuje intenzivne afektivne reakcije: česti inicijalni strah, zatim euforičku ekspanziju idući od jednostavnog osjećaja sretnog zbivanja »jesam li izliječen?«, do izljeva nježnosti prema okolini; štaviše opažane su i, erotske manifestacije. H. Claude i Rubenovitch podvlače potrebu da se iskoristi ova ekspanzivna labilnost za ponovno uspostavljanje terapijskog kontakta kod autističkih bolesnika (dé-blocage).

Nepoželjne pojave, na koje nailazimo u toku kardiazolske terapije, su u prvom redu: izostajanje samog napadaja, bilo uslijed preslabih doza, bilo uslijed odviše polaganog injiciranja, što ima za posljedicu jaku fazu ekscitacije i straha, koji bolesnik ne zaboravlja. Perzistenciju apnoe rješavamo trijanjem i ritmičkom kompresijom toraksa u bočnom položaju (lobelin pripreman!). Kasnije nezgode, koje su karakterizirane anatomskim promjenama (kortikalne promjene vaskularne i degenerativne prirode sve do nekroze), pokazuju stanovitu postojanost. Neke povrede odgovaraju onima, kod starih epileptičara. Poboljšanje u tom smislu nije moguće, budući da dubinu i jakost kardiazolskog napadaja ne možemo svojevolumno tako regulirati kao što je to moguće kod inzulinske terapije.

ELEKTRO-KONVULZIVNA TERAPIJA*

Razvitkom terapije kardiazolom i sve većim iskustvom u pogledu indikacija i kontraindikacija, jednako kao i modificiranom koncepcijom prvobitnog postulata Međune o antagonizmu između epilepsije i shizofrenije s naročitim akcentom baš na patofiziologiju samog epi-napadaja, nastala je ozbiljna potreba: pronaći između svih konvulzivnih postupaka onaj, koji bi izazivao najmanje opasnosti, a u isto vrijeme pomaknuo granice dotadašnje mogućnosti primjene (dob bolesnika, njegovo fizičko zdravije itd.). Baveći se tim mislima, Cerletti je došao na pomisao; da upotrebi električnu struju kao konvulzivni agens u liječenju duševnih oboljenja. Praveći pokuse prvo na psima (1936.) zatim na čovjeku (1938), on je u saradnji sa Bini-em konstruirao prvi aparat za izazivanje konvulzivnih napadaja. Istraživanja o podražljivosti mozga s električnom strujom bila su poznata već mnogo ranije, samo u drugu svrhu. Tako je već 1867 Erb pokazao djelovanje električne struje na lješini. Tri godine iza toga Burckhardt, a nešto kasnije Ziemssen su potvrdili ranije eksperimente Erb-a o električnoj podražljivosti CNS. Otprilike u isto vrijeme Fritsch i Hitzig dokazuju podražljivost stanovitih zona u mozgu, istražujući tako motorna polja na podražljivost elektricitetom. Oni su vidjeli, da primjena jakih struja na moždanu koru dovodi do pojave epi-napadaja. Zaokružene studije o djelovanju električne struje na intaktnu lubanju imamo iz 1902 god. od S. Leduca. On je uspio izazvati kod čovjeka pojavu toničkih kontraktura, ispražnjenja rektuma i mjehura, zaustavljanje respiracije, dakle sve manifestacije koje obilježavaju jedan epileptički napadaj. Neki drugi pokusi sa statičkim elektricitetom u svrhu

* Nazive inzulinske i elektro-šok izbjegavamo namjerno. Iako nam je dublji biološki osnov terapijskog djelovanja gornjih metoda nepoznat, ipak nam se čini, da termini inzulinska koma odnosno hipoglikemička koma i elektro-konvulzivna terapija točnije određuju samu metodu, tim više, što oni ujedno i luče karakteristične razlike obiju metoda.

liječenja stanovitih duševnih poremećenja, kao na pr. melankolije s pomoću galvanizma (Aldini 1804), te depresivnih stanja faradičkom strujom (Auzony 1845) ne mogu se uzeti kao komparabilno terapeutsko sredstvo današnjoj elektro-konvulzivnoj terapiji (EKT). Cerletti je pošao s histoloških konstatacija Spilmeyer-a o čestoci lezija Amonovog roga kod epileptičara. On je eksperimentirao s psima, te je kod njih našao slične promjene nakon epi-napadaja provociranih električnom strujom. Električni krug usta-rektum je uskoro zamijenio transverzalnim dijametrom lubanje, što je u mnogome promijenilo rezultate njegovih eksperimenata. Kombinacijom promjena u voltaži, amperaži i otporu struje, Cerletti je ustalio onakve napadaje, kakve je otprilike želio, bez letalnog završetka. Istom nakon brojnih pokusa na psima, odlučili su se na primjenu kod čovjeka. Bio je to jedan 40 god. stari shizofreničar, koji je kod 110 volta u vremenu 1/5 sekunde dobio tipičan epi-napadaj s potpunom retrogradnom amnezijom. Na taj način je bila i principijelna tehnika EKT riješena pomoću izmjenične struje. Uzimalo se jakost od 125—130 volta u vremenu od 2—5 desetina sekunde svaka tri dana, kako su preporučili Cerletti i Bini.

Priprema bolesnika ne razlikuje se u biti od one kod aplikacije kardiazola. Ekg se smatra veoma poželjnim, jer i u ovoj metodi glavnu kontraindikaciju pokazuju anomalije u kardiovaskularnom sistemu.

Dozaža električne struje je pitanje sasvim principijelnog značenja, no optimalna primarna doza t. j. jakost struje, koja će izazvati t. zv. idealni napadaj u prvom pokusu, smatra se u isto vrijeme kao i najkorisnija doza. Mi počinjemo s većim ili manjim odstupanjima, već prema kliničkoj slici s 300—350 mA., kod uobičajene jakosti struje od 100—110 Volta u vremenu od 0.5 sek. Naša bolnica raspolaže sa Siemens-ovim konvulzatorom, a dozaža kod nekih drugih aparata kao na pr. Delmas-Marsalet sa stalnom pa čak i kod nekih s izmjeničnom strujom je nešto drugačija.

Prikazat ćemo postupak sa Siemens-ovim aparatom. Nakon pripreme bolesnika i kad se odredi početna doza, s frontalne regije se odigne kosa, područje sljepoočice se otare eterom, ovlaži se otopinom soli, stavi vlažna gaza i prisloni sa svake strane čela po jedna elektroda. Pritiskom na dugme ukopča se struja i uspostavlja električni krug, nakon čega uslijedi napadaj. Krug struje se automatski prekida. Sukcesivne doze se individualno povišuju bilo povišenjem amperaža, bilo produljivanjem vremena ili, što je češće, povišenjem i jednog i drugog. Čestoća i broj napadaja ovisi o bolesti, koja se tretira (kod teških stuporoznih stanja može se dati 3 puta na sedmicu, dapače tri puta kroz tri dana za redom), no uobičajeni ritam je 2 puta sedmično, a na kraju ture jedamput. Ukupan broj napadaja varira od 8—20, te se ovaj maksimalan broj smatra kao gornja granica, kad još postoji mogućnost, da se stanje popravi. Danas se često EKT kombinira s inzulinom i to na dva načina: bilo kao s kardiazolom, da se u toku inzulinskih koma administriraju povremeno EK, bilo da se daje EK dva puta sedmično u dane, kad se ne daje inzulin. Dok se prva metoda obično primjenjuje kod kardiazola jedino u svrhu izbjegavanja straha radi latentne faze, ova posljednja se međutim smatra terapeutskom, te se kao takva i primjenjuje u stanovitim slučajevima.

Kako smo već spomenuli, EKT je dosta bliska kardiazolskim krizama, međutim ona se ipak razlikuje u stanovitim osebina od nje. Tako prema ishodu samog napadaja razlikujemo 4 faze odnosno oblika.

1. *Faza električnog spazma*: traje za čitavo vrijeme prolaza električne struje. Označena je s kompletnim ili nekompletnim gubitkom svijesti, toničkim spazmom trupa i udova u opistotonusu, te fibrilarnim trzajem lica. Nakon toga slijedi faza latencije, koja traje od 1 sekunde do 1 minute, iznimno nešto duže.

2. *Kompletni (tipičan) napadaj*. Karakteriziran je klasičnim epi-napadajem. Traje otprilike 30 sek. do 2,5 minute, od toga otpada 10 sekunda samo na toničku formu. Vegetativni fenomeni redovito su prisutni kao i kod kardiazola. Gubitak svijesti se nakon prestanka napadaja prolongira za 1—2 minute. Kod predozirane EK t. zv. »superkrize« tok napadaja je donekle izmijenjen.

3. *Inkompletni napadaj*. (Infracrise prema Delmas-Marselet-u.) Nakon faze električnog spazma (potpuni gubitak svijesti, apnoa i inicijalni tonički spazam) nastupa faza latencije, kada taj spazam nestaje, dok apnoa i nesvijest perzistira. Ne usljeđuje nikakav klonički ni tonički trzaj. Ta forma odgovara potpuno epileptičkoj »absence«. Delmas razlikuje tri tipa: s apnoom, bez apnoe i s toničkim grčevima.

4. *Neuspjeli ili izostali napadaj*. Uzrokovan je najčešće premalnim dozama. Nema gubitka svijesti; postoji tek lagana vrtoglavica, ali vrlo jak strah. Ostaje bez terapijskog djelovanja.

Biološko djelovanje na čitav organizam slično je onome kod kardiazola. Kardiovaskularni sistem pokazuje prvo simpatikotoničnu fazu (sinusalna tahikardija), a na kraju napadaja vagotoničnu fazu (sinusalna aritmija s nekoliko ekstrasistola). Iza abortivnih napadaja opažena je pojava bradikardije, koja može dovesti i do srčanog zastoja. Krvni nalaz pokazuje osim hiperglikemije (20—30%), koja traje 2—3 sata, slične promjene kao i kod kardiazola, t. j. leukocitozu sa skretanjem u lijevo, pH krvi neznatno varira, alkalna rezerva pada, u mokraći su amonijak, fosfati i kloridi neznatno povišeni.

Naročito su interesantne elektroencefalografske studije, koje pokazuju 10 sekunda nakon završetka napadaja pojavu blagih alfa valova (2/sec) s velikim amplitudama (više stotina mV) i nepravilne forme. Taj fenomen progresivno nestaje nakon pola sata. Cook i W. Grey-Walter pravili su opsežne pokuse s EEG kod konvulzija izazvanih kardiazolom u terapiji shizofrenije. Oni su ukratko došli do slijedećih zaključaka: ako injekcija kardiazola nije izazvala konvulziju, mogli su zabilježiti u EEG abnormalno ispražnjivanje u svim kortikalnim arealima, koje je trajalo kroz nekoliko sati i odgovaralo periodu duševne smetenosti i nevoljkosti. U drugom slučaju, ako je napadaj uslijedio, zapazili su difuzno ispražnjivanje, koje je bilo prekidano s fokalnim izbijanjem, te istovremenim napadajem toničkog spazma. Žarište se uvijek nalazilo u području gornje frontalne brazde. Nakon napadaja EEG je brzo poprimio normalni izgled. EEG ne razlikuje promjene kod EK napadaja od onih kod spontane epilepsije i kardiazola. Delay je nedavno precizirao postelektrokonvulzivni humoralni sindrom: hiperleukocitoza s laganom mieloidnom reakcijom koštane moždine, hiperglikemija, hiperproteinemija, acidoza s globularnom hiperkloremijom, hiperkalcemija, hipokaliemija i hiperfosfatemija. Taj sindrom, s tahikardijom, vazokonstrikcijom i s povišenom arterijelnom i venoznom hipertenzijom, označava se po Cannon-u kao obrambena reakcija ili alarmantna reakcija po Selye-u (neurovegetativna reakcija u simpatikomimetičkom i adrenergičnom smislu).

Kao prilog poboljšanju metodike KT spomenuli bi još kombinaciju EKT s paralelnim davanjem hipnotika. Poznato je, da je KT dosta često skopčana

s neugodnim osjećajem straha i otpora, koji postoji kod bolesnika, vezanim naročito na neugodni prizvuk pojma »elektro-šoka«. Danas postoji mogućnost, da se čitav postupak izvede takorekuć bez znanja bolesnika u narkozi. Ne može se sumnjati u to, da se činjenica što bolesnik ne osjeća terapiju kao nešto neugodno, mora povoljno odraziti na uspjeh liječenja. Zbog tog razloga pojedini autori uopće više ne provode EKT bez predhodnog davanja inzulina ili barbiturata kao na pr. Pentotal (Kielholz i Heuscher, 1949). Ovakav postupak naročito u vezi s istaknutom potrebom individualnog i psihoterapeutskog odnosa prema bolesniku, svakako zaslužuje, da mu se pokloni puna pažnja.

U otklanjanju izvjesnih sasvim somatskih kontraindikacija za EKT, stanoviti uspjeh znači uvođenje kurare-spojeva u terapiju (britanski d-tubocurarin-klorid i američki intocostrin). Upotreba tog snažnog sredstva za relaksaciju muskulature indicirana je u slučajevima, kad želimo izbjeći mišićne kontrakcije, na pr. kod već preboljelih fraktura, starih ljudi i sl. Zbog neugodnog subjektivnog osjećaja, koji nastupa radi motorne paralize, prišlo se kombinaciji kurare + narkotika. Kielholz i Heuscher spominju na osnovu svojih iskustava s kombiniranjem kurare — pentotal terapijom »da praktično gotovo ne postoji slučaj, kod kojeg se ne bi smjeli usuditi za električni postupak.«

Ovdje ponovno želimo podvući neke važne momente u psihologiji EKT. Već je ranije spomenuta potreba asociirane psihoterapije kod kardiazola. U EKT ona je možda još više prihvatljiva s obzirom na samu prirodu napada. Buđenje iz napadaja popraćeno je nekim karakterističnim pojavama, koje su slične onima kod epilepsije. Govor može biti promijenjen u obliku dizatrije ili pak u obliku infantilnog ili monosilabičnog tepanja. U drugom slučaju zapažena su stanovita manijakalna stanja, štaviše i prava sumračna stanja. Naročito je u tim časovima oslabljena volja, te sugestija u psihoterapeutskom smislu nailazi često na dobre rezultate. Kako normalno nakon tog stadija slijedi duboki san, iza kojeg se bolesnik budi s potpunom amnezijom, to sprečavanje tog sna u svrhu uplivanja na bolesnika treba smatrati kao naročito pogodan momenat za psihoterapiju. Claude i Rubenovitch nazivaju to stanje »afektivna apetenca«. Interesantno je spomenuti da isti autori ne smatraju psihoanalizu pogodnom ponajviše radi tog afektiviteta, koji sigurno postoji, no koji je vrlo labilan i kratkotrajan. U krajnoj liniji primjena ove ili one metode ili kombinacije više metoda stvar je specijalističkog izbora.

Pokušaje, da se protumače biološke promjene u prvom redu u centralnom nervnom sistemu zatim i u čitavom organizmu, koje nastaju aplikacijom konvulzantnih sredstava, nalazimo danas već u velikom broju teorija, koje nastoje da unesu nešto svijetla u toliko kompleksno zbivanje duševnih oboljenja. Jedna od poznatijih teorija u tom smislu je teorija Delmas—Marsalet-a pod imenom »Dissolution — Reconstruction« tj. rastvaranje i ponovno stvaranje. Mi ćemo pokušati sasvim ukratko iznijeti osnovnu koncepciju ove teorije: u prvom redu bilo koja metoda aktivne terapije (inzulin, kardiazol, EK, itd.) nemaju nikakvog uspjeha, ako postoje već prije bilo kakve važne cerebralne lezije, ili je priroda duševnog oboljenja takva, da već a priori ne reagira na nijednu od prije spomenutih terapija. Takva oboljenja treba apstrahirati od ovog tumačenja. S druge strane na ostala oboljenja aplikacija bilo koje od gore spomenutih metoda imade slično djelovanje, sad veće sad manje; znači nije toliko od važnosti način nego ono osnovno, a to je konvulzija odnosno koma, ukratko

gubitak svijesti. Delmas ne poriče važnost stanovitih humoralnih promjena fizičke ili kemijske vrste kao faktora deblokade («Déblocage»), no on smatra — a to je ono osnovno u njegovoj teoriji — da naročito značenje ima baš činjenica, da svijesne funkcije naglo padaju na nulu djelovanjem kome ili konvulzije i da ponovo dolazi do ponovnog uspostavljanja, rekonstrukcija tih funkcija. Dakle disolucija — rekonstrukcija je nagla sukcesija dviju faza, razrušenje psihe do svijesnog nestajanja i njeno ponovo stvaranje izazvano komom ili EKT. Ta ideja nije nova i već engleski neurolog H. Jackson postavio ju je, doduše u nešto drugačijem obliku, kao svoju osnovnu koncepciju.

Osnivač EKT, Cerletti, iznio je 1947 zanimljivo (iako ne i uvjerljivo) mišljenje o stvaranju humoralnih supstancija pod uticajem djelovanja EKT, koje bi imale sposobnost stimulirati obrambenu aktivnost CNS u njegovoj borbi s bolešću. Cerletti je te hipotetične supstancije nazvao «acroagonini».

No svu nejasnost, pa i protivurječnost mišljenja koja vladaju na tom polju dobro nam ilustrira H. L. Gordon, koji je nedavno iznio (1948) u kratkom pregledu ravno 50 raznih hipoteza, koje postoje o prirodi i načinu djelovanja EKT. U glavnom se one mogu podijeliti u dvije velike skupine, od kojih jedna nastoji naći tumačenje na osnovu somatskih faktora, dok druga baca težište na psihogenu stranu. Dublje rješenje ovog problema i ovdje ostaje prepušteno budućnosti.

ELEKTRONARKOZA

Kao jednu od novijih metoda opisat ćemo ukratko i elektronarkozu. Postupak se sastoji u kontinuiranom sprovođenju električne struje kroz mozak. Struja se pušta preko dviju elektroda s jakošću od 175 mA, što izaziva toničku kontrakciju; nakon toga se postepeno smanjuje, sve dok se ponovo ne uspostavi disanje. Tada se struja diže do jakosti od 170 mA i podržava na toj visini. Trajanje postupka iznosi ukupno oko 7,5 minuta.

Osnovna ideja za primjenu elektronarkoze bila je pretpostavka, da će promjene, koje izaziva EKT, biti još jače izražene, ako tok struje bude umjetno prolongiran, a da kod toga bude sačuvana mogućnost kontrole i sigurnosti bolesnika. Mišljenja o njenoj terapijskoj vrijednosti nisu još ujednačena i konačna. Tako Paterson smatra, da je elektronarkoza efektivnija od EKT, da imađe manje nuzefekata i da je dovoljno sigurna (1948). Milligan također smatra elektronarkozu kao korak naprijed u terapiji, te u najmanju ruku kao korisnu nadopunu EKT. Tietz (1947) smatra elektronarkozu jednako efektom kao inzulinsku terapiju. Kao dobra strana EN ističe se naročito manji broj nepoželjnih nuzefekata, osobito u pogledu gubitka sjećanja. Od komplikacija spominjemo povišenje krvnoga tlaka, koje je kod EN izraženo u većoj mjeri nego kod uobičajene EKT. Svakako, konačni sud moći će se stvoriti jedino na osnovu daljeg niza kritički obrađenih statističkih rezultata.

* * *

Iako je uvođenje fizikalnih metoda u liječenju duševnih bolesti značilo sasvim sigurno bitan korak naprijed, pogrešno bi bilo smatrati, da se u terapiji možemo zadovoljiti samo takvim metodama. U momentu kad je sam krug psihoze aktivnim postupkom razrušen ili barem olabavljen, potrebno je i s druge strane pridonijeti uspostavljanju normalne ličnosti, probuditi i ojačati u njoj

ono, što je ostalo zdravo. Ako prihvaćamo koncepciju o psihosomatskom jedinstvu, onda je nužno da i terapija bude jedinstvena, te da se paralelno s odgovarajućim fizikalnim metodama na bolesnika djeluje i s psihoterapeutske strane. Psihoterapija treba ići, kao što smo to već spomenuli, s fizikalnim metodama ruku o ruku; da se primjenjuje strogo individualno, bez šablona, da sistematski koristi svaki pogodan momenat, s konačnim ciljem, da omogući povratak zdravog čovjeka, sposobnog da ponovno zauzme svoje mjesto u društvenom životu. Činjenica je, da su današnje metode liječenja u psihijatriji još nezavršene, a rezultat liječenja često nesiguran, no činjenica je i to, da je uvođenje aktivnog postupka već do sada bitno izmijenilo tok i prognozu duševnih oboljenja. Današnje stanje treba shvatiti samo kao jednu fazu razvoja, čak možda i početnu fazu. Možemo s punim pravom vjerovati u njen dalji plodonosan razvitak, koji će nesumnjivo doći zajedno sa sve boljim poznavanjem prave prirode duševnih oboljenja.

Summary :

The authors describe the fundamental methods of the active therapy in the contemporary psychiatry. They especially underline the difference between the station in which the psychiatrist was formerly, from the present station, when the mental hospitals went to become the institutions not only for isolation of mental ill patients but really the places in which they are sent to be helped and recovered.

Showing first in few lines the insulin-coma therapy they constraint themselves to the displaying of the solution and technique of the convulsive therapy, its results, eventual complications and their avoiding, and the theories trying to give the therapy itself in a rational way. They illustrate their results with the records from foreign statistics and experiences of the Mental Hospital in Vrapčhe.

They are briefly touched the electro-narcosis, modified insulin treatment after Sargant, combined therapy with narcotic drugs and the use of the curare-preparations on the purpose of avoiding the complications.

The authors quote that the number of the complications at the convulsive therapy (fracture especially) after experiences of the Mental Hospital in Vrapčhe is very little against some other statistics.

The authors pay attention especially to the parallel psycho-therapeutic treatment with physical methods. The postcomatous respectively postconvulsive interval is especially fit for the psycho-therapeutic undertaking. They consider that only in such a manner as with physical as psycho-therapeutic means could correspond to pretensions of successful therapy of the mental illness.

LITERATURA:

- Bertrand, L., Delag, J., Guillaïn, J.* (1938): L' electro-encephalogramme normal et pathologique. Paris.
- v. Braunmuhl, A.* (1938): Die Insulinschockbehandlung der Schizophrenie, Berlin.
- Cossa, P.* (1945): Therapeutique neurologique et psychiatrique, Paris.
- Delmas-Marsalet, P.* (1943): L'electrochoc therapeutique, Paris.
- Julius, D.* (1938): Iskustva sa konv. liječenjem shizofrenije, Liječ. vjes., Zagreb.
- Julius, D.* (1947): Smjernice aktivne psihijatrijske terapije. Liječ. vjesnik, Zagreb.

- Julius, D.* (1947): O liječenju shizofrenije sa naročitim obzirom na konv. metodu (Hab. radnja), Zagreb.
- Kielholz, S., Heuscher, J.* (1949): Schw. Med. Wochen. 37, 853.
- v. Meduna, L.* (1937): Die Konvulsionstherapie der Schizophrenie, Halle.
- Rees, J. R.* (1949): Modern Practice in Psychological Medicine, London.
- Sargent, W., Slater, E.* (1948): Physical Methods of Treatment in Psychiatry, Edinburgh.

*Iz Histološkog instituta Med. fak. u Zagrebu. Predstojnik: Prof. dr. Vj. Duančić
Prčić Mičhat, cand. med.*

Paragangliji

Paragangliji spadaju među najmanje poznate organe. Tek radovi raznih autora zadnjih godina uspjeli su da nam u glavnom objasne morfološku sliku paraganglija, dok je pitanje njihove funkcije, izuzev adrenalinsko djelovanje, još danas predmet raznih tumačenja i eksperimentalnih ispitivanja. Iz osnove živčanog sistema, medularnog epitela, uz neurone koji predstavljaju glavnu liniju, razvija se jedna druga nuz-linija, koja ima funkcije drugog karaktera. To su t. zv. neurogeni pomoćni organi, kao na pr. neurohipofiza, te i mnogi paragangliji u području perifernog živčanog sustava.

Paragangliji se nalaze počevši od riba hrskavičnjača do čovjeka u raznim promjenljivim oblicima. Oni su najrašireniji u području simpatičkog živčanog sustava, te njima pripada i moždina nadbubrežne žlijezde, koja ima sve kvalitete simpatikogenih paraganglija. Pored ovih paraganglija imademo i drugu vrstu, koja nema kvaliteta simpatičkih paraganglija, ali ipak proizlazi iz perifernog živčanog sustava i pripada parasimpatičkom živčanom sustavu — vagusu i glosofaringikusu. Nekj noviji autori dijele neuro-vegetativni sistem na ortosimpatikus i parasimpatikus, a prema toj podjeli bi ortosimpatikus kao antagonist parasimpatikusa imao sva opisana simpatikomimetska djelovanja. Mi ćemo se u referatu držati naziva simpatikus, prikazujući tu ortosimpatička djelovanja.

Prema tome je i sama podjela paraganglija najlogičnija po sustavima kojima pripadaju:

A) Iz osnove IX. i X. moždanog živca nastali (ne kromafini, ne adrenalino-geni):

1. Paraganglion caroticum,
2. Paraganglion supracardiale.

B) Simpatički (kromafini, adrenalinogeni):

1. Paraganglion suprarenale (moždina nadbubrežne žlijezde),
2. Slobodni paragangliji (kromafina tijela).

Svakako osim ovih većih grupa paraganglija, možemo naći pojedinačne grupe stanica — simpatičkih i parasimpatičkih paraganglija — unutar mozga te duž živčanih vlakana.

Smještaj, razvoj i građa. Kako smo naveli, ovi paragangliji proizlaze iz osnovnog materijala perifernog živčanog sustava, iz kojeg se razvijaju i moždani živci — vagus i glosofaringikus. Oni su dakle stanicama i živcima bogati pomoćni organi perifernog živčanog sustava.

Uglavnom razlikujemo tu dva glavna paraganglija: paraganglion caroticum i paraganglion supracardiale.

Paraganglion caroticum. Kroz duže vremena razni autóri su davali razna mišljenja o nastanku i značaju ovog organa. Haller (1748.) ga drži za ganglion, Luschka (1862.) za žljezdani organ, pridodan vratnom simpatikusu, Arnold (1865.) misli, da on pripada krvožilnom sustavu, čiji zid je formiran od više slojeva endotela i čija debljina odgovara većim ili manjim krvnim žilama, itd.

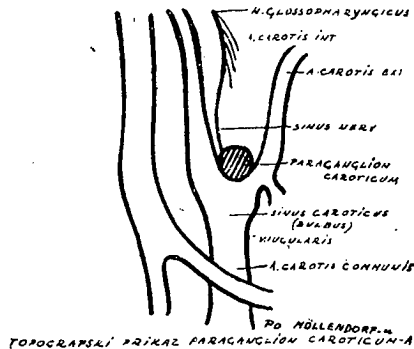
Uporedo s raznim mišljenjima o postanku, mijenjala su se i njegova imena, kao: Glomeruli arteriosi intercarotici, Ganglion intercaroticum, Nodus caroticus, Glomus caroticum, itd.

Paraganglion caroticum leži kod čovjeka u većini slučajeva na mjestu grananja art. carotis communis. Nekad prileži uz medijalni ili stražnji zid iste arterije.

Kod živih ljudi na arteriji, ispunjenoj krvlju, lako ga je ispreparirati.

Kod lješine ga je mnogo teže naći, jer organ kolabira s ispražnjivanjem art. carotis, koje nastupi nakon smrti. Dužina paraganglion caroticum-a iznosi kod čovjeka 8 mm, a debljina i širina mu je 3—5 mm.

Topografski prikaz paraganglion caroticum-a po Mölendorfu:



Razvoj ovog organa također je predmet raznih mišljenja. Neki su ga doveli u vezu sa škržnim brazdamama, s osnovom epitelnih tjelešaca, s postankom od krvnih sudova. Da Costa je objavio u svom djelu 1940., da stanice carotis žlijezde nisu živčane, već sekretorne prirode. Po istraživanjima Watzka, 1937. godine, Goormaghtigh-a, 1928., 1936., 1939., dolazi se do zaključka, da se tu radi o pravim paraganglionarnim stanicama, koje nastaju iz osnove IX. i X. moždanog živca, te čija funkcija leži ne u živčanom, nego u inkretornom dijelu.

Po Watzka-u razvoj paraganglion caroticum-a kod čovjeka i sisavaca ide slijedećim tokom: kao prva pojava organa dolazi na mjestu osnove bujanje mezenhima, koje napreduje prema adventiciji art. carotis internaee, i koje ko-

načno daje jednu klupčastu tvorbu. Ova tvorba otpusti se uskoro od zida krvne žile i bude opkoljena jednim spletom živčanih vlakana glosofaringikusa, vagusa i simpatikusa, koji daju glavnu osnovu paragangliju. Uz ovu osnovu se kod čovječjeg embriona od 25 mm dužine javljaju prve paraganglionarne stanice i stanične grupe, dijelom unutar živčanih vlakana, dijelom neposredno uz njih priležeći. Na izvjesnoj udaljenosti od glavnog organa može se naći još neke paraganglionarne stanične grupe položene oko živčanih vlakana. Sve ove stanice su većinom, ili isključivo nekromafine, neadrenalinogene, što odista potvrđuje, da funkcionalno ne stoje u vezi sa simpatikusom, nego s parasimpatikusom.

Kod djece i mlađih osoba dokazane su u ovom paragangliju neke stanice, koje se jasno bojadišu kromovim solima. Međutim mnoštvo stanica kod odraslih nije kromafino i razlikuje se od ovih prvih. Ove nekromafine stanice leže unutar živčanih vlakana, a nekad i u društvu s ganglijskim stanicama. Kod čovjeka su one velike 15—30 mikrona, poligonalnog ili okruglastog oblika. Kod dobrog fiksiranja one su lijepo granulirane, dok kod slabog fiksiranja ili duže vremena nakon smrti, prikazuju se kao vakuolizirane ili prazne.

Građa pojedinih kromafinih stanica u paragangliju odgovara građi drugih kromafinih stanica, ali ipak kromova reakcija nije tako intenzivna. Kromafine stanice dolaze u većem broju kod fetusa i djeteta nego kod odraslih.

Između paraganglionarnih stanica nalaze se u različitoj količini i ganglijske stanice.

Najvažnija živčana grana, koja ide ovom paragangliju i karotičnom sinusu je ogranak glosofaringikusa — sinusni nerv (N. intercaroticus). Svi parasimpatički živci, koji dolaze u ovaj organ u obliku vlakana, formiraju spletove između pojedinih reznjica, a odavde odlazi terminalni retikulum, koji okružuje pojedine stanice ovog paraganglija. Karotični paraganglij je sa zidom sinus caroticus-a živčano usko vezan jednom neurofibrilarnom mrežom.

Paraganglion supracardiale. Ovaj paraganglion opisuju razni autori od 1911. godine pa dalje. On može varirati obzirom na smještaj unutar određenih granica. Palme razlikuje: paraganglion supracardiale superius i inferius. Oni se većinom nalaze u vezivnom tkivu između aorte i plućne arterije, uglavnom ispod aortnog luka. Donja grupa leži bliže srcu na izlazištu art. coronariae sinistrae. Po veličini je manji od karotičnog paraganglija. Ograničen je jednom ovojnicom i leži u tkivu bogatom krvnim žilama, vezivom i masnim tkivom. Kod djece je bogatiji stanicama nego kod odraslih. Stanična građa odgovara u potpunosti građi paraganglion caroticum-a. Međutim i tu se mogu razlikovati dvije vrsti stanica: nekromafine i kromafine. Paraganglion supracardiale inferius sadrži kod djece i fetusa uvijek više kromafinih stanica nego superius.

Kako se i ovaj paraganglij nalazi u završnom području depresornih živaca na luku aorte, mora se pretpostaviti, da ima s tim živcima isti odnos kao i karotični paraganglij na završetku sinusnog živca. Stanice ovog paraganglija su inervirane od živčanih spletova vagusa i simpatikusa.

Funkcija. Paraganglion caroticum. Sam njegov položaj u završnom području depresornih živaca, i njegova uska povezanost sa zidom sinusa dopušta mogućnost mišljenja, da tu postoji veza sa živcima i faktorima, koji reguliraju krvni tlak. Osnova za ovakvo mišljenje bila bi i to, što je ovaj organ veoma bogato opskrbljen živcima i krvnim žilama.

Wassermann (1925.), Drüner (1929.) i Palme (1935.) misle, da je ovaj paraganglion jedan, važni pomoćni organ Heringovih sinus-refleksa i vjeruju, da igra glavnu ulogu kod održavanja normalnog krvnog tlaka. Oni dokazuju svojim eksperimentima, da faradični i mehanički podražaj paraganglija kod ljudi izaziva jedan depresivni kardio-vaskularni efekt, analogan efektu Heringovog sinus-refleksa. Neki novi autori dovode pojam naprasne smrti — dakle smrti, gdje nema istog adekvatnog objašnjenja — u vezu s kočenjem srca preko refleksnog mehanizma, koji leži u sinus caroticus-u. Aferentni stimuli kroz Hering-ov sinus-nerv se brinu o depresiji i o inhibitornom djelovanju vagusa. Stimulacija Hering-ovog nerva pritiskom, dovodi kod normalnih ljudi do neznatnih promjena u cirkulatornom sistemu, dok kod ljudi sa aterosklerozom koronarki, ili emocionalno labilnih, te uopće kod starijih ljudi, dovodi do znatnih promjena, pa čak i do sinkopa, a mogao bi biti i uzrok naprasnoj smrti. Na osnovu eksperimenata navedenih autora, mogao bi se stvoriti zaključak, da bi i kod tog mehanizma mogao imati paralelnu važnost i spomenuti paraganglij.

Dalje se postavlja pitanje, da li ovaj parasimpatički ganglij, analogno adrenalinogenom djelovanju simpatičkih paraganglija, može izlučivati jednu supstanciju sličnu acetilholinu, koja bi služila za održanje tonusa parasimpatičkih živaca. Goormaghtigh (1935.—1936.), postavlja mogućnost takvog mišljenja. Mjesto djelovanja ovih tvari bili bi gusto razgranjeni završeci pripadnih živaca između paraganglionarnih stanica.

Neki autori vide u ovom paragangliju jedan specifično senzorički organ, koji služi kao kontrolor određenog kemijskog sastava krvi (kemoreceptor po Heymannsu).

Najnovija istraživanja u pogledu funkcije ovog paraganglija dala su vrlo interesantne, teoretski i praktički značajne rezultate. Polazi se sa stanovišta, da sama histološka građa odgovara građi endokrinog organa (Picard, Laduron, Moris de Bettencourt — 1939.). Tome zaključku doprinosi jaka vaskularizacija organa, intimni odnos između stanice i kapilara, stanična raznolikost, prisutnost granulacija, vakuole itd.

Na tom polju daju najvažnije rezultate radovi Ch. Christie-a (Endocrinology 1939.). On je eksperimentirao s jednim tumorom karotičnog paraganglija čovjeka, jer sam normalni organ radi njegove veličine čini poteškoće u istraživanju. Tumor je bio smravljen, prepariran sa 65%-tnim alkoholom, zakiseljen octenom kiselinom, filtriran, isparen pod niskim tlakom i niskom temperaturom, ispran vodom, i prije upotrebe neutraliziran. Rog maternice (Cornu uterini) jedne pokusne životinje — indijskog prašića — podvrgnut djelovanju ovog ekstrakta, pokazuje ritmičke kontrakcije. Endovenozna injekcija ovog ekstrakta izaziva prolazni pad krvnog tlaka. U ovom ekstraktu je ustanovljen presorički princip sličan adrenalinu, i jedan depresorički. Ch. Christie je ustanovio, da je ovaj depresorički princip, koji snižuje krvni tlak, različit od acetilholina i histamina, i predložio je da se označi imenom Carotidin. Do sličnih rezultata je došao i Morris de Bettencourt (1939.). Tu bi se moglo pretpostaviti, da ovu depresoričku supstanciju luče nekromafine stanice, a procentualno manje količine presorne supstancije lučile bi kromafine stanice, koje se nalaze u maloj količini u paraganglion caroticum-u.

Eksperimentalnim putem Ch. Christie-a pošli su u najnovije vrijeme Leger, Parrot i Gley (Paris 1947.). Oni su isto eksperimentirali s operiranim tumorom.

paraganglion caroticum-a jedne njihove bolesnice, stare 48 godina. Tumor je: bio veličine mandarinke, i histološki je ustanovljeno, da se radilo o jednom paragangliomu. Nakon slične preparacije opisane po Ch. Christie-u, podvrgnute su djelovanju tog ekstrakta laboratorijske životinje. Na crijevu indijskog prašćića ekstrakt provocira kontrakciju crijeva. Kod kunića ekstrakt povremeno snižuje: krvni tlak. Analizirajući ovaj hipotenzivni učinak došli su do slijedećeg rezultata: sam hipotenzivni učinak se producira na kuniću, anestetiziranom s uretanom, što dokazuje, da taj učinak nije prouzrokovan s histaminom, koji u ovim prilikama djeluje hipertenzivno. Smanjeni tlak persistira i poslije atropinizacije, što opet govori, da on nije nastao djelovanjem acetilholina. Autori se slažu, da ta nova supstancija, različita od histamina i acetilholina, nepoznate kemijske naravi, a djeluje parasimpatikomimetski, dobije ime Carotidin, jer se izlučuje u paraganglion caroticumu. Autori ne isključuju i mogućnost proizvodnje malih doza acetilholina iz ovog paraganglija, ali sam acetilholin kod ekstrakcije, kao veoma osjetljiva tvar, biva uništen. Bolesnica je prije operacije, dakle s paragangliomom, imala krvni tlak jako nizak, 95/60, kao klinički dokaz depresivnog djelovanja supstancija iz tumora karotičnog paraganglija.

Jedan drugi slučaj pokazuje isto krvni tlak prije operacije 145/95, a dva mjeseca poslije operacije paraganglionia 220/180, što bi se moglo tumačiti smanjenjem djelovanja depresorne supstancije iz paraganglijskih stanica, te prevladavanjem adrenalinske funkcije.

Svi ovi eksperimenti i rezultati nesumnjivo dokazuju, da organizam u ovoj žlijezdi može imati regulatora, koji održaje tonus parasimpatikusa te nasuprot adrenalinskog djelovanja simpatikusa može proizvesti na ispitanim, a moguće u tom smislu i nespitanim područjima organizma, sva parasimpatikomimetska djelovanja.

Budući radovi na tom polju trebaju nam dati jasnije zaključke i točan kemizam te Carotidin-supstancije, kako bi se mogli stvoriti jasni pojmovi o njenom djelovanju na cijeli organizam i sve njegove vegetativne funkcije. Interesantno je napomenuti, koliko bi vrijednost mogla imati sinteza većih količina ove vazodilatatorne supstancije u terapijskom pogledu, moguće kao direktni antagonist adrenalinu i njegovoj hipersekreciji i hiperfunkciji.

Paraganglion supracardiale. Radi same veličine organa, kao i rijetkih ili neopaženih tumora toga organa, u literaturi ne nalazimo opise njegovog djelovanja. Pretpostavlja se — budući da se ovaj paraganglij nalazi na završnom području depresornih živaca, te ima isti smještaj kao i karotični paraganglij u području sinusnog živca — da bi mogao imati odgovarajući hipotenzivni učinak u regulaciji krvnog tlaka, a moguće je da bi mogao posjedovati i sve kvalitete karotičnog paraganglija. Tim više, jer stanična građa ganglion supracardiale, te pripadnost parasimpatičkom sustavu vagusa i glosofaringikusa potpuno odgovara karotičnom paragangliju.

Patologija. Opisane su jedino patološke promjene karotičnog paraganglija.

Kod starih ljudi dolazi do promjena: atrofije staničnih grupa u samom paragangliju. Ta atrofija ide skupa s promjenom okolnih krvnih žila u smislu ateroskleroze.

Kao glavne patološke promjene opisani su tumori samoga organa.

U vezi sa različitim tumačenjima građe i postanka ovog organa, razni autori daju i razna imena tim tumorima. Većina autora slaže se s nazivom struma carotica. Herxheimer ih ubraja u paragangliome, Aschoff u feokromocitome, Kretschmar u endoteliome, dok ih Paltauf označuje kao periteliome.

Većina ovih tumora liče po sastavu i građi normalnom organu. Tumori dolaze kod ljudi i djece, a najrjeđe se javljaju kod žena. Oni se pojavljuju kao lobulirane, crvenkastosmeđe obojene, dobro ograničene mase. Često se događa, da tumor obuhvaća vanjsku i unutarnju karotidu, i u tom slučaju je nemoguće odstraniti tumor bez resekcije jednog dijela tih arterija, što je svakako teži operativni zahvat. Tumor može biti veličine šljive do gušćijeg jajeta. Mikroskopska građa je alveolarna, stanice su slične poligonalnim epitelnim stanicama, s obilnom acidofilnom protoplazmom, koja sadrži mnogobrojne vakuole i granula, te jednu ili više hiperkromatskih jezgara. Između alveola je nježna stroma s mnoštvom krvnih kapilara. U pogledu postojanja kromafinih stanica u ovom tumoru opet se razilaze mišljenja. Jedni autori kažu, da u njima nema nikad kromafinih stanica, dok drugi kažu da postoje, iako nisu identične sa stanicama moždine nadbubrežne žlijezde.

Tumori su većinom benigni, ali može — iako rijetko — postojati maligna alteracija. Tada tumor infiltrira okolinu, a može praviti i metastaze u regionalne limfne žlijezde. U tom slučaju se mijenja i izgled stanica, te neke dobiju velike, tamno obojene jezgre.

Glavna klinička promjena je tumorozna masa na vratu u gornjem prednjem cervikalnom trokutu, na površini ispod ruba *musculus sternocleidomastoideus*-a. Radi tijesnog odnosa ovog tumora s karotidama, one ekspanzivno pulziraju i često se sa stetoskopom čuje jači udar i šum. Ako tumor postane ogroman, može pritisnuti važne organe vrata, što će dovesti i do različitih simptoma: dispneje, disfagije, kašlja, bolova, nesvjestice, te i do Hornerovog sindroma, a to se sve pripisuje zahvaćanju cervikalnih organa.

B) PARAGANGLIONARNO TKIVO SIMPATIKUSA (KROMAFINI, ADRENALINOGENI PARAGANGLIJI).

Smještaj, razvoj i građa. Grupe kromafinih stanica u toku simpatičkih nervnih vlakana, nazvane su (Kahn 1902.) paragangliji. Dva najveća paraganglija imaju i posebna imena. To su:

- a) paraganglion suprarenale (moždina nadbubrežne žlijezde), i
- b) paraganglion aorticum abdominale (Zuckermandlov organ).

Osim ova dva, nalazimo u toku simpatikusa veći broj malih i difuzno razasutih kromafinih paraganglija, koji nemaju posebnog imena.

Najveći kromafini paraganglij je paraganglion suprarenale, koji je kod novorođenčeta položen na izlasku art. mesentericae caudalis. U njegovoj neposrednoj blizini nalazi se i paraganglion aorticum, dok su ostali manji paragangliji razbacani kao paraganglionarne grupe po peritoneumu. Njihov broj može kod novorođenčeta biti do četrdeset, a varira individualno i prema starosti. Pored cvlih i na ovim mjestima lokaliziranih paraganglija, nalazimo u literaturi opisano mnoštvo kromafinih paraganglija na drugim mjestima. Tako su kod čovjeka opisani u području paraoforona, paradidimisa, u ovariju, u pleksus uterovaginalis, na srcu, u ganglion stellatum, u glanduli submandibularis, i t. d.

Oblik paraganglion suprarenale zavisan je svakako o samoj nadbubrežnoj žlijezdi, te stoji u dosta određenim granicama. Paraganglion abdominale može također varirati prema rastu i razvoju, i u većini slučajeva posjeduje potkovast oblik, te se kod novorođenčeta prostire na izlazu art. mesentericae caudalis kao viseća potkovicica.

Vanjski izgled malih paraganglija može biti kuglast, oblika leće ili valjkast. Njihova veličina varira u vrlo velikim granicama, i može biti od mikroskopske veličine do veličine zrna graška.

Početke organiziranih paraganglija nalazimo kod čovječjeg embriona od cca 30 mm dužine. Iz gustih nediferenciranih simpatikoblasta neke stanice se razvijaju dalje kao živčane stanice, dok druge ostaju izdvojene i zavijene. One izgledaju svjetlije i nešto veće od stanica simpatikusa, oštro ograničene, i pokazuju slabo obojenu jezgru. Broj kromafinih stanica, koje su većinom smještene u okolinu paraganglion abdominale, stalno se povećava do rođenja. Ove kromafine stanice u daljnjem razvoju slijede simpatička živčana vlakna. Svi ovi kromafini paragangliji postižu najveću veličinu kratko poslije rođenja ili tek kod djeteta do dvije godine.

Građa svih kromafinih paraganglija u biti je ista. Razvijeni kromafini paragangliji su ograničeni jednom vezivnom ovojnicom, kroz koju ulaze u samu unutrašnjost živci i krvne žile. Henle (1865.) je već poznavao naročito svojstvo stanica moždine nadbubrežne žlijezde, koje se u kromovoj kiselini i njezinim solima bojadišu smeđe. Ta sposobnost kromafinih stanica, da kod fiksacije s kalijevim bikromatom, odnosno u Müllerovoj tekućini, mogu primati žuto-smeđu boju, je vezana na adrenalinogena fina granula citoplazme ovih stanica. Kromove boje prima nekad i stanična jezgra, koja tada postaje jače bojadisana od citoplazme. Ukoliko nađemo u stanicama neka vakuole, to je znak fiziološkog potroška kromafine supstancije. Smeđa boja je usko vezana s adrenalinskom funkcijom stanice, jer kod stanica bez adrenalina ne nalazimo primanje kromovih boja. Iako dobro održane kromafine stanice kod čovjeka imaju jasan, okruglast ili poligonalan oblik, ipak često vidimo dosta stanica s nejasnim granicama. Kromafine stanice kod čovjeka imaju promjer od 15—25 mikrona, a u moždini nadbubrežne žlijezde su i nešto veće. Stanice redovito sadrže jednu okruglu, kromatinom siromašnu jezgru, ali možemo naći i stanice s više jezgara. Kako kromafine stanice nastaju iz iste osnove kao i simpatikus, to oni ostaju trajno pridruženi. Radi te uske povezanosti nalazimo, da su paragangliji izvanredno bogati živcima, tako je na pr. Kölliker (1899.) izbrojao na desnoj nadbubrežnoj žlijezdi čovjeka 33 živčana vlakna.

Funkcija. Endokrina uloga suprarenalnog paraganglija (moždine nadbubrežne žlijezde) u lučenju adrenalina (epinefrina), jako je dobro poznata, a izvršena je i njegova sinteza. Adrenalin sa svojom glavnom funkcijom održanja tonusa simpatikusa ima dakle sva simpatikomimetska djelovanja, t. j. producira efekte stimulacije simpatičkih živaca u različitim dijelovima tijela. Najvažniji od svih efekata je povećanje krvnog tlaka; rapidno dizanje krvnog šećera konverzijom glikogena u glukozu, te relaksacija izvjesnih glatkih mišića i t. d. Pretpostavlja se, da je sama funkcija produkcije adrenalina kontrolirana od adrenaltropnog hormona hipofize. Svakako je od primarne važnosti za potrebnu produkciju adrenalina funkcija vegetativne korelacije u organizmu. Pod izvjesnim uvjetima nakon razorenja čitavog medularnog tkiva nadbubrežne žli-

jezde nije bilo nikakvih ozbiljnih posljedica za organizam. Vjerovatno zato, što su adrenalinsku funkciju preuzeli slobodni paragangliji trbušne šupljine. Wiesel, Kahn, Mc. Leod, Celestino da Costa, i neki drugi autori opisuju postavku, da i slobodni kromafini paragangliji izlučuju adrenalin. Tako se već kod fetusa od 6 mjeseci može ekstraktima slobodnih kromafinih paraganglija prikazati adrenalinski učinak. Ova adrenalinska funkcija slobodnih paraganglija je potpuno shvatljiva, kad se ima na umu građa slobodnih paraganglija s kromafinim stanicama, koja potpuno odgovara građi moždine nadbubrežne žlijezde.

Poznato je da Zuckerkandlov organ (paraganglion aorticum abdominale), sadrži kod novorođenčeta više adrenalina nego obadvije nadbubrežne žlijezde skupa. Svakako u daljnjem razvoju organizma uslijedi involucija tog organa, pa time nestaju i njegove adrenalinogene funkcije.

Patologija. Glavne patološke promjene suprarenalnih paraganglija su tumori specifičnog tkiva. — Phaeocromocytoma, Cromaphinoma, Paraganglioma. Ovi tumori su većinom benigni, mogu biti prosječno do 60 g teški, u većini slučajeva solidni ili cistični. Nalazimo ih pretežno kod starijih ljudi, često s obje strane, t. j. u predjelu obiju nadbubrežnih žlijezda. Rijetko prijeđu u veličinu oraha, a mogu u iznimnim slučajevima biti veliki kao šaka. Tumori su inkapsulirani i prožeti sivkasto-bijelim, čvrstim vezivnim tkivom, koje u obliku nježnih pregrada dijeli grupe poligonalnih i velikih, karakterističnih stanica. I te stanice nastaju iz kromafinih stanica simpatičkog sistema.

Neki autori razlikuju histološki tri vrste feokromocitoma:

Sympathoma — nastao od embrionalnih simpatičkih stanica. Tumor je malignan i može metastazirati.

Neuroganglioma — nastao od nediferenciranih živčanih stanica simpaticusa.

Paraganglioma — nastao od endokrinih stanica. Tumor je benignan, pokazuje kromafinu reakciju i posjeduje mogućnost adrenalinogene funkcije. Ta vrsta tumora bi odgovarala opisanoj pravoj slici feokromocitoma.

Kako se u samom tumoru povećala količina paraganglijskih, kromafinih stanica, to sam tumor uzrokuje pojačanu sekreciju. Ova prevelika sekrecija je odgovorna za patognomsko-klinički znak *paroksizmalne hipertenzije*, čiji napad može trajati od nekoliko sekundi do nekoliko sati. Hipertenzija je udružena s treperenjem pretkomora, bradikardijom ili tahikardijom, te s osjećajem nelagodnosti u području srca. Između napada je krvni tlak u glavnom normalan. Nakon kirurškog odstranjenja tumora slijedi potpuno ozdravljenje, ali se ipak mora duže vremena kontrolirati kriza adrenalinske insuficijencije.

Interesantan je odnos patomorfološke i kliničke slike feokromocitoma po nekim američkim autorima. Prema tome imamo podjelu feokromocitoma gland. suprarenalis na:

1. Maligni feokromocitomi — sa metastazama u mozgu, bez povišenja krvnog tlaka, vjerovatno zato, jer maligne stanice gube sposobnost produkcije presorne supstancije.

2. Benigni adrenalinogeni feokromocitomi — sa kliničkom slikom hipertenzije (paroksizmalnom ili trajnom) su najpoznatiji.

3. Benigni feokromocitomi — nađeni slučajno kod autopsije, bez kliničkih simptoma.

Adrenalinska hipofunkcija ne daje vidljivih kliničkih promjena.

O patološkim promjenama *slobodnih* kromafinih paraganglija postoje jako oskudni podaci. Pässler (1936.), dovodi u vezu Hirschprung-ovu bolest sa perzistiranjem slobodnih trbušnih paraganglija. Svakako je to još hipoteza.

Kao što nalazimo tumore suprarrenalnih paraganglija, tako su opisani, iako mnogo rjeđe paragangliomi slobodnih kromafinih paraganglija. Njih su prvi opisali Hausmann (1922.), Müller (1924.), Handschin (1928.). Oni se nalaze uzduž simpatikusa u retroperitonealnom tkivu i oko abdominalne aorte. Mogu postići veličinu jednog jajeta goluba. Paraganglioni se mogu razviti od ostataka nerazvijenih paraganglija, i zato mogu doći u svako doba starosti. I stanice ovih tumora daju također kromove reakcije i njihovi ekstrakti sadrže adrenalin. Nadbubrežna žlijezda može u tom slučaju ostati nepromijenjena.

Z a k l j u č a k. I u samim paraganglijima organizam ima mogućnost neurovegetativne korelacije. Presornom djelovanju simpatičkih paraganglija suprotstavljaju se kao antagonisti parasimpatički paragangliji, te u uzajamnoj vezi s nadređenim i podređenim područjima pomažu regulaciju važnih vitalnih funkcija.

Potrebno je ovdje napomenuti, da glomus coccygeum ne spada u ove vrste tkiva, jer je to tjelešce amo konglomerat arterio-venoznih anastomoza, dosta bogato živčanim elementima.

R é s u m é

L'auteur a décrit dans son article la constitution, les fonctions et la pathologie des paraganglions. Les paraganglions se divisent en paraganglions du sympathique et du parasymphatique.

D'après cet article, il résulte d'une série d'expériences que les paraganglions du parasymphatique produiraient quelque substance, distincte de l'histamine et de l'acétylcholine, mais cependant possédant un effet vasodépresseur et d'autres actions dans le sens de la stimulation du parasymphatique.

Il s'agit encore dans cet article du problème de l'action du sympathique et de son stimulateur, l'adrénaline, qui est un produit des paraganglions du sympathique. Il s'agit aussi, par analogie, des suites de l'hyperfonction pathologique de ce système paraganglionnaire.

A la fin de l'article, on en vient à la conclusion que, dans les paraganglions mêmes, l'organisme a une possibilité de corrélation neurovégétative.

Dans l'effet presseur des paraganglions du sympathique, s'opposent comme antagonistes les paraganglions du parasymphatique, et, en relation étroite avec les ressorts supérieurs et inférieurs, ils aident à la régulation des fonctions vitales importantes.

LITERATURA:

- Aschoff, L. (1911.): Pathologische Anatomie, Jena.
Bernard, W. G., Robb-Smith, A. H. T. (1945.): Kettlés Pathology of Tumours, London.
Dible J. Henry, Davic B. Thomas (1947.): Pathology, London.
Duančić, Vj. (1947.): Histologija i mikroskopska anatomija čovjeka, II. dio, Zagreb.
Gennes, Lucien (1949.): Maladies des glandes endocrines, Paris.
Leger Lucien, Parrot Jean Louis, Gley Pierre (1947): Mise en évidence dans le corpuscule carotidien de l'homme d'un principe hypotenseur distinct de l'histamine et de l'acétylcholine. (La presse medicale 55-1947., Paris).

- Moore Robert Alban* (1945.): A Textbook of Pathology, Philadelphia and London.
Möliendorf Wilhelm (1943.): Handbuch der mikroskopischen Anatomie des Menschen, Berlin.
Müller, L. R. (1931.): Lebensnerven und Lebenstrieb, Berlin.
Saltykow, S. (1948.): Opća patološka morfologija, svezak II, Zagreb.
Spatt, S. D., Grayed, D. M. (1948.): Phaeochromocytoma gl. suprarenalis. (The American Journal of the medical sciences, Nr. 916-1948).

OSVRTI

OSVRT NA STRUČNI DIO MAJSKOG FESTIVALA NA MEDICINSKOM FAKULTETU 1950. GOD.

Na konkursu za ovogodišnji Majski festival predate su dvadeset i četiri radnje. Od toga je na prijedlog žirija za ocjenjivanje nagrađeno devet, a pohvaljene četiri radnje. Od radova se ističu dva originalna iz područja historije medicine od Mirka Grmeka, koji je nagrađen prvom nagradom. Iz iste oblasti pisao je rad i Damir Primožić. Vrijedna pažnje je radnja studenata Julius Števe, Hranilović Borisa i Pokrajca Nikše »Iz problematike hipertireoza«, koju su napisali na osnovu podataka i materijala sveučilišne klinike. Od nagrađenih radova ističu se također »Akutne crijevne zaraze« od V. Jakovljevića, u kojima je obrađena epidemiološka problematika jednoga kraja.

Ostali radovi nose karakter kompilacija, a većinom su s područja teoretske medicine. Mnogi od njih napisani su s dosta truda, te će dobar broj moći da korisno posluži studentima. Međutim moramo konstatirati, da je još uvijek premalo tema iz naše aktuelne problematike, iz nacionalne patologije, preventivne medicine, itd.

Stoga je potrebno ubuduće više raditi na obrađivanju baš tih područja. Osim toga prijeći od kompilacija na radove, koji će biti potkrepljeni s eksperimentima, statistikama, vlastitim radom u bolnicama i na terenu, jer će na taj način donijeti više koristi i samim obrađivačima i onima, kojima je rad namijenjen. Kod nas ima sve više uvjeta, da se takav način rada razvije u većem opsegu.

Čitanje najboljih radova praćeno je s malim interesom na našem fakultetu. Ni ove godine nije stručnom dijelu Majskog festivala pridat onaj značaj, koji on zaslužuje.

INDEX

- Zdravko Pavlič, abs. med.: *L'empoisonnement avec des solvants techniques.*
Stevo Julius, cand. med.
Boris Hranilović, cand. med.
Nikša Pokrajac, cand. med.: *Contribution à la problématique d'hyperthyroïdisme.*
Vlado Jakovljević, cand. med.: *Les maladies aiguës infectieuses intestinales dans notre pathologie nationale.*
Mirko Dražen Grmek, cand. med.: *Un procès medieval à cause d'une section anatomique d'un cadavre volé.*
Nikša Pokrajac, cand. med.
Boris Hranilović, cand. med.: *Le cycle d'acide citrique et son rôle dans le métabolisme.*
Franjo Hainšek, abs. med.
Vlado Rogina, abs. med.: *La thérapie active dans la psychiatrie.*
Midhat Prečić, cand. med.: *Le paraganglion.*
-

CONTENTS:

- Zdravko Pavlič, abs. med.: *Poisoning with Technical Solvents.*
Stevo Julius, cand. med.
Boris Hranilović, cand. med.
Nikša Pokrajac, cand. med.: *Problems in Hyperthyroidism.*
Vlado Jakovljević, cand. med.: *Acute Intestinal Infective Diseases in our Pathology.*
Mirko Dražen Grmek, cand. med.: *A Medieval Lawsuit in a Case of a Anatomical Section of a Stolen Dead body.*
Nikša Pokrajac, cand. med.
Boris Hranilović, cand. med.: *The Citric Acid Cycle and its Role in the Metabolism.*
Franjo Hainšek, abs. med.
Vlado Rogina, abs. med.: *On Active Therapy in Psychiatry.*
Midhat Prečić, cand. med.: *The Paraganglion.*

CIJENA 35.— DINARA
ZA STUDENTE 25.— DINARA