

RAD JUGOSLAVENSKE AKADEMIJE ZNANOSTI I UMJETNOSTI

Knjiga 323

ODJEL ZA MEDICINSKE NAUKE

Knjiga VII

UREDNIK

Akademik DRAGO PEROVIĆ

JUGOSLAVENSKA AKADEMIJA ZNANOSTI I UMJETNOSTI

R A D

**JUGOSLAVENSKE AKADEMIJE
ZNANOSTI I UMJETNOSTI**

A

Z A G R E B

1 9 6 1

Tehnička redakcija, tisak, uvez i oprema

IZDAVAČKI ZAVOD JUGOSLAVENSKE AKADEMIJE, ZAGREB

MEDICINSKO-KIRURŠKA ŠKOLA U ZADRU 1806-1811.

U Hrvatskoj se odavna osjećala potreba, da se osnuje medicinska škola, no sva su nastojanja u tom pogledu osuđivali tuđinski upravljači. Bečki dvor protivio se osnivanju medicinske škole u sjevernoj Hrvatskoj, a mletački je senat gušio takve pokušaje u Dalmaciji. Javno zdravstvo i školstvo bilo je u Dalmaciji za vrijeme mletačke vladavine zanemareno, a napose su loše bile u tom pogledu prilike potkraj mletačke vlasti. Nastava je bila neorganizirana i vrlo primitivna, potpuno u rukama svećenika. Fakultetsku naobrazbu smjeli su mletački podanici stjecati samo na sveučilištu u Padovi, tako da je to bila glavna i dugo vremena skoro jedina škola, na kojoj su Dalmatinci učili medicinu.¹ Razdoblje francuske vladavine bilo je – iako kratkotrajno (1806-1813) – odlučna prekretnica u povijesti dalmatinskog školstva i javnog zdravstva. Osobito je zasluge pritom stekao generalni providur *Vincenzo Dandolo* (1758-1819), koji je kao prirodoslovac, ljekarnik i književnik imao duboko razumijevanje za probleme nastave i javnog zdravstva.² Napose je zanimljiv i spomena vrijedan bio pokušaj francuske uprave, da se uvede medicinska nastava u Zadru, Trogiru i Šibeniku.³ Najvažnija je bila škola u Zadru, koju možemo smatrati prvim medicinskim fakultetom na hrvatskom području.⁴

¹ Vidi *M. D. Grmek*, Hrvati i sveučilište u Padovi, Ljetopis JAZU, knj. 62, Zagreb 1957, str. 334-375.

² Detaljne podatke o životu *V. Dandola* i o njegovim nastojanjima na unapređivanju zdravstva i školstva u Dalmaciji vidi u mojoj radnji: Opći pogled na zdravstvene prilike u Dalmaciji za vrijeme francuske vladavine, napose u prvoj godini nove uprave, *Starine JAZU* (u štampi).

³ Vidi *M. D. Grmek*, Medicinski tečajevi u Trogiru i Šibeniku za vrijeme francuske vladavine, *Anali Hist. instituta u Dubrovniku* (u štampi).

⁴ O toj školi prvi je objavio neke podatke *P. Pisani*, *La Dalmatie de 1797 à 1815, Episode des Conquêtes Napoléoniennes*, Paris 1893. Zatim je na temelju arhivskih podataka pisao o tome *T. Erber*, *Storia del Ginnasio Superiore di Stato in*

Za vrijeme prve austrijske uprave u Dalmaciji, god. 1803., započela je radom gimnazija u Zadru, smještena u prostorijama drevnog benediktinskog samostana sv. Krševana.⁵ Upravitelj gimnazije bio je benediktinac o. *Gaetano Aleardi*. Prve školske godine otvoren je samo jedan (gramatički) odjel gimnazije, no već iduće školske godine 1804./5. otvorena su tri odjela: gramatički, retorički i filozofski. Budući da je bilo teško naći u Dalmaciji vrsnog profesora filozofije i matematike, obratio se *Aleardi* na kongregaciju svojeg reda, koja je nato poslala u Zadar učenog benediktinca *Rafaela Zellija*. Na zadarskoj gimnaziji predavao je *Zelli* od 1804. filozofiju i matematiku, a od 1805. još i fiziku. Općenito se držalo, da bi *Zelli* bio sposoban predavati te predmete i na sveučilištu, a ne samo na gimnaziji.

Kad je *Dandolo* preuzeo civilnu upravnu vlast u Dalmaciji, zatražio je između ostalog, da mu se podnese i detaljan izvještaj o stanju škol-

Zara, Zara 1905. Najprije je Erberova radnja bila štampana u godišnjim programima zadarske gimnazije (1903, 1904 i 1905), zatim u posebnoj knjizi. Na hrvatskom jeziku prvi je opširnije pisao o toj temi Š. Urlič, Crtice iz dalmatinskog školstva od dolaska Hrvata do g. 1910., I. dio: Do godine 1814., Zadar 1919. On se za razdoblje francuske vladavine uglavnom oslonio na *Erberova* arhivska istraživanja. S iredentskom interpretacijom istakao je Dandolove zasluge za unapređivanje dalmatinskog školstva F. Luzzatto, Il Provveditore generale Vincenzo Dandolo e l'istruzione pubblica in Dalmazia, Archivio storico per la Dalmazia, vol. XXI, 1936, fasc. 126, str. 203–211. U novije vrijeme osvrnuo se na zadarski licej Lj. Maštrović, Zadarske više i visoke škole u rang fakulteta, Slobodna Dalmacija, br. 2149 od 1. I. 1952. Važnost medicinskog i farmaceutskog tečaja na zadarskom liceju u vrijeme francuske uprave za našu medicinsku historiju istakao sam u svojem članku Pregled povijesti zdravstvenih prilika u Zadru, Lij. vjes., 72/1950, 178–184. O tome su zatim pisali M. Škarica, Zadarski medicinski fakultet, Zadarska revija, 1/1952, 2, 26–31 i H. Tartalja, Stopedeseta godišnjica liceja u Zadru, Farm. glas., 12/1956, 272–274. Podatke iz »Kraljskog Dalmatina«, koji se odnose na navedeni licej, obradio je D. Berić, Prve novinske vijesti o zdravstvenim prilikama u Dalmaciji, Lij. vjes., 71/1949, 354–358. — Detaljne podatke i arhivsku dokumentaciju o zadarskoj školi iznio sam u svojoj doktorskoj disertaciji. Uredna i vrlo pregledna administracija francuske uprave omogućuje dobar uvid u stanje dalmatinskog školstva i javnog zdravstva u razdoblju od god. 1806. do 1813. Najvažniji arhivski materijal sačuvan je u Državnom arhivu u Zadru (= DAZ), i to za vrijeme od srpnja 1806. do siječnja 1810. u Spisima generalnog providurstva (= SGP), a za vrijeme od 1810. do 1813. u Spisima pokrajinske intendenccie (= SPI). Ti su spisi raspoređeni prema granama uprave. Tako su za nas od osobite važnosti odsjeci (titolo): XIX (zdravstvo), i XII (javna nastava). Teže je sa spisima iz razdoblja 1811.–1813., jer se tada centralna uprava nije više nalazila u Zadru nego u Ljubljani. Francuzi su prigodom svojeg povlačenja uništili arhiv vlade Ilirskih Pokrajina. U Državnom arhivu LR Slovenije u Ljubljani nalazi se 11 svežanja spisa iz vremena francuske vladavine pod naslovom Arhiv francoske okupacije (= AFO). Arhivskih podataka može se još naći u službenim izvještajima Napoleonu, koji se nalaze u Parizu, i u izvještajima talijanskom potkralju Eugenu, koji se nalaze u Milanu. Važan je u tom pogledu i Cartellario Dandolo u Museo del Risorgimento u Milanu. Vrijednu dopunu arhivskog materijala pružaju službene novine Il Reggio Dalmata (Kraljski Dalmatin) i Télégraphie officiel de Laybach.

⁵ O povijesti tog samostana, koji potječe još iz X. stoljeća, vidi Č. Iveković, Crkva i samostan sv. Krševana u Zadru, Zagreb 1931.

stva u pokrajini. Već 6. srpnja 1806. izradio je sudac *Ismaelli* elaborat o školstvu, u kojem ističe, da bi trebalo proširiti zadarsku gimnaziju i osnovati u njenu okviru višu pravnu školu, a uz gimnaziju u Splitu urediti višu medicinsku školu. Za profesora filozofije i matematike preporučio je o. *Zelliju*. S takvim se prijedlozima složio i novi odjelni načelnik za javnu nastavu *Bartolommeo Benincasa*. Međutim, *Dandolo* je imao znatno veće i naprednije planove: on je odlučio da osnuje u Zadru sveučilište s tri fakulteta, ali iz ekonomskih i političkih razloga morao je tu namjeru ostvarivati postepeno, u etapama.

Nova je vlast bila oprezna: policijski komesar zatražio je 13. VIII. 1806. od o. *Aleardija* detaljne informacije o prilikama u gimnaziji i napose podatke o svakom pojedinom učeniku. Osiguravši se tako s političke strane, počeo je *Dandolo* pripremati ekonomski temelj zadarske škole. Njegovom odlukom od 15. X. 1806. određeno je, da prihodi zadarske opatije sv. Mihajla na brijegu pripadaju u cjelini blagajni budućeg zadarskog liceja, a samostan sv. Krševana da mora od svojih prihoda dati za licej 200 dukata godišnje, jer su u samostanu samo dva redovnika, pa imaju prevelik dohodak. Blagajni budućeg liceja pripali su još prihodi raspuštenog samostana sv. Dimitrija, kao i zaklade *Giovino* i *Ciprianis*.

Novoosnovana Komisija za školstvo pod predsjedanjem *J. Parme* složila se s time, da bi trebalo iz temelja preurediti nastavni plan i organizaciju zadarske škole, ali njeni konkretni prijedlozi bili su vrlo suzdržljivi i konzervativni.

Providur *Vincenzo Dandolo* imao je šire poglede od Komisije za školstvo. On je odlučio, da u prvi mah uredi zadarsku školu na sličan način kao i trogirski kolegij sv. Lazara. Stoga izdaje 24. listopada 1806. dekret o osnutku zadarskog liceja, koji se doista može smatrati prvom stepenicom u pretvaranju gimnazije u sveučilište:⁶

»Škole liceja u Zadru. Uvidjevši i uzevši u obzir neophodnu potrebu da se poboljša i uredi javna nastava u Zadru osnivanjem liceja, koji će besplatno omogućiti mladeži studij prikladan za oblikovanje građana korisnih domovini i podanika harnih vladaru, generalni providur određuje: 1. U Zadru je osnovan licej sastavljen od navedenih škola. 2. Tu je Škola talijanske i latinske gramatike, koja slijedi metodu o. *Soavea*. 3. Učitelj te škole je svećenik don *Trifun Rončević* s plaćom od 240 florina godišnje. 4. Tu je Škola lijepe književnosti, u kojoj se uče humanizam, retorika, elementi geografije i opće, talijanske i domaće povijesti. 5. Profesor tih nauka je monsijor *Jurović*, generalni vikar nadbiskupa, s godišnjom plaćom od 440 florina. 6. Tu je Škola filozofije, u kojoj se daju lekcije iz logike, metafizike, etike, matematike i fizike. 7. Profesor tih nauka je o. *Zelli*, benediktinski redovnik, s plaćom od

⁶ Zanimljivo je, da je upravo taj prvi i najvažniji dekret, kojim je osnovan zadarski licej i kojim je prvi put ozakonjen medicinski tečaj u Zadru, izmakao pažnji svih dosadašnjih historičara zadarske škole. Kako *Erber* i *Urlić*, tako kasnije *Škarica* i drugi autori pogrešno navode, da je licej u Zadru osnovan 2. XI. 1806.

440 florina godišnje. 8. Tu je Škola medicine, kojoj se daju lekcije iz osnova medicine, dodavši tome kirurgiju i opstetriciju s nekoliko lekcija teoretske kemije. 9. Profesor tih nauka je gosp. dr. *Giacomo Tommasini*, redovni profesor u Parmi, s plaćom od 800 florina godišnje. 10. Tu je Škola prirodnog i civilnog prava. Tumači se osobito Napoleonov kodeks. 11. Profesor te škole je gosp. *Mihajlo Spalatin*, s plaćom koja će biti naknadno određena. 12. Tu je Škola prirodopisa, botanike i agronomije. 13. Profesor te škole je gosp. dr. *Cariboni*. 14. Prefekt studija je gosp. opat *Berčić*, pomoćni nastavnik pučke škole. 15. Rektor Liceja je o. *Aleardi*. 16. Podvornik, sluga i čuvar je Ante Alessandri. 17. Sve te škole smještene su u manastiru sv. Krševana. 18. Općinska administracija određuje – u suglasnosti s Komisijom za školstvo – školske dane, satnicu, disciplinska pravila i praznike. 19. Drugom odlukom bit će određeni fondovi, iz kojih će se pokrivati plaće i troškovi. 20. Na dan 5. idućeg novembra općinska administracija i Komisija za školstvo, uz sudjelovanje načelnika odjela za javnu nastavu kod generalne provediture, instalirat će učitelje i profesore i proslaviti početak nastave u naprijed navedenoj zgradi sv. Krševana. Tom se prilikom mogu održati prikladni govori. 21. Općinska administracija dužna je provesti ovu odluku i obavijestiti javnost radi upisa daka. – U Zadru, 21. listopada 1806. – Odobrava Dandolo.«⁷

U »Kraljskom Dalmatinu« od 25. listopada 1806. upućen je poziv dalmatinskim očevima, da upisuju svoju djecu na licej u Zadru i gimnazije u Splitu, Šibeniku i Trogiru, koje će biti otvorene 5. studenoga te godine. Obecava se, da će ubrzo biti još proširena nastava u Zadru i Splitu. U bilješci uz taj poziv (štampan u »Kraljskom Dalmatinu« samo na talijanskom jeziku) navodi se: »Ima nade, da će slavni profesor medicine u Parmi doktor *Giacomo Tommasini*, autor kritičkih lekcija o fiziologiji i patologiji i drugih isto tako znamenitih djela, doći za profesora medicine zadarskog liceja.«⁸

Mnogo bi doista značilo za ugled medicinskog tečaja u Zadru, da je za nastavnika uspjelo pridobiti *Tommasinija*, jednog od najistaknutijih liječnika onoga vremena. *Giacomo Tommasini* (1768–1846) bio je tipični predstavnik romantičnog smjera u talijanskoj medicini. Proslavio se

⁷ Odlomeci *Dandolo*ve odluke, koji su važni za našu temu, glase u originalu ovako: »Scuole di Liceo di Zara. Vista e considerata la necessità di migliorare e sistemare la Pubblica Istruzione in Zara, mediante l'istituzione di un Liceo, che offra gratuitamente alla gioventù un corso di Studj atto a formare utili e virtuosi Cittadini alla Patria e sudditi riconoscenti ed illuminati al Sovrano il Provveditor Generale determina: 1. E istituito in Zara un Liceo composto delle seguenti Scuole... 6. Vi è una Scuola di Filosofia, ove si danno lezioni di Logica, Metafisica, Etica, Matematica e Fisica. 7. E Professore di quelle scienze il P. Zelli, monaco Benedettino, coll'emolumento di fiorini quattrocento quaranta annui. 8. Vi è una Scuola di Medicina, ove si danno lezioni d' Istituzioni Mediche, aggiungedone di Chirurgia ed Ostetricia con qualche lezione di Chimica teorica. 9. E Professore di quelle scienze il sig. Dottor *Giacomo Tommasini*, Pubblico Professore a Parma, coll'emolumento di ottocento fiorini annui.« – SGP, 1806, XII, rubr. 1, spis br. 3753.

⁸ *Kraljski Dalmatin*, br. 16 od 25. X. 1806, str. 127.

time, što je razradio i preinačio *Brownov* i *Rasorijev* sistem neuropatološke medicine. On je od 1794. bio profesor fiziologije i patologije na sveučilištu u Parmi, a 1816. postao je profesor kliničke medicine u Bologni. *Dandolo* je imao simpatije za *Tommasinija*, jer se taj liječnik isticao kao prijatelj Francuza, pa je čak i vršio različite upravne funkcije za vrijeme *Napoleonove* vladavine u Italiji. Kasnije je *Tommasini* liječio bivšu caricu *Mariju Lujzu*. Objavio je niz stručnih rasprava, od kojih su najpoznatije »*Lezioni critiche di fisiologia e patologia*« (Parma 1802) i »*Della nuova dottrina medica italiana*« (Bologna 1817).⁹

Tommasini se zanimao za bolesti u Dalmaciji, napose za groznice u području Neretve. U svojem djelu »*Lezioni critiche di fisiologia e patologia*« dao je novu klasifikaciju tzv. »neretvanske bolesti«. Možda je neko vrijeme boravio u Dalmaciji, pa je i to mogao biti razlog, da ga je *Dandolo* smatrao najprikladnijom osobom za osnivanje medicinske katedre u Zadru. *Tommasini* je, čini se, u principu pristao da se odazove laskavom pozivu, ali se u zadnji čas predomislio. Uzalud mu je određena dvostruko veća plaća nego ostalim profesorima. To ga nije više privlačilo, jer je upravo postao sekretarom Generalnog savjeta Departmana tarskog i poslanikom Parme.

Svoju odluku o osnutku liceja od 24. listopada 1806. *Dandolo* je objavio u obliku štampanog proglaša dana 2. studenoga iste godine. U proglasu se nešto opširnije opisuju tečajevi, koji će se održavati u liceju u Zadru. Za medicinsku se školu veli, da će profesor iz Parme *Giacomo Tommasini* održati tečaj o temeljima medicine s dodatkom lekcija o kirurgiji, porodiljstvu i teoretskoj kemiji. Dalmatinski proto-medik dr. *Orazio Pinelli* održat će klinička predavanja u gradskoj bolnici. Prirodoslovnu školu vodit će liječnik dr. *Ambroz Cariboni*, koji će predavati napose o botanici i agronomiji. Redovnik *Rafaele Zelli* predavat će na filozofskom tečaju osnove logike, metafizike, ctike, geometrije i algebre i opće i specijalne fizike. Sva predavanja održavat će se u samostanu sv. Krševana. Za medicinski, prirodoslovni i filozofski tečaj određuje se kao početak školske godine 12. studeni; treba da završe ti tečajevi 31. kolovoza. Školska će se obuka vršiti svaki dan, ali samo jednokratno. Više škole za filozofiju, pravo, medicinu i prirodne nauke slobodne su za sve građane, no oni slušaoci, koji žele pohađati cijeli tečaj, da bi postigli neko zvanje ili promociju, moraju se napose prijaviti profesoru. Svi su tečajevi besplatni. Otvorenje škole i svečana instalacija profesora izvršit će se 5. studenoga u podne. Na kraju proglaša je napomena, da za postignuće viših stupnjeva naobrazbe dvije godine studija na liceju vrijede kao jedna godina

⁹ Podatke o životu i radu *G. Tommasinija* vidi u *Biographie médicale*, Paris 1824, VII, 347; *S. de Renzi*, *Storia della medicina in Italia*, Napoli 1846; *Il Giardino di Esculapio*, 14/1941, No. 1; *A. Castiglioni*, *Storia della Medicina*, Milano 1948.

¹⁰ O *Tommasinijevu* boravku u području Neretve piše *M. Sprung*, *Patologija neretvanske doline u XIX. stoljeću*, Med. glas., 11/1957, 123–124. – Nisam, međutim, uspio naći posve sigurnih dokaza, da je *Tommasini* doista boravio u Dalmaciji. Možda je on pisao o »neretvanskoj bolesti« samo na osnovu tuđih izvještaja.

provedena na fakultetu nekog sveučilišta. Akademске naslove mogu davati samo sveučilišta.¹¹

Za profesora kliničke medicine izabrao je *Dandolo* protomedika *Pinellija*, koji je tada bio uistinu najistaknutiji dalmatinski liječnik. Zadarska porodica *Pinelli* u nizu je pokoljenja njegovala medicinsku nauku. Skoro sto godina ostala je časna služba dalmatinskog protomedika u rukama *Pinellijâ*, prelazeći u nekoliko generacija od oca na sina. Profesor *Orazio Pinelli* bio je treći u tom nizu. Rodio se god. 1760. u Zadru kao sin tadašnjeg dalmatinskog protomedika Pavla i unuk bivšeg protomedika Oracija. Studirao je filozofiju i medicinu u Padovi, gdje je – položivši ispite s ocjenom *summa cum laude* – stekao 18. VIII. 1781. doktorski naslov. Radio je prvo kao privatni liječnik uz svojeg oca u Zadru, a 1786. obvezao se, da će tri godine služiti kao gradski vojnički liječnik u Kotoru. Kad je istekao taj rok, postavljen je 19. rujna 1789. za protomedika Dalmacije. Osim njegova stručnog znanja, navodi se kao kvalifikacija za taj položaj i velika požrtvovnost, koju je pokazao pri suzbijanju kuge i liječenju siromaha u bolnici. Postavljen je 1794. za glavnog liječnika gradske bolnice u Zadru. Za vrijeme prve austrijske vladavine, *Pinelli* je zadržao svoj položaj vrhovnog pokrajinskog liječnika, ali je iz političkih razloga dio njegovih ovlasti dobio liječnik *Bartolomeo de Battisti*, istaknuti austrofil. Već u listopadu 1801. počeo je *Orazio Pinelli* vakcinirati pučanstvo Dalmacije. On je dao austrijskim vlastima veoma korisne i napredne prijedloge za unapređenje javne zdravstvene službe i poboljšanje zdravstvenih prilika. Priredio je - po nalogu austrijske vlade - službene upute za dezinfekciju s pomoću anorganskih kiselina, štampane u Zadru god. 1805. Nakon dolaska Francuza *Pinelli* je i dalje zadržao svoj položaj, dapače postavljen je za predsjednika Javne dobrotvornosti i člana Centralne zdravstvene komisije i Komisije za školstvo. *Dandolo* ga je 1806. imenovao profesorom kliničke medicine, a 1807. profesorom fiziologije i patologije na zadarskom liceju. Može se reći, da je *Orazio Pinelli* bio glavni *Dandolov* savjetnik u medicinskim pitanjima. Potkraj francuske vladavine u Dalmaciji izvjestio je pokrajinski intendant vladu u Ljubljani, koja se zanimala za kvalifikacije zdravstvenog osoblja u Dalmaciji, da je *Orazio Pinelli* sigurno najugledniji liječnik u toj pokrajini. Intendant je ovako ocijenio *Pinellija*: »Taj liječnik ima zbog svojih velikih zasluga neosporno pravo na blagonaklonost vlade. Kod

¹¹ Dijelovi proglasa, koji se odnose na filozofski, medicinski i prirodoslovni tečaj, glase u originalu: »Filosofia: Il P. D. Rafaele Zelli, monaco benedettino, insegna Logica, Metafisica, Etica; dà gli elementi di Geometria ed Algebra, i principi della Fisica generale, e successivamente percorre alcuni rami di Fisica particolare. Medicina: Il sig. Dottor Giacomo Tommasini, professore di Parma, dà un corso d' Istituzioni Mediche. Aggiunge Lezioni di Chirurgia ed Ostetricia e qualche cosa di Chimica theorica. Il sig. Dottor Pinelli, Protomedico della Dalmazia, dà lezioni di Clinica nello Spedale della Città. Storia naturale: Il sig. Dottor Medico Cariboni dà lezioni elementari su i quattro regni della Natura, particolarmente di Botanica e Scienza Agraria.« Proglas su potpisali *Dandolo* i *Benincasa* u Zadru 2. XI 1806. – Vidi DAZ, Štampe, sv. VI, br. 440.

njega su množini znanja pripojene rijetke osobine čovječnosti i čestitosti. Ta su svojstva od 1781. kod njega općenito priznavale i vlade i pojedinci.« Pošto je Dalmacija ponovo potpala pod Austriju, smijenjen je Pinelli, a na njegovo je mjesto došao *B. de Battisti*. Otada je Pinelli radio kao bolnički i privatni liječnik u Zadru, sve do 19. lipnja 1843., kad je preminuo na opću žalost svojih bolesnika.¹²

Profesor prirodopisa i botanike na zadarskom liceju dr. *Ambroz Cariboni* bio je također liječnik. U ono su se vrijeme prirodopisom, a napose botanikom, najčešće bavili upravo liječnici. *Cariboni* se rodio 1771. u mjestu Belluno u Italiji, doktorirao je 1795. i ubrzo zatim doselio se u Dalmaciju. Istaknuo se svojim botaničkim i kemijskim istraživanjima. Povrh prirodopisa predavao je kasnije na zadarskom liceju i farmaceutsku kemiju. Pod njegovim vodstvom provedena je u Dalmaciji prva sistematska vakcinacija pučanstva. Samo u razdoblju od 1806. do 1808. uspjelo mu je da se cijepi preko 22.000 ljudi, čime je bila zaustavljena epidemija variole, koja se zbog ratnih prilika upravo počela razbuktavati.¹³

Licej u Zadru je stvarno 5. studenog 1806. – kako je bilo predviđeno – počeo radom. Tog je dana u samostanu sv. Krševana *Bartolommeo Benincasa* instalirao profesore i otvorio kratkim govorom novu školu. Zatim su članovi Komisije za školstvo *I. Kreljanović* i *J. Parma* i gradonačelnik *N. Jakšić* održali govore, u kojima su istakli historijsku važnost tog događaja i zahvalili se *Napoleonu* i njegovu providuru *Dandolo*, što su ostvarili davnu težnju dalmatinskih intelektualaca, da ta pokrajina dobije vlastitu višu školu. *Kreljanović* je istaknuo u svojem govoru, da je mletačka vlada sistematski podržavala neznanje, kako bi na taj način lakše mogla držati Dalmatince u ropskoj zavisnosti. *Dandolo* je zahvalio na pohvalama vrlo lijepim govorom, u kojemu je naveo, da je njegova jedina želja koristiti ovome narodu, te da su dani dulji, veći bi bio i njegov rad u korist Dalmacije. »Kraljski Dalmatin« objavio je izvještaj o proslavi otvorenje liceja, a svi prigodni govori štampani su u posebnoj knjižici.¹⁴

Zanimljivo je, da je školovanje bilo besplatno, što je za ono vrijeme bila neobična odredba. Komisija za školstvo predlagala je, da bi trebalo plaćati za studij neku umjerenu školarinu, no *Dandolo* je odlučio da radikalnom odredbom o besplatnom školovanju omogućiti talentiranim siromašnim mladima, da se što lakše upišu na licej. Međutim, ranije predviđeni fondovi nisu bili dovoljni za izdržavanje škole. Kako

¹² O životu i radu *Oracija Pinellija* vidi nekrolog u *Gazzetta di Zara*, 1843, br. 49, str. 193 i br. 52, str. 203–204. Arhivski podaci napose u DAZ, Spisi generalnog providura Angela Memma (1787–1789), sv. III, list 116, i SPI, 1813, sv. II, br. 346.

¹³ Biografski podaci o *Ambrozu Cariboniju* nalaze se u SPI, 1813, sv. II, br. 346. O njegovoj akciji cijepjenja piše u Kraljskom Dalmatinu od 4. IX. 1807. i 21. X. 1808.

¹⁴ *Apertura del Liceo di Zara celebrata il giorno 5 novembre 1806*, Zara, Tipografia Battara, 1806, 8°, 56 stranica. – Vidi i *Kraljski Dalmatin*, br. 18 od 8. XI. 1806, str. 142–143.

je *Dandolo* imao u vidu i dalje proširenje nastavnog plana i reorganizaciju škole, zatražio je od Komisije za školstvo točne izvještaje o financijskom poslovanju liceja i stanju njegovih zaklada. Početkom svibnja 1807. *Dandolo* odlučuje: »Budući da je zadatak liceja u Zadru nastava za cijelu pokrajinu, treba da svi troškovi, koji se njega tiču, padaju na teret pokrajinske blagajne.«¹⁵

Prvi javni ispit održan je u kolovozu 1807. godine. O tome javlja »Kraljski Dalmatin« ovako: »U petak prošlog 28. kolovoza u dvorani sv. Krševana izdržao je gospodin opat *Berčić*, mladi đak Liceja i napose vrijednog profesora logike, metafizike, fizike i matematike o. *Rafaela Zellija*, javni ispit od 22 teze, u kojima su bile sadržane glavne i najčvršće spoznaje iz logike, metafizike, fizike i nebeske mehanike, kemijske mehanike i primijenjene matematike. U svojoj još mladanoj dobi pokazao je veliku širinu znanja, okretnost i jedinstvenu jasnoću prikaza, odgovarajući i na niz najrazličitijih nepredviđenih pitanja, koja su mu postavljali s velikom slobodom pojedini od mnogih naobraženih ljudi, koji su se našli na tom brojnom skupu.«¹⁶

Berčićev ispit bio je valjda jedini u prvoj školskoj godini zadarskog liceja. Sve što se 1806./7. poduzelo za licej, izvršilo se na brzu ruku i s nedovoljnim pripremama, pa su pojedine odluke ostale samo želja i program. Zgrada samostana nije bila preuređena za licej, a napose se nije još u njoj mogao smjestiti konvikt. Upisalo se malo đaka zbog vrlo teških i nesigurnih ekonomskih i političkih prilika. Nije bilo riješeno važno pitanje, kakve su kvalifikacije potrebne za upis u pojedine tečajeve. Profesori su nevoljko radili zbog malih plaća i opće nesigurnosti u zemlji. Čini se, da te prve školske godine medicinski tečaj uopće nije počeo radom. *Pisani* navodi, da je *Tommasini* god. 1807. držao u Zadru medicinska predavanja,¹⁷ ali u sačuvanim arhivskim dokumentima nema o tome nikakva traga. U nekadašnjoj biblioteci Paravia u Zadru čuvao se sve do Drugog svjetskog rata rukopis *Tommasinijevih* predavanja o groznicama i egzantemskim bolestima.¹⁸ Vjerojatno je taj rukopis donio u Zadar neki dalmatinski student, koji je slušao *Tommasinija* u Parmi ili Bologni.

Uvidjelo se, da je za stvarni početak rada medicinske škole u Zadru potrebno u prvom redu naći nekog dobrog profesora anatomije, zatim da treba umjesto *Tommasinija* imenovati drugog profesora teoretske medicine, a usto da treba urediti konvikt, jer se samo time može osigurati dovoljan broj đaka.

¹⁵ SGP, 1807, XII, rubr. 6.

¹⁶ Kraljski Dalmatin, br. 36 od 4. IX. 1807, str. 238.

¹⁷ P. *Pisani*, cit. dj., str. 241. – To tvrde i svi kasniji pisci o historiji liceja.

¹⁸ G. *Tommasini*, *Lezioni sulle febbri ed esantemi*, Rkp. iz početka XIX. st., papir, in fol., 154 stranice. – Rukopis se nalazio (pod signaturom Ms. 48) u biblioteci Paravia u Zadru, a za vrijeme Drugog svjetskog rata odnesen je u Italiju.

Drugo školskoj godini zadarskog liceja prethodila je temeljita reorganizacija dalmatinskog školstva. *Dandolo* je 5. svibnja 1807. proglasio Opću osnovu javne nastave u Dalmaciji (*Piano generale della pubblica istruzione nella Dalmazia* – »Osnova općena općienoga nauka u Dalmaciji«). Ta osnova je objavljena u »Kraljskom Dalmatinu« na talijanskom i hrvatskom jeziku i u posebnoj knjižici na talijanskom jeziku. Generalni providur »promišljajući da malo ne posve neimade u Dalmaciji mladića upućenih u mudrosti i zanatim pripotribitim, i koji mogu pomoći, a poslije biti postavljeni na misto sadašnjih učitelja, i ovo radi okolostanaka osobitih od ove Daržave« određuje, da u gradu Zadru ima biti pokrajinski licej (»mudroučionica«), a osim toga u pokrajini je utemeljeno sedam gimnazija (Zadar, Šibenik, Trogir, Split, Makarska, Hvar i Krk) i niz osnovnih škola, sjemeništa i zanatskih škola.

Dio *Dandolo*va zakona o školstvu, koji se odnosi na zadarski licej, u prijevodu na današnji hrvatski jezik glasi ovako (u zagradama su navedeni neki hrvatski nazivi iz onoga vremena): »Odjel II. O liceju (mudroučionici). 9. Na liceju se podučava crtanje, logika i metafizika, lijepa književnost i povijest, fizika i matematika, agronomija, prirodopis (zgodopis naravski), kemija (kimika) i farmacija (farmaceutika), prirodno i narodno pravo, pravne institucije i civilno pravo na temelju Napoleonova zakonika, kazneno pravo i kriminalna procedura, anatomija i kirurgija, patologija i klinika. 10. Po dovršenom pohađanju odgovarajućih tečajeva, nakon ispita i ocjena, licej osposobljava za ova zvanja: nižeg kirurga i opstetričara (kirurga manjega i bavavca), ljekarnika (ljekoprodavaoca farmaceutika), odvjetnika, javnog bilježnika, arhitekta i mjernika. 11. Trajanje studija potrebno za aprobaciju određeno je kako slijedi: za niže kirurge dvije godine, za magistre ljekarnike jedna godina, ali uz prethodni tirocinij od četiri godine pod vodstvom priznatog magistra ljekarnika, za odvjetnika tri godine, za javne bilježnike dvije godine, za arhitekta i mjernike jedna godina, uz prethodni tirocinij od dvije godine pod vodstvom priznatog inženjera. 12. Kirurzi i ljekarnici, koji postignu navedenu aprobaciju, ne mogu vršiti slobodno svoje zvanje bez habilitacije, koju daje Centralna zdravstvena komisija, a odvjetnici i bilježnici ne mogu raditi bez habilitacije prizivnog suda, nakon drugih ispita, koji će biti propisani posebnim uputama. 13. Profesori liceja imaju plaću, koja nije manja od 1000 talijanskih lira, t. j. 1954,7 mletačkih lira. Plaće mogu biti i veće, ako to traže posebne okolnosti, osobito za strance. 14. Profesori dobivaju svakih deset godina povišicu u iznosu od trećine njihove početne plaće. 15. Ako nakon 20 godina odu u mirovinu, zadržavaju polovinu plaće; nakon 30 godina dvije trećine, a nakon 40 godina cijelu plaću. 16. Licej ima svoju biblioteku (knjigosahranu), botanički vrt (vrtao liekotravni) i nekoliko polja određenih za nasade i agronomске pokuse. Bit će s vremenom pribavljeni fizikalni aparati i predmeti, koji su potrebni za prirodopisne i anatomske demonstracije. 17. Zadarskom liceju

pridružen je kolegij-konvikt, sastavljen od 20 pitomaca. Deset od njih ima godišnju stipendiju u iznosu od 400 talijanskih lira (781,14 mletačkih), a drugih deset u iznosu od 200 talijanskih lira (390,17 mletačkih lira). 18. Dat će se stipendija i drugoj dvadesetorici dalmatinskih mladića, napose onima, koji dokažu, da su se istakli kao gimnazijalci, a među njima imat će prednost sinovi ili bliski rodaci civilnih ili vojnih državnih službenika. Sve dok ne bude dovršena zgrada, odgovarajuća pomoć isplaćivat će se u novcu tromjesečno svim izabranima, da se tim koriste u svojim stanovima u Zadru. 19. Od pitomaca treba da studiraju matematiku 5, pravo 4, medicinu 2, kirurgiju 3, farmaciju 2, agronomiju 4. 20. Svaki Dalmatinac, koji je podložnik Njegova Veličanstva, može tražiti tu stipendiju; svaki, koji to želi, podnosi molbu generalnom providuru Dalmacije. 21. Za upis na licej ili za postignuće stipendije potrebno je da se dovrši gimnazijski studij, no taj uvjet ne će se tražiti iduće tri godine. U tom će vremenskom razdoblju natjecatelji morati polagati ispit kod gimnazijskih nastavnika, od kojih će morati donijeti potvrdu o sposobnosti.¹⁹

Zakon o školstvu ima još sedam ođjela, u kojima se regulira rad ostalih dalmatinskih škola. Predviđa se izrada specijalnih pravilnika za svaku vrstu škole.

Dandolo je 22. VI. 1807. poslao knjižicu sa zakonom o školstvu svim istaknutijim ličnostima i zainteresiranim ustanovama, poprativši to s pismima, u kojima ističe veoma veliko značenje te nove osnove dalmatinskog školstva. U ljetu 1807. i sam je *Napoleon* prihvatio i potvrdio *Dandolo*vu osnovu.¹⁵

U »Kraljskom Dalmatinu« od 21. VIII. 1807. izlazi obavijest o skrom otvorenju zadarskog liceja (mudroučionice), koji će u Dalmaciji u mnogom pogledu imati ulogu sveučilišta (svaštaučionice!). U toj se objavi veli: »Sve se pripravlja za složiti u Zadru jednu Mudroučionicu, nek Dalmatini budu moći izlaziti naučni u krilu njihove Otadžbine, tako da jedan mnogo malahni broj bude imati potribu otiti na velike Svaštaučionice za dostignuti visoke nauke. Jedan mladić mojtiće ovdje učinitise naučan u knjigam, u lipim zanatim i u onim mudrostim, koje su potrebite za braniti svoje pravi, za uzdaržati svoje zdravlje, za učiniti čestitu svoju obitio, i svoju otažbinu, i za dostojno služiti svoga Kralja.« Napominje se zatim, da uređenje liceja još nije posve dovršeno, ali da su već pozvani ugledni profesori iz Italije.²⁰

Da bi pribavio dobre nastavnike za zadarski licej, *Dandolo* se u lipnju 1807. obratio na prijatelje u Paviji i Padovi, moleći ih za savjete i preporuke u pogledu profesorâ anatomije, kirurgije, opstetricije, fizike i agronomije. Prefekt *Butturini* javlja mu 21. kolovoza 1807. iz Pavije: »Dragi moj *Dandolo*. Malo te se treba ticati, ako nitko nije odgo-

¹⁹ Originalni tekst u SGP, 1807, XII, rubr. 1, br. 3838. Talijanski tekst i hrvatski prijevod objavljeni su u Kraljskom Dalmatinu, br. 25 od 20. VI. 1807, str. 193-197, a talijanski tekst i u posebnoj knjižici, koja je štampana u Zadru kod braće Battara.

²⁰ Kraljski Dalmatin, br. 34 od 21. VIII. 1807, str. 270-271.

vorio u vezi s osobama, koje bi bile prikladne da posjednu u Zadru katedre anatomije i agronomije. Traži samo, moj Dandolo, da te informiraju o ljudima, koji bi bili sposobni da zauzmu druge katedre, jer za anatomsku i agronomsku nudim ti dva izvrsna mladića». *Butturini* dalje piše veoma povoljno o toj dvojici, koje nitko od mladih ljudi na pavijskom sveučilištu ne nadmašuje ni znanjem, ni karakterom. Tko su ta dvojica, veli *Butturini*, saznat će *Dandolo* iz priloženih pisama i potvrda pavijskih profesora *Fattorija* i *Bayle-Barellea*. Pismu su doista bile priložene dvije potvrde. U prvoj profesor agronomije pavijskog sveučilišta *Bayle-Barelle* preporučuje za profesora na liceju u Zadru mladog liječnika *Karla Bignamija*. Potvrđuje se, da je on tri godine pohađao predavanja iz agronomije i istakao se svojim znanjem, pa je već u Paviju bio postavljen za korepetitora na toj katedri. Druga potvrda u prijevodu glasi: »Pavija, 19. srpnja 1807. Povrđujem ja dolje potpisani, da je gospodin *Giuseppe Dall' Oro*, doktor kirurgije, uvijek pohađao dvoranu za anatomske sekcije i da je dobro načinio mnogo preparata, pokazavši se poznavaoem tog predmeta. Potvrđuje *Santo Fattori*, profesor humane anatomije.« S tim u vezi dodao je *Butturini* svojem pismu i ovaj postskriptum: »P. S. Što se tiče gospodina *Dall' Ora*, osim što je po nalogu profesora *Fattorija* vrlo dobro načinio brojne anatomske preparate, napravio je mnoge i za profesora *Scarpu*, no taj je sada na ljetovanju. Ako hoćeš potvrdu od *Scarpe*, poslat će ti je ali – vjeruj mi – nepotrebne su sve potvrde, kad cijelo sveučilište o njemu govori s pohvalom.«¹⁵

Dandolo odgovara 26. IX. 1807. prefektu *Butturiniju* i zahvaljuje mu na korisnim savjetima. Uz pismo šalje odmah i dekret o postavljenju *Bignamija*. Ukoliko tih dana ne bi dobio definitivni pristanak jednog profesora anatomije, poslat će slični dekret i za *Dall' Ora*.

Dekretom od 26. IX. 1807. postavljen je liječnik dr. *Carlo Bignami*, rođen 1780. u mjestu Codogno u Italiji, za profesora opće i agronomске kemije na liceju u Zadru. Određena mu je godišnja plaća u iznosu od 3000 mletačkih lira, koja počinje teći od studenoga 1807., kada mora nastupiti svoju profesorsku dužnost.¹⁵

Nije poznato, s kim je *Dandolo* još pregovarao o zaposjedanju anatomske katedre. Ti pregovori nisu uspjeli, pa stoga generalni providur 17. X. 1807. odlučuje, da namjesti pavijskog kirurga *Dall' Ora*. Dekret o postavljenju u prijevodu glasi: »U Zadru, 17. listopada 1807. Generalni providur gospodinu *Dall' Oru* u Paviji. Potaknut povoljnim informacijama o vašoj osobi, imenujem vas, gospodine *Giuseppe Dall' Oro*, profesorom anatomije i kirurgije na zadarskom liceju, s godišnjom plaćom od 3000 mletačkih lira, koje počinju teći od idućeg mjeseca studenog. Pripada vam i namješteni stan. Za putne troškove dobit ćete odštetu u iznosu od tromjesečne plaće, t. j. 750 mletačkih lira. Krenut ćete što prije možete u ovaj grad, da biste stigli prije otvorenja liceja, da biste uslijedili sredinom studenoga. Pozdravljam vas sa štovanjem. *Dandolo*.«¹⁵

Pokazalo se kasnije, da je taj izbor bio vrlo sretan. *Giuseppe Dall' Oro*, rođen u Paviji god. 1783., bio je – iako je 1806. upravo dovršio studij kirurgije u Paviji – već teoretski vrlo spreman, a ujedno i vješt seciranju i izrađivanju anatomske preparate. *Dall' Oro* je stalno ostao u Zadru sve do svoje smrti 5. siječnja 1827. Pošto je bila ukinuta medicinska škola, on se zalagao za osnutak Primaljske škole u Zadru i bio je od 1821. do svoje smrti prvi profesor na toj školi.²¹

Dandolo je 1. VIII. 1807. pisao svojem prijatelju opatu *Iseppi* u Veneciju, da li bi htio postati profesorom matematike i fizike na zadarskom liceju. *Iseppi* je odgovorio da je za *Dandolo* spreman sve učiniti. Mjesto profesora matematike i fizike posve bi mu odgovaralo. Mogao bi donijeti sa sobom u Zadar različite vrijedne fizikalne sprave. Tako je dekretom od 21. X. 1807. opat *Iseppi* postavljen za zadarskog profesora fizike i matematike s godišnjom plaćom od 3000 lira. Njegovim asistentom na liceju imenovan je njegov dotadašnji učenik *Leoni*. U Državnom arhivu u Zadru sačuvao se popis fizikalnih aparata, koje je donio sa sobom *Iseppi* i za koje mu je dalmatinska vlada isplatila odštetu u iznosu od 2013 lira.¹⁵

Nastavni jezik na zadarskom liceju bio je talijanski. S pravom se isticalo u našoj dosadašnjoj literaturi o *Dandolo*, da je njegov plan školstva u Dalmaciji imao i jednu negativnu značajku, naime, da je predstavljao pokušaj sistematskog potalijančivanja ovog kraja.²² Međutim, u tom pogledu bila su od važnosti *Dandolo*va nastojanja na proširenju i talijanskoj orijentaciji nastave u pučkim školama, a kod nastave na liceju taj faktor nije bio toliko važan. Studenti liceja i onako su od ranije već dobro upoznali talijanski jezik. Tim bi se jezikom morali služiti, da su otišli na sveučilište u Padovu. Treba još napomenuti, da u ono vrijeme nije uopće postojala stručna literatura na hrvatskom jeziku.

Prostorije samostana sv. Krševana nisu odgovarale potrebama liceja, pa je tu zgradu trebalo pregraditi, popraviti i adaptirati novim potrebama. Ispraznjeni su magazini, koji su se nalazili u sklopu samostanske zgrade, a glavni pokrajinski inženjer kapetan *Franjo Zavoreo* dobio je nalog da preuredi i pregradi samostansku zgradu. *Zavoreo* podnosi 13. IX. 1807. detaljni projekt uređenja samostanske zgrade, kojemu su priloženi nacrti novog izgleda licejskih prostorija. Predviđeno je, da će troškovi adaptacije zgrade iznositi 14.900 mletačkih lira.²³

U »Kraljskom Dalmatinu« javlja se 23. X. 1807., da je izabrano 20 pitomaca za zadarski konvikt. Licej je svečano otvoren 16. XI. 1807.

²¹ Vidi o tome *M. D. Grmek*, Pregled povijesti zdravstvenih prilika u Zadru, Lij. vjes., 72/1950, str. 183, i *M. Škarica*, Primaljska škola u Zadru, Spomenica prigodom stogodišnjice rada Babičke škole u Zadru, Zadar 1951.

²² Vidi *S. Urlič*, cit. dj., zatim napise *A. Belas*, Protuhrvatski rad Vicka Dandolo, generalnog providura u Dalmaciji (1806–1810), Jadranski dnevnik, 5/1938, br. 265, str. 10–11.

²³ SGP. 1807, rubr. 6, br. 5581.

Budući da građevni radovi još nisu bili dovršeni, odgođeno je otvaranje konvikta, a pitomcima je isplaćena u gotovu novcu pomoć za izdržavanje.

Najteži je problem bilo namaknuti novčana sredstva za licej, jer je vojska gurala veći dio pokrajinskih prihoda. Stoga je *Dandolo* odlučio 1. I. 1808., da svi fondovi, koji su bili namijenjeni školstvu u cijeloj Dalmaciji, makar su dotad imali privatni karakter, ubuduće pripadaju državi. Pokrajinska će blagajna zato snositi sve troškove školskih savoda.

U »Kraljskom Dalmatinu« objavljuje se 22. I. 1808., da već nekoliko tjedana radi većina tečajeva na liceju i da su se u Zadru skupili svi pitomci, no različite su teškoće spriječile, da se u prostorijama škole svečano proslavi početak školske godine. To otvorenje bit će sigurno u nedjelju 24. siječnja, a prisustvovat će generalni providur i mnogi drugi odličnici.

Doista je 24. siječnja 1808. svečano otvoren licej s konviktom. Tom prilikom održao je *Dandolo* lijep i otmjen govor, u kojem je naveo značenje liceja za kulturni napredak Dalmacije, napomenuo, da za sve te tekovine treba biti zahvalan caru *Napoleonu* i zatim je prikazao dužnosti profesora i studenata. Profesor fizike *Iseppi* istaknuo je u kratkom govoru velike prednosti, koje svakom društvu daju nauka i umjetnost.²⁴

Te školske godine upisalo se u zadarsku gimnaziju i licej ukupno 88 đaka, od kojih su 26 bili pitomci s državnom stipendijom. U konviktu je te godine bilo mjesta samo za 12 pitomaca. Oni su se uselili u zgradu konvikta tek u travnju 1808. Pitomci su u konviktu bili podvrgnuti krutim i strogim propisima; nosili su uniforme, smjeli su izlaziti samo u skupinama, i to uz posebnu dozvolu prefekta, pravila su određivala sate šutnje i dane posta. Za prefekta konvikta postavljen je opat *Iseppi*. Pitomci su te školske godine bili: *Boško Cossani* iz Zadra, *Ivan Fontana* iz Zadra, *Pavao Zanchi* iz Zadra, *Jeronim Kašić* iz Paga, *Srećko Petris* iz Cresa, *Josip Colombis* iz Cresa, *Lovro Ferruzzi* iz Šibenika, *Marko Vidović* iz Šibenika, *Marko Stjepan Ruggieri* iz Skradina, *Ante Fumiš* iz Knina, *Nikola Pini* iz Skradina, *Ivan Monti* iz Knina, *Vicko Andrić* iz Splita, *Josip Bilić* iz Splita, *Nikola Maštrović* iz Makarske, *Frane Bolis* iz Sinja, *Vid Nikolić* iz Splita, *Frane Barbieri* iz Trogira, *Ivan Nakić* iz Drniša, *Leonard Giustiani* iz Zadra, *Ivan Cvithović* iz Imotskog, *Petar Dotti* iz Trogira, *Benedikt Arvatini* iz Zadra, *Simon Giljanović* iz Zadra, *Ivan Tironi* iz Zadra i *Frane Bogdanović* iz Visa.¹⁵

Frane Barbieri i *Ivan Monti* počeli su studirati medicinu na kolegiju sv. Lazara u Trogiru, ali su 1808. prešli kao državni stipendisti na zadarski licej. U znak zahvalnosti, što mu je sin dobio stipendiju, poklonio je trogirski fizik *Stjepan Barbieri* svoju zbirku minerala i fosila prirodoslovnog kabineta zadarskog liceja.

²⁴ SGP, 1808, XII, rubr. 6. – Govori *Dandola* i *Iseppija* štampani su u Kraljskom Dalmatinu br. 5 od 29. I. 1808, str. 33–37.

Te školske godine otvorena je i nova katedra za farmaceutsku kemiju. Predavanja iz tog predmeta povjerena su liječniku i profesoru prirodopisa dr. *Ambrozu Cariboniju*, koji se već istaknuo svojim predavanjima iz botanike. Generalni providur uputio je *Cariboniju* 15. ožujka 1808. ovaj dopis: »Smatrajući Školu farmaceutske kemije veoma korisnom za povećanje javne nastave i znajući da vi, gospodine profesore Cariboni, posjedujete sve prikladne uvjete znanja i dobre volje, dodajem k ostalim dužnostima, koje vi tako dično vršite, još i to, da vas ovom svojom odlukom imenujem za profesora farmaceutske kemije. Iz tog predmeta davat ćete teoretsku i praktičnu pouku u ljekarnici ove bolnice. Pomagat će vam i posluživat će vas ljekarnik Stjepan Peverelli, kojemu sam to naredio. Računam bez ikakve sumnje na vašu prokušanu sposobnost i gorljivu aktivnost, kao što vi možete očekivati pravednu naknadu, koja će biti uskoro određena.«²⁵

Istoga dana imenovao je *Dandolo* ljekarnika zadarske gradske bolnice fra *Stjepana Peverellija* asistentom liceja. Odobrava mu se godišnja plaća u iznosu od 400 mletačkih lira, ali zato je dužan da u svrhu nastave iz farmaceutske kemije stavi profesoru *Cariboniju* na raspolaganje sve uređaje i materijal svoje oficine. U službenom izvještaju o liječnicima i ljekarnicima u Dalmaciji god. 1807. navodi se, da redovnik *Stjepan Peverelli* ima veliko znanje i iskustvo u ljekarničkom radu. On priređuje lijekove za gradsku i vojnu bolnicu u Zadru, a izuzetno i za neke ugledne bolesnike.²⁶

Cariboni je koncem ožujka 1808. počeo da povrh botanike predaje i farmaceutsku kemiju. Budući da mu nije bila određena plaća za taj posao, obratio se nekoliko puta na ured generalnog providura s molbom, da mu se ta plaća odredi i isplati. Usprkos *Dandolo*va obećanja u dekretu od 15. III. 1808., *Caribonijeve* su molbe stavljene ad acta, s napomenom, da je pokrajinski budžet pasivan, a *Cariboni* da ima kao upravnik vakcinacije i profesor prirodopisa posve dovoljan prihod. U mjesecu svibnju te godine *Cariboni* je bio bolestan, pa je umjesto njega predavanja iz farmaceutske kemije držao dr. *Bignami*, profesor agromije.²⁵

Dandolo se i sam bavio farmaceutskom kemijom, pa su ga predavanja iz tog predmeta osobito zanimala. U travnju 1808. poslao je on preko *Benincase* nekoliko primjeraka svoje knjige »Fondamenti della scienza fisico-chimica« rektoratu liceja, da se podijele profesorima. *Benincasa* traži, da mu se javi, ako netko od đaka želi tu knjigu, jer će mu je providur rado pokloniti.

Velike muke imao je profesor *Cariboni* s botaničkim vrtom, koji je trebalo urediti na mjestu starog samostanskog vrta. To zemljište držao je, naime, neki privatni zakupnik, koji ga nije htio napustiti bez posebne odštete. Ipak je 28. III. 1808. mogao *Cariboni* izvijestiti *Dandolo*,

²⁵ SGP, 1808, XII, rubr. 6.

²⁶ SGP, 1807, IV, rubr. 7.

da je botanički vrt uglavnom uređen i da je stoga potrebno postaviti jednog stalnog vrtlara. Na *Caribonijev* prijedlog izabran je za vrtlara *Karlo Soda* iz Zadra.

Školske godine 1807./8. započeli su svoja predavanja i profesori medicinskog tečaja: *Dall' Oro* je predavao anatomiju, a *Pinelli* fiziologiju. Njima je, međutim, bilo teško zato, što zbog nedostatka prikladnih prostorija nisu mogli svoja predavanja popratiti praktičkim vježbama i demonstracijama. Prostorije u zgradi samostana sv. Krševana nisu bile zgodne za medicinska predavanja, pa je *Dall' Oro* predavao uglavnom u svojem privatnom stanu. On je stoga 5. siječnja 1808. predao *Benincasi* promemoriju za *Dandolo*, koja u prijevodu glasi: »Mole vas gospoda *Pinelli* i *Dall' Oro*, obojica profesori ovog liceja, da biste preselili na neko drugo mjesto vojnički stan, koji se nalazi u građanskoj bolnici ovog slavnog grada Zadra, da bi se mogla u toj prostoriji osnovati Škola fiziologije, patologije i temelja kirurgije. Ovo se mjesto smatra najprikladnijim zbog bliskosti, odnosno zbog veza, koje ti tečajevi imaju s praktičnim tečajem, koji će se osnovati u navedenoj bolnici«. *Dandolo* je prihvatio naprijed navedenu sugestiju, pa je uputio vojnom komandantu grada Zadra, gradonačelniku i rektoru liceja dopise, u kojima navodi između ostalog: »Profesori medicine i kirurgije ovog liceja ne mogu započeti svoja predavanja, ako se ne isprazni soba u građanskoj bolnici, koja je sada vojnički stan, jer se upravo u navedenoj zgradi treba da održavaju ti tečajevi.« Gradonačelnik je 22. I. 1808. izvijestio *Dandolo*, da nije moguće prepustiti traženu sobu u bolnici za potrebe medicinske škole, jer u njoj stanuje zapovjednik artiljerijskog bataljuna, a gradska općina mu ne može naći drugi odgovarajući stan. Predlaže se stoga, da profesori *Pinelli* i *Dall' Oro* dobiju jednu drugu prostoriju u istoj bolnici. Ta bi se soba mogla lako isprazniti, jer u njoj stanuje civilni, financijski službenik.²⁵

Benincasa se u siječnju 1808. obratio na glavnog inženjera *Zavorea* s molbom, da zajedno s *Pinellijem* i *Dall' Orom* izradi nacrt i proračun za izgradnju prostorija unutar zadarske građanske bolnice, u kojima bi se mogla vršiti teoretska i praktična nastava anatomije, kirurgije i praktične medicine.²⁵

Teškoća je bilo i zato, što su bolnicom upravljali redovnici, koji su zazirali od obdukcije leševa. Stoga su smetali u radu profesora *Dall' Ora*, pa se on potužio *Dandolo*, koji je 21. ožujka 1808. napisao strogo pismo prioru bolnice, zahtjevajući, da se smjesta isprazni prostorija određena za anatomsku razudbu, da se ubuduće više ne smiju ukopavati mrtvaci bez obavijesti i da se profesoru anatomije ne smije praviti nikakvih neprilika pri vršenju njegova zvanja.²⁵

U toku školske godine 1807./8. bili su na zadarskom liceju predavani ovi predmeti: matematika, opća fizika (redonaravje iliti fisika općiena), botanika (travoznanje), ljekarnička kemija (kimika farmaceutika), agronomska kemija, fiziologija (fisiologia životinska), anatomija (udo-

razbiranje), Napoleonov zakonik, kriminalno pravo, crtanje i arhitektura, lijepa književnost, etika i povijest.

Sredinom kolovoza 1808. održani su završni ispiti. Najbolja ocjena bila je: optime ili »pridobro« (što odgovara današnjoj ocjeni odličan), a zatim je bila ocjena: accessit ili »približao se je« (što otprilike odgovara današnjoj ocjeni vrlo dobar). Po pravilu je iz svakog predmeta samo po jedan đak dobio ocjenu optime i po jedan ili dvojica accessit. Postojala je još jedna prolazna ocjena i jedna nedovoljna. Tko je dobio nedovoljnu ocjenu, morao je ponavljati godište. Na ispitu iz anatomije dobio je te školske godine najbolju ocjenu *Frane Parma* iz Zadra, a s vrlo dobrim je ocijenjen *Luka Castelli*, također iz Zadra. Na ispitu iz botanike dobili su optime student druge godine *Mihajlo Berčić* iz Zadra i studenti prve godine *Ante Cvitković* iz Imotskog i *Nikola Maštrović* iz Makarske, a *Ante Zanchi* iz Zadra dobio je accessit. Fiziologiju je slušao samo jedan đak, *Luka Castelli* iz Zadra, koji je s odličnim uspjehom položio taj predmet. On je ujedno i najbolje odgovarao na ispitu iz ljekarničke kemije. Vrlo dobru ocjenu iz tog predmeta dobio je *Josip Mischiato* iz Zadra. Na ispitu iz fizike odličan je bio *Nikola Maštrović* iz Makarske, a vrlo dobar *Ante Cvitković* iz Imotskog. Istakli su se i studenti drugih predmeta, tako da je ukupno 27 đaka dobilo odlične i vrlo dobre ocjene.²⁷

Školska godina svečano je završena 21. VIII. 1808. podjelom nagrada najboljim đacima. Na tom završnom sastanku najprije je profesor *Zelli* pročitao izvještaj o radu u toku školske godine i o rezultatima ispita. U pompoznom govoru prikazano je ispitno gradivo iz pojedinih predmeta. Studenti metafizike polagali su principe algebre i povrh toga šest knjiga *Euklidovih* elemenata. Studenti fizike morali su poznavati opća svojstva materije, *Newtonove* zakone o masi i gravitaciji, zatim zakone gibanja i ravnoteže i njihovu primjenu na konstrukciju različitih strojeva. Studenti botanike su polagali *Linnéovu* sistematiku. a usto opću anatomiju i fiziologiju bilja. Njihov je studij bio usko povezan s agronomijom. O farmaceutskim i medicinskim predmetima *Zelli* je rekao: »Farmaciju, koja nije zavrijedila ime nauke sve dok nije našla svoje prave temelje u kemiji, časno su njegovali naši đaci. Nakon točnog opisa kemijsko-mehaničkih postupaka, koji se tiču ljekarništva, oni su napose raspravljali o piritima, alkalijama i alkalnim zemljama i mineralnim i vegetabilnim kiselinama, označivši uvijek marljivo, kako se vrši analiza sastavljenih materija i koji su najbolji procesi za njihovo dobivanje. Isto su tako prikazali najvažnija otkrića kemičara, koja u naše vrijeme bude tako veliku nadu, da će se usavršiti umijeće čuvanja zdravlja. Anatomija, koja polagano napreduje seciranjem leševa, da bi metodičkim odjeljivanjem pojedinih dijelova stigla sve do najfinijih vlakana čudesnog tkanja ljudskog tijela, morala se ograničiti na poučavanje osteologije. Đaci te škole jasno su i točno opisali

²⁷ SGP, 1808, XII, rubr. 6. – Izvještaj o najboljim đacima zadarskog liceja objavljen je u Kraljskom Dalmatinu, br. 37 od 9. IX. 1808, str. 295–296.

kostur i opširno su govorili o kostima glave, trupa i udova, kao i o svim vrstama zglobova, označivši uvijek položaje, oblike, veličine i upotrebu tih najkrutijih dijelova ljudskog stroja. Funkcije zdravog čovjeka, glavni predmet fiziologije, bile su izložene s onom sjajnom metodikom, koja označuje nauke, što se približuju savršenstvu. Jedini dak te škole nadoknadio je svojom sposobnošću i marljivošću nestašicu kolega. On je podijelio vitalne funkcije u dva razreda: u one, koje služe očuvanju pojedinca, i u one, koje služe očuvanju vrste. Prve je podijelio u dva glavna reda, t. j. u one, koje asimiliranjem živežnih stvari služe prehrani (kao što su probava, apsorpcija, cirkulacija, respiracija, sekrecija i hranjenje), i na one, koje ustaljuju odnose između čovjeka i bića, koja ga okružuju (kao što su osjeti, gibanje, glas). Podijelio je također u dva reda funkcije drugoga razreda, t. j. one, koje traže sudjelovanje spolova ili su karakteristične za ženu. Prvom redu pripadaju spolni odnosi i začecje, a drugom nošenje, porod i laktacija. Objašnjavajući potanko značajke svake funkcije dovršio je savjesnim opažanjima o rastu, pubertetu, temperaturama, starosti, smrti i truljenju.« Dalje je *Zelli* opisao ispitno gradivo kod pravnika, pa studenata etike, povijesti, govornništva i poetike, arhitekture i crtanja. Zatim je profesor humanističkih nauka *Armellini* održao po sadržaju isprazno, no retorički uzorno, stilski briljantno predavanje, a na kraju je sam *Dandolo* podijelio nagrade najzaslužnijim studentima, poprativši to s riječima pohvale i hrabrenja.²⁸

ŠKOLSKA GODINA 1808./9.

Za vrijeme školskih praznika god. 1808. profesorski zbor zadarskog liceja nije prestao radom, već je s mnogo truda nastojao da bolje uredi nastavu i utvrdi nastavni program. Profesor *Bignami* obratio se 24. kolovoza 1808. *Dadolu* s prijedlogom, da se – prema želji mnogih učenika i nekih profesora – osnuje na zadarskom liceju nova katedra opće kemije, na kojoj bi se predavali principi *Lavoisierove nauke*. *Bignami* je lijepo obrazložio važnost tog predmeta. Za nastavnika je predložio samog sebe. *Dandolo* je na to zatražio od profesorskog zbora mišljenje o nedostacima u radu prošle školske godine i o potrebi nove katedre za opću kemiju. Budući da je cenzor studija *Iseppi* otputovao u Italiju, sazvao je njegov zamjenik *Zelli* sve profesore, da zajednički pripreme odgovore na *Dandolo*ve upite. *Zelli* je 4. rujna 1808. poslao providuru skupno mišljenje profesorskog zbora o nedostacima u dosadašnjem radu liceja i o mjerama za poboljšanje nastave u idućoj godini. Profesori su zaključili, da je najviše nezgoda u prošloj godini bilo zbog nepravilne raspodjele učenika. Na nekim je tečajevima (na pr. fiziologija) bio samo jedan dak. Ubuduće bi trebalo paziti na ravnomjernu razdiobu učenika na pojedine tečajeve. Svaki bi učenik morao imati upisni list (matrikulu), koji bi svaki mjesec dao svojem profesoru, da ga potvrdi. Trebalo bi odrediti, da je svaki učenik dužan da na kraju

školske godine polaže završni ispit, jer mu se inače ne priznaje školovanje. Profesori se slažu s prijedlogom, da se uvede nova katedra opće kemije i da *Bignami* predaje taj predmet. Traži se, da se uredi pogodna prostorija za profesora anatomije i da se pribave najvažnije potrepštine za vršenje razudbe, jer je ta nestašica uzrok, što je tečaj iz anatomije prošle godine slabo napredovao. Na kraju *Zellijeva* pisma iznosi se važni zahtjev, da se licej po svojoj organizaciji približi sveučilištu: »Na kraju, profesori – uvjereni, da će Vaša Ekscelencija blagonaklono primiti sve, što se odnosi na usavršavanje liceja, i smatrajući, da bi zbog položaja Dalmacije ta škola mogla potpuno služiti kao neka vrsta sveučilišta – mole vas usrdno, da biste ih htjeli podijeliti na fakultete, što bi se moglo načiniti na način, koji imaju čast ovdje iznijeti: medicinski fakultet činili bi profesori patologije, botanike i farmacije, opće kemije i kirurgije, filozofski fakultet bio bi sastavljen od profesora logike i metafizike, matematike i fizike, prirodopisa, crtanja i arhitekture, a pravni bi fakultet činili profesori civilnog prava, kriminalnog prava i govornništva. Povrh toga mole Vašu Ekscelenciju, da se udostoji dozvoliti im, da od njihova zbora bude izabran regent (a rektor i cenzor ostali bi da upravljaju licejem s konviktom), dekan za svaki fakultet po turnusu i kancelar, koji bi vodio brigu o spisima liceja«.²⁵

Providur *Dandolo* je u principu prihvatio sve prijedloge profesor-skog zbora. Naredio je, da se osnuje katedra za opću kemiju, imenovao je 10. rujna 1808. *Bignamija* profesorom tog predmeta i izdao je nalog inženjeru *Zavoreu*, da uredi u građanskoj bolnici prostorije za anatomiju i za opću kemiju. Međutim, prije nego što je prešao na ostvarivanje drugih prijedloga, zatražio je preko referenta za školstvo *Angiolinija*, da ga profesorski zbor iscrpno obavijesti o programu rada i opsegu pojedinih tečajeva.²⁵

Referent za školstvo *Angiolini* podnio je 9. listopada 1808. izvještaj generalnom providuru o stanju liceja u Zadru. U tom je izvještaju istaknuo, da zadarski licej ima više tečajeva nego talijanski liceji. Po njegovu bi mišljenju trebalo samo još uvesti potpunu nastavu iz matematike i fizike. *Angiolini* preporučuje da bi studij pojedinih predmeta trajao ovako: matematika jednu godinu, fizika jednu godinu, prirodopis tri godine, farmaceutska kemija jednu godinu, opća i agrarna kemija jednu godinu, anatomija jednu godinu, kirurgija dvije godine i t. d. To mu se čini dobro samo kao privremena odredba, jer bi za konačno utvrđivanje nastavnog plana na liceju bilo potrebno da se točno zna, koliko se od godina, koje su na njemu provedene, priznaje kod prijelaza na sveučilište, i da li bi zbog osobitih uvjeta ovaj licej mogao i sam dobiti pravo na podjeljivanje akademskih naslova. *Angiolini* smatra, da bi u tom pogledu trebalo zatražiti mišljenje samog *Napoleona*. Uz taj izvještaj zabilježio je *Dandolo* – rastužen političkim zbivanjima – ovu marginaliju: »Odobreno. No ja ni ne mogu nego privremeno odobriti, jer sam i ja samo privremeni providur. U pogledu drugog dijela referata nije sad vrijeme da se traži mišljenje i t. d.«²⁵

Vicecenzor studija *Rafaele Zelli* obavijestio je providura 17 listopada 1808., da je na sjednici profesorskog zbora utvrđen program studija i satnica za iduću godinu te sastavljen tekst matrikule. Moli se providur, da potvrdi te spise. Utvrđeno je, da nedostaju dvije veoma važne katedre, naime za porodiljstvo i sudsku medicinu. Upravo bi za Dalmaciju bilo veoma potrebno da postoje takve katedre. Predavanja iz tih predmeta mogli bi držati profesori *Giuseppe Dal' Oro* i *Orazio Pinelli*. Profesorski zbor moli, da se ubrzo proglasi otvorenje školske godine, da bi se tako mladi studenti mogli pravodobno prijaviti cenzoru studija, upisati se u registar i podijeliti na pojedine tečajeve prema potrebama i mišljenju profesora. Predlaže se, da bi se zbog nedostataka druge pogodne prostorije predavanja održavala u ljekarnici civilne bolnice, gdje se nalaze korisne sprave. Moli se za odobrenje službenog pečata liceja.²⁵

Dandolo je prihvatio program rada i satnicu, ali je osnivanje novih katedra odgodio do prve zgodne prilike. Odobren je službeni pečat s grbom Kraljevine Italije u sredini i okolnim tekstom LICEO DI ZARA. Taj je pečat trebao služiti u prvom redu, da se njime ovjeravaju matrikule.

Matrikula je bila na talijanskom jeziku, a izgledala je u hrvatskom prijevodu ovako:²⁹

Br. . .

Talijansko Kraljevstvo

LICEJ U ZADRU

Budući da je gosp. . . iz . . . okrug . . . zatražio, da se pripusti školama fakulteta . . . i da je pokazao isprave, koje potvrđuju pripremno školovanje, kao i dobro ponašanje, upisuje se u spisak studenata, koji njeguju nauke i umijeća na ovom liceju. To se potvrđuje izdavanjem ove matrikule, snabdjevene žigom Liceja. Svaki mjesec treba da matrikulu potpišu profesori . . .

Rektor:

Cenzor:

Profesori:

M. P.

Određeno je, koje predmete moraju slušati studenti za stjecanje pojedinih zvanja.²⁵ Prema tom programu morali su aspiranti za liječničko zvanje slušati u prvoj godini književnost, matematiku, fiziku i

²⁸ Vidi Kraljski Dalmatin, br. 35 od 26. VIII. 1808, str. 273-276.

²⁹ Modul matrikule glasio je na talijanskom jeziku: »Regno d' Italia. Liceo di Zara. Avendo il Sig. N . . . di . . . Distretto di . . . domandato di essere ammesso alle scuole della Facoltà . . . ed esibito i suoi documenti comprovanti gli studj preliminari, ed i boni costumi viene descritto nel ruolo degli studenti, che coltivano le scienze, e le arti in questo Liceo. In fede di che gli si rilascia la presente Matricola munita del sigillo del Liceo, la quale dovrà essere mensualmente sottoscritta da' rispettivi Professori, . . .« - SGP, 1808, XII, rubr. 6.

analizu ideja, u drugoj godini botaniku, anatomiju, fiziologiju i opću kemiju, u trećoj godini kliničku medicinu (kao gledaoci), prirodopis, farmakologiju, farmaceutsku kemiju i anatomiju, a u četvrtoj godini kliničku medicinu (kao praktikanti), patologiju, anatomiju i temelje kirurgije.

Za studente više kirurgije bilo je određeno, da prve godine slušaju književnost, matematiku, fiziku i analizu ideja, druge godine botaniku, anatomiju, fiziologiju i opću kemiju, treće godine temelje kirurgije, farmakologiju, farmaceutsku kemiju i anatomiju, a u četvrtoj godini temelje kirurgije, farmakologiju, farmaceutsku kemiju i anatomiju.

Za niže kirurge bili su propisani u prvoj godini kao nastavni predmeti fizika, anatomija, i analiza ideja, a u drugoj godini temelji kirurgije i anatomije.

Studenti farmacije morali su slušati u prvoj godini književnost i analizu ideja, a u drugoj i trećoj godini botaniku, farmakologiju, farmaceutsku kemiju i opću kemiju.

Na sličan je način bio ureden studij za inženjere arhitekta (3 godine), mjernike (2 godine) i pravnike (4 godine).

Prirodopis i farmaceutsku kemiju predavao je profesor *Cariboni*. U nastavnom se programu veli: »Linnéov sistem prirode je temelj njegovih predavanja. Njegov tečaj traje tri godine: u prvoj godini prikazuje mineralni svijet, u drugoj biljni, a u trećoj životinjski. Tečaj iz farmaceutske kemije traje jednu godinu, a uče se postupci za prepoznavanje, priređivanje, sabiranje i čuvanje medikamentata potrebnih u liječenju; izvode se praktički najvažniji postupci, pri čemu se služi najjednostavnijim i najkorisnijim sredstvima i ujedno se razjašnjavaju sve popratne pojave. Govori se o svojstvima lijekova, njihovim dozama i o svemu, što je potrebno u ljekarništvu. Nastavnik se služi vlastitim spisima, jer još nije izabrao udžbenik za svoju školu.«²⁵

Predavanje iz opće i agronomске kemije održavao je profesor *Bignami*. O tim se predmetima veli u nastavnom programu: »U općoj kemiji služi se napisanim predavanjima, pri čemu slijedi metodu *Furcroy-a* u djelu *Connaissances chimiques*. Njegov tečaj traje jednu godinu, a podijeljen je u osam dijelova: 1. o temeljima opće kemije, 2. o jednostavnim nerazdjeljivim tijelima, 3. o sprženim tijelima, oksidnim i kiselim, 4. o zemljastim i alkalnim bazama, od kojih se mogu dobivati soli, 5. o vezama kiselina sa zemljastim i alkalnim bazama, t. j. o neutralnim solima, 6. općenito o kovinama, 7. o organskim vegetabilnim sastavnim tvarima i 8. o organskim animalnim sastavnim tvarima. U agrarnoj kemiji nastavnik se služi napisanim predavanjima, pri čemu slijedi metodu profesora *Rèa*. Taj tečaj traje jednu godinu i podijeljen je na šest dijelova: 1. općenito o anatomiji, fiziologiji i patologiji bilja, 2. o analizi zemljišta, gnojiva i o ratarskom alatu, 3. o močvarama i stajacim vodama, 4. o šumama, voćkama i napose o vinovoj lozi, vinu i dundovima, 5. o žitaricama, krumpiru i o biljkama, koje daju dobra vlakna, 6. o pčelama, svilenom prelcu i o pastirstvu.«²⁵

Kao uzor za predavanja u Zadru služio je, dakle, udžbenik francuskog liječnika i kemičara *A. F. Fourcroya* (1755–1809). Bio je to istaknuti učenjak, član Konventa; upravo se njemu zahvaljuje reorganizacija francuskog medicinskog školstva.

Anatomiju i temelje kirurgije predavao je profesor *Dall' Oro*. Njegova su predavanja u programu samo vrlo kratko označena: »Tečaj anatomije traje jednu godinu, a tumači se po *Sabatierovoj* knjizi. Tečaj temelja kirurgije traje dvije godine, a *Monteggia* je autor, prema koje mu se radi«.²⁵

Treba istaći, da se *Dall' Oro* pri svojim predavanjima služio vrlo dobrim i za svoje vrijeme najmodernijim udžbenicima. Njegovi uzori, francuski anatom i liječnik *Raphael Bienvenu Sabatier* (1732–1811) i talijanski kirurg *Giovanni Battista Monteggia* (1762–1815), u ono su vrijeme još bili na životu i isticali se svojim liječničkim i nastavničkim radom. *Sabatierov* »*Traité complet d'anatomie ou descriptions de toutes les parties du corps humain*« štampan je prvi put u Parizu 1764., a zatim je izašlo još nekoliko dopunjenih izdanja. *Dall' Oro* se najvjerovatnije služio talijanskim prijevodom, objavljenim potkraj XVIII. stoljeća. *Monteggia* je svoje djelo »*Istituzioni chirurgiche*« izdao u nekoliko svezaka u Milanu 1802.–1805. Knjiga je doživjela veliki uspjeh, pa je nekoliko puta preštampana u prvoj polovini XIX. stoljeća. *Dall' Oro* se služio upravo prvim izdanjem, jer je drugo izašlo tek 1813.

Izrađen je nastavni program i za predavanja iz građanskog prava (prof. *Spalatin*), kaznenog prava (prof. *De Rossi*) i arhitekture i crtanja (prof. *Mazzoli*). Zbog privremene odsutnosti profesora *Pinellija* i *Iseppija* nije se mogao sastaviti nastavni program za matematiku, fiziku, fiziologiju, patologiju i kliničku medicinu.

Nije riješen prijedlog profesorskog zbora, da se zadarska škola podijeli na fakultete, a isto je tako ostalo neriješeno pitanje, da li će licej moći davati akademske naslove. *Dandolo* je znao, da je u pripremi opći zakon o licejima i sveučilištima, pa je čekao, kakve će mogućnosti pružati te nove odredbe. Doista je talijanski potkralj *Eugen* objavio 15. studenoga 1808. proglas o uređenju liceja i sveučilišta na području Talijanskog kraljevstva.³⁰ Prema tom zakonu, koji je vrijedio i za Dalmaciju, mogla su akademske naslove davati samo određena sveučilišta. U licejima se davala samo pripremna pouka. Za studij medicine na sveučilištu bilo je potrebno, da se prije toga na liceju uči talijanski, francuski i latinski jezik, književnost, filozofija, povijest, matematika, fizika, kemija i prirodopis. Zabranjeno je, da se u licejima predaju sveučilišni predmeti. Samo je dozvoljeno, da u glavnim mjestima pokrajina, koje nemaju sveučilišta, može biti na liceju tečaj kirurgije i opstereizacije. *Dandolo* se nije mnogo osvrtao na navedeni dekret, već je ostavio zadarski licej da radi po ranije utvrđenom, opsežnijem programu, prema kojem su se mogli osposobiti mladići za pojedina zvanja i bez studija na sveučilištu.

Budući da su ekonomske prilike u Dalmaciji bile vrlo teške, generalnog su providura za cijelo vrijeme školskih praznika obasipavali molbama, da pojedine mladiće primi kao pitomce liceja s konviktom. Dakako, da je u tom pogledu bilo mnogo intervencija, ali nije bilo moguće uslišati sve molbe. Tako je, na pr., sin *Marije Dotti* iz Trogira usprkos zalaganju samog maršala *Marmonta* primljen tek kao četvrti aspirant za slučaj ispražnjenja nekog mjesta. *Robert Visiani*, sin šibenskog liječnika *Ivana* i kasnije znameniti botaničar i liječnik, primljen je tek kao peti aspirant.

Školska je godina počela prema običaju u studenom 1808. i odvijala se veoma uredno. Prema satnici predavali su se prirodosnanstveni i medicinski predmeti u ovo vrijeme: od 8 do 9 sati ujutro patologija s kliničkom medicinom, od 9,30 do 11 sati fizika, a od 10 do 11 sati prirodopis, od 11 do 12 sati anatomija i agronomska kemija, od 2,30 do 3,30 poslije podne predavala se farmaceutska kemija, a od 3,30 do 4,30 kirurgija i u isto vrijeme opća kemija.⁵²

Rektor je te školske godine još bio *Aleardi*, a dužnost cenzora vršio je *Zelli*, jer je cenzor *Iseppi* otputovao u Veneciju. Kad se u ožujku 1809. konačno saznalo, da se *Iseppi* više ne namjerava vratiti u Zadar, imenovao je *Dandolo* mladog zadarskog svećenika *Ivana Berčića* za profesora matematike i ujedno za novog cenzora zadarskog liceja. *Dandolo* je u isto vrijeme zamolio svojeg znanca *Configliacchia*, profesora eksperimentalne fizike na sveučilištu u Paviji, da nađe sposobnog profesora, koji bi predavao taj predmet na liceju u Zadru.⁵¹

Nakon odlaska *Iseppijeva* (što je *Dandolo* označio kao nenadoknadi-vi gubitak za zadarski licej) trebalo je brzo naći dobrog nastavnika eksperimentalne fizike već i zato, što se vojni zapovjednik Dalmacije maršal *Marmont* osobito zanimao za taj predmet. On je zaželio da profesori *Zelli* i *Bignami* izvedu pred njim nekoliko fizikalnih i kemijskih pokusa i demonstracija. Stoga su bili preneseni iz samostana sv. Krševana u maršalovu palaču potrebni uređaji. Čini se, da je *Marmont* bio s pokusima zadovoljan, jer je nakon toga poklonio liceju nekoliko svojih fizikalnih sprava, a u svojim je memoarima kasnije naveo, da je u toku zime god. 1808./9. uz *Zellijevu* pomoć studirao u Zadru kemiju i fiziku.⁵²

Novi profesor matematike, svećenik *Ivan Berčić*, rodio se u Zadru 1786., učio je na sjemeništu i zatim na liceju u Zadru; bio je prvi student, koji je s uspjehom završio zadarski licej. Školske godine 1807./8. imenovan je za profesora matematike i fizike na kolegiju sv. Lazara u Trogiru, pa je odatle 11. ožujka 1809. premješten na licej u Zadru.

⁵⁰ Regolamento organico pe' Licei, Milano 1808.

⁵¹ SGP, 1809, XII, rubr. 6.

⁵² *Marmont*, Mémoires du 1792 à 1841, Paris 1857, XI, 124.

Berčić se kasnije isticao svojim znanstvenim i humanitarnim radom. Bio je od 1826. kanonik zadarskog Kaptola, a od 1840. i biskup u Zadru i Šibeniku.³³

Predavanja iz anatomije nisu se mogla uredno održavati, jer nije bilo pogodnih prostorija ni dovoljno pribora za obdukciju. Inženjer *Zavoreo* obavijestio je 22. rujna 1808. generalnog providura, da je zajedno s profesorima *Dall' Orom* i *Zellijem* i priorom bolnice razgledao cijelu bolničku zgradu s namjerom, da bi našao najpogodnije mjesto za uređenje anatomske predavaonice, uz koju bi trebalo da bude kuhinja, sobica za priređivanje leševa i malo dvorište za vršenje razudba na otvorenom prostoru. Profesor *Dall' Oro želi*, da bi te prostorije bile dobro zračene, jer bi inače nastava mogla biti štetna po zdravlje nastavnika i đaka. Utvrđeno je, da bi se u navedenu svrhu mogle upotrebiti samo tri prizemne prostorije, kraj samog ulaza u bolnicu, t. j. soba vratara i dvije susjedne prostorije, koje sada služe kao skladište lijekova. Troškovi za adaptaciju iznosili bi oko 6.000 lira. *Dandolo* je odobrio taj projekt, ali uz uvjet da se troškovi prebace na buduću godinu, jer su bile iscrpljene budžetske mogućnosti u tekućoj godini.²⁵

Uprava bolnice protivila se navedenom prijedlogu i nudila je kao anatomsku predavaonicu jednu dvoranu na prvom katu bolničke zgrade. Stoga je 23. listopada 1808. posebna komisija pregledala bolničke prostorije i pritom utvrdila, da su sobe u prizemlju najprikladnije, ali da se ne mogu brzo iskoristiti za novu svrhu, jer bi bilo potrebno izgraditi nove sobe za vratara i skladište apoteke. Utvrđeno je, da je i prostorija mrtvačnice zauzeta, jer je u njoj zatvoren jedan duševni bolesnik. Profesor *Dall' Oro* je naveo, da se ne može ni privremeno služiti ponuđenom dvoranom na prvom katu, jer se ona nalazi u blizini kanala, iz kojeg se šire, napose za kišovita vremena, smradna i štetna isparavanja. Članovi komisije uvjerali su se u ispravnost *Dall' Orove* primjedbe, a inženjer *Zavoreo* je napomenuo, da se iz tehničkih razloga soba ne može otvoriti ni na stranu maestrata, ni na stranu bure, da bi se nekako poboljšala ventilacija. Komisija je stoga zaključila, da bi trebalo hitno pristupiti ostvarenju *Zavoreova* prijedloga za adaptaciju prizemnih prostorija i ujedno je zamolila profesora *Dall' Ora* da privremeno drži predavanja iz anatomije kod svoje kuće. Povrh toga komisija je upozorila, da bi trebalo uznaostojati da se pribave i svi instrumenti, koji su potrebni za anatomske sekcije, a isto tako i zbirka velikih anatomskih crteža u hakrotisku, koji bi olakšali nastavu.²⁵

Silom prilika *Dall' Oro* se ipak odlučio da drži svoja predavanja i anatomske demonstracije u smradnoj i tmurnoj sobi u prvom katu bolničke zgrade, ali stime, da se u njoj što prije probije još jedan prozor. Početkom prosinca 1808. zatražio je od ekonomu, da mu dade za potrebe anatomskog tečaja 36 voštanica mjesečno, 12 ručnika, 30 otirača,

³³ O životu *Ivana Berčića* vidi *G. Ferrari-Cupilli*, *Delle virtù e dei meriti di monsignore Giovanni Bercich zaratino, vescovo di Sebenico*, Zara 1857; *G. Ferrari-Cupilli*, *Biografie e necrologie d'illustri e benemeriti Dalmati*, Zara 1874.

4 svijećnjaka, 2 stolca, klupu, kamen za brušenje noževa, 2 zdjele i nekoliko staklenih posuda za anatomske preparate. Zapravo su to bili vrlo skromni zahtjevi, ali je budžet bio tako mršav, da se ekonom morao obratiti samome generalnom providuru s upitom, da li se može udovoljiti navedenom zahtjevu profesora anatomije. *Dandolo* je na to zatražio od uprave liceja, da se svi zahtjevi smanje na najnužnije. Uprava liceja obavijestila je generalnog providura, da je u dogovoru s profesorom *Dall' Orom* snižen na minimum zahtjev za predmetima, koji su potrebni za anatomska predavanja. Najveći trošak predstavljale bi svijeće, pa je zato zahtjev smanjen od 36 voštanica mjesečno na svega 4 uljanice mjesečno. Ušedit će se time, što će se anatomske preparacije raditi uglavnom po danu, ali treba uzeti u obzir, da je nešto osvjetljenja ipak potrebno, jer se katkad mora raditi i noću, da se posao dovrši prije nego dođe do truljenja leša. Zatražena je klupa, koja je neophodno potrebna, da bi studenti mogli promatrati obdukcije. Ostali su predmeti važni iz tehničkih i higijenskih razloga. Uprava škole ističe i tom prilikom, da još nije otvoren drugi prozor u sobi na prvom katu bolničke zgrade, što bi možda poboljšalo ventilaciju u toj prostori, u kojoj smrdi više zbog blizine latrine nego zbog leševa. Studenti su se već počeli tužiti, da je zrak u anatomskoj predavaonici mučan i odvratn.²⁵

Velika je teškoća bila i u tome, što nitko nije htio pristati da bude sluga profesora anatomije kod njegovih demonstracija. Uprava liceja savjetovala je providura, da bi odredio jednog kažnjenika za vršenje te službe, ali on nije htio pristati na taj prijedlog. Tek je početkom veljače 1809. uspjelo nagovoriti bolničkog slugu *Ivana Gelosa*, da uz plaću od 30 mletačkih lira mjesečno prihvati posao sluge anatomske škole.³¹

Instrumente za seciranje pribavio je *Dall' Oro* vlastitim novcem. Na kraju školske godine zatražio je, da mu se isplati zaostala plaća i da mu se povrh toga odobri predumak za dva mjeseca, jer bi želio, zbog smrti svojeg oca, preko školskih praznika otputovati u svoju domovinu te bi iskoristio tu priliku da nabavi pribor za nastavu kirurgije. *Dandolo* je naredio da se profesoru anatomije isplati jedan dio zaostale plaće i dozvolio mu da ode u Italiju, ali uz uvjet, da se vrati do početka iduće školske godine.³¹

Profesor *Pinelli* predavao je u školskoj godini 1808./9. općen patologiju i kliniku, zadržavši se osobito na opisivanju i prikazivanju različitih vrsta groznice. Nekoliko njegovih predavanja posvećeno je osnovama higijene. Uostalom, protomedik *Pinelli* je na početku te školske godine dobio nalog da izvrši sistematski liječnički pregled svih daka i da se stalno brine za školsku higijenu.³⁴ Administrativni ured

²⁴ SGP, 1809, XII, rubr. 6. – Može se tom prilikom spomenuti, da je šibenski liječnik *Ivan Visioni* sastavio već 12. VI. 1807. vrlo dobar pravilnik o školskoj higijeni. Vidi o tome detaljnije u mojem članku o medicinskim tečajevima u Trogiru i Šibeniku.

liceja obavijestio je *Dandola* u studenom 1808. da bi *Pinelli* bio najprikladnija osoba za vođenje brige o zaštiti zdravlja učenika liceja: »Pozvani da predložimo Vašoj Ekscelenciji nekog profesora, kojemu bi bila dužnost da prepozna sve, što može škoditi zdravlju i da ispita tjelesni ustroj mladića, nalazimo, da je najprikladnije označiti vam zaslužnog dra. *Oracija Pinellija*, koji poznaje našu klimu i gorljivo se brine za dobrobit domovine, pa će moći korisno poslužiti u navedenoj stvari.«²⁵ Protomedik' je doista i tu svoju dužnost vršio marljivo i uspješno, pa idućih godina nije bilo težih slučajeva bolesti među zadarskim đacima.

Profesor *Cariboni* proširio je te školske godine opseg svojih predavanja iz farmaceutске kemije. Studenti tog predmeta mogli su mnogo naučiti, jer su – po uputama liječnika i kemičara *Caribonija* i ljekarnika *Peverellija* – sami izvodili kemijske pokuse i pravili lijekove u apoteci građanske bolnice. Da bi se mogao urediti poseban vrt ljekovitog bilja, kupila je pokrajinska vlada za 849 lira privatni vrt u blizini licejske zgrade. U svibnju 1809. dobio je dotadašnji vrtlar botaničkog vrta *Karlo Soda* zatraženi otkaz iz službe, pa je na njegovo mjesto došao *Petar Giorgomilla* s plaćom od 600 lira godišnje. U ljetu 1809. otputovao je *Cariboni* u Italiju, pa je tom prilikom kupio različite biljke za botanički vrt, niz kemijskih sprava i mnogo predmeta za prirodoslovni kabinet. Na zaprepaštenje pokrajinskog ekonomista trebalo je za te predmete isplatiti preko 5.000 lira iz pokrajinske blagajne.³¹

Tek potkraj školske godine, 20. lipnja 1809., imenovan je novi profesor eksperimentalne fizike *Antonio Crivelli* iz Paviје. Određena mu je godišnja plaća u iznosu od 3000 mletačkih lira.³¹

Profesorski zbor zadarskog liceja morao je u školskoj godini 1808./9., po *Dandolovu* nalogu, provjeriti stručno znanje nekih liječnika i izreći svoje mišljenje u nekim spornim forenzičkim slučajevima.

Tako se, na primjer, nekadašnji austrijski vojni kirurg *Johann Steiber* obratio 20. VIII. 1808. na generalnog providura s molbom, da mu se dozvoli vršenje liječničke i kirurške prakse u Dalmaciji. U svojoj je molbi naveo, da je dovršio studij na vojno-medicinskoj akademiji Jozefinumu u Beču, ali da su mu kod zarobljavanja u ratu propale diplome. U povodu te molbe naredio je *Dandolo* profesorskom zboru zadarskog liceja, da kirurga *Steibera* podvrgnu detaljnom ispitu o njegovu stručnom znanju. Profesor *Zelli* izvijestio je providura dopisom od 5. rujna 1808., da je *Steiber* s uspjehom položio teoretski i praktični ispit. Ispitivali su ga profesori *Bignami*, *Cariboni* i *Dall' Oro*. Praktički dio polagao je kandidat uz bolesničke krevete u zadarskoj građanskoj bolnici. Nakon položenog ispita dobio je dozvolu za vršenje kirurške prakse na području Dalmacije.³⁵

³⁵ SGP, 1808, IV. rubr. 7.

³⁶ SGP, 1809, IV, rubr. 7. – O životu tog liječnika vidi *M. D. Grmek*, Povijest zdravstva na Rabu, *Medicinar*, 3/1949, 291–302.

Za vrijeme francuske uprave tražilo se od svih liječnika u Dalmaciji, da podnesu providurskoj kancelariji točne podatke o svojim kvalifikacijama i dotadašnjom službovanju. Tome, su morali priložiti i prijepis doktorske diplome ili dokumenta o aprobaciji. Neki su liječnici tada izjavili, da su izgubili svoje originalne diplome. Za takve slučajeve odredio je *Dandolo* potkraj god. 1808., da se imaju u određenom roku podvrći ispitu posebne profesorske komisije zadarskog liceja. Međutim, navedeni liječnici – očito svijesni svojeg neznanja – nisu se htjeli podvrći takvom ispitu. Najviše natezanja bilo je s *Dominikom Antoiniettijem*, općinskim liječnikom na Rabu. On nije imao sveučilišne diplome, već je tvrdio, da je aprobiran za fizika od liječničko-kirurškog kolegija u Firenci. *Dandolo* je još 1807. bio potvrdio njegov izbor za rapskog fizika, ali je u travnju 1809. odredio, da se raskida *Antoiniettijev* ugovor s općinom, ako se on ne podvrgne ispitu pred komisijom liceja. *Antoinietti* se tome pokorio; položio je ispit u Zadru i tako je na zadovoljstvo Rabljana mogao ostati njihov općinski liječnik.³⁶

Profesori zadarske škole morali su dati svoju ekspertizu povodom jedne neobične zgode, koja je u listopadu 1808. uzbudila stanovnike Zadra. Primadona zadarskog kazališta, *Francesca Marinelli*, patila je nekoliko dana od grčevitih bolova u trbuhu; kad je 18. X. 1808. došla kući s pokusne predstave, veoma joj je pozlilo, a u 2 sata u noći imala je tako žestoke bolove, da je operni tenor, s kojim je zajedno živjela, morao pozvati u pomoć ukućane. Ustanovilo se, da je pjevačica već nekoliko mjeseci u drugom stanju, zapravo već pred porodom, pa se hitno pošlo u potražnju za primaljom i kirurgom. No pjevačica je preminula, prije nego što je stigla stručna pomoć. U onoj zbrci i uzbudjenju nitko nije primijetio, da je bolesnica već mrtva. Tek je primalja utvrdila smrt, ali je ipak htjela da dođe kirurg, da se i on u to uvjeri. Kirurg *Aleksandar Clerici* stigao je otprilike jedan sat nakon smrti bolesnice i s nekoliko je eksperimenata utvrdio dijagnozu smrti. Odlučio se nakon toga na carski rez, u nadi da bi možda mogao spasiti dijete. Dakako, da je sve bilo uzalud: izvučeni plod bio je mrtav, a po tijelu je imao tamnomodre mrlje, tako da je primalja zaključila, da je umro već dva dana ranije, u samoj maternici. Kad se idući dan taj događaj proćuo, izazvao je mnogo uzbune i komentara. Stoga je *Dandolo* odmah zatražio, da se provede istraga, jer se navedeni čin protivi propisima, prema kojima mora proći određen vremenski rok, prije nego što se izgubi svaka nada u oživljenje i prije nego što se netko može proglasiti mrtvim. Zatraženo je mišljenje Centralne zdravstvene komisije i profesorskog zbora zadarskog liceja o tome, da li je postupak kirurga bio opravdan. U ekspertizi, koju su izradili profesori *O. Pinelli* i *G. Dall' Oro*, navodi se, da je kirurg pogriješio, što je samovoljno učinio tako zamašan zahvat bez prisutnosti liječnika fizika i u okolnostima, u kojima se nije mogao sigurno uvjeriti, da se radi o smrti, a ne možda samo o letargiji. Postojala je mogućnost obamrlosti, napose zato, što je žena bila u osmom mjesecu trudnoće. Kao uzrok

smrti zadarske pjevačice ipak je službeno utvrđena biliozna kolika, a ne carski rez.³⁷

U skladu s propisima za liceje Kraljevine Italije bio je na čelu zadarskog liceja s konviktom posebni Upravni savjet (Consiglio d'amministrazione), sastavljen od rektora kao predsjednika i cenzora i ekonomia kao članova. Kao nadzorni organ i veza između liceja i pokrajinske vlade postojao je posebni Upravni ured liceja (Uffizio d'amministrazione del Liceo), sastavljen od uglednih građana, koji nisu bili službenici liceja. Predsjednik Upravnog ureda bio je školske godine 1808./9. istaknuti političar *Šime Pinelli*, a članovi su bili zadarski gradonačelnik *Petar Vergada* i građani *Nikola Jakšić* i *Nikola Grisogono*. Upravni ured morao je nadzirati ekonomsko poslovanje liceja, ali se isto tako i brinuti za održavanje disciplinskih propisa, napredak nastave i tome slično. Budući da nisu bile točno odijeljene ovlasti Upravnog ureda i Upravnog savjeta, moglo se očekivati, da će doći do trvenja i nesuglasica između ta dva upravna organa. Nesklad se osjetio već u studenom 1808., kad je Upravni ured tražio od *Dandola*, da se osnuje katedra porodiljstva i da se u tu svrhu namjesti poseban profesor. Upravni savjet, koji je zapravo odražavao mišljenje profesorskog zbora, smatrao je, da ne bi trebalo namjestiti novog nastavnika porodiljstva, nego da bi se ta dužnost mogla povjeriti profesoru *Dall' Oru*. Razlika u prijedlozima obaju upravnih organa nije tada došla do izražaja, jer je providur odlučio, da se iz financijskih razloga još ne može osnovati katedra za porodiljstvo.²⁵

Do težeg sukoba između dva upravna organa liceja došlo je u svibnju 1809., u vezi s nastojanjima profesorâ, da uvedu novi način polaganja godišnjih ispita. Cenzor liceja *Ivan Berčić* predložio je 15. VI. 1809. načelniku *Benincasi*, da bi se polaganje ispita uredilo tako, da bi svaki profesor pismeno sastavio dovoljan broj pitanja iz gradiva, koje je predavao te godine, pa bi student izvlačio nasumce tri pitanja, na koja bi morao u određenom roku pismeno odgovoriti. Nakon toga bi se održavao usmeni ispit. *Berčić* je ujedno predložio, da se donesu novi propisi o matrikuli i da se odredi način podjele nagrada. Potaknut tim *Berčićevim* prijedlogom zatražio je *Benincasa*, da profesorski zbor izradi detaljni nacrt pravilnika o ispitima, koji bi preko Upravnog savjeta bio dostavljen Upravnom uredu i zatim generalnom providuru. Doista su već 20. VI. 1809. zadarski profesori sastavili nacrt takva pravilnika. Težište ispita bilo bi na pismenom odgovaranju na tri pitanja, koja student nasumce izvlači iz jedne posude. Pismeni odgovori sastavljaju se u roku od pet sati u klauzuri pod nadzorom cenzora. Za svaki predmet trebalo bi dati samo po jednu ocjenu »optime« i »accessit«, i to po mogućnosti studentima, koji još nisu bili nagrađeni. Ispiti bi se održavali u toku mjeseca srpnja, a zadnji dan tog mjeseca bila bi svečana podjela nagrada.³¹

³⁷ SGP, 1808, XIX, rubr. 19.

Upravni ured poslao je taj prijedlog pokrajinskoj vladi, ali sa svojim preinakama i napomenama. U prvom redu predlaže se, da bi trajanje pismenog ispita trebalo ograničiti na dva, a ne na pet sati. Bezuvjetno bi bilo potrebno usmeno ispitivanje, i to tako, da ne ispituje samo profesor dotičnog predmeta, nego i sve osobe, koje imaju pravo sudjelovanja. Budući da kod ispita mogu sudjelovati i članovi Upravnog ureda, to prema tome i njima pripada pravo da postavljaju usmena pitanja. Upravni ured složio se s prijedlozima profesora u vezi s ispitnim rokovima, ocjenama i nagradama, ali je dao još i sugestiju, da se kao nagrade dadu iskovati posebne medalje.³¹

Stav Upravnog ureda naveo je profesorski zbor da se 22. VI. 1809. izravno obrati *Dandolu* s podneskom, u kojem se navodi, da su profesorima najbolje poznate sve okolnosti u vezi s budućim održavanjem ispita i da su primjedbe i preinake Upravnog ureda neumjesne i neopravdane. Profesori mole providura, da ne bi odobrio nikakve izmjene u pravilniku, a da prije toga ne sasluša mišljenje profesorskog zbora ili Upravnog savjeta. Svih devet potpisanih profesora moli ujedno, da bi se ubuduće mogli u pogledu školskih pitanja izravno obraćati na generalnog providura preko cenzora ili rektora, a bez posredovanja Upravnog ureda.³¹

Providur je prihvatio u potpunosti prijedlog profesorskog zbora i odbacio preinake Upravnog ureda. Kako je time sudjelovanje članova Upravnog ureda pri završnim ispitima svedeno na puku formalnost, to oni u znak protesta nisu htjeli te godine sudjelovati pri ispitima.

Završni ispiti održani su potpuno u redu, na način, koji je bio predviđen novim pravilnikom. Glavni kriterij bili su pismeni odgovori na tri pitanja, ali se ipak održavao i kratki usmeni ispit. Prvo je održan 1. srpnja ispit iz anatomije, kod kojeg je najvišu ocjenu dobio *Luka Castelli* iz Zadra, a drugi je bio *Julije Pini* iz Skradina. Ispit iz botanike održavao se 3. srpnja, a najbolju ocjenu dobio je *Benedikt Semonić* iz Šibenika, a drugi je bio *Julije Pini*. Taj predmet je vrlo dobro znalo još nekoliko učenika, pa je *Nikola Maštrović* iz Makarske dobio počasni optime, a *Luka Castelli* počasni accessit. Idući dan, 4. srpnja održavao se ispit iz fiziologije, na kojem se istakao *Julije Pini*. Ispit iz opće kemije održavao se 7. srpnja, a najbolji daci bili su *Mihajlo Berčić* iz Zadra i opet *Luka Castelli*. Isti su daci postigli najbolje ocjene i na ispitima iz farmaceutske kemije (8. srpnja), materije medike (9. srpnja) i mineralogije (14. srpnja). Ispit iz patologije i higijene položio je 11. srpnja 1809. s odličnim uspjehom nadareni Zadrani *Luka Castelli*.³⁸

Uvrijeđeni članovi Upravnog ureda liceja uputili su *Dandolu* po završetku godišnjih ispita, 20. srpnja 1809., opširni izvještaj, u kojem se kritički ocjenjuje rad liceja u protekloj školskoj godini. U prvom se redu navodi, da za zadarski licej vrijedi talijanski zakon, prema kojem Upravnom uredu pripada pravo punog nadzora nad djelova-

³⁸ SGP, 1809, XII, rubr. 6. – Popis najboljih studenata objavljen je i u Kraljevskom Dalmatinu, br. 34 od 25. VIII. 1809, str. 249.

njem liceja. Oštro se prigovara, da rektor liceja nije članovima Upravnog ureda dopustio uvid u financijsko poslovanje škole, niti ih je obavještavao o različitim važnim događajima. Cenzor se s nekoliko dopisa obratio direktno vladi, obišavši propisani administrativni put preko Upravnog ureda. Prema talijanskom zakonu morali su biti održani tromjesečni ispiti, što je u zadarskoj školi propušteno. Upravni ured trebao je aktivno sudjelovati kod godišnjih ispita, ali kako članovima tog ureda nije bilo dozvoljeno da postavljaju pitanja i odlučuju o uspjehu studenata, oni su se apstinirali od formalnog prisustvovanja. Prijedlog profesorskog zbora, da se održavaju samo pismeni ispiti, protivili se talijanskom zakonu. Ured ipak priznaje, da su ovogodišnji ispiti pravovaljani, jer se uz pismeni održavao i kratki usmeni ispit. Smatra se, da je vrlo nezgodno, što je profesor agronomije imao samo jednog daka, a baš je taj predmet od velikog značenja za ovu pokrajinu. Kritizira se i nastava iz anatomije: »Profesor anatomije održao je te godine vrlo malo praktičnih predavanja tvrdeći, da ga bolnički redovnici ne obavještavaju na vrijeme o umrlima, a oni opet tvrde obratno. Trebalo bi odrediti, da se u posebnom izvještaju opisuju svi slučajevi smrti u bolnici, označivši sat, u koji je leš prenesen u anatomsku sobu, kao i sat, u koji je profesor o tome obaviješten. Bio bi red, da se teoretska predavanja iz anatomije ubuduće drže u liceju, a ne u privatnom stanu profesorovu, jer bi se tako imao sigurniji pregled njegova rada«. Upravni ured nadalje smatra, da su daci prve godine, koji moraju učiti književnost, matematiku, ideologiju i fiziku, preopterećeni tim raznovrsnim disciplinama. Jedan dio tih predmeta trebalo bi prebaciti na drugo godište, a za medicinare bi trebalo i skratiti neke predmete. Svakako bi se već morala uvesti predavanja iz sudske medicine i porodiljstva. U program tjelovježbe trebalo bi uvrstiti i plivanje. Predlaže se, da bi se nekim učenicima dao zadatak da redovno bilježe temperaturu zraka, vlagu, jačinu vjetrova i druge meteorološke podatke. Na kraju predlažu članovi Upravnog ureda, da se pitomac Cega isključuje iz liceja i da se drugačije vodi financijsko poslovanje škole.³¹

S obzirom na ratne prilike i veliku oskudicu u Dalmaciji, bilo je ekonomu liceja *Ivanu Goiću* veoma teško naći pokriće za razmjerno velike rashode. Samo personalni izdaci iznosili su te školske godine 40.105 lira, čemu treba pribrojiti još 17.200 lira za stipendije pitomaca. Ostali stalni troškovi iznosili su oko 2.000 lira. Ukupni stalni troškovi bili su, dakle, preko 59.000 lira, što znači preko polovine ukupnog budžeta za škole u cijeloj Dalmaciji. Treba tome dodati još oko 10.000 lira izvanrednih izdataka (nabavke predmeta, botanički vrt i t. d.). Sve te izdatke nisu ni izdaleka pokrivali prihodi zaklada liceja, koji su tekli u državnu blagajnu. Prihodi svih tih zaklada iznosili su te godine samo oko 13.000 lira. Pokrajinska blagajna morala je nadoplaćivati iz drugih stavki budžetskih prihoda, a to je ubrzo dovelo do toga, da je zapelo isplaćivanje plaća profesorima. Kad su prilike postale financijski skoro neodržive, počela je vlada umjesto novcem plaćati bonovima.

Politička zbivanja također su počela prijetiti da ometu rad zadarskog liceja. Francuska i Austrija ponovo su se zaratile god. 1809. i general *Marmont* je sa svojim trupama krenuo iz Dalmacije i probio se u toku mjeseca svibnja kroz sjevernu Hrvatsku, da se u blizini Beča pridruži glavnini *Napoleonove* vojske. Tako je Dalmacija ostala samo s vrlo slabom obranom, pa je u srpnju 1809. general *Knežević* s austrijskim (zapravo hrvatskim) četama zaposjeo veći dio te pokrajine. Treba imati na umu, da su se naprijed navedeni završni godišnji ispiti na zadarskom liceju vršili upravo u vrijeme, kada su austrijske čete, oduševljeno dočekivane od naroda, koji se nadao ujedinjenju svih hrvatskih zemalja, postepeno zauzimale Dalmaciju i doprle do zadarskih zidina.

Bilo je predviđeno, da se 31. srpnja 1809. održi proslava završetka školske godine, pa je 8. srpnja *Dandolo* uputio pisma profesorima *Zelliju* i *Armelliniju*, kojima ih poziva da pripreme za 31. srpnja te godine govore o radu i značenju liceja. *Dandolo* je u pismu *Zelliju* doista lijepo istaknuo svoju ljubav i brigu za licej: »Vi znate dobro, kako mi je u srcu priraslo sve, što se tiče dobrobiti i ugleda te dragocjene ustanove, koja je moja osobita radost i briga.«³¹

Nenadane teškoće pomaknule su datum školske proslave. Naime, 26. srpnja 1809. počele su austrijske trupe uz pomoć engleskog brodovlja opsjedati Zadar. Grad je ostao potpuno blokiran sve do 3. kolovoza, kad su stigle vijesti o primirju, koje je sklopljeno zbog francuske pobjede na glavnom bojištu. Može se reći, da je školska godina završila u sasvim izvanrednim okolnostima, u blokiranom gradu, u kojem je bilo mnogo vojske, a malo hrane, pod udarom topničke paljbe i u potpunoj neizvjesnosti onoga, što će donijeti sutrašnji dan. Uprava liceja vrlo se požrtvovno borila da osigura prehranu đaka. Zbog opsade morali su svi studenti ostati u Zadru, iako je školska godina stvarno prestala.

Usprkos ratnih neprilika održana je ipak svečana proslava završetka nastave na liceju i podijeljene su nagrade najboljim studentima. Kako to metaforički veli izvjestitelj u »Kraljskom Dalmatinu«: usprkos oblačnom nebu bio je taj dan, 4. kolovoza 1809., svijetao i vedar. Proslava je održana prvi dan pošto je prestala blokada Zadra, pa su govornici unijeli u svoja izlaganja još više patosa nego inače u sličnim zgodama. Prvi je govorio profesor *Rafaele Zelli* o radu liceja u protekloj školskoj godini i o rezultatima završnih ispita. U uvodu se tog govora osjećao, da je još smrdio barut u Dalmaciji. *Zelli* je iscrpno opisao gradivo metafizike i analize ideja, svojeg vlastitog nastavnog predmeta, a zatim se osvrnuo na medicinske discipline: »Vrlo je korisno za naše studente bilo bavljenje anatomijom, koja samo zbog ljubavi prema čovječanstvu prodire svojim nožem u hladne ostatke preminulih, da bi točno proučila njihov sastav i da bi se stoga mogli zatim bez opasnosti raditi liječnički zahvati na drhtavim vlaknima živih ljudi. Oni su savjesno opisali tri glavna područja trupa i na način marljivih geografa razmotrili su cijelu utrobu i brojne raznovrsne organe, pomoću kojih se stvara, razvija, održava i rasplodava život. U fiziologiji su se proučavale sve životne funkcije od jednostavne apsorpcije sve do tajanstvenog rađanja.

Zatim su studenti u higijeni razmatrali glavne uzroke, koji mijenjaju navedene funkcije i napose obratili pažnju na utjecaj zraka, pića i hrane, spavanja i bdijenja, gibanja i mirovanja, izlučivanja i jakih uzbuđenja. Groznica, koja i najoštrijim umovima još sakriva svoje pravo podrijetlo, groznica, koja kao Protej iz priče uzima tisuću oblika i tisuću boja, koja se pojavljuje, oslabljuje, gasi, i ponovo se javlja; ta groznica, koja s velikom povorkom bolesti podjednako posjećuje veličanstvene dvorove velikih i skromne kućice ubogih, da se katkad vijugavo širi tekućinama tjelesnog optoka, katkad zahvata organe izlučivanja, ili napada sistem senzibilnosti, ili se ugnijezdi u samom zametku bistva, pa tako uvelike kosi živote ljudi; groznicu, rekoh, taj zlokočni signal rata, što ga je priroda ne zna se kada najavila ljudskoj vrsti, podvrgnuli su studenti patologije pažljivom proučavanju. Prvo su prikazali slavnu nauku oca medicine (Hipokrata) o epidemijskim konstitucijama, o bolesnim i febrilnim žarištima, o krizama i kritičnim danima, pa su zatim iznijeli i objasnili najljepšu teoriju o klasifikaciji groznice, koju je sastavio slavni *Pinel*. Priroda, međutim, nije nepomirljivi neprijatelj i ne zapušta nikad čovjeka potpuno bezbrojnom naraštaju mučiteljskih zala, nego mu je stavila u ruke oružje za obranu, hoću time da kažem: lijekove, o kojima su opširno raspravljali studenti farmaceutске kemije, označivši uvijek s velikom točnošću njihovu narav, vrstu, sastav i doze. Napose su uzimali kao primjere metalne tvari, u čiju se vrijednost po zdravlje ne može dovoljno vjerovati, pošto je njihovo otkriće otkočilo ljudske strasti i zaprijetilo da promijeni izgled globusa. No nauka o lijekovima je neodređena i nesigurna, ako se ne promotre odnosi, koje oni imaju s našim organima i njihovim funkcijama. Upravo su stoga studenti farmakologije podijelili lijekove u dvije velike grupe, t. j. u stimulirajuće i kontrastimulirajuće, pa su napose izložili njihove osobitosti i učinke, iz čega se saznaje ova vrlo korisna istina, da je srednje stanje između slabosti i snage tek pravo stanje trajnog zdravlja i da priroda kažnjava višak u bilo kojem od oba suprotna smjera, da bi tako vratila ljudski ustroj u stanje ravnoteže.« U daljem toku svojeg govora naveo je *Zelli*, da su studenti *zadarskog* liceja od prirodno-znanstvenog školskog gradiva učili te godine *Newtonovu* teoriju gravitacije, nauku o kemijskom afinitetu, klasifikaciju soli, opću mineralogiju i poredbenu anatomiju i opću fiziologiju biljaka. Profesor *Armellini* održao je govor s mnogo krasnorječivih fraza, ali s malo stvarnog sadržaja. Svečanost je završila tako, da je providur *Dandolo* podijelio nagrade najboljim studentima.³⁹

³⁹ Izvještaj o svečanom završetku školske godine objavljen je u Kraljskom Dalmatinu, br. 32 od 11. VIII. 1809, str. 232-237, br. 33 od 18. VIII. 1809, str. 244-246, br. 34 od 25. VIII. 1809, str. 247-249.

Sukob između profesorskog zbora i Upravnog ureda liceja, koji je nastao u vezi s polaganjem završnih ispita god. 1809., imao je jednu dobru stranu: potaknuo je, naime, pokrajinsku vladu da ponovo razmotri i unaprijedi organizaciju uprave i nastavni plan zadarske škole. Iako su *Dandolo* za vrijeme školskih praznika god. 1809. uglavnom zaokupljali sporovi s vojnom upravom i različiti politički problemi, našao je ipak vremena da reorganizira licej i da ga – prihvativši gledište i zahtjeve profesorskog zbora – još više približi školi univerzitetskog tipa.

Generalni providur *Dandolo* pozvao je k sebi 6. kolovoza 1809. načelnika odjela za školstvo i sve profesore liceja, pa im je izložio svoje mišljenje, da je potrebno reorganizirati licej i da pritom treba napose obratiti pažnju na pravilno rješavanje triju pitanja. U prvom redu trebalo bi točno odrediti nadležnost i zadatke Upravnog ureda. S tim u vezi trebalo bi promijeniti i funkcije profesorskog zbora. U zapisniku sjednice od riječi do riječi se veli: »Njegova Ekscelencija je razmotrila i istakla razliku između ovog liceja s konviktom i drugih s istim nazivom u Italiji, pa prema tome i razliku između njihovih pravilnika. Ovaj licej s konviktom premašuje po svojoj organizaciji, predmetima i fakultetima programe i predmete talijanskih liceja, tako da je uređen skoro kao neko sveučilište. Stoga bi se moglo tu primijeniti imenovanje i djelovanje jednog regenta, koji bi se svake godine izabirao iz profesorskog zbora na način, koji bi trebalo odrediti. Njegov bi zadatak bio da autoritativno bdije nad moralnim, znanstvenim i disciplinskim zbivanjima u tečajevima liceja.« Kao drugo trebalo bi donekle izmijeniti i smanjiti davanje nagrada studentima. Pri ocjenjivanju se ne bi smjelo toliko paziti na relativno znanje s obzirom na druge dake, nego bi trebalo ocijeniti objektivni stupanj znanja. Kao treći problem istaknuo je *Dandolo*, da bi trebalo spriječiti bilo kakvo protivljenje studenata profesorima, a pogotovo bi se moralo onemogućiti protestiranje studenata protiv njihovih ispitivača. Ne bi se smjelo dogoditi, kao na prošlim ispitima, da neki studenti javno tvrde, da su nepravедno ocijenjeni. Na kraju sjednice odredio je providur, da se tajnim glasanjem izaberu među prisutnima trojica, koji će sačinjavati izvanrednu komisiju za probleme liceja. Načelnik školstva *Benincasa* predložio je, da se rad te komisije proširi i na druge probleme organizacije školstva, povrh onih triju, koje je iznio *Dandolo*. Tajnim glasanjem izabrani su u izvanrednu komisiju profesori *Zelli*, *De Rossi* i *Pinelli*.⁴⁰

Komisija je odmah počela radom i na nekoliko sastanaka izradila je novi nacrt organizacije i nastavnog programa zadarskog liceja te je već 18. kolovoza predložila taj nacrt generalnom providuru. Prema tom je prijedlogu licej odvojen od konvikta. Za konvikt nije sastavljen pose-

⁴⁰ Zapisnik osnivačke sjednice izvanredne komisije za probleme liceja, održane u Zadru 6. VIII. 1809., nalazi se u SGP, 1809, XII, rubr. 6.

ban pravilnik, jer je komisija došla do zaključka, da se u potpunosti mogu primijeniti pravilnici sličnih talijanskih ustanova. Organizaciona shema i nastavni program liceja sastavljeni su – kako ističe komisija u svojem izvještaju – na posve originalan način, jer je i položaj te škole osobit. Komisija je posvetila najveću pažnju trima pitanjima, koja je pred nju stavio *Dandolo* na sastanku od 6. kolovoza. Po mišljenju komisije bilo bi neophodno potrebno otvoriti tri nove katedre, i to iz porodiljstva, sudske medicine i notarijata. Da bi se spriječili veliki izdaci u vezi s osnivanjem novih predmeta, predlaže se, da predavanja na prvoj katedri preuzme *Dall' Oro*, na drugoj *Pinelli*, a na trećoj jedan od zadarskih javnih bilježnika. *Pinelli* je – kao član komisije – već u izvještaju izjavio svoju spremnost da bez posebnog honorara predaje sudsku medicinu. Prema novom nacrtu izabiraju se između profesora svake godine po jedan regent i kancelar, čija je funkcija bitno različita od dosadašnjih funkcija rektora i cenzora. Uopće se u prijedlozima navedene komisije osjeća nastojanje, da se zadarski licej po svojoj organizaciji što je moguće više približi talijanskim sveučilištima.⁴¹

Pošto je o prijedlogu komisije diskutirano na sjednici profesorskog zbora, potpisao je 23. rujna 1809. generalni providur *Dandolo* novi »Pravilnik o disciplini i nastavi na višim školama kraljevskog liceja u Zadru«. Da bi se javnost što bolje upoznala s radom i zadaćama zadarskog liceja, odredio je providur, da se novi pravilnik objavi i štampa u 300 primjeraka.⁴¹

Pravilnik se dijelio u osam članaka. U prvom se određuje način upravljanja višim školama zadarskog liceja. Na čelu tih škola je jedan aktivni profesor s titulom regenta. Njega imenuje pokrajinska vlada. a služba mu traje od početka studenog jedne do kraja listopada druge godine. On je predstavnik profesorskog zbora pred vlastima, a ujedno vrhovni upravni organ unutar samog liceja. Njegove su dužnosti napose da vodi nadzor nad pravilnim tokom nastave, da bdije nad moralnim i znanstvenim ugledom škole, da nadzire ispite i da nakraju školske godine podnosi pokrajinskoj vladi detaljan izvještaj o radu škole. U drugom članku opisuju se dužnosti kancelara, kojega također izabira pokrajinska vlada između aktivnih profesora liceja. Kancelar vodi arhiv škole, napose matičnu knjigu studenata. On čuva pečat s natpisom: SCUOLE SUPERIORI DEL REGIO LICEO DI ZARA. Trećim člankom reguliraju se dužnosti i prava profesora. Oni se po svojem položaju razlikuju od ostalih službenika liceja. Imenuje ih pokrajinska vlada posebnim dekretom. Na početku svake školske godine dužni su predložiti detaljni nastavni program, kojeg se zatim moraju točno pridržavati. Za vrijeme školske godine ne smiju odlaziti iz Zadra, a i za vrijeme praznika mogu otputovati iz grada samo uz posebnu dozvolu vlade. Profesorima je zabranjeno da privatno poučavaju studente ili neke

⁴¹ Piano di discipline e di studj per le Scuole superiori del Regio Liceo di Zara, Zara, Battara, 1809. – DAZ, Štampe, br. 954 i SGP, 1809, XII, rubr. 6.

druge osobe. Četvrti je članak posvećen studentima: sadržava propise o prijamnim ispitima, upisu, matrikulama, potvrđivanju pohađanja predavanja, disciplini i kaznama. Kao najblaža kazna predviđena je ukor, a najteža je isključenje iz škole. Mogli su se studenti kazniti i kućnim zatvorom. Tako je svaki profesor mogao, uz pristanak regenta, kazniti nekog studenta zbog disciplinskog prekršaja kućnim zatvorom u trajanju od tri dana. U petom članku iznesen je nastavni program, pa taj dio pravilnika zavređuje, da se ovdje točno navede. U prijevodu taj dio glasi: »Čl. 5 § 37. Na tom liceju ima sedam tečajeva: prvi za liječnike, drugi za više kirurge, treći za niže kirurge, četvrti za ljekarnike, peti za inženjere arhitekte, šesti za mjernike i sedmi za pravnike. § 38 Tečaj za liječnike traje 4 godine s ovim rasporedom: prve godine predaje se književnost, elementi geometrije i algebre, fizika i ideologija; druge godine botanika, anatomija, fiziologija i opća kemija; treće godine klinička medicina (studenti sudjeluju kao gledaoci uz bolesnički krevet), nauka o lijekovima, farmaceutska kemija, prirodopis i anatomija; četvrte godine klinička medicina (studenti praktički rade s bolesnicima), patologija, anatomija, osnovi kirurgije i porodiljstvo i sudska medicina. § 39 Tečaj za više kirurge traje 4 godine s ovim rasporedom: prve godine predaje se književnost, elementi geometrije i algebre, fizika i ideologija; druge godine botanika, fiziologija, anatomija i opća kemija; treće godine osnovi kirurgije i porodiljstvo, nauka o lijekovima, farmaceutska kemija i anatomija; četvrte godine osnovi kirurgije i porodiljstvo, nauka o lijekovima, farmaceutska kemija, anatomija i sudska medicina. § 40 Tečaj za niže kirurge traje 2 godine s ovim rasporedom: prve godine predaje se ideologija, fizika i anatomija; druge godine osnovi kirurgije i porodiljstvo, anatomija i sudska medicina. § 41 Tečaj za ljekarnike traje 3 godine s ovim rasporedom: prve godine predaje se književnost i ideologija; druge godine botanika, nauka o lijekovima, opća kemija i farmaceutska kemija; treće godine botanika, nauka o lijekovima, opća kemija i farmaceutska kemija.«⁴² Dalje se navodi

⁴² Citirani dio pravilnika glasi o originalu: »Art. V. Scuole. – § 37. Sette sono i corsi delli studj in questo Liceo: Il 1^{mo} per i Medici, il 2^o pei Chirurghi maggiori. Il 3^o pei Chirurghi minori, Il 4^o pei Farmacisti, Il 5^o per gl' Ingegneri Architetti. Il 6^o per li Periti Agrimensori, Il 7^o per i Legali. – § 38. Il corso dei studj per i Medici è di un quadriennio, coll'ordine seguente: Anno I. Belle-lettere. Elementi di Geometria ed Algebra, Fisica, Ideologia. Anno II. Botanica, Notomia, Fisiologia, Chimica generale. Anno III. Clinica Medica come spettatori al letto, Materia Medica, Chimica Farmaceutica, Storia Naturale, Notomia. Anno IV. Clinica Medica come pratici, Patologia, Notomia, Istruzioni Chirurgiche ed Ostetricia, Medicina Legale. – § 39. Il corso dei studj pei Chirurghi maggiori è d'un quadriennio col ordine seguente: Anno I. Belle-lettere, Elementi di Geometria ed Algebra, Fisica, Ideologia. Anno II. Botanica, Fisiologia, Notomia, Chimica generale. Anno III. Istituzioni Chirurgiche ed Ostetricia, Materia Medica, Chimica Farmaceutica, Notomia. Anno IV. Istituzioni Chirurgiche ed Ostetricia, Materia Medica, Chimica Farmaceutica, Notomia, Medicina Legale. – § 40. Il corso dei studj pei Chirurghi minori è di un biennio coll'ordine seguente: Anno I. Ideologia, Fisica, Notomia. Anno II. Istituzioni Chirurgiche ed Ostetricia, Notomia, Medicina Legale. – § 41. Il corso dei studj pei

raspored predmeta za inženjere, mjernike i pravnike. Pravnici treba da potkraj studija pohađaju predavanja iz sudske medicine. Određeno je, da sva predavanja moraju biti na talijanskom jeziku. Pojedino predavanje mora trajati najmanje jedan puni sat. Školska godina traje od 12. studenog do 30. lipnja. Na kraju školske godine održavaju se završni ispiti. Propisi o tim ispitima objavljeni su u čl. 6 Pravilnika. Petnaest dana prije početka ispita moraju svi studenti predati kancelaru svoje matrikule, da se provjeri pohađanje predavanja. Na matrikuli su – kao i u današnjim sveučilišnim indeksima – pojedini profesori potvrđivali svojim potpisom upisivanje i redovno pohađanje pojedinih predmeta. Pravilnikom zadarskog liceja bilo je određeno, da se ispiti polažu pismeno i usmeno. Profesor svakog tečaja morao je predložiti šest zapečaćenih pitanja iz svojeg predmeta. Student je na sreću izvlačio po jedno pitanje iz svakog predmeta i onda je morao na to pitanje pismeno odgovoriti u roku od pet sati. Pismeni odgovor sastavljao se u klauzuri i pritom, dakako, nije bila dozvoljena upotreba nikakvih bilježaka ni knjiga. Nakon pismenog ispita student je usmeno odgovarao na pitanja pojedinih profesora. Ocjenu su donosili svi redovni profesori tajnim glasanjem. U čl. 7 je navedeno, koje studente treba nagraditi. Licej nije imao pravo da podjeljuje doktorske diplome, pa je stoga u čl. 8 određeno, da student, koji dovrši jedan od predviđenih tečajeva i položi sve ispite, dobiva posebnu svjedodžbu, koju potpisuju regent i kancelar.⁴¹

Za školsku godinu 1809./10. izabran je za regenta prof. *Zelli*, za kancelara prof. *Armellini*, a o. *Aleardi* postao je rektor konvikta. U skladu s novim Pravilnikom raspustio je providur početkom studenog 1809. dotadašnji Upravni ured, jer – kako je naveo *Benincasa* – za licej, koji je zapravo po svojoj organizaciji i programu sveučilište, ne mogu vrijediti propisi općeg talijanskog pravilnika za liceje nižeg tipa. Umjesto Upravnog ureda osnovana je posebna Ekonomska komisija za licej, kojoj je povjerena kontrola nad financijskim poslovanjem škole. Članovima te komisije imenovani su zadarski građani *Jakšić*, *Verigo* i *Lantana*. Napose im je povjereno, da paze na utrošnju prihoda licejskih zaklada, jer je providur odredio da svi ti prihodi moraju služiti isključivo proširenju i restauraciji zgrade samostana sv. Krševana.³¹

Školska godina započela je sa zakašnjenjem tek 1. prosinca 1809., jer su se tada u Dalmaciji zbivale velike političke promjene. Dalmacija je odvojena od Kraljevine Italije i pripojena novostvorenim Ilirskim Pokrajinama. Upravna vlast u Dalmaciji prešla je posve u ruke francuskih generala, pa je tako stvarno utrnula funkcija generalnog providura i *Vincenzo Dandolo* je 29. siječnja 1810. otputovao iz Zadra u Italiju.

Farmaceutici è d'un triennio coll'ordine seguente: Anno I. Belle-lettere, Ideologia. Anno II. Botanica, Materia Medica, Chimica generale, Chimica Farmaceutica. Anno III. Botanica, Materia Medica, Chimica generale, Chimica Farmaceutica.²

Odlazak *Dandola* bio je težak i nenadoknadiivi gubitak za zadarski licej. Pokrajinski guverner general *Montrichard*, nije se nimalo zanimao za probleme dalmatinskog školstva. To se najbolje vidjelo prigodom velike zabave s plesom, koju je guverner u veljači 1810. upriličio u prostorijama liceja, ne obazrevši se nimalo na proteste rektora konvikta *Aleardija*, da će to ometi redovnu školsku nastavu.

Nešto bolje perspektive ukazale su se za zadarsku školu već u ožujku 1810., kad je civilnu upravu u Dalmaciji preuzeo pokrajinski intendant *Rougier de la Bergerie* i kad je briga za školstvo u Ilirskim Pokrajinama povjerena profesor *Zelliju*. Na čelu Ilirskih pokrajina nalazio se maršal *Marmont*, koji se sjetio svojih povoljnih iskustava na zadarskom liceju u toku zime 1808./9., pa je stoga 22. III. 1810. pozvao prof. *Zellija*, da dođe u Ljubljano, gdje će preuzeti dužnost generalnog inspektora javne nastave u Iliriji. To imenovanje bilo je od velikog značenja za dalji razvoj zadarskog liceja.

Odlaskom *Zellija* u Ljubljano ostala su ispražnjena mjesta profesora metafizike i regenta škole. Po *Zellijevoj* izričitoj želji postavljen je za njegova nasljednika na katedri metafizike Zadrani *Ivan Jurović*, biskupski vikar. Funkciju regenta preuzeo je privremeno *Ambroz Cariboni*, koji je bio po imenovanju najstariji član profesorskog zbora.⁴³

Generalni inspektor za školstvo *Rafaele Zelli* zatražio je 22. travnja 1810. od pokrajinskog intendanta Dalmacije izvještaj o školama i popis svih nastavnika i školskih namještenika. Intendant *R. de la Bergerie* odgovorio je u svibnju iste godine i poslao *Zelliju* tabelarni pregled dalmatinskih škola i školskog osoblja. Intendant ističe, da bi sve troškove za škole trebalo podmirivati iz državne blagajne. Ukoliko se pokažu nepromostive financijske poteškoće, trebalo bi po njegovu mišljenju ukinuti više škole, da se omogući bolji rad neophodno potrebnih osnovnih škola. O zadarskom liceju intendant veli da je uređen poput sličnih ustanova u Francuskoj. Na čelu liceja nalazi se regent, a konviktom upravlja rektor. Komisija sastavljena od tri ugledna građanina bdije nad ekonomijom liceja i konvikta. U konviktu se nalazi 14 pitomaca s punom i 12 s polovičnom stipendijom. Na liceju se predaje književnost, logika, metafizika, povijest, fizika, matematika, crtanje i arhitektura, agronomija, prirodopis, kemija, anatomija, nauka o lijekovima i građansko i kriminalno pravo. Stalno je namješteno 11 profesora: *L. Armellini* za književnost, *A. Cariboni* za prirodopis i farmaceutsku kemiju, *B. Mazzoli* za crtanje i arhitekturu, *C. Bignami* za kemiju i agronomiju, *O. Pinelli* za fiziologiju, patologiju, kliniku i sudsku medicinu, *G. Dall' Oro* za anatomiju, kirurgiju i porođiljstvo, *F. De Rossi* za kazneno pravo, *M. Spalatin* za građansko pravo, *I. Jurović* za metafiziku, *I. Berčić* za matematiku i teoretsku fiziku i *A. Crivelli* za eksperimentalnu fiziku.⁴⁴

⁴³ SPI, 1810, XII, rubr. 6.

⁴⁴ SPI, 1810, XII, rubr. 1.

Prof. *Dall' Oro* predavao je te godine anatomiju živaca i krvnih žila. Osim toga je držao i predavanje o kirurgiji, uglavnom o kirurškom liječenju lokalnih upala, pri čemu se oslanjao na *Brownovu* nauku o upali. U veljači 1810. izabran je novi poslužitelj anatomske škole, *Antun Marasca* iz Venecije, s mjesečnom plaćom od 25 franaka. Plaće su se profesorima isplaćivale vrlo neuredno, pa se *Dall' Oro* žalio vlastima, da ne može živjeti ni držati predavanja, ako mu se ne isplati njegova plaća.⁴³

Zbog plaće žalio se te godine i profesor *Cariboni*, koji je do tog vremena vršio profesorsku dužnost besplatno, jer je za svoja druga zvanja (u prvom redu kao glavni nadzornik vakcinacije i upravitelj državnih rasadnika) dobivao vrlo visoku plaću u iznosu od 9.000 lira godišnje. Međutim, nakon upravne reforme smanjeni su ti prihodi, pa se *Cariboni* u travnju 1810. obratio na pokrajinskog intendanta s molbom, da mu se odredi od 1. siječnja 1810. primjerena plaća za profesorski rad. Osim toga molio je *Cariboni* više puta novčanu pomoć za nabavku biljaka za botanički vrt i za uređenje prirodopisnog muzeja. Te školske godine predavao je botaniku, farmaceutsku kemiju i nauku o lijekovima. Pri svojim predavanjima nije polagao toliku važnost na sistematiku, koliko na opću fiziologiju i uporednu anatomiju biljaka. Izvrsna su bila njegova predavanja o djelovanju pojedinih lijekova na ljudski organizam i o kemijskim postupcima za priređivanje pojedinih lijekova. Napose je obrađivao opojne droge i soli različitih metala (preparate žive, srebra, bakra i dr.).⁴³

Profesor *Pinelli* držao je školske godine 1809./10. predavanje o općoj fiziologiji i patologiji i o sudskoj medicini. On je zastupao materijalističko gledište i nastojao je sve životne funkcije objasniti pomoću fizikalno-kemijskih procesa. Međutim, i on se – poput *Dall' Ora* – držao *Brownova* sistema, koji je u ono vrijeme bio vrlo popularan. Osim toga oslanjao se taj profesor na tada modernu analitičku nozografiju, kako ju je razradio francuski kliničar *Pinel*. Pri svojim predavanjima iz sudske medicine govorio je *Pinelli* napose o prepoznavanju simulacije i disimulacije bolesti. Prof. *Bignami* predavao je na vrlo napredan i suvremen način opću kemiju, vodeći računa o najnovijim otkrićima na tom području, a napose oslanjajući se na radove *Lavoisiera* i njegovih sljedbenika u Francuskoj. Profesor *I. Berčić* lijepo je obrazlagao osnove više analize i teoretske mehanike. Nitko nije predavao eksperimentalnu fiziku, jer izabrani profesor *Crivelli* nije nikad došao u Zadar da preuzme tu funkciju.⁴³

Inspektor za školstvo *Zelli* ponudio je preko pokrajinskog intendanta položaj profesora fizike dalmatinskom liječniku *Bartolu de Battistiju*. Međutim, ni taj pokušaj, da se liceju pribavi profesor fizike, nije uspio. Intendant *de la Bergerie* obaviještava 4. srpnja 1810. *Zellija* o negativnom odgovoru: »Treba da Vam javim, što se tiče gospodina de Battistija, da je taj poštenjak morao prihvatiti položaj općinskog liječnika na Pagu i da je sklopio o tome ugovor, jer nije mogao izdržavati sebe i svoju brojnu obitelj bez stalne plaće, koje je lišen nakon administra-

tivne reforme. On je vrlo zahvalan na prijedlogu, ali smatra, da ne bi mogao voditi katedru opće fizike.⁴³ Razlozi *de Battistijeva* odbijanja bili su, dakako, druge prirode. On je bio vrlo sposoban liječnik i dobar poznavalac fizike, ali se nije htio prihvatiti profesorskog položaja pod francuskom upravom, jer je bio politički protivnik *Napoleonova* režima. Povukao se na Pag, da u zatišju čeka slom francuske vlasti. Doista je odmah po austrijskoj okupaciji Dalmacije postao šefom zdravstva u toj pokrajini.

Zadarski profesori osjećali su već sredinom 1810. da je njihov položaj ugrožen, što nam pokazuje, na primjer, dopis regenta *Caribonija*, upućen 29. svibnja 1810. pokrajinskom intendantu. U tom dopisu *Cariboni* navodi, da se pronose vijesti, prema kojima će neke katedre biti ukinute, pa profesorski zbor moli, da ga obavijeste o osnovanosti tih glasina. Zadarski profesori sastali su se u toku svibnja i zaključili su tada, da zamole vladu, da bi se te godine što ranije podijelile nagrade studentima i završila školska godina, jer bi mnogi profesori željeli preko ljetnih praznika otputovati u Italiju. Profesori ujedno mole, da vlada odredi vrstu nagrada, da izda odredbu o akademskim naslovima i – konačno – da im isplati dužne plaće.⁴³

Najvažnije bilo je upravo rješavanje pitanja, da li licej ima pravo na podjelu akademskih naslova. Pokrajinski intendant obratio se 24. svibnja 1810. maršalu *Marmontu* s predstavkom, u kojoj ističe, da ove školske godine neki mladići dovršavaju studij na zadarskom liceju i da bi stoga trebalo odrediti, kakve su njihove kvalifikacije. Intendant napominje: »Ovaj profesorski zbor nema drugih ovlasti nego da izda potvrdu o školovanju, ali to ne daje studentima pravo na vršenje zvanja, koje su izabrali. Vršilac dužnosti regenta moli u ime tih mladića, da im se odobri akademski naslov. Bilo bi kobno za njih, da im se ne prizna dosadašnji studij, proveden u skladu s postojećim pravilima, i da su oni prisiljeni početi ispočetka, na sveučilištu, onaj studij, koji su već dovršili. To, Ekscelencijo, uopće ne bi bilo moguće zbog opće bijede, tako da je iz tih razloga već mletačka vlada davala Dalmatincima akademski naslov, a da nisu morali provesti cijelo vrijeme studija na državnom sveučilištu.« Nažalost, *Marmont* nije mogao udovoljiti molbi, već je – kao i Dandolo ranijih godina – odgodio rješavanje pitanja akademskih naslova.⁴³

Prvih dana mjeseca srpnja 1810. održani su završni školski ispiti. Najbolje ocjene na tim ispitima dobili su od studenata medicine *Luka Castelli* iz Zadra (4. godište), *Julije Pini* iz Skradina (3. godište), *Lujo Fontana* iz Zadra i *Frane Barbieri* iz Trogira (2. godište), od studenata kirurgije *Vid Nikolić* iz Splita (2. godište), a od studenata farmacije *Mihajlo Berčić* iz Zadra (3. godište) i *Gaetan Brizzi* iz Zadra (2. godište).⁴³

U Drž. arhivu u Zadru sačuvali su se do danas ispitni sastavci najboljih studenata te školske godine, pa taj materijal pruža izvrstan uvid u rad liječničkog i ljekarničkog tečaja u Zadru. Svi studenti istog tečaja istog godišta dobili su na pismenom ispitu jednaka pitanja, tako

da iz sačuvanih pismenih sastavaka najboljih studenata možemo saznati sva pitanja, koja su bila postavljena te školske godine.

Student medicine četvrtog godišta *Luka Castelli* morao je pismeno odgovoriti na pitanja iz četiri predmeta. Iz anatomije morao je opisati interkostalne arterije i živce. Njegov odgovor obuhvatio je sedam sitno ispisanih stranica s mnoštvom detalja, što pokazuje, da je profesor *Dall' Oro* mnogo tražio od svojih đaka. Iz patologije morao je *Castelli* odgovoriti na pitanja o frenitisu i peripneumoniji, a iz kirurgije morao je opisati vrste i tok upala. Pod nazivom frenitisa obuhvaćalo se u ono vrijeme febrilni delirij, meningitis, neke manifestacije endogenih psihoza i druga patološka stanja; bio je to uopće – s gledišta današnje nozologije – šaren skup bolesti. *Castellijev* je odgovor pregledan, sažet i logičan. Razmjerno skromno bilo je *Castellijevo* znanje o peripneumoniji (pod tim se nazivom tada uglavnom mislilo na pleuritis). Izvrstan i pregledan je prikaz upala, iako je s gledišta današnje medicine potpuno netočan. Zadarski student je vjerno reproducirao *Brownovu* nauku o upali. S područja sudske medicine postavljeno mu je pitanje o simuliranim, disimuliranim i imputiranim bolestima. Odgovor je bio vrlo dobar, logički povezan i razrađen.⁴⁵

Student medicine trećeg godišta *Julije Pini* morao je opisati anatomiju brahijalnog pleksusa. Zadatak iz patologije bio je da opiše »angiotehničku groznicu«, za koju je u svojem odgovoru naveo da je to najvažnija vrsta groznice u *Pinelovoj* nozografiji. U odgovoru na pitanja iz opće kemije: o vodi, plinu i vodiku i njegovim vrstama *Pini* je vrlo dobro prikazao *Lavoisierove* nazore o sastavu vode i uzduha. Iz nauke o lijekovima dobio je zadatak da opiše medicinsku upotrebu i način djelovanja mošusa, a pitanja iz ljekarništva glasila su: oksimurijat žive i stari način priređivanja bijelog precipitata. Za svoje odgovore *Pini* je doista zavrijedio odličnu ocjenu.⁴⁵

Student drugog godišta *Lujo Fontana* izvrsno je odgovorio na pitanje iz anatomije, t. j. iscrpno je na sedam stranica opisao tok cerebralnih živaca. Mršav je, međutim, bio njegov odgovor na opsežno i nešto neodređeno pitanje iz fiziologije: o prehrani, vegetiranju, propadanju i senilnoj smrti ljudskog stroja. Iako je *Fontanin* odgovor na navedeno pitanje kratak i maglovit, za nas je vrlo važan, jer jasno pokazuje materijalističku orijentaciju nastavnika. Pitanje iz opće kemije glasilo je ovako: zrak, plinovi kisik i dušik, kemijski procesi, pomoću kojih se ta dva plina mogu dobiti u najčišćem stanju, fizikalne i kemijske osobine tih plinova, njihova primjena u nauci i umijećima. *Fontanin* je odgovor zbijen, jasan, ali s mnogo nedostataka. Vide se ipak moderni nazori profesora kemije. Iz botanike morao je taj student odgovoriti, što je to sjemenka, koji su njeni dijelovi i kakvi je njen razvojni put do gotove biljke.⁴⁵

⁴⁵ SPI, 1810, XII, rubr. 6, skupine ispitnih zapisnika.

Frane Barbieri dobio je kao student medicine drugog godišta ista pitanja kao i *Fontana*. Njegovi su odgovori dobri, iako razmjerno kratki i s dosta propusta. Izvrsno je i on odgovorio na pitanje iz anatomije.⁴⁵

Student kirurgije drugog godišta *Vid Nikolić* opisao je u svojem odgovoru na pitanje iz anatomije tok karotidnih arterija i njihovih ogranaka. Iz fiziologije dobio je zadatak da opiše krv, njene osobine i način stvaranja u organizmu. Koliko se danas može ocijeniti, na to je pitanje slabo odgovorio, ali njegov je odgovor vrijedan podatak za poznavanje profesorovih nazora. Pitanja iz opće kemije glasila su: potaša, amonijeva soda, stroncijsva soda i barit. Iz botanike morao je odgovoriti na pitanje, što je to deblo, koje su njegove funkcije, dijelovi i vrste.⁴⁵

Student farmacije trećeg godišta *Mihajlo Berčić* dobio je iz opće kemije zadatak da opiše škrob, glutin i albumine. Pitanja iz farmacije glasila su: otopljeni srebrni nitrat, lapis infernalis, bakarni sulfat, ciparski vitriol, amonijakalni bakarni sulfat. *Berčićevi* su odgovori bili iscrpni i pregledni. Nema sumnje, da je on bio izvrstan kemičar.⁴⁵

Student farmacije drugog godišta *Gaetan Brizzi* dobio je iz opće kemije zadatak da definira soli i navede njihovu podjelu, zatim da opiše svojstva i upotrebu barijeva, kalcijeva i aluminijsva sulfata. Iz farmaceutске kemije bilo mu je postavljeno pitanje, kako se dobiva superoksidni muriat žive, a pitanje iz nauke o lijekovima glasilo je: o opiju, njegovim svojstvima, načinu upotrebe i doziranju. Iz botanike morao je *Brizzi* opisati, koje su funkcije i sastavni dijelovi biljnog korijena i koje tvari služe biljkama kao hrana. Odgovori tog studenta razmjerno su kratki, ali vrlo dobri i inteligentni.⁴⁵

Ispitni sastavci pokazuju, da se anatomija učila vrlo marljivo i u tančine. Profesori *Dall' Oro*, *Pinelli* i *Bignami* bili su u svojim nazorima o fiziologiji i patologiji pristalice tzv. neuropatološkog sistema, spekulativnog naučavanja engleskih liječnika *William Cullen*a (1712–1790) i *Johna Browna* (1735–1788), koje su razradili napose njemački i talijanski liječnici. Upravo preko talijanskih liječnika *Tommasinija* i *Rasorija* prihvatili su te nazore profesori zadarskog liceja, koji su bili daci medicinskih fakulteta u Paviji i Padovi. Ovaj romantički, suviše filozofski stav, ublažio je, međutim, snažan utjecaj francuskih autora. Uzor zadarskih profesora, francuski kliničar *Philippe Pinel* (1755–1826), bio je u ono vrijeme doista jedan od najnaprednijih i najboljih liječnika i medicinskih pisaca. Pozitivna komponenta u nazorima zadarskih nastavnika medicinskih predmeta bila je njihova materijalistička orijentacija, koju su poprimili uglavnom od francuskih enciklopedista i koja ih je očuvala od tada aktualnih zabluda njemačke romantičke medicine.

U arhivu su se do danas sačuvali i odgovori najboljih studenata drugih tečajeva, koji nam pokazuju, da se na zadarskom liceju polagalo mnogo pažnje na nastavu iz matematike i fizike.

Proslava završetka školske godine i svečana podjela premija održana je 9. srpnja 1810. Sudjelovao je pokrajinski intendant, a službeni pred-

stavnik vlasti na toj svečanosti bio je *Nikola Jakšić*, koji je izvijestio, da su profesori te godine uložili veliki trud i da su uspjesi bili odlični. Kao nagrade podijeljene su najboljim studentima stručne knjige, tako na primjer studentima medicine *Jacopijev* priručnik fiziologije, studentu kirurgije *Bellov* udžbenik kirurgije, a studentima ljekarništva *Brugnatellijeva* knjiga o kemiji i farmaciji.

Profesor *Cariboni* je kao vršilac dužnosti regenta poslao 21. srpnja 1810. pokrajinskom intendantu službeni izvještaj o radu u protekloj školskoj godini. Istaknuo je, da se nastava vršila u skladu sa statutom od 23. rujna 1809. Nije bilo nikakvih disciplinskih prekršaja. Napredak studenata bio je bolji nego što se moglo očekivati. Nitko nije pao na ispitima, a nekoliko studenata istaklo se izvršnim odgovorima.⁴³

Te školske godine s uspjehom su završili na zadarskom liceju svoj studij liječnik *Luka Castelli* i ljekarnik *Mihajlo Berčić*, obojica iz Zadra. Oni su dobili potvrde o tome, ali – nažalost – licej im nije mogao izdati akademske diplome.

OSNIVANJE I UKIDANJE CENTRALNIH ŠKOLA U ZADRU 1810./11.

Reorganizacija državne uprave nije se školske godine 1809./10. još mogla odraziti na nastavnom planu zadarskog liceja, no u ljetu 1810. dolazi do temeljnih izmjena, do daljeg napretka u povijesti zadarske škole. Po *Zellijevu* konceptu izdao je generalni guverner maršal *Marmont* 4. srpnja 1810. zakonsku odredbu o organizaciji školstva u Ilirskim Pokrajinama. Po toj odredbi javno školstvo se sastoji od pučkih škola, gimnazija i liceja. U Ilirskim Pokrajinama postoji 25 gimnazija i 9 liceja (Ljubljana, Trst, Gorica, Beljak, Kopar, Rijeka, Karlovac, Zadar i Dubrovnik). Prema čl. 8. navedene odredbe: »Liceji u gradovima Zadru i Ljubljani bit će uređeni kao Centralne škole, na koje će se primati daci iz gimnazija i liceja drugih pokrajina.« Prema čl. 9. mora svaka Centralna škola imati svoju biblioteku, fizikalni i kemijski kabinnet i botanički vrt. Profesore liceja i viših škola imenuje generalni guverner. Na čelu Centralnih škola nalaze se regent i kancelar, koje izabira guverner između članova profesorskog zbora. Nastava u svim školama Ilirskih Pokrajina mora biti izjednačena. U čl. 27 propisan je nastavni program zadarske i ljubljanske škole: »Na Centralnim školama poučavat će se francusko, talijansko i latinsko govornništvo, metafizika, prirodno pravo, etika, opća povijest, Napoleonov zakonik, kaznenopravo i postupak, ertanje i arhitektura, matematičke znanosti, mehanika, hidraulika, eksperimentalna fizika, opća kemija i farmaceutska kemija, prirodopis i botanika, anatomija i fiziologija, patologija i klinika, nauka o lijekovima i sudska medicina, kirurgija i porodiljstvo.« Nastavni jezici su francuski, talijanski i latinski. Na kraju svake godine održavaju se opći ispiti u svim školama. U čl. 44 određuje se: »Daci

Centralnih škola, kad završe svoj studij, mogu dobiti od nas – na prijedlog generalnog inspektora javne nastave – dozvolu, da vrše na cijelom području Ilirskih Pokrajina zvanja liječnika, kirurga, ljekarnika, mjer-nika, inženjera arhitekta i pravnika na način, koji će biti određen». ⁴⁶

Zakonska odredba o školstvu u Ilirskim Pokrajinama bila je zapravo kompromis između postojećeg stanja i tadašnjih francuskih koncepcija o školstvu. Napose su više škole u Zadru i Ljubljani trebale biti urede-ne po uzoru na francuske »Écoles centrales«. Nastava je trebala biti izrazito praktična; davala se prednost prirodosnanstvenim disciplina-ma, kao i izučavanju predmeta, koji su od neposredne koristi u dnev-nom životu. Centralne su škole imale zadatak, da što prije osposobe stručnjake potrebne državnoj administraciji i armiji. ⁴⁷

U Ljubljani je postojao iz vremena austrijske uprave licej s medi-cinsko-kirurškom školom, osnovanom 1782. godine. *Marmontova* zakon-ska odredba od 4. srpnja 1810. značila je i za ljubljanski medicinski tečaj – upravo kao i za zadarski – veliki napredak. Tom su odredbom ljubljanska i zadarska škola zapravo dobile rang fakulteta. U Ljubljani je regent Centralnih škola bio kanonik *Jožef Walland*. Profesor anatomi-je i fiziologije bio je *Anton Melzer*, a kirurgiju i porodiljstvo preda-vao je *Fran Melzer*. Kliničku medicinu poučavali su *Wilibald Schmid* i zatim *Anton Jeunikar*. Profesori su u Ljubljani još bili *Janez Kersnik* za fiziku, *Fran Hladnik* za prirodopis i botaniku, *Gianmaria Zendriai* za kemiju, *Girolamo Agapito* za govorništvo i *Matej Ravnikar* za meta-fiziku. ⁴⁸

Generalni inspektor za javnu nastavu *Zelli* brinuo se za uređenje i dalji napredak ljubljanske škole, ali srcu mu je, dakako, ostao ipak bliži Zadar. On je posebnim pismom obavijestio 21. srpnja 1810. pokra-

⁴⁶ Arrêté relatif à l'organisation de l'Instruction Publique, Laybach 4. VII. 1810. – Objavljeno u *Télégraphe officiel*, 10. X. 1810. – Prijepis u SPI, 1810, XII, rubr. 1. – Dijelovi te odredbe, koji se odnose na zadarsku školu, glase: »Art. 8. Les Lycées dans les villes de Zara et Laybach seront organisés en Écoles Centrales où seront admis les élèves des Gymnases et Lycées des autres provinces. Art. 9. Il y aura dans chaque École centrale une Bibliothèque, un Cabinet de Physique et de Chimie, et un Jardin des Plantes. – Art. 27. On enseignera dans les Écoles centrales l'Eloquence Française, Italienne et Latine, la Métaphysique, le Droit naturel, et la Morale, l'Histoire Universelle, le Code Napoleon, le Droit et la Procédure criminelle, le Dessin, et l'Architecture, les Mathématiques, la Mécanique, l'Hydraulique, la Physique expérimentale, la Chimie générale et la Chimie pharmaceutique, l'Histoire naturelle et la Botanique, l'Anatomie et la Physiologie, la Pathologie et la Clinique, la Matière médicale et la Médecine légale, la Chirurgie et les Accouchemens. – Art. 44. Les élèves des Écoles centrales ayant terminés le cours de leurs études, pourront être autorisés par nous sur le rapport de l'inspecteur général de l'Instruction publique, à exercer dans toute l'étendue des provinces illyriennes les professions de Médecins, Chirurgiens, Pharmaciens, Arpenteurs, Ingenieurs, Architectes et Hommes de Loi, d'après la forme qui sera déterminée. – Maréchal Mar-mont.«

⁴⁷ Vidi *L. P. Williams*, *Science, Education and Napoleon I*, Isis, 47/1956, 369–382.

⁴⁸ Vidi *I. Pintar*, *Mediko-kirurški učni zavod v Ljubljani, njegov nastanek, razmah in konec*, Ljubljana 1939.

⁴⁹ SPI, 1810, XII, rubr. 1.

jinskog intendanta Dalmacije, da je u službenim novinama u Ljubljani izašla odredba maršala *Marmonta* o školstvu u Ilirskim Pokrajinama. Prema tom odredbi osnovane su na zadarskom liceju Centralne škole i Škole za umjetnost i obrt. Treba urediti u Zadru biblioteku, botanički vrt i fizikalno-kemijski kabinet. *Zelli* žali, što ne može sam doći u Dalmaciju da provede taj plan. On smatra, da bi bilo dobro izgraditi još jedan kat iznad kapelice liceja i tamo smjestiti konvikt, pa stoga moli, da mu se pošalje o tome izvještaj, koji bi bio popraćen s prijedlozima arhitekta.⁴⁹

Novi pravilnik o nastavnom planu i organizaciji Centralnih škola objavljen je 1. kolovoza 1810. Sastavio ga je *Zelli*, a odobrio i potkriepio potpisom guverner *Marmout*. Prema tom pravilniku Centralnim školama upravlja regent, koji je spona između profesorskog zbora i državnih upravnih organa. Kancelar škole čuva arhiv, izdaje matrikule i patente o postignutim akademskim naslovima, brine se za administraciju. Kod njega je pohranjen pečat s natpisom: ECOLES CENTRALES DE ZARA. Svaki profesor mora na početku školske godine predložiti regentu nastavni program svog predmeta i navesti knjige ili rukopise, prema kojima će držati predavanja. Deset dana prije svršetka školske godine mora svaki profesor izvijestiti regenta o gradivu, koje je obradio u toku godine, te dostaviti popis svojih slušača s naznakom uspjeha u radu. U pravilniku su vrlo pedantno regulirane i razne nevažne stvari. Tako je na primjer propisano, da profesor mora nositi crni haljetak, crnu kravatu i zavrnuti šešir. Kandidati za studente moraju se osam dana prije početka školske godine prijaviti s dokumentima o dotadašnjem školovanju i izjavom o tome, što žele studirati. Ako zadovoljavaju formalne uvjete i polože prijamni ispit, dobivaju od kancelara matrikulu. Svaki mjesec moraju tu matrikulu predložiti na potpis profesorima, kojih predavanja pohađaju. Ako student nije izvršio sve propisane dužnosti, profesor može uskratiti svoj potpis. Ako profesor dva mjeseca uzastopno uskrati svoj potpis, matrikula gubi vrijednost i student ne može dovršiti tu godinu studija, nego se mora iznova upisati. Prema pravilniku školska godina počinje 12. studenog, a svršava 15. srpnja.⁵⁰

Nastavni program određen je članovima 34 do 37 navedenog pravilnika, koji u prijevodu glase: »Čl. 34 Na Centralnim školama ima sedam tečajeva, t. j. za liječnike, kirurge, ljekarnike, inženjere i arhitekta, mjernike, pravnike i teologe. Čl. 35 Tečaj za liječnike traje pet godina, a studenti koji polaze taj tečaj moraju prisustvovati ovim predmetima i ovim redom: prve godine govornništvo, metafizika i fizika; druge godine anatomija, prirodopis i botanika i opća kemija; treće godine anatomija, fiziologija i farmaceutska kemija; četvrte godine klinika, patologija i nauka o lijekovima; pete godine klinika, sudska medicina, kirurgija i porodiljstvo. Čl. 36 Tečaj za kirurge traje pet godina s ovim

⁵⁰ Réglement sur l'enseignement et la discipline des Ecoles centrales, Laybach 1. VIII. 1810. – SPI, 1810, XII, rubr. 1.

rasporedom: prve godine govorništvo, metafizika i fizika; druge godine anatomija, prirodopis i botanika i opća kemija; treće godine anatomija, fiziologija i farmaceutska kemija; četvrte godine anatomija, nauka o lijekovima, kirurgija i porodiljstvo; pete godine anatomija, sudska medicina, kirurgija i porodiljstvo. Čl. 37 Tečaj za ljekarnike traje četiri godine s ovim rasporedom: prve godine govorništvo, metafizika i fizika; druge godine prirodopis i botanika i opća kemija; treće godine prirodopis i botanika i farmaceutska kemija; četvrte godine botanika, nauka o lijekovima i farmaceutska kemija». Kako se vidi, prema novom programu produljeno je trajanje studija za liječnike i kirurge na pet, a za ljekarnike na četiri godine. Raspored predmeta odgovara rasporedu na tadašnjim francuskim fakultetima.⁵¹

Na početku srpnja treba svaki student da pokaže svoju matrikulu kancelarnu. Matrikula je bila na francuskóm jeziku, a glasila je u prijevodu ovako:

CENTRALNE ŠKOLE ILIRIJE

Br. ...

Gospodin ... iz općine ... pokrajine ..., pošto je zatražio da bude primljen na Centralne škole u Zadru, da bi tu polazio tečaj iz ..., i pošto je pokazao potrebne isprave, prihvaćen je za studenta tih Škola na navedenom tečaju. Stoga mu se izdaje ova matrikula snabdjevena našim potpisima i potvrđena pečatom Centralnih škola.

U Zadru, dne ...

Regent Centralnih škola:

Kancelar:

Potvrđeno za
godinu ...

(Potpisi profesora)

M. P.

⁵¹ Citirani dio pravilnika u originalu glasi: »Art. 34. Les cours d'études des Écoles Centrales sont au nombre de sept, savoir: des Médecins, des Chirurgiens, des Pharmaciens, des Ingénieurs, et Architectes, des Arpenteurs, des Legistes et des Theologiens. Leur durée et la classification des Ecoles relatives sont fixée de la manière suivante. – Art. 35. Le cours d'études des Médecins est de cinq années, et les Elèves qui suivent ce cours, sont obligés d'assister aux Ecoles ci après citées dans l'ordre suivant. Au 1-er Eloquence, Metaphysique, Physique. Au 2-me Anatomie, Histoire naturelle et Botanique, Chymie générale. Au 3-me Anatomie, Physiologie, Chimie pharmaceutique. Au 4-me Clinique, Pathologie, Matière médicale. Au 5-me Clinique, Médecine Légale, Institutions chirurgicales, et accouchement. – Art. 36. Le cours de chyrurgiens est de cinq années dans l'ordre suivant: Au 1-mier Eloquence, Metaphysique, Physique. Au 2-mier Anatomie, Histoire naturelle et Botanique, Chymie générale. Au 3-me Anatomie, Physiologie, Chymie pharmaceutique. Au 4-me Anatomie, Matière médicale, Institutions chirurgicales, et accouchement. Au 5-me Anatomie, Médecine Légale, Institutions chirurgicales, et accouchement. – Art. 37. Le cours de Pharmaciens est de quatre années dans l'ordre suivant: Au 1-me Eloquence, Metaphysique, Physique. Au 2-me Histoire naturelle et Botanique, Chymie générale. Au 3-me Histoire naturelle et Botanique, Chymie pharmaceutique. Au 4-me Botanique, Matière médicale, Chymie pharmaceutique. – U čl. 34 prijepisa, koji se

Kad je kancelar provjerio po potpisima profesora na matrikuli, da je student redovno pohađao predavanja, uvrštavao ga je u popis studenata, koji treba da polažu godišnji ispit. Prema pravilniku ispiti su počinjali 21. srpnja. Toga dana trebali su se u 6 i pol sati ujutro sastati svi profesori i studenti. Svaki profesor predlagao je za svako godište svog predmeta po tri pitanja u zatvorenim omotnicama, od kojih se jedno na sreću izvlači. Na to pitanje moraju pismeno odgovoriti svi daci dotičnog predmeta. Odgovor se sastavljao u klauzuri do 12 sati istoga dana. U 2 sata poslije podne ponovo se sastaju svi profesori i daci i tada svaki student glasno čita svoj sastavak. Svaki profesor može tada postavljati pitanja, na koja student usmeno odgovara. Najbolji odgovor ocjenjuje se kao optime ili optime onorifico, vrlo dobri odgovori ocjenjuju se oznakom accessit, a osrednji dobivaju ocjenu bene. Studenti dobivaju posebnu potvrdu o položenim ispitima, a dva studenta u svakom godištu svakog tečaja dobivaju posebnu nagradu.⁵⁰

Novim pravilnikom bilo je konačno riješeno i pitanje akademskih naslova. U čl. 55 navodi se: »U Centralnim školama ima sedam akademskih naslova, t. j. liječnik, kirurg, ljekarnik, inženjer arhitekt, mjernik, pravnik i teolog. Ti naslovi ovlašćuju one, koji su ih dobili, na vršenje navedenih zvanja na čitavom području Ilirskih Pokrajina, u skladu sa čl. 44 zakonske odredbe generalnog guvernera o javnoj nastavi.«⁵² Tko želi postići akademski naslov, mora po svršenom školovanju podnijeti molbu kancelariji škole, koja određuje dan inauguralne disputacije. Tri dana prije određenog datuma tri profesora, koje izabere regent, pošalju kandidatu svaki po jednu tezu iz nastavne građe svog predmeta. Kandidat mora određenoga dana održati predavanje o svakoj tezi i zatim odgovoriti na primjedbe profesora. Tri izabrana profesora moraju pismeno izjaviti svoje mišljenje o tome, da li su teze obranjene. Ako su dva mišljenja povoljna, kandidat je prošao kušnju i daje mu se akademski naslov. Kao potvrdu dobiva poseban patent, potpisan od regenta, kancelara i triju profesora ispitivača i potvrđen od glavnog inspektora školstva.⁵⁰

Regent *Ambroz Cariboni* otputovao je početkom kolovoza 1810. u Italiju, da se liječi u nekim kupkama. Pokrajinski intendant dozvolio mu je to putovanje, jer su Bignami, Dall' Oro i Pinelli potpisali liječničku svjedožbu, da je njihovu kolegi neophodno potrebno kupališno liječenje u Italiji, jer boluje od herpetičnog egzantema, skorbuta i malarije.⁴³

čuva u Drž. arhivu u Zadru, ne navodi se tečaj za ljekarnike, pa je umjesto toga (da bi se dobilo sedam tečajeva) razdvojen tečaj za inženjere arhitekate. Kod toga se radi samo o pogreški prepisivača, što je očito iz teksta idućeg člana. Neki historičari zadrarske škole, napose *Š. Urlič*, došli su zbog te omaške do krivih zaključaka.

⁵² Citirani dio pravilnika u originalu glasi Art. 55 Il y a sept grades académiques dans les Ecoles Centrales, savoir: de Médecin, de Chyrurgien, de Pharmacien, de Ingénieur Architecte, d' Arpenteur, de Legiste et de Theologien. Ces grades autorisent ceux, qui les ont reçus, à exercer les professions énoncées dans toute l'étendue des Provinces Illyriennes, conformément à l'article 44 de l'arrêté sur l'Instruction publique de S. E. le Gouverneur Général.

Za vrijeme *Caribonijeve* odsutnosti iz Zadra vršio je dužnosti regenta profesor *Orazio Pinelli*, koji je zajedno s inženjerom *Zavoreom* i rektorom konvikta *Aleardijem* izradio u toku mjeseca rujna detaljne prijedloge za proširenje školskih prostorija i unapređenje objekata za zornu nastavu. Prema tim prijedlozima trebalo bi u crkvi sv. Krševana urediti dvije velike dvorane, od kojih bi svaka mogla služiti za smještaj 40 pitomaca konvikta i nekoliko manjih prostorija za obrtne škole. Troškovi tih građevnih adaptacija iznosili bi oko 13.000 franaka. Za prirodoslovni kabinet veli Pinelli da ima vrlo lijepu zbirku minerala, no da bi trebalo popuniti zoološku zbirku, što bi stajalo oko 3.000 franaka. Fizikalno-kemijski kabinet postoji zapravo samo na papiru, jer ima samo jedan vrijedan stroj za statički elektricitet i neke sprave, koje je darovao maršal *Marmont*. Za uređenje fizikalno-kemijskog kabineta bila bi potrebna subvencija od barem 6.000 franaka. Botanički vrt je smješten na neprikladnom zemljištu, na osoju, pa su skoro sve egzotične biljke propale. Predlaže se, da se botanički vrt preseli na neko drugo mjesto. Anatomska škola ne posjeduje gotovo ništa; trebalo bi nabaviti pribor za seciranje, a najvažnije bi bilo, da se urede prostorija za čuvanje anatomske preparata i prikladna, dobro zračena dvorana za seciranje.⁵³

Pokrajiski intendant poslao je 25. rujna 1810. naprijed navedene prijedloge generalnom inspektoru školstva *Zelliju*, koji odgovara iz Ljubljane 13. listopada iste godine pismom ovog sadržaja: »Nisam mogao, gospodine intendante, doći u Dalmaciju, da se pobrinem za novu organizaciju škola, pa sam prisiljen obratiti se na vas da provjerite izvršenje toga... Nije moguće na definitivni način organizirati zadarski Licej, koji dobiva naziv Centralnih škola Ilirije, jer nema prostorije za Škole za umjetnost i obrt, kao ni za biblioteku, ni kabinete. Projekt, koji sam imao čast da od vas dobijem, zahtjeva takav trošak, da se od njega bezuvjetno mora odustati. Treba se za ovu godinu zadovoljiti s time, da se nastavi s tečajevima kako se može, prilagodivši se novom pravilniku. Tražit ćemo zatim sva moguća sredstva, da podignemo taj zavod na razinu ljubljanskog, koji je doista uređen.«⁴³

Iako je vlada htjela unaprijediti i razviti Centralne škole, nije ipak mogla osigurati dovoljna financijska sredstva. Ratovanje i stalne političke promjene, dovedoše do teške ekonomske krize u pokrajinama, koje su pripojene Francuskoj. Nestašica novca ugrozila je krajem god. 1810. i zadarsku školu. Cenzor *Ivan Berčić* obavijestio je 10. X. 1810. komisiju za ekonomski nadzor, da je blagajna konvikta prazna i da nema nikakvih zaliha hrane, pa se ne će moći uopće započeti nova školska godina, ako se ne dobije unaprijed financijska sredstva za barem tri mjeseca. *Berčić* je 17. XI. 1810. javio *Zelliju*, da Centralne škole – unatoč zakonskoj odredbi – još nisu otvorene, jer nema nekih inozemnih profesora, kojima je vlada dužna plaću. Većina profesora izjavila je, da ne će početi radom, ako ne dobiju zaostale plaće, jer inače nemaju

⁵³ SPI, 1810, XII, rubr. 1, i 1811, XII, rubr. 6.

od čega živjeti. Nekako su ipak prebrođene te financijske neprilike i 5. prosinca 1810. započela je nastava u Centralnim školama u Zadru.⁴³

Dotadašnji rektor konvikta *Aleardi* premješten je u Trst, a dekretom maršala *Marmonta* od 13. studenoga 1810. povjerena je ta dužnost zaslužnom pedagogu *Ivanu Skakocu* iz Trogira. Da ne bi došlo do zamjene s funkcijom regenta (rektora) škole, nije *Skakoc* više dobio naslov rektora konvikta, nego je nazvan provizorom, no imao je iste ovlasti i zadatke kao i *Aleardi* ranijih godina.⁴³

Na prijedlog *Caribonija*, koji se početkom studenoga vratio u Zadar, privremeno je 29. XI. 1810. pokrajinski intendant *R. de la Bergerie* potvrdio u službi dotadašnje članove profesorskog zbora i imenovao nove profesore Zadrane *Ivana Mischiata* za fiziku i *Tomu Pinellija* za fiziologiju. On je postavio i tri nova asistenta: *Mihajla Berčića* za kemiju, bolničkog kirurga *Luju Carpanija* za anatomiju i kirurgiju i *Konstantina Longonija* za botanički vrt. Provizoru konvikta *Skakocu* povjerena su dopunska predavanja iz moralke.⁴³

Novi profesor fizike *Ivan Mischiato* bio je zadarski svećenik. Rodio se u Zadru 1772. i umro je u istom gradu 13. IV. 1850. Studirao je najprije u sjemeništu Zmajević, a zatim na zadarskom liceju. Isticao se više kao sastavljač elegantnih latinskih stihova nego kao fizičar.

Pitanje nastavnika Centralnih škola u Zadru definitivno je riješeno ukazom maršala *Marmonta* od 19. prosinca 1810., kojim se uglavnom potvrđuje privremena odluka pokrajinskog intendanta.⁵³ Potvrđeni su u službi svi tadašnji profesori, osim *Crivellija*, koji nije nikad nastupio svoju dužnost. Za novog profesora fizike imenovan je ranije spomenuti *Ivan Mischiato*, koji se istakao kao student zadarskog liceja. On je s odličnim uspjehom položio ispit iz matematike i fizike na toj školi. Profesor *Dall' Oro* je dobio zadatak, da uz anatomiju i kirurgiju predaje i porodiljstvo. Oterećeni su profesori *Cariboni* i *O. Pinelli*, jer je navedenim ukazom postavljen novi profesor fiziologije i nauke o lijekovima: *Tomo Pinelli* iz Zadra.⁵⁴ Bio je to mladi brat pokrajinskog protomedika. Studirao je u Padovi, gdje je 1797. stekao doktorat medicine i filozofije. Vrativši se u Zadar postao je gradski fizik, sekundarni liječnik građanske bolnice i opstetričar gradskog nahodišta. *Marmont* nije, međutim, potvrdio izbor *Carpanija* i *Longonija* za asistente, jer bi njihove plaće suviše teretile školski budžet. Riješeno je njihovo pitanje tako da je *Dall' Oro* morao i dalje ostati bez asistenta, a briga za botanički vrt povjerena je novoimenovanom asistentu za opću i farmaceutsku kemiju, fiziku i prirodopis *Mihajlu Berčiću*, koji se upravo prošle školske godine kvalificirao na zadarskom liceju za ljekarnika i istakao svojim izvrsnim odgovorima na pitanja iz kemije i botanike. *Berčić* je zamijenio dotadašnjeg asistenta za farmaceutsku kemiju bol-

⁵⁴ *Tomo Pinelli* postavljen je za profesora ranije citiranim odlukama pokrajinskog intendanta i generalnog guvernera. Biografski podaci nalaze se u službenim izvještajima o liječnicima u Dalmaciji, SGP, 1807, IV, rubr. 6 i 7, te SPI, 1813, sv. II, br. 346.

ničkog ljekarnika *Stjepana Peverellija*, koji je umro u Zadru 29. IX. 1810. za vrijeme školskih praznika. Međutim, osim *Peverellijeva* posla, dobio je *Berčić* zadaću da se brine za fizikalno-kemijski kabinet i da uredi botanički vrt. *Marmontovim* ukazom potvrđen je *Cariboni* kao regent, a *Armellini* kao kancelar zadarske škole.⁵³

Budući da su Centralne škole morale imati i svoju biblioteku, imenovan je bibliotekarom već 10. XI. 1810. dotadašnji profesor književnosti hvarske gimnazije *Niko Bonicelli*, ali – kako nije bilo novaca za nabavku knjiga i uređenje biblioteke – ostao je zapravo bez posla.⁵³

U Centralnim školama u Zadru bilo je školske godine 1810./11. ukupno 15 nastavnika, od toga su 6 bili Talijani, a 9 domaći sinovi (trojica od njih čak i školovani u domovini, na zadarskom liceju). Najvažniji podaci o nastavnicima i drugim namještenicima zadarskih Centralnih škola prikazani su u tabeli.⁵⁵

U Centralne škole u Zadru upisalo se ukupno 66 studenata, od kojih su 27 bili pitomci-stipendisti. Tome treba pridodati još 20 slušača raznih tečajeva, koji su pohađali predavanja, ali se nisu po propisima upisali. Prosječna starost studenata iznosila je oko 20 godina; najmlađi dak imao je 16, a najstariji 37 godina. Raspored po tečajevima nije bio ravnomjeran. Većina je studirala pravo. Najmanje upisanih bilo je na ljekarničkom tečaju, koji je imao samo jednog studenta. Na liječničke tečajeve upisalo se 9 studenata; od toga 7 na medicinu, a 2 na kirurgiju. Podaci o redovnim studentima medicine, kirurgije i farmacije prikazani su u obliku tabele.⁵⁶ x

Iako su ti brojevi skromni, ne bismo se ipak mogli složiti s tvrdnjom *Pisanija*, koji je u svojoj monografiji o francuskoj vladavini u Dalmaciji naveo: »Licej u Zadru bio je osnovan god. 1807.; uređen je bio po uzoru na stare centralne škole, i to je stvarno bio univerzitet, kojemu je nedostojalo samo ime, što malo znači, i studenti, što je mnogo nezgodnije«. ⁵⁷ Studenata je ipak bilo dovoljno. Nije ih moglo biti više, jer ranije škole nisu mogle pripremiti veći broj učenika za sveučilišni studij.

Predavanja iz medicinskih i prirodosnanstvenih predmeta održavala su se na sličan način kao i ranijih godina, dok je zadarska škola još bila samo licej. Profesor *Dall' Oro* predavao je svaki dan od 11 do 12 sati anatomiju, a od 3 1/2 do 4 1/2 sati poslije podne kirurgiju i porođajstvo. Anatomske razudbe vršile su se onda, kad je bilo na raspolažanju prikladnih leševa. Predavanja su se održavala u bolnici. *Dall' Oro* je uspio da na intervenciju *Zellija* i pokrajinskog intendanta konačno dobije – zajedno s prof. *Bignamijem* – za predavanja i demon-

⁵⁵ Tabela pregled namještenika zadarskih Centralnih škola izrađen je prema službenim »Etat nominatif des Professeurs et des Employés des Ecoles Centrales de Zara«, koji su se izrađivali svaki mjesec kao službena podloga za isplatu plaća. Ti platni spiskovi sačuvali su se u SPI, 1811, XII, rubr. 6.

⁵⁶ Stato nominativo degli Allievi delle Scuole Centrali di Zara nell'anno scolastico 1810 in 1811. – SPI, 1811, XII, rubr. 6.

⁵⁷ P. Pisani, La Dalmatie de 1797 à 1815, Paris 1893, str. 366.

Tabelarni pregled namještenika zadarskih Centralnih škola god. 1811.

Red- ni broj	Ime i prezime	Mjesto rođenja	Godi- ne sta- rosti	Dužnosti	Datum postav- ljenja	Godišnja plaća fr.
1	Ambrogio Cariboni	Belluno	40	regent, prof. prirodopisa i botanike	17. X. 1806.	1560
2	Luigi Armellini	Rim	28	kancelar, prof. govornštva i povijesti	26. IV. 1808.	1560
3	Ivan Skakoc	Trogir	59	provizor konvikta	2. XI. 1810.	1560
4	Ivan Berčić	Zadar	25	cenzor konvikta, prof. matematike i mehanike	11. III. 1809.	1200
5	Orazio Pinelli	Zadar	50	pokrajinski protomedik, prof. patologije, klinike i sudske medicine	23. X. 1807.	1200
6	Giuseppe Dall' Or	Pavija	28	prof. anatomije, kirurgije i porodiljstva	17. X. 1807.	2000
7	Carlo Bignami	Codogno	31	prof. opće i farmaceutske kemije	26. IX. 1807.	1560
8	Tomo Pinelli	Zadar	31	prof. fiziologije i nauke o lijekovima	29. XI. 1810.	1200
9	Ivan Jurović	Zadar	59	biskupski vikar, prof. metafizike i etike	22. III. 1810.	1560
10	Basilio Mazzoli	Rim	35	prof. crtanja i arhitekture	26. IX. 1807.	2000
11	Francesco De Rossi	Cascino	38	prof. kaznenog prava	8. XI. 1807.	2000
12	Mihajlo Spalatin	Rab	38	prof. građanskog prava i Napoleonova zakonika	17. X. 1806.	1200
13	Benko Mihaljević	Krk	42	prof. teologije i crkvene povijesti	2. I. 1811.	1560
14	Ivan Mischiato	Zadar	38	prof. fizike	29. XI. 1810.	1200
15	Mihajlo Berčić	Zadar	21	asistent za kemiju, fiziku i prirodopis	29. XI. 1810.	800
16	Niko Bonicelli	Hvar		bibliotekar	10. XI. 1810.	1500
17	Antonio Marasca	Venecija	35	podvornik anatomske škole	8. II. 1810.	300
18	Jakov Barbisani	Krf		vratar i čuvar		400

Tabelarni pregled studenata medicine, kirurgije i farmacije zadarskih Centralnih škola god. 1811.

Redni broj	Ime i prezime	Mjesto rođenja	Godine starosti	Zvanje oca	Tečaj, koji je upisao	Godište	Broj matrikule
1	Julije Pini	Skradin	21	posjednik	medicina	5	60
2	Jean-Baptiste Allognier	Nantes	30	brodovlasnik	medicina	4	23
3	Frane Barbieri	Trogir	18	liječnik	medicina (pitomac)	3	4
4	Lujo Fontana	Zadar	16	drž. činovnik	medicina (pitomac)	3	17
5	Aleksandar De Battisti	Milano	23	liječnik	medicina	2	2
6	Robert Lagarde	Zadar	15	drž. činovnik	medicina	1	42
7	Ivan Giljanović	Zadar	14	obrtnik	medicina	1	53
8	Vid Nikolić	Split	17	kirurg	kirurgija (pitomac)	3	63
9	Pavle Zanchi	Zadar	17	posjednik	kirurgija	1	38
10	Gaetan Brizzi	Zadar	19	obrtnik	farmacija	3	29

stracije jednu pristojnu sobu u građanskoj bolnici, smještenu iznad bolničke kuhinje. U toj sobi stanovao je ravnatelj bolnice redovnik *Federik Agliardi*, pa su tek nakon duge borbe uspjele vlasti da ga prisile na selidbu.⁵⁸

Na početku školske godine obavijestio je *Dall' Oro* regenta o udžbenicima, koji mu služe kao podloga za predavanja iz anatomije, kirurgije i porodiljstva: »Izvršavajući ono, što propisuje pravilnik za naše škole u pogledu godišnjeg programa lekcija, koje treba da drži svaki profesor, mogu da vam, gospodine regente, javim ime autora, koji će mi služiti kao udžbenik u toku predavanja iz anatomije. Gospodin *Sabatier* bit će mi vodič, no razumije se, da ću tome dodati ilustracije, koje će mi pružiti gospoda *Caldani*, *Soemmering* i *Scarpa* svojim najnovijim otkrićima. Što se pak tiče temelja kirurgije najviše ću se služiti knjigom, koju je napisao gospodin *Monteggia*, ali ću za bolju naobrazbu mladića iskoristiti i djela gospode *Desaulta*, *Richtera* i *Bertrandija*. Konačno ću u porodiljstvu slijediti gospodina *Steina*, dodavši korisne podatke, koje će mi u tom pogledu pružiti gospoda *Baudelocque* i *Roederer*.«⁵⁸ Treba istaći, da su *Dall' Orov* uzori bili uglavnom vrlo dobro izabrani. Već nam je iz ranijeg izvještaja tog profesora poznato, da je okosnica njegovih predavanja iz anatomije bio *Sabatierov* »*Traité complet d'anatomie ou descriptions de toutes parties du corps humain*«, a kirurška se nastava oslanjala na djelo »*Istituzioni chirurgiche*«, koje je objavio *Giovanni Battista Monteggia* u Milanu 1802.–1805. Kao dopunska literatura za predavanja iz anatomije služila su *Dall' Oru* djela talijanskog liječnika i profesora u Bologni i Padovi *Marcantonija Caldanija* (»*Institutiones anatomicae*«, Venecija 1791), njemačkog liječnika i profesora u Kasselu, Mainz i Münchenu *Samuela Thomasa Soemmeringa* (»*Vom Baue des menschlichen Körpers*«, Frankfurt 1791–1796) i znamenitog anatoma, profesora u Paviji *Antonija Scarpe* (napóse valjda »*Tabulae neurologicae*«, Pavia 1794). Svi su ti liječnici god. 1811. bili još živi i upravo na vrhuncu svoje slave. Njihova navedena djela prevedena su prvih godina XIX. stoljeća na talijanski jezik i nema sumnje, da se *Dall' Oro* služio upravo tim talijanskim izdanjima. Može se još spomenuti, da je upravo *Scarpa*, koji se proslavio s nekoliko važnih anatomskih otkrića, bio *Dall' Orov* učitelj anatomije. Za dopunu predavanja iz kirurgije poslužili su zađarskom profesoru veliki francuski kirurg *Pierre Joseph Desault*, talijanski anatom i kirurg *Giovanni Ambrogio Bertrandi* i tada još živi njemački liječnik *August Gottlieb Richter*. Kirurška djela *P. J. Desaulta* sabrao je i objavio na francuskom jeziku *François Xavier Bichat*, pa je ta zbirka ubrzo bila prevedena i na talijanski jezik. Sigurno je, da se *Dall' Oro* služio talijanskim izdanjem »*Opere chirurgiche ossia esposizione della dottrina e della pratica di P. J. Desault*«, koje je izašlo u Firenci 1802. godine. *Bertrandijeve* »*Opere anatomiche e cerusiche*« izašle su u Torinu od 1786. do 1798. u 11 svezaka. Nešto je manje *Richterovo* djelo

⁵⁸ SPI, 1811, XII, rubr. 1 i 6.

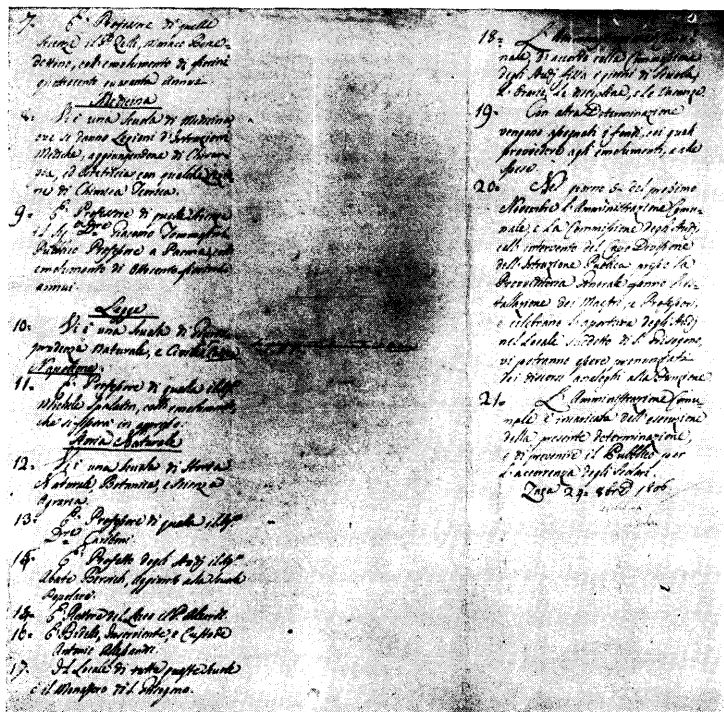
»Anfangsgründe der Wundarzneykunst«, štampano u Göttingenu u 7 svezaka, koji su postêpeno izlazili od god. 1782. do 1804. Već u prvom desetljeću XIX. stoljeća bila je i ta knjiga prevedena na talijanski. Za predavanja iz porodiljstva glavni *Dall' Oro* oslon bio je opstetrički udžbenik njemačkog profesora *Georga Johanna Steina* (1731–1803), koji je preveo na talijanski i dopunio svojim bilješkama ranije spomenuti *Monteggia* (»Arte ostetrica«, Venezia 1800). Kao dopunsku literaturu upotrebljavao je *Dall' Oro* talijanske prijevode znamenite *Baudelocqueove* knjige »L'art des accouchemens« (1781) i *Roedererovih* »Elementa artis obstetriciae« (1753). Vidimo, dakle, da je zadarski profesor vrlo cijenio njemačke i francuske medicinske autore, ali se služio samo onim djelima, koja su bila prevedena na talijanski jezik.

Protomedik *Orazio Pinelli* predavao je svaki dan od 8 do 9 sati ujutro patologiju i kliničku medicinu. Prema *Marmontovu* dekretu trebao je on predavati i sudsku medicinu, no taj je predmet prepustio svojem bratu, pa je umjesto toga ove školske godine predavao nauku o lijekovima. Njemu su kao podloga za predavanja služila djela francuskog kliničara *Pinela* (1755–1826), napose »Médicine clinique« (Paris 1802) i »Nosographie philosophique« (Paris 1803).⁵⁸

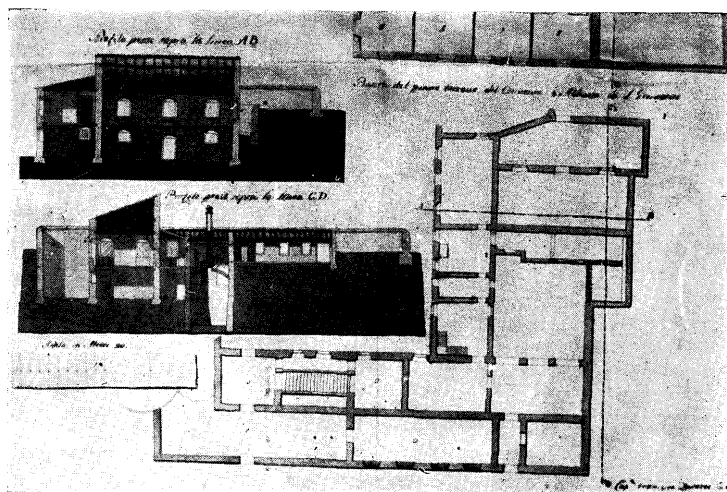
Novi profesor *Tomo Pinelli* držao je predavanja iz fiziologije svako jutro od 7 do 8 sati. Osim toga je – umjesto svojeg brata – predavao dva dana u tjednu sudsku medicinu. Poslao je 13. III. 1811. regentu *Cariboniju* podatke o svojem radu i namjerama: »Program nastave iz fiziologije i sudske medicine. Richerand i Tommasini služit će kao putokaz za moja posebna skripta o fiziologiji. Na temelju *Zacchie*, *Ludwiga*, *Toderea* i *Tortose* sastavio sam svoje rukopise, po kojima diktiram mladićima sudsku medicinu.«⁵⁸ Dakle, osnov predavanja iz fiziologije ostale su neuropatološki orijentirane *Tommasinijeve* »Lezioni critiche di fisiologia e patologia« (Parma 1802), ali osim tog omašnog niza pretežno filozofskih svezaka upotrebio je *Tomo Pinelli* i znatno bolje djelo francuskog liječnika *Anthelma Richeranda* »Traité élémentaire de physiologie« (Paris 1801). Za predavanja iz sudske medicine sastavio je zadarski profesor vlastiti udžbenik za koji je iskoristio, kako klasično djelo forenzičke medicine: »Quaestiones medico-legales«, koje je sastavio *Paolo Zacchia* još u XVII. stoljeću, tako i za ono vrijeme najmoderniji udžbenik *G. Tortose* »Istituzioni di medicina forense« (Vicenza 1809).

Profesor *Bignami* predavao je te školske godine svaki dan od 9 do 10 sati ujutro opću kemiju, a od 3 1/2 do 4 1/2 sati poslije podne farmaceutsku kemiju. Predavanja su se održavala u jednoj sobi građanske bolnice, a kemijski pokusi uglavnom u bolničkoj apoteci. Pri svojim predavanjima držao se *Lavoisierova* i *Fourcroyeva* udžbenika kemije. Zanimljivo je, da je *Bignami* još prije početka školske godine, 21. X. 1810., zamolio generalnog inspektora *Zellija* za dozvolu da predaje o fizikalnoj kemiji. U toj molbi navodi *Bignami*, da je preko školskih praznika proučavao probleme te važne granične znanosti, koja spaja kemiju i fiziku u nedjeljivu cjelinu. Vidimo, dakle, da je taj nastavnik





Sl. 2 – Odredba providura V. Dandola o osnutku zadarskog liceja s medicinskom školom od 24. X. 1806.



Sl. 3 – Plan i presjek zgrade zadarskog liceja. Izrez iz građevnog nacrtu ing. Frana Zavorec iz god. 1807. prema kojemu je samostan sv. Krševana adaptiran za licej.

vrlo savjesno, s ozbiljnim pripremama i velikim znanjem predavao svoje predmete na zadarskoj školi. Pomagao mu je te školske godine zadarski ljekarnik i kemičar *Mihajlo Berčić*, koji je ujedno bio desna ruka profesora prirodopisa *Caribonija*. Profesor *Cariboni* držao je svoja predavanja svaki dan od 2 1/2 do 3 1/2 sati poslije podne prema već ustaljenom nastavnom programu.⁵⁸

Mnogo posla imao je *Cariboni* kao regent škole. Budući da je još poboljšavao, zamjenjivao ga je povremeno profesor teologije *Benko Mihaljević* u vršenju regentske dužnosti. Tako su pod vodstvom tog profesora provedeni 6. travnja 1811. prvi diplomski ispiti s obranom teza, za koje su se prijavili asistenti farmaceut *Mihajlo Berčić*, student petog godišta medicine *Julije Pini* i još 4 studenta drugih tečajeva. Zapravo je *Pini* pohađao tek četvrtu godinu medicinski tečaj, ali su mu kod promjene nastavnog plana i produženja studija medicine od 4 na 5 godina priznali jednu godinu više. Profesori *O. Pinelli*, *Bignami* i *Dall' Oro* ispitali su i saslušali *Berčića* i *Pinija*. Te su na tajnoj sjednici jednoglasno izjavili vršiocu dužnosti regenta *Mihaljeviću*, da oba navedena kandidata zaslužuju akademske naslove.⁵⁹

Zadnjih dana travnja 1811. izvršio je regent *Cariboni* inspekciju svih tečajeva i podvrgnuo ispitu sve studente. Tom su se prilikom od studenata medicine istakli svojim znanjem i marljivošću *Pini*, *Fontana* i *Giļjanović*, zatim student kirurgije *Nikolić* i student farmacije *Brizzi*. Pitomac *Fontana* dobio je od protomedika *Pinellija* dozvolu, da zbog svojeg lošeg zdravstvenog stanja ne mora stanovati u konviktu. Studenti zadarskih Centralnih škola imali su dva puta tjedno tjelovježbu, a tipično je za ratne prilike da su – pod vodstvom vojnog instruktora *Župana* – dobivali i osnovnu vojničku pouku.⁶⁰

Regent *Cariboni* izvjestio je 25. svibnja 1811. pokrajinskog intendanta i vladu u Ljubljani o stanju Centralnih škola u Zadru i gimnazija i osnovnih škola u zadarskom distriktu. Izvještaj o Centralnim školama dijeli se na tri odsjeka: 1. o profesorima, 2. o studentima i 3. o nastavi. Najpohvalnije se *Cariboni* izjašnjava o gorljivosti profesora, njihovoj visokoj etičnosti i međusobnom skladnom pomaganju i dopunjavanju. Zadovoljan je i s ponašanjem i znanjem studenata, ali napominje, da je njihov broj – s obzirom na kapacitet škola – još uvijek

⁵⁸ Sačuvao se zapisnik te sjednice o diplomatskim ispitima, koji glasi: »Provincie Illiriche. Scuole Centrali di Zara. L'anno 1811, e del mese di Aprile. In seguito del pubblico esame sostenuto quest' oggi nella Sala delle nostre Scuole essendosi radunati in seduta segreta il Signori Professori Deputati, Esaminatori dei Giovani Aspiranti al Grado Accademico, Il Reggente ha proposto le seguenti questioni: Il Signor Michele Bersich di Zara aspirante al Grado Accademico nella qualità di Farmacista merita egli di ottenere la Patente relativa? Si: Pinelli, Bignami, Dall' Oro. No: nessuno. – Il Signor Giulio Pini di Scardona aspirante al Grado Accademico nella qualità di Medico merita egli di ottenere la Patente relativa? Si: Pinelli, Bignami, Dall' Oro. No: nessuno. (Sljede pitanja za ostale kandidate). – Raccolti i voti il Reggente dichiara che i Signori Bersich, Pecota, Begna, Calvi, Monti, e Pini hanno meritato la Patente richiesta ed incarica il Cancelliere di partecipare sull'istante si Giovani il risultato della prescritta seduta. – Michalevich ff. di Reggente, Armellini Cancelliere. « – SPI, 1811, XII, rubr. 6.

premalen i da bi ga trebalo znatno povećati. Područje, s kojeg dolaze studenti, ne prelazi Šibenik s jedne, a Pag s druge strane. Prema tome su Centralne škole zasad samo od regionalne važnosti, iako bi po zakonu trebale služiti potrebama cijele Dalmacije. Za nastavu veli *Cariboni* da se odvija točno po propisima.⁵⁸

U svojem izvještaju nije se *Cariboni*, međutim, osvrnuo na najvažniji problem Centralnih škola u prvoj i jedinoj godini njihova opstanka: na nedostatak financijskih sredstava. U Drž. arhivu u Zadru sačuvalo se mnogo spisa, iz kojih se vidi izvanredno kritično stanje zadarskog zavoda u ekonomskom pogledu. Ekonom *Goić* vapi, da su svi fondovi iscrpljeni i da škole mogu da rade samo tako, što se stalno zadužuju, ali da više ne mogu naći ni vjerovnika. Profesori mole zaostale plaće, prijete da ne će predavati, ako im država ne isplati novac, koji su zaslužili, no to su samo puke izjave, da se možda zastraše vlasti, jer većina profesora voli svoj zavod i ponosi se njegovim radom. Tako su profesori *Armellini* i *Dall' Oro* u veljači 1811. prepustili svoje plaće za dva mjeseca blagajni konvikta, da to posluži za uzdržavanje pitomaca. Najteži problem u ekonomskom pogledu bila je opskrba pitomaca konvikta. Njihov je jelovnik postao tako mršav, da su bez pomoći prijatelja u gradu jedva mogli živjeti. Provizor konvikta *Skakoc* moli inspektora *Zellija* za novčanu pomoć i pritom, u ožujku 1811., tužno zaključuje: »U nestašici drugih sredstava ne znam, što se može učiniti da se održi konvikt, jer činiti čuda niti sam sposoban, niti se u to mogu ufati«. Doista je *Zelli* u Ljubljani nastojao svim silama da pribavi nešto novaca za svoju nekadašnju školu, ali prilike su bile takve, da je i najupornijim zalaganjem postigao samo vrlo skromni financijski efekt. Bolno se sada osjećala odsutnost *Dandola*, koji je uvijek znao da osigura barem najpotrebnija sredstva za rad i razvoj škola.

U Tuilerijama u Parizu potpisao je *Napoleon* 15. travnja 1811. temeljni zakon o uređenju Ilirskih Pokrajina, kojim su zapravo šutke ukinute zadarske Centralne škole. Iz financijskih je razloga odlučeno, da u Ilirskim Pokrajinama bude samo jedno sveučilište, i to u Ljubljani. U članu 127 *Napoleonova* zakona nabrajaju se škole u Dalmaciji, a pritom se navodi, da se u Zadru nalazi samo gimnazija.⁶⁰

Vijest o tome izazvala je žalost i zaprepaštenje u Zadru, pa se gradonačelnik *Vergada* obratio na generalnog guvernera Ilirskih Pokrajina s molbom, da se ne ukidaju Centralne škole u Zadru, jer je Dalmaciji za njen dalji razvoj potrebno sveučilište ili barem neki viši tečajevi. Ta molba ostala je – kao i zalaganje *Zellijevo* – bez uspjeha, velikim dijelom i zato, što generalni guverner nije više bio *Marmont*. Upravu Ilirskih Pokrajina preuzeo je general *Bertrand*, koji se nije nimalo zanimao za sudbinu dalmatinskih škola. Blizio se slom *Napoleonova* carstva; najviši upravni organi imali su tada previše vojničkih briga. Zadnjih mjeseci školske godine 1810./11. znalo se sigurno, da su Centralne škole u Zadru ukinute, no nije se pravo znalo, kako će biti

⁶⁰ Zakon od 15. IV. 1811. o uređenju Ilirskih Pokrajina. – AFO, fasc. 1.

uređena buduća gimnazija i da li će na njoj postojati neki stručni tečajevi. Inspektor školstva *Zelli* obratio se 1. kolovoza 1811. pokrajinskom intendantu s pismom, u kojem među ostalim navodi: »Profesori Centralnih škola u Zadru završili su svoja predavanja te traže svoje plaće, da bi po običaju mogli otići na dopust. Među tim profesorima ima pet stranaca, koji će vjerojatno biti otpušteni s obzirom na to, da se taj zavod ukida«. U toku mjeseca kolovoza održani su na Centralnim školama završni ispiti. Profesorima još uvijek nisu isplatili njihove plaće, pa *Zelli* potkraj tog mjeseca ponovo moli pokrajinskog intendanta, da im isplati plaće i savjetuje ujedno profesorima da za vrijeme praznika potraže i osiguraju druga namještenja, jer će najvjerojatnije biti otpušteni. Pogotovu je sigurno, da će biti otkazana služba strancima. *Zelli* navodi u tom pismu: »Ma kakav bio plan, koji će se prihvatiti za smanjenje škola, čini se sigurno, da će biti ukinut zadarski zavod pod nazivom Centralnih škola«. ⁵⁸

Najviši domet u povijesti zadarske visoke škole i ujedno njena zadnja manifestacija bila je svečana podjela akademskih diploma na kraju školske godine 1810./11. Još u mjesecu travnju steklo je šest studenata kvalifikacije za dobivanje akademskog naslova. U mjesecu kolovozu steklo je takve kvalifikacije još šesnaest studenata, uglavnom pravnika. Od medicinara i farmaceuta stekao je u kolovozu pravo na diplomu samo ljekarnik *Gaetan Brizzi*. Diplome su svečano podijeljene 1. rujna 1811. u prisutnosti divizijskog komandanta generala *Colearta* i niz vojnih i građanskih odličnika. Profesor *Jurović* održao je prigodni govor, natrunjen tugom, jer je to bio labuđi pjev zadarske visoke škole. Upravitelj pokrajine nije sudjelovao na toj svečanosti, nego je poslao kao svojeg delegata *Nikolu Jakšića*, koji je također održao prigodni govor i zatim podijelio akademske patente dvadesetidvojici studenata, koji su s uspjehom dovršili svoje nauke dviju posljednjih godina. Liječničku diplomu dobio je *Julije Pini* iz Skradina. Na takvu diplomu imao je pravo i *Luka Castelli*, ali on nije podnio molbu za polaganje diplomskog ispita. Nitko nije dobio diplomu kirurgije. Akademski naslov iz ljekarništva dobili su *Mihajlo Berčić* i *Gaetan Brizzi*, obojica iz Zadra. Osim toga dobili su diplome još 14 pravnika, 3 mjernika, jedan inženjer arhitekt i jedan teolog. Neki od njih nisu polazili predavanja sve propisane godine, kao na pr. pravnik *Dominik Budrović*, ali s obzirom na to, što je to bila zadnja godina Centralnih škola, bilo im je izuzetno dopušteno, da prije zakonskog roka polažu diplomski ispit i steknu akademski naslov. Na kraju svečane podjele diploma zahvalio se *Dominik Budrović* lijepim govorom u ime svoje i svojih drugova. ⁵⁸

Nije se sačuvala originalna diploma prvog promoviranog liječnika u našoj zemlji, ali se tekst te diplome može rekonstruirati po službenom obrascu i podacima, koji su sačuvani u Drž. arhivu u Zadru. Diploma

je bila na francuskom jeziku. U hrvatskom prijevodu izgledala je ta diploma ovako:⁶¹

Grb

CENTRALNE ŠKOLE ILIRIJE

Mi potpisani regent i profesori Centralnih škola u Zadru dajemo na znanje i izjavljujemo svima, koji budu vidjeli ovu ispravu, da je gospodin Julije Pini iz općine skradinske, pokrajine Dalmacije, učenik naših škola, pošto je završio pohađanje tečajeva iz medicine i položio opće ispite te obranio predložene teze na javnoj sjednici od 6. travnja 1811., ocijenjen dostojnim akademskog čina liječnika, što mu mi najsvečanije podjeljujemo ovom ispravom, potvrđeno pečatom Centralnih škola. U vjeru čega:

U Zadru, 10. kolovoza 1811.

Regent Centralnih škola: A. Cariboni v. r.

Kancelar:

L. Armellini v. r.

Profesori:

Pinelli, Dall' Oro, Bignami v. r.

Ljubljana, 14. kolovoza 1811.

Videno i odobreno od generalnog inspektora javne nastave:

Zelli v. r.

i od Nas generalnog guvernera Ilirskih Pokrajina:

Bertrand v. r.

M. P.

Regent Centralnih škola *Cariboni* izvjestio je 17. rujna inspektora *Zellija* o svečanoj podjeli patenata i zamolio ujedno, da se imena diplomiranih studenata uvrste u službene novine te, da se tamo nešto

⁶¹ Originalni tekst diplome glasio je ovako: »Ecoles Centrales d' Illyrie. -- Nous soussignés, Régent et Professeurs des Ecoles Centrales de Zara faisons savoir et déclarons a tous ceux qui verront les presentes, que le Sieur Jules Pini, de la commune de Scardona, Province de Dalmatie, Elève de nos Ecoles, ayant accomplis les cours des Etudes de la Médecine et subi les Examens généraux, et soutenu les Thèses proposées dans la Séance publique du 6. Avril 1811 et jugé digne du grade academique de médecin que nous lui conférons solennellement par les presentes munies du Sceau des Ecoles Centrales. En foi de quoi: A Zara, le 10 Aout 1811. -- Le Régent des Ecoles Centrales de Zara: A. Cariboni. -- Le Chancelier: Armellini. Professeurs: Pinelli, Dall' Oro, Bignami. -- Laybach, le 14 Aout 1811. Vu et approuvé par l' Inspecteur général de l' Instruction publique: Zelli. -- Et par Nous le Gouverneur général des Provinces Illyriennes: Bertrand«.

napomene o značenju njihova akademskog čina. *Cariboni* traži ujedno objašnjenje, da li navedeni akademski činovi daju mladićima pravo na naslov doktora, kao što to daju akademski činovi, koji se dobivaju u Italiji.⁵⁸

Kvalifikacije stečene na zadarskoj školi priznavali su ne samo francuski, nego i kasnije austrijski upravni organi u Dalmaciji. Tako je dr. *Luka Castelli* izabran za općinskog fizika u Splitu, a nakon 1817. otišao je na Hvar, gdje je također vršio dužnost fizika. Zanimljivo je, da su mu njegovi bivši profesori *O. Pinelli* i *I. Skakoc* pomagali pri dobivanju tih namještenja. Nakon *Častellijeva* izbora za hrvatskog fizika napisao je *Pinelli* pismo svojem prijatelju *Ivanu Machiedu*, tada jednom od najutjecajnijih članova hvarske općine, u kojem između ostaloga veli: »Mnogo zahvaljujem na iskazanoj dobroti i usudujem se tvrditi da ne ćete imati razloga da požalite izbor. Gosp. dr. *Castelli* je vrlo darovit mladić, koji s teoretskim znanjem svojeg umijeća spaja i dobro poznavanje najvažnijeg dijela medicine, t. j. klinike«. *Castelli* se nije dugo zadržao na Hvaru, jer mu njegovi zaštitnici pribaviše položaj okružnog liječnika u Zadru i zatim u Splitu. Kao zadarski okružni fizik objavio je god. 1822. upute na hrvatskom jeziku o prepoznavanju bjeloneće pasa i pružanju prve pomoći ujedenim osobama.⁶² Dr. *Julije Pini* vratio se u svoj Skradin, gdje je postao općinski fizik.⁶³ Farmaceut dr. *Mihajlo Berčić* radio je – kad mu je prestala asistenska služba na Centralnim školama – u zadarskoj ljekarnici »*Alle due fortune*«, koju je 1806. otvorio ljekarnik *Antonio Alesani*, izvrstan kemičar i jedan od tada najboljih farmaceuta u Dalmaciji. *Berčić* je 1816. tražio od vlasti dozvolu, da osnuje novu, četvrtu apoteku u Zadru, ali mu je ta molba odbijena. Osamostalio se tek god. 1821. kad je otkupio od *Alesanija* njegovu apoteku.⁶⁴ Drugi farmaceut, koji je dovršio studij u zadarskoj školi, dr. *Gaetan Brizzi*, bio je također neko vrijeme pomoćnik u *Alesanijevoj* apoteci, no već 1812. namješten je kao stalni ljekarnik vojne bolnice u Zadru.⁶⁵

Zadarske Centralne škole formalno su ukinute dekretom generalnog guvernera *Bertranda* o uređenju školstva u Iliriji. Taj je dekret izdan u Ljubljani 12. prosinca 1811., a objavljen je 4. siječnja 1812. u službenim novinama. *Bertrand* je – »uzevši u obzir, da treba smanjiti rashode, i to prema važnosti pojedinih škola i broju njihovih učenika« – odredio, da samo u Ljubljani ostaju akademija, licej i stručne škole, a u

⁶² Podaci o *Castellijevim* službama nalaze se u arhivima obitelji Machiedo i Kсандrić u Hvaru i u štampanim austrijskim almanasima i shematizmima pokrajine Dalmacije od 1815. do 1828. – Vidi o njemu i *M. Škarica*, *Zadarski liječnici*. Radovi Instituta JAZU, u Zadru, knj. 2, Zadar 1955, str. 152.

⁶³ Vidi na pr. *Schematismo provinciale della Dalmazia per l'anno 1828*, Zara 1828.

⁶⁴ Za *M. Berčića* ističe se u službenom izvještaju iz god. 1813. da je unatoč mladosti vrlo sposoban i da se s mnogo uspjeha bavi kemijom i botanikom (SPI, 1813, sv. II, br. 346). Podatke o njegovu daljem životu i radu donosi *J. Crljenko*, *Bilješke o starim zadarskim ljekarnama*, *Zadarska revija*, 5/1956, 214–216.

⁶⁵ SPI, 1812, sv. XVII; 1813, sv. II, br. 346.

ostalim važnijim mjestima mogu biti samo koledži, koji odgovaraju po svojoj organizaciji ranijim gimnazijama. Tako se i u Zadru ima urediti koledž, na kojem će biti profesori retorike, humanistike, gramatike, francuskog jezika i matematike.⁶⁶

Zadarskim profesorima viših tečajeva javljeno je, da s novom školskom godinom prestaje njihova služba, no oni to ne mogu pravo vjerovati. *Cariboni* piše 6. siječnja 1812. inspektoru *Zelliju*: »Danas započinje nastava na zadarskom koledžu, koji odgovara bivšoj gimnaziji, a mi još ne znamo svoju sudbinu: hoće li se ili ne će ponovo otvoriti Centralne škole.« »Teško je« – veli *Cariboni* – »to stanje neizvjesnosti. Neki su profesori primili plaću sve do listopada prošle godine, no većina je iz nepoznatih razloga ostala bez plaće, iako bi u tom pogledu svi profesori morali biti jednaki.« Ponovo piše *Cariboni* sredinom veljače tužno pismo inspektoru za nastavu. Sada se više ne nada u mogućnost oživljavanja Centralnih škola, nego samo moli novčanu pomoć za profesore, koji su ostali bez namještenja.⁵⁸

Zanimljivo je, da je i nakon ukinuća Centralnih škola nekoliko neregularnih studenata pokušalo iskoristiti privilegij tih škola da izdaju akademske diplome. Tako se, na primjer, prior građanskog hospitala u Zadru obratio 6. prosinca 1811. na glavnog inspektora javnog školstva s molbom, da se podijeli akademski naslov kirurga bolničkom redovniku *Ivanu Opizziju*. Navodi se u toj molbi, da je *Opizzi* studirao medicinu u Italiji, ali da je redovničkom disciplinom bio prisiljen da dođe u Zadar, prije nego je završio svoj studij. On se nadao, da će moći steći diplomu u zadarskoj školi, pa je doista uz naporan rad u bolnici redovno pohađao i predavanja kirurškog tečaja na Centralnim školama. Budući da su Centralne škole u Zadru ukinute, moli se posebna milost, da *Opizzi* ipak bude promoviran. Profesori *Dall' Oro* i *Bignami* dali su mu izvrsne svjedožbe. U Drž. arhivu u Zadru nije se sačuvalo rješenje u vezi s tom molbom, ali se može sa sigurnošću reći, da je ona odbijena, jer se u službenom izvještaju o zdravstvenom osoblju u Dalmaciji god. 1813. navodi, da redovnik *Ivan Opizzi* radi u građanskoj bolnici bez dozvole i bez stručne kvalifikacije.⁵⁸

Iz Splita se 19. siječnja 1812. obratio na guvernera Ilirskih Pokrajina magister *Bagneri*, vojni ljekarnik i šef farmaceutske službe za Split i Hvar, s molbom, da mu se omogući stjecanje titule doktora medicine u Zadru. *Bagneri* navodi u svojoj molbi, da je on izložio guverneru, za vrijeme njegove posjete Splitu, svoju želju, da se bavi ljekarništvom, i da ga je zamolio, da mu posebnim dekretom omogući polaganje ispita u Zadru, gdje se prošle godine nalazila škola, smatrana sveučilištem, na kojoj je *Bagneri* svršio tečaj za liječnika. Guverner mu je obećao, da će riješiti njegovu molbu po povratku u Ljubljano, stoga se on ponovo obraća na guvernera s pismenom molbom, da mu dozvoli polaganje doktorskih ispita u Zadru, gdje se još nalaze profesori pod čijim je vodstvom učio medicinu. *Bagneri* navodi, da bi on rado polagao ispite u

⁶⁶ *Télégraphie officiel*, 4. I. 1812. – Vidi o tome i *Pisani*, cit. dj., str. 369.

Padovi, ali da mu to ne dozvoljavaju materijalna sredstva. I tu je molbu generalni guverner odbio, i to s obrazloženjem, da su Centralne škole ukinute i da je time konačno prestalo njihovo pravo podjeljivanja akademskih naslova.⁶⁷

U prosincu 1813. ulaze u Dalmaciju hrvatske čete i zauzimaju tu pokrajinu u ime Austrije. Tako prestaje francuska epizoda dalmatinske povijesti. U uvodu ove radnje istaknuto je, kako je veliko značenje imala razmjerno kratkotrajna francuska uprava za razvoj zdravstvene službe i školstva u Dalmaciji.

Svi profesori medicinskih predmeta ostali su i nakon raspuštanja zadarske visoke škole u javnoj službi u Dalmaciji. Braća *Pinelli* ostala su u Zadru: *Orazio* kao primarni liječnik građanske bolnice, a Tomo kao općinski fizik i sekundarni bolnički liječnik. *Bignami* se obratio na nekoliko medicinskih škola u Italiji i Francuskoj s molbama za namještenje, ali bez uspjeha. Prihvatio je stoga ponudu da postane okružni fizik u Splitu i preselio se u taj grad, gdje se istakao svojim liječničkim radom. On je izvršio i prvu kemijsku analizu splitskog mineralnog vrela.⁶⁸ Profesor *Cariboni* postao je općinski liječnik u Pagu i posvetio se uglavnom proučavanju faune Jadranskog mora.⁶⁹ Profesor *Dall' Oro* molio je nekoliko puta god. 1812. i 1813. novčanu pomoć, da bi se mogao vratiti u Italiju. Jednom je čak i dobio takvu pomoć, ali ostao je ipak do kraja života u Zadru. U velikoj je mjeri i njegova zasluga, da su austrijske vlasti osnovala u Zadru primaljsku školu. *Dall' Oro* je bio prvi profesor te škole, pa se tako može smatrati ta korisna i važna zdravstvena i školska ustanova na neki način nastavkom medicinskih tečajeva zadarskog liceja.⁷⁰

Iz Instituta za povijest prirodnih,
matematičkih i medicinskih nauka.
(Direktor: prof. dr. M. D. Grmek)

Primljeno na sjednici Odjela za medicinske nauke 17. VI. 1959.

Résumé

L' ÉCOLE DE MÉDECINE DE ZADAR (1806-1811)

M. D. Grmek

Dans l'introduction, l'auteur expose la situation de la santé publique et de l'enseignement en Dalmatie du temps de la domination vénitienne. La période d'administration française (1806-1813) a une importance

⁶⁷ SPI, 1812. sv. IV, br. 757.

⁶⁸ Vidi SPI, 1813, sv. II, br. 346; Almanacco provinciale della Dalmazia per l'anno 1817, Zara 1817; N. Cattani, Sopra le acque minerali zolfo-saline, fredde di Spalato, Venezia 1836.

⁶⁹ Vidi na pr. Schematismo provinciale della Dalmazia per l'anno 1828, Zara 1828. - *Caribonijeva* prirodoslovna istraživanja s priznanjem spominje S. Brusina u članku: Cenno sugli studi naturali in Dalmazia, objavljenom u L. Machek, Manuale del Regno di Dalmazia, vol. I, Zara 1875.

⁷⁰ Spomenica prigodom stogodišnjice rada Babičke škole u Zadru, Zadar 1951.

capitale pour la compréhension de l'histoire de la médecine en Dalmatie. Grâce au Provéditeur Général Vincenzo Dandolo, des mesures sanitaires furent prises qui donnèrent en vérité naissance aux services de la santé publique dans le sens moderne du terme et qui, plus tard, se reflétèrent très utilement dans le développement de cette Province. Parallèlement au service sanitaire, l'enseignement fut réformé. A ce moment-là, les Ecoles de médecine de Zadar, Trogir et Šibenik furent ouvertes mais, malheureusement, elles ne subsistèrent pas très longtemps.

La plus importante d'entre elles était à Zadar où, en 1806, fut instauré un Lycée avec les cours de la médecine générale, de la chirurgie et de la pharmacie. En se basant principalement sur des documents non encore publiés, l'auteur retrace l'histoire détaillée de cette Ecole. Son programme d'études a changé tous les ans pour atteindre l'apogée en 1810/11, date à laquelle elle fut organisée sur le modèle des Ecoles centrales françaises. Les professeurs de l'Ecole de Zadar étaient d'une part des spécialistes italiens (comme, par exemple, les médecins Giuseppe Dall' Oro, Ambrogio Cariboni et Carlo Bignami), et d'autre part des savants dalmates (parmi eux les médecins Orazio et Tomo Pinelli, deux frères de Zadar, se sont distingués). On y trouvait aussi des professeurs ayant acquis eux-mêmes leurs connaissances à l'Ecole de Zadar, par exemple le physicien Ivan Mischiato et le pharmacien Mihajlo Berčić. Les enseignements cliniques et les démonstrations anatomiques avaient lieu à l'Hôpital municipal de Zadar et les leçons théoriques ont été données dans l'ancien bâtiment du monastère de S. Grisogono. On en a conservé les programmes détaillés. Les textes des examens annuels, écrits par certains élèves, sont particulièrement instructifs car ils révèlent l'orientation scientifique de l'Ecole de Zadar.

Pour des raisons politiques et économiques, l'enseignement de la médecine fut supprimé à Zadar en 1811. Seuls deux médecins et deux pharmaciens ont réussi à y terminer leurs études. Au cours de l'année scolaire 1810/11, le médecin Julije Pini de Skradin et les pharmaciens Mihajlo Berčić et Gaetan Brizzi, tous deux de Zadar, en sortirent diplômés.

Ainsi, l'Ecole de Zadar fut la première Faculté de médecine sur le territoire actuel de la Yougoslavie.

O MOGUĆNOSTIMA PRIMJENE ELEKTROSTIMULACIJE U INZULINSKOJ HIPOGLIKEMIJI

UVOD

Meduna (1) je godine 1934. u liječenje shizofrenih psihoza uveo konvulzije izazvane kardiazolom. *Sakel* (2) je godinu dana kasnije uveo terapiju inzulinskim komama, a *Cerletti* (3) godine 1937. konvulzije izazvane električnom stimulacijom. Tako su u razdoblju od četiri godine uvedene u terapiju duševnih bolesti tri različite terapeutske metode. Dosada su u literaturi iznesena brojna klinička i eksperimentalna zapažanja o njihovoj upotrebi. O mehanizmima njihova djelovanja postoje različita mišljenja. Ta su se mišljenja u početku zasnivala na kliničkim zapažanjima, a kasnije i na eksperimentalnim ispitivanjima. Danas je još uvijek nejasno djelovanje inzulina i elektrošoka (ELŠ) na duševnu bolest. To je uvjetovano i time, što su još u mnogome nepoznate patofiziološke osnove duševnih bolesti.

U novije se vrijeme poklanja više važnosti simultanoj upotrebi inzulina i ELŠ-a u liječenju duševnih bolesti. Osim toga, ističe se i mogućnost primjene elektrostimulacije u sprečavanju nekih komplikacija, koje se javljaju u inzulinskoj komi. Simultana upotreba elektrostimulacije i inzulinske hipoglikemije omogućuje i bolje razumijevanje terapeutskog djelovanja inzulina i ELŠ-a, a pruža i bolje mogućnosti za razumijevanje patofizioloških procesa duševnih bolesti. Ponukani dosadašnjim kliničkim i eksperimentalnim ispitivanjima, nastojali smo u eksperimentima na životinjama ispitati djelovanje raznih elektrostimulativnih metoda na inzulinsku hipoglikemiju. Svrha je ovog ispitivanja, da se utvrdi praktična vrijednost upotrebe elektrostimulativnih metoda za uklanjanje nekih komplikacija, koje se javljaju u inzulinskoj hipoglikemiji.

Razumijevanje djelovanja tih metoda nije moguće bez poznavanja patofiziologije inzulinske hipoglikemije. Zbog toga smo posvetili osobitu pažnju patofiziologiji inzulinske kome.

U ovom smo radu obuhvatili:

1. Historijski osvrt na razvitak elektrostimulativnih metoda u liječenju duševnih bolesti;
2. Patofiziologiju inzulinske hipoglikemije:
 - a) promjene elektro-encefalograma (EEG-a) u inzulinskoj hipoglikemiji,
 - b) spontani epileptički napadi i njihov utjecaj na tok inzulinske hipoglikemije;
3. Primjenu elektrostimulativnih metoda u inzulinskoj hipoglikemiji: transcerebralna električna stimulacija, transcerebralna električna stimulacija uz prethodno davanje Largaktila (L-a), periferna električna stimulacija. Djelovanje malih količina šećera na inzulinsku hipoglikemiju;
4. Mehanizam djelovanja transcerebralne električne stimulacije na buđenje iz inzulinske kome, i
5. Indikacije primjene elektrostimulativnih metoda u inzulinskoj hipoglikemiji.

HISTORIJSKI OSVRT NA RAZVITAK ELEKTROSTIMULATIVNIH METODA U LIJEČENJU DUŠEVNIH BOLESTI

Dugo vremena prije primjene ELŠ-a ispitivalo se djelovanje električne struje na životinjski i ljudski organizam. Prvi je *Araya* (4) godine 1882. izvršio ta ispitivanja tako, da je djelovao faradskom strujom na mozak životinje i čovjeka, pa je našao promjene u ponašanju, mišićne fenomene i neurovegetativne manifestacije. *Arsène d'Arsonval* (5) je 1890. pomoću jače struje izazivao djelomičnu narkozu, a *Leduc* (6) je 1902. u eksperimentima na kunićima i ljudima prvi izazivao električnom strujom epileptičke napade i poremećenja svijesti različitog trajanja i karaktera. Oslanjajući se na *Spielmayerove* tvrdnje, da se kod epileptičkih napada nalaze oštećenja u Amonovu rogu, *Cerletti*, da bi to ispitao, provocirao je epileptičke napade raznim tvarima i električnom strujom. Pomoću električne struje različitog intenziteta izazivao je kod jedne te iste životinje seriju epileptičkih napada, a da nije dolazilo do oštećenja mozga. On je godine 1938. primijenio epileptičke napade izazvane električnom strujom za liječenje duševnih bolesnika. Upotreba te metode u liječenju duševnih bolesti omogućila je i studiranje djelotvornosti električne struje i epileptičkih konvulzija na ljudski organizam. *Frostig* i sur. (7) su u eksperimentima na životinjama, a kasnije i u terapiji duševnih bolesti upotrebili elektronarkozu. Za tu metodu liječenja uvedeni su razni nazivi: elektrocoma, prolongirani električni šok, elektronarkošok, narkošok i drugi. Razni autori upotrebljavali su za liječenje razne modifikacije te metode. Tako su *Paterson* i *Milligan* (8) upotrebljavali isti postupak kao *Frostig* i sur., samo što je u početku intenzitet struje bio manji. Nasuprot tome *Tietz* i sur. (9) postepeno su dizali jačinu struje 100–200 mA u trajanju od nekoliko

sekunda. Struja se može po raznim metodama povisivati i smanjivati postepeno ili naglo, a trajanje je narkoze različito dugo.

Niz autora ispitivalo je kliničke pojave izazvane elektronarkozom. Tako su *Mancini* i *Rossi* (10) ispitivali kliničke simptome na psima, ako su životinje stavili jedan sat pod djelovanje elektronarkoze. Njihova su ispitivanja pokazala, da se tom metodom izazivaju u organizmu slične neurovegetativne reakcije kao kod ELŠ-a, pa zbog toga smatraju, da je naziv prolongirani šok ispravniji od izraza elektronarkoza. *Durand* (11) je u novije vrijeme opisao razne modifikacije te metode liječenja duševnih bolesti.

Prvi je *Georgi* (12) godine 1937. upotrebio simultano terapiju inzulinom i ELŠ-om. On je ustanovio, da se kod upotrebe kardiazola u inzulinskoj hipoglikemiji bolesnik rješava straha pred napadom. Smatra, da je prikladno davati ELŠ na kraju prvog i u početku drugog sata hipoglikemije. *Kalinowsky* i *Horwitz* (13), *Braunmühl* (14) započinjali su simultanom terapijom ELŠ-a i inzulina, pošto je bolesnik dobio određen broj koma. Oni su ELŠ davali u završnom stadiju hipoglikemije, kada je trebalo bolesnika buditi iz kome. *Müller* (15) je davao ELŠ, kada je bolesnik bio u laganoj somnolenciji. *Kalinowsky* i *Horwitz* upotrebljavali su to kombinirano liječenje 2 do 3 puta tjedno, a u pojedinim slučajevima izazivali seriju konvulzivnih napada. *Sargant* i *Slater* (16) i drugi opisuju poboljšanje psihičkih stanja kod raznih psihoza tom metodom liječenja.

Razne elektrostimulativne metode počele su se upotrebljavati u inzulinskoj hipoglikemiji ne samo u terapeutske svrhe, nego i radi smirivanja nekih komplikacija u toku inzulinske hipoglikemije. Činjenica, da se bolesnik budi iz hipoglikemije nekoliko minuta nakon spontanog epileptičkog napada, navela je neke autore na misao, da umjetno provociraju konvulzivne napade radi prekida inzulinske hipoglikemije. *Riboli* (17) je sam i sa suradnicima prvi ustanovio, da se elektrostimulacija može korisno upotrebiti u sprečavanju nekih komplikacija inzulinske kome. Tako ističe vrijednost upotrebe te metode u slučajevima otežanog buđenja sondom, zakašnjelog buđenja i kod prekidanja prolongirane inzulinske kome. *Gellhorn* i *Kessler* (18) eksperimentirali su na životinjama tako, da su životinjama prethodno izvadili nadbubrežne žlijezde, i u hipoglikemiji provodili elektrostimulaciju, pa su i pored nepromjenjene glikemije nalazili buđenje životinje iz kome. Oni su našli i promjene na EEG-u tako, da je postojalo iščezavanje delta-potencijala i uspostavljanje normalne električne aktivnosti. *Kurteš* (19) je upotrebio ELŠ u prekidanju protrahirane inzulinske kome i smatra, da se tom metodom bolesnik može uspješno probuditi iz inzulinske kome i onda, kada to nije moguće učiniti drugim sredstvima. *Hoffman* i *Wunsch* (20) upotrebili su s uspjehom nekonvulzivnu električnu stimulaciju u prekidanju inzulinske kome, a *Clovers* i *Niswander* (21) u više slučajeva prolongirane inzulinske kome. *Montagu* (22) je upotrebio supkonvulzivnu transcerebralnu elektrostimulaciju u trajanju od pet minuta za buđenje bolesnika iz inzulinske

hipoglikemije. *Coda* (23) je upotrebljavao elektrostimulaciju za prekidanje inzulinske kome, pa je smatrao, da se tim postupkom smanjuju teške komplikacije i da je terapijska vrijednost inzulina veća.

Gardes i Schnetzler (24) ističu također vrijednost te metode u prekidanju inzulinske kome. Tu su metodu upotrebljavali onda, kada je bilo otežano buđenje bolesnika iz inzulinske kome drugim postupcima, kao i u slučajevima zakašnjelog buđenja. *Charles H. Jones i sur.* (25) upotrebljavali su perifernu električnu stimulaciju za buđenje iz inzulinske kome, pa smatraju, da se ta metoda može korisno upotrebiti i kod drugih koma i nekih duševnih bolesti s poremećenjima svijesti.

Neki su autori upotrebljavali transcerebralnu električnu stimulaciju za buđenje iz barbiturne kome, tako da se ta metoda pokazala korisnom i u onim slučajevima, kada su zatajila druga sredstva. Tako je *Robie* (26) ustanovio, da su se duševni bolesnici budili iz anestezije izazvane pentotalom, ako se upotrebila elektronarkoza. On je upotrebljavao elektrostimulaciju kod otrovanja barbituratima i za buđenje bolesnika iz anestezije nakon operacije. *Hawkins i sur.* (27) ispitivali su djelovanje elektrostimulacije kod većeg broja bolesnika u barbiturnoj komi, pa su našli povoljne efekte i preporučili tu metodu za praktičnu primjenu u terapiji barbiturne kome.

Meadows i Warren (28) upotrebljavali su elektrostimulaciju kod produžene apneje nakon ELŠ-a.

METODA ISPITIVANJA

Eksperimente smo izvodili na psima. Psi su bili različite dobi, tjelesne težine, rase, a prije eksperimenta živjeli su neko vrijeme u istim uvjetima. Prije eksperimentiranja određivali smo tjelesnu težinu, vrijednost šećera u krvi (ŠUK-a), kalija (K) i natrija (N). Određivanje ŠUK-a vršili smo metodom Hagedorn-Jensenovom, K Rappaportovom metodom, Na Kramer-Gittlmannovom metodom. Ujutro natašte davali smo psima određenu količinu inzulina. Pratili smo i protokolirali kliničko ponašanje životinja, ispitivali vrijednost ŠUK-a, K i Na. Osobito pažnju posvetili smo ispitivanju odnosa između vrijednosti ŠUK-a, K i Na i kliničkog ponašanja životinje. Promatrali smo promjene EEG-a u raznim stadijama inzulinske hipoglikemije. Smatrali smo, da je studiranje tih odnosa važno za razumijevanje patofiziologije inzulinske hipoglikemije i promjena, koje nastaju pod djelovanjem elektrostimulativnih metoda. EEG pasa u odnosu na druge životinje relativno je malo studiran. Voluminozna masa mišića glave predstavlja smetnje za rad. Mi smo snimali EEG tako, da smo elektrode stavljali na kožu glave, koju smo fiksirali, i što je moguće više smirivali životinju. Snimali smo bipolarnim elektrodama, smještenim frontalno i parijetotemporalno.

Osobitu pažnju posvetili smo patofiziologiji produžene inzulinske kome u vezi s terapijom elektrostimulativnim metodama. U nekim smo slučajevima promatrali EEG duže vrijeme nakon prekidanja produžene kome.

Promatrali smo pojavu spontanih epileptičkih napada u hipoglikemiji. Interesirao nas je karakter epileptičkih napada, vrijeme javljanja, učestalost i utjecaj na dalji tok hipoglikemije. Ispitivali smo odnos promjene stepena budnosti, glikemije K i Na i EEG-a prije i poslije napada.

Ispitivali smo djelovanje elektrostimulativnih metoda na inzulinsku hipoglikemiju. Radi toga smo upotrebljavali transcerebralnu električnu stimulaciju u obliku ELŠ-a i perifernu stimulaciju. Transcerebralnu stimulaciju izvodili smo do toničkog i konvulzivnog efekta. Stimulaciju smo izvodili Siemensovim konvulzatorom bitemporalno postavljenim elektrodama jačinom struje od 200-400 mA u trajanju od 0,5 sekunda. Da bi se postigao tonički efekat, primjenjivali smo struju slabije jakosti. Perifernu elektrostimulaciju vršili smo na taj način, da smo platinske elektrode stavljali životinji čvrsto na natkoljenice i provodili struju jačine od 0 do 90 kroz 15 minuta. Jačinu struje postepeno smo povišivali. Čitavo to vrijeme pratili smo kliničko ponašanje životinja, vegetativne pojave, motorne reakcije i epileptičke napade. Dubinu hipoglikemije određivali smo na temelju kliničkog ponašanja, sposobnosti reagiranja, kornealnih refleksa nalaza ŠUK-a i EEG-a. Promatrali smo promjene stepena budnosti, koje su nastajale poslije elektrostimulacije. Promjene budnosti označivali smo kao potpuno buđenje (++), djelomično (+) i bez efekta (—). Potpuno buđenje smatrali smo onda, kada se životinja iz kome budila tako, da je postala življa i aktivnija s izdašnim reakcijama, kretala se, pokazivala interes za hranu. Kod djelomičnog su buđenja opisane promjene bile umjerenije i po intenzitetu i po trajanju. Bez efekta smo označivali one slučajeve, koji nisu pokazivali vidljive kliničke promjene. Ispitivali smo odnos promjena stepena budnosti glikemije K, Na i EEG-a prije i poslije elektrostimulacije. EEG smo ispitivali neposredno i dulje vrijeme poslije elektrostimulacije.

U seriji eksperimenata dali smo psima, koji su se nalazili u hipoglikemiji, 25 mg L-a intravenozno, a 20 do 30 minuta kasnije primijenili smo transcerebralnu električnu stimulaciju s kloničkim i toničkim efektom. Te smo eksperimente izvršili radi ispitivanja mehanizama, koji sudjeluju u akciji buđenja iz kome nakon elektrošoka, a oslanjajući se na mišljenja nekih autora, da L djeluje na one formacije mozga, koje sudjeluju u održavanju svijesti. I u tim eksperimentima upoređivali smo prije elektrostimulacije promjene budnosti ŠUK, i Na i EEG.

U nekoliko eksperimenata ispitivali smo utjecaj na hipoglikemiju malih količina visoke koncentracije šećera, koje smo davali frakcionirano. Tu seriju ispitivanja vršili smo zbog toga, da bismo ustanovili, od kakve su važnosti promjene glikemije, nakon elektrostimulacije za

buđenje iz inzulinske kome. Pokuse smo izvodili na taj način, da smo životinjama u hipoglikemiji davali u dva do tri navrata u razmaku od 20 minuta po 20 ccm 25%-tne otopine šećera intravenozno. Prije i poslije pratili smo kliničko ponašanje životinje, vrijednost ŠUK-a, K i Na i EEG-a.

PATOFIZIOLOGIJA INZULINSKE KOME

Mozak je jedini organ, koji svoju energiju crpe isključivo iz sagorijevanja ugljikohidrata. Efekti inzulinskog djelovanja na centralni nervni sistem nastaju u biti zbog akutnog lišavanja centralnog nervnog sistema njegova jedinog energetskog izvora, t. j. glukoze u krvi.

Centralno mjesto u problemu patofiziologije inzulinske kome zauzima metabolizam ugljikohidrata. Poznato je, da se razgradnja glukoze odvija pod anaerobnim i aerobnim uvjetima. Pod aerobnim uvjetima mozak aktivno razgrađuje glukozu do mliječne kiseline, koja se oksidacijom dalje raspada u vodu i ugljični dioksid. Iako je razgradnja glukoze moguća i pod anaerobnim uvjetima, ipak su ta dva procesa s gledišta energetske ekonomike posve različita. Iskorišćivanje glukoze pod aerobnim uvjetima nekoliko je puta veće, nego pod anaerobnim. Energija, koja se za odvijanje bioloških procesa dobiva anoksidativnim putem, nekoliko je puta manja, nego kod kompletne oksidacije. Kompletna oksidacija daje po molekuli razgrađene glukoze 690 kalorija i 32 jedinice energetski bogatog fosfata, a anaerobna glikoliza daje samo 54 kalorije i 2 jedinice fosfata. Anaerobna glikoliza služi kao put, kojim se energija deponira u obliku energetskih bogatih fosfata (adenozinofosfat, fosfokreatin) i koja se u slučaju potrebe može staviti organizmu na raspolaganje. Vjerojatno je, da se nešto glukoze razgrađuje anaerobnim putem i u potpuno oksigeniranim uvjetima barem u pojedinim dijelovima mozga, koji su manje opskrbljeni krvlju.

Postoji i mogućnost, da glikoliza služi u regulaciji pH u krvi. Kod hipoksije dolazi do glikolitički povećanog stvaranja kiselih spojeva, a kao posljedica toga do vazodilatacije. U toku hipoglikemije javlja se u moždanom tkivu opadanje koncentracije adenozin-trifosfata i fosfokreatina (Tabela 1).

Tabela 1. – Koncentracije glikogena, ATP, PK u mozgu (prema Olsonu i Kleinu iz Himwicha)

Stanje	Mozak			Plazma
	glikogen	ATP	PK	
Kontrola	6,0	2,3	2,4	12,0
Koma	2,9	0,0	1,2	0,6

U intermedijalni metabolizam ugljikohidrata zahvaćaju i tri enzimatska sistema: koci-maza (oksidoreduktivni sistem), adenilni sistem (fosforizacija) i kokarboksilaza, odnosno tijamin-difosfat (dekarboksilacija). Ovaj posljednji sistem učestvuje u izgradnji piruvične kiseline. Zbog velike zavisnosti živčanih funkcija o prisustvu glukoze u krvi razvijani su kod viših životinja i čovjeka opsežni mehanizmi, koji služe održavanju konstantnosti razine glukoze u krvi.

Osim jetre, kao centralnog metaboličnog organa, razinu glukoze u krvi reguliraju tri endokrina organa: hipofiza, pankreas i suprarenalne žlijezde. Osnovna važnost inzulina leži u tome, što je on jedini hormon, koji može utjecati na stepen iskorišćivanja glukoze u tkivima podržavanjem ravnoteže, sinteze i razgradnje glukogena u jetri. Jetra sama regulira visinu glukoze u krvi, pa kod povišenja koncentracije glukoze u krvi ne dolazi dalje do mobilizacije jetrenog glikogena, tzv. homeostatskog mehanizma jetre. Pod utjecanjem inzulina povećava se deponiranje glikogena u jetri, inhibira glukoneogeneza, pa dolazi do iščekavanja glukoze u krvi. Neki smatraju, da zadaća inzulina nije da direktno utječe na mobilizaciju glikogena, već da inzulin snizuje prag jetrene regulacije, pa se glikogen mobilizira i kod nižih vrijednosti šećera u krvi.

Od hormona prednjeg režnja hipofize utječe na metabolizam glukoze naročito somatotrpni hormon (STH). On inhibira iskorišćivanje glukoze u tkivima, pa dovodi do hiperglikemije. No još nema sigurnih podataka o načinu djelovanja toga hormona. Indirektno se utjecaj hipofize na metabolizam ugljikohidrata odvija preko adrenokortikotropnog hormona (ACTH). Adrenokortikalni hormoni tipa 11-oksisteroida i kortizona, tzv. glukokortikoidi dovode svojim antianaboličkim djelovanjem do porasta glukoze u krvi i omogućuju stvaranje glikogena iz intermedijalnih metaboličkih produkata. Oni, dakle, pogoduju glukoneogenezi, t. j. stvaranju šećera iz izvora, koji nisu šećeri. Klinički se njihovo odsustvo manifestira sklonošću hipoglikemiji, što je poznata pojava kod adisonizma. Uloga adrenalina poznata je već odavno. To je hormon, koji se može veoma brzo izlučiti i prema potrebi može ubrzati razgradnju jetrenog glikogena i time staviti organizmu na raspolaganje znatne količine energetskog materijala. On ujedno dovodi i do sekrecije ACTH, koji već spomenutim putem adrenokortikalne, stimulacije dalje pridonosi povišenju glukoze u krvi. Time adrealin postaje hormon, koji povezuje u funkcionalnu cjelinu koru i srž suprarenalne žlijezde.

Važan položaj u metabolizmu ugljikohidrata igraju elektroliti. Naročito nas zanima ponašanje K i Na u toku hipoglikemije. Tako je poznato, da K snizuje osjetljivost prema inzulinu. Kod visokih koncentracija K u mozgu povećan je utrošak kisika. Čini se, da je za održavanje visoke koncentracije K potrebno izgaranje glukoze. Gubitak K može se spriječiti davanjem glukoze i glutamina, ali odvojeno davanje spomenutih tvari ne daje isti efekat. Misli se, da bi glutanat

mogao biti anion K, no to nije sigurno dokazano. Sinteza acetilholina u moždanom tkivu povisuje se u prisutstvu velikih količina K. Općenito se može kazati, da K stimulira moždane oksidativne procese i potpomaže metabolizam ugljikohidrata. Povećanje odnosa K/Ca povećava permeabilnost i izaziva depolarizaciju, njegovo sniženje, smanjuje permeabilnost i koči depolarizaciju. O odnosu ugljikohidrata i K postoje različita mišljenja.

Harrop i Benedict (29) su ustanovili, da u inzulinskoj hipoglikemiji postoji opadanje K u serumu. Oni misle, da do opadanja dolazi zbog toga, što se on uključuje u kompleks heksoza fosfata. *Fenn* (30) je ustanovio, da je sinteza glikogena praćena deponiranjem K, vode i acidosolubilnog fosfora. Oslobođanje ugljikohidrata dovodi istovremeno i do oslobođanja vode i K.

Verzar i Somogyi (31) pokazali su u nizu eksperimenata, da postoji povezanost između metabolizma ugljikohidrata i K. Oni su našli, da nakon davanja šećera postoji najprije povećanje, a kasnije opadanje K u krvi. Neki misle, da je to uvjetovano stimulacijom pankreasa i povećanom sekrecijom inzulina.

Farber i sur. (32) ispitivali su djelovanje glukoze na nivo K u plazmi arterijalne i venozne krvi, pa su ustanovili, da nije dolazilo do smanjenja K nakon davanja šećera. U plazmi hepatične vene bio je manji K nego u kojoj drugoj arterijalnoj ili venoznoj plazmi, što bi bio dokaz, da se za vrijeme davanja glukoze K deponira u jetri.

Dury (33) je u eksperimentima na miševima ustanovio, da hiperglikemija ne utječe na nivo K, t. j. da nivo glukoze nije integralni dio mehanizma, koji djeluje na nivo K u plazmi. *Draškoci i Mihajlović* ispitivali su utjecaj šećera na vrijednost K u krvi kod normalnih životinja i u inzulinskoj hipoglikemiji, pa su ustanovili, da glukoza data životinji u stanju inzulinske hipoglikemije u većini slučajeva dovodi do opadanja K u serumu. To opadanje u nekim slučajevima dostiže veoma visoke vrijednosti.

Niz autora ispitivalo je djelovanje adrenalina na nivo K u serumu. Tako je *Moglić* (34) ustanovio, da veće doze adrenalina izazivaju povećanje K s naknadnim opadanjem manje doze izazivaju produženi pad bez početnog povišenja. *Marensi i Gerschman* (35) smatraju, da K u odgovoru na adrenalin dolazi iz jetre.

Brewer i Larson (36) pokazali su, da postoji razlika u koncentraciji K u krvi hepatične i portalne vene. U toku infuzije adrenalina sadržina K u krvi, koja dolazi u jetru, iako je ispod normalne koncentracije, uvijek je veća od koncentracije u krvi, koja dolazi iz jetre, što bi značilo, da stanični izvor, iz kojega se mobilizira K pod utjecajem adrenalina, sudjeluje i u uklanjanju K iz cirkulacije.

Polazeći od činjenice, da inzulin smanjuje nivo K u serumu, neki su autori pokušali, da opadanjem K nakon intravenozne injekcije adrenalina objasne konsektivnim oslobađanjem inzulina. Drugi su imali suprotno gledište i smatrali, da se smanjenje K u serumu ne može objasniti sekundarnom mobilizacijom inzulina. *Larson* (37) misli, da adrenalin izaziva znatno smanjenje pH u krvi, koje je uvjetovano najvjerojatnije povećanjem koncentracije H iona u stanicama, pa je pokušao, da tim mehanizmom objasni opadanje K u serumu. *Mihajlović* i *Draškoci* smatraju, da povećanje K u serumu nakon intravenozne injekcije adrenalina ne stoji u isključivoj vezi s metabolizmom ugljikohidrata. Adrenalin vjerojatno mobilizira K, koji nije vezan u glikogenetskom kompleksu. Faza produženog pada K ispod normalne vrijednosti najvjerojatnija je posljedica deponiranja K u procesu resinteze glikogena.

Važni su odnosi K u likvoru i krvi u inzulinskoj hipoglikemiji. *Barbato* (38) je zapazio u inzulinskoj hipoglikemiji smanjenje K u likvoru pri nepromijenjenoj vrijednosti kalcija. *Bekaert* i *Demeester* (39) ustanovile istovremeni pad K u serumu i likvoru. *Mihajlović* i *Radojčić* (40) su našli, da je pad K u serumu u inzulinskoj hipoglikemiji praćen manje izraženim padom tog elementa u likvoru. Manji pad K u likvoru tumače oni kao rezultat povećane propustljivosti hematoencefaličke barijere za K u inzulinskoj komi.

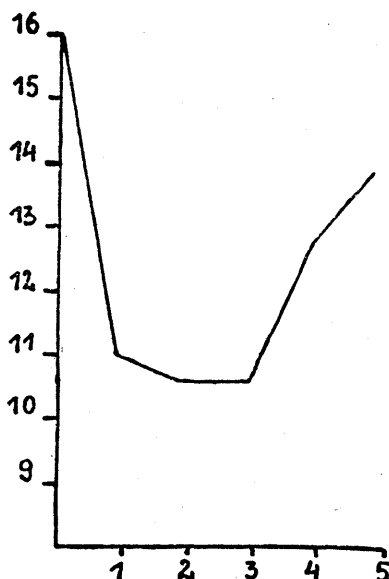
Općenito se Na ponaša kao ekstracelularni ion za razliku od K, koji je smješten intracelularno. Membrana živčane stanice normalno je nepropusna za Na, dok je propusna za K-ione. Ekscitatorni proces dovodi do povećanja permeabilnosti, pa i Na može ulaziti u stanicu. *Yannet* (41) je pokazao, da u inzulinskoj hipoglikemiji dolazi do jačeg porasta Na, a konsektivno i retencije vode u moždano tkivo. Na inhibira anaerobnu glikolizu, senzibilizira organizam prema inzulinu i suzbija njegovu sekreciju.

Naša opažanja pokazuju, da pad glukoze u prvim satima inzulinske hipoglikemije redovito prati i pad K u krvi, a u kasnijoj fazi dolazi ponovo do porasta K. Opadanje po pravilu prati krivulja opadanja glukoze u krvi, no taj odnos nije uvijek konstantan, te smo opazili slučajeve, gdje je porast glukoze u krvi bio praćen opadanjem K, kao i obratno (Tabela 2).

Na u toku hipoglikemije pokazuje mnogo nepravilnija kolebanja. Često postoji u početku tendencija porasta, a u kasnijoj fazi vrijednosti većinom padaju, ali u tom ima dosta izuzetaka. Imali smo dojam, da je u nekim slučajevima opadanje K i istovremeni porast Na u kasnoj fazi hipoglikemije predstavljao nepovoljan prognostički znak s obzirom na buđenje iz hipoglikemije (Tabela 3).

Od dušičnih spojeva naročito je značajna uloga glutaminske kiseline, odnosno njenih derivata. Koncentracija slobodne glutaminske kiseline u mozgu veća je nego u bilo kojem drugom organu. *Weil-Malherbe* (42) misli, da je ona najvažniji neugljikohidratni materijal i jedina

Tabela 2. – Promjena K u serumu u toku hipoglikemije. Prosječne vrijednosti K u serumu kod skupine od 40 pasa. Određivanja K prema metodi Rappaporta.

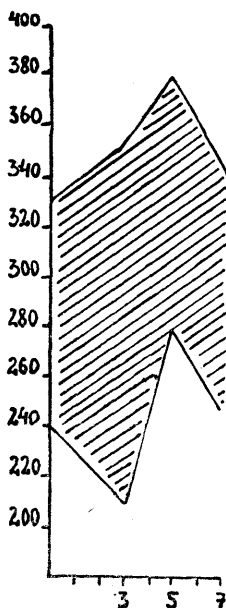


aminokiselina, koja se u mozgu može oksidirati. Uvođenje velike količine glutamina moglo je katkada probuditi bolesnika iz inzulinske kome, ali se čini, da taj efekat nije u vezi sa sposobnošću oksidacije. Taj autor misli, da glutamin izaziva adrenalnu ekscitaciju i da se na taj način suprotstavlja djelovanju inzulina. *Dawson i sur.* (43) su ustanovili, da je nakon inzulinom izazvanih konvulzija količina glutaminske kiseline u mozgu smanjena, ali se nije mogla dokazati povećana količina glutamina. Mi smo vidjeli efekte s peroralnom aplikacijom glutaminske kiseline prilikom buđenja bolesnika iz inzulinske kome, koji klinički zadovoljavaju.

Od vitamina direktno u metabolizmu ugljikohidrata učestvuje jedino skupina B-vitamina. Kod B1 avitaminoze dolazi do nagomilavanja piruvata, pa se moždana respiracija odvija na nižem nivou. Dodatak tijamina uspostavlja i normalizira respiraciju i dovodi do nestanka piru-

vata. Tijamin u tkivu djeluje u obliku tijamindifosfata, pa predstavlja bitni encim u razgradnji piruvata i time u metabolizmu ugljikohidrata općenito.

Tabela 3. – Promjena Na u serumu u toku hipoglikemije. Prosječne vrijednosti u skupini od 40 pasa. Označene su minimalne i maksimalne prosječne granične vrijednosti. Određivanje Na prema Kramer-Gittlemanovoj metodi.



Vrijedno je razmotriti podatke, koji govore o odnosu hipoglikemije prema prilikama u cirkulaciji i iskorišćivanju kisika u hipoglikemiji. Sadržaj kisika u cerebralnoj cirkulaciji i srednji arterijelni pritisak ostaju u bitnom nepromijenjeni. Međutim, utrošak se kisika u mozgu znatno mijenja. Nekoliko uporednih podataka prikazano je u tabeli 4. Progresivni karakter hipoglikemičkih simptoma dovodi se u vezu s raznolikom osjetljivošću pojedinih dijelova mozga prema anoksiji. Vrijednost cerebralnog metabolizma smanjuje se od hemisfere prema me-

Tabela 4. - Promjene u cirkulaciji i metabolizmu (prema Ketyju)

Stanje	Cerebralni krvotok ml/100 g/min	Cerebralni O ₂ utrošak ml %/min	Cerebralna rezistencija mmHg ml ^o /min.
Normalno	54	3,3	1,6
Arterioskleroza	41	2,8	3,0
Hipoglikemija	61	2,6	1,4
Ins. koma	63	1,9	1,5
Hipertenzija	54	3,4	3,0
CO ₂ (5-7%)	93	3,3	1,1
O ₂ (85-100%)	45	3,2	2,2
O ₂ (10%)	73	3,2	1,1

duli. Tabela 5. pokazuje vrijeme, kroz koje pojedini dijelovi mozga mogu nadživjeti akutnu anoksiju.

Tabela 5. - Vrijeme nadživljavanja kod anoksije (Prema Sugaru i Gerardu)

Dio mozga	Vrijeme nadživljavanja
Kora	14 - 15 sek.
N. caudatus	25 - 27 sek.
Talamus	28 - 33 sek.
Medula	30 - 40 sek.

Himwich (44) je ustanovio, da su jednako i rezerve glikogena za vrijeme hipoglikemije najjače iscrpljene u cerebralnim hemisferama. Važno je istaći, da se klinički znakovi hipoglikemije mogu pojaviti i kod relativno visokih vrijednosti glukoze u krvi. Međutim, vrijednost dobivene pretragom krvi pokazuju samo količinu glukoze, koja je nestala iz krvi, a ništa ne govori o utrošku rezervnih ugljikohidrata mozga u užem smislu. Respiratorni kvocijent pokazuje, da se sagorijevanje ugljikohidrata nastavlja i kod veoma niske razmjene glukoze u krvi. Može se, dakle, pretpostaviti, da mozak počinje oksidacijom i razgradnjom vlastitih ugljikohidrata. Himwich misli, da spomenute re-

zerve dostaju za vrijeme od 90 minuta, što ujedno pokazuje gornju granicu vremena, do kojega možemo bolesnika držati u komi, a da ne dođe do ireverzibilnih promjena.

Anoksija i hipoglikemija ponašaju se među sobom sinergistično s obzirom na njihove centralne nervne efekte. Već laki stepen hipoglikemije povećava osjetljivost kore prema anoksiji, a obrnuto iskorišćivanje glukoze znatno je sniženo u odsutnosti kisika. Iako je iskorišćivanje glukoze u tkivima paralelno s koncentracijom glukoze u krvi, samo smanjenje koncentracije nije efektno tako dugo, dok prevladuje aerobni proces. *Gellhorn* (45) i *Leggenhager* (46) smatraju, da se kisik i inzulin vladaju u odnosu prema iskorišćivanju glukoze po zakonu o djelovanju masa: redukcija bilo kojeg od spomenutih faktora dovodi do ometanja cerebralnog metabolizma. Inzulinsko se djelovanje ne može, međutim, poistovetiti s anoksijom, iako njihovi efekti imaju mnogo zajedničkog.

Prema tome zbivanja u toku hipoglikemije mogu se u svojim osnovnim crtama prikazati na ovaj način: aplikacija inzulina dovodi do fiksacije glikogena u jetri, povećanog iskorišćivanja glukoze u periferiji i do njena izščežavanja u krvi. Usto dolazi i do pomicanja odnosa elektrolita u krvi, karakterizirano u prvom redu opadanjem K i sklonosti retenciji Na. Konsekutivno dolazi do sniženja moždanog metabolizma i funkcionalnog blokiranja u prvom redu viših i diferenciranih dijelova mozga, na koje se nadovezuje supresija starijih, supkortikalnih struktura, što rezultira pojavom duboke kome. Ukoliko aplicirana količina inzulina, t. j. stres nije suviše velik, organizam može sam da uspostavi narušenu ravnotežu preko regulativnih mehanizama, iskorišćujući energetske rezerve u obliku anaerobnog metabolizma i iskorišćivanja vlastitih ugljikohidrata i kontra-regulatornim simpatiko-adrenalnim ispražnjavanjem, što se manifestira, kako kortikalnom ekscitacijom, tako i perifernim simpatičkim efektima, izbacivanjem adrenalina i naknadno kortiko-steroidnih hormona. Preko pojačane glikogenolize, naknadne glukoneogeneze i kortikalne ekscitacije dolazi do ponovnog uspostavljanja normoglikemije, odnosno homeostaze općenito. Ako je količina apliciranog inzulina takva, da organizam ne može sam kompenzirati hipoglikemiju, tada dolazi do kome, koju moramo prekidati dovođenjem glukoze izvana. No i tada postoji mogućnost, da se organizam više ne može vratiti u raniju ravnotežu, t. j. nastupa produžena inzulinska koma.

O PROMJENAMA EEG-a U INZULINSKOJ HIPOGLIKEMIJI

Cerebralni metabolizam i aktivnost živčanih stanica za vrijeme inzulinske hipoglikemije mogu se ispitati na razne načine, a među ostalim i ispitivanjem električne aktivnosti. EEG kod ljudi u inzulinskoj hipoglikemiji studirali su mnogi učenjaci. Tako su *Hoagland* i *sur.* (47)

ustanovili, da smanjenjem ŠUK-a dolazi do usporenja alfa (A)-valova s prijelazom u spore valove od 4-7 c/s, pa konačno u D-valove od 1-3 c/s. Oni su ustanovili, da je usporenje valova u početku hipoglikemije izraženije nego u kasnijoj fazi. *Morruzzi* (48) je u eksperimentima na životinjama promatrao promjene na EEG-u, pa je našao da su one najizraženije kod niskih vrijednosti ŠUK-a. *Weiland* (49), *Davis* (50) nisu našli sigurnu vezu između nalaza šećera u krvi i EEG-a. *Davis* je ispitivao EEG u inzulinskoj hipoglikemiji kod 40 osoba, pa je ustanovio, da je usporenje frekvencije nastupilo, kada se vrijednost ŠUK-a kretala između 35 do 85 mg⁰%. Promjene frekvencije nastale su kod raznih vrijednosti ŠUK-a. On je ustanovio, da u slučajevima, u kojima prije davanja inzulina postoje spori valovi, ili koji se mogu izazvati hiperventilacijom, da u tim slučajevima usporenja aktivnosti nastupaju kod relativno visokih vrijednosti ŠUK-a. Kod niskih vrijednosti ŠUK-a postoje različite, frekvencije, ali su one uvijek niže od A-ritma. Pored D- ritma postoje i teta-valovi (T), a A-ritam zadržava se sporadično. *Morruzzi* i sur. ustanovile, da se električna aktivnost u inzulinskoj hipoglikemiji ne mijenja jednako u svim dijelovima mozga. Aktivnost korteksa mijenja se prije nego li aktivnost supkortikalnih dijelova. Kori mozga potrebne su i mnogo veće količine šećera nego supkortikalnim dijelovima, da se njegova aktivnost normalizira. *W. Weiland* i *O. Weiland* su našli, da se u toku inzulinske hipoglikemije može javiti i brža aktivnost koja poprma karakter pravih potencijala.

Kao što smo istakli, vidi se, da za neke autore postoji odnos između EEG-a i vrijednosti ŠUK-a, ali se nije mogla ustanoviti povezanost između kliničke slike u hipoglikemiji i EEG-a. Tako se ustanovilo, da se usporenost ritma može javiti i onda, kada ne postoje izrazitiji klinički simptomi hipoglikemije. *Kallinowsky* i *Hoch* (51) smatraju, da EEG ne može biti indikator za kliničke simptome u hipoglikemiji. Promjene EEG-a mogu se zadržati dulje vremena nakon prestanka hipoglikemije. To osobito vrijedi za produženu inzulinsku komu. *Jung* (52) je nekoliko tjedana nakon produžene inzulinske kome opisao promjene EEG-a. Prvih je dana našao visoke spore valove preko cijelog mozga s pojavom A-ritma. Kasnije je spora kativnost postepeno nestajala, a javljao se A-ritam. On je našao, da ne postoji odnos između nalaza EEG-a i kliničkih ispada. *Proctor* i *Easton* (53) su ustanovili, da je do normalizacije EEG-a nakon jedne produžene kome došlo poslije tri mjeseca.

Halle i *Ross* (54) su našli u inzulinskoj komi asimetrični ritam sa D-valovima na strani oštećenosti s prolaznim neurološkim ispadima. U jednom je slučaju normalizacija EEG-a zaostala za poboljšanjem kliničkih simptoma. Oni su ustanovili, da su se promjene na EEG-u očitovale i u slučajevima, koji su klinički pokazivali minimalne i tranzitorne promjene. *Strauss* i *Wechsler* (55) su ustanovili kod jedne skupine neurotičara odnos promjene električne aktivnosti, stepena glikemije i kliničkih simptoma. Neurotski simptomi bili su najizraženiji ujutro, kada je vrijednost ŠUK-a bila najniža, a u EEG-u je postojala D-aktivnost. Neurotski su se simptomi gubili, ako su bolesnici uzimali šećer.

EEG se ispitivao u produženoj inzulinskoj komi relativno malo. *Schagass i Rowsell* (56) su našli, da postoji veza između duljine kome stupnja organskih oštećenja i EEG-a. Općenito se opisuje difuzno usporeni ritam.

Neri (57) u svojoj novijoj studiji o inzulinskoj hipoglikemiji iznosi, da se u inzulinskoj komi javljaju kontinuirano ili povremeno D i T-valovi ili miješani ritam, pa da ne postoji uvijek odnos između promjena na EEG-u dubine kome i doze inzulina. Tako neki bolesnici pokazuju u supkomi difuznu D-aktivnost i T-aktivnost, a kod drugih bolesnika ona nedostaje. Brza aktivnost, kakva se vidi za vrijeme sna, javlja se samo u nekim slučajevima, i to izolirano najčešće frontalno. *Neri* nije zapazio promjene, koje bi ukazivale na epileptogenu aktivnost u obliku šiljak-valova i onda, kada su bolesnici četvrt sata kasnije imali epileptičke napade. Električni se potencijali u hipoglikemiji počinju mijenjati, kada ŠUK pada na 50 mg⁰%, a bolesnik je somnolentan. Tada A-ritam postaje niži i miješa se s valovima od 5–6 c/s. U pretkomi potencijal postaje još sporiji, a u komi A-ritam nestaje i nadomješta se s nepravilnim D-valovima. *Cossa i Martin* (58) ističu, da se pod djelovanjem inzulina može aktivirati psihomotorna epilepsija, pa preporučuje, da se ta metoda senzibilizacije upotrebi u medikolegalne ciljeve. Kod buđenja iz inzulinske kome započinje sinhronizacija najčešće bifrontalno pojavom D-valova od 1–1,5 c/s ili T-valova sa 3–4 c/s. Sinhronizacija može biti i generalizirana. Nakon faze sinhronizacije, koja traje različito dugo, javlja se ubrzanje ritma s A-valovima i miješanim valovima. *Neri* misli, da u nekim slučajevima nakon buđenja postoji disocijacija EEG-a prema kliničkom stanju i hemisferi mozga.

Ristić (59) je promatrao odnos frekvencije trzaja kod nativnog ELŠ-a i ELŠ-a datog u inzulinskoj hipoglikemiji, pa je našao, da su klonički trzaji u hipoglikemiji dva puta sporiji od trzaja kod nativnog šoka. On misli, da frekvencija kloničkih trzaja zavisi o stepenu glikemije i da postoji veza između električne cerebralne aktivnosti i vrijednosti ŠUK-a. *A. Baudonin i sur.* (60) našli su, da su spori valovi za vrijeme kloničke faze velikog epileptičkog napada skoro sinhroni, s kloničkim trzajima udova.

U seriji pasa 26 puta ispitivali smo EEG u raznim fazama inzulinske hipoglikemije. Pratili smo odnos između kliničkog stanja, stepena glikemije, vrijednosti K i Na u serumu i EEG-a. Ti odnosi prikazani su na tabeli 6.

S obzirom na odnos kliničkog stanja, ŠUK-a i EEG-a naše slučajeve možemo podijeliti u tri skupine. U prvoj se skupini nalaze slučajevi, kod kojih postoji odnos između kliničkog stanja stepena glikemije i EEG-a. Druga skupina obuhvaća veći broj slučajeva u kojima postoji odnos između kliničkog stanja i razine šećera. Psi su te skupine za vrijeme snimanja bili u supkomi ili komi, razina šećera kretala se od 24–49 mg⁰%. U EEG-u kod te skupine prevladavala je brza i srednje brza aktivnost. U treću skupinu uvrstili smo one, slučajeve kod kojih je postojao odnos između stepena glikemije i EEG-a. Tako je bilo sluča-

Tabela 6. Odnos između kliničkog nalaza, vrijednosti SUK-a, K, Na i EEG-a u inzulinskoj hipoglikemiji.

Pokusni pas	Stepen hipoglik.	vrijednosti u mg ⁰ / ₀			EEG-nalaz
		SUK	K	Na	
I.	pretkoma	44	30	108	Spori ritam od 2-3 c/s, više desno, katkada valovi od 12-15 c/s.
II.	koma	44	17	325	Nisko voltažni EEG sa 15 c/s i povremeno ritam od 3 c/s.
III.	somnolencija	45	27	317	Spori ritam 2-3 c/s superponiran ritmom od 12 c/s. Spora aktivnost, kontinuirana.
IV.	supkoma	54	25	217	Polimorfna aktivnost sastoji se od sporih valova 1-3 c/s, srednjeg brzog i brzog ritma, i nizova od 9 c/s.
V.	supkoma	45	3	132	Kontinuirano izbijanje valova oko 3 c/s sa superponiranim srednje brzim ritmom. Kasnije se mijenja, kratki paroksizmi uz brzi ritam, ima više sporih valova.
VI.	supkoma	55	9	336	Spora aktivnost sa 2-4 c/s sa superponiranim brzym aktivnošću i mioklonim paroksizmima i periodi brze aktivnosti.
VII.	somnolencija	44	30	108	Spora aktivnost s mnogo mioklonih izbijanja. Ima i brze aktivnosti superponirane na sporu.
VIII.	supkoma	37	22	282	Prevladuje aktivnost 15-20 c/s, nešto aktivnosti oko 9 c/s i valovi oko 2-3 c/s.
IX.	supkoma	61	37	293	Dosta ritma oko 15 c/s sa dosta spore aktivnosti 2-4 c/s, na koju se brza aktivnost superponira.
X.	supkoma	65	12	278	Niski EEG s aktivnošću 25 c/s i nešto aktivnosti oko 8-12 c/s.
XI.	koma	29	10	334	Srednjovoltazna brza aktivnost oko 15 c/s. Česti paroksizmi s visokim šiljcima i sporim valovima.
XII.	somnolencija	42	30	309	Niskovoltazni EEG s povremenom aktivnošću od 13-15 c/s i valovima oko 25 c/s.

XIII.	somnolenca	34	14	338	Niskovoltazna aktivnost, a za tim aktivnost oko 18 c/s. a kasnije šiljci mioklonog tipa.
XIV.	supkoma	44	14	259	Vrlo spora aktivnost.
XV.	supkoma	49	13	270	Brza aktivnost, ispod koje se nazire spora.
XVI.	supkoma	40	27	320	Prevlađuje brza aktivnost, a u njima valovi oko 12 c/s niske voltaže.
XVII.	somnolenca	40	19	349	Niskovoltazni EEG, uglavnom brzi ritmovi.
XVIII.	koma	25	10	335	Nakon serije epileptičkih napada niskovoltazni EEG bez vidljivih formiranih aktivnosti.
XIX.	supkoma	35	14	338	Iza serije epileptičkih napada niskovoltazni EEG s nešto brze aktivnosti. Oko 20 min. ponovo nešto brze aktivnosti, a oko 35 min. niska spora aktivnost.
XX.	supkoma	40	13	331	Nesimetrični ritam oko 20 c/s i nešto valova s frekvencijom od 10-15 c/s.
XXI.	supkoma	24	28	275	Srednje brza i brza aktivnost sa sporim valovima.
XXII.	supkoma	41	18	334	Prevlađuje ritam od 25-30 c/s sa srednje brzom aktivnošću.
XXIII.	supkoma	56	7	346	Niskovoltazni EEG sa povremenom niskovoltaznom brzom aktivnošću.
XXIV.	supkoma	45	10	354	Brza i miješana aktivnost sa valovima od 8-14 c/s.
XXV.	somnolenca	66	28	310	Prevlađuje brzi ritam oko 30 c/s i srednje brzi ritam oko 15 c/s.
XXVI.	somnolenca	68	32	338	U početku aktivnost oko 15 c/s i nešto spore aktivnosti oko 3 c/s. Kasnije spora aktivnost razne frekvencije.

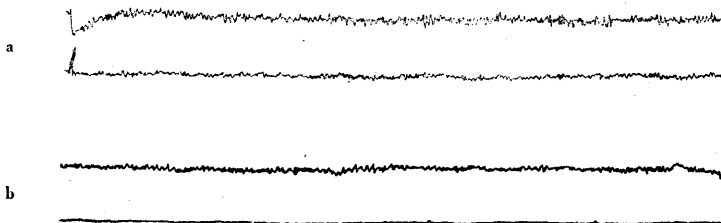
jeva, koji su klinički pokazivali supkomu ili komu s relativno visokim vrijednostima šećera, a EEG je odgovarao stepenu glikemije.

Odnosi između kliničke slike nalaza K i Na i EEG-a bili su manje pravilni.

Mi nismo, kao ni neki drugi autori, našli prije izbijanja spontanih epileptičkih napada promjene EEG-a u smislu epileptogene aktivnosti. Rijetko smo prije spontanog epileptičkog napada nalazili da je aktivnost postajala brža. U nekim slučajevima aktivnost se u toku hipoglikemije mijenjala sporije nego kliničko stanje i vrijednost ŠUK-a, a u nekim je postojala asimetrična aktivnost u odnosu na hemisfere mozga. Tako smo zapazili u nekoliko slučajeva, da je na jednoj hemisferi postojala spora aktivnost od 3–4 c/s, a na drugoj strani niskovoltazna aktivnost.

Pratili smo u trima slučajevima EEG duže vrijeme nakon inzulinske ili produžene inzulinske kome. Mi smo ustanovili, da se EEG normalizira polaganije nego kliničko stanje i ŠUK. Normalizacija EEG-a zavisila je o dužini trajanja kome i trajala je različito dugo vrijeme. U prvom slučaju pas (I) je dobio u 3 s. 120 jed. inzulina, pa je dva sata kasnije imao u dubokoj somnolenciji dva epileptička napada. Kasnije je ponovo dobio seriju epileptičkih napada iza kojih se kliničko stanje pogoršava. Ostao je u komi do 12 s., a budio se sa 200 ccm 50%-tne glukoze.

EEG: niskovoltazni EEG s nešto brze i spore aktivnosti. Nakon spontanih epileptičkih napada ima više brze aktivnosti, a manje spore, 8 min. nakon epileptičkog napada EEG je jako niskovoltazan. Oko 20 min. ponovo se javlja nešto brže aktivnosti, a oko 35 min. nešto niske spore aktivnosti (Sl. 1a)



Sl. 1. Pas I. a. EEG u inzulinskoj hipoglikemiji nakon 3 epileptička napada.
b. EEG kod istog psa 45 dana nakon inzulinske kome.

Devet dana kasnije pas pokazuje smanjenu aktivnost, pokunjen, slabo jede.

EEG: niskovoltazni EEG, u kojem postoji brza aktivnost, vrlo niske amplitude, 25–30 c/s, nešto valova od 4–5 c/s i povremeno valova od 4–5 c/s i valova od 9–10 c/s.

Šest dana kasnije pas je još uvijek smanjene aktivnosti, vrijednost ŠUK-a 89 mg^oo.

EEG: niskovoltazan, na kojem se vidi vrlo sitni ritam od 25–30 c/s.

Poslije devetnaest dana pas je još uvijek pokunjen, bez inicijative, vrijednost ŠUK-a 80 mg^oo.

EEG: niskovoltazan, na kojem se razabira vrlo malo ritmičke aktivnosti.

Poslije 37 dana pas je mnogo aktivniji i življi, nalaz ŠUK-a 61 mg⁰o.

EEG: vrlo niski EEG bez vidljivih formiranih ritmova.

Poslije 45 dana pas je aktivan i živahan kao i prije inzulinske kome, vrijednost ŠUK-a 80 mg⁰o.

EEG: prevladuje aktivnost 15 c/s i 30 c/s uglavnom na lijevoj strani (Sl. 1b).

Sl. 2. Pas II. EEG u inzulinskoj hipoglikemiji 45 minuta nakon spontanog epileptičkog napada.

U drugom je slučaju pas (II) 4 s. nakon aplikacije 300 jed. inzulina zapao u komu, u kojoj dobiva epileptičke napade. Nakon napada djelomični efekt buđenja. EEG smo snimali 40 min. nakon napada.

EEG: prevladuje brza aktivnost, a u njoj valovi oko 12 c/s dosta niske voltaže. Takav EEG ostaje čitavo vrijeme snimanja. (Sl. 2)

Tri dana kasnije pas je još uvijek bez inicijative, teško se kreće, vrijednost ŠUK-a 89 mg⁰o.

EEG: sadržava niskovoltaznu srednje brzu i brzu aktivnost i nešto mišićnih artefakata.

Poslije 8 dana kliničko se ponašanje popravlja.

EEG: pokazuje nešto brze i srednje, brze aktivnosti.

U ovom eksperimentu, za razliku od prvoga, vidimo, da su se promjene EEG-a brzo normalizirale. Kod prvog psa promjene su trajale 45 dana.

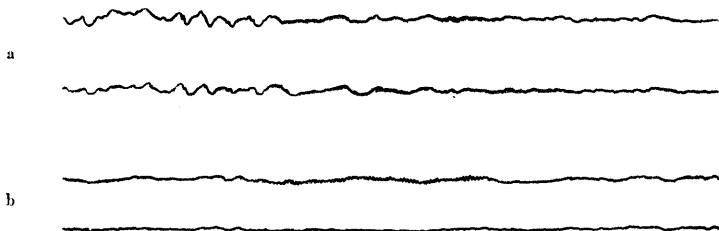
Slično smo vidjeli kod još jednog psa (Pas III), koji je 3 s. nakon aplikacije 130 jed. inzulina bio u komi kod vrijednosti ŠUK-a 44 mg⁰o. Pas se budio iz kome sa 700 ccm šećera.

EEG: niskovoltazni EEG sa ritmom oko 15 c/s i povremenim pojavljivanjem niskog sporog ritma manjeg od 3 c/s sa bilateralnim izbijanjem. Kasnije postaju periodi spore aktivnosti češći i dugotrajniji. (Sl. 3a)

Dva dana kasnije pas je nešto manje aktivan, vrijednost ŠUK-a 219 mg⁰o.

EEG: prevladuje ritam oko 24 c/s, ispod kojega se katkad nazire ritam oko 12 c/s, tzv. donji harmonični ritam. Osim toga ima i nešto

spore aktivnosti u formi niskovoltalnog kolebanja osnovne linije. (Sl. 3b).



Sl. 3. Pas III. a. EEG u komi kod vrijednosti ŠuK-a 44 mg⁰/.
b. EEG kod istog psa dva dana nakon buđenja iz kome.

O spontanim epileptičkim napadima i njihovu utjecaju na tok inzulinske hipoglikemije

Već je *Sakel* zapazio, da se epileptički napadi javljaju u inzulinskoj hipoglikemiji. On je epileptičke napade nazivao suhi šok, jer je smatrao, da se oni isključivo javljaju kod bolesnika, koji se ne znoje. *Müller* misli, da se epileptički napadi javljaju najčešće u prvim danima liječenja inzulinom, obično naglo. Ponekad se neposredno prije napada javljaju miokloni trzaji u predjelu lica s devijacijom bulbusa. On je ustanovio, da kod napada nedostaje inicijalni krik, ugriz u jezik, ejakulacija ili puštanje stolice. Poslije napada bolesnici su lividni, disanje je sistirano, nedostaju refleksi, miokloni trzaji su rjeđi. Za napad postoji potpuna amnezija, nedostaje terminalni san.

U literaturi su iznesena različita mišljenja o genezi epileptičkih napada u inzulinskoj hipoglikemiji. *Wilder* (61) misli, da su napadi striopalidarnog porijekla, a *Pap* (62) i *Angyal* (63) zastupaju mišljenje o kortikalnoj genezi napada. *Krause* (64) nasuprot toj dvojici misli, da ti napadi nastaju zbog osiromašenja šećera u mišićima.

Mehanizam napada nije razjašnjen. Postoje o tome razna mišljenja. *Brandt* i *Katz* (65) misle, da su napadi uvjetovani spazmima krvnih žila mozga, a *Umber* (66) da su posljedica nagloga opadanja šećera u krvi. *Georgi* smatra, da se epileptički napadi javljaju samo onda, kada postoji električni potencijal, koji nastaje na osnovu razlike šećera u ganglijskim stanicama i okolnog tkiva. Taj se potencijal razvija obično jedan do jedan i po sata nakon injekcije inzulina, kada postoji maksimalni pad šećera u krvi.

Neki autori misle, da za pojavu epileptičkih napada u inzulinskoj hipoglikemiji postoji individualna predispozicija. Tako Angyal govori o inzulinskim šok-tipovima, a *Winkler* (67) misli, da su oni zavisni o konstituciji. *Gross-May* (68) smatra, da konstitucija i hereditet nisu važni za javljanje napada. On zastupa mišljenje, da bilo koji vanjski podražaj može izazvati u hipoglikemiji epileptički napad. Neki tvrde, da pojava epileptičkih napada zavisi o vrsti inzulina, a drugi, da se napadi češće javljaju kod bolesnika, koji se znoje.

Vrijeme pojave napada je različito, kako tumače razni autori. *Hardon* (69) je ustanovio, da se oni javljaju najčešće 3 s. nakon injekcije inzulina, *Plattner* i *Frölicher* (70) su našli tu pojavu nešto ranije. *Gross-May* je ustanovio, da se napadi javljaju najčešće ili 1 do 1 i po sata nakon aplikacije inzulina ili nakon 3-4 sata. U prvom slučaju češće kod žena, a u drugom kod muškaraca.

Vrijednosti su šećera u krvi za vrijeme epileptičkih napada različite. Jedni su našli, da se epileptički napadi javljaju samo onda, ako su vrijednosti ŠUK-a izrazito niske. Drugi, da se epileptički napadi javljaju i kod visokih vrijednosti ŠUK-a. *Gross-May* je ustanovio, da se epileptički napadi javljaju u 42,7% u dubokoj komi. *Kalinowsky* je ispitivao EEG kod bolesnika, koji su u inzulinskoj hipoglikemiji dobivali epileptičke napade, ali nije ustanovio promjene, koje podsjećaju na epileptogenu aktivnost.

Nekoliko autora ističe, da epileptički napadi u inzulinskoj komi predstavljaju komplikacije za liječenje. Epileptički napadi mogu uzrokovati nepoželjne smetnje: poremećenja disanja, frakture, luksacije i dr. Ako se epileptički napadi javljaju nakon davanja šećera, hipoglikemička koma ima tendenciju da prijeđe u normohiperglikemičku. Kada se epileptički napadi jave u kasnoj fazi hipoglikemije, oni nago- vještavaju loš ishod kome.

Neki su autori isticali povoljan terapijski utjecaj epileptičkih napada na razvitak bolesti. Tako *Gross-May* ističe, da se u tim slučajevima psihičko stanje poboljšava i skraćuje trajanje bolesti. Epileptički se napadi mogu spriječiti raznim antiepileptičkim sredstvima ili malim količinama šećera.

U našim eksperimentima u raznim fazama hipoglikemije zapazili smo 49 puta epileptičke napade.

Češće smo zapazili mioklone trzaje prije epileptičkog napada, iako su se napadi javljali većinom nenadano. Rijetko su postojali inicijalni krikovi ili lajanje i zavijanje prije napada, a u toku napada uriniranje i defekacija.

Tabela 7. — Prikazuje vrijeme pojave epileptičkih napada nakon aplikacije inzulina, utjecaj napada na buđenje, vrijednosti ŠUK-a, K i N u serumu.

Broj	Konvulzija nakon apli- kacije inzulina	Količina inzulina jedinica	Efekt bu- djenja	Šuk u mg ‰		K u serumu /mg‰		N u serumu /mg‰	
				Prije kon- vulzije	Poslije konvulzi- je	Prije kon- vulzije	Poslije konvulzi- je	Prije kon- vulzije	Poslije konvulzi- je
1.	2,40	100	++	22	78	26	25	251	255
2.	4,30	80	++	47	42	9	13	333	315
3.	3,30	100	—	52	48	10	9	320	290
4.	4,30	100	++	48	56	11	13	240	256
5.	3,30	80	+	65	56	12	12	306	254
6.	3,30	160	++	63	41	14	17	273	306
7.	3,50	80	++	56	50	12	13	254	245
8.	3,30	40	+	57	77	11	13	295	280
9.	4,10	40	+	36	36	18	24	284	306
10.	4,20	40	+	48	52	13	15	270	256
11.	2,30	100	+	36	42	9	12	270	286
12.	2,50	100	+	40	56	9	13	286	290
13.	2,10	80	+	57	42	10	12	314	280
14.	3,45	80	+	42	39	12	19	280	306
15.	3,10	100	—	28	30	25	24	282	271
16.	3,50	100	+	30	42	12	17	270	296
17.	1,30	120	+	65	77	13	12	270	267
18.	1,20	100	+	33	48	10	14	364	323
19.	2,30	100	+	37	51	8	8	310	205
20.	1,20	120	++	35	46	9	12	240	252
21.	2,25	120	+	54	83	12	15	323	298
22.	3	100	+	33	49	9	13	205	328
23.	3,15	100	+	51	80	8	13	205	328
24.	1,30	120	++	53	73	9	12	325	288
25.	4,30	100	+	33	49	10	12	320	290
26.	4,30	100	—	40	42	12	13	325	297
27.	2,30	80	+	42	22	13	8	293	287
28.	2,45	120	—	45	47	13	15	283	285
29.	3	120	+	36	40	10	9	310	270
30.	3,15	80	+	28	44	8	6	272	275
31.	3,45	120	+	35	42	9	11	338	316
32.	4,30	120	+	33	41	8	10	330	310
33.	2	120	+	25	35	9	17	248	373
34.	3	120	—	34	25	11	10	278	335
35.	3,30	120	+	24	35	28	34	257	275
36.	3,45	120	++	42	60	12	17	310	280
37.	5,15	140	++	40	75	12	11	339	349
38.	4	300	+	41	41	27	29	320	356
39.	3,30	90	+	24	51	10	13	306	323
40.	4,45	120	—	40	42	13	14	331	345
41.	5,15	120	+	42	54	12	14	325	338
42.	2,20	110	+	61	61	37	35	293	293
43.	2,40	110	+	45	54	14	17	289	315
44.	2,4	110	+	54	87	25	27	270	275
45.	2,45	110	—	52	59	12	16	290	286
46.	2	140	+	61	54	10	10	289	300
47.	3,10	140	++	36	65	12	14	217	210
48.	3,40	140	—	45	49	9	11	276	230
49.	4,40	120	+	48	52	8	12	310	296

Tabela 8. – Vrijeme javljanja epileptičkog napada u inzulinskoj hipoglikemiji.

Nakon aplikacije inzulina sati	Broj slučajeva
1 – 1,30	4
1,30 – 2	2
2 – 2,30	7
2,30 – 3	8
3 – 3,30	10
3,30 – 4	7
4 – 4,30	7
4,30 – 5	2
5 – 5,30	2

Iz tabelarnog se prikaza vidi, da su se epileptički napadi javljali najčešće od 2–4,30 s. nakon aplikacije inzulina i nešto više između 1–1,30 s. To se slaže sa zapažanjima drugih autora.

Tabela 9. – Stepen hipoglikemije u vrijeme javljanja epileptičkih napada.

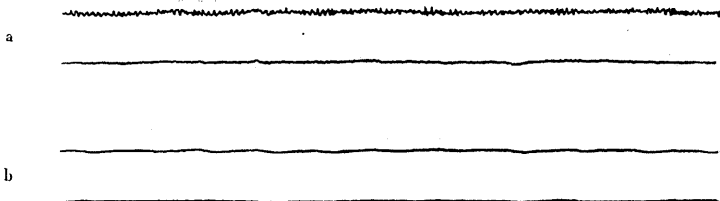
Vrijednost ŠUK-a u mg ^o / _o	Broj slučajeva
20 – 30	7
30 – 40	16
40 – 50	12
50 – 60	9
60 – 70	5

Iz ovog se tabelarnog prikaza vidi, da su se napadi javljali najčešće, kada je vrijednost ŠUK-a bila između 30–40 mg^o/_o i 40–50 mg^o/_o. Najmanji broj napada bio je kod vrijednosti ŠUK-a 20–30 mg^o/_o i vrijednosti ŠUK-a 60–70 mg^o/_o. Prema tome epileptički napadi javljali su se najčešće u fazi srednje hipoglikemije. Mi smo opazili, da uzastopno pojava epileptičkih napada nije predstavljala uvijek loš znak za ishod kome. Psi su se teže budili, ukoliko su u toku jedne hipoglikemije dobivali više napada. Mi smo zapazili u nekoliko slučajeva u toku jedne hipoglikemije i deset napada. Napadi su bili jači, ukoliko su se javljali u kasnijoj fazi hipoglikemije. Neki su psi pokazivali veću sklonost za epileptičke napade nego drugi.

Prikazujemo skupinu pasa, kod koje smo pratili tok hipoglikemije, vrijednosti ŠUK-a, K i Na i EEG-a prije i poslije epileptičkog napada.

Pas IV dobio je u 2 s. 300 jed. inzulina, a jedan sat kasnije pokazuje smanjenje reakcije. U 4 s. somnolentno stanje, a u 4,30 s. supkoma. U 5 s. miokloni trzaji, hipoglikemija se produbljuje, u 6 s. koma s jakim epileptičkim napadom. Nakon napada životinja se djelomično budi. Snimanje EEG-a započeli smo 45 min. nakon napada. U 7,30 s. aplicirali smo 25 mg L-a intravenozno, pa smo nastavili snimanjem EEG-a. Pas se smirio, apatičan je. Nalazi ŠUK-a prije napada 40 mg⁰%, K 27 mg⁰%, Na 320 mg⁰%. Nalazi ŠUK-a nakon napada: 41 mg⁰%, K 29 mg⁰%, Na 356 mg⁰%.

EEG: prevladuje brza aktivnost, a u njoj valovi oko 12 c/s dosta niske voltaže. Takav EEG ostaje čitavo vrijeme snimanja (Sl. 4a). Nakon aplikacije L-a vidi se gotovo sasvim ravna linija bez ritmičke aktivnosti (Sl. 4b), a tek oko dvadesete minute javlja se nešto niske srednje brze aktivnosti.



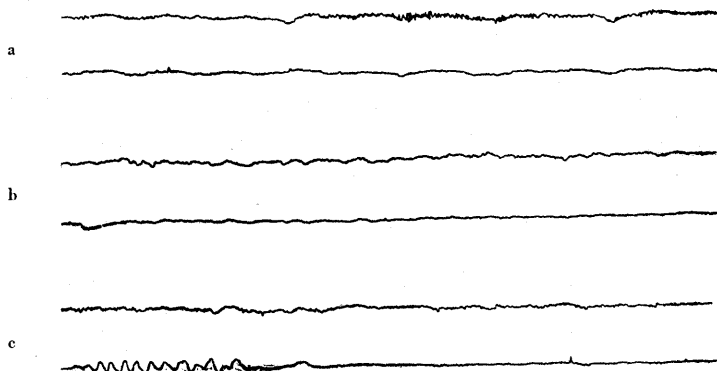
Sl. 4. Pas IV. a. EEG u inzulinskoj hipoglikemiji 45 minuta nakon spontanog epileptičkog napada.

b. EEG kod istog psa dvije minute nakon aplikacije 25 mg L-a.

Zaključak: pas je imao epileptički napad, kada je vrijednost ŠUK-a bila 41 mg⁰%. Nakon napada pas se djelomično probudio iz kome, 45 min. nakon epileptičkog napada prevladuje u EEG-u brza aktivnost. Nakon aplikacije L-a gubi se ritmička aktivnost, a istom nakon 20 min. javlja se nešto niske srednje brze aktivnosti.

Pas V. dobio je u 3,30 s. 140 jed. inzulina, a jedan sat kasnije pokazuje smanjenu aktivnost. Takvo stanje ostaje do 6 s., kada je pas somnolentan. U 7,30 s. supkoma s mioklonim trzajima, a u 8,45 s. epileptički napad. Nakon napada potpuna reakcija buđenja. Snima se EEG (Sl. 5a). Jedan sat kasnije dublja hipoglikemija, u 9,15 s. koma. Pas se iz kome budi sa 200 ccm 50%-tne glukoze. Nalaz ŠUK-a prije napada 40 mg⁰%, K 19 mg⁰%, Na 349 mg⁰%. Nalaz ŠUK-a poslije napada 49 mg⁰%, K 12 mg⁰%, Na 339 mg⁰%.

EEG: niskovoltazna aktivnost, uglavnom brzi ritmovi. Oko 15 min. javlja se niskovoltazna spora aktivnost. U sedamnaestoj minuti paroksizam sporih i zašiljenih valova traje oko 5 sek., nešto kasnije još jedan kraći od spore aktivnosti. Iza toga spora se aktivnost izgubila i ponovo se javlja u 24. minuta, ali sporadički. U 34. min. ima više spore aktivnosti i pojedini izolirani šiljci (Sl. 5a, b i c).



Sl. 5. Pas V. a. EEG 5 minuta nakon spontanog epileptičkog napada.
b. EEG 14 minuta nakon spontanog epileptičkog napada.
c. EEG 25 minuta nakon spontanog epileptičkog napada.

Zaključak: u ovom eksperimentu epileptički je napad bio u komi. Nakon napada nastupila je potpuna reakcija buđenja. ŠUK se povećao, a u EEG-u prevladaju u početku brzi ritmovi. Te promjene traju oko 15 min., kada se počne javljati više spore aktivnosti. U 34. min. ima više spore aktivnosti i pojedinih izoliranih šiljaka.

Pas VI. primio je u 2 s. 120 jed. inzulina, a dva sata kasnije duboka somnolencija s mioklonim trzajima. U 5 s. koma s nizom epileptičkih napada. Iza napada kliničko se stanje nije promijenilo. U 6 s. koma je dublja, a u 7,50 s. serija epileptičkih napada. Kliničko se stanje pogoršava. Pošto je primio 300 ccm 50% -tne glukoze, pas je egzistirao. Nalazi ŠUK-a prije serije epileptičkih napada 34 mg⁰%, K 9 mg⁰%, Na 328 mg⁰%. Nakon epileptičkih napada ŠUK 25 mg⁰%, K 10 mg⁰%, Na 335 mg⁰%.

EEG: nakon serije spontanih epileptičkih napada niskovoltazni EEG bez vidljivo formiranih aktivnosti.

Zaključak: ovaj eksperiment pokazuje, kako nakon serije epileptičkih napada nije došlo do reakcije buđenja. Pas je egzistirao u hipoglikemiji, koja je trajala 6,30 s. Šuk je pao, nalaz EEG-a odgovara kliničkom stanju.

Pas VII. dobio je u 3 s. 120 jed. inzulina, a jedan sat kasnije lagana somnolenca. U 5 s. somnolenca je dublja, a u 5,45 s. prvi epileptički napad. Prije napada miokloni trzaji, a poslije napada klinički se ne mijenja. U 6,45 ponovo epileptički napad, a u 7,25 s. započinje se snimanje EEG-a. Ponovo serija napada, poslije kojih nastupa djelomični efekt buđenja. U 7,35 s. ponovo epileptički napad, poslije kojega je pas smireniji. Pas se budi iz kome, pošto je dobio 180 ccm 50% -tne glukoze. Vrijednost ŠUK-a prije serije epileptičkih napada 37 mg⁰%, K 8 mg⁰%, Na 310 mg⁰%. Nakon epileptičkih napada ŠUK 51 mg⁰%, K 8 mg⁰%, Na 205 mg⁰%.

EEG: niskovoltazni EEG s nešto brže i spore aktivnosti. Nakon spontanih epileptičkih napada ima više brže, a manje spore aktivnosti (Sl. 6). 8 min. nakon epileptičkih napada EEG je jako niskovoltazan. Oko 20 min. ponovo se javlja nešto brže aktivnosti, a oko 35 min. nešto niske spore aktivnosti.



Sl. 6. Pas VII. EEG nakon spontanih epileptičkih napada.

Zaključak: u ovom se eksperimentu vidi, kako je iza serije epileptičkih napada nastupila djelomična reakcija buđenja i povišenje ŠUK-a. EEG odgovara tim promjenama tako, da iza napada im više brže aktivnosti, a manje spore.

Pas VIII. dobio je u 2 s. 120 jed. inzulina. U 3 s. somnolencija, koja se postepeno produbljuje. U 6,30 s. supkoma. U 6,45 s. jaki epileptički napad. Poslije napada motorni nemir i miokloni trzaji. U 7,15 započinje se snimanje, u toku kojega je pas dobio ponovo epileptički napad, poslije kojega je egzistirao. Nalaz ŠUK-a prije napada 40 mg⁰%, K 13 mg⁰%, Na 331 mg⁰%.

EEG: aktivnost je nesimetrični ritam oko 20 c/s, osim toga ima malo pojedinačnih valova u frekvenciji 10–15 c/s (Sl. 7).



Sl. 7. Pas VIII. EEG 5 minuta nakon spontanog epileptičkog napada u hipoglikemiji.

Zaključak: i u ovom eksperimentu pas se djelomično probudio iz kome nakon spontanog epileptičkog napada. Kliničkom stanju odgovaraju promjene na EEG-u. Nakon drugog napada pas je egzistirao.

Pas IX. dobio je u 3 s. 120 jed. inzulina. U 4 s. somnolencija, koja se produbljuje, a u 6 s. supkoma. U 6,25 s. epileptički napad, nakon kojega nastupa reakcija buđenja. U 6,55 s. ponovo epileptički napad, iza kojega se pas ponovo budi. Nalazi ŠUK-a prije napada 24 mg⁰/o, K 28 mg⁰/o, Na 312 mg⁰/o. Nakon epileptičkog napada ŠUK 35 mg⁰/o, K 34 mg⁰/o, Na 321 mg⁰/o

EEG: prije drugog napada, a iza prvog epileptičkog napada prevladuje srednje brza i brza aktivnost. Usto povremeno ima i sporih valova (Sl. 8a). Nakon epileptičkog napada postoje periodi niske amplitude i opet serije aktivnosti oko 15 c/s i brze aktivnosti, ali nema spore (Sl. 8b).



Sl. 8. Pas IX. a. EEG 15 minuta nakon epileptičkog napada u hipoglikemiji.
b. EEG 8 minuta nakon drugog epileptičkog napada u hipoglikemiji.

Zaključak: pas je u supkomi dobio dva epileptička napada, poslije kojih je došlo do reakcije buđenja. Poslije epileptičkog napada nastala je povišenost ŠUK-a i promjena EEG-a, koja odgovara kliničkom stanju.

Rezimirajući naša zapažanja zaključujemo, da su se spontani epileptički napadi javljali najčešće, kada je vrijednost ŠUK-a bila 30–40 mg⁰/o, najčešće 2–4 s. nakon aplikacije inzulina. Napadi su u većini slučajeva izazivali promjene svijesti. Tako je nakon spontanog epileptičkog napada nastupio u 7 slučajeva potpuni efekt buđenja, a u 34 slučaja djelomični efekt. Samo u 8 slučajeva nije bilo vidljivih kliničkih promjena. Efekt buđenja javlja se u svakoj fazi hipoglikemije. Potpuni se efekt buđenja javlja najčešće, kada je epileptički napad bio u ranoj fazi hipoglikemije. Efekt buđenja je zaostajao ili je bio slabiji, ako je u toku hipoglikemije bilo više napada. Bilo je, međutim, i takvih slučajeva, da su se psi budili iza serije epileptičkih napada ili istom nakon zadnjeg napada, a nakon prvih napada nije bilo reakcije buđenja.

Spontani epileptički napadi izazivali su u većini slučajeva hiperglikemički efekt. (To pokazuje tabela 10)

Tabela 10. Hiperglikemički efekt nakon epileptičkih napada u inzulinskoj hipoglikemiji

Povišenje ŠUK-a nakon epil. napada u mg%	Broj slučajeva
0 - 10	15
10 - 20	14
20 - 30	5
30 - 40	1
40 - 50	—
50 - 60	1

Kako se iz tabele vidi, porast šećera u krvi kretao se od 10 do 60 mg%. U prosjeku je ovaj porast bio 20–40 mg%. Manju povišenost ŠUK-a našli smo u onim slučajevima, koji nisu pokazivali efekt buđenja. Hiperglikemičku reakciju našli smo po pravilu kod onih pasa, kod kojih je nakon spontanog epileptičkog napada dolazilo do reakcije buđenja. U deset slučajeva postojalo je opadanje šećera u krvi. Osam pasa u toj skupini pokazalo je reakciju buđenja, a u dva slučaja ta je reakcija zaostala. U tri slučaja vrijednost ŠUK-a ostala je nepromijenjena.

Naši rezultati pokazuju, da je pozitivan učinak epileptičkog napada na buđenje iz hipoglikemičke kome bio u većini slučajeva praćen hiperglikemičkom reakcijom. Slab ili nikakav učinak na buđenje pratilo je odsustvo hiperglikemičke reakcije ili čak i dalje opadanje šećera u krvi. Taj odnos, međutim, nije uvijek bio apsolutan. Tako smo vidjeli brzu i trajniju reakciju buđenja, iako je vrijednost ŠUK-a padala. Obratno smo zapazili povišenje ŠUK-a nakon napada, a bez ikakva utjecaja na stepen buđenja. Razbistravanje svijesti nakon epileptičkog napada u ranoj hipoglikemičkoj fazi pratilo je češće opadanje ŠUK-a. Manjak hiperglikemičke reakcije u kasnoj fazi hipoglikemije bio je prognostički loš znak. Psi su se tada budili teže, a koma se produbljivala, ili je čak dolazilo do egzitusa.

Spontane epileptičke krize pratile su u većini slučajeva porast K u serumu. Tako smo porast K zapazili u 36 od 49 slučajeva. U 10 slučajeva postojalo je opadanje K u serumu, a u tri slučaja vrijednost K je ostala nepromijenjena. Opadanje K zapazili smo u ranoj fazi hipoglikemije. Opadanje šećera bilo je u većini slučajeva praćeno i opadanjem K u serumu. Opazili smo i slučajeve, kod kojih je uz porast ŠUK-a K opadao, a koma se dalje produbljivala.

Promjene u vrijednostima Na u serumu bile su nepravilne. Nešto smo češće zapazili lagano opadanje Na u serumu nakon epileptičkog napada.

U 6 slučajeva promatrali smo promjene EEG-a nakon spontanih epileptičkih napada. U jednom slučaju duboke kome i u jednom slučaju supkome nakon spontanog epileptičkog napada nastupilo je djelomično

buđenje s promjenama na EEG-u. Te promjene očitovale su se nestajanjem spore aktivnosti i pojavom srednje brze i brze aktivnosti. U jednom slučaju promjene aktivnosti pratili smo 45 min. nakon napada. U dva eksperimenta pratili smo promjene EEG-a nakon serije epileptičkih napada. U jednom od njih nakon napada bila je reakcija buđenja, a EEG nije pokazao bitnije promjene. U drugom slučaju nakon serije epileptičkih napada nastupila je reakcija buđenja, kojoj su odgovarale i promjene na EEG-u.

Prema tome, reakcijama buđenja nakon spontanog epileptičkog napada odgovarale su i promjene EEG-a, koje su se očitovale gubitkom spore i pojavom brze i srednje brze aktivnosti. Te promjene nisu postojale u slučajevima, kada nakon epileptičkog napada nije bilo reakcije buđenja.

O DJELOVANJU TRANSCEREBRALNE ELEKTRIČNE STIMULACIJE NA INZULINSKU HIPOGLIKEMIJU

Zadnjih su godina neki autori primjenjivali centralnu električnu stimulaciju radi suzbijanja nekih komplikacija inzulinske kome. Riboli i sur. upotrebljavali su u tu svrhu metodu transcerebralne električne stimulacije s promjenljivom strujom niskog intenziteta i različitog trajanja. Na taj način postigli su poboljšanje općeg stanja bolesnikova, poboljšanjem pulsa, respiracije i povećanjem krvnog pritiska. Vraćali su bolesnika iz kome u pretkomu, ili se bolesnik potpuno budio iz kome. Poboljšanje kome pratilo je povišenje ŠUK-a. To je povišenje trajalo oko 5 min. Autori su ukazivali na vrijednost te metode kod prekidanja produžene inzulinske kome, a osobito u slučajevima, kada je hipoglikemička koma prešla u normohiperglikemičku. Oni ističu vrijednost te metode i za liječenje nekih kroničnih oblika shizofrenije. Prekidanje kome povezuju s prolaznim povišenjem ŠUK-a i djelovanjem na vegetativne centre.

Riboli je godine 1952. na internacionalnom psihijatrijskom kongresu upotpunio ranija zapažanja; on misli, da jačinu struje treba mijenjati prema dubini i trajanju kome. Tako smatra, da u slučajevima, kada koma traje više od 2 sata, jačina struje treba da je 40–80 mA s trajanjem od 6–10. Najbolji su efekti bili onda, ako su jačinu struje povećavali polagano od 100–150 mA u trajanju od 10–15 sek., a zatim polagano smanjivali. Pojave, koje su se javljale kod te jačine struje jesu: apneja, mišićni trzaji i konvulzivni napadi. On misli, da konvulzivni napadi mogu imati povoljno djelovanje na buđenje. Riboli spominje i druge načine primjene elektrostimulacije u prekidanju inzulinske kome. Tako upotrebu struje jačine 100–150 mA u trajanju od 15–20 sek., a zatim postepeno smanjenje, tako da se struja zadrži kod jačine 20–30 mA.

Buđenje iz kome nije neposredno, već nakon 5–10 min. Bolesnici ponovo padaju u komu, ukoliko nisu dobili dovoljnu količinu šećera. Riboli preporučuje upotrebu te metode i u onim slučajevima, kada je buđenje sandom ili intravenozno buđenje otežano ili zakasnilo.

Kurteš je primijenio elektrošokstimulaciju za prekidanje produžene inzulinske kome kod četiri bolesnika. U tri slučaja bolesnici su se budili iz inzulinske kome 15–30 min. nakon elektrošoka. U jednom slučaju koma se nije prekinula. U tumačenju mehanizma efekta buđenja autor se oslanja na Braunmühlovo mišljenje, po kojemu je uzrok produžene kome: hiperinzulinoza, senzibilizacija na inzulin ili adaptacija na djelovanje inzulina (protrahirano djelovanje inzulina i poslije davanja šećera). On smatra, da kod produžene kome, koja je uvjetovana hiperinzulinizmom, elektrošok koči pretjerano lučenje inzulina preko centralnih mehanizama lučenjem hormona, koji su antagonistički inzulinu. Kod produžene kome, koja nastaje zbog senzibilizacije na inzulin, elektrošok djeluje također na centralne mehanizme. Adaptacija na inzulin vrši se preko viših centara mozga kočenjem impulsa za lučenje hormona, koji su antagonistički inzulinu. Elektrošok prekida to kočenje i time povoljno djeluje na produženu komu.

Hochmann i Wuch upotrebljavali su radi buđenja bolesnika iz inzulinske kome struju jačine 0,5 mA, koju su povećavali, sve dok je respiracija bila pravilna. Bolesnici su pokazivali sklonost epileptičkim napadima, pa misle, da je prag osjetljivosti za konvulzivne napade u inzulinskoj hipoglikemiji smanjen. Oni su ustanovili, da buđenje iz kome nije neposredno, već poslije 5–10 minuta. Neki su se bolesnici budili prolazno iz kome, kod drugih se koma samo popravljala. Stupanj tih reakcija bio je različit. Autori su ustanovili da u početku elektrostimulacije postoji porast ŠUK-a, kasnije opadanje. Promjene glikemije nisu bile konstantne, pa su tako uočili efekte buđenja i u slučajevima, kada nije postojalo povišenje ŠUK-a. Oni smatraju, da promjene glikemije nisu važne za efekat buđenja nakon elektrostimulacije, već da je za buđenje važno djelovanje električne struje na dijencefalične centre.

Clowers i Nisswander upotrebljavali su metodu elektrostimulacije u 15 slučajeva produžene inzulinske kome. U 7 slučajeva nastupilo je neposredno buđenje, u 4 slučaja koma se djelomično poboljšala, a u 4 slučaja nije bilo značajnih promjena u karakteru kome.

Montagu je s uspjehom primijenio radi prekidanja inzulinske kome nekonvulzivnu električnu stimulaciju jačine 50–100 mA. Kod pretežnog broja bolesnika, nakon stimulacije, postojalo je prolazno povišenje ŠUK-a. On je ustanovio, da su se bolesnici budili iz kome, kada se vrijednost ŠUK-a dizala iznad 30 mg%. Bitemporalno podraživanje električnom strujom uzrokovalo je veće povećanje ŠUK-a. Autor smatra, da transcerebralna električna stimulacija uzrokuje povećanje adrenalina u krvi i da ono djeluje na povišenje ŠUK-a. On ističe, da primjena te metode u prekidanju hiperglikemičke produžene kome nije sigurna.

Coda je primijenio metodu transcerebralne elektrostimulacije radi prekida inzulinske kome u 60 slučajeva. Radi toga upotrebio je struju jačine 180–200 mA u trajanju 50–60 sek., ili jačine 40–50 mA u trajanju od 2–3 min. Buđenje nije bilo neposredno, već nakon 4–5 minuta. Najveći porast ŠUK-a bio je onda, kada je upotrebio elektronarkozu. Diskretno povećanje ŠUK-a bilo je nakon ELŠ-a, a još manje nakon apsenca. Kod primjene te metode nije bilo komplikacija, a misli, da su i terapijski efekti inzulina bili bolji. On smatra, da se ta metoda može korisno upotrebiti radi smanjenja komplikacija hipoglikemičke kome. Prikljanja se mišljenju onih autora, koji djelovanje električne stimulacije u inzulinskoj hipoglikemiji povezuju s porastom glikemije. On misli, da je to povećanje uvjetovano djelovanjem na dijencefaličke centre, a ne perifernim učincima, jer je iste efekte dobio, ako je prethodno životinjama odstranio nadbubrežne žlijezde.

Gardes i Schnetzler upotrebljavali su u 42 slučaja za buđenje bolesnika iz kome struju jačine 30–40 mA različitog trajanja. Samo u dva slučaja primjena te metode bila je bez efekta, a u svim ostalim slučajevima nastupilo je potpuno buđenje. Buđenje je bilo naglo praćeno ovim promjenama: puls se usporavao, a samo je lagano bio ubrzan u momentu buđenja. Krvni tlak se povećavao prvih nekoliko minuta i vraćao se na normalu za vrijeme buđenja, a opadao nakon prekida struje. Nakon kratkog prekida disanja javila se respiracija, disanje je bilo kasnije normalno. Ponekad je postojao tonički grč muskulature i patološki refleksi. Oni su nestali odmah nakon buđenja. Nakon stimulacije postojalo je znatno povišenje ŠUK-a bez obzira na to, da li je buđenje bilo djelomično ili potpuno. Autori misle, da efekat elektrostimulacije izlazi iz direktne ekscitacije baze mozga i vegetativnih centara u dijencefalonu. Ta ekscitacija uzrokuje pojačano lučenje adrenalina, koje djeluje na povišenje ŠUK-a. Tim djelovanjem oni tumače povoljan učinak elektrostimulacije i na druge komplikacije. Tako misle, da su edem, intrakranijalna hipertenzija i hipotenzija, razni cirkulatorni poremećaji u inzulinskoj komi izražaj oštećenosti vegetativnih regulatornih centara, pa da elektrostimulacija djeluje na te centre i ima povoljan utjecaj na ta stanja.

Peršić, Rogina i Božović (71) ispitivali su u eksperimentima na životinjama utjecaj elektrošok-stimulacije na inzulinsku hipoglikemiju. U većini slučajeva, nakon stimulacije, našli su djelomično ili potpuno buđenje iz kome, pa su ukazali na mogućnost, da se ta metoda upotrebi za prekidanje produžene inzulinske kome. Buđenje iz kome bilo je u većini slučajeva praćeno hiperglikemičkom reakcijom i porastom K u serumu.

Koristeći se podacima iz literature, dosadašnjim ispitivanjima, koja smo izvršili sa suradnicima, primijenili smo u daljnim eksperimentima transcerebralnu električnu stimulaciju u 42 slučaja inzulinske hipoglikemije na način, kako smo to u metodici naveli.

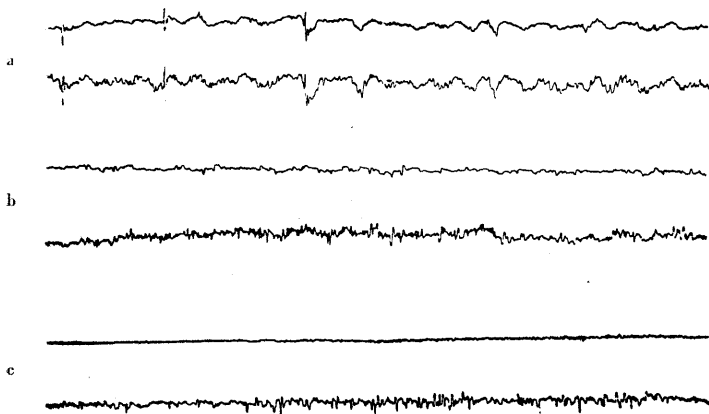
Tabela 11. – Elektrošok-stimulacija u inzulinskoj hipoglikemiji. Utjecaj na buđenje, promjene ŠUK-a, K i Na u serumu

Broj	Konvulzija nakon aplikacije inzulina	Količina in- zulina, jedi- nica	Efekt buđe- nja	Šuk u mg ^o / _o		K u serumu u mg ^o / _o		Na u serumu u mg ^o / _o	
				Prije konvul- zije	Poslije konvul- zije	Prije konvul- zije	Poslije konvul- zije	Prije konvul- zije	Poslije
1.	3,15	110	—	61	61	37	37	293	293
2.	3,15	110	+	54	87	25	27	270	275
3.	3,30	110	+	45	54	3	14	138	321
4.	4	80	+	30	50	12	13	346	290
5.	4,30	100	++	85	38	10	9	278	309
6.	4	100	++	80	82	13	10	328	315
7.	3,15	120	+	55	64	9	10	336	340
8.	4,50	120	+	48	52	9	11	328	331
9.	5	90	+	52	88	13	24	307	315
10.	5,30	160	+	53	58	13	29	334	332
11.	4,15	120	+	54	61	10	10	289	300
12.	5	140	—	45	50	27	28	317	339
13.	3,50	110	+	52	59	13	15	285	297
14.	3,50	120	—	74	82	12	14	225	217
15.	4,40	120	++	56	62	9	12	282	312
16.	5	60	+	53	64	9	16	380	396
17.	5	160	+	81	37	30	14	246	232
18.	3,50	120	++	44	60	30	30	108	290
19.	3,25	140	+	37	65	22	27	282	229
20.	4,30	80	—	39	50	19	21	306	235
21.	4	120	+	35	40	17	15	373	337
22.	4,45	120	+	60	52	8	9	273	280
23.	3,50	120	++	44	60	31	30	108	290
24.	3,25	140	—	37	65	22	27	282	229
25.	4,40	100	++	53	100	23	29	306	325
26.	4,45	100	++	49	62	8	14	267	252
27.	4,30	90	++	51	68	13	14	323	306
28.	4,30	100	+	51	54	9	13	317	317
29.	4,30	120	++	55	59	11	17	282	201
30.	5	80	++	44	45	7	13	275	299
31.	3,45	150	+	44	46	17	18	325	297
32.	4,40	120	++	29	64	10	20	334	360
33.	2	80	++	139	92	1	1	355	365
34.	2	100	+	42	72	1	2	251	398
35.	5	100	+	57	70	7	9	272	213
36.	1,30	90	—	45	24	13	4	254	306
37.	1,30	100	+	34	56	16	14	310	283
38.	4,30	80	+	77	95	10	11	344	312
39.	2,15	120	++	81	71	19	11	289	273
40.	3,50	140	+	45	50	28	29	317	339
41.	4,10	100	—	52	63	13	14	292	276
42.	5	160	—	65	51	12	11	278	205

Kod skupine pasa promatrali smo i promjene električne cerebralne aktivnosti prije i poslije elektrošok-stimulacije.

Pas I. primio je u 4 s. 120 jed. inzulina. Jedan sat kasnije somnolencija s mioklonim trzajima. U 7 s. pretkoma, započinje se snimanje EEG-a. Pola sata nakon toga aplicirali smo ELŠ (350,05 mA) sa konvulzivnim efektom. Nakon šoka nastupio je potpuni efekt buđenja. Nalazi ŠUK-a prije stimulacije 44 mg⁰/o, K 20 mg⁰/o, Na 108 mg⁰/o. Nakon stimulacije ŠUK 60 mg⁰/o, K 30 mg⁰/o, Na 290 mg⁰/o.

EEG: dominantna aktivnost je vrlo spori ritam, 2–3 c/s, jasnije na desnoj strani, kontinuiran, ali povremeno se javlja i spora aktivnost u generaliziranim sinhronim izbijanjima. Katkada se javlja po nekoliko valova 12–15 c/s, a u razmacima od nekoliko sekunda nastaju kratki paroksizmi šiljaka. Učestalost je pojedinih opisanih pojava tokom snimanja različita, tako da u pojedinim dijelovima snimka ima više ritma 12–15 c/s i bržeg. Miokloni paroksizmi također dolaze povremeno, a spora je aktivnost kontinuirana (Sl. 9a). Nakon aplikacije elektrošoka vidi se srednje brza i brza aktivnost, a sporog ritma ima vrlo malo (Sl. 9b i c).

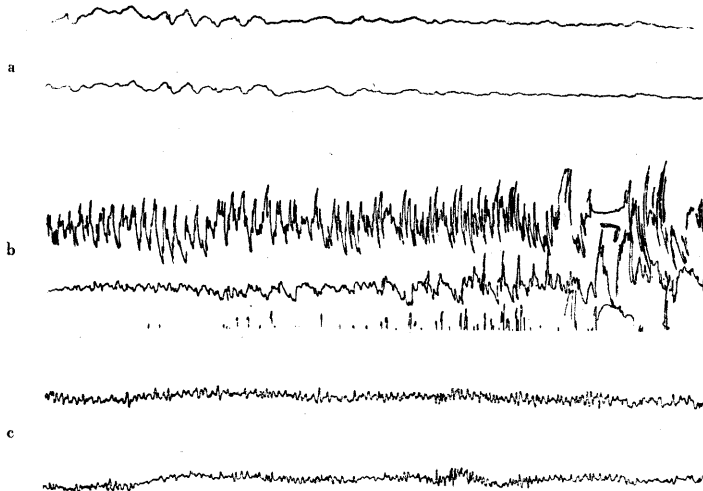


Sl. 9. Pas I. a. EEG u inzulinskoj hipoglikemiji prije aplikacije ELŠ-a.
b. EEG 4 minute nakon ELŠ-stimulacije.
c. EEG 10 minuta nakon ELŠ-stimulacije.

Zaključak: ovaj slučaj ilustrira odnos, koji postoji između promjena u kliničkoj slici, stepenu glikemije i EEG-a prije i poslije ELŠ-a. Nakon ELŠ-a životinja se budi iz kome, a vrijednost ŠUK-a raste. Prije ELŠ-a dominantna aktivnost na EEG-u je spori ritam od 2–3 c/s. Nakon ELŠ-a ritam se mijenja, pa tako srednje brze i brze aktivnosti ima dosta, a sporog ritma ima vrlo malo.

Pas II. dobio je u 3.45. s. 150 jed. inzulina. U 5,45 s. somnolentan s mioklonim trzajima. Somnolentno stanje se produbljuje, tako da je u 7 s. u dubokoj pretkomi, a u 7,45 s. u komi. Snima se EEG prije i poslije elektrostimulacije s konvulzivnim efektom (350,05 mA). Nakon šoka pas se djelomično budi iz kome. Nalaz ŠUK-a prije stimulacije 44 mg⁰/_o, K 17 mg⁰/_o, Na 325 mg⁰/_o. Nakon stimulacije ŠUK 46 mg⁰/_o, K 18 mg⁰/_o, Na 297 mg⁰/_o.

EEG: niskovoltazni EEG s ritmom oko 15 c/s i povremenim pojavljivanjem niskog sporog ritma manjeg od 3 c/s s bilateralnim izbijanjem. Kasnije postaju periodi spore aktivnosti češći i dugotrajniji (Sl. 10a). Dvije minute nakon ELŠ-a javlja se niski spori ritam sa superponiranim



Sl. 10. Pas II. a. EEG 3 s. nakon aplikacije inzulina.
b. EEG u kloničkoj fazi napada nakon ELŠ-stimulacije.
c. EEG 10 minuta nakon ELŠ-stimulacije s kloničkim efektom.

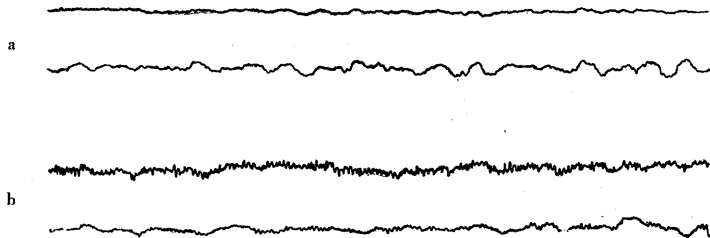
brzim ritmom (Sl. 10b). Odmah zatim prevladuje brzi i srednje brzi ritam, pa pojedini valovi od 6–8 c/s s kratkim periodima sporih valova. Od četvrte do petnaeste minute nakon šoka prevladuje srednja brza i brza aktivnost, a nema sporih perioda (Sl. 10c). Iza 16. minute nazire se povremeno niskovoltazna spora aktivnost, ali još 20 minuta nakon ELŠ-a nema je u onoj mjeri kao prije šoka.

Zaključak: u ovom slučaju kliničkoj slici hipoglikemije odgovara stepen glikemije i EEG-a. Nakon šoka je ŠUK vrlo malo porastao, a kliničke su promjene i one na EEG-u bile mnogo izrazitije. Dominantna spora aktivnost prije šoka mijenja se u srednje brzu i brzu aktiv-

nost, koja traje oko 15 min., kada se ponovo javlja niskovoltažna spora aktivnost.

Pas III. dobio je u 3 s. 140 jed. inzulina, a jedan sat kasnije u laganoj somnolenci. U 5 s. javljaju se miokloni trzaji, somnolencija se produbljuje s povremenim mioklonim trzajima. U 6,30 započinje snimanje EEG-a, koje se nastavlja i prije i poslije aplikacije dva elektrošoka. U 7,50 s., kada je supkoma, provodi se elektrostimulacija s toničkim efektom (200,05 mA). Nakon šoka postoje samo minimalne promjene u kliničkom ponašanju. U 8 s., kada je ponovo duboka supkoma, aplicira se elektrošok s kloničkim efektom (350,05 mA). Nakon drugog šoka nastupio je potpuni efekt buđenja. Nalazi ŠUK-a prije elektrostimulacije 45 mg⁰%, K 27 mg⁰%, Na 317 mg⁰%. Nalazi ŠUK-a poslije elektrostimulacije 50 mg⁰%, K 28 mg⁰%, Na 339 mg⁰%.

EEG: dominira vrlo spori ritam 2-3 c/s, koji je superponiran ritmu sitne amplitude, a javlja se i nešto valova oko 12 c/s. Amplitude su na lijevoj strani znatno niže nego na desnoj. Rijetko se javljaju sporadički šiljci. Spora aktivnost je kontinuirana, a brze u pojedinim periodima ima više, u pojedinim manje. Sl. 11a. Nakon ELŠ-a toničkim efektom spore aktivnosti ima isto kao i prije, a brze aktivnosti ima više. Nakon ELŠ-a s konvulzivnim efektom, brze aktivnosti ima još više, a spora se postepeno gubi, tako da 9 min. poslije ELŠ-a prevladaju srednje brzi i brzi ritmovi stim, da povremeno izbijaju spori valovi. Sve do kraja snimanja 45 min. poslije ELŠ-a ne doseže spora aktivnost intenzitet i kontinuiranost kao prije ELŠ-a. (Sl. 11b).



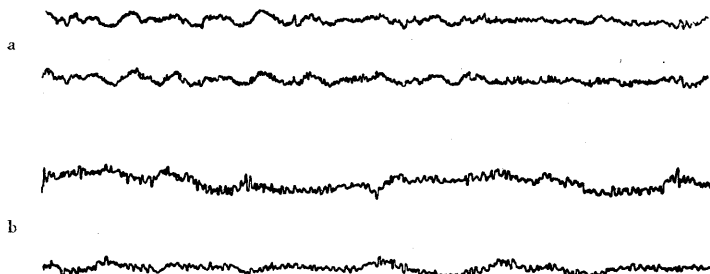
Sl. 11. Pas III. a. EEG u insulinskoj hipoglikemiji prije aplikacije ELŠ-a.
b. EEG u insulinskoj hipoglikemiji 30 minuta nakon ELŠ-a s konvulzivnim efektom.

Zaključak: ovaj eksperiment ilustrira djelovanje električne stimulacije s toničkim i kloničkim efektom na inzulinsku hipoglikemiju. Nakon ELŠ-a s toničkim efektom ne mijenja se kliničko ponašanje ni EEG, a poslije elektrostimulacije s konvulzivnim efektom postoji potpuni efekat buđenja, a na EEG-u dominantna spora aktivnost zamjenjuje se srednje brzom i brzom aktivnošću. Te promjene traju 45 min. nakon šoka. Povišenje ŠUK-a je minimalno i ne odgovara kliničkim promjenama i promjenama EEG-a.

Pas IV. dobio je u 4,30 s. 100 jed. inzulina, a u 5,30 s. somnolentan je s povremenim mioklonim trzajima. Somnolentno stanje postepeno

se produbljuje, tako da je u 6 s. u supkomi s jakim mioklonim trzajima. U 6,30 s. generalizirani epileptički napad. Nakon napada pas se djelomično budi iz kome, a pola sata kasnije ponovo je u supkomi. U 7,10 s. započinje snimanje EEG-a, koje se nastavlja nakon šoka. U 7,50 s. aplicira se ELŠ s konvulzivnim efektom (350,05 mA). Nakon stimulacije potpuni efekt buđenja. Nalaz ŠUK-a prije stimulacije 54 mg⁰%, K 25 mg⁰%, Na 270 mg⁰%. Nakon ELŠ-a ŠUK 87 mg⁰%, K 27 mg⁰%, Na 275 mg⁰%.

EEG: aktivnost je polimorfna i sastoji se od srednje brzog i brzog ritma i kratkih nizova od 9 c/s, sporih valova 1–3 c/s. (Sl. 12a). Nakon



Sl. 12. Pas IV. a. EEG u inzulinskoj hipoglikemiji prije ELŠ-stimulacije. b. EEG u inzulinskoj hipoglikemiji 8 minuta nakon ELŠ-a s konvulzivnim efektom.

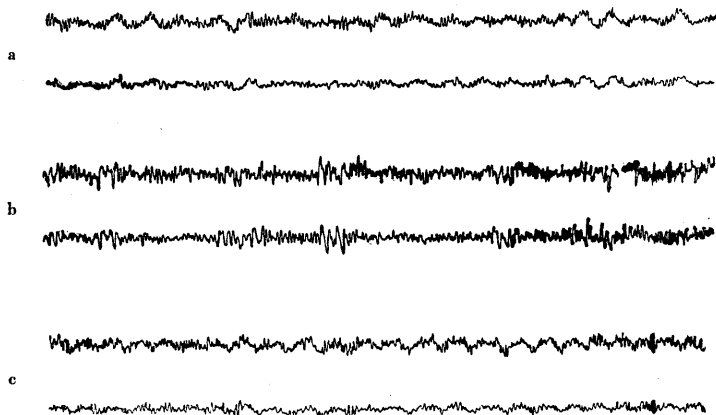
ELŠ-a s konvulzivnim efektom brza aktivnost postaje intenzivnija, a spora traje i dalje, zatim spore aktivnosti ima znatno manje. (Sl. 12b)

Zaključak: nakon ELŠ-a s konvulzivnim efektom pas se probudio potpuno iz inzulinske kome. ŠUK je porastao. EEG nalaz pokazuje promjene tako, da nakon ELŠ-a brza aktivnost postaje intenzivnija, a spore aktivnosti ima znatno manje.

Pas V. je u 4 s. dobio 110 jed. inzulina, a pola sata kasnije je u somnolenci, koja idućeg sata postaje dublja s mioklonim trzajima. U 6 s. supkoma, a pola sata kasnije epileptički napad. Nakon napada probudio se iz kome. Poslije 20 min. ponovo je u dubljoj hipoglikemiji, a u 7,30 aplicira se ELŠ s konvulzivnim efektom (350,05 mA). Nakon šoka djelomični efekat buđenja. Nalazi ŠUK-a prije ELŠ-a 45 mg⁰%, K 3 mg⁰%, Na 138 mg⁰%. Nalazi ŠUK-a poslije ELŠ-a 54 mg⁰%, K 14 mg⁰%, Na 320 mg⁰%.

EEG: u početku postoji srednje brzi ritam superponiran na vrlo česta, gotovo kontinuirana izbijanja valova oko 3 c/s, koji brzo slijede jedan iza drugoga. Kasnije se pojavljuju izbijanja 6–9 c/s, u formi kraćih paroksizama uz brzi ritam, a spore aktivnosti ima manje. (Sl. 13a, b). Poslije ELŠ-a postoji srednja brza i brza aktivnost, ali nema spore aktivnosti. Spora se aktivnost od 2–3 c/s ponovo javlja u petoj

minuti nakon ELŠ-a, a zatim opet ponovo nestaje, a iza desete minute javlja se sporadički dosta rijetko. (Sl. 13c).



Sl. 13. Pas V. a. EEG u inzulinskoj hipoglikemiji prije ELŠ-a.

b. EEG u inzulinskoj hipoglikemiji prije ELŠ-a.

c. EEG u inzulinskoj hipoglikemiji 6 minuta poslije ELŠ-a.

Zaključak: ovaj eksperiment ilustrira utjecaj ELŠ-a s konvulzivnim efektom na buđenje iz kome, kada je pas imao ranije spontani epileptički napad. Efekat buđenja je djelomičan. Promjene su na EEG-u s pojavom brze aktivnosti kratkotrajne, tako da se spora aktivnost od 2–3 c/s ponovo javlja 5 min. nakon ELŠ-a.

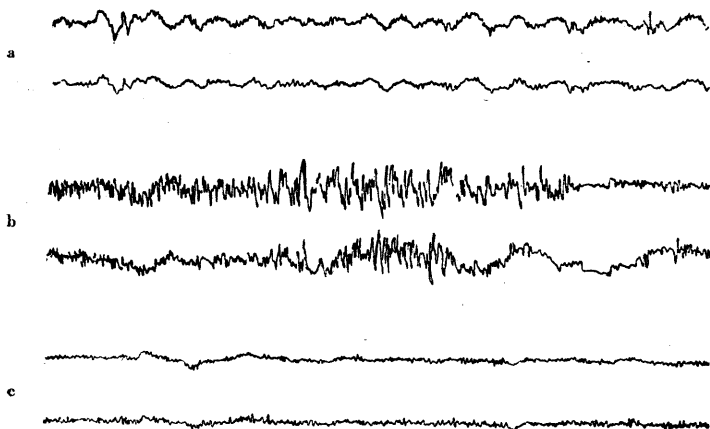
Pas VI. dobio je u 4 s. 120 jed. inzulina. Pola sata kasnije u somnolentnom je stanju. U 5,30 s. miokloni trzaji, a u 6 s. supkoma. U 7,12 s. aplicira se ELŠ s konvulzivnim efektom (350,05 mA), a prije toga započinje snimanje EEG-a. Nakon ELŠ-a pas se djelomično budi iz kome. Nalazi ŠUK-a prije stimulacije 55 mg⁰/o, K 9 mg⁰/o, Na 336 mg⁰/o. Nalazi ŠUK-a nakon stimulacije 64 mg⁰/o, K 9 mg⁰/o, Na 340 mg⁰/o.

EEG: prije šoka postoji spora aktivnost 2–4 c/s sa superponiranom brzom aktivnošću i mioklonim paroksizmima, a postoje i periodi s brzom aktivnošću bez spore. (Sl. 14a). Nakon šoka najprije se javlja spora aktivnost s nešto većom brzom aktivnošću i mioklonim izbijanjem, a poslije dvije minute prevladuje brza aktivnost bez spore. Takvo stanje traje do kraja snimanja. (Sl. 14 b i c).

Zaključak: u ovom se eksperimentu klinički efekat stimulacije očituje u djelomičnom buđenju s minimalnim porastom šećera u krvi. U EEG-u prije ELŠ-a dominantna je spora aktivnost od 2–4 c/s, a dvije minute poslije ELŠ-a prevladuje brza aktivnost bez spore.

Pas VII. dobio je u 9 s. 120 jed. inzulina. Pola sata kasnije somnolencija, a u 10,30 s. miokloni trzaji. Hipoglikemija se polagano produ-

bljuje, tako da je u 12 s. u supkomi. U 12 s. započinje snimanje EEG-a, a pola sata kasnije provodi se elektrostimulacija s konvulzivnim efektom (350,05 mA). Nakon ELŠ-a potpuni efekat buđenja. Pola sata kasnije pas je u supkomi. Ponovo se aplicira ELŠ s konvulzivnim efektom (350,05 mA). Nakon drugog ELŠ-a budi se ponovo iz kome. U 14 sati ponovo je u dubljoj hipoglikemiji. Nalaz ŠUK-a prije šoka 44 mg⁰%, K 30 mg⁰%, Na 108 mg⁰%. Nalaz ŠUK-a poslije šoka 60 mg⁰%, K 30 mg⁰%, Na 290 mg⁰%.

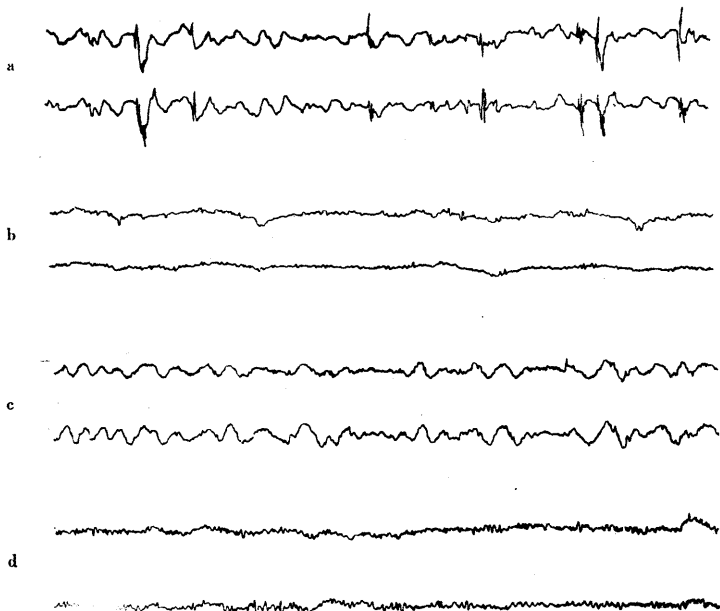


Sl. 14. Pas VI. a. EEG u inzulinskoj hipoglikemiji prije elektrošok-stimulacije. b. EEG u inzulinskoj hipoglikemiji 4 minute poslije ELŠ-a s konvulzivnim efektom. c. EEG u inzulinskoj hipoglikemiji 16 minuta nakon ELŠ-a s konvulzivnim efektom.

EEG: spora aktivnost oko 3 c/s sa čestim mioklonim izbijanjima. Ima i nešto vrlo sitne brze aktivnosti superponirane na sporu. Ovaj ritam ostaje cijelo vrijeme snimanja do aplikacije ELŠ-a. (Sl. 15a). Nakon ELŠ-a s konvulzivnim efektom, spora aktivnost uskoro postaje manja, a brze ima mnogo više, i miokloni paroksizmi postaju rijedi. Šest min. nakon ELŠ-a spore aktivnosti ima još manje, tako da se poslije 12 min. gotovo i ne javlja (Sl. 15 b), a iza 16 min. opet se formira samo manje negoli u početku snimanja. Miokloni se trzaji ne javljaju više 16 min. nakon ELŠ-a. U 13,30 s. spora aktivnost je vrlo intenzivna 2-4 c/s, jasnije nego u početku vidi se superponirana brza aktivnost. Miokloni se paroksizmi ne javljaju (Sl. 15 c). Nakon ponovnog elektrošoka s konvulzivnim efektom perzistira sličan nalaz uz mioklone paroksizme. Dvije minute kasnije miokloni paroksizmi prestaju, spore aktivnosti ima mnogo manje, a brze aktivnosti ima nešto više (Sl. 15d). Deset min. kasnije opet se povremeno javlja spora aktivnost, ali mnogo manje nego prije. Nakon 18 min. ima više spore aktivnosti, koja postaje

više kontinuirana. Kasnije, između 25–30 min., spora aktivnost dostiže isti intenzitet kao prije šoka.

Zaključak: u toku hipoglikemije, u razmaku od jednog sata aplicirali smo dva ELŠ-a s konvulzivnim efektom. Oba puta nastao je potpun efekt buđenja. Prije ELŠ-a dominira spora aktivnost, oko 3 c/s, a nakon ELŠ-a spore aktivnosti ima manje, a brze mnogo više. 12 min. nakon šoka spora aktivnost skoro se posve izgubila. Poslije drugog ELŠ-a nastaju slične promjene na EEG-u. Spora aktivnost nije se ovoga puta sasvim izgubila. Ona je neko vrijeme reducirana na minimum, tako da se spori valovi javljaju sporadički.



Sl. 15. Pas VII. a. EEG u inzulinskoj hipoglikemiji 3 s. nakon aplikacije inzulina. b. EEG u inzulinskoj hipoglikemiji 14 minuta nakon ELŠ-a s konvulzivnim efektom. c. EEG u inzulinskoj hipoglikemiji 30 min. nakon ELŠ-a s konvulzivnim efektom. d. EEG u inzulinskoj hipoglikemiji 9 min. nakon drugog ELŠ-a s konvulzivnim efektom.

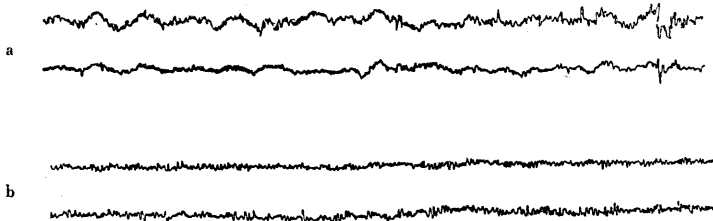
Pas VIII. dobio je u 4,30 s. 140 jed. inzulina. U 6,30 s. lagana somnolencija, a u 7,45 s. supkoma. U 7,55 s. aplicira se ELŠ s konvulzivnim efektom. Nakon šoka pas se djelomično budi iz kome. Nalazi ŠUK-a prije elektrostimulacije 37 mg^{0/0}, K 22 mg^{0/0}, Na 282 mg^{0/0}. Nalazi poslije stimulacije: ŠUK 55 mg^{0/0}, K 26 mg^{0/0}, Na 229 mg^{0/0}.

EEG: u početku prevladuje aktivnost 15–20 c/s s malo valova oko 9 c/s i nešto aktivnosti 2–3 c/s. Nakon elektrošoka prevladuje brza aktivnost, a 10 min. poslije šoka javlja se nešto spore aktivnosti.

Zaključak: u ovom eksperimentu stepen glikemije ne odgovara kliničkom stanju. Pas je u laganoj somnolenciji, a vrijednost ŠUK-a je niska. EEG odgovara kliničkom stanju hipoglikemije. Nakon ELŠ-a s konvulzivnim efektom nastupio je djelomični efekat buđenja, ŠUK je porastao, a u EEG-u prevladuje brza aktivnost.

Pas IX. dobio je u 4,30 s. 110 jed. inzulina. Sat kasnije pas je u somnolentnom stanju s mioklonim trzajima. U 6,15 s. somnolencija se produbljuje, a miokloni trzaji su česti. U 6,30 s. supkoma s mioklonim trzajima. U 6,55 s. epileptički napad, nakon kojega se pas budi iz kome. Nakon 20 min. pas ponovo zapada u dublju hipoglikemiju, aplicira se ELŠ s konvulzivnim efektom. Poslije šoka nastupa djelomični efekat buđenja. Nalaz ŠUK-a prije ELŠ-a 64 mg⁰/o, K 37 mg⁰/o, Na 294 mg⁰/o. Nakon stimulacije ŠUK 61 mg⁰/o, K 35 mg⁰/o, Na 293 mg⁰/o.

EEG: u početku snimanja ima dosta ritma oko 15 c/s, ali ima i mnogo spore aktivnosti 2–4 c/s, na koju se brza aktivnost superponira. Povremeno izbijaju kratki paroksizmi šiljaka mioklonog tipa (Sl. 16a). Nakon ELŠ-a još uvijek ima u početku spore aktivnosti, a poslije 5–6 min. ona postaje znatno rjeđa (Sl. 16b). Nakon 15 min. opet se počne javljati povremeno spora aktivnost, ali u manjim količinama nego prije.



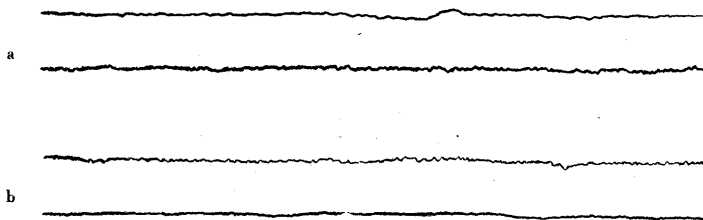
Sl. 16. Pas IX. a. EEG u inzulinskoj hipoglikemiji prije elektrošok-stimulacije. b. EEG u inzulinskoj hipoglikemiji 15 min. nakon ELŠ-a s konvulzivnim efektom.

Zaključak: stepen hipoglikemije u ovom eksperimentu odgovara kliničkom stanju i EEG-u. Nakon šoka nastupio je djelomični efekat buđenja, bez povišenja ŠUK-a. EEG nakon šoka sadržava u početku spore aktivnosti, a nakon 5–6 min. ona postaje znatno rjeđa.

Pas X. dobio je u 2 s. 160 jed. inzulina. Pola sata kasnije nalazi se u somnolentnom stanju, koje se postepeno pojačava, tako da je u 6,15 s. u supkomi. U 7 s. aplicira se ELŠ s toničkim efektom, a prije toga snima se EEG. Nakon šoka kliničko stanje nije se bitno promijenilo. Nalaz ŠUK-a prije ELŠ-a 65 mg⁰/o, K 12 mg⁰/o, Na 278 mg⁰/o, nakon šoka ŠUK 51 mg⁰/o, K 11 mg⁰/o, Na 265 mg⁰/o.

EEG: niski EEG s aktivnošću oko 25 c/s i nešto valova oko 8–12 c/s. (Sl. 17a). Poslije elektrošoka s toničkim efektom nalaz je uglavnom nepromijenjen. (Sl. 17b).

Zaključak: u ovom eksperimentu kliničko stanje odgovara vrijednosti ŠUK-a i nalazu EEG-a. Poslije elektrošok-stimulacije s toničkim efektom ne mijenja se kliničko stanje i EEG, ŠUK pada.



Sl. 17. Pas X. a. EEG u inzulinskoj hipoglikemiji prije aplikacije ELŠ-a s toničkim efektom.

b. EEG u inzulinskoj hipoglikemiji 18 min. nakon aplikacije ELŠ-a s toničkim efektom.

Pas XI. dobio je u 3 s. 100 jed. inzulina, a jedan sat kasnije lagano je somnolentan. U 5 s. somnolentno stanje se produbljuje, pojavljuju se miokloni trzaji. U 5,30 s. generalizirani epileptički napad. Nakon napada djelomični efekt buđenja. U 6 s. ponovo supkoma, a pola sata kasnije javljaju se miokloni trzaji, koji su nestali nakon epileptičkog napada. U 6,30 s. započinje snimanje EEG-a, a u 7,45 s. aplicira se ELŠ s konvulzivnim efektom (350,05 mA). Nakon ELŠ-a djelomični efekt buđenja. Nalaz ŠUK-a prije ELŠ-a 29 mg⁰/₀, K 9 mg⁰/₀, Na 334 mg⁰/₀. Nalazi ŠUK-a poslije ELŠ-a 54 mg⁰/₀, K 19 mg⁰/₀, Na 360 mg⁰/₀.

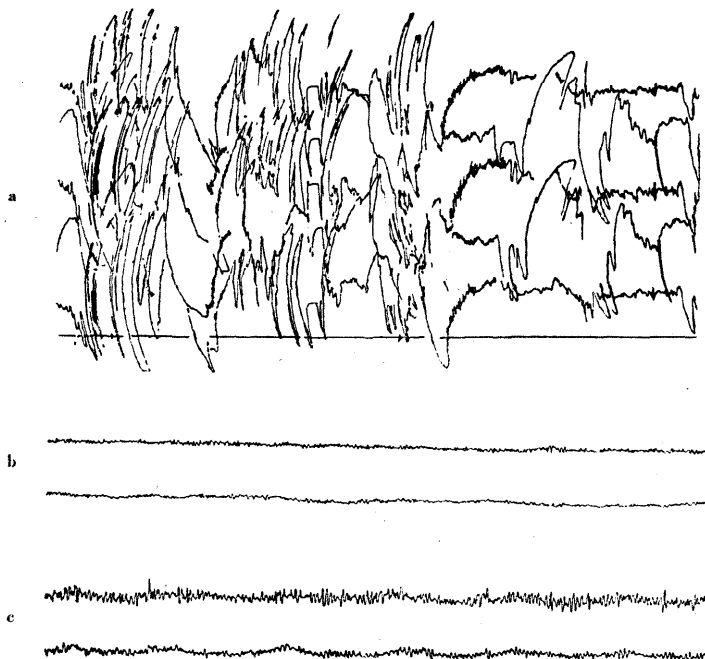
EEG: ima dosta srednjovoltazne brze aktivnosti oko 15 c/s. Dosta često izbijaju kraći i duži paroksizmi, koji sadržavaju visoke šiljke i spore valove praćene mioklonim trzajima. (Sl. 18a). Nakon šoka brza aktivnost postaje više amplitude. Ima pojedinačnih valova ili niza valova s oko 10–12 c/s, a povremeno se pojave srednjo-voltazni pojedini šiljci mioklonog tipa. Upadljivo je, da su miokloni šiljci poslije ELŠ-a reducirani po amplitudi i po trajanju. (Sl. 18b, c).

Zaključak: prije elektrošok-stimulacije vrijednost ŠUK-a odgovara kliničkom stanju. Na EEG-u javlja se dosta srednjo-voltazne i brze aktivnosti, oko 15 c/s. Pretpostavljamo, da je tome razlog, što je pas jedan sat ranije imao spontani epileptički napad. Nakon ELŠ-a s konvulzivnim efektom ŠUK je znatno porastao, pas se probudio iz kome, a u EEG-u se javlja više brze aktivnosti, veće amplitude.

Transcerebralnu električnu stimulaciju aplicirali smo u 42 navrata u ranoj i kasnoj fazi hipoglikemije. Psi su se najčešće nalazili u supkomi ili komi. U većini smo proveli ELŠ-stimulaciju s konvulzivnim efektom, a u nekoliko slučajeva s toničkim efektom.

U 39 slučajeva elektrostimulacije s konvulzivnim efektom potpuno je buđenje nastalo u 12 slučajeva, a djelomično u 22 slučaja. U 5 slučajeva stimulacija je ostala bez efekta. Potpuni efekat buđenja na-

lazili smo onda, kada smo stimulaciju proveli u kasnoj fazi hipoglikemije. Tabela 12 prikazuje vrijeme aplikacije ELŠ-a u kasnoj fazi hipoglikemije.



- Sl. 18. Pas XI. a. EEG u inzulinskoj hipoglikemiji (klinička faza epileptičkog napada).
 b. EEG u inzulinskoj hipoglikemiji 3 min. nakon aplikacije ELŠ-a s konvulzivnim efektom.
 c. EEG u inzulinskoj hipoglikemiji 8 min. nakon aplikacije ELŠ-a s konvulzivnim efektom.

Tabela 12. – Elektrošok-stimulacija u kasnoj fazi hipoglikemije.

Vrijeme aplikacije elektrostimulacije	Broj slučajeva
3 – 3,50	4
3,50 – 4,50	4
4,50 – 5	4

U 5 slučajeva nije došlo do efekta buđenja. Opazili smo, da je buđenje tada bilo produženo. Psi su se budili tek nekoliko sati nakon davanja šećera. Efekt ELŠ-a bio je slabiji, kada je pas prethodno imao spontane epileptičke napade, nakon kojih nije dolazilo do kliničkih promjena kome. Efekt buđenja je nepotpun i u onim slučajevima, kada smo u kasnoj fazi hipoglikemije provodili stimulaciju s toničkim efektom.

U većini slučajeva efekt buđenja, bilo djelomičnog ili potpunog, pratio je porast ŠUK-a. Tako smo u 29 slučajeva našli povišenje glikemije, a pad ŠUK-a zapazili smo samo u 4 slučaja. U jednom slučaju vrijednost je ŠUK-a ostala nepromijenjena.

Porast ŠUK-a nakon elektrošok-stimulacije prikazan je u tabeli 13.

Tabela 13. – Hiperglikemički efekt nakon elektrošok-stimulacije u inzulinskoj hipoglikemiji.

Porast ŠUK-a u mg% nakon elektrošok- stimulacije	Broj slučajeva
0 – 10	11
10 – 20	8
20 – 30	4
30 – 40	3
40 – 50	1
50 – 60	—

Od 5 slučajeva, koji nisu pokazali reakciju buđenja, u 2 je postojalo opadanje, a u 3 porast ŠUK-a. Prosječni porast ŠUK-a nakon ELŠ-stimulacije bio je 20 mg%. Opadanje ŠUK-a nakon ELŠ-stimulacije zapazili smo češće u ranoj fazi hipoglikemije. Nedostatak hiperglikemičke reakcije u kasnoj fazi hipoglikemije bio je prognostički loš znak. Psi su se tada budili teže, koma se produbljivala, ili je dolazilo do egzzitusa.

Provocirane epileptičke krize, izazvane ELŠ-om, pratio je porast K u serumu. Taj porast našli smo u 26 slučajeva, a pad u 8 slučajeva. U 5 slučajeva opadanje K našli smo u kasnoj, a u 3 slučaja u ranoj fazi hipoglikemije. Opadanje K u većini slučajeva pratilo je opadanje ŠUK-a. Bilo je takvih slučajeva, kod kojih je postojao porast ŠUK-a, a opadanje K u serumu uz djelomično poboljšanje kome. Daljnje opadanje K u serumu nakon konvulzije može poslužiti kao još finiji indikator od opadanja ŠUK-a, da će se koma u daljem toku još produbljivati. Taj podatak nema veće vrijednosti za ocjenu toka hipoglikemije u ranoj fazi, jer se već može unaprijed očekivati dalji nastavak hipoglikemije. Opadanje K u serumu u kasnoj fazi ima prognostički loše značenje. Promjene vrijednosti N-a bile su nepravilne, ali smo češće zapažali lagano opadanje N-a nakon konvulzije.

Promatrali smo u 11 slučajeva promjene EEG-a prije i poslije ELŠ-stimulacije. U slučajevima, u kojima smo proveli ELŠ-stimulaciju s konvulzivnim efektom nestajala je dominantna spora aktivnost i zamjenjivala se sa srednje brzom i brzom aktivnošću. Nakon ELŠ-a s

toničkim efektom nije dolazilo do bitnih promjena na EEG-u. U onim slučajevima, u kojima smo u razmaku ponovili ELŠ-stimulaciju s kliničkim efektom, na EEG-u su oba puta postojale slične promjene, samo što se nakon drugog šoka spora aktivnost nije sasvim izgubila. Ona je bila neko vrijeme reducirana na minimum, tako da su se spori valovi javljali sporadički. Promjene EEG-a trajale su različito dugo. One su obično pratile klinički tok hipoglikemije. Kada se klinički efekt elektrostimulacije iscrpao, brza se i srednje brza aktivnost zamjenjivala sa sporom. U rjeđim slučajevima promjene EEG-a trajale su duže, i do 45 minuta. U slučajevima, u kojima je nakon ELŠ-stimulacije izostala reakcija buđenja, EEG se nakon stimulacije nije bitno mijenjao.

Utjecaj transcerebralne električne stimulacije na inzulinsku hipoglikemiju uz prethodno davanje L-a

Nekoliko autora ispitivalo je u eksperimentima na životinjama djelovanje električne stimulacije na promjene svijesti, ako su životinjama prije stimulacije dali L. Tako su *Hiebel i sur.* (72) u eksperimentima na mačkama uz prethodno davanje L-a izvodili auditivnu i olfaktornu stimulaciju. Ta je stimulacija izazivala buđenje životinje, ali je ta reakcija nestajala vrlo brzo nakon svršetka stimulacije za razliku, kada su stimulaciju provodili bez utjecaja L-a. Ako su stimulaciju izvodili na taj način, da su životinjama stavljali elektrode u nivou sive supstancije, reakcija buđenja bila je oslabljena. Kod životinja, kod kojih je ta stimulacija bila provedena bez prethodnog davanja L-a, EEG je pokazivao aktivaciju kortikalne aktivnosti. Ta i druga ispitivanja pokazala su, da L djeluje na ascendirajući retikularni sistem. L deprimira retikularnu formaciju za senzorijske i nocioceptivne podražaje. On povećava prag podražljivosti tog sistema, suprimira centralne efekte simpatičkog perifernog stimuliranja, smanjuje centralnu humoralnu receptivnost i cirkulatorne periferne odgovore na adrenalin. L inhibira impuls, koji dolazi do sive supstancije i retikularnih formacija. Pod djelovanjem L-a mijenja se cerebralna električna aktivnost. Namjesto brze javlja se nepravilna spora aktivnost. Tako L smanjuje stepen budnosti i djelovanje svake stimulacije na efekt buđenja.

Mi smo ispitivali značenje retikularnih formacija za efekt buđenja iz inzulinske hipoglikemije elektrošok-stimulacijom na taj način, da smo prije elektrošoka aplicirali pokusnim životinjama 25 mg L-a i. v.

Prikazujemo tok eksperimenata kod 5 ispitanih pasa.

Pas XII. dobio je u 2 s. 200 jed. inzulina, a jedan sat kasnije u laganoj je somnolenciji, koja se vrlo polagano produbljuje. U 6 s. pas je u dubokoj somnolenciji. U 7 s. dali smo 25 mg L-a, a prije toga snima se EEG. Poslije 15 min. aplicira se ELŠ s toničkim efektom. Nakon ELŠ-a nije nastupilo kliničko poboljšanje.

Nalazi ŠUK-a prije ELŠ-a 42 mg⁰%, K 30 mg⁰%, Na 309 mg⁰%. Nalaz ŠUK-a nakon ELŠ-a 55 mg⁰%, K 25 mg⁰%, Na 346 mg⁰%.

EEG: vrlo niske voltaže. Povremeno se javlja aktivnost 13–15 c/s, a povremeno oko 30 c/s. Nakon L-a EEG se bitno ne mijenja. Poslije ELŠ-a s toničkim efektom postoje isti ritmovi, a u početku jedan kraći niz oko 11 c/s također niske amplitude. Nalaz je u biti isti kroz cijelo vrijeme.

Zaključak: L. smo u tom eksperimentu dali onda, kada je pas bio u dubljoj somnolenci. Vrijednost ŠUK-a je 42 mg⁰/o. EEG odgovara kliničkom stanju i stepenu glikemije. Nakon elektrošok-stimulacije nedostaje efekat buđenja, ŠUK je minimalno porastao, EEG se nije bitnije promijenio.

Pas XIII. dobio je u 2 s. 180 jed. inzulina. a jedan sat kasnije znakovi somnolencije s mioklonim trzajima. U 5,50 s. jaki epileptički napad, iza kojega se pas budi. Pola sata kasnije supkoma s epileptičkim napadima, nakon čega nastupa ponovo reakcija buđenja. U 6,30 s. ponovo supkoma s mioklonim trzajima, koji jedan sat kasnije postaju intenzivniji i mnogobrojniji. U 7,30 s. daje se 25 mg L-a, a poslije nekoliko minuta miokloni trzaji postaju rjeđi i slabiji. Nakon ELŠ-stimulacije s konvulzivnim efektom pas je egzistirao. Nalaz ŠUK-a prije ELŠ-a 34 mg⁰/o, K 5 mg⁰/o, Na 338 mg⁰/o. Nalazi ŠUK-a poslije ELŠ-a 30 mg⁰/o, K 5 mg⁰/o, Na 330 mg⁰/o.



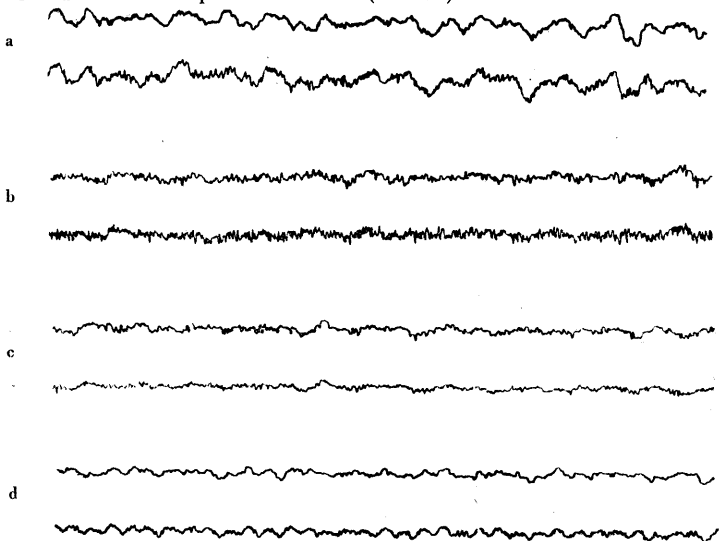
Sl. 19. Pas XIII. a. EEG u inzulinskoj hipoglikemiji 10 min. nakon dva epileptička napada.
b. EEG 20 min. nakon spontanog epileptičkog napada u inzulinskoj hipoglikemiji.
c. EEG u inzulinskoj hipoglikemiji neposredno nakon 25 mg L-a.

EEG pokazuje u početku aktivnost vrlo niske voltaže, a zatim se javlja nešto niske aktivnosti 18 c/s. Kasnije uz tu aktivnost izbijaju šiljci mioklonog tipa. (Sl. 19a i b). Poslije L-a mioklona izbijanja postaju češća i više amplitude. (Sl. 19c). Nakon ELŠ-a aktivnost postaje niskovoltažna.

Zaključak: u ovom je eksperimentu hipoglikemija bila praćena sa dva epileptička napada, nakon kojih je došlo do buđenja. EEG odgovara kliničkoj slici i vrijednosti ŠUK-a. Nakon ELŠ-a s konvulzivnim efektom, uz prethodno davanje L-a, zaostaje efekt buđenja, a EEG je niskovoltažan i bez bitnih promjena.

Pas XIV. dobio je u 10,30 s. 100 jed. inzulina, a u 11,30 s. lagano somnolentan s mioklonim trzajima promjenljiva intenziteta. U 12,10 s. supkoma, miokloni trzaji su prestali. U 13 s. snima se EEG, a 15 min. kasnije aplicira se ELŠ s konvulzivnim efektom. Nakon ELŠ-a nastupio je djelomični efekt buđenja. Pola sata kasnije, kada je pas u komi, aplicira se 25 mg L-a, a nakon 10 min. ELŠ s konvulzivnim efektom. Nakon tog šoka nije bilo kliničkih promjena. Nalaz ŠUK-a prije stimulacije 44 mg⁰%, K 7 mg⁰%, Na 327 mg⁰%. Nalazi ŠUK-a poslije stimulacije 46 mg⁰%, K 5 mg⁰%, Na 318 mg⁰%.

EEG: u prvom dijelu prevladuje vrlo spora aktivnost. (Sl. 20a). Poslije ELŠ-a smanjuje se znatno spora aktivnost, a ima više brže aktivnosti. (Sl. 20b). Nakon davanja L-a povećava se malo spora aktivnost, (Sl. 20c), pa nakon ponovnog davanja šoka nalaz se bitno ne mijenja, ili ima nešto više spore aktivnosti. (Sl. 20d).

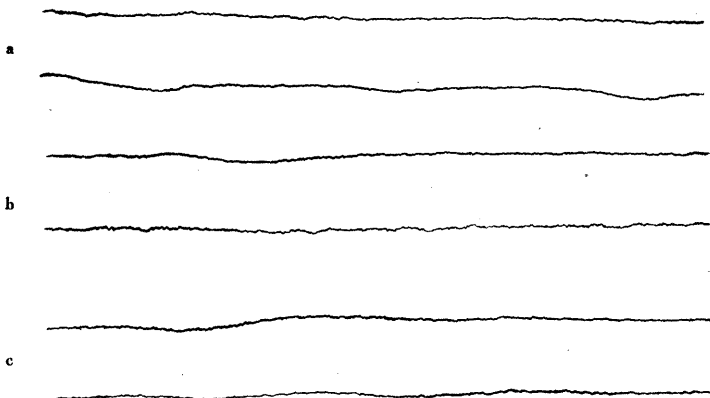


Sl. 20. Pas XIV. a. EEG u inzulinskoj hipoglikemiji prije ELŠ-stimulacije.
b. EEG u inzulinskoj hipoglikemiji 5 min. nakon ELŠ-stimulacije s konvulzivnim efektom.
c. EEG u inzulinskoj hipoglikemiji 5 min. nakon aplikacije 25 mg L-a.
d. EEG u inzulinskoj hipoglikemiji nakon drugog ELŠ-a s konvulzivnim efektom 5 min. poslije aplikacije L-a.

Zaključak: pratili smo u ovom eksperimentu kliničke promjene, promjene EEG-a i ŠUK-a u inzulinskoj hipoglikemiji nakon ELŠ-a bez prethodnog davanja L-a i s njim. Nakon ELŠ-a smanjuje se znatno spora aktivnost, životinja se djelomično budi iz kome, ima više brze aktivnosti. Poslije drugog ELŠ-a, kada se prethodno daje L, klinička se slika i EEG bitno ne mijenjaju.

Pas XV. dobio je u 2 s. 100 jed. inzulina, a sat kasnije u somnolenciji. U 4 s. dublja somnolencija s mioklonim trzajima. U 5 s. somnolencija se produbljuje, miokloni trzaji javljaju se povremeno. U 6 s. supkoma sa slabim i učestalim mioklonim trzajima. U 6,20 s. započinje snimanje EEG-a. U 7,50 s. u supkomi aplicira se 25 mg L-a, a poslije 30 min. ELŠ s konvulzivnim efektom. Nakon ELŠ-stimulacije kliničko stanje se ne mijenja. Nalaz ŠUK-a prije elektrošok-stimulacije 52 mg^{0/0}, K 13 mg^{0/0}, Na 292 mg^{0/0}. Poslije stimulacije ŠUK 63 mg^{0/0}, K 14 mg^{0/0}, Na 276 mg^{0/0}.

EEG: u prvom dijelu postoji niskovoltazni EEG s malo razgovijetne aktivnosti, većinom brze. (Sl. 21a). Nakon davanja L-a nalaz ostaje nepromijenjen. Vidi se tek nešto brze aktivnosti, rijetko valova, oko 12 c/s i nešto sporih valova, oko 3 c/s, a sve niske amplitude. (Sl. 21b). Poslije davanja ELŠ-a s konvulzivnim efektom nalaz je sličan kao ranije, bez bitnih promjena. (Sl. 21c).



Sl. 21. Pas XV. a. EEG u inzulinskoj hipoglikemiji 4,45 s. poslije aplikacije inzulina.
b. EEG u inzulinskoj hipoglikemiji 6 min. nakon aplikacije 25 mg L-a.
c. EEG u inzulinskoj hipoglikemiji nakon aplikacije ELŠ-a, kada se prethodno daje 25 mg L-a.

Zaključak: klinička slika i EEG nisu se promijenili nakon ELŠ-a s konvulzivnim efektom, kada se prije stimulacije daje L. Prije aplikacije L-a, kada je pas u supkomi, EEG je niskovoltazan s malo razgo-

vijetne aktivnosti, većinom brze. Poslije ELŠ-a EEG se bitno ne mijenja. Vrijednost ŠUK-a i K neznatno su porasli.

Pas XVI. dobio je u 2 s. 100 jed. inzulina, a sat kasnije lagano somnolentan s mioklonim trzajima. U 5 s. epileptički napad, nakon kojega se pas djelomično budi. U 6 s. ponovo supkoma s mioklonim trzajima, a u 6,30 s. drugi epileptički napad. Nakon drugog napada kliničko stanje nepromijenjeno. U 7 s. snima se EEG, u 7,45 s. aplicira se 25 mg L-a, a pola sata kasnije ELŠ s toničkim efektom. Nakon šoka klinička se slika nije promijenila. Nalaz ŠUK-a prije elektrošok-stimulacije 45 mg⁰/_o, K 5 mg⁰/_o, Na 272 mg⁰/_o. Nalazi poslije stimulacije: ŠUK 40 mg⁰/_o, K 7 mg⁰/_o, Na 280 mg⁰/_o.

EEG: u prvom dijelu snimanja prevladuje brza aktivnost, ispod koje se nazire povremeno spora. (Sl. 22a). Poslije davanja L-a ima više spore aktivnosti s nešto brze aktivnosti i nizova valova oko 8 c/s. (Sl. 22b). Poslije ELŠ-a, EEG postaje niskovoltazan, a prevladuje srednje brza aktivnost. (Sl. 22c).



Sl. 22. Pas XVI. a. EEG u inzulinskoj hipoglikemiji 30 min. nakon dva spontana epileptička napada.

b. EEG u inzulinskoj hipoglikemiji 4 min. nakon 25 mg L-a.

c. EEG u inzulinskoj hipoglikemiji 4 min. poslije ELŠ-stimulacije kada se prethodno aplicira L.

Zaključak: u EEG-u nakon drugoga epileptičkog napada prevladuje brza aktivnost. Poslije šoka s toničkim efektom, uz prethodno davanje L-a, ŠUK opada, klinički se životinja ne mijenja. EEG postaje niskovoltazan, prevladuje srednje brza aktivnost.

Naša ispitivanja pokazuju, da nakon ELŠ-stimulacije, uz prethodno davanje 25 mg L-a, ni u jednom slučaju nije došlo do kliničkih promjena kome. U 3 slučaja postojalo je manje povišenje ŠUK-a, a u 2 slučaja ŠUK je opao. U 2 slučaja postojalo je povišenje K u serumu, a u 3 slučaja je vrijednost K u serumu opala.

Promjene EEG-a bile su u skladu s kliničkom slikom. Poslije L-a, EEG nije pokazivao bitne promjene. U jednom slučaju, nakon L-a, bilo je nešto više spore aktivnosti. Poslije aplikacije ELŠ-a s konvulzivnim efektom na EEG-u nije bilo bitnih promjena kao onda, kada smo elektrostimulaciju provodili bez prethodnog davanja L-a.

Može se pretpostaviti, da ELŠ stimulacija u inzulinskoj hipoglikemiji ne dovodi do efekta buđenja, povišenja glikemije, K u serumu, ni do promjena u EEG-u uz prethodno davanje L-a. To bi se moglo tumačiti time, što L blokira aktivnost retikularne supstancije, koja sudjeluje u akciji buđenja poslije ELŠ-stimulacije. To je ispitivanje orijentacionog karaktera, ali dobiveni rezultati opravdavaju dalja istraživanja.

O djelovanju periferne elektrostimulacije na inzulinsku hipoglikemiju

U novije vrijeme teži se za tim, da se pronađu prikladne elektrostimulativne metode, koje bi se bez opasnosti mogle primjenjivati u inzulinskoj hipoglikemiji. Upotreba određene metode osnivala se na iskustvu autora i na različitim shvaćanjima o mehanizmima djelovanja elektrostimulacije na inzulinsku hipoglikemiju. Tako su u te svrhe upotrebljavani različiti oblici elektronarkoze i ELŠ-stimulacije. Električna struja kod tih metoda provodi se transcerebralno.

Jones i sur. su zapazili, da kod barbiturne kome periferna elektrostimulacija pojačava respiraciju slično kao transcerebralna električna stimulacija. Oni misle, da povećanje respiracije, koje nastaje nakon ELŠ-stimulacije, zavisi o aktivaciji aferentnih nerava i da cerebralna stimulacija nije bitna za tu metodu. Koristeći se iskustvima, koja su stekli kod primjene periferne stimulacije u prekidanju barbiturne kome, primijenili su perifernu elektrostimulaciju i za prekidanje inzulinske kome. Stimulaciju su provodili u ranoj i srednjoj i kasnoj fazi hipoglikemije. Jačinu struje povećavali su postepeno do toničkih trzaja, a polaritet struje mijenjali su svakih 5 min. Kada su se bolesnici budili iz kome, davali su im otopinu šećera. U pretežnom broju slučajeva tom su stimulacijom probudili bolesnika iz inzulinske kome. Oni smatraju, da je ta metoda prikladna za buđenje iz kome u onim slučajevima, u kojima se bolesnici nisu budili nakon aplikacije šećera. Trajanje stimulacije nije zavisilo o duljini trajanja kome i o stepenu glikemije. U većini slučajeva buđenje je bilo praćeno hiperglikemičkom reakcijom, a samo u vrlo malom broju slučajeva postojalo je opadanje ŠUK-a. Oni misle, da efekt buđenja ne nastaje samo zbog povišenja ŠUK-a, već da su zato odgovorni drugi mehanizmi. Tako smatraju, da je za taj efekt važno i povećanje respiracije s povećanom potrošnjom kisika i stimulacija ascendirajućeg retikularnog sistema.

Tabela 14. Periferna elektrostimulacija u inzulinskoj hipoglikemiji, utjecaj na buđenje ŠUK-a, K i Na u serumu

Broj	Periferna stimulacija nakon aplikacije inzulina.	Količina inzulina, jedinice	Efekt buđenja	Šuk u mg‰		K u serumu mg‰		Na u serumu mg‰	
				Prije stimulacije	Poslije stimulacije	Prije stimulacije	Poslije stimulacije	Prije stimulacije	Poslije stimulacije
1.	3,50	140	—	31	51	35	38	318	345
2.	3,40	100	—	22	78	26	25	251	255
3.	5,30	120	—	40	40	35	36	319	365
4.	5	260	—	39	58	29	24	295	280
5.	6	300	—	51	40	27	27	302	315
6.	5,30	100	—	45	36	10	19	354	377
7.	3,40	80	—	40	60	22	26	269	312
8.	3,50	80	—	56	50	12	13	254	245
9.	4,30	60	—	56	52	7	8	346	326
10.	5,30	100	—	41	34	18	9	334	383
11.	3,30	40	—	57	77	10	12	295	332
12.	4,25	40	—	36	36	18	24	284	306
13.	3,25	100	—	28	30	26	24	282	271
14.	3,40	30	—	42	62	12	13	290	300
15.	3	140	—	28	34	40	36	334	330
16.	3,45	40	—	38	48	23	20	292	296
17.	4,05	100	—	40	58	8	9	354	290
18.	5,55	120	—	37	37	7	6	325	307
19.	4,10	80	—	62	93	28	29	334	332
20.	3,50	120	—	65	77	13	12	270	207
21.	3,20	100	—	54	83	12	14	278	665
22.	3,30	160	—	33	66	24	26	315	325

Prikazujemo u 3 slučaja tok eksperimenata:

Pas XVII. dobio je u 2 s. 100 jed. inzulina, a jedan sat kasnije lagana somnolenca. U 5,15 s. supkoma, koja se produbljuje s jakim motornim nemirom. U 6,45 s. snima se EEG, a u 7,40 s. provodi se periferna stimulacija bez utjecaja na kliničku sliku kome. Nalaz ŠUK-a prije

a

b

Sl. 23. Pas XVII. a. EEG u inzulinskoj hipoglikemiji prije periferne stimulacije.
b. EEG u inzulinskoj hipoglikemiji 20 min. poslije periferne elektrostimulacije.

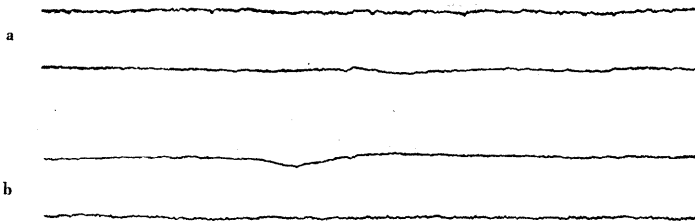
stimulacije 41 mg⁰/o, K 18 mg⁰/o, Na 334 mg⁰/o. Nakon stimulacije ŠUK 34 mg⁰/o, K 8 mg⁰/o, Na 383 mg⁰/o.

EEG: prije periferne stimulacije prevladuje ritam 25–30 c/s, a ima nešto i srednje brze aktivnosti. (Sl. 23a). Poslije stimulacije nalaz je sličan, samo što prevladuje srednje brza aktivnost. (Sl. 23b).

Zaključak: kliničko stanje odgovara stepenu glikemije i EEG-u. U EEG-u prevladuje brza aktivnost od 25–30 c/s. Neposredno prije snimanja EEG-a pas je imao epileptički napad. Poslije periferne stimulacije ŠUK i K su opali, nije bilo efekta buđenja, a u EEG-u prevladuje srednje brza i brza aktivnost.

Pas XVIII. dobio je u 3 s. 60 jed. inzulina, a sat kasnije apatičan s usporenim reakcijama. Hipoglikemija pestepeno se produbljuje, tako da je u 7,10 s. u supkomi. U 7,30 s. provodi se periferna stimulacija bez utjecaja na kliničku sliku. Nalaz ŠUK-a prije stimulacije 56 mg⁰/o, K 7 mg⁰/o, Na 346 mg⁰/o. Nakon stimulacije ŠUK 52 mg⁰/o, K 8 mg⁰/o, Na 326 mg⁰/o.

EEG: prije periferne stimulacije i nakon nje niskovoltazan EEG, u kojem povremeno ima nešto brze aktivnosti. (Sl. 24a i b).



Sl. 24. Pas XVIII. a. EEG u inzulinskoj hipoglikemiji 4,10 s. nakon aplikacije inzulina, a prije periferne stimulacije.

b. EEG u inzulinskoj hipoglikemiji 5 minuta poslije periferne elektrostimulacije.

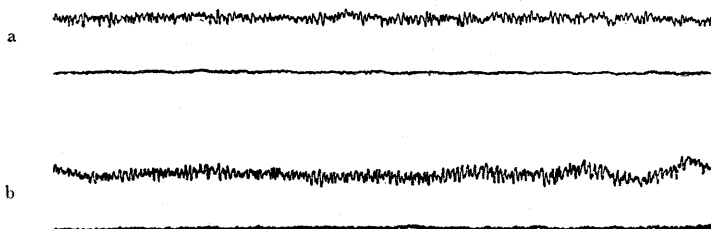
Zaključak: EEG i glikemija odgovaraju kliničkoj slici. Poslije periferne stimulacije kliničko stanje. EEG i ŠUK nisu se promijenili.

Pas XIX. dobio je u 2 s. 100 jed. inzulina, a sat kasnije lagana somnolencija. Postepeno se hipoglikemija produbljuje, tako da je u 7,10 s. pas u supkomi, kada se snima EEG. U 7,30 s. provodi se bez efekta na kliničko stanje periferna stimulacija. Nalaz ŠUK-a prije stimulacije 45 mg⁰/o, K 10 mg⁰/o, Na 354 mg⁰/o. Nalaz ŠUK-a poslije stimulacije 36 mg⁰/o, K 11 mg⁰/o, Na 377 mg⁰/o.

EEG: prije periferne stimulacije i nakon nje prevladuje srednje brza aktivnost miješana s valovima 8–14 c/s. Nakon stimulacije nije došlo do vidljivih promjena. (Sl. 25a i b).

Zaključak: periferna stimulacija u tom eksperimentu nije dovela do kliničkih promjena hipoglikemije. ŠUK je lagano pao, a EEG se nije bitnije promijenio.

Perifernu električnu stimulaciju proveli smo u 22 slučaja. Samo u nekoliko slučajeva nastupile su minimalne promjene kliničkog stanja za vrijeme stimulacije. U 14 slučajeva bio je ŠUK povišen.



Sl. 25. Pas XIX. a. EEG u inzulinskoj hipoglikemiji 5 s. nakon aplikacije inzulina. b. EEG u inzulinskoj hipoglikemiji 2 min. poslije periferne stimulacije.

Tabela 15. Hiperгликемиčki efekt nakon periferne stimulacije u inzulinskoj hipoglikemiji.

Porast ŠUK-a u mg/o	Broj slučajeva
0 - 10	3
10 - 20	7
20 - 30	1
30 - 40	2
40 - 50	0
50 - 60	1

Uz promjene glikemije postojalo je i povišenje K u serumu. Tako smo u 14 slučajeva našli povišenje K u serumu, a u 8 slučajeva njegovo sniženje. Po pravilu je porast K u serumu pratio porast ŠUK-a. Promjene N-a nisu bile konstantne, kao ni nakon spontanijih epileptičkih napada i transcerebralne električne stimulacije. Poslije stimulacije nije bilo bitnijih promjena na EEG-u.

U toku stimulacije dolazilo je do pojačane respiracije, smirivanja mioklonih trzaja i motornog nemira. Koma je u cijelini postajala mirnija. Poneki psi za vrijeme stimulacije dobivali su epileptičke napade.

Naša ispitivanja pokazuju, da periferna električna stimulacija ne djeluje na inzulinsku hipoglikemiju u takvu stepenu, kao što djeluje transcerebralna stimulacija. Pod utjecajem periferne stimulacije koma je postojala mirnija. Taj je efekt stimulacije pratio u većini slučajeva povećanje ŠUK-a i K u serumu.

Djelovanje malih količina šećera na inzulinsku hipoglikemiju

Da bismo ispitali, od kakva je utjecaja momentano povećanje ŠUK-a na buđenje iz kome, ispitivali smo kliničke promjene ŠUK-a, K, Na i EEG-a nakon fracioniranog intravenoznog davanja malih količina šećera.

Rezultate tog ispitivanja prikazali smo na Tabeli 16.

Tabela 16. Kliničke promjene ŠUK-a, K i Na nakon intravenoznog davanja malih količina šećera.

Broj	Aplikacija glukoze nakon S.	Količina inzulina	Efekt buđenja	ŠUK u mg ⁰ /o		K u mg ⁰ /o		Na u mg ⁰ /o	
				prije	poslije	prije	poslije	prije	poslije
1	3,25	120	--	66	302	28	12	310	280
2	3,30	120	--	58	120	20	10	350	320
3	4,00	130	--	48	120	18	9	280	310
4	9,00	160	+	68	152	32	11	330	338
5	5,00	120	+	50	160	24	12	320	210

Prikazujemo tok dvaju eksperimenata:

Pas I. dobio je u 7 s. 120 jed. inzulina. Sve do 10 s., kada se snima EEG, pas je u laganoj somnolenci. U 10,30 s. u razmaku od 15 min. dali smo u dva navrata po 20 ccm 50⁰/o-tne otopine glukoze. Poslije davanja šećera pas je življi. Nalazi ŠUK-a prije aplikacije glukoze 66 mg⁰/o, K 28 mg⁰/o, Na 310 mg⁰/o, a nakon aplikacije glukoze ŠUK 302 mg⁰/o, K 12 mg⁰/o, a Na 280 mg⁰/o.

a

b

c

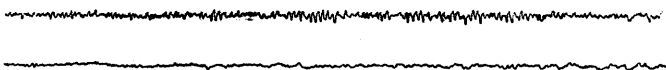
Sl. 26. Pas I. a. EEG u inzulinskoj hipoglikemiji 3 s. nakon aplikacije inzulina.
b. EEG u inzulinskoj hipoglikemiji 4 min. nakon aplikacije 20 ccm 50⁰/o-tne glukoze.
c. EEG u inzulinskoj hipoglikemiji 4 min. nakon ponovljenog davanja 20 ccm 50⁰/o-tne otopine glukoze.

EEG: u nalazu prevladuje brzi ritam oko 30 c/s i srednje brzi ritam oko 15 c/s, (Sl. 26a), a nakon davanja glukoze vide se isti ritmovi nešto više amplitude, pa pojedinačni valovi od 7–10 c/s. (Sl. 26b i c).

Zaključak: u ovom slučaju kliničko stanje odgovara stepenu glikemije i nalazu EEG-a. Nakon frakcioniranog davanja šećera kliničko stanje se minimalno popravilo, vrijednost ŠUK-a znatno je porasla, a nalaz EEG-a nije se bitnije promijenio.

Pas II. je u 3 s. dobio 160 jed. inzulina. Dva sata kasnije znakovi somnolencije. U 6,45 s. snima se EEG. Pas polagano zapada u dublju hipoglikemiju, tako da je u 12 s., kada se ponovo snima EEG, u dubljoj somnolenciji. U tri navrata, u razmaku od 15 min., aplicira se 20 ccm 50% -tne otopine glukoze. Pas je postao budniji. Nalazi ŠUK-a prije davanja glukoze 68 mg%, K 32 mg%, Na 333 mg%, a nakon davanja glukoze ŠUK 152 mg%, K 11 mg%, Na 338 mg%.

EEG: u početku prevladuje aktivnost oko 15 c/s, a povremeno ima nešto spore aktivnosti, oko 3 c/s. U većim razmacima postoje kratki paroksizmi mioklonog tipa. Kasnije ima više spore aktivnosti raznih frekvencija. U 12 s. EEG je niskovoltažan s brzom i srednje brzom aktivnošću, a povremeno s kratkim nizovima vrlo sporih valova. (Sl. 27). Nakon davanja šećera nalaz se bitno ne mijenja, samo je brza aktivnost nešto više amplitude. Kasnije, 15 min. poslije davanja šećera, javlja se nešto niskovoltažne aktivnosti oko 4–5 c/s. Nakon drugog davanja šećera snimak je još više niskovoltažan, ali ima sporih ritmova 4–5 c/s, a slično i nakon trećeg davanja šećera.



Sl. 27. Pas II. EEG u inzulinskoj hipoglikemiji 3,45 s. nakon aplikacije inzulina (somnolencija).

Zaključak: u ovom eksperimentu vidi se, kako se EEG u toku hipoglikemije polagano mijenja. EEG odgovara kliničkom stanju i stepenu glikemije. Poslije davanja šećera EEG se bitno ne mijenja. Nakon 15 min. ima nešto više spore aktivnosti. Klinički je životinja postala budnija, šećer u krvi znatno je porastao. To ide u prilog mišljenju, da EEG ne mora uvijek odgovarati stepenu ŠUK-a i kliničkom stanju.

Ti eksperimenti pokazuju, kako je nakon frakcionirane intravenozne aplikacije malih količina šećera ŠUK momentano porastao, a K u serumu opao. Ti rezultati slažu se s rezultatima drugih autora, koji su našli opadanje K u serumu nakon aplikacije glukoze. (Fenn, Verzar, Flock (73), Groen (74), Tarail i sur. (75), Farber, Draškoci i Mihajlović). U dva slučaja nakon frakcionirane aplikacije malih količina šećera psi su pokazali manje reakcije buđenja. EEG se u dva slučaja nije bitno mijenjao. To bi govorilo u prilog mišljenju, da buđenje iz kome transcerebralnom električnom stimulacijom nije isključivo za-

visno o momentanom povećanju ŠUK-a, nego o drugim faktorima, to više, što smo kod te stimulacije našli mnogo slabije povećanje ŠUK-a, a mnogo veće buđenje s promjenama na EEG-u.

O MEHANIZMIMA DJELOVANJA TRANSCEREBRALNE ELEKTRIČNE STIMULACIJE NA BUĐENJE IZ INZULINSKE KOME

...aša ispitivanja pokazuju, da epileptičke konvulzije, a naročito one, koje su provocirane transcerebralnom stimulacijom, mogu djelomično ili potpuno probuditi bolesnika iz inzulinske kome. Mehanizam tog djelovanja nije sasvim protumačen. Postoje uglavnom dva shvaćanja. Po jednom se efekt djelovanja transcerebralne elektrostimulacije svodi na promjene biokemizma krvi, a po drugom na djelovanje stimulacije na one dijelove mozga, koji su odgovorni za održavanje svijesti.

A. Važnost promjene glikemije i kalijemije za buđenje iz inzulinske kome pod utjecajem elektrošok-stimulacije

O djelovanju ELŠ-a na humoralne sastojke organizma postoje u literaturi brojni podaci. *Castalluci* (76) je ustanovio, da naposredno nakon konvulzivne faze elektrošoka nastaje kratkotrajna hipoglikemija, na koju se nadovezuje faza hiperglikemije, koja traje oko jedan sat, a zatim faza prolongirane hipoglikemije.

Delay (77) je opisao taj humoralni sindrom elektrošoka: hiperproteidemija, hiperlipidemija, acidoza, hiperkloremija, hiperkalcijemija, hipokalijemija, hiperfosforemija, hipernatrijemija, oligurija, hiperglikorahija i hipoazotorahija. *Ewald* i *Hadenbroock* (78) našli su povišenje ŠUK-a za 30–40 mg⁰/o od početne vrijednosti. Najveće povišenje bilo je 10 min. nakon konvulzivnog napada, a trajalo je oko jedan sat.

Pakesch (79) je ispitivao ŠUK prije prestanka i nakon prestanka kloničke faze ELŠ-a. On je našao maksimalno povišenje ŠUK-a 8 min. nakon šoka. Povišenje je trajalo od 10–25 min., a nakon toga je vrijednost ŠUK-a opadala. Nije našao da postoji razlika u vrijednostima ŠUK-a nakon abortivnog ili konvulzivnog napada. Poslije abortivnih napada promjene ŠUK-a bile su slične onima nakon konvulzivnih napada, samo je normaliziranje bilo polaganije.

Baranowski (80) je ispitivao promjene ŠUK-a i šećera u likvoru u različito vrijeme nakon ELŠ-a. Ustanovio je, da se vrijednost ŠUK-a nakon ELŠ-a penje za 5–10 mg⁰/o i da se unutar 3 s. vraća na prvotne vrijednosti. On smatra, da to povišenje nije u vezi s konvulzivnim napadom, već s djelovanjem električne struje na mozak.

Richert i sur. (81) misle, da je povišenje ŠUK-a i K u hipoglikemiji nakon spontanih epileptičkih napada kompenzatorna manifestacija organizma. Povišenje ŠUK-a i K u serumu u hipoglikemiji našli su i nakon davanja kardijazola. Oni smatraju, da se to povišenje odvija preko hormona hipofize i suprarenalke.

Prude i Walker (82) su našli, da neposredno nakon konvulzije postoji lagano opadanje ŠUK-a, a nakon toga povišenje. *Kessler i Gellhorn* (83) smatraju, da je djelovanje ELŠ-a simpatikotropno i adrenergično i da je to razlog, zašto dolazi do povišenja ŠUK-a. On smatra, da su te pojave uvjetovane centralno, jer davanje kurarea prije ELŠ-a nije utjecalo na promjene ŠUK-a i K.

Povišenje ŠUK-a nakon transcerebralne električne stimulacije u inzulinskoj hipoglikemiji opisuje nekoliko autora (*Riboli, Hofmann, Wunch, Montagu, Coda, Garden, Schentzler*). Oni tumače tim povišenjem buđenje iz kome, koje nastaje nakon te stimulacije.

Neki autori ističu važnost povišenja K u serumu nakon električne stimulacije za efekat buđenja.

Ernst i Scheffer (84), *Zagamia* (85) pokazali su u eksperimentima, da je aktivnost mišića praćena oslobađanjem K. *Cikardo i sur.* misle da su sva konvulzivna stanja praćena hiperglikemijom mišićnog porijekla. *Cikardo i Torino* našli su u krvi sinus longitudinalis kurarizirane životinje nakon električnog podražaja mozga povećanje K. To povećanje nisu našli u krvi arterije femoralis. Na osnovu tog oni zaključuju, da je povećanje K cerebralnog porijekla. *Janc* nije našao povećanje K u serumu nakon abortivnih elektrokonvulzija, pa smatra, da je hiperglikemija nakon konvulzivnog elektrošok-napada mišićnog porijekla.

O mehanizmu oslobađanja K nakon konvulzivnog napada postoje razna mišljenja. Neki smatraju, da je disocijacija organskog kompleksa, u kome je K vezan u tkivima, rezultat razdražljivosti impulsa, koji pristizu u mišić, a ne energetski proces. Većina autora ipak smatra, da je to oslobađanje uvjetovano metaboličkom aktivnošću, promjenama fiziokemijskog odnosa i permeabilnosti staničnih membrana.

Neki autori su mišljenja, da pod utjecajem inzulina postoji pojačano lučenje adrenalina, koje povišenje djeluje na smanjenje K u hipoglikemiji. *Haar* (86) drži, da je smanjenje K uvjetovano djelovanjem inzulina, a ne adrenalina, jer on izrazito opada već poslije prvog sata injekcije inzulina, a simptomi, koje treba pripisati djelovanju adrenalina, javljaju se poslije drugog i trećeg sata.

Cikardo i Fontana su u eksperimentima na psima u inzulinskoj hipoglikemiji ispitivali djelovanje ELŠ-a na ŠUK i K u serumu. Oni su našli, da nakon ELŠ-a postoji znatna povišenost ŠUK-a i K u serumu. Ta povišenost dosegla je 25% iznad početnih vrijednosti. Poslije nekoliko minuta životinja su se budile iz kome. Deset minuta kasnije hipoglikemija se produbljivala, a ŠUK i K u serumu su ponovo opadali.

Bonnet i Bremer (87) su na neanesteziranom izoliranom mozgu mačke pokazali, da intraarterijalna injekcija kaliumklorida djeluje nadražajno na aktivnost moždane kore, što se očituje povećanjem frekvencije spontanih potencijala i naknadnim povećanjem aktivnosti auditivne regije kore mozga na akustički podražaj. *Cloetta i Fischer* (88), *Demole* (89) ustanovili su, da injekcija rastvora K-soli može probuditi životinju iz narkotičnog stanja.

Mihajlović (90) je ispitivao djelovanje ELŠ-a na promjene ŠUK-a i K u serumu, pa je našao, da glikemija nakon šoka pokazuje izrazito progresivno povećanje, koje doseže maksimum 10–15 min. nakon ELŠ-a. Ona postepeno opada, ali je ŠUK povišen još i 30 min. nakon šoka, a 5 min. kasnije K se vraćao na početne vrijednosti s naknadnim produženim opadanjem. Najniži nivo K u serumu bio je 10–15 min. nakon ELŠ-a. Početno povećanje K u serumu nakon ELŠ-a tumači oslobađanjem K iz mišića. Povišenje ŠUK-a i K rezultat su simpatikoadrenalne aktivnosti centralnog porijekla. On je našao, da je povećanje ŠUK-a nakon ELŠ-a, koje se daje u prekomatoznom stanju, procentualno mnogo veće od povećanja šećera kod nativnog ELŠ-a. Smanjenje šećera u fazi opadanja veće je i brže od odgovarajućih promjena nakon nativnog ELŠ-a. On smatra, da je to uvjetovano povećanom propustljivošću staničnih membrana u inzulinskoj hipoglikemiji. Veće povećanje glikemije rezultat je oslobađanja većih količina glukoze iz glikogena, koji je deponiran u jetri u toku inzulinske hipoglikemije. Promjene K uvjetovane su oslobađanjem većih količina K iz mišića u jetru. Povišenjem šećera i K u serumu tumači i buđenje bolesnika iz kome pod djelovanjem ELŠ-a.

Klein i Olsen (91) su ustanovili, da za vrijeme ELŠ-konvulzije postoji smanjenje cerebralnog glikogena, glukoze, fosforkreatina, adenozintrifosfata, a povišenje laktoze i anorganskog fosfora. Cerebralni metabolizam šećera znatno je povećan za vrijeme konvulzije. Neki su autori u eksperimentima na životinjama našli povećanje permeabiliteta stanica nakon ELŠ-a. Tim povišenjem tumače i povišenje K-iona u krvi.

Podaci iz literature i naša zapažanja ukazuju, da su promjene glikemije i K pod djelovanjem ELŠ-a, datog u inzulinskoj hipoglikemiji, važne za buđenje iz kome. Mi smo ustanovili, da povišenje ŠUK-a i K u serumu nije postojalo uvijek, kada su se bolesnici budili iz kome. Bilo je i takvih slučajeva, kod kojih je postojala hiperglikemička reakcija i porast K, a da nije dolazilo do buđenja. Ustanovili smo, da odsutnost hiperglikemičke reakcije ili opadanje ŠUK-a, a naročito K u serumu nakon ELŠ-a, datog u inzulinskoj hipoglikemiji, ima prognostički loše značenje za inzulinsku komu. Perifernom električnom stimulacijom nalazili smo hiperglikemičku reakciju i povišenje K u serumu, a da nije dolazilo do buđenja. Slično smo našli i u eksperimentima, kada smo elektrostimulaciju provodili uz prethodno davanje L-a. To, kao i činjenica, da znatnije kliničke promjene hipoglikemije

namo zapazili nakon frakcionirane aplikacije malih količina šećera, govori, da za buđenje iz kome s elektrošok-stimulacijom nije važno samo povišenje ŠUK-a i K u serumu, već i drugi mehanizmi.

B. Uloga centralnih mehanizama u prekidanju inzulinske kome elektrošok-stimulacijom

Centralni mehanizmi, koji sudjeluju u buđenju iz kome pod djelovanjem transcerebralne električne stimulacije, vrlo su složeni. Njihovo razumijevanje nije moguće bez poznavanja mehanizma, koji sudjeluju u održavanju svijesti, sna i budnosti. Ranije se pokušavalo lokalizirati svijest u pojedine dijelove mozga. Tako je *Mathner* (92) lokalizirao mehanizme sna i budnosti u bazalnim dijelovima treće komore. *Spiegel i Inhabe* (93) misle, da talamus sudjeluje u održavanju ritma sna i budnosti, a *Ingram Knott i sur.* (94) misle, da je talamus važan za održavanje stanja budnosti. *Economo* (95) je razlikovao dva hipotalamična centra: jedan stražnji, kojega destrukcija izaziva hipersomniju i jedan prednji, kojega lezija izaziva insomniju. *Hess* (96) je u eksperimentima na životinjama ustanovio, da postoje posebni centri za san i budnost. *Penfield* (97) je tražio lokalizaciju svijesti u moždanom stablu. On ističe važnost kortikosupkortikalnog neuronskog kruga u održavanju svijesti, pa misli, da se u gornjem moždanom stablu nalazi najviši nivo nervne integracije. Od fundamentalne su vrijednosti ispitivanja *Bremera* (98), koji je u eksperimentima na životinjama našao, da senzitivosenzorijelni putovi imaju važnu ulogu u održavanju kortikalnog tonusa.

Danas je dobro poznato značenje dijencefalnih i mezencefalnih struktura za održavanje stanja svijesti kao i postojanje opsežnog retikularno-talamičko-kortikalnog sistema, kojega su impulsi od bitnog značenja za opću kortikalnu aktivnost. Ovaj se sistem pruža kroz najveći dio mozga.

Magoun (99), *Moruzzi i Magoun* (100) su ustanovili, da su prijelazi iz sna i sličnih stanja u stanja budnosti karakterizirani prekidanjem sinhronizacije i pojavom niskovoltazne brze aktivnosti. Promjene su slične onima, koje se javljaju kod direktne stimulacije bilo kojeg dijela retikularne formacije. Promjene su difuzne, ali najviše u istostranoj hemisferi. Kortikalni efekti retikularne stimulacije posreduju se difuznim talamičkim projekcionim sistemom. Kortikalna reakcija na stimulaciju difuznog talamičkog sistema sastoji se od serije viskovoltaznih valova. Ti se valovi javljaju na strani stimulacije ili na suprotnoj strani lokalizirano ili difuzno.

Gellhorn (101) je studirao na mačkama i majmunima promjene kortikalne i hipotalamičke aktivnosti pod raznim uvjetima i našao, da kod anestezirane životinje akustička i optička stimulacija izaziva promjene

električne aktivnosti samo na specifičnim arejama, a da ne izaziva reakciju buđenja. Proprioceptivne i nocioceptivne stimulacije izazivaju reakciju buđenja s kortikalnom ekscitacijom i aktivacijom talamusa. On smatra, da je reakcija buđenja uvjetovana talamičko-kortikalnim izbijanjima i da stimulacija retikularne supstance izaziva reakciju na sve dijelove korteksa kroz difuzni projekcioni sistem. Te reakcije vrše se kroz supkortikalne sisteme, jer razaranjem međusobnih talamičkih veza ne dolazi do poništenja kortikalne aktivnosti, kada se stimulira retikularna formacija. Za razne osjetne funkcije postoje supkortikalni centri u talamusu, koji šalju impuls u moždanu koru, ali se oni ne završavaju u moždanoj kori, nego se prerađeni vraćaju natrag u gornje dijelove moždanog stabla. To su talamo-kortiko-talamički krugovi, koji su od velike važnosti za funkcionalnu integraciju korteksa.

Neki autori ispitivali su djelovanje periferne stimulacije na ascendirajući retikularni sistem, pa su našli razlike u električnim potencijalima, kada su provodili ovu ili centralnu stimulaciju. Centralna elektro-stimulacija imala je dulju latenciju, polaganije dizanje i spuštanje, što pokazuje, da je u ascendirajući retikularni sistem uključen određen broj veza. Potencijali, koji su izazvani stimulacijom senzorijskih putova, imaju diskretnu kortikalnu projekciju na primarne areje korteksa, a stimulacija ascendirajućeg retikularnog sistema ima široku projekciju na koru mozga.

Sloot i Jasper (102) su ustanovili, da električna nekonvulzivna stimulacija kore mozga jedne strane kod zaspale mačke provocira reakciju buđenja na EEG-u istovremeno u retikularnim formacijama i korteksu obje strane. Tu reakciju dobili su i onda, kada su presjekli niti korpusa kalozuma. Ta ispitivanja pokazuju, da lokalizirana kortikalna stimulacija može preko centrifugalnih putova da mijenja električnu aktivnost retikularne formacije.

Bremer i Terzuola (103) su ispitivali na taj način, da su izvodili stimulaciju pojedinih areja mozga i promatrali električnu aktivnost kore iste ili suprotne strane, pa su našli iste promjene EEG-a, kao da su podražili periferne senzorne završetke ili ascendirajući retikularni sistem. Buđenje se očitovalo u nestajanju sporih valova, u pojavi brze kortikalne aktivnosti i redukciji voltaže. Oni su na taj način potvrdili da se kortikalnom stimulacijom može postići isti efekat, kao kada se stimulira ascendirajući retikularni sistem.

Ebbe Curtis Hoff (104) ispitivao je kod mačaka i majmuna električnu aktivnost pojedinih dijelova mozga. On je ustanovio, da postoji kortikalna reprezentacija autonomnih mehanizama, koji silaznim putovima mogu povećati aktivnost adrenalnog korteksa. To potvrđuju ispitivanja *Ashbya* (105), koji je u eksperimentima na štakorima našao, da hipofizektomija smanjuje djelovanje elektrostimulacije na izlučivanje holesterola. *Folkow i Euler* (106) su u eksperimentima na mačkama stimulacijom hipotalamusa izazivali lučenje epinefrina. Smatraju, da

su kortikalni mehanizmi važni u vazomotornim i sekretornim funkcijama elektrošok-terapije.

Morison i sur. (107) su našli, da stimulacija nekih dijelova talamusa izaziva supresiju kortikalnih izbijanja, a *Brazier* (108) smatra, da u dubokoj narkozi postoji suprimiranje funkcija supkortikalnih dijelova mozga. On misli, da pojedine provale električne aktivnosti u tim stanjima potječu od retikularno-kortikalnog sistema.

Elektrošok-stimulacija u inzulinskoj hipoglikemiji djeluje na pome-nute sisteme mozga. Danas je poznato, da elektrošok djeluje preko supkortikalnih mozgovnih struktura, jer se u eksperimentima na životinjama pokazalo, da prethodna dekortizacija ne sprečava alteraciju svijesti nakon ELŠ-a. Promjene elektrotalamograma nakon ELŠ-a pokazuju također, da ELŠ djeluje na talamičke strukture. Čitav niz vegetativnih simptoma, koji nastaju nakon ELŠ-a, pokazuju, da on djeluje na opsežne supkortikalne formacije mozga. Efekat buđenja iz kome bio je praćen promjenom električne aktivnosti, povišenjem ŠUK-a i K u serumu. Promjene EEG-a očitovale su se povećanjem voltaže, pojavom brze i nastajanjem spore aktivnosti. Promjene EEG-a bile su kratkog trajanja u skladu s kliničkim ponašanjem. Spora se aktivnost ponovo javila ranije, nego što je ŠUK pao na prijašnje vrijednosti. Mi smo zapazili promptno buđenje s promjenama EEG-a, prije nego je moglo da dođe do izražaja povišenje ŠUK-a i K u serumu.

Promjene EEG-a bile su difuzne, ali su u nekim slučajevima postojale razlike aktivnosti u hemisferama. To nije utjecalo na klinički efekat elektrostimulacije. Kod ELŠ-stimulacije s toničkim efektom i periferne stimulacije nisu postojale veće promjene električne aktivnosti, kao kada smo provodili ELŠ-stimulaciju s konvulzivnim efektom. Te su se promjene javljale nakon konvulzivnih napada, koje smo izazivali transcerebralnom i perifernom električnom stimulacijom i nakon spontanih epileptičkih napada.

U eksperimentima, u kojima smo psima u komi davali frakcionirano male količine koncentrirane otopine šećera, kliničke promjene i promjene EEG-a nisu bile u skladu s vrijednostima ŠUK-a. Reakcija buđenja i promjena EEG-a zaostale su, ako smo životinjama prije elektrostimulacije dali L. Životinje su pokazivale same neznatne reakcije buđenja, kojima su odgovarale promjene EEG-a i ŠUK-a. To bi išlo u prilog mišljenju, da za reakciju buđenja iz kome transcerebralnom električnom stimulacijom nije dovoljno samo momentano povišenje ŠUK-a. Mnogo je važnija aktivizacija difuznog aktivirajućeg retikularnog sistema mozga, koji su sistemi u inzulinskoj komi u stanju funkcionalne depresije.

Smatramo, da je potrebno uzeti u obzir za tumačenje tih efekata sve faktore. Povišenje ŠUK-a i K samo su periferna manifestacija transcerebralne električne stimulacije i od manje su važnosti za buđenje. ELŠ-stimulacija, a osobito ona s konvulzivnim efektom, djeluje na razne dijelove mozga, a kao izraz te aktivnosti nastaju u organizmu

različite reakcije. Buđenje iz kome elektrošok-stimulacijom odraz je aktivnosti, osobito onih struktura, koje su odgovorne za održavanje stanja svijesti.

INDIKACIJE ZA PRIMJENU TRANSCEREBRALNE ELEKTROSTIMULACIJE U INZULINSKOJ HIPOGLIKEMIJI

U inzulinskoj se komi mogu javiti razne komplikacije. Neke se mogu ublažiti ili spriječiti transcerebralnom električnom stimulacijom.

U toku inzulinske hipoglikemije javljaju se razni motorni fenomeni, koji su za bolesnika jako neugodni, ako se javljaju, kada je bolesnik još pri svijesti. Zapazili smo učestalu pojavu motornih manifestacija u toku inzulinske hipoglikemije. Psi su pokazivali mnogo više motoričkih reakcija negoli bolesnici u inzulinskoj hipoglikemiji. Pojava jačih mioklonih trzaja i motoričkog uzbudjenja u kasnoj fazi hipoglikemije predstavlja loš znak za ishod kome. Koma se u takvim slučajevima produbljuje, ili je buđenje iz kome otežano. Za smirivanje tih motoričkih fenomena primjenjuju se različita sredstva: male količine šećera, sedativumi, vitamin B-12, L. i druga. *Persić, Rogina i Božović* (109) ustanovili su, da je pod djelovanjem L-a tok inzulinske hipoglikemije u cijelini mirniji, da iščezavaju miokloni trzaji i jaktacije. Epileptički napadi javljaju se, međutim, pod djelovanjem L-a.

Naša ispitivanja pokazuju, da se transcerebralna električna stimulacija može upotrebiti za smirivanje tih motoričkih pojava. To smo zapazili i u onim slučajevima, kada je nakon ELŠ-stimulacije, zaostajala reakcija buđenja. Za smirivanje motoričkih fenomena dostajala je jačina struje, koja je izazivala samo tonički napad. To smo postizali i s perifernom elektrostimulacijom.

Teže komplikacije u inzulinskoj komi jesu: poremećenosti disanja, ubrzanje pulsa, aritmija, kolebanje krvnoga pritiska. Pored šećera, kao osnovnog sredstva, koji se daje u tim slučajevima, preporučuje se strofantin, kofein, aminofilin, a kod perifernog kolapsa centralna analeptika. Slično nekim drugim autorima i mi smo zapazili povoljan utjecaj transcerebralne električne stimulacije na respiraciju. Kod primjene te stimulacije disanje je postajalo pravilnije i smirenije. Brzina respiracije se smanjivala. Taj smo učinak nalazili i onda, kada je zaostajao efekat buđenja. Poboljšanje respiracije postizali smo i ELŠ-stimulacijom s toničkim efektom. To poboljšanje dobivali smo u svakoj fazi hipoglikemije. Često je to poboljšanje bilo praćeno povišenjem ŠUK-a.

Produžena inzulinska koma predstavlja tešku komplikaciju u inzulinskoj terapiji. Ona je relativno rijetka komplikacija, iako navodi o njenoj učestalosti variraju kod pojedinih autora. Obično nastupa u početku šok-faze. S obzirom na razinu ŠUK-a razlikuje se hipoglikemička i normohiperglikemička produžena koma. Za ovu posljednju postoji naziv ireverzibilna koma, jer se smatra, da se ona ne može prekinuti daljim unošenjem šećera u organizam. No, da li je koma irrever-

zibilna ili nije, odlučuje tek konačni ishod kome. Za hipoglikemičku i normohipoglikemičku komu postoje i drugi nazivi: posthipoglikemička koma, koma-reduks. Produžena hipoglikemička koma kod kontinuiranog ponovljenog davanja šećera i ostalih terapijskih postupaka obično se prekida unutar 24–48 sati. Hipoglikemička koma može prijeći nakon nekoliko sati u normohiperglikemičku komu. Normohiperglikemička koma može trajati satima, danima i tjednima. Običnija je pojava, da se bolesnik ili budi nakon nekoliko sati ili dolazi do smrti. O patogenezi produžene inzulinske kome iznesena su u literaturi različita mišljenja. Histopatološki nalazi opisani u naučnoj literaturi također su veoma različiti. Terapija normohiperglikemičke kome nije jedinstvena i često se osniva na veoma različitim patofiziološkim shvaćanjima.

Faktori, koji dovode do produžene kome, mogu biti veoma različiti. Mi smo ih podijelili u cerebralne i ekstracerebralne. I jedni i drugi uvjetovani su nedostatkom glukoze, anoksijom, porastom intermedijarnih produkata, retencijom N i hipokalijemijom. Ta poremećanja metabolizma dovode do depresije kortikalnih i supkortikalnih struktura mozga, oštećenja toksično degenerativne i vaskularne prirode. Oštećenja perifernih organa očituju se u smetnji respiracije, zatajivanju miokarda, adrenalkortikalnoj insuficijenciji i oštećenju jetre.

Peršić, Rogina i Turner (110) ustanovili su u eksperimentima na životinjama, da su osnovni histopatološki nalazi uginulih životinja u produženoj komi na mozgu edem i parenhimatozna krvarenja, slabo izražena glikoza, regresivne promjene na ganglijskim stanicama. Jetra, bubreg i adrenalne žlijezde pokazuju promjene u smislu manje ili više izražene punokrvnosti s prijelazom plazme u okolno tkivo uz znakove parenhimatozne degeneracije.

Terapija produžene hipoglikemičke kome mnogo je laganija, a njena prognoza mnogo bolja. Ako je hipoglikemička koma prešla u normohiperglikemičku, dalje je davanje šećera kontraindicirano. U literaturi se navodi čitav niz veoma različitih pokušaja tretiranja produžene kome. Neki od njih služili su za smirivanje pojedinih simptoma kome, a drugi su zavisili o shvaćanju autora o patogenezi produžene kome. Tako se spominje davanje izotonične otopine šećera, kamfora, morfija, strihnina u velikim dozama, atropina, novalgina, albumina, smjese izotoničke otopine glukoziranog seruma, prokaina, L-a i rutina, kalcijeva klorida, kalijeva klorida, visoke doze B-vitamina, nikotinske kiseline, kokarbosilaze, barbiturata, kisika, udisanje para amilnitrira, hormona kore nadbubrežne žlijezde, glutaminske kiseline, transfuzije krvi, lumbalna punkcija, insulflacija zraka i druge.

Terapija produžene kome ne može biti jedinstvena, već se mora prilagoditi svakom pojedinom slučaju. Potrebno je, da se što bolje informiramo o uvjetima i patofiziološkim prilikama, pod kojim se koma razvija. S kliničkog gledišta nužno je razlikovati dvije načelne mogućnosti: produžena koma na bazi energetske-funkcionalne iscrplosti i produžena koma na bazi grubih organskih lezija. Između tih

stanja nema sasvim oštarih granica, jer je razumljivo, da dublji energetsko-funkcionalni poremećaj dovodi konačno i do histoloških promjena. Kliničko razlikovanje obaju stanja sukobljava se sa znatnim teškoćama, ali je ono s obzirom na terapiju i prognozu od takve važnosti, da ne smijemo propustiti ni jedan slučaj produžene kome bez pokušaja orijentacije o postojanju organskog oštećenja. Radi toga treba se orijentirati: o stanju kardiovaskularno-respiratornog sistema, neurološkom nalazu, stepenu glikemije (hipoglikemije, normoglikemije, hiperglikemije), elektrolitima (Na, K i Cl), i o stepenu hemo-koncentracije. Prema tome, dijagnostički zadatak kod produžene kome sastoji se u određivanju kliničkog stanja i postojećeg humoralnog sindroma.

Naša ispitivanja ukazuju na mogućnost upotrebe transcerebralne električne stimulacije u terapiji produžene kome. Kod primjene te metode moramo voditi računa o procjeni svih naprijed spomenutih elemenata.

Efekti buđenja bili su slabiji, kada smo elektrostimulaciju primjenjivali u kasnijoj fazi produžene kome ili u slučajevima, kada su se prije stimulacije javljali spontani epileptički napadi i kod ponovljene elektrostimulacije. U većini slučajeva, kada kod ponovljene elektrostimulacije nije bilo efekta buđenja, postojalo je organsko oštećenje. Zbog toga smatramo, da je primjena ponovljene elektrošok-stimulacije u produženoj komi kontraindicirana u slučajevima, kada prva stimulacija nije poboljšala ili prekinula komu.

Bilo je i slučajeva, kod kojih nije bilo buđenja nakon ELŠ-stimulacije, psi su ugibali u komi, a nisu nađene histološke promjene na organima. U tim je slučajevima vjerojatno postojala jaka energetsko-funkcionalna iscrpenost organizma.

Elektrostimulacija s konvulzivnim efektom ima prednost nad stimulacijom s toničkim efektom i perifernom stimulacijom u prekidanju produžene kome.

Trancerebralna elektrostimulacija s konvulzivnim efektom može se primijeniti u slučajevima, kada je buđenje iz kome uobičajenim postupkom otežano, intravenozno buđenje zbog slabih ili tromboziranih vena, a buđenje sondom zbog povraćanja, smetnja u prohodnosti ždrijela i jednjaka i drugih. Prekidanje kome električnom stimulacijom treba nadopuniti davanjem šećerne otopine kroz usta, jer kratko vrijeme nakon prestanka stimulacije bolesnik se ponovo vraća u komu.

Elektrošok-stimulacija u inzulinskoj komi može se upotrebiti za liječenje shizofrenije i drugih endogenih psihoza. Mehanizmi terapijskog djelovanja te metode liječenja nisu poznati, iako klinička zapažanja pokazuju njenu prednost pred terapijom inzulinskim komama i ELŠ-om. To je uvjetovano time, što su još nepoznati i terapijski mehanizmi inzulina i ELŠ-a, a malo su nam poznati patofiziološki procesi, koji se zbivaju kod shizofrenije. Pod djelovanjem transcerebralne konvulzivne električne stimulacije razvija se sindrom inzulinske elektrošok, koji je karakteriziran: promjenama svijesti i električne cerebralne aktivnosti, povišenjem ŠUK-a i K u serumu. Elektrostimulacija, provedena u inzu-

linskoj komi, prekida kratko vrijeme djelovanja inzulina. Na taj se način intenzivnije aktiviziraju razni centralno-vegetativni, endokrini, encimatski i humoralni mehanizmi, koji sudjeluju u stvaranju inzulinsok-sindroma. Ta je aktivizacija važna za terapiju shizofrenije, jer po novijim shvaćanjima kod te bolesti postoji oštećenje intramedijalnog metabolizma, vegetativnog sistema, endokrinih organa i encimatskih procesa. Organizam reagira na taj stresor mnogo intenzivnije nego kod odvojene primjene inzulina i ELŠ-a. Aktivizacija je tih sistema veća u prvom satu hipoglikemije negoli kasnije. Promjene metabolizma prva dva sata hipoglikemije teku bučnije i alarmantnije. U kasnijoj fazi one se odvijaju polaganije i tiše. Aplikacija ELŠ-a u prvoj fazi hipoglikemije stvara veći zaokret u organizmu. Elektrošok-konvulzivna stimulacija imala bi, po našem mišljenju, veću terapeutsko značenje od periferne stimulacije ili one s toničkim efektom.

DISKUSIJA

Elektrostimulacija u inzulinskoj hipoglikemiji počela se upotrebljavati najprije u terapeutske svrhe, a zatim radi sprečavanja nekih komplikacija inzulinske kome. O tome postoje u literaturi relativno malobrojni podaci. Oni se osnivaju na kliničkim promatranjima, a manje na eksperimentalnim ispitivanjima. O vrijednostima te metode postoje različita mišljenja, pa je i to jedan od razloga, što se nije sasvim afirmirala kao rutinska metoda u kliničkoj psihijatriji.

Razumijevanje mehanizma djelovanja te metode nije moguće bez poznavanja patofiziologije inzulinske kome, poglavito produžene kome, koja predstavlja veoma složeno fiziološko zbivanje, u kojem sudjeluju veoma različiti faktori: metabolizam ugljikohidrata, koji u sebi uključuje akcije različitih sistema, kao što su hipofizarni, suprarenalni, inzularni, jetra, niz encimatskih sistema, elektroliti i t. d. U tom složenom lancu različitih faktora poremećenje jednog od njih dovodi do poremećenja čitavog niza raznih metaboličkih procesa. Faktori, koji dovode do produžene kome, mogu biti veoma različiti, a oni uzrokuju funkcionalnu depresiju kortikalnih, supkortikalnih i medularnih dijelova živčanog sistema ili organsko oštećenje toksično degenerativne i vaskularne naravi. Pokušaji nekih autora, da samo na osnovu kliničkog promatranja i bez dubljeg zalaženja u metaboličke procese inzulinske hipoglikemije objasne mehanizme djelovanja te metode nisu dovoljni.

O mehanizmu djelovanja te metode iznesena su različita mišljenja. Tako neki autori tumače prolazni efekat buđenja iz inzulinske kome elektrostimulacijom povišenjem ŠUK-a. Neki su autori našli nakon ELŠ-a, koji su dali u inzulinskoj hipoglikemiji, povišenje ŠUK-a (Riboli, Haffman, Wunch, Montagu, Coda, Gardes i Schnezler). Drugi misle, da je za taj efekat važnije povećanje K u serumu (Mihajlović i dr.). Treći

zabacuju učinak perifernih faktora i misle, da su isključivo centralni mehanizmi odgovorni za to djelovanje.

Mi smo našli, da je u većini slučajeva buđenje iz inzulinske kome ELŠ-stimulacijom bilo praćeno porastom ŠUK-a i K u serumu. Bilo je i slučajeva, da je postojalo buđenje, a bez hiperglikemičke reakcije i porasta K u serumu. U nekim je drugim slučajevima postojala hiperglikemička reakcija i porast K, a bez reakcije buđenja. Hiperglikemičku reakciju nalazili smo i kod periferne elektrostimulacije, ali bez efekta buđenja. Buđenje je zaostajalo i u slučajevima, kada smo prije ELŠ-a aplicirali L. Ne slažemo se s mišljenjem autora, koji smatraju, da su za reakciju buđenja iz inzulinske kome ELŠ-om isključivo odgovorni povišenje ŠUK-a i K u serumu. Povišenje ŠUK-a u inzulinskoj hipoglikemiji nakon ELŠ-stimulacije suviše je malo, da bi se tim povišenjem mogao protumačiti efekt buđenja. Mi smo, kao i drugi, našli prosječno povišenje ŠUK-a za 20–30 mg⁰%. Tome u prilog idu i eksperimenti, koje smo izvodili na taj način, da smo u hipoglikemiji davali životinjama frakcionirane male doze šećera. U svim je slučajevima momentani porast šećera bio veći nego onaj nakon ELŠ-stimulacije, a ipak nisu bile znatnije izražene reakcije buđenja i promjene na EEG-u. Promjene na EEG-u bile su u skladu s kliničkim ponašanjem.

Hiperglikemija nakon ELŠ-a posljedica je vjerojatno opće simpatikoadrenalne ekscitacije. Ispitivanja su posljednjih godina pokazala, da nakon ELŠ-a dolazi do stimulacije adrenalnog korteksa s povećanim lučenjem glukokortikoidnih hormona. To se lučenje odvija vjerojatno preko djelovanja adrenalin-prednji režanj hipofize-ACTH-a – adrenalni korteks.

Porast K u serumu nakon spontane ili provocirane konvulzije vjerojatno je uvjetovano najvećim dijelom periferno. Poznata je činjenica, da miškulatura kod rada otpušta u okolinu K-ione. Richter i sur. mogli su prethodnom kurarizacijom spriječiti porast K u serumu nakon ELŠ-konvulzije. Zaostanak porasta K u serumu nakon konvulzije može se shvatiti kao znak, da organizam ne može da kompenzira poremećaj unutrašnje sredine izazvane inzulinom. Ta nam činjenica može poslužiti kao prognostički indikator produžene inzulinske kome.

Procesi, koji se odvijaju u organizmu u inzulinskoj hipoglikemiji i nakon elektrošoka, nisu indentični. Ta se razlika djelovanja može uočiti, ako se promatraju promjene humoralnog karaktera, kao i promjene, koje obje metode izazivaju u električnoj aktivnosti centralnog nervnog sistema. Vidjeli smo, da je djelovanje inzulina praćeno smanjenjem ŠUK-a i K u serumu, a humoralni sindrom ELŠ-a karakteriziran je izrazitom hiperglikemijom u trajanju od jednoga sata, na koju se nadovezuje umjerena i produljena hipoglikemija s acidozom i hiperkalijemijom (Delay). To antagonističko ponašanje inzulina i ELŠ-a očituje se i na električnoj aktivnosti mozga. Ustanovili smo, kao i drugi autori, da inzulin deprimira električnu kortikalnu aktivnost uz pojavu sporih potencijala i da promjena električne aktivnosti mozga ne mora biti uvijek u skladu s kliničkim nalazom i vrijednostima ŠUK-a. Mi smo s obzirom

na odnos EEG-a, kliničke slike i vrijednosti ŠUK-a našli ove mogućnosti: u jednom broju slučajeva postojao je odnos između kliničkog stanja, nalaza ŠUK-a i EEG-a. Kod druge skupine postojao je odnos između kliničke slike i stepena glikemije, ali nalaz EEG-a nije odgovarao tim vrijednostima. U trećoj skupini bili su slučajevi, kod kojih je postojao odnos između stepena glikemije i EEG-a, a klinička slika nije odgovarala tim stanjima.

Elektrošok, dat u inzulinskoj hipoglikemiji, mijenjao je električnu cerebralnu aktivnost. Nakon ELŠ-a s konvulzivnim efektom nestajala je spora aktivnost za kratko vrijeme i nadomještala se srednje brзом i brзом aktivnošću. Električna cerebralna aktivnost nije se bitnije mijenjala nakon elektrošok-stimulacije s toničkim efektom i nakon periferne stimulacije.

Elektrošok aktivira različite sisteme mozga, koji se u inzulinskoj koma nalaze u funkcionalnoj depresiji. On stimulira vagoinzulinski i simpatikoadrenalni sistem, ali je djelovanje na ovaj posljednji dominantnije. Ta stimulacija stvara inzulino-elektrošok-sindrom, koji se sastoji u buđenju iz kome, hiperglikemičkoj reakciji, porastu K u serumu i nadomještanju spore električne aktivnosti mozga sa srednje brзом i brзом aktivnošću.

Danas je dobro poznato značenje dijencefalnih i mezencefalnih struktura za održanje svijesti, kao i postojanje opsežnog retikularno-talamičko-kortikalnog sistema, kojega su impulsi od bitnog značenja za opću kortikalnu aktivnost. Električna stimulacija bilo kojeg dijela tog sistema dovodi do aktivacije cerebralne kore i do povišenja stepena budne svijesti. Smatramo, da su i efekti buđenja iz inzulinske kome transcerebralnom električnom stimulacijom s konvulzivnim efektom uvjetovani ekscitacijom spomenutih sistema. Porast ŠUK-a i K u serumu samo su periferni efekti stimulacije centralnih mehanizama, ali se tim porastom ne može protumačiti efekt buđenja. Blokiranjem tih sistema L-om, na način kako smo mi to izvršili, zaostaje efekat buđenja nakon ELŠ-stimulacije, a porast je ŠUK-a i K u serumu prisutan.

Indikacije za upotrebu te metode nisu u literaturi još jasno određene. Tako se neki autori zalažu za njenu primjenu isključivo u terapeutske svrhe (Georgi, Kalinowsky i Horwitz, Braunmühl, Müller i dr.), a drugi (Riboli, Wunch i Hoffman, Coda i dr.) za smirivanje nekih komplikacija inzulinske kome. Osim toga, indikacije za primjenu te metode, bilo u jednom ili drugom pravcu, nisu jasne. Tako je još uvijek malo poznato, kod kojih oblika duševnih bolesti ta metoda ima prednosti nad terapijom inulinom i ELŠ-om, kao i to, na koji način tu metodu treba primjenjivati. Nedovoljno su jasne indikacije za primjenu te metode u sprečavanju komplikacija inzulinske kome.

Neki autori ističu prednost pojedinih elektrostimulativnih metoda pred drugima. Tako se pretežni broj autora zalaže za primjenu transcerebralne, nekonvulzivne električne stimulacije, a samo vrlo mali broj za primjenu konvulzivne stimulacije ili za perifernu električnu stimulaciju.

Smatramo, da se simultana metoda inzulinske hipoglikemije i elektrostimulacije može korisno upotrebiti i u terapijske svrhe i radi smirivanja komplikacija inzulinske kome. Tako se transcerebralna elektrostimulacija i periferna stimulacija može upotrebiti za smirivanje motoričkih pojava, koje se često javljaju u hipoglikemiji, a neugodne su za bolesnika. Za tu je svrhu dovoljna stimulacija s toničkim efektom. Transcerebralna stimulacija s toničkim efektom može se upotrebiti i radi poboljšanja respiracije u inzulinskoj hipoglikemiji, koje poremećenje može predstavljati i težu komplikaciju u inzulinskoj terapiji.

O primjeni transcerebralne elektrostimulacije u terapiji produžene inzulinske kome postoje vrlo različita mišljenja. Oni autori, koji su se zalagali za primjenu te metode u terapiji produžene kome, ističu veliki oprez pri određivanju upotrebe te metode. To je i razumljivo, kada se ima u vidu, da produžena inzulinska koma predstavlja vrlo složeno patofiziološko zbivanje, u čijem nastajanju sudjeluju vrlo različiti faktori. Naša ispitivanja pokazuju, da se transcerebralna elektrostimulacija može upotrebiti u terapiji produžene kome. Kod primjene te metode moramo voditi računa o procjeni kliničkog stanja i postojećeg humoralnog sindroma. Transcerebralna elektrostimulacija s konvulzivnim efektom u terapiji produžene kome ima prednosti pred stimulacijom s toničkim efektom i perifernom stimulacijom. Tu stimulaciju treba provoditi u ranoj fazi produžene kome izbjegavajući njeno ponavljanje ili upotrebu, ako su u toku kome postojali epileptički napadi.

Smatramo, nasuprot nekim autorima, da je za prekidanje inzulinske kome pogodnija elektrostimulacija s konvulzivnim efektom nego ona s toničkim efektom ili periferna elektrostimulacija. Nekonvulzivna transcerebralna elektrostimulacija i periferna stimulacija mogu se korisno upotrebiti u onim slučajevima, kada se želi ublažiti koma, odstraniti mioklone trzaje, motorički nemir i jaktacije, popraviti respiracija i krvotok.

Smatramo, da će i terapijski efekti transcerebralne elektrostimulacije u inzulinskoj hipoglikemiji biti bolji od upotrebe stimulacije s toničkim efektom. Kod primjene konvulzivne elektrostimulacije u inzulinskoj hipoglikemiji sindrom inzulinske elektrošok je manifestniji. Taj je sindrom odraz aktivacije onih sistema, koji sudjeluju i u patofiziologiji shizofrenije.

ZAKLJUČAK

1. U eksperimentima na psima ispitivano je djelovanje elektrostimulativnih metoda na inzulinsku hipoglikemiju. Primijenjena je transcerebralna električna stimulacija s kloničkim i toničkim efektom i periferna električna stimulacija. Radi boljeg razumijevanja tog

djelovanja izučavana je patofiziologija inzulinske kome, osobito promjene šećera, kalija i natrija u serumu, promjene elektroencefalograma i epileptički napadi.

2. Opažanja na 40 pokusa pokazuju, da opadanje šećera u krvi u prvim satima inzulinske hipoglikemije redovito prati i opadanje kalija u serumu. U kasnijoj fazi ponovo dolazi do porasta kalija. Opadanje kalija prati po pravilu krivulja opadanja šećera u krvi no taj odnos nije konstantan. Natrij u toku hipoglikemije pokazuje mnogo nepravilnija kolebanja. Često postoji u početku tendencija porasta, a u kasnijoj fazi vrijednosti većinom padaju. Opadanje kalija i istovremeno porast natrija u kasnoj fazi hipoglikemije predstavlja nepovoljan prognostički znak s obzirom na buđenje iz kome.
- 3 U seriji pasa, 26 puta ispitivan je elektroencefalogram u raznim fazama hipoglikemije. Praćen je odnos između kliničkog nalaza, stepena glikemije i elektroencefalograma. Slučajevi su podijeljeni u tri skupine. U prvoj skupini su slučajevi, kod kojih postoji odnos između kliničkog stanja, stepena glikemije i elektroencefalograma. U drugoj su slučajevi, kod kojih postoji odnos između kliničkog stanja i stepena glikemije, a u trećoj odnos između stepena glikemije i elektroencefalograma.

Promjene elektroencefalograma nakon inzulinske i produžene inzulinske kome mogu trajati različito dugo vrijeme, od nekoliko dana do nekoliko tjedana.

- 4 U raznim fazama hipoglikemije epileptički napadi javili su se 49 puta. Oni su se javljali, kada je vrijednost šećera u krvi bila 30–40 mg%, a najčešće 2–4 sata nakon aplikacije inzulina. U 7 slučajeva nakon epileptičkog napada nastupio je potpuni efekat buđenja, a u 34 slučaja djelomični efekat. Samo u 8 slučajeva nije bilo vidljivih kliničkih promjena.

Spontani epileptički napadi izazivali su u većini slučajeva hiperglikemički efekt. U prosjeku je porast šećera u krvi bio 20–40 mg%. U 10 slučajeva postojalo je opadanje šećera u krvi, a u tri slučaja šećer u krvi je ostao nepromijenjen.

Epileptičke konvulzije bile su po pravilu praćene porastom kalija, a natrij je pokazivao nepravilna kolebanja.

Positivan učinak epileptičkog napada na buđenje iz hipoglikemičke kome bio je u većini slučajeva praćen hiperglikemičkom reakcijom. Postojale su i hiperglikemičke reakcije, a bez pozitivnog učinka na buđenje. Reakcijama buđenja nakon spontanog epileptičkog napada odgovarale su promjene elektroencefalograma tako, da se gubila spora, a javljala brza i srednja brza aktivnost.

5. Transcerebralna električna stimulacija aplicirana je u 42 navrata u raznim fazama hipoglikemije. Potpuno buđenje nastupilo je u 12 slučajeva, djelomično u 22 slučaja.

U većini slučajeva porast šećera i kalija u krvi pratio je efekt buđenja. Tako je povišenje šećera u krvi bilo u 29 slučajeva, a

opadanje u 4 slučaja. Prosječni porast šećera u krvi bio je 20 mg%. Porast kalija u serumu bio je u 26 slučajeva, a opadanje u 8 slučajeva. Promjene vrijednosti natrija bile su nepravilne, ali se češće zapažao lagani pad natrija nakon konvulzije.

Nakon elektrošok-stimulacije s konvulzivnim efektom nestajala je dominantna spora aktivnost i zamijenjivala se sa srednje brzom i brzom aktivnošću. Nakon elektrošok-stimulacije s toničkim efektom nije dolazilo do bitnijih kliničkih promjena, porasta šećera, kalija u serumu i promjena elektroencefalograma. Promjene na elektroencefalogramu nakon elektrošok-stimulacije s kloničkim efektom trajale su koliko i kliničke promjene. Elektrošok-stimulacija s kloničkim efektom uz prethodno davanje Largactila, nije izazivala te promjene. Periferna stimulacija provedena je u 22 slučaja, te su samo u nekoliko slučajeva postojale minimalne promjene kliničkog stanja. U 14 slučajeva bilo je povišenje šećera i kalija u serumu, a elektroencefalogram nije pokazao bitnijih promjena.

6. Izneseno je mišljenje, da je buđenje iz inzulinske kome transcerebralnom električnom stimulacijom uvjetovano aktivacijom onih struktura mozga, koje su odgovorne za održanje stanja svijesti. Povišenje šećera i kalija u serumu samo su periferna manifestacija djelovanja na razne centralne regulatorne mehanizme u dijencefalonu. Tim povišenjem ne može se protumačiti efekt buđenja, iako je ono od nekog značenja.
7. Opisane su indikacije za primjenu elektrostimulativnih metoda u inzulinskoj hipoglikemiji. Transcerebralna i periferna elektrostimulacija mogu se upotrebiti za smirivanje motoričkih pojava, poboljšanje krvotoka i respiracije. Za tu svrhu dovoljna je jačina struje, koja izaziva tonički efekt. Transcerebralna električna stimulacija s kloničkim efektom može se upotrebiti u terapiji produžene inzulinske kome. Kod primjene te metode mora se voditi računa o kliničkom stanju kome i o postojećem humoralnom sindromu. Elektrostimulacija s konvulzivnim efektom ima prednost pred stimulacijom s toničkim efektom. Upotreba te metode kontraindicirana je u onim slučajevima, u kojima je došlo do organskih oštećenja, u slučajevima, kod kojih su se javljali epileptički napadi, poslije kojih nije došlo do buđenja ili, ako već jedna elektrostimulacija nije poboljšala komu. Transcerebralna elektrostimulacija može se primijeniti kao rutinska metoda u onim slučajevima, kada je buđenje iz kome uobičajenim postupkom otežano.

Elektrostimulacija s konvulzivnim efektom može se uspješno upotrebiti u liječenju shizofrenije. Tom metodom aktiviraju se razni vegetativni, endokrini i encimatski sistemi, koji su važni za patofiziologiju te bolesti. Aktivacija tih sistema mnogo je veća, nego ako se inzulin i elektrošok daju posebno.

LITERATURA

1. Meduna, L., Die Konvulsionstherapie der Schizophrenie. C. Marhold Holle 1937.
2. Sakel, M., Neue Behandlung der Schizophrenie. Wien 1935.
3. Cerletti, U., Rivista sperimentale di Freniatria 64:1, 1940.
4. Araya: Citirano po 11.
5. Arsène d'Arsonval: Citirano po 11.
6. Leduc, S., Comptes rendus de l'Académie des sciences, Paris, 13:199, 1902.
7. Leduc, S., Archives d'électricité médicale, 10:617, 1902.
8. Leduc, S., Archives d'électricité médicale 11:403, 1903.
9. Leduc, S., Archives de physique médicale et de médecine technique, 5:3, 1911.
10. Frostig, J. S., Harreveld, A., Reznick, S., Tyler, D. B., Wiersma, C. G. A., Archiv. Neurol. Psychiat. 51:232, 1944.
11. Paterson, A. S., Milligan, W. L., Lancet No 6467:198, 1947.
12. Tietz, E. B., Thompson, G. N., Harreveld, A., Wiersma C. G. A., J. Neor. Ment. Disease 103:144, 1946.
13. Mancini, E., Rossi, M., Rassegna di Neuropsichiatria. 3:363, 1949.
14. Durand, V. J., Ann. med. Psych. 111:19, 1953.
15. Georgi, F., Schweiz. Arch. Neur. 39, 1937.
16. Horwitz, W., Kalinowsky, L., Am. J. Psychiat. 104:682, 1948.
17. Braunmühl, A., Z. Neur. 164, 1938.
18. Müller, M., Die körperlichen Behandlungsverfahren in der Psychiatrie. G. Thieme, Stuttgart, 1952.
19. Sargant, W., Slater, E., An introduction to physical methods of treatment in psychiatry. Edinburgh 1944.
20. Riboli, B., Note e Riv. di Psych. 259, 1949.
21. Riboli, B., Congrès international de Psychiatrie, Paris, 188, 1950.
22. Comptes rendus 311.
23. Riboli, B., Mancini, E.: Note e Riv. di Psych. 31, 1947.
24. Riboli, B., Note e Riv. di Psych. 1: 1948.
25. Riboli, B., Congrès international de Psychiatrie, Paris, 188, 1950.
26. Riboli, B., Note e Riv. di Psych. 175, 1948.
27. Gellhorn, E., Kessler, M., Arch. Neur. Psychiat. 49:808, 1943.
28. Kurteš, K., Srpski arhiv 47:21, 1949.
29. Kurteš, K., Nervenarzt 24:215, 1953.
30. Hoffman, F. H., Charles A., Wunsch, Disease Nerv. System. 302, 1950.
31. Clowers, V. L., Niswander, G. D., J. Nerv. Ment. Dis. 115:272, 1952.
32. Montagu, J. D., Ment. Sci. 99:112, 1953.
33. Coda, G., Giornal. Psychiat. e Neuropat. 81:853, 1953.
34. Gardes, A., Schnetzler, J. P., Ann. med. Psych. 113:1, 1956.
35. Charles, H. Jones, Paul, H., Blachlay, B. A., J. M. Brockhart., Archiv Neurol. Psychiat. 73, 560, 1955.
36. Robie, T. R., J. Ment. Sci. 47:370, 1950.
37. Hawkins, J. R., Confinia Neurol. 5:298, 1954.
38. Meadows, R. Warren, P., Am. J. Psychiat. 111:620, 1955.
39. Harrop, G. A., Benedict, E. M., J. Biol. Chem. 59:683, 1924.
40. Fenn, W. O.: J. Biol. Chem. 128, 297, 1939.
41. Versar, F., Somogyi, J. C., Pflügers Archiv 245:398, 1941.
42. Farber, S. J., Pellegrino, J. D., Conan, N. J., Earle, D. P., Am. J. Med. Sci. 221, 1951.
43. Dury, A., Endocrinology 49, 1951.
44. Moglia, J. A., Soc. Argentina Biol. 15:5, 1939.
45. Marenzi, A. D., Gerschman, Rev. Soc. Argent. Biol. 12:234, 1936.
46. Brewer, G., Larsen, P. S., Schroeder, A. R.: Am. J. Physiol. 126:708, 1939.
47. Larson, P. S., Am. J. Physiol. 130:652, 1940.
48. Barbato, L., Gior. Psich. Neuropat. 67, 1939.
49. Bakaert, J., Demeester, G., Arch. Internat. de Physiol. 59:3, 1951.
50. Mihajlović, Lj., Radojčić, B. M., Glas Srpske Akademije nauka, 10:1, 1956.
51. Yannet, H., Arch. Neurol. Psychiat. 42:237, 1937.

42. *Wei-Malherbe, H.*, J. Ment. Sci. 95:930, 1949.
43. *Dawson, R. M. C.*, Nature 164:1096, 1949.
44. *Himwich, H. E.*, Effect of shock therapies on the brain. 27 the Ann. Conf. of the Milbank Mem. Fund. New York 1950.
45. *Gellhorn, E.*, Physiological foundations of neurology and psychiatry Mineapolis 1953.
Gellhorn, E., Pflügers Archiv 255:75, 1952.
46. *Leggenhager, K.*, Schw. med. Wschr. 30:647, 1946.
47. *Hoagland, H., Cameron, D. E., Rubin, A. M.*, Am. J. Psychiat. 94, 1937.
48. *Moruzzi, G.*, Arch. Physiol. 41, 1941.
49. *Weiland, W., Weiland, G.*, Arch. Psych. 183, 1949.
50. *Davis, P. A.*, Am. J. Psych. 99, 1942.
51. *Kalinowsky, L. B., Hoch, P. H.*, Shock Treatments, Psycho surgery and other somatic treatments in Psychiatry 2 Aufl., New York, 1952.
52. *Jung, R.*, Schweiz. Arch. Neur. 66, 1950.
53. *Proctor, L. D., Easton, N. L.*, Am. J. Psychiat., 99, 1942.
54. *Halle, L., Ross, J. F.*, Am. Arch. Neur. 65, 1951.
55. *Strauss, H., Wechsler, I. S.*, Am. J. Psychiat., 102:34, 1945.
56. *Schlagass, Ch., Rowsell, P. M. B.*, Arch. of Neurol. and Psychiat. 72:705, 1954.
57. *Neri, A.*, Riv. di studii psych. 549, 1952.
58. *Cossa Martin.*, Citirano po 57.
59. *Ristić, J.*, Zbornik drugog naučnog sastanka Neuro-psihijatare Jugoslavije 179, 1949.
60. *Baudoin, A., Fischgold, H.*, Semaine des hôpitaux, 26:1221, 1946.
61. *Wilder, J.*, Klinik und Therapie der Zucker-Mangelkrankheiten, Wien 1936.
62. *V. Pap, S.*, Mschr. Psychiat. 94, 1937.
63. *V. Angyal, Z.*, Neur. 157, 1937.
64. *Krause.*, Dtsch. med. Wschr. 1932.
65. *Brand, Katz.*, Z. Klin. Med. 123, 1933.
66. *Umber.*, Dtsch. med. Wschr. 1932.
67. *Winkler, W.*, Dtsch. Arch. f. Klin. Med. 197, 1950.
68. *Gross-May, G.*, Nervenarzt, 11:400, 1938.
69. *Hardone, J.*, Psychiat. Bl. 42:1938.
70. *Platner, P., Fröllicher, E.*, Z. Neur. 160, 1938.
71. *Perišić, N., Rogina, V., Božović, M.*, O djelovanju elektrokonvulzije na inzulin-sku hipoglikemiju. (U štampi Rad Jugosl. Akad.)
72. *Hiebel, G., Bonvallet, M., Dell, P.*, Extrait de la Semaine des Hôpitaux, 30:1, 1954.
73. *Flock J.*, Biol. Chem. 125:57, 1938.
74. *Groen.*, Ned. Tijdschr. v. Geneesk., 94:2187, 1950.
75. *Tarail, R., Seldin, W., Goodyer, A.*, J. Clin. Invest., 30, 1951.
76. *Castellucci.*, Riv. sper. Freniat, 64:523, 1940.
77. *Delay, J.*, Méthodes biologiques en clinique psychiatrique, Masson Cie. Paris, 1950.
78. *Ewald, Haddenbrock.*, Z. Neurol. 174:635, 1942.
79. *Pakesch, E.*, W. Ztschr. Nervenheilkunde u. d. Grenzgebiete, 2:105, 1948.
80. *Baranowski.*, Nervenarzt 17:264, 1944.
81. *Rieckert, W. H. et. al.*, Nervenarzt, 6:212, 1952.
82. *Pryde i Walker.*, Citirano po 79.
83. *Kessler, M., Gellhorn, E.*, Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 46:64, 1941.
84. *Ernst, S., Scheffer, L.*, Pflügers Archiv ges. Physiol. 20:655, 1928.
85. *Zagamia, V.*, Arch. Soc. Biol., 11:301, 1928.
86. *Haar, M.*, Nord. Med., 13:887, 1942.
87. *Bonnet, V., Bremer, F.*, Compt. Rend. Soc. Biol., 126:1271, 1937.
88. *Cloetta, M., Fischer, H.*, Arch. f. exper. Path. u. Pharmacol. 158:254, 1930.
89. *Demole, V.*, Arch. f. exper. Path. u. Pharmacol., 120:229, 1927.
90. *Mihajlović, Lj.*, Glas Srpske Akademije Nauka, 10:106, 1956.
91. *Klein, J. R., Olsen, N. S.*, J. Biol. Chem. 167:747, 1947.

92. Mauthner, Wien. med. Wschr., 3, 455.
 93. Spiegel i Inhabe, citirano po Conf. Neurol. 10:9, 1954.
 94. Ingram i Knott, citirano po Conf. Neurol. 14:9, 1954.
 95. Economo, C., J. Nerv. and Ment. Diseases 71:294, 1930.
 96. Hess, W. R., Comptes rendus Soc. biol., Paris 107:1333, 1931.
 97. Penfield, W., Cit. po Neuropsihijatrija 1:192, 1953.
 98. Bremer, F., Medicina 5:589, 1951.
 99. Magoun, H. W., Arch. of Neurol. and Psychiat. 67:145, 1952.
 100. Moruzzi, G., Magoun, H. W., Clin. Neurophysiol., 1:455, 1949.
 101. Gellhorn, E., Arch. Physiol., 255:75, 1952.
 102. Sloan, N., Jasper, H., Clin. Neurophysiol. 2:59, 1950.
Sloan, N., Jasper, H., Clin. Neurophysiol. 2:317, 1950.
 103. Bremer, F., Terzuola, C., Archiv internation. de Physiol. 61:86, 1953.
 104. Ebbe Curtis Hoff, Conf. Neurol. 14:306, 1954.
 105. Ashby, W. R., J. Ment. Sci. 99:202, 1953.
 106. Folkow i Euber, cit. po 105.
 107. Morison, R. S., Dampsey, E. W., Amer. J. Physiol. 135:281, 1942.
Morison, R. S., Dampsey, E. W., Amer. J. Physiol. 138:297, 1943.
 108. Braizer, M., J. Neur. 11, 1948.
 109. Peršić, N., Rogina, V., Božović, M., Neuropsihijatrija 3:92, 1955.
 110. Peršić, N., Rogina, V., Turner, V., Neuropsihijatrija, 3:193, 1955.
- Iz Neurološko-psihijatrijske klinike Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu.
(Predstojnik prof. dr. R. Lopašić).*

Primljeno na sjednici Odjela za medicinske nauke od 30. XII 1958.

Zusammenfassung.

ÜBER DIE ANWENDUNG DER ELEKTROSTIMULATION BEI DER INSULIN-HYPOGLYKÄMIE.

Lange Zeit vor Anwendung des Elektroschocks (ES) wurde die Wirkung des elektrischen Stromes am tierischen und menschlichen Organismus versuchsweise angewendet (Araya, Arsene d' Arsonval, Leduc u. a.). Sakel führte 1935 die Therapie des Insulin-Komas ein und Cerletti 1937 die Konvulsionen, hervorgerufen durch die Elektrostimulation. In neuerer Zeit wendet man mehr Aufmerksamkeit der simultanen Anwendung des Insulins und ES in der Behandlung von Geisteskrankheiten an. Ausserdem betont man die Möglichkeit der Applikation der Elektrostimulation zur Verhinderung von Komplikationen, welche im Insulin-Koma auftreten (Georgi, Kallinowsky u. Horwitz, Braummühle, Müller, Riboli, Kurteš, Hoffmann u. Wunsch, Clowers u. Nieswander, Montagu, Coda, Gardes u. Schnetzler, Charles H. Jones u. a.). Die simultane Anwendung der Elektrostimulation und der Insulin-Hypoglykämie ermöglichen einen besseren Einblick in die therapeutische

Wirkung des Insulin und des ES, sowie eine bessere Erfassung der pathologischen Prozesse bei Geisteskrankheiten. Wir prüften vorher mit unseren Mitarbeitern (Persić-Rogina-Božović) die Wirkung des ES bei der Insulin-Hypoglykämie. Im dem wir die Experimente an Tieren vornahmen und die Wirkung der verschiedenen elektro-stimulativen Methoden bei der Insulin-Hypoglykämie beobachteten. In unseren Versuchen verwendeten wir Hunde verschiedenen Alters, körperlichen Gewichtes verschiedener Rassen, wobei die Tiere eine bestimmte Zeit vor den Experimenten unter ganz gleichen Bedingungen lebten. Vor den Versuchen stellten wir das Körpergewicht, den Blutzuckerwert (BZ), die Höhe des Kaliums (K) und Natriums (Na) im Serum fest. Die Bestimmung des BZ erfolgte nach der Methode von Hagedorn-Jensen, die des K nach Rappaport, des Na nach Kramer-Gittlmann. Früh und nüchtern erhielten die Hunde eine bestimmte Menge Insulin. Wir verfolgten klinisch das Benehmen der Tiere, kontrollierten die Werte des BZ, des K und Na. Wir beobachteten auch die Veränderungen des EEG in den verschiedenen Stadien der Insulin-Hypoglykämie. Wir erachteten es als wichtig, die Erscheinungen, wie zitiert, zu verfolgen, um so die Pathophysiologie der Insulin-Hypoglykämie und die Veränderungen welche unter der Wirkung der elektrostimulativen Methoden entstehen, zu erfassen. Das EEG der Hunde wurde bisher gegenüber Versuchen an anderen Tieren wenig angewendet: Die ziemlich voluminöse Muskelmasse am Kopfe dieser Tiere stellten ein gewisses Hindernis beim Aufnehmen des EEG dar. Wir nahmen das EEG daher so auf, dass wir die Elektroden an der Haut des Kopfes festhefteten, den Kopf fixierten und die Tiere weitmöglichst beruhigten. Die Aufnahmen erfolgten mittels bipolarer Elektroden, die frontal und parietookzipital angebracht wurden.

Besondere Aufmerksamkeit widmeten wir der Pathophysiologie des verlängerten Insulin-Komas im Zusammenhange mit der Therapie mittels elektrostimulativer Methoden. In einigen Fällen beobachteten wir das EEG längere Zeit nach Unterbrechung des verlängerten Komas. Wir observierten die Erscheinung spontaner epileptischer Anfälle während der Hypoglykämie. Es interessierte uns der Charakter dieser epileptischen Anfälle, deren zeitliche Erscheinung, die Zahl derselben und deren Einwirkung auf die weitere Entwicklung der Hypoglykämie. Wir prüften die Veränderungen im Bewusstsein, die Glykämie, die Werte des K und Na, sowie das EEG vor und nach dem Anfall.

Ferner verfolgten wir die Wirkung der elektrostimulativen Methoden bei Fällen der Insulin-Hypoglykämie. Zu diesem Zwecke verwendeten wir die transzerebrale elektrische Stimulation in Form des ES, sowie die periphere Stimulation. Die transzerebrale Stimulation vollführten wir bis zum tonischen und klonischen Effekt. Die Stimulation erfolgte mittels eines Siemens-Konvulsators mit bitemporal aufgesetzten Elektroden und einer Stromstärke von 200–300 mA und einer Wirkungsdauer von 0,5 Sekunden. Um den tonischen Effekt zu erzielen, verwendeten wir eine geringere Stromstärke. Die periphere Elektrostimulation voll-

führten wir auf die Art, dass wir die Platin-Elektroden an den Beinen der Tiere fixierten und den Strom in der Stärke von 0–90 mA durch 15 Minuten fliessen liessen. Die Stromstärke wurde langsam erhöht. Die ganze Zeit hindurch verfolgten wir das klinische Benehmen der Tiere, die vegetativen Erscheinungen, die motorischen Reaktionen und die epileptischen Anfälle. Die Grösse der Hypoglykämie bestimmten wir auf Grund der klinischen Erscheinungen, der Fähigkeit des Reagierens, der Korneal-Reflexe, sowie der Befunde des BZ und des EEG. Wir beobachteten die Veränderungen des Bewusstseins, welches nach Applikation der Elektro-stimulation erfolgte. Diese Veränderungen des Bewusstseins bezeichneten wir folgendermassen: Als vollkommenes Aufwachen (**), teilweises Aufwachen (*), ohne Effekt (—). Als vollkommenes Erwachen deuteten wir jenes, wo das Tier aus dem Koma erwachte, eine Lebhaftigkeit und Aktivität mit ausreichenden Reaktionen aufwies, sich bewegte und Nahrung zu sich nahm. Als teilweises Erwachen wurde jenes aufgefasst, wo die beschriebenen Erscheinungen geringer hinsichtlich Intensität und Dauer waren. Als effekthlos bezeichneten wir jene Fälle, wo keine sichtbaren klinischen Erscheinungen zutage traten. Wir überprüften das Verhältnis zwischen dem Bewusstseinsgrad und dem BZ, dem K und Na, sowie dem EEG vor und nach der Elektro-stimulation. Das EEG überprüften wir gleich und einige Zeit nach der Elektro-stimulation.

In einer Serie von Experimenten gaben wir den Hunden, die sich im hypoglykämischen Zustande befanden, 25 mg Largactil intravenös und 20–30 Minuten nachher wendeten wir die transzerebrale Elektro-stimulation mit klonischem und tonischem Effekt an. Diese Experimente führten wir aus wegen Prüfung der Mechanismen, die beim Erwachen aus dem Koma nach dem ES mitwirken, unter Berücksichtigung der Meinung macher Autoren, dass das Largactil auf jene Formationen des Gehirnes einwirke, die an der Bewusstseins-erhaltung teilnehmen. Auch in diesen Experimenten verglichen wir vor und nach der Elektro-stimulation, unter Bezugnahme auf die Bewusstseinszustände den BZ, das K und Na, sowie das EEG. In einigen Experimenten überprüften wir die Wirkung kleinerer Mengen konzentrierter Zuckerlösungen auf die Hypoglykämie, die wir fraktioniert gaben. Diese Serie von Experimenten vollführten wir, um festzustellen, von welcher Wichtigkeit die Veränderungen der Glykämie nach ES für das Wachwerden aus dem Insulin-Koma ist. Die Versuche führten wir so durch, dass wir den Tieren während der Hypoglykämie 2–3 mal im Zeitunterschied von 20 Minuten je 20 ccm einer 25%-igen Zuckerlösung intravenös gaben. Vor- und nachher beobachteten wir das Benehmen der Tiere, den Wert des BZ, des K und Na, sowie das EEG.

Die Erscheinungen im Verlaufe einer Hypoglykämie kann man grundsätzlich wie folgt beschreiben: Die Applikation des Insulins führt zu einer Fixation des Glykogens in der Leber, zu einer erhöhten Auswirkung der Glukose peripher, sowie zum Schwinden derselben im Blute. Gleichzeitig kommt es zu einem Wechsel der Verhältnisse der Elektro-

lyte im Blute, der in erster Linie charakterisiert ist durch einen Abfall des K und einer Retention des Na. Konsekutiv kommt es vorerst zu einer Erniedrigung des Metabolismus im Gehirne und zu einer funktionellen Blockade der höheren und differenzierten Teile des Cerebrum, an welche sich nachher eine Suppression der älteren, subkortikalen Strukturen anschliesst, was als Zeichen eines tiefen Komats resultiert. Inwieferne die applizierte Menge des Insulins, bzw. der Stress für den Organismus nicht zu gross ist, hat der Organismus die Möglichkeit, das Gleichgewicht mittels seiner regulativen Mechanismen wieder herzustellen, die energetische Reserve in Form des anaeroben Metabolismus auszunützen und die Verwertung der eigenen Kohlehydrate mittels der kontraregulatären sympathiko-adrenalen Ausladung zu regulieren, was sich als kortikale Exzitation sowie peripherer sympathischer Effekt-Adrenalin-Ausschüttung und später Ausscheidung kortikosteroider Hormone anzeigt. Infolge der erhöhten Glykogenolyse, der nachfolgenden Glukoneogenese und der kortikalen Exzitation kommt es zu einer Wiederherstellung der Normoglykämie, bzw. einer allgemeinen Homöostase. Falls die applizierte Insulin-Menge eine solche ist, dass der Organismus die bestehende Hypoglykämie nicht kompensiert, so erfolgt das Koma, welches wir durch die Zufuhr von Glukose unterbrechen. Aber auch dann besteht die Möglichkeit, dass der Organismus das frühere Gleichgewicht nicht mehr herzustellen vermag, in welchem Falle es dann zu einem prolongierten Insulin-Koma kommt.

Wir überprüften das Verhalten des K und Na in der Insulin-Hypoglykämie und stellten fest, dass den Abfall der Glukose in den ersten Stunden der Insulin-Hypoglykämie stets auch ein Abfallen des K im Blute begleitet, während es in der späteren Phase zu einem erneuten Anstieg des K kommt. Der Abfall des K ist stets von dem Abfall des BZ im Blute begleitet, aber dieses Verhältnis ist nicht immer konstant und wir hatten Gelegenheit, Fälle zu sehen, wo die Erhöhung des BZ im Blute von einem Abfall des K begleitet wurde und auch umgekehrt (s. Tabelle 2).

Das Na zeigt im Verlaufe der Hypoglykämie weitaus unregelmässige Schwankungen. Es besteht häufig am Anfang eine Tendenz des Anstieges, während in der späteren Phase dessen Werte in der Mehrzahl der Fälle sinken, aber auch da gibt es genug Ausnahmen. Wir hatten den Eindruck dass in einigen Fällen der Abfall des K und der gleichzeitige Anstieg des Na in der späten Phase der Hypoglykämie ein prognostisch ungünstiges Zeichen hinsichtlich des Erwachens aus der Hypoglykämie darstellen (Tabelle 3).

In Serien des Abfalles beobachteten wir in 26 Fällen das EEG in verschiedenen Phasen der Insulin-Hypoglykämie. Wir verglichen die Verhältnisse zwischen dem klinischen Stadium, der Glykämie und den Werten des K und Na im Serum (Tabelle 6).

Mit Rücksicht auf das Verhältnis des klinischen Zustandes, des BZ, sowie des EEG, teilten wir die Fälle in drei Gruppen ein. In der ersten Gruppe sind Fälle, bei welchen ein gewisses Verhältnis zwischen dem

klinischen Zustände, sowie der Glykämie und dem EEG besteht. Die zweite Gruppe umfasst jene Fälle, in denen ein gewisses Verhältnis zwischen dem klinischen Zustand und dem des BZ-Spiegels festzustellen war. Die Hunde dieser Gruppe waren während der Aufnahme im Subkoma oder Koma und der Blutzucker-Spiegel war von 24-49 mg⁰/. Im EEG dieser Gruppe war eine schnelle und mittelschnelle Aktivität vorherrschend. In der dritten Gruppe handelt es sich um Fälle, bei denen ein Verhältnis zwischen dem Grad der Glykämie und des EEG bestand. So fanden wir Fälle, die klinisch ein Subkoma oder Koma aufwiesen, mit relativ hohen Zuckerwerten, während das EEG der Glykämie entsprach.

Die Verhältnisse zwischen den klinischen Bildern und den Befunden des K und Na, sowie des EEG, waren weniger regelmässig.

Wir fanden nicht, im Gegensatz zu anderen Autoren, vor den Ausschlägen spontaner epileptischer Anfälle Abänderungen des EEG im Sinne einer epileptogenen Aktivität. Sehr selten fanden wir vor einem spontanen epileptischen Anfall, dass die Aktivität rascher wurde. In manchen Fällen änderte sich die Aktivität im Verlaufe der Hypoglykämie langsamer als der klinische Zustand und der Wert des BZ, und in einigen Fällen bestand eine asymmetrische Aktivität in Bezug auf die Hemisphären des Gehirnes. So bemerkten wir in einigen Fällen, dass in einer Hemisphäre eine langsame Aktivität von 3-4 c/s bestand, während auf der anderen Seite eine niedrigvoltage Aktivität vorherrschte.

Wir beobachteten in drei Fällen das EEG noch längere Zeit nach dem Insulin oder dem verlängerten Insulin-Koma und stellten fest, dass sich das EEG langsamer normalisiert als der klinische Zustand und der BZ.

Bei den Experimenten beobachteten wir in verschiedenen Phasen der Hypoglykämie nur 49 epileptischer Anfälle.

Des öfters sahen wir myoklone Zuckungen vor dem epileptischen Anfall, wenngleich die Anfälle in der Mehrzahl der Fälle unverhofft eintraten. Sehr selten entstand ein Heulen oder Bellen vor dem Anfall und während des Anfalles Urinieren oder Defezieren. Die epileptischen Anfälle traten meistens in der Zeit von 2-4 1/2 Stunden nach Applikationen des Insulins und des öfters zwischen 1-1 1/2 Stunden (Tabelle 8) ein. Die Werte des BZ waren zwischen 30-40 mg⁰/ und 40-50 mg⁰/. Die kleinste Zahl der Anfälle sahen wir bei BZ Werten von 20-30 mg⁰/ und Werten von 60-70 mg⁰/. Sonach traten die epileptischen Anfälle meistens in der Phase einer mittelhohen Hypoglykämie auf. Die sich aneinander reihenden epileptischen Anfälle stellten nicht immer ein übles Zeichen für den Ausgang des Komas dar. Die Hunde erwachten umso schwerer aus dem Koma, wenn sie im Verlaufe einer Hypoglykämie mehrere Anfälle erlitten. In einigen Fällen beobachteten wir im Verlaufe einer Hypoglykämie auch 10 Anfälle. Die Anfälle waren umso schwerer, je später sie in der hypoglykämischen Phase auftraten. Einige Hunde zeigten eine gewisse

grössere Neigung zu epileptischen Anfällen. Bei einer Gruppe von Hunden verfolgten wir den Verlauf der Hypoglykämie, den BZ-Wert, den Wert des K und Na, sowie das EEG vor und nach dem epileptischen Anfall. Die Anfälle verursachten in der Mehrzahl der Fälle eine Bewusstseinsänderung, so sahen wir nach spontanem epileptischen Anfall in 7 Fällen einen vollkommenen Effekt des Erwachens, in 34 Fällen nur einen teilweisen. In 8 Fällen bestanden keine klinisch sichtbaren Veränderungen (Tab. 7). Der Effekt des Erwachens erschien in jeder Phase der Hypoglykämie. Vollkommenes Erwachen meldete sich meistens, wenn der epileptische Anfall in der frühen Phase der Hypoglykämie stattfand. Der Erwachungseffekt trat mit Verspätung ein, oder war schwächer, wenn während der Hypoglykämie mehrere Anfälle stattfanden. Es gab übrigens auch solche Fälle, dass die Hunde erst nach einer Serie epileptischer Anfälle erwachten.

Die spontanen epileptischen Anfälle verursachten in der Mehrzahl der Fälle einen hyperglykämischen Effekt (Tabelle 10).

Wie aus der Tabelle ersichtlich, war die BZ-Erhöhung im Blute von 10–60 mg^o/. Durchschnittlich war die Erhöhung 20–40 mg^o/. Eine geringere Erhöhung des BZ fanden wir in jenen Fällen, die keine Erwachungsreaktion aufwiesen. Die hyperglykämische Reaktion trat in der Regel bei jenen Hunden ein, bei welchen es nach dem spontanen epileptischen Anfall zu einer Erwachungsreaktion kam. In 10 Fällen bestand ein Abfallen des BZ im Blute. 8 Hunde in dieser Gruppe wiesen eine Erwachungsreaktion auf, und in 2 Fällen blieb dieselbe aus. In 3 Fällen erschien der Wert des BZ unverändert.

Unsere Resultate weisen darauf hin, dass die positive Wirkung des epileptischen Anfalles auf das Erwachen in der Regel von einer hyperglykämischen Reaktion begleitet war. Eine schwache oder überhaupt keine Wirkung auf das Erwachen war von keiner hyperglykämischen Reaktion begleitet oder es erfolgte ein weiterer Abfall des BZ im Blute. Dieses Verhältnis war indessen nicht immer absolut. So sahen wir eine schnelle und dauernde Erwachungsreaktion auch wenn der BZ-Wert abfiel. Dem gegenüber beobachteten wir eine BZ-Erhöhung nach dem Anfall, aber ohne Einwirkung auf den Erwachungsgrad. Die Klärung des Bewusstseins nach dem epileptischen Anfall in der frühen hypoglykämischen Phase war des öftern von dem Abfall des BZ begleitet. Das Fehlen der hyperglykämischen Reaktion in der späten Phase war stets ein prognostisch schlechtes Zeichen. Die Hunde erwachten schwerer, das Koma wurde tiefer oder es kam sogar zum Exitus. Die spontanen epileptischen Krisen waren in der Mehrzahl der Fälle von einem Anstieg des K im Serum begleitet. So beobachteten wir diesen Anstieg des K in 36 von 49 Fällen. In 10 Fällen bestand ein Abfallen des K im Serum, während in 3 Fällen das K unverändert blieb. Das Absinken des K beobachteten wir in der frühen Phase der Hypoglykämie. Das Abfallen des BZ war in den meisten Fällen von einem Absinken des K im Serum begleitet. Es gab auch Fälle, bei denen trotz Erhöhung des BZ, die Werte des K sanken und das Koma tiefer wurde.

Die Wertänderungen des Na im Serum waren unregelmässig. Des öfters war ein leichtes Absinken des Na im Serum nach epileptischen Anfällen zu beobachten.

In 6 Fällen beobachteten wir die Veränderungen des EEG nach spontanen epileptischen Anfällen. Die Veränderungen kennzeichneten sich durch ein Schwinden der langsamen Aktivität und das Auftreten mittelschneller und schneller Aktivität. In einem Falle sahen wir diese Veränderungen der Aktivität 45 Minuten nach dem Anfall, und in zwei Experimenten verfolgten wir mittels EEG solche Veränderungen nach einer Serie epileptischer Anfälle. Diese Veränderungen kamen aber nicht in Fällen vor, wo nach dem epileptischen Anfall keine Erwachungsreaktion stattfand (Im Texte sind die Befunde des EEG nach spontanen epileptischen Anfällen angeführt).

Die transzerebrale elektrische Stimulation applizierten wir 42 mal in der frühen und späten Phase der Hypoglykämie. Die Hunde befanden sich in Subkoma oder Koma. In der Mehrzahl der Fälle vollführten wir die ES-Stimulation mit konvulsivem Effekt und nur in einigen Fällen mit tonischen Effekt. (Tab. 11). In 39 Fällen der Elektrostimulation mit konvulsivem Effekt erfolgte vollkommenes Erwachen in 12 Fällen und zum Teil in 22 Fällen. In 5 Fällen verblieb die Stimulation ohne Effekt. Den vollkommenen Effekt erzielten wir dann, wenn wir die Stimulation in der späten Phase der Hypoglykämie vollführten. In 5 Fällen blieb der Erwachungseffekt aus. Wir bemerkten, dass das Erwachen in diesen Fällen verspätet eintrat. Die Hunde erwachten erst einnige Stunden später nach Glukosegaben. Der ES-Effekt erschien schwächer, falls die Hunde vorhergehend spontane epileptische Anfälle hatten, nach welchen es zu keinen klinischen Veränderungen des Komas kam. Der Erwachungseffekt blieb auch in jenen Fällen aus, wenn wir in der späten hypoglykämischen Phase die Stimulation mit tonischem Effekt vollführten. In der Mehrzahl der Fälle war der Erwachungseffekt, teilweise oder ganz, von einem Anstieg des BZ begleitet. So fanden wir in 29 Fällen eine Erhöhung der Glykämie, während wir einen Abfall des BZ nur in 4 Fällen verzeichneten. In einem Fall erschien der BZ-Wert unverändert.

In 5 Fällen, die keine Erwachungsreaktion aufwiesen, bestand in 2 Fällen ein Absinken und in 3 Fällen ein Ansteigen des BZ. Der durchschnittliche Anstieg des BZ nach der ES-Stimulation betrug 20 mg⁰/. Den Abfall des BZ nach der ES-Stimulation beobachteten wir des öfters in der frühen Phase der Hypoglykämie. Falls die hypoglykämische Reaktion in der späten Phase der Hypoglykämie ausbleib, war dies prognostisch stets ein schlechtes Zeichen.

Die provozierten epileptischen Krisen, hervorgerufen durch den ES, waren von einem Anstieg des K im Serum gekennzeichnet. Diesen Anstieg fanden wir in 26 Fällen und das Absinken in 8 Fällen. In 5 Fällen beobachteten wir das Absinken des K in der späten, und in 3 Fällen in der frühen Phase der Hypoglykämie. Das Absinken des K begleitete in der Mehrzahl der Fälle ein Abfall des BZ. Es kamen

aber auch solche Fälle vor, bei denen ein Anstieg des BZ bestand, während der Abfall des K im Serum nur von einer teilweisen Besserung des Koma begleitet war. Das weitere Absinken des K im Serum nach der Konvulsion kann als ein etwas besserer Indikator als der Abfall des BZ gedeutet werden, dass sich das Koma im weiteren Verlaufe noch vertiefen wird. Dieser Umstand hat aber keinen Wert für die Beurteilung des Verlaufes der Hypoglykämie in der frühen Phase, da man schon in vorne hinein ein weiteres Andauern der Hypoglykämie erwarten kann. Die Wertveränderungen des Na waren recht unregelmässig, aber wir stellten des öfters ein leichtes Absinken des Na nach Konvulsionen fest.

Wir verfolgten in 11 Fällen die Veränderungen im EEG vor und nach ES-Stimulationen. In Fällen, wo wir die ES-Stimulation mit konvulsivem Effekt durchführten, schwand die dominante langsame Aktivität und wurde durch eine mittelschnelle und schnelle Aktivität ersetzt. Nach ES mit tonischem Effekt kam es zu keinen wesentlichen Veränderungen des EEG. In jenen Fällen, wo wir im Intervall den ES mit klonischem Effekt wiederholten, sahen wir im EEG in 2 Fällen ähnliche Veränderungen, aber nur in der Weise, dass nach dem zweiten ES die langsame Aktivität auch weiterhin auftrat. Dieselbe war einige Zeit auf's Minimum reduziert, so dass sich die langsamen Wellen nur sporadisch zeigten. Diese Veränderungen im EEG waren zeitmässig verschieden. Sie begleiteten gewöhnlich den klinischen Verlauf der Hypoglykämie. Als der klinische Effekt der Elektrostimulation erschöpft erschien, wurde die schnelle und mittelschnelle Aktivität durch eine langsame ersetzt. In wenigen Fällen dauerten die Veränderungen in EEG länger, auch bis 45 Minuten an. In Fällen, bei welchen nach der ES-Stimulation keine Erwachungsreaktion eintrat, änderte sich auch das EEG nach der Stimulation wenig (im Texte sind die Kurven des EEG vor und nach der Elektrostimulation eingezeichnet). Es ist der Verlauf der Experimente bei 5 Hunden angeführt, bei welchen wir vor dem ES 25 mg Largactil i. v. applizierten. Diese Versuche zeigten, dass es nach der ES-Stimulation unter vorher appliziertem Largactil (25 mg) in keinem Falle zu einer klinischen Veränderung des Komas kam. In 3 Fällen bestand eine leichte Erhöhung des BZ und in 2 Fällen sank der BZ ab. Bei zweien bestand eine Erhöhung des K im Serum, während in 3 Fällen der Wert des K im Serum absank.

Die Veränderungen in EEG standen im Einklang mit dem klinischen Bild. Nach der Applikation des ES mit konvulsivem Effekt waren die Veränderungen im EEG dieselben als jene, wo wir die Elektro-Stimulation ohne vorherige Gabe von Largactil durchführten.

Die Elektrostimulation unter vorheriger Gabe von Largactil bei Insulin-Hypoglykämie führt zu keinem Erwachungseffekt, zu keiner Erhöhung der Glykämie oder des K im Serum, oder des EEG. Dies könnte man so erklären, dass das Largactil die Aktivität der Retikulär-Substanz blockiert, die in der Aktion des Erwachens nach ES-Stimulation

mitwirkt (s. die Kurven des EEG bei 5 Versuchen an Hunden). Die periphere Elektrostimulation vollführten wir in 22 Fällen (Tab. 14).

Nur in weniger Fällen entstanden minimale Veränderungen des klinischen Zustandes nach der Stimulation. In 14 Fällen erschien der BZ erhöht (Tab. 15). Neben Änderungen der Glykämie bestand auch eine Erhöhung des K im Serum. So fanden wir in 14 Fällen eine Erhöhung, und in 8 Fällen ein Absinken des K. In der Regel war der Anstieg des K im Serum von einem Anstieg des BZ begleitet. Die Veränderungen des Na waren nicht konstant weder nach spontanen epileptischen Anfällen, noch nach transzerebraler Elektrostimulation.

Nach der Stimulation waren keine bedeutenderen Veränderungen im EEG wahrnehmbar (s. die Kurven des EEG in der Insulin-Hypoglykämie vor und nach der peripheren Elektrostimulation). Im Verlaufe der Stimulation kam es zu einer Verstärkung der Respiration, zu einer Beruhigung der myoklonen Zuckungen und der motorischen Unruhe. Das Koma erschien im ganzen ruhiger. Einige Hunde bekamen während der Stimulation epileptische Anfälle. Unsere Versuche weisen darauf hin, dass die periphere Elektrostimulation keine solche Wirkung bei der Insulin-Hypoglykämie hat wie die transzerebrale. Unter dem Einfluss der peripheren Stimulation erscheint das Koma ruhiger. Der Effekt der Stimulation war in der Mehrzahl der Fälle von einer Erhöhung des BZ und K begleitet.

Um festzustellen, welchen Einfluss die momentane Erhöhung des BZ auf das Erwachen aus dem Koma hat, verfolgten wir die klinischen Erscheinungen, die Werte des BZ, des K und Na, sowie des EEG nach fraktionierter intravenöser Applikation kleiner Mengen Zucker. (Tab. 16).

Die Experimente zeigten an, dass nach der fraktionierten intravenösen Applikation kleiner Mengen Zucker der BZ sofort anstieg und das K im Serum abfiel. Diese Resultate stehen im Einklang mit den Resultaten anderer Autoren, die ein Absinken des K nach Applikation von Glukose verzeichneten (Fenn, Verzar, Flock, Groen, Tarail und Mitarbeiter; Farber, Draškoci und Mihajlović). In 2 Fällen zeigten die Hunde nach fraktionierter Anwendung kleiner Mengen Zucker eine schwächere Erwachungsreaktion. Das EEG war in diesen 2 Fällen nicht bedeutend verändert. Dies würde darauf hinweisen, dass das Erwachen aus dem Koma mittels der transzerebralen Elektrostimulation nicht ausdrücklich abhängt von der momentanen Erhöhung des BZ, sondern auch von anderen Faktoren, umsomehr als wir bei der Stimulation auch schwache Erhöhungen des BZ und grössere Erwachungsreaktion mit Veränderungen im EEG sahen.

Wir stellten fest, dass die Erhöhung des BZ und des K im Serum nicht immer bestand, als die Patienten aus dem Koma erwachten. Es gab aber auch Fälle, bei denen wir hypoglykämische Reaktionen und einen Anstieg des K sahen und es zu keinem Erwachen kam. Wir bemerkten, dass die Abwesenheit der hyperglykämischen Reaktion oder

das Absinken des BZ und insbesondere des K im Serum nach dem ES, verabreicht in der Insulin-Hypoglykämie, eine prognostisch schlechte Bedeutung für das Insulin-Koma hat. Bei der peripheren Elektrostimulation sahen wir hyperglykämische Reaktionen und Erhöhung des K im Serum und dennoch kam es zu keinem Erwachen. Ähnliches haben wir bei den Experimenten, wo wir die Elektrostimulation nach vorherigen Gaben von Largactil vollführten, beobachtet.

Dies weist darauf hin, dass für das Erwachen aus dem Koma mittels Elektrostimulation nicht nur eine Erhöhung des BZ und des K im Serum von Bedeutung ist, sondern dass hier auch zentrale Mechanismen im Spiele sind. Die Erhöhung des BZ nach der transzerebralen Elektrostimulation bei der Insulin-Hypoglykämie beschrieben einige Autoren (Riboli, Hoffmann, Wunsch, Montagu, Coda, Gardes und Schnetzler). Dieselben sind der Meinung, dass das Erwachen aus dem Koma nach der Elektrostimulation infolge einer Erhöhung des BZ erfolge. Andere Autoren betonen die Wichtigkeit der Erhöhung des K im Serum nach der Elektrostimulation für den Erwachungseffekt. Die zentralen Mechanismen, die beim Erwachen aus dem Koma unter der Einwirkung der transzerebralen Elektrostimulation mitwirken, sind sehr kompliziert. Man trachtet schon seit längerem diese Mechanismen zu erfassen. Früher versuchte man das Bewusstsein mit verschiedenen Gehirnzentren in Zusammenhang zu bringen (Mautner, Economo, Hess u. a.). Zahlreiche spätere Studien ergaben, dass für die Bewusstseinerhaltung verschiedene Systeme des Gehirns eine wichtige Rolle spielen. Heute ist die Bedeutung der dienzephalen und mesenzephalen Strukturen für die Erhaltung des Bewusstseins ziemlich gut bekannt, sowie dass die Impulse des retikulo-thalamischen kortikalen Systems für die allgemeine kortikale Aktivität von Wichtigkeit sind. Dieses System nimmt einen grossen Teil des Gehirns ein. Für den Effekt des Erwachens aus der Insulin-Hypoglykämie ist die Stimulation dieser Systeme von Wichtigkeit. Magon stellte fest, dass die kortikalen Effekte der retikulären Stimulation den diffusen thalamischen Projektionssystemen unterstehen. Die kortikale Reaktion auf Grund der Stimulation des difusen thalamischen Systems besteht aus einer Serie hochvoltager Wellen. Zu denselben Schlüssen kam auch Gellhorn, der dieses System an Katzen und Affen studierte. Er stellte fest, dass die propriozeptiven und notiozeptiven Stimulationen die Reaktion des Erwachens mit kortikaler Exzitation und Aktivierung des Thalamus bewirken. Er glaubt, dass die Reaktion des Erwachens bedingt sei durch thalamo-kortikale Ausschläge und dass die Stimulation der retikulären Substanzen eine Reaktion sämtlicher Teile des Kortex über das diffuse Projektionssystem bewirke. Einige Autoren prüften die Wirkung der peripheren Stimulation auf das ascendierende Retikularsystem und sie fanden Differenzen im elektrischen Potential, wenn sie diese oder die zentrale Stimulation vollführten.

Die zentrale Elektrostimulation ergab eine längere Latenz, langsamere Erhöhungen und Senkungen, was darauf hinweist, dass das aszen-

dierende Retikular-System in einer Anzahl von Verbindungen mitwirkt. Bremer und Terzuola bestätigten, dass man mit der kortikalen Stimulation denselben Effekt erzielen kann wie bei der Stimulation des aufsteigenden Retikular-Systems. Das Erwachen trat ein bei einem Wegfall der langsamen Wellen und dem Erscheinen einer schnellen kortikalen Aktivität sowie einer Reduktion der Voltage.

Sloom und Jasper haben darauf hingewiesen, dass eine lokalisierte kortikale Stimulation die elektrische Aktivität der retikularen Formation über die zentrifugalen Wege ändern kann.

Die ES-Stimulation bei der Insulin-Hypoglykämie wirkt auf die erwähnten Gehirnsysteme. Es ist bekannt, dass der Elektroschock über die subkortikalen Gehirnstrukturen wirkt, da man durch Experimente an Tieren bewies, dass durch eine verhergehende Dekortisation eine Alternation des Bewusstseins nach ES nicht verhindert werden konnte. Die Abänderungen im Elektro-Thalamogramm nach ES weisen gleichzeitig darauf hin, dass der Elektroschock auf die thalamischen Strukturen einwirkt. Eine ganze Reihe vegetativer Symptome, die nach dem ES auftreten, deuten darauf hin, dass derselbe auf die subkortikalen Formationen einwirkt. Der Erwachungseffekt aus dem Koma war von Veränderungen der elektrischen Aktivität, einer Erhöhung des BZ und des K im Serum begleitet. Die Veränderungen in EEG ergaben eine Erhöhung der Voltage sowie eine schnelle Aktivität.

Diese Veränderungen waren von kurzen Dauer und im Einklange mit dem klinischen Bild. Die langsame Aktivität erscheint eher durch einen Abfall des BZ auf normale Werte gekennzeichnet. Wir beobachteten sofortiges Erwachen und Abänderungen in EEG, ehe eine Erhöhung des BZ und des K im Serum zum Ausdruck kam.

Die Veränderungen im EEG waren diffus, aber bei einigen Fällen bestanden Unterschiede der Aktivität der Hemisphären. Dies wirkte sich nicht auf den klinischen Effekt der Elektrostimulation aus. Bei der ES-Stimulation mit tonischem Effekt und peripherer Stimulation bestanden keine so grossen Unterschiede, in der elektrischen Aktivität als bei der ES-Stimulation mit konvulsivem Effekt. Diese Erscheinungen traten nach konvulsiven Anfällen auf, die wir mittels transzerebraler und peripherer Elektrostimulation hervorgehen hatten, aber auch nach spontanen epileptischen Anfällen.

In Experimenten, wo wir den Hunden im Koma fraktioniert kleine Gaben konzentrierter Zuckerlösungen verabreichten, standen die klinischen Erscheinungen und Veränderungen in EEG mit den BZ-Werten nicht im Einklang. Die Erwachungsreaktion und die Veränderung im EEG traten verspätet ein, wenn wir den Tieren vor der Elektrostimulation Largactil gaben. Die Tiere zeigten nur geringe Erwachungsreaktionen, denen die Veränderungen im EEG und BZ entsprachen. Für die Erklärung des Erwachungseffektes aus der Hypoglykämie mittels transzerebraler Elektrostimulation sind periphere und zentrale Faktoren von Wichtigkeit. Die Erhöhung des BZ und K ist nur eine periphere Manifestation der transzerebralen Elektrostimulation und

von geringerer Wichtigkeit für das Erwachen. Die ES-Stimulation, insbesondere jene mit konvulsivem Effekt, wirkt auf verschiedene Teile des Gehirns und als Ausdruck dieser Aktivität entstehen im Organismus verschiedene Reaktionen. Das Erwachen aus dem Koma mittels ES-Stimulation ist der Ausdruck einer Aktivierung des diffus aszendierenden retikulären Systems, welches sich im Insulin-Koma im Zustande einer funktionellen Depression befindet.

Die Indikationen für die Anwendung der elektrostimulativen Methoden bei der Insulin-Hypoglykämie sind verschieden. Im Verlaufe der Insulin-Hypoglykämie treten auch verschiedene motorische Phänomene in Erscheinung die für den Patienten sehr unangenehm sind, wenn der Patient noch bei Bewusstsein ist. Bei unseren Experimenten beobachteten wir sehr oft die motorischen Manifestationen bei der Insulin-Hypoglykämie. Die Erscheinung stärkerer myoklonen Zuckungen und motorischer Unruhe in der späten Phase der Hypoglykämie deutet auf einen schlechten Ausgang des Komas hin. Das Koma wird in solchen Fällen tiefer oder das Erwachen aus dem Koma erschwert. Neben anderen Mitteln kann die transzerebrale elektrische Stimulation zur Beruhigung dieser motorischen Erscheinungen angewendet werden. Dies erreichten wir auch dann, wenn nach der ES-Stimulation die Erwachungsreaktion ausblieb. Zur Beruhigung bzw. Beseitigung der motorischen Phänomene genügt eine Stromstärke, die einen tonischen Anfall auslösen könnte. Zu diesem Zwecke wendeten wir auch die periphere Elektrostimulation an.

Schwerere Komplikationen im Insulin-Koma sind Atmungsstörungen, Pulsbeschleunigung, Arrhythmie, Blutdruckschwankungen. Ähnlich wie andere Autoren, so bemerkten auch wir die günstige Einwirkung der transzerebralen Elektro-Stimulation auf die Respiration. Nach Anwendung dieser wurde das Atmen regelmässiger und ruhiger. Die Atmungsfrequenz wurde geringer. Diese Wirkung sahen wir auch dann, wenn der Erwachungsseffekt ausblieb. Diese Besserung der Respiration erreichten wir auch mittels ES-Stimulation mit tonischem Effekt. Diesen Erfolg beobachteten wir in allen Phasen der Hypoglykämie. Sehr oft war dieser von einer Erhöhung des BZ begleitet.

Die transzerebrale Elektrostimulation kann man auch in der Behandlung des verlängerten Insulin-Komas anwenden. Die Therapie des verlängerten Komats kann aber nicht einheitlich sein, und man muss sie dem Falle entsprechend applizieren. Vor Anwendung, gleichgültig welchen Mittels, muss man sich informieren, unter welchen Bedingungen und pathophysiologischen Umständen das Koma zustande kam. Das verlängerte Koma kann auf Grund energetischer funktioneller Störungen oder auch auf Grund grober organischer Schäden entstehen. Zwischen diesen Zuständen bestehen keine scharfen Grenzen, und es ist selbstverständlich, dass grössere funktionelle energetische Störungen schliesslich auch zu histologischen Veränderungen führen. Nach jedem verlängerten Koma erscheint es notwendig, dass wir den Zustand des kardiovaskulären Systems, den neurologischen Status, die Glykä-

mie, die Elektrolyten (Na, K etc) und die Hämokonzentration feststellen. Für die Anwendung der transzerebralen Elektrostimulation zum Zwecke der Unterbrechung des verlängerten Insulin-Komas ist der klinische Zustand und das humorale Syndrom von Wichtigkeit.

Die Erwachungseffekte vermittelt der Elektrostimulation waren schwächer, wenn wir dieselbe in der späten Phase des verlängerten Komas anwendeten, aber auch dann, wenn vor der Elektrostimulation spontane epileptische Anfälle stattfanden. In den meisten Fällen nach wiederholter Elektrostimulation erfolgte kein Erwachungseffekt, da eine organische Schädigung bestand. Wir glauben daher, dass die wiederholte ES-Stimulation im verlängerten Koma kontraindiziert ist in jenen Fällen, wenn die erste Stimulation das Koma nicht verbesserte oder nicht unterbrach. Es begegneten uns auch Fälle, bei denen wir mit der Elektrostimulation das Koma nicht unterbrechen konnten, die Hunde eingingen, histologische Veränderungen an den Organen konnten wir jedoch nicht feststellen. In diesen Fällen bestanden starke energetische funktionelle Störungen des Organismus.

Die Elektrostimulation mit konvulsivem Effekt hat Vorteile vor der Stimulation mit tonischem Effekt, oder der peripheren Stimulation, zwecks Unterbrechung des verlängerten Komas.

Die transzerebrale Elektrostimulation mit konvulsiven Effekt kann in allen jenen Fällen vorgenommen werden, wo das Erwecken aus dem Koma mit den gebräuchlichen Methoden erschwert erscheint, z. B. wenn die intravenöse Zufuhr von Glukose wegen schwacher oder thrombosierter Venen, oder die Anwendung einer Sonde wegen Erbrechen, Störungen hinsichtlich Durchgänglichkeit der Gedärme, der Speiseröhre etc nicht möglich ist. Das Unterbrechen des Komas mittels Elektrostimulation soll unterstützt werden durch Gaben von Zuckerlösungen per os, da kurze Zeit nach der Stimulation der Patient ansonsten gleich wieder ins Koma fällt.

Die ES-Stimulation im Insulin-Koma kann auch zur Behandlung der Schizophrenie und anderer endogener Psychosen angewendet werden. Die Mechanismen der therapeutischen Wirkung dieser Behandlungsart sind unbekannt, wenngleich die klinischen Erfolge ihre Vorteile gegenüber der Therapie mit Insulin-Komas und ES, falls man diese separat anwendet, erweisen. Unter der Einwirkung der transzerebralen konvulsiven Elektrostimulation entsteht das Syndrom Insulin-Elektroschock, welches charakterisiert ist durch Veränderungen im Bewusstsein, der elektrischen zerebralen Aktivität, einer Erhöhung des BZ und des K im Serum. Die Elektrostimulation, durchgeführt beim Insulin-Koma, unterbricht für kurze Zeit die Wirkung des Insulin. Auf diese Weise werden intensiver verschiedene vegetative, endokrine, enzymatische und humorale Mechanismen aktiviert, die an der Formierung des Insulin-Elektroschock-Syndroms teilnehmen. Diese Aktivierung ist wichtig für die Therapie der Schizophrenie, da nach neueren Annahmen bei dieser Krankheit eine Schädigung des vegetativen Systems, der endokrinen Organe und der enzymatischen Pro-

zesse besteht. Der Organismus reagiert auf diesen Stressor viel intensiver als bei der separaten Anwendung von Insulin oder Elektroschock. Die Aktivierung dieser Systeme ist in der ersten Stunde der Hypoglykämie stärker als später. Die metabolischen Veränderungen laufen in den ersten zwei Stunden der Hypoglykämie lebhafter und elementarer ab. In der späteren Phase verlaufen sie langsamer und ruhiger. Die Applikation der transzerebralen elektrischen Stimulation in der ersten Phase der Hypoglykämie ermöglicht einen grösseren Umschwung im Organismus. Die konvulsive Elektroschock-Stimulation hätte demnach eine grössere therapeutische Bedeutung als die periphere Elektrostimulation oder jene mit tonischem Effekt.

*Aus der Neurologisch-Psychiatrischen
Klinik der Medizinischen Fakultät
der Universität Zagreb
(Vorstand: Prof. Dr R. Lopšić).*

TABELLEN-ERKLÄRUNG

Tabelle 2.

Die Veränderungen des K im Serum im Verlaufe der Hypoglykämie. Durchschnittswerte des K im Serum bei einer Gruppe von 40 Hunden. Die Bestimmung des K im Serum erfolgte nach der Methode von Rappaport.

Tabelle 3.

Die Veränderungen des Na im Serum im Verlaufe der Hypoglykämie. Durchschnittswerte bei einer Gruppe von 40 Hunden. Es sind die minimalen und maximalen Durchschnittswerte angeführt. Die Bestimmung des Na im Serum erfolgte nach der Methode von Kramer-Gittmann.

Tabelle 6.

Das Verhältnis der Befunde: BZ, K, Na, EEG.

Tabelle 7.

Zeitangabe, wann die epileptischen Anfälle nach Applikation des Insulins auftraten, sowie die Einwirkung des Anfalles auf das Erwachen aus dem Koma; Werte des BZ, des K und Na im Serum.

Tabelle 11.

Die Einwirkung des ES auf die Insulin-Hypoglykämie, sowie auf die Werte des BZ, des K und Na.

Tabelle 14.

Die Einwirkung der peripheren Elektrostimulation auf das klinische Bild der Hypoglykämie, auf die Werte des BZ, des K und Na im Serum.

Tabelle 15.

Der Anstieg der BZ-Werte in mg% nach peripherer Elektrostimulation bei der Insulin-Hypoglykämie.

Tabelle 16.

Die Wirkung der fraktionierten intravenösen Applikation kleiner Mengen Glukose auf den klinischen Zustand der Hypoglykämie, sowie auf die Werte des BZ, des K und Na im Serum.

RHINITIS VASOMOTORIA

Nazivom rhinitis vasomotoria označujemo klinički trias simptoma, t. j. profuznu vodenastu sekreciju iz nosa, kihanje i svrbež, koji mogu biti rezultat najraznovrsnijih poremećaja ne samo sluznice nosa, nego i čitavog organizma. Zbog toga takve slučajeve susrećemo često, pa je gotovo svaki treći ili četvrti rinološki slučaj vazomotorni rinitis ili u latentnoj ili u manifestnoj formi. Ali upravo zbog toga, što je to oboljenje vrlo kompleksno, do danas još u našoj literaturi nema ujednačenoga gledanja na taj problem, što najbolje pokazuju razni nazivi, koji se upotrebljavaju za to oboljenje, na pr. spazmodički, hiperestetični, vazomotorni, alergični, nealergični, trajni, sezonski rinitis i t. d.

U našoj zemlji - prema nama dostupnim podacima - nismo mogli naći ni jednu radnju s toga područja, osim što je Hubert poslije Drugog svjetskog rata u Medicinskom pregledu opisao »Rhinitis vasomotorica kod astmatičara kao posljedica stelektomije«. Taj rad, kako govori i sam naslov, obrađuje samo vezu između stelektomije i pojave vazomotornog rinitisa prema kliničkom opažanju operiranih slučajeva, a ne zalazi u opću problematiku te bolesti. Zbog toga je potrebno da iznesemo svoja iskustva i poglede na taj problem, ne zazirući od poteškoća, koje nam se nameću pri pokušaju rješavanja tako kompleksnog problema.

Heberden i Bostock, dva engleska liječnika, bili su prvi kliničari, koji su - prvi god. 1802., a drugi 1819. - opisali periodični katar nosa. No, još u 16. stoljeću Botal je iznio, kako neki ljudi, kad su izloženi mirisu ruža, dobivaju žestoke glavobolje s kihavicom. God. 1691. De Rebecque, koji je također patio od te bolesti, iznosi, da napadaji kihanja nastupaju uvijek u doba, kad cvatu ruže, i da se te smetnje spontano gube. God. 1819. Bostock u časopisu »Medico-Chirurgical Transaction of London« objavljuje svoj članak »A case of periodical affection of the eyes and chest«. John Elliotson, također Englez, bio je vjerojatno prvi (god. 1836.), koji je polen smatrao za uzrok sezonske

hunjavice. Blackley je god. 1873. izvršio vrlo detaljnu analizu, da dokazuje, kako je polen trava uzrok sezonskoj hunjavici. On je bio prvi, koji je napravio kutanu reakciju na polen. Svi su ti opisi bili u vezi sa sezonskom hunjavicom, jer su klinička opažanja bila identična i javljala su se uvijek u određeno vrijeme. U drugoj polovici 19. stoljeća Trouseau je bio prvi, koji je opisao bolest karakteriziranu hunjavicom, koja izbija naglo, bez obzira na godišnje doba, s krizom kihanja i profuznom sekrecijom iz nosa, a zbog najrazličitijih uzroka. God. 1889. slavni američki rinolog Bosworth u svom udžbeniku prvi opisuje pojavu nazalne hidrореје i napominje, da je to simptom različitih afekcija kao i epistaksa. Potkraj 19. stoljeća Garel iz Lyona u svojoj monografiji spominje tri faktora kao odgovorne za sezonsku hunjavicu: teren (neuroartritička diјateza), hipersenzibilitet nosne sluznice i vanjski agens. Ali on zaključuje, da samo kirurška terapiја može ublažiti te senzibilne regije nosa i da јedino takva terapiја даје neke pozitivne i sigurne rezultate.

Iz niza tih historijskih činjenica vidimo, da su se najprije vršila opažanja sezonske hunjavice, jer su bila vezana za neke određene i jasne факте, а opažanja о trajnoj vazomotornoj hunjavici počela su kasnije, zbog složenije etiologije i neodređenog toka. Ali već u samom početku izbija zrelo mišljenje о najrazličitijim faktorima, koji mogu dovesti do toga stanja. Rinologija je započela kao kirurška disciplina, pa zbog toga dolazi do izražaja Garelova sklonost, da takve probleme rješava kirurški. Prije trideset godina uočena je važnost alergije u rinologiji. Poznavanje alergije omogućilo je tumačenje mnogih slučajeva vazomotornog rinitisa, ali je, s druge strane, dovelo do abuzusa pojuna alergije, pa se svaka pojava edematozne i plavosivkaste sluznice stavljala u grupu alergičnih manifestacija. Takvo je gledanje pogrešno. Premda mnogi procesi u svom finalnom stadiju дају slične makroskopske, pa i histološke karakteristike, takve procese moramo razlučivati po etiološkom faktoru, jer ćemo se na taj način najjače približiti glavnom zadatku medicine: da pomognemo pacijentu. A upravo vazomotorni rinitis јest kompleksan poјam, koji traži takvo gledanje.

Anatomske i fiziološke karakteristike sluznice nosa

Sluznica nosa posjeduje опće karakteristike respiratorne sluznice, s tom razlikom, što su neki elementi jače i brojnije zastupani. To je u vezi s funkcionalnom aktivnosti, kojoj je sluznica nosa, u odnosu prema ostaloј respiratornoj sluznici, najjače izвrgnuta. Ako znamo, da sluznica nosa radi vlaženja zraka izlučuje u 24 sata litru tekućine, da bez obzira na vanjsku temperaturu održava konstantnu toplinu od 30–32°C i da ne samo zagriјava hladni zrak, nego i ohlađuje topli isparivanjem razrijeđenog mukusa, onda nam postaje јasno, da kod čovjeka nosna sluznica predstavlja mјесто najvećег aktiviteta respiratorne sluznice.

Među osnovne karakteristike respiratornog sistema pripadaju cilije. One su po svojoj funkciji organ propulzije. Izlaze iz zadebljane površine stanice od 25 do 30 cilija na četvorni mikron površine. To znači, da jedna trahealna stanica, površine 50 mikrona, ima više od 1000 cilija. U samoj se stanici cilija završava bazalnim tijelom, iz kojega se prema unutrašnjosti stanice izdvaja jedan do dva korijena. Sama je cilija sastavljena od 9 do 11 fibrila, koje se čvrsto drže u kranijalnom i u kaudalnom dijelu, a u sredini ih možemo lakše razmaknuti. U svom radu cilije imaju dvije faze, koje traju od četvrtine do desetine sekunde: efektivna faza, koja je kraća, i faza oporavka. Cilije se ne pokreću po čitavoj površini u istom ritmu, nego grupe cilija rade u koordinaciji jedna iza druge, neovisno o susjednoj grupi, ili - kao što se Protz plastično izrazio - njišu se kao žito na polju pod udarcem vjetra. Mnogi autori, kao Peter, Gray i Sagnecki, drže da su bazalna granula, lokalizirana u distalnom kraju protoplazme stanice, kinetski centri cilijarne aktivnosti. S obzirom na pojavu cilija u samom početku organiziranja života u jednostaničnim organizmima i na ovisnost njihova rada o lokalnim faktorima sluzi i Ph-sredine, mislimo, da osim centralne živčane kontrole, koja se kasnije razvila kod složenijih organizama, postoji i autonomna regulacija unutar same stanice. Samo na taj način možemo razumjeti toliku autonomiju u njihovoj funkciji.

Na površini cilija nalazi se sluz, koja se sastoji od dva sloja. Unutrašnji je dio razredniji i omogućuje gibanje cilija, a u vanjskom se, gušćem i viskozijem dijelu nakupljuju različiti produkti, uneseni respiracijom. U zdravu nosu mukus sadržava otprilike 2-3% mucina, 1-2% soli (Na, Ca, K) i 97% vode. Mucin je protein, kombiniran s polisaharidom. Karakter te sluzi mijenjat će se s obzirom na različita stanja nosne sluznice, pa tako kod vazomotornog rinitisa nalazimo svega 1,2% solidnih dijelova. Na taj će način prodiranje antigena kroz površinu biti pojačano, što je, pomoću antigena peludi, eksperimentalno na kunićima pokazao Strömme. Taj se sloj mukusa u stražnjem dijelu nosa obnavlja svakih deset minuta, a u prednjem svako pola do jedan sat. To mijenjanje sluzi omogućuje čišćenje sluznice ili izbacivanjem sluzi ili gutanjem, nakon čega u želučanom soku dolazi do rastvaranja tih štetnih agensa.

Epitelne su stanice smještene u više redova, a bazalne su nediferencirane i znače golemu rezervu za regeneraciju epitela pri njegovu oštećenju. Veza između stanica održava se pomoću intercelularne supstancije, u kojoj kalcij i vitamin C imaju veliko značenje. Važnost te supstancije očituje se i u održavanju čvršćeg kontinuiteta površine prema prodiranju vanjskih tvari kroz nosnu sluznicu. Jasno je, da ta supstancija čini dio opće intercelularne supstancije sluznice, pa će kad ona bude slabija, doći do pada obrambene mehaničke barijere sluznice prema vanjskom svijetu.

U subepitelijalnom sloju nalazimo limfopoetsko tkivo i nešto dublje glandularni sloj. Limfopoetsko se tkivo sastoji od limfocita, plazmat-
skih stanica, histiocita i pojedinih leukocita, a katkad su zastupani i

čitavi limfni folikuli. Taj sloj nije uvijek razvijen jednako; ovisi o dobi pacijenta, o endokrinim razlikama i o stanju reaktivnosti nosne sluznice. Utvrdili smo, da kod manje djece sluznica nosa u limfopoetskom sloju nema veće nakupine toga tkiva, nego su tu samo razbacane i rastrkane grupe stanica, dok kod odraslih dolazi već i do formiranja pojedinih limfnih folikula. Danas znamo, da limfopoetski aparat stoji u vezi s hormonima prednjeg režnja hipofize, ACTH i antiinflamatorne grupe glukokortikoida nadbubrežne žlijezde. Veća koncentracija tih hormona u tkivu dovodi do smanjenja tog aparata. Prema tome, veće ili manje nakupine tih stanica ne mogu nam uvijek biti indikator za upalno stanje u sluznici. Te su stanice rezervoar obrambenih tvari za organizam, odnosno lokalno za sluznicu nosa, pa one igraju važnu ulogu i kod imunoloških mehanizama sluznice nosa. Strömme je eksperimentalno na zamorcima dokazao, da kroz respiratornu sluznicu prolaze polenska zrnca, veličine do 50 mikrona. Neposredno poslije toga oko tih zrnaca dolazi do reakcije limfopoetskog aparata u smislu stvaranja antitijela. Berdal je u polipima nosa našao četrdeset puta više antitijela nego u serumu istih individua. A Walsh je pokušao da preko respiratorne sluznice provede vakcinaciju nosa protiv mnogih nespecifičnih infekcija. Dakle, taj limfopoetski aparat jest rezervoar za stvaranje obrambenih tvari ili antitijela protiv mnogih specifičnih i nespecifičnih infekcija i noksa, što u jednom slučaju može stvarati imunitet, odnosno klinički stanje bez simptoma bolesti, a u drugom slučaju može izazvati početak alergičkih zbivanja i simptome vazomotornog rinitisa.

Kao što individualna razlika postoji u limfopoetskom aparatu, tako postoje i razlike u glandularnom sloju. Tuboalveolarne žlijezde u sluznici nosa proizvode sluz, koja je pod utjecajem simpatikusa i parasimpatikusa. Simpatikus proizvodi gušću i viskoznu sluz, a parasimpatikus obilnu i rijetku sluz. Te su žlijezde u sluznici nosa najrazvijenije između 14. i 16. godine. Ako dođe do njihova pretjeranog razvoja, vidamo gdjekad simptome vazomotornog rinitisa, koji se nakon potpunog razvitka gube. Zanimljivo je, da smo kod histološke analize mogli odvojiti takvu jednu grupu vazomotornog rinitisa s pretjerano razvijenim žlijezdama. Messerklinger je opazio, da vegetativni stimuli, naročito parasimpatikomimetika kod životinja dovode do povećanja žlijezdanih elemenata, naročito intraepitelijalnih žlijezda. Ako se podsjetimo, da su produkti alergične reakcija na respiratornoj sluznici parasimpatikomimetričke prirode (histamin, acetilholin, serotonin), onda često ekscesivno izbijanje takvih reakcija s nedostatkom anti-parasimpatikomimetika može lako dovesti do slike vazomotornog rinitisa s jakom glandularnom reakcijom.

Zbog svoje složene funkcionalne uloge sluznica nosa ima - za razliku od ostale respiratorne sluznice - neobično jako razvijenu vaskularnu mrežu. Posljednji ogranci karotis interne i eksterne šalju tri grupe kapilara: prvu grupu nakon prolaza kroz periost, drugu grupu u glandularnom sloju i treću subepitelijalno. Arteriole nosne sluznice, za razliku

od drugih arteriola, najbogatije su glatkim mišićnim elementima, pa im i ta karakteristika daje osebujuć karakter. Kapilare sluznice skupljaju se u splet venula, koje u dubljim slojevima stvaraju veća proširenja, t. zv. kavernožno odnosno erektilno tkivo. To tkivo, za razliku od pravoga kavernoznog tkiva u spolnim organima, ima mnoštvo elastičnih elemenata i nema pravih arteriovenoznih anastomoza. No, stijenke tih vena glatkim su mišićima jednako bogate kao i arterije, pa ti venozni prostori završavaju debelim sfinkterom, kojega kontrakcije mogu dovesti do jačeg zastoja i povećanja venoznog tlaka. Takav raspored krvnih žila u sluznici nosa u vezi je s povećanom potrebom te sluznice za dovodom krvi pri respiraciji, i u svakom momentu taj se kapacitet može mijenjati zbog izvanredno jake glatke muskulature i elastičnih niti u vaskularnom sistemu.

Regulaciju svih tih složenih mehanizama respiratorne sluznice vrši bogat autonomni i senzibilni nervni aparat. Najfiniji živčani završeci obavijaju gotovo svaku stanicu sluznice, i na taj se način mogu odigravati široki refleksi, koji su potrebni pri respiraciji. Koliko je razvijen taj živčani sistem, pokazuje i činjenica, što nos ima svoj poseban vegetativni centar, ganglion sfenopalatinum. On je smješten straga, u dnu fosse pterigomaksilaris, unutar infraorbitalisa i nešto ispod njega koji u tom predjelu izlazi iz baze lubanje. Dimenzije ganglija odgovaraju veličini leće; on ima oblik sagitalnoga konusa s bazom naprijed i vrhom straga, pa odgovara toku Vidianova kanala. Jedinii živac, koji u tom gangliju pravi sinapsu, jest nervus petrosus superficialis major, koji dolazi iz parasimpatičkog centra moždanog debla - nucleus lacrimomucosalis. Njemu se pridružuje simpatički ogranak iz perikarotidnog plexusa i ogranak Jacobsonova živca, te zajedno čine nervus vidianus. U blizini samoga ganglija pridružuje se senzibilni ogranak druge grane trigeminusa. Međutim, u gangliju pravi sinapsu jedino parasimpatični dio, pa je, prema tome, ganglion sfenopalatinum parasimpatični ganglij. To ističemo zbog toga, što u našoj literaturi često susrećemo mišljenje, da je taj ganglij simpatički. Htjeli bismo još istaknuti, da je parasimpatička inervacija u području glave i sakralne regije naistaknutija u tijelu, i da u oba ta područja nalazimo kavernožno tkivo. To kavernožno tkivo u nosu prima svoj konačni oblik tek u pubertetu, u doba spolnog sazrijevanja. Na taj način i dolazi do uske veze između sluznice nosa i spolnih organa i reperkusije jednog organa na drugi.

Bogata živčana mreža u području nosa ima svoje opravdanje u nizu fizioloških funkcija respiracije sluznice nosa, ali taj živčani mehanizam omogućuje i izbijanje mnogih refleksa, koji će u određenom momentu biti ishodište patoloških reakcija u sluznici, kako ćemo i vidjeti kod vazomotornog rinitisa. Opća hiperrefleksija može biti odraz mnogih neuroendokrinih poremećaja organizma, ali može nastupiti i lokalizirana hiperrefleksija kao rezultat poremećenog metabolizma tkiva, u našem slučaju sluznice nosa, kako smo je i mi opažali kod vazomotornog rinitisa. U alergičnoj i polipoznoj sluznici nosa Mayer, Ricca-

bona i Halshofer dokazali su histološkim preparatima povećanje neurohormonalnih stanica, koje pripadaju u grupu intersticijskih vegetativnih nervnih elemenata, a ti pri takvim povećanjima mogu biti ishodište prejakih hiperergičkih reakcija.

Patološka fiziologija

God. 1660. Schneider je tvrdio, da je nosna sekrecija produkt membrane, koja pokriva nosnu šupljinu, a god. 1943. Ingelstedt i Ivstam su pokazali, da je ta sekrecija glandularnog porijekla. U histološkim smo studijama nalazili slučajeve s jako razvijenim žlijezdanim elementima, tako da smo ih svrstali u posebnu glandularnu grupu. Ali, imali smo i primjere vazomotornog rinitisa s normalnim žlijezdanim elementima ili gdječkada čak i s manje razvijenima. Nadalje, kod kunića smo nakon ekstirpacije simpatičkih ganglija na vratu također opažali profuznu sekreciju iste strane nosa, a žlijezde su u histološkim nalazima sluznice bile vrlo oskudno zastupane. Stoga mislimo, da sekrecija nije samo produkt žlijezdane funkcije nego i obilnog transudata, koji napušta krvne žile i distendira se u strukturi subepitelijalnog tkiva. Dalja histološka karakteristika nosne sluznice vazomotornog rinitisa jest rastresiti epitel s razvijenim vrčastim stanicama i intraepitelijalnim žlijezdama, koje također potpomažu tu sekreciju. Bazalna membrana, koja se opisuje kao zadebljala, zapravo ostaje na istom nivou, jer je gušći sloj pod njom sediment profuzne sekrecije u sluznici. (Slika 1 i 2). Na taj način dolazi sada do distenzije pora u bazalnoj membrani i sekretu se otvara put kroz sluznicu. Nije samo rahla struktura sluznice mikroskopska karakteristika, nego samo kod lokalne terapije vazomotornog rinitisa opazili, da se sluznica kod injekcije gotovo napuhne i da pri injiciranju gotovo i nema otpora - za razliku od normalne sluznice donje školjke. Prema tome, sekrecija je produkt žlijezda, koje su u stadiju hiperfunkcije i diskriminije, ekstravazata proširenih krvnih žila, vrčastih stanica epitela i žlijezdanih intraepitelijalnih formacija.

Nakon toga postavlja nam se pitanje, kako dolazi do takva pojačanog izlučivanja? To je zapravo temelj patofiziološke spoznaje vazomotornog rinitisa. Moramo poći od osnovnog problema, t. j. zbog čega nastupa poremećaj krvnih žila i žlijezda sluznice. Kroz nosnu sluznicu prodiru razni antigeni veličine do 50 mikrona. Strömme je dokazao, da denaturacija polenskih zrnaca, u smislu uništenja ili destrukcije proteina, odnosno uklanjanje karbohidratske grupe ne umanjuje apsorpciju kroz sluznicu. Do resorpcije nije došlo jedino onda, kad je takva zrnca miješao s vodenom otopinom joda ili zasićenim litijevim kloridom. Čini se, da pritom odlučuje električni naboj takvih čestica i mogućnost transporta kroz medij sluzavog karaktera nosne sluznice. Kod senzibiliziranih

životinja ti alergeni prodiru u većoj količini zbog rahlije strukture sluznice i rjeđeg sadržaja površinske sluzi. Već smo spomenuli, da antitijela izviru u limfopoetskom tkivu sluznice, pa na taj način postoji mogućnost izbijanja alergičke reakcije. Tvar, oslobođena pri takvoj reakciji, t. j. H-supstancija, dovodi do spazma glatkih mišićnih elemenata, do proširenja kapilara s eksudacijom, do pojačana djelovanja na žlijezdane elemente i do pretvaranja površinskog epitela u vrčaste stanice i u žlijezdane formacije. Antitijela, stvorena u sluznici nosa, prenose se preko više generacija iste vrste stanica, pa se mogućnost senzibilizacije takva tkiva zadržava duže vremena. Osim toga, dolazi do dalje senzibilizacije unošenjem antigena, jer kad se jednom otvori krug toga patofiziološkog procesa, tada se neprestano odigrava isti mehanizam, i to s pojačanom brzinom zbog stvaranja sve boljih uvjeta za takve procese. Tim elergičnim reakcijama nosne sluznice poremećena je ravnoteža između simpatikusa i parasimpatikusa s konsekvativnom reperkusijom na sastavne elemente nosne sluznice. U svom udžbeniku farmakologije iz god. 1955. Goodman i Gilman iznose, da vegetativna denervacija stanice čini da je ona osjetljivija za kemijske medijatore, a i za ostale nespecifične podražaje. Postoje razna mišljenja o uzroku pojačanog senzibiliteta nakon denervacije stanice, ali najveća se važnost pridaje poremećenoj, odnosno povećanoj permeabilnosti stanice. Vegetativni živčani sistem upravlja čitavim životom stanice, njezinom prehranom, reprodukcijom i njezinom tvari. No, kao što denervacija mijenja osjetljivost stanice na razne podražaje, tako i poremećena ravnoteža između simpatikusa i parasimpatikusa na nosnoj sluznici izaziva promjenu senzibilnosti te sluznice. Produkt reakcije antigen - antitijelo jesu parasimpatikomimetičke tvari, te će na taj način doći do pojačanog tonusa parasimpatikusa i njegova efekta na sluznicu. To je jedan od putova, kojim nastupa vazomotorni rinitis.

Fowler je objavio slučaj unilateralnoga vazomotornog rinitisa poslije resekcije gornjega cervikalnog ganglija. To isto opazio je i Hubert kod bolesnika od astme, kod kojih je radi terapije uklonjen ganglion stellatum. Mi smo to također utvrdili kod pacijenata, kod kojih je izvršena stelektomija zbog arahnoiditisa. Simptomi su obično trajali između tri i šest mjeseci do regeneracije simpatikusa i uspostavljanja ravnoteže. Isto smo pokušali eksperimentalno kod kunića, pa smo također postigli efekt vazomotornog rinitisa na strani uklonjenoga cervikalnoga gornjeg ganglija i dekortikacije karotide. U tim slučajevima rinoreja je stalna, a usto profuzna, jer je naglo iskopčan simpatikus, te je preostalo djelovanje parasimpatikusa, koje se očituje u proširenju krvnih žila i pojačanom izlučivanju žlijezda sluznice. No, takvi i slični poremećaji mogu nastati i zbog čitavog niza najraznovrsnijih zbivanja u bližoj ili u daljoj okolini nosa. Secreten je objavio tri slučaja vazomotornog rinitisa poslije stelektomije, poslije resekcije trigeminusa nakon ganglion Gasser i nakon ekstirpacije lipoma iz fose kanine. Moramo istaći, da su veze vegetativnih i cerebrosposinalnih živaca u tako uskoj

vezi, da ih je ne samo nemoguće kirurški odijeliti, nego se često ni mikroskopski ne mogu razlikovati.

Wolf je pravio biopsije nosne sluznice kod osobe u normalnom stanju, a zatim kod iste osobe u strahu ili u uzbudenju. U psihički promijenjenim stanjima našao je žlijezde sluznice proširene, ispunjene sekretom, a vaskularne i limfne žile dilatirane. Vegetativni centri u diencefalonu i moždana kora stoje u uzajamnom odnosu. Opterećenje tih sfera može u određenom momentu dovesti do promjene ravnoteže vegetativnog sistema u jednom, bilo kojem dijelu tijela ili čak na više mjesta. Gdje će se takva disbalansa lokalizirati, zavisi o više faktora, pa i o konstitucionalnim osobinama pojedinih organa ili sistema našeg tijela. Čitava grupa psihosomatskih vazomotornih rinitisa ima svoje porijeklo u tom mehanizmu. Zanimljivo je, da su vazomotorni rinitisi mnogo češći u gradu nego na selu, jer je gradski živalj mnogo više podložen tim neurotskim komponentama i stresovima na živčani sistem.

Vegetativni nervni sistem u najužoj je vezi s endokrinim sistemom. Endokrini sistem zapravo održava sklad u odvijanju živčanih procesa. Od svih endokrinih disbalansa najveću smo reperkusiju na sluznicu nosa opažali kod hipofunkcije štitnjače i promijenjene funkcije spolnih žlijezda. Hormon štitnjače ravna rastom i diferencijacijom tkiva, izmjenom energije, metabolizmom proteina, karbohidrata, masti, lipoida, soli i vode, reaktivnošću različitih tkiva i aktivitetom drugih žlijezda. To znači, da nepravilna funkcija štitnjače može dovesti do disregulacije normalnih mehanizama nosne sluznice. Prvi su Amerikanci, tridesetih godina ovoga stoljeća, studirali vezu između tireoideje i funkcije nosa (Proetz i Walsh). Proetz je na materijalu od 84 promatrana slučaja došao do zaključka, da deficit hormona tireoideje može uzrokovati dva patološka tipa na nosnoj sluznici: sluznicu crvenkastu, suhu, s deskvamacijom površine, ili blijedu i oteklu sluznicu. Takvi pacijenti pokazuju povećanu sklonost prema nazalnoj infekciji i alergiji. U oba ta tipa može doći do slike trajnoga vazomotornog rinitisa, koji se kasnije može mijenjati u druge patološke oblike kronične upale, pa čak i završiti atrofijom, kao što smo to i sami opažali. Razumije se, to su dva glavna oblika promjena na nosnoj sluznici, među kojima možemo naći mnoge prelazne oblike, što će zavisiti o deficitu štitnjače i interakcije ostalih endokrinih žlijezda. Htjeli bismo upozoriti, da su ovdje promjene u tkivu primarne, a zbog njih sekundarno dolazi do poremećene funkcije živčevlja i vegetativne disbalanse. Prema tome, početak u jednom slučaju može biti na živčanom sistemu, kao kod psihosomatskih faktora, a u drugom slučaju primarno na samim tkivnim elementima zbog endokrine disfunkcije.

Jasno je, da nosne promjene nisu izolirane, nego postoji čitav kompleks simptoma, koji pripadaju u sliku hipotireoidizma. Walsh opisuje svoje slučajeve vazomotornog rinitisa, kod kojih je dijagnozu hipotireoidizma postavio na temelju detaljnih anamnestičkih podataka: o promjeni kože pacijenta, o stalnoj pospanosti, o nezainteresiranosti za

okolinu i t. d. Bazalni metabolizam ne mora uvijek biti jako nizak, čak se može kretati i oko nule, ali ako postoji holesterin u krvi iznad 250 mg, indikacija je u takvim slučajevima uvijek terapija ekstraktom štitnjače.

O vezi spolnih žlijezda i sluznice nosa već se ođavna zna u našoj literaturi. Još jednom ponavljamo, da postoji više faktora, koji tu vezu još jače dovode do izražaja.

Nos i spolni organi imaju najjaču parasimpatičku inervaciju u tijelu. Korpora kavernoza u oba organa postoje s nekom razlikom. Eggston je u ekstraktu, učinjenom od sluznice nosa i sinusa mačke, dokazao gonadotropni hormon, kojim je izazvao estrogene promjene na uterusu, kad ga je injicirao mišu. Koblanck i Roeder eksperimentalno su pokazali, da resekcijom donjih nosnih školjki kod mladih kunića mogu postići infantilno stanje sa zaostatom razvitka spolnih žlijezda. U doba puberteta i klimaksa te promjene najčešće dolaze do izražaja. U pubertetu su te promjene relativno rjeđe, jer postoje bolji uvjeti adaptacije organizma, uključivši živčani sistem, a u klimaksu one kod žena mnogo jače dolaze do izražaja. Vrlo često nalazimo vazomotorni rinitis kod žena u klimaksu, a da nemamo lokalno u nosu nekih naročitih promjena. Školjke su normalne veličine, boje i izgleda. U takvim slučajevima to stanje možemo protumačiti poremećajem ravnoteže vegetativnog sistema, koja se, osim na nosu, očituje na najrazličitijim organima i sistemima organizma.

O djelovanju nadbubrežne žlijezde na sluznicu nosa također se u posljednje vrijeme mnogo pisalo i eksperimentiralo. Htjeli bismo istaknuti, da razlika u hormonima nadbubrežne žlijezde u korist proflogističkih ili antiflogističkih i njihovih nadređenih hormona i centara u hipofizi može također utjecati na promijenjene uvjete u sluznici nosa u smislu većega ili manjega naginjanja prema upalnoj reakciji, pa prema tome i u smislu vazomotornog rinitisa.

Još nam preostaje, da vazomotorni rinitis dovedemo u uzročnu vezu s preboljelom gripom ili infekcijom. Kod vazomotornog rinitisa, kao i kod astme, iz anamneze doznajemo, da je početak bolesti nastupio nakon preboljele infekcije, naročito gripe. Često se smatra, da je etiopatogeneza takvih slučajeva senzibilizacija organizma na bakterijalnu floru nosa. Naša nam iskustva govore, da u takvim slučajevima u nosu najčešće ne nalazimo traga infekciji nego samo sliku profuzne rinoreje. Bakteriološki nalaz također je negativan. Mislimo, da i takve slučajeve možemo protumačiti lokalnom perturbacijom vegetativnog sistema kao posljedice infekcije, naročito virusne, koja se odražava na tkivnim elementima sluznice u smislu poremećenog metabolizma i nervne iritacije.

U svim tim slučajevima vazomotornog rinitisa, bez obzira na užu etiologiju, u našim smo ispitivanjima dokazali, da redovno postoji hiperrefleksija. Ispitivali smo refleksne nosne sluznice na krvni tlak, na puls i na promjene bijele krvne slike. Pritom smo utvrdili, da su te razlike

kod vazomotornog rinitisa očite. Tu pojavu možemo staviti u vezu s Goodmanovim i Gilmanovim nalazima, da denervirana stanica reagira pojačano. Mogli bismo dodati, da i poremećena ravnoteža vegetativnog živčevlja također dovodi do takvih promjena. To nam dalje dokazuje, da je za senzibilitet nosne sluznice značajan i vegetativni živčani sistem. On je najuže povezan s trigeminusom, naročito u predjelu ganglija sfenopalatinuma, a i u eferentnim ograncima toga ganglija prema sluznici nosa. Poznati su nam široki refleksi, koje mogu izazvati promjene simpatičnog živčevlja i ganglija u drugim područjima tijela. Christensen je histološki pokazao, da pored multipolarnih stanica, koje imaju motornu funkciju, autonomni gangliji imaju i unipolarne i bipolarne stanice, koje su, čini se, slične drugim aferentnim ganglijskim stanicama, a koje smatramo po funkciji za senzorne. Danas znamo, da u vegetativnom živčevlju pored eferentnih imamo i aferentnih niti i poznajemo njihovu usku vezu sa stražnjim senzibilnim korijenima. Sve nam to potvrđuje, da dishalansa vegetativne inervacije nosa može dovesti do promjene reakcije nosne sluznice na najrazličitije vanjske faktore.

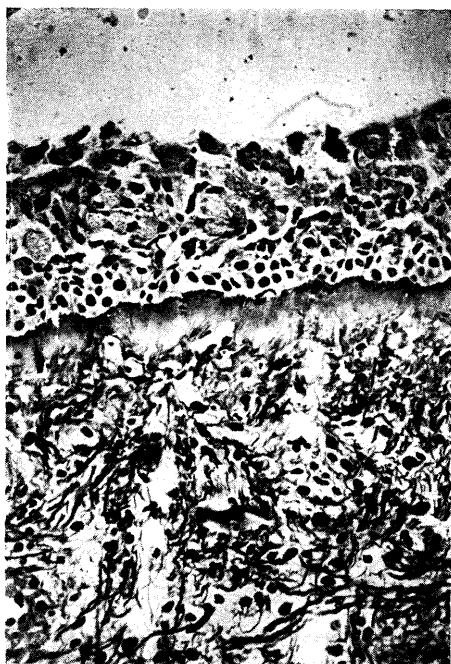
U uvodu smo spomenuli, da takve složene funkcionalne mehanizme nosna sluznica može vršiti samo onda, ako skladno rade svi elementi sluznice, koje inervira vegetativni živčani sistem. Prekid te harmonije dovodi do pojačane osjetljivosti. Odatle kod nekih ljudi nalazimo obrnute reakcije na hladnoću, na pad barometarskog tlaka, na niski i visoki stepen vlažnosti zraka i t. d. To nam dalje može protumačiti pojavu, koju smo opazili, da hipotireotičari gdjejad postaju alergičari, t. j. osjetljivi na neke alergene. Prema tome, pored primarne alergije, koja po našem mišljenju nastaje zbog nekih konstitucionalnih faktora, kod vazomotornog rinitisa postoje i sekundarne alergične manifestacije, kod kojih jedna organska perturbacija dovodi do pojave sekundarnih alergičnih manifestacija. Samo tako možemo protumačiti vazomotorni rinitis kod hipotireoidizma ili kod klimakterija, s pojavom hipersenzibiliteta nosne sluznice na neke vanjske alergene.

Prema tome, ovaj dio svoga razmatranja o vazomotornom rinitisu možemo zaključiti time, da je on sindrom mnogih bližih ili daljih poremećaja organizma, koji se očituju dishalansom vegetativnog živčevlja u predjelu nosne sluznice, što dovodi do neurednih reakcija nosne sluznice na vanjske nokse, čak i u fiziološkom omjeru, i na taj način do pojave simptoma vazomotornog rinitisa.

Dok su alergične reakcije na sluznicu nosa najčešće reverzibilne, drugi uzroci vazomotornog rinitisa kontinuirano djeluju na sluznicu i dovode do kroničnih promjena. Ali, ni alergični procesi nisu uvijek reverzibilni, jer zavise o jačini alergične nokse, o njezinu ponavljanju i o dužini trajanja reakcije. Eksudat se u tkivu postepeno povećava i na taj način postoji sve manja mogućnost transporta toga ekstravazata. Njegovo zaostajanje ima dvije posljedice: gubitak elastičnosti tkiva i postepenu homogenizaciju, odnosno kasnije urastanje vezivnih ele-



Sl. 1.
Rhinitis vasomotoria. PAS reakcija, nepromijenjena



Sl. 2.
*Rhinitis vasomotoria. Impregnacija srebrom po Gö-
 mōri. Intaktna bazalna membrana. Ispod nje homo-
 geni sloj bez argirofilnih vlaknaca.*

menata. Te pojave omogućuju stvaranje kroničnog stanja upale i pojavu izbočenja na sluznici, koje nazivamo nosnim polipima. Oni će nastati na onim mjestima sluznice, gdje za to postoje najpovoljniji uvjeti, dakle na mjestima, gdje je najniži tkivni tlak, koji u tkivu omogućuje jaču eksudaciju. Zbog toga ih ne vidimo na donjoj nosnoj školjci ni na medijanoj strani srednje nosne školjke, nego na ušćima sinusa, u nosnim hodnicima i u tankoj sluznici paranazalnih sinusa. To je zapravo razlog, zašto često susrećemo vazomotorne rinitise s nosnom polipozom.

Klinička opažanja

RHINITIS VASOMOTORIA

40 pacijenata
Muški = 7 Ženske = 33

DOB BOLESNIKA

10 — 20 g.	20 — 30 g.	30 — 40 g.	40 — 50 g.	50 — 60 g.	60 — 70 g.
3	11	10	6	7	3

ZANIMANJE

a) Službenici	11
b) Kućanice	10
c) Radnici:	
na papirnatim vrećama	3
tkalje	2
trgovački pomoćnici	1-6
d) Penzioneri	5
e) Inženjer kemije	1
Đaci	3
Studenti	2
Medicinska sestra	2

EOZINOFILIJA

u nosu	u krvi
+ 28	+ 15 (4-20%)
— 12	— 25

KOŽNO TESTIRANJE

testirano 30 pacijenata
Pozitivni 15

a) Kućna prašina	9
b) Polen	3
c) Bakterije	2
d) Duhan	1

Negativni 15

EOZINOFILIJA U VEZI SA ALERGIJOM

u nosu	u krvi
+ 7	+ 10
— 3	— 5

ETIOLOGIJA:

a) Alergija	15
b) Klimakterij	6
c) Posljedice gripe	5
d) Fizikalni faktori	4
e) Iza operacije septuma	4
f) Endokrine smetnje:	
Hipertireoidizam	1
Gravidatis	1
g) Ležeći položaj	1
a) Smetnje traju od 6 mj. do 20 godina	
b) Manifestna polipoza	9
c) Rhinitis vasomotoria sa asthma bronchiale	5

VAŽNIJI ANAMNESTIČKI PODACI:

a) Kod napadaja vazomotorne hunjavice ima temperaturu	2
b) Latente smetnje sa strane nosa poslije operacije u nosu postale manifestne	3
c) Začepljenost nosa bez sekrecije	2
d) Jako znojenje sa hladnom kožom	2
e) Kod uzimanja tople hrane u usta - napadaji sekrecije	2

VEZA VAZOMOTORNOG RINITISA SA DRUGIM ALERGIČNIM BOLESTIMA

a) Smetnje sa strane žuči	4
b) Upale živaca	3
c) Bronhijalna astma	3
d) Reumatizam	4
e) Urtikarija	2
f) Ekcem	1

PODJELA VAZOMOTORNOG RINITISA

a) Alergički: <	sezonski
	trajni
b) Nealergički:	endokrini
	fizikalni
	toksički (postinfekciozni)
	psihosomatski
	postoperativni
	↓
	vegetativni poremećaji
	↓
	smetnje vazomatora i žlijezdane sekrecije
	↓
	tipični napadaji vazomotorne hunjavice

U posljednje dvije godine registrirali smo na Klinici 40 slučajeva. Od toga je bilo 7 muškaraca i 33 žene. Žene prevladaju zbog njihova labilnijega neurovegetativnog aparata, a i zbog veće mogućnosti funkcionalnog poremećaja endokrinog sistema. Najveći je broj pacijenata bio u dobi između 20 i 40 godina, kad su već svi elementi nosne sluznice potpuno razvijeni i kad se neurovegetativne disbalanse najizrazitije mogu očitovati. Bolesnici su bili različitih zanimanja; prevladivale su kućanice, koje češće dolaze u dodir s antigenom prašine, a kod njih su i kožne probe na kućnu prašinu najčešće bile pozitivne. U našim slučajevima nije bilo pacijenata sa sela. Time ne bismo htjeli reći, da vazomotorni rinitis kod seljaka ne dolazi, ali svakako se javlja rjeđe. Tomu su razlog manja nervna naprezanja i manji broj psihičkih trauma, što im daje mogućnost da bolje očuvaju neurovegetativni aparat.

Promatrali smo, dalje, pojavu eozinofila u krvi i lokalno u brisu nosa kod svih slučajeva, a posebno kod alergičke grupe. Neku pravilnost nismo mogli opaziti, osim što je eozinofilija u krvi kod alergičke grupe češća. Pojava eozinofila u brisu nosa neposredno nakon cervikalne simpatektomije govori, da je eozinofilija izvor parasimpatikomimetičke reakcije u sluznici nosa, pa prema tome nije strogo vezana samo za elergična zbivanja u sluznici.

Kod 30 pacijenata proveli smo alergično testiranje na inhalacione, a u nekim slučajevima i na nutritivne alergene, pa smo pozitivnu reakciju našli u 15 slučajeva, što iznosi 50%. Taj postotak otprilike odgovara i navodima drugih autora, koji tvrde, da kod vazomotornog rinitisa, alergija ima veliko, ali ne i jedino značenje. Od svih antigena najčešća je pozitivna reakcija bila na kućnu prašinu. Kućna prašina može biti skup mnogih alergena, pa prema tome, u očitavanju kožnih reakcija moramo uzeti u obzir i manje jake pozitivne reakcije, i to zbog eventualne divergencije našeg antigena kućne prašine prema antigenu sredine, u kojoj pacijent živi. Ovdje bismo htjeli istaknuti tzv. primarne alergične reakcije, kod kojih ostaju negativne sve laboratorijske i kliničke pretrage osim kožnog testiranja. Ta grupa odgovara konstitucionalno vezanim osobinama dotičnog organizma. Osim te grupe nailazili smo i na pacijente s manifestnim endokrinim perturbacijama, na pr. s hipotireoidizmom ili klimaksom, kod kojih smo susretali i takve pozitivne reakcije. Ta alergična stanja prozvali smo sekundarnima. To su slučajevi, gdje jedna endokrina ili neurovegetativna smetnja može mijenjati reakcionu sposobnost organizma i dovesti do alergičnih stanja. Kod takvih osoba u toku čitava života nema nikakve alergične reakcije, nego se ona javlja tek nakon neke bolesti ili nakon promjene u neuroendokrinom aparatu. Sigurno je, da i u toj grupi, konstitucionalno određenoj, unutar organa ili sistema također postoje takve razlike, koje mi svojim pretragama zasada ne možemo otkriti, nego možemo samo utvrditi posljedice u obliku alergičnih reakcija.

Zanimljivi su anamnestički podaci naših pacijenata: kod napadaja hunjavice nastupilo je povećanje temperature, jako znojenje s hladnom kožom, dakle sve kao i kod nervnih poremećaja. Jedan pacijent već

godinama dobiva napadaje hunjavice, kad uzima toplu hranu, bez obzira na vrstu same hrane. To su visceralno-visceralni refleksi, koji se očituju preko područja zajedničke inervacije (nos i nepce). U nekim slučajevima vidjeli smo samo osjećaj začepljenosti nosa bez sekrecije. To je samo međustadij između normalnog stanja sluznice nosa i pojave vazomotornog rinitisa. Ta zbivanja u sluznici ne smijemo gledati previše simplificirano, kao poremećaje samo u nosu. Vegetativna disbalansa može biti najrazličitijeg karaktera, pa zbog toga reakcija organizma na bilo kakvu noksu može biti također različitog intenziteta. Te dvije rezultante moraju dovesti i do raznovrsne kliničke slike bolesti.

Kod alergične vazomotorne rinitide nailazili smo i na druga bliža i dalja alergična zbivanja u organizmu, koja nam uvijek samo olakšavaju i potvrđuju našu dijagnozu alergične hunjavice. Na osnovu vlastite kliničke analize izvršili smo podjelu vazomotornog rinitisa na alergičnu i na nealergičnu grupu. Nealergična grupa dolazi kod trajnoga vazomotornog rinitisa. Etiološki faktori (endokrini, fizikalni, toksički, psihosomatski, postoperativni), koji dovode do vegetativne perturbacije na sluznici nosa, jesu različiti. Te perturbacije uzrokuju smetnje u vazomotorima i žlijezdama sluznice nosa, koje onda na najrazličitije vanjske podražaje, ali u fiziološkim granicama, odgovaraju patološkim pojavama vazomotorne hunjavice u obliku profuzne sekrecije, kihanja i svrbeža nosa.

Terapija

Kao što je etiologija vazomotornog rinitisa različita, tako ni terapija ne može biti podjednaka. Pogreška je liječiti sve takve slučajeve na isti način. Naše je gledište, da svaki slučaj vazomotorne hunjavice treba potanko ispitati u svim naprijed spomenutim pravcima i tek onda odrediti terapiju. Ali kod alergične kao i kod nealergične grupe, osim etiološke terapije, koja dugo traje i ne daje promptno poboljšanje, potrebna je i lokalna, simptomatska terapija, koja ima svrhu da ublaži teškoće u nosu, koje su često nepodnošljive.

Od lokalne terapije dolaze u obzir simpatikomimetika, kalcij submukozno, kortizon, lokalni anestetici i ignipunktura.

Od simpatikomimetika primjenjuje se efedrin u Ringerovoj soluciji. Njezina primjena dovodi do simpatikomimetičke reakcije, koja uspostavlja prohodnost nosa i suzbija sekreciju. Ali nakon tog efekta ponovo nastupa parasimpatikomimetička reakcija, koja je kod vazomotornog rinitisa istaknutija, pa se javljaju čak i povećane teškoće. Osim toga, češća upotreba efedrina obično sve više slabi njegov efekt i pojačava parasimpatikomimetičku reakciju, pa dovodi do stanja, kad upotreba efedrina više nema efekta ili čak nastupa inverzna reakcija, t. j. pogoršanje. Zbog toga kod vazomotornog rinitisa nastojimo uz simpati-

komimetički princip kombinirati i antihistaminski, na pr. antistin-privin, kako bi efekt bio trajniji i jači.

Lokalnu upotrebu kalcija submukozno još je god. 1933. opisao Feldmann, a još prije njega i Barany i Belinoff. Kod vazomotornog rinitisa ta se terapija nije primjenjivala u dovoljnoj mjeri, jer je naši udžbenici ili uopće ne spominju ili samo uzgred. Naša iskustva govore suprotno. Injicirajući kalcij submukozno u donju i srednju nosnu školjku i u erektilno tkivo septuma, svaki dan naizmjenice u jednu i drugu stranu nosa, dobili smo rezultat, da su pacijenti nakon 4-5 injekcija izgubili gotovo sve smetnje u nosu. Kod toga je važno, da se kalcij injicira pravilno submukozno i da se na sluznici dobije lokalno bljedo izbočenje. Djelovanje je kalcija višestruko: on pojačava osnovnu interepitelijalnu supstanciju, podržava simpatički tonus i uklanja lokalni edem na sluznici. Upotrebu kalcija mogli bismo preporučiti kao najbolju simptomatsku terapiju kod svih oblika vazomotornog rinitisa. Nakon takve terapije naša su opažanja trajala i više od jedne godine, u kojem razdoblju nije došlo ni do recidiva ni do smetnja u nosu.

O upotrebi kortizona u rinologiji posljednjih se godina mnogo pisalo. Većina se autora slaže, a i naša klinička iskustva (dr. Milojević) potvrđuju, da efekt kortizona traje od tri do šest mjeseci, a često samo jednu do dvije nedjelje. U početku smo bili iznenađeni brzim djelovanjem kortizona na sluznicu nosa, ali smo često susretali vrlo brze recidive. Zbog toga smo odustali od submukozne primjene kortizona, nego ga dajemo u obliku kapljica, jer na taj način kortizon dolazi u širi kontakt sa sluznicom, pa takvu terapiju možemo provoditi duže vrijeme. Upotrebljavamo 20-30 mg kortizona, razrijeđenog na 1 cm³ Ringerove otopine. U rinološkoj, a naročito u alergološkoj literaturi nalazimo slučajeve vazomotornog rinitisa, koji su sistematski liječeni kortizonom, odnosno pronison-tabletama. Mislimo, da takva terapija dolazi u obzir samo onda, kad su smetnje proširene i na donje respiratorne putove. Ako su smetnje ograničene samo na nosne šupljine, u obzir dolazi lokalna terapija, jer na taj način možemo na sluznicu nosa djelovati direktno i s većim dozama, kroz dulje vrijeme, a bez nuspojava.

Od lokalnih anestetikuma možemo upotrebljavati na pr. kokain, na području ganglion sphenopalatinum, ili 1%-ni novokain bez adrenalina, i to kao infiltracionu anesteziju sluznice, da bi se smanjila pojačana refleksibilnost sluznice. Tu terapiju primjenjujemo kod crvene forme vazomotornog rinitisa, gdje nije prisutna edematozna komponenta.

Inguipunktura se provodi elektrokirurškom iglom, kojom prođemo kroz sluznicu i na nekoliko sekunda pustimo struju. To ponavljamo tri do četiri puta svake sedmice, naizmjenice u područje donje i u područje srednje nosne školjke. Koagulacijom izazivamo naknadnu vezivnu infiltraciju, koja nadomješta funkcionalne elemente sluznice nosa, dovodi do hipofunkcije i na taj način uništava jače senzibilne predjele sluznice nosa. Ta metoda nije fiziološka, ali u nekim sluča-

jevima - ako su sva terapijska sredstva otkazala, a već postoje kronične promjene na sluznici nosa ireverzibilnog karaktera - tom terapijom možemo sluznicu dovesti u stanje, koje će za pacijenta biti podnošljivo.

Iako lokalna terapija ima više simptomatsko značenje, njome postižemo uspjeh, koji gdjekad može biti dužeg trajanja. U takvu slučaju, normalizirajući stanje na nosnoj sluznici, omogućujemo organizmu, da lakše kompenzira noksu na sluznici. No, naš cilj treba da bude ukloniti hiperrefleksiju sluznice nosa. Iz detaljne anamneze i iz drugih kliničkih i laboratorijskih pretraga moramo izvući zaključak, na osnovu kojega ćemo postaviti pravilnu dijagnozu i prikladnu shodnu terapiju. Svaki rinološki odjel treba da ima razne antigene za desenzibilizaciju. Pritom je potrebna kontrola, na koju dozu pojedini pacijent lokalno na koži neznatno reagira. Treba početi polovicom te doze, dva puta sedmično kroz više mjeseci. Prema našim iskustvima efekt takve terapije vidimo tek nakon 10-15 injekcija. Potrebna je stalna kontrola, a usto individualna doza antigena, jer po jednoj shemi ne možemo liječiti sve alergičare. Ako se radi o manje izraženoj pozitivnoj reakciji na više antigena, a ostali pregledi ostanu negativni, tada provodimo nespecifičnu histaminsku desenzibilizaciju, kao što je histaminski test utvrđen kao pozitivan, s izraženim pseudopodijima. Naše rezultate objavili smo već god. 1954. i tada smo istakli, da smo od svih alergoza u otorinolaringologiji, histaminskom desenzibilizacijom kod vazomotornog rinitisa postigli najbolje rezultate. I tu je bio naš princip: male doze razrijeđenog histamina primjenjivati duže vrijeme (4-6 mjeseci).

Na kraju želimo istaknuti: iz same činjenice, što vazomotorni trajni rinitis može biti uzrokovan najrazličitijim faktorima, proizlazi, da i terapija mora biti kompleksna i da mora odgovarati etiološkom faktoru.

Zaključak

Sezonski vazomotorni rinitis alergična je manifestacija sluznice nosa na različite polene u određeno godišnje doba. Trajni vazomotorni rinitis može biti alergični, ali i nealergični, najrazličitije etiologije (endokrini, psihosomatski, postinfekciozni, postoperativni). Alergična i nealergična etiologija dovodi na sluznici nosa do vegetativne disbalanse, koja prouzrokuje pretjeranu osjetljivost te sluznice i na fiziološke vanjske podražaje. Zbog toga nalazimo slične objektivne nalaze na nosu kao i histološke karakteristike kod najrazličitije etiologije vazomotornog rinitisa, jer im je efekt na sluznici nosa sličan. Komplexnost problema traži detaljne kliničke i laboratorijske pretrage i svrsishodnu terapiju.

LITERATURA

1. *Berdal P.*: Serological examinations on nasal polyp fluid. *Acta ORL Supp.* 115, 1954.
2. *Chevence L. G. et Herlay J.*: Cortisone et allergie nasale. *Acta ORL Belgica* 9, 311-324, 1955.
3. *Goodman S. and Gilman A.*: The pharmacological basis of therapeutics. New York 1955 (The Macmillan Company)
4. *Engström H. and Wersäll.*: Some principles in the structure of vibratile cilia. *The Annals of ORL* 61, 1027-1039, 1952.
5. *Gušić B., Femenić B., Krajinica Z.*: Noviji pogledi na patofiziologiju respiratorne sluznice. *Radovi Med. fakulteta u Zagrebu* 7, 17-33, 1959.
6. *Hubert A.*: Rhinitis vasomotorica kod astmatičara kao poljedica stelektomije. *Med. pregled* 9-10, 303-307, 1951.
7. *Krajinica, Z.*: Nosna polipoza. *Rad* 307. *Jugoslavenske akademije znanosti i umjetnosti*, str. 85-109, 1955.
8. *Krajinica Z.*: Nos i tireoidea. *Galenika* 3, 20-22, 1956.
9. *Krajinica Z.*: Reflective reactions of the nasal mucosa in vasomotor rhinitis. *Acta ORL* 47, 444-447, 1957.
10. *Krajinica Z.*: Sur l'importance de l'allergie dans la rhinite vasomotrice. *Journal Français d'ORL et Chirurgie Maxillo-faciale* 8, 995-999, 1959.
11. *Laub G. R.*: Rhinitis vasomotoria due to imbalance of the endocrine glands. *The Laryngoscope* 60, 179-186, 1945.
12. *Lucas H. A. and Pepys J.*: Allergic rhinitis at the menopause. *Journal of L. and O.* 65, 598-606, 1951.
13. *Mayer E. H.*: Histologische Untersuchungen der Nasenschleimhäute bei allergischen Erkrankungen. *Acta neurovegetativa* 3, 373-398, 1957.
14. *Marland L.*: Du diagnostic différentiel des hydrorrhées nasales. Thèse - Lyon, 1900 (A. Rey)
15. *Melchior R.*: Allergie nasale et sinusienne. *Acta med. belgica* 1950, Masson et Cie 1950.
16. *Messerklinger W.*: Die Scheimhaut der oberen Luftwege im Blickfeld neuer Forschung. *Archiv für Ohren usw. Heilk. und Z. Hals usw.* 1-104, 1958.
17. *Milojević B.*: Terapija alergičnog rinitisa kortizonom. *Liječnički Vjesnik* 75, 346-349, 1953.
18. *Proetz, A.*: The thyroid and the nose. *The Annals of ORL* 5, 328-333, 1947.
19. *Proetz A.*: Applied physiology of the nose. Saint Louis 1953 (Zimmerman Petty Company)
20. *Rebillard P.*: Le sympathique dans ses rapports avec le coryza spasmodique. Paris 1925 (Jouve et Cie Editeurs)

21. *Ruskin S.*: The vascular dynamics of the common cold and allergic rhinitis. *The Annals of ORL* 55, 904, 1946.
22. *Secrétan J. P.*: Rhinite vasomotrice et système neuro-végétatif. *Practica ORL* 11, 387-392, 1949.
23. *Strömme O.*: Studies on the histopathology of pollenosis. *Acta O. L. Supplementum CIV*.
24. *Walsh Sh.*: Vasomotor rhinitis. *Laryngoscope* 60, 360, 1950.

*Iz Otorinolaringološke klinike Medicinskog
fakulteta Sveučilišta u Zagrebu*

Primljeno na sjednici Odjela za medicinske nauke 1. VI. 1960.

Summary

VASOMOTOR RHINITIS

Observations regarding seasonal vasomotor rhinitis have found access into rhinological literature before; this for the reason that they were in connection with some definite and clear facts, whereas the notion of perennial vasomotor rhinitis took origin later, owing to more complex aetiology and indefinite course. Thirty years ago allergy commenced finding its way into rhinology. Studies of vasomotor rhinitis made an explanation possible in many cases. At the same time, however, they led to an abuse of the notion of allergy, so much so that each and every nose with a edematose bluish-grey mucous membrane was separated into the group of allergic manifestations. This is an erroneous conception, for although a great number of processes offer in their final stage similar macroscopic and even histological characteristics, we should distinguish such processes according to the aetiological factor. Vasomotor rhinitis is a complex notion requiring such a conception.

The nasal mucous membrane possesses the general characteristics of the respiratory mucous membrane, the only difference being that a number of elements are represented more strongly and more numerously. This is connected with the functional activity to which the nasal mucous membrane is most exposed, as compared with the remainder of the respiratory mucous membrane. The rich nervous net in the area of the nose finds its justification in a series of physiological functions of the respiration of the nasal mucous membrane. On the other hand, this nervous mechanism makes possible also the occurrence of numerous reflexes, which, at a given moment, will be the source of pathological reactions in the mucous membrane, such as make their appearance in vasomotor rhinitis.

Seasonal vasomotor rhinitis is an allergic reaction of the nasal mucous membrane to various pollens that correspond to the various seasons of the year. Perennial vasomotor rhinitis can be allergic, but it

can also be non-allergic of various aetiology (endocrine, psychosomatic, post-infectious, post-operative). The allergic and non-allergic aetiologies lead to a vegetative disbalance in the nasal mucous membrane, which produces an excessive sensibility of the nasal mucous membrane also to external physiological irritations. That is why we encounter similar objective findings on the nose as well as similar histological pictures in cases of most different aetiologies of vasomotor rhinitis, because their effect upon the nasal mucous membrane is similar.

In the last two years we have recorded forty cases at our clinic—seven males and thirty-three females. The clinical observation of these patients is shown in the accompanying diagrams.

The anamnestic data of our patients are most interesting. Fever and profuse sweating with a cold skin always accompany attacks of rhinitis, all of which are signs of nervous disorders. One of our patients has suffered from these attacks for years on taking warm food orally, irrespective of the kind of food. We are concerned with viscerally-visceral reflexes of vegetative origin.

As the aetiology of vasomotor rhinitis is of most varying types, there can be no uniform therapy. We are of the opinion that every case of vasomotor rhinitis should undergo a detailed examination, both clinical and in the laboratory, in order to institute proper therapy. But then a general therapy as well as a specific and non-specific desensibilization take a long time and their effect is not immediate, so that right from the start we also institute local therapy. Sympathomimetics, calcium submucoously, cortisone, local anaesthetics and ignipuncture come into consideration as a local therapy. The best results were obtained—regardless of the narrower aetiology—with submucous administrations of calcium. Although local therapy has a more symptomatic significance, a certain success—sometimes of longer duration—can nevertheless be produced. In such cases—by normalizing the condition of the nasal mucous membrane—we enable the organism to compensate for the noxa in the mucous membrane more easily.

A non-specific histaminic desensibilization will yield good results providing it is justified. Our results since 1954 confirm this belief. Here it is important to use small doses of diluted histamine for a longer period (4–6 months).

*From the Ear, Nose and Throat Department
Medical Faculty, University of Zagreb
(Chief: Professor Dr. B. Gušić)*

UTJECAJ RODBINSKOG KRIŽANJA NA RASPO- DJELU OSNOVNIH KRVNIH GRUPA ABO KOD STANOVNIKA OTOKA SUSKA

(Genetska studija ubroјivši rutilizam i sterilnost)

UVOD

Godine 1953. je Institut za antropologiju Univerze u Ljubljani sudjelovao kod svestranog istraživanja Jugoslavenske akademije znanosti i umjetnosti u Zagrebu, koja je u to vrijeme vodila i financirala rad na otoku Susku. Više godina radile su ekipe kako za istraživanje jezika, običaja i povijesnog izvora stanovnika, tako isto i gelozii, pedolozi, ekonomi i liječnici, koji su dali pregled zdravstvenog stanja stanovništva. Dosad postignuti rezultati su sabrani u djelu »Otok Susak«, izdanje JAZU, Zagreb 1957.

Otočić Susak leži zapadno približno 4 milje od predjela Malog Lošinja na otoku Lošinju. Njemu je najbliži otok Male Srakane, koji je udaljen nešto manje od tri milje u pravcu sjevero-istok. Susak predstavlja najzapadniju stražu Kvarnerskih otoka u Hrvatskom Primorju. Njegova površina nije veća od 4 km², točno iznosi 3,75 km². U cjelini otok je pjeskovite građe i upravo to je pogodno za uzgajanje vinove loze. More jedino otkriva oko otoka stjenovitu podlogu, na kojoj leže do 8 m visoki slojevi pijeska. Obala je ili stjenovita ponegdje pokrivena prirodnim sagom, i strmo se spušta u more, ili je u obliku terasa, na kojima raste vinova loza. Površina na vrhu otoka je pretežno ravna i obrađena. Pojedine parcele i putovi su ograđeni živicom od trstike, koja sa svojim jakim podancima drži pjeskovitu zemlju, koja je izložena utjecaju atmosferskih prilika-odnošenju.

Na otoku nema šume, a niti uslova, da bi stanovnici mogli gojiti domaće životinje. Osim nešto malo koza i ovaca ne vidimo na otoku nijedne druge domaće životinje.

Stanovništvo živi uglavnom od vinogradarstva, t. j. od prodaje vina. Manji dio muškog stanovništva bavi se ribolovom, mnogi žive od po-

moći, koju dobivaju od rođaka iz Amerike. To su glavni izvori prihoda, koji omogućavaju otočanima skroman život.

Poznat je običaj, da se većina brakova sklapa u krugu približno 1.400 otočana i da vrlo rijetko jedan od bračnih drugova dođe s drugog otoka, a još rjeđe s kopna.*

NAMJENA I OSNOVE RADA

Ovo djelo neka da pregled i kritičnu raspravu genealoških podataka, sakupljenih u ljeto 1953. godine i rezultate o krvnim grupama stanovnika. Pregled sistema ABO izvršili smo u veljači 1956. U početku smo namjeravali ocijeniti frekvenciju izogenih (gena za krvne grupe) u vezi sa što točnijom ocjenom križanja u rodbini, i ocijeniti moguće međusobne utjecaje u susačkoj endogamnoj zajednici.

U dosadašnjim istraživanjima smo ocijenili priliv izvana, u prvom redu djelovanje, kako u izoliranoj endogamnoj zajednici otočani uspješnije ili neuspješnije izbjegavaju vjenčanjima među krvnim rođacima. Kod nesumnjivog endogamnog sklapanja braka Susčana sumnjalo se, da endogamija podupire križanje među rođacima, što je donekle potvrdila analiza rodbinskih veza i izrada rodoslovlja. Dalje je, obuhvatio naš program istraživanje utjecaja križanja u rodbini (Inbreeding) na određeno svojstvo. Takvo svojstvo ili pojava morala bi biti fenotipski jasna i njena nasljedna prenošenja dobro poznata. Krvne grupe, koje smo izabrali u tu svrhu, odgovaraju tim uslovima, i vjerojatno izmiču vidnom utjecaju križanja u ograničenoj endogamnoj zajednici. Dahlberg (1947, p. 131) kaže, da križanje u rodbini nema velikog utjecaja na pojedinačno svojstvo u izoliranoj populaciji na otoku i tamo, gdje nisu česti brakovi među bratićima, sestričnima, već među daljim rođacima. Ako je svojstvo često, efekt je neznatan. U našem primjeru, kad se radi o krvnim grupama, koje su općenito raširene u populaciji, po Dahlbergovu konceptu ne bi bile podvrgnute promjenama zbog križanja u uskom krugu. Utjecaj križanja u rodbini morali bi smo tražiti kod rijetkih pojava, koje se fenotipski izražavaju samo u homozigotnom stanju. Svojstvo, koje se prenosi recesivno iz roda u rod, pojavljivat će se u endogamnoj populaciji i još izrazitije više puta fenotipski u vidu recesivnih homozigota u zajednici, gdje je sklapanje brakova među rođacima često. Za susačku zajednicu nemamo podataka za rijetka patološka svojstva, koja bi nam bila direktno mjerilo povećane homozigotnosti. Ipak porast frekvencije pojava crvenokosih ljudi možda ukazuje na posljedicu endogamije i sklapanja brakova među rođacima.

Pronalaženje eventualnog modela, po kojem se ljudi vjenčavaju u krugu endogamne zajednice, spadalo bi u kulturnu antropologiju. Ka-

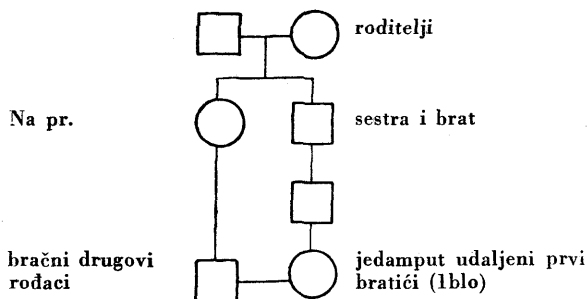
* Više o posebnostima otoka i otočana vidi u navedenoj monografiji JAZU.

ko vidimo iz rodoslovlja, u našem primjeru je sklapanje braka slučajno, isključujući uže rođake i to bez izbora s obzirom na nosioce krvnih grupa. Naša rasprava pokušava osvijetliti susačku endogamnu zajednicu s gledišta križanja među rođacima, t. j. među osobama, koje imaju jednog ili više zajedničkih predaka. U endogamiji s određenim načinom izbora bračnog druga se u primitivnim ljudskim zajednicama može redovito pojavljivati sklapanje brakova među rođacima, ali to nije nužno. Govorit ćemo o križanju među rođacima u biološkom smislu, a ne o endogamiji, koja zanima kulturnog (socijalnog) antropologa. U spomenutoj zajednici, u kojoj nismo otkrili određenog modela za izbor bračnog druga, našli smo slučajni izbor, koji uključuje i rođake, dalje od drugih bratića.

Wrightov koeficijent križanja ocjenjuje posljedice sklapanja brakova među rođacima u vezi s homozigotnošću i heterozigotnošću potomaka. U tom koeficijentu su ubrojeni samo autosomni geni, kojih je cca 95% svih ljudskih gena. Potomak roditelja, koji nisu rođaci, ima koeficijent vrijednosti 0 (nula). Dijete roditelja-rođaka ima relativan broj, koji nije jednak nuli s pretpostavkom, da izjednačimo broj njegovih autosomnih gena sa 1 n. pr. 0.0156 ili 1,56% je njegovih autosomnih gena po izvoru »istih« (od zajedničkih predaka roditelja) i zbog toga je moguće, da je homozigot u svojstvima, koja odgovaraju tome broju istoizvornih gena. Koeficijent je zavisen od stupnja rodbinstva roditelja, ili drugim riječima od broja članova među jednim ili više zajedničkih predaka i roditelja rođaka. Čim je uža rodbinska veza među roditeljima, tim viši je koeficijent križanja, t. j. u većem broju svojstava može biti njihovo dijete homozigot ili može imati veći broj istoizvornih gena.

Izračunali smo koeficijente križanja za potomke svih rodbinskih bračnih veza, koje su bile otkrivene kroz sve generacije, a za koje imamo podatke. Najmlađu generaciju smo obilježili s I. To su djeca, odnosno u nekim rodoslovljima već neka odrasla djeca, koja još nisu ostavila obitelji svojih roditelja. Ljudi u reproduktivskoj dobi (većinom roditelji) su pripadnici generacije II., njihovi roditelji III. i t. d. na više. Visina zadnjeg broja (VII., VIII.) ravna se po tome, kako daleko smo mogli pratiti pretke, odnosno, za koliko starijih generacija smo dobili podatke. Za generaciju II. nam je poznat cjelokupan broj brakova (rođaka i nerodaka) kao i broj njihovih potomaka. Mogli smo ocijeniti stupanj križanja najmlađe generacije među potomcima rodbinskih brakova, a isto tako i poprečni koeficijent križanja za cijelu generaciju. Za tu generaciju je koeficijent najniža ocjena, jer ne ubraja rodbinskih brakova starijih datuma t. j. III., IV. i još starijih generacija. Za sve starije generacije ne možemo odrediti poprečni koeficijent križanja, jer nam je nepoznat broj nerodbinskih brakova, a nesumnjivo je, da nam je izmakao i po koji brak među rođacima. Ako pomislimo na tako udaljene rođake, kao što je 4. koljeno (četvrti bratići) 4b, ili treće (3b), postaje nam razumljivo, da te nismo mogli otkriti među bračnim drugovima, koji su već poumimali. Za objašnjenje rekli

bi smo, da je najstarija generacija, u kojoj su još bili otkriveni pojedini rodbinski brakovi IV., i to nisu dalji rodaci od prvog koljera (prvi bratići), od kojih ima jedan (muž ili žena) jednog pretka u direktnoj liniji više, nego kad bi bili prvi bratići (preskok generacije kod jednog od rođaka - bratića). Takve rođake zovemo jedamput udaljeno prvo koljeno ili jedamput udaljene prve bratiće.



Našoj kontroli su izbjegli bračni drugovi daljih rođaka od IV. generacije na više. Križanjem među rođacima zovemo sklapanje brakova među rođacima; križane osobe su potomci rodbinskih brakova.

Kod samog rada imali smo utisak, da srećemo veliki broj sterilnih brakova. Zbog toga smo provjerili njihovu frekvenciju i moguću zavisnost od srodstva među bračnim drugovima. Istraživanje je pokazalo stvarno potenciranu pojavu sterilnosti.

Krvne grupe ABO sistema su pokazale izuzetan položaj Suščana. Nisu slične populacijama, kojima jezično i kulturno pripadaju, isto tako ne pripadaju ni ostalim, s kojima smo ih uspoređivali. U frekvenci gena za krvne grupe populacija razvija svoj vlastiti smjer. Postavljali smo sebi pitanje, nije li možda utjecala selekcija, ili mikroevolucijski efekat slučajnog statističkog uzorka, kad se grupa ljudi odvojila od svoje osnovne populacije i izolirala na otoku. U vezi sa izoliranom endogamnom zajednicom ne smijemo zaboraviti neselektivne evolucijske faktore. Cjelokupnu sliku još komplicira priliv novih gena (došljaci u populaciji), što vrijedi ocijeniti u vezi s utjecajem na genetsku zajednicu.

PODACI I METODE

Godine 1953. živjelo je na otoku (Mikić, 1957) 1439 ljudi, svi u mjestu Susak, koje se dijeli na donje i gornje naselje. Priloženi rad predstavlja studij relativno izolirane genealoške zajednice otoka. Rodoslovne podatke smo sakupili u ljeto godine 1953. u cijelosti po metodi intervjuiranja. Mlađa informatorka poznaje sve sada žive sta-

novnike, svakog po imenu i broju kuće u kojoj stanuje. Poznaje upravo tako međusobno uže rodbinske veze kao i izvor malobrojnih pridošlica u populaciju. Starija žena je znala za pretke pojedinih živih osoba, obitelj, iz koje izlazi i međusobno rodbinstvo djedova i baka, pa praroditelja. S obzirom na međusobno dopunjavanje genealškog znanja obiju informatorki, mogli smo izraditi rodoslovlja obitelji u nekim primjerima do VII, ili samo do IV. generacije, dokuda je seglo znanje starije žene. Kontrole su bile redovite, kada smo dolazili po putu predaka druge obitelji do istog izvora (obitelji), koja je dala pretke već za prethodno istraženo rodoslovlje. U nekim primjerima smo se poslužili ispitivanjima u obitelji, kad nije bilo jasnoće u razmjerno mlađim generacijama. Pokazalo se, da sami potomci slabije poznaju svoje rodoslovlje i njihove veze s ostalim živim obiteljima, nego informatorka. U nekim sličnim primjerima su rodoslovlja ostala nepotpuna, morali smo ih zaključiti i ostati bez dragocjenih podataka.

Po Mikiću bilo je 1953. na otoku 385 kućnih brojeva. Mirković (»Otok Susak«, 1957, p. 447) govori o 380 obitelji. Ta dva podatka su različita zbog toga, jer u nekim primjerima jedna sama osoba predstavlja obitelj, te se seli iz jedne kuće u drugu, od jednog rođaka k drugom. Mi smo na otoku zapisali pretke i veze među njima i ispunili rodoslovne listove 338 kućnih brojeva. U tim rodoslovljima su obuhvaćeni svi sada živi otočani i zapisani njihovi pretci, za koliko daleko smo dobili podatke. Pojedine primjere smo združili sa najbližim rođacima i zane-marili rodoslovni list s kućnim brojem, na kojem smo u početku imali upisano jedno ili dva osamljena lica.

Pregledavanje rodoslovlja i traženje međusobnih veza zahtijevalo je mnogo vremena i strpljivog traženja. Prvobitno smo započeli s radom sistematski kod najnižih kućnih brojeva i namjeravali pregledati sve obitelji do najvišeg broja. S obzirom na sporost rada doskora smo izabrali drugi kriterij, po kojem smo uzimali u ruke nepregledana rodoslovlja. Za vodič smo uzeli podatke o krvnim grupama. Istražili smo linije predaka svih onih obitelji, za koje smo imali poznatu krvnu grupu bar za jednog člana obitelji. Vodio nas je načelo, da moramo istražiti moguće utjecaje križanja u srodstvu na genski sastav krvnih grupa. Potom kriteriju pregledali smo od 338 terenskih rodoslovnih listova 279 ili 82,54%. U tim rodoslovljima imamo obuhvaćenih od 1439 ljudi, koji su živjeli na Susku 1953. godine, 1239 osoba ili 86,10%. Razlika u procentima nastala je zbog toga, što imamo u većoj mjeri pregledane obitelji s više članova nego malobrojne obitelji. Za veće obitelji bila je veća mogućnost, da dobijemo makakav podatak o krvnim grupama, zbog toga smo pregledali i izradili u većoj mjeri rodoslovlja brojnijih obitelji.

U veljači 1956. smo određivali krvne grupe. Sakupili smo podatke za 619 ljudi, tim smo priključili 50 novih primjera, koje smo izabrali iz 200 podataka, sabranih 1953. godine od dra Kulčara. Preuzeli smo podatke za krvnu skupinu onih individua, koje nismo uspjeli sami ispitati. Stoga imamo podatke o krvnim grupama za 669 stanovnika

otoka ili 46,49% svih živih. Uzorak, po kojem ocjenjujemo populaciju velik je i ne poznajemo iz literature primjer, u kojem bi serija obuhvaćala takav dio populacije, za koju želimo poznati distribuciju krvnih grupa.

Kod tehničkog izvođenja određivanja krvnih grupa imali smo pomoć Zavoda NR Slovenije za transfuziju krvi u Ljubljani. Isto tako su bili upotrebljeni serum i izrađeni na imenovanoj instituciji. Krv smo uzimali iz prsta i određivali krvne grupe na pločicama. Bile su upotrebljavane uobičajene zaštitne mjere, kako bi izbjegli griješkama u određivanju.

Bila nam je namjera, da krvne uzorke uzimamo iz vene, kako je to običaj za takvu vrstu ispitivanja. Te uzorke htjeli smo slati u Zavod za transfuziju NRS u Ljubljani, gdje bi se pored krvne grupe odredio i Rh-faktor. Kako je međutim za vrijeme našega boravka na Susku u februaru 1956. nastupilo loše vrijeme, koje je punih 8 dana potpuno onemogućilo svaki saobraćaj na moru, to smo bili prisiljeni da se zadovoljimo samo pokusom na pločici, koji smo mogli izvršiti sami na otoku. Iako smo svjesni, da takav način ispitivanja krije u sebi i mogućnost pogrešaka, to ipak mislimo, da serijska distribucija u našem slučaju nije se tim postupkom bitno izmijenila.

RODOSLOVNI PODACI

Zbog mogućeg pojavljivanja rodbinskih brakova pregledali smo i ponovno urisali 279 rodoslovnih listova. Od tih smo našli na 67 ili 24,01% srodstven, ili srodstvene brakove. Dalje je od 67 listova sa srodstvenim brakovima 48 takvih, gdje nalazimo srodstvo između domaćice i domaćina (II. generacija) ili u direktnoj liniji domaćice ili domaćina samo jedan srodstven brak (domaćin ili domaćica ili netko od njihovih roditelja je potomak srodstvenog braka). Rodoslovlje br. 420 pokazuje trostruku srodnost braka u II generaciji, osim toga vidimo kod predaka domaćice brak strica i sinovice; domaćičin otac je potomak tog braka. Da su bračni drugovi dvostruki rođaci, te da je u direktnoj liniji jednog od obojice još jedan srodstven brak, imamo prikazano na petim rodoslovnim listovima. U dva primjera su domaćin i domaćica dvostruki rođaci bez drugih srodstvenih brakova na listu. Da su bračni drugovi srednjeg braka jednostruki rođaci, i da imaju još kod svojih predaka po jedan srodstven brak, nalazimo kod tri rodoslovlja. Rodoslovlje br. 680 prikazuje dva srodstvena braka u II. generaciji; domaćin živi s drugom ženom, s kojom je u srodstvu, isto tako kao što je bio rođak svoje prve žene. U direktnoj liniji predaka našli smo dva srodstvena braka, osim toga još jedan srodstveni brak u bočnoj liniji (bračni drugovi žive u Italiji) na br. 379. U bočnoj liniji domaćina i domaćice su dva srodstvena braka na petim rodoslovljima; domaćin i domaćica nisu rođaci. Samo u bočnoj liniji nađena dva srodstvena braka vide se u rodoslovlju br. 434.

Kod svih nabrojanih prikaza srodstvenih brakova su domaćin i domaćica rođaci po jednoj ili više linija, što znači jednostruki ili višestruki rođaci u 46 primjera, t. j. 16,7% od svih 279 pregledanih rodoslovnih listova. U toj generaciji nije bio otkriven nijedan brak između prvih bratića ili između strica i sinovice ili tetke i nećaka ili bratunca. Nesumnjivo, članovi sušćanske endogamne zajednice izbjegavaju brakove tih rodbinskih stupnjeva. Po Dolhbergu (1947. p. 61) smo ocijenili frekvenciju brakova prvih bratića za našu populaciju, koja bi morala biti 0,01837 ili 1,8% svih brakova u generaciji, ako bi bio izbor i u tom pogledu slučajan. Formula uzima u obzir broj odraslih ljudi i poprečan broj djece, koja dosežu reproduksijsku dob. Budući da u toj generaciji nema brakova među prvim bratićima, vidimo u toj pojavi vidan utjecaj rimokatoličke crkve, koja otežava, ako već ne zabranjuje sklapanje braka među prvim bratićima.

Iduće pitanje je frekvencija pojavljivanja srodstvenih brakova daljih rodbinskih stupnjeva. Po Schullovoj metodi (Schull, 1953) moguće je provjeriti, ukoliko su srodstveni brakovi među prvim bratićima, jedamput udaljenim prvim bratićima i drugim bratićima rezultat slučajnog izbora vjenčanog druga i koliko se uklanjaju tim brakovima ili daju prednost takvim brakovima, u suprotnosti sa nesrodstvenim brakovima. Ukupnu frekvenciju svih tipova brakova Schull naziva cjelokupno križanje među rođacima. Formula bazira na vjerojatnosti i uzima u obzir cjelokupno križanje rođaka (promatranu vrijednost) i poprečni broj djece u obitelji, koja će vjerojatno doseći reproduksijsku dob.

U našoj osnovnoj generaciji (II. domaćin-domaćica) su 24 braka jedamput udaljenih prvih bratića i drugih bratića. To odgovara frekvenciji 0,8602 ili 8,6% svih brakova u generaciji. Po formuli ocijenimo broj odraslih u populaciji i uspoređujemo ga sa posmatranim brojem odraslih ljudi. Ako nastupaju srodstveni brakovi češće nego što zahtijeva slučaj, ocijenjeni broj je manji od promatranog. Ako se vjenčavaju rođaci gore spomenutih stupnjeva rjeđe nego što je slučajan izbor, ocijenjeni je broj veći nego promatrani.

$$n = 2b (b-1) [(b + 2) + 2b (b + 4)]/C (b + 2)$$

$b = 3$ t. j. poprečni broj djece u obitelji, koja dosegnu reproduksijsku dob;

$C =$ cjelokupno križanje rođaka u Schullovom smislu;

promatrana frekvencija je $1b10 + 2b$;

$n = 654$ t. j. promatran broj odraslih u našem uzorku, na Susku ih živi 606, a 48 je iseljenih u tudinu.

Ako umetnemo podatke u formulu, da ocijenimo broj odraslih u populaciji, dobijemo:

$$n = 1313$$

Ocijenjena vrijednost 1313 odraslih članova populacije je više nego dvaput veća od promatrane. S obzirom na objašnjenje jasno nam je, da

se među Suščanima (barem u sadašnjoj generaciji) rjeđe vjenčavaju drugi bratići i uži rođaci, nego što bi to bilo na primjer, ako bi samo slučajno (s obzirom na rodbinstvo ili nerodbinstvo) izabirali bračnog druga. Taj broj nam kaže, da je frekvencija dvaput manja, nego što zahtijeva slučaj.

U našem primjeru predstavlja cjelokupno križanje među rođacima suma frekvencije brakova jedamput udaljenih prvih bratića + drugih bratića + jedamput udaljenih drugih bratića + trećih bratića + jedamput udaljenih trećih bratića + dvostrukih drugih bratića + polu-drugih bratića (takvih, koji imaju samo jednog zajedničkog pretka). Frekvencija svih tih brakova je 0,167 ili 16,70%. Kod umetanja te cjelokupne frekvencije u Schullovu formulu dobijemo vrijednost za $n \approx 661$. Ta ocijenjena vrijednost je vrlo blizu promatranom broju 654. Iz toga se vidi, da stanovništvo ne gleda svoje rođake u daljim rođacima, kao što su drugi bratići i među njima izabira vjenčane partnere u istoj mjeri kao i među nerodacima. S ocjenom učestalosti rodbinskih brakova dobili smo vrlo, važan podatak. Došli smo do zaključka, da se Suščani u današnje vrijeme uklanjaju vjenčanjima među prvim bratićima i da vjenčanja i među jedamput udaljenim prvim bratićima, pa drugim bratićima nisu tako česta, kao što zahtjeva slučaj kod izbora bračnog druga. Ako uzmemo u obzir frekvenciju svih srodstvenih brakova, a to su zajedno s brakovima drugih bratića svi dalji rođaci, dolazimo do zaključka, da se vjenčavaju međusobno u tako intenzivnoj mjeri, kao što zahtjeva slučajan izbor. Još više, s obzirom na to, da u toj generaciji nemamo brakova bratića i zbog toga ih u formuli ne uzimamo u obzir (iako formula s njima računa), mogli bismo vjerovati, da su brakovi daljih rođaka nešto češći, nego što bi očekivali po slučajnom izboru. Ocjenu veće učestalosti vidimo i u frekvenciji između brakova bratića (1,8%), koje bismo morali naći u susačkoj zajednici, ako bi vladalo apsolutno slučajno križanje. Među daljim rođacima sklapaju se brakovi za 1,8% češće nego među nerodacima. Taj broj je malen, zbog toga ne možemo tvrditi, da smo otkrili na otoku tendenciju za češće sklapanje brakova među daljim rođacima nego među nerodacima.

KOEFICIJENT KRIŽANJA

Koeficijente križanja (inbreeding coefficients) izračunavali smo po Wrightovoj metodi (Neel, 1954, pp. 71-72). Izrađena imamo rodoslovlja svih rodbinskih brakova, iz kojih se vidi broj među članova između križane osobe ili osoba t. j. između potomaka bračnih drugova - rođaka i zajedničkih predaka bračnih drugova. Broj među članova daje nam eksponent potencija, s kojim moramo potencirati razlomak $1/2$. Do tog razlomka je došao Wright vjerojatno radi izražavanja srodstva među osobama s pretpostavkom, da je svaka osoba sama sa sobom u srodstvu 1,0 (jedan cijeli), s ocem $1/2$, jednako sa svojom majkom

1/2. Sa svojim djedom je na pr. u srodstvu 1/4, sa svojim bratićem 1/8 i t. d., što su sve mnogokratnici 1/2 ili 1/2 na određenu potenciju. Koeficijent križanja izražava relativan broj istoizvornih gena, koji se susreću kod križanih osoba, što se sve oslanja na vjerojatnosti; izračunali smo ga za svaku obitelj, t. j. za svakog potomka srodstvenog braka.

Tabela I.

Pregled brakova među rodacima samo II. (osnovne) i III. generacije koji imaju potomke, djecu (leđičnu), ubrojane u I. generaciju

Kućni broj	Rodbinstvo	EkspONENT potence	Koeficijent križ.	Broj žive djece	Dio, koji da- je brak koe- ficijentu kri- žanja
1	2	3	4	5	6
60	2b	6	.0156	2	1,744
63	2b	6	.0156	4	3,489
64	3b	8	.0039	2	0,436
114	2b	6	.0156	3	2,617
116	2b10	7	.0078	5	2,180
129	2b10	7	.0078	3	1,308
136	2b10	7	.0078	3	1,308
147*	d2b	5	.0312	6	10,482
164	2b10	7	.0156	3	2,616
	2b10	7			
174	2b10	7	.0078	4	1,744
217	pol 2b	7	.0078	3	1,308
228	2b	6	.0156	1	0,872
269	3b	8	.0039	2	0,436
303	2b10	7			
	2b	6	.0234	3	3,925
323	3b10	9	.0020	2	0,224
324	2b	6	.0156	2	1,744
343	2b10	7	.0098	2	1,096
	3b10	9			
358	2b	6	.0156	5	4,361
379	2b	6	.0156	1	0,872
401	2b	6	.0156	3	2,617
	2b10	7			
420	3b	8	.0195	4	4,361
	2b10	7			
442	3b	8	.0039	3	0,654
484	3b	8	.0039	6	1,308
	2b	6	.0156	5	4,361
503	2b	6	.0195	1	1,090
	3b	8			
534	2b	6	.0156	1	0,872
537	2b	6	.0156	3	2,617
553**	2b10	7			
	2b	6	.0234	3	3,925
	2b	6			
			.0195	1	1,090

* Gledaj prikaz rodoslovlja na prilogu 1!

** Gledaj prikaz rodoslovlja na prilogu 4!

1	2	3	4	5	6
554	3b	8			
	2b	6	.0156	3	2,617
560	3b	8	.0039	4	0,872
571	2b	6	.0156	1	0,872
573	2b	6	.0156	8	6,977
591	2b10	7	.0078	2	0,872
597*	2b10	7	.0078	4	1,744
603	1b10	5	.0312	7	12,210
616	2b	6	.0156	2	1,744
	3b	8			
631			.0059	1	0,330
	5b10	9			
638	3b	8	.0039	2	0,436
649	2b	6	.0156	1	0,872
669	2b	6	.0156	4	3,489
	2b	6	.0156	1	0,872
680	2b10	7	.0078	1	0,436

Tabela I. daje nam pregled fertilnih srodstvenih brakova II. generacije i tri braka III. (starije) generacije, koji imaju još nevjenčanu djecu. Ti brakovi služili su nam za ocjenu koeficijenta križanja za cijelu I. generaciju.

U koloni 1 su kućni brojevi, gdje žive bračni drugovi-rođaci. U koloni 2 je u skraćenom obliku označena srodnost među bračnim drugovima.

1b, 2b i 3b su prvi, drugi i treći bratići,

10 jedamput udaljeni

d dvostruki

pol polovični.

U trećoj koloni su napisani eksponenti potencija, koji su se upotrebljavali za izračunavanje koeficijenata križanja. Četvrta kolona daje pregled koeficijenata križanja za potomka obitelji, kojoj pripada pojedini red. U petoj je obilježen broj žive djece, utvrđeno 1953. godine. Šesta kolona daje uvid, koliki postotak križanja daje svaki pojedini brak cjelokupnom koeficijentu križanja (samo u prvoj generaciji).

U nekim rodoslovljima imamo dvije ili tri različite linije, preko kojih su bračni drugovi u srodstvu; srodstvo bračnih drugova se potencira, koeficijent križanja je samo jedan; na pr. rodoslovlja 164, 303, 343, 420, 503 (brak s jednim djetetom), 553, 554 (brak s jednim djetetom), pa 631. Na rodoslovnom listu 503, 554 i 680 imamo po dva srodstvena braka s djecom, zbog toga imamo kod tih brojeva izračunane koeficijente križanja za svaki brak posebno, prema tome dva koeficijenta na rodoslovni broj. Iz pregleda fertilnih srodstvenih brakova da se ocijeniti, koje vrste brakova rođaka daju najveći dio koeficijentu križanja. Osim toga je razumljivo, da je u velikoj mjeri značajan

* Gledaj prikaz rodoslovlja na prilogu 5!

broj djece za sudjelovanje u koeficijentu križanja. Što je uža rodbinska veza među bračnim drugovima i što više imaju djece, to je viši postotak udjela u koeficijentu. Neke bračne drugove - rodake ne bi pribrojili k užim rođacima, ako bi ih nazvali recimo jedamput udaljene druge bratiče, a ako su drugi bratići po dvjema linijama i po trećoj, moguće još treći bratići, oni su na koncu konaca u uskoj rodbinskoj vezi. To nam najbolje pokazuje koeficijent križanja za razred srodnosti u četvrtoj koloni. Na rodoslovnom listu br. 420 imamo primjer dvaju bračnih drugova, koji su svaki po svojoj liniji prilično daleki rođaci, i to je tri puta potencirano, tako da je konačno koeficijent prilično visok. Najviši udio koeficijentu križanja daje brak na rodoslovlju br. 603. Uzrok nam je jasan, ako pomislimo, da su bračni drugovi jedamput udaljeni prvi bratići i imaju još osim toga sedmero djece. Najznačajniji za našu seriju su drugi bratići, jer su te vrste bračni drugovi - rođaci najčešći i daju najveći udio koeficijentu križanja.

Iz prikazanih rodoslovlja vidi se ukupno 127 potomaka iz 43 srodstvena braka. Poprečan koeficijent za svakog križanog bio bi 0,0141. Svih pripadnika prve generacije imamo u našoj populaciji 693. Prosjek za cijelu generaciju je prilično niži nego za križane osobe i iznosi 0,0026. Za usporedbu s evropskim stanovništvom nemamo podataka. Vrijednost je manja, nego što je nađeno kod Spuhlera (1953. p. 308) za Ramah Navaho Indijance, gdje navodi 0,0066. Podatke prosjeka koeficijenta križanja za Dinka crnce daje nam Roberts iz godine 1956. Tri prosjeka su manja od sušačkog. Samo za ilustraciju navodimo te tri vrijednosti: 0,00153, 0,00096 i 0,00049. Te dve komparacije pokazuju nam, da su vjenčanja među užim rođacima češća kod Ramah Navaho nego na Susku i češća na Susku nego kod Dinka crnaca. Za Navaho Indijance gornja vrijednost odgovara populaciji svih osam generacija, gdje su ubrajani svi srodstveni brakovi kroz sve generacije, za crnce je izračunan za živo stanovništvo. Stoga se nijedna od navedenih vrijednosti iz tuđe literature ne može potpuno isporučiti s prosjekom za Sušćane najmlađe generacije, jer je na Susku određena samo za posljednje, kao da bi oni bili jedina i izolirana populacija.

Tabeli I. nismo priključili sterilnih rodbinskih brakova, jer nam ti ne daju nikakvog udjela koeficijentu križanja.

Srodstveni brakovi, čiji potomci su već sami osnivači obitelji, pripadaju III. i IV. generaciji. Nismo mogli utvrditi točnog broja potomaka tih brakova; zbog toga ne možemo ocijeniti, koliki udio daju ti brakovi koeficijentu križanja za populaciju. Po pregledanim rodoslovljima mogli bi naći potomke, ali ustvari ostalo je 59 rodoslovlja neizrađenih, na kojima bismo mogli zabilježiti još kakvog potomka. Možda će nam dalji rad diktirati, da istražimo još i ostale obitelji. Tabela II. daje nam pregled starijih srodstvenih brakova (III. i IV. generacije).

Tabela II.

Pregled srodstvenih brakova kod starijih generacija.

1	2	3	4	primjedba
84	3b	8	.0039	
164	1b	4	.0625	
185	2b	6	.0156	
226	1b10	5	.0312	
553				
240,284				
423,431	1b	4	.0625	
439*				
241	3b	8	.0039	
266	1b10	5	.0312	bračni drugovi žive u Americi
289	1b10	5	.0312	sterilan
358				
303	1b10	5	.0312	
449				
342	1b	4	.0625	
462				
343	1b20	6	.0156	
350,420	str-neć	3	.1250	
659				
379	1b10	5	.0312	
603	1b10	5	.0312	
454	1b	4	.0625	
597	2b	6	.0156	
654				

Kolone te tabele pokazuju isto što i kolone tabele I. Upozoravamo na djelovanje, da je u prvoj koloni za isti brak ponegdje navedeno više kućnih brojeva, što znači, da imamo na tim kućnim brojevima potomke istog braka i isti brak je prikazan na svim navedenim brojevima. Isto tako je druga kolona zanimljiva u komparaciji s istom kolonom u prvoj tabeli. U drugoj tabeli nailazimo brakove prvih bratića, čak i brak strica i sinovice, međutim takvih rodaka u II. generaciji apsolutno nema. Iz tog zaključujemo, da je bilo u starijim generacijama manje izbjegavanja brakova užih rodaka. Zasad još ne možemo rastumačiti tu pojavu. Utjecaj rimokatoličke crkve bio je u prošlom stoljeću na otoku barem tako jak, kao što je u današnje vrijeme. Pitamo se, kakvi su uslovi i moguće suprotne tendencije vladale u susačkoj zajednici, da su se vjenčali i užii rodaci? S užim križanjem u prošlim generacijama potenciraju se utjecaji konsangvinosti u genealoškoj zajednici, da i ne spominjemo socijalne endogamije. S obzirom na to, ocjena križanja u rodolini s koeficijentom križanja za najmlađu generaciju je preniska.

* Gledaj prikaz rodoslovlja na prilogu 3!

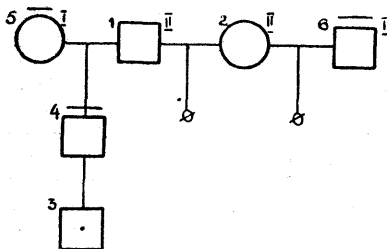
Ukoliko je srazmjerno intenzivno križanje u rodbini utjecalo na distribuciju genskih osnova, pokazat će nam u izvjesnoj mjeri dalji dio rasprave.

STERILNOST

U raspravi »Prirodno kretanje stanovništva 1901–1953.« je Mikić (1957) također statistički ocijenio fertilitet Susčana. Poprečan broj poroda računao je samo s obzirom na udate žene, ne obazirući se na odraslo žensko stanovništvo. Budući da je na otoku potencirana ne-srazmjernost među spolovima (na 100 žena dolazi 78 muškaraca) ostaje priličan broj žena u fertilnoj dobi neudatih. Od udatih žena našao je Mikić 12% sterilnih. Mi se ne suglašavamo s autorom samo utoliko, da ne bi govorili o sterilnim ženama, već o sterilnim brakovima. Iz rodoslovlja se vidi, da je u slučajevima, gdje se iste osobe vjenčavaju više puta, moguće kod nekih od tih zaključiti, da je jedan od bračnih drugova uzrok sterilnosti braka. U nekim je primjerima to žena, u drugima muž. Stoga ćemo govoriti o pojavi sterilnosti u populaciji i o frekvenciji sterilnih brakova.

Niže vidimo dva primjera kombinacije brakova, koje ubrajamo u III. generaciju. Prva kombinacija (br. 375) pokazuje, da su zbog žene Jakomine, rođene Picinić i udate Picinić (2) ostala dva braka sterilna; druga kombinacija (br. 662) ukazuje na muža Ivana Morina (8), za kojeg pretpostavljamo da je uzrok, da su njegovi brakovi s Marijom i Jakominom ostali bez potomaka.

Prikaz iz rodoslovlja br. 375.



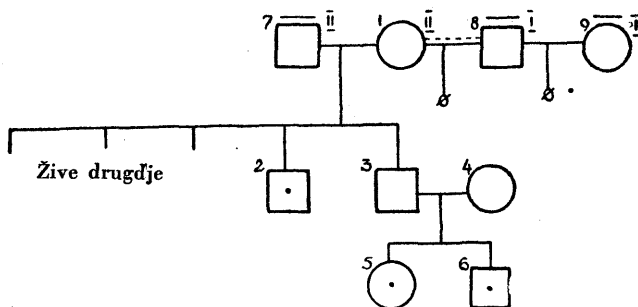
1. Toma Picinić 1/375; 8/395
2. Jakomina r. Pic. 2/375; 2/438
3. Toma
4. Filip Pic. 5/375
5. Marija, r. Morin 4/375
6. Dinko Pic. 15/375, 24/638.

Ta tri čovjeka žive u kući broj 375.

Pretke Toma Picinića (1) moramo potražiti na rodoslovnom listu br. 395. Pretke Filipa i Marije naći ćemo na rodoslovlju br. 375, njega pod br. 5 i nju pod br. 4. Pretke Dinka imamo zabilježene na rodoslovlju br. 638, on sam tamo nosi broj 24 i na rodoslovlju 375 br. 15. Kao što se vidi iz prikaza, označujemo iznad braka, koji predstavlja osobu, koja je umrla, vodoravnu crticu, kvadrati označuju muškarce, kružići žene. Rimski brojevi kod oznaka pokazuju redosljed vjenčanja sa gledišta srednjih bračnih drugova, Jakomine i Toma. Dinko je bio prvi Jakominin muž, Toma drugi. Marija je bila prva Tomina žena i Jakomina druga.

Tomo i Jakomina žive u braku bez djece. Jakomina nije ni s prvim mužem imala potomstvo. Tomo je imao sa svojom prvom ženom sina Filipa, koji je umro kao odrastao; bio je oženjen i imao sina Toma (3), koji živi sa svojim djedom Tomom (1) u toj kući. Te četiri osobe Marija (5), Tomo (1), Jakomina (2) i Dinko (6) živjele su (odnosno dvije još žive) u tri braka. Od ta tri braka dva su ostala bez potomstva, i to oba braka Jakomine (2). Budući da vidimo, da je bio njen drugi muž udovac i imao sa svojom prvom ženom sina, možemo zaključiti, da je Jakomina sterilna. Moguće je i ovako obrazloženje. Nemamo podataka, kada je Jakomina postala udovica i u kojoj starosnoj dobi se ponovo udala, tada za Tomu Picinića. Ako je bila tada izvan reprodukcije dobi i nije mogla već imati djece s Tomom Picinićem, moguće je, da je bio njen prvi muž sterilan. To u samoj stvari ništa ne mijenja, jer imamo još druge primjere, po kojima možemo zaključiti, da sterilnost nije vezana samo na jedan spol.

Prikaz rodoslovlja br. 662.



1. Jakomina, r. Matešić 1/662; 16/639
2. Martin
3. Dinko Busanić 3/662
4. Marija, r. Bus 4/662; 10/679
5. Ivan
6. Marija

Gore navedenih šestoro ljudi živi u kući br. 662. Točka u sredini znaka znači, da je osoba još dijete ili nevjenčana i bez potomstva (nezakonitim majkama i vjenčanim bez djece ne upisujemo točke).

7. Martin Bus, 7/662; 5/571^{II}

8. Ivan Morin

9. Marija, r. Tarabokja 14/662; 28/574.

Za razumijevanje oznaka potrebno je uzimati u obzir objašnjenja u prvom prikazu. Brak 7-1 ima još tri potomka na brojevima 444^I, 476 i 289^{II}: Na posljednjem spomenutom rodoslovnom listu prikazana je rodbinska veza među bračnim drugovima 1-8, t. j. između Jakomine i Ivana Morina. Označene referencije kod imena kažu nam, gdje moramo tražiti pretke, odnosno rodoslovlja navedenih. Prva žena Ivana Morina (8) bila je Marija, rođena Tarabokja (9); njegova druga žena Jakomina, rođena Matešić (1), koja se doselila k njemu iz kuće br. 639, prijašnja iz kuće 574. Oba braka ostala su bez djece. Obudovljena Jakomina ponovno se udala, tada za Martina Busanića (7), s kojim je rodila petero djece. Stoga zaključujemo, da je bio uzrok neplodnosti prvog braka u Ivanu Morinu.

Postotak sterilnih brakova na Susku je vrlo visok. Mikić uspoređuje postotak na Susku sa podacima mjesta Sali na Dugom otoku i kaže, da je na tom otoku samo 4,75% sterilnih žena. Tu zadnju vrijednost uzimamo kao normalnu frekvenciju za neselektivno izabrane uzorke iz populacije. Naše mišljenje je, da je stanovništvo Suska kao i Sali na Dugom otoku prirodno nastrojeno, te da samo ne utječe umjetno, da bi brakovi ostajali bez djece. Zbog toga ostaju nam dublji biološki uzroci za tu veliku razliku u sterilnosti između obje zajednice. Pitali smo se, ne bi li nam možda genealoški podaci sa Suska pomogli stvar objasniti? S tom namjerom smo pregledali sve brakove sada (1953) živog stanovništva. Ubrajali smo isto tako brakove udovica i udovaca kao i brakove najužih rođaka, koji žive u inostranstvu. Kriteriji bili su nam nesrodstvenost odnosno srodstvenost bračnih drugova i fertilitnost nasuprot sterilnosti brakova.

Tabela III.

Nesrodstveni brakovi (n = 295)		Srodstveni brakovi (n = 53)	
fertilni	sterilni	fertilni	sterilni
275	20	46	7
93,22%	6,78%	86,79%	13,20%

Iz tog pregleda se vidi, da je među srodstvenim brakovima veća sterilnost nego među nesrodstvenim. Statistički ne možemo potvrditi specifičnost razlike, i to uglavnom zbog razlike u apsolutnim vrijed-

nostima među uzorcima (295:53). Isto među takozvanim nesrodstvenim brakovima (gdje nismo otkrili, da bi bili bračni drugovi rodaci), prilično je velik postotak sterilnosti. Moguće bismo mogli već za područje nesrodstvenog uzorka govoriti o povećanoj pojavi sterilnosti? Nemamo dovoljno usporedbi, koje bi mogle kako za nesrodstvene tako za srodstvene brakove pokazati mjerodavne faktore za sterilnost. Dijeljenje serije na srodstven i nesrodstven dio nakazuje nam, da djeluju srodstveni brakovi selektivno u negativnom pravcu. Potrebna bi bila dalja istraživanja u tom pravcu i genetski studij da bismo u srži istražili problem, da li je sterilnost zaista posljedica susretanja istoizvornih gena.

U literaturi našli smo samo kratku napomenu o pojavi, i to kod Schulla (1953, p. 77), gdje autor citira Neela, za kojega veli da je našao nešto viši procenat rodbinskih brakova kod općeg pregledavanja bračnih drugova s obzirom na srodnost odnosno nesrodnost, kao i prilikom registracije trudnica. To bi značilo, da se proporcionalno više nesrodstvenih brakova pokazalo fertilnim nego srodstvenih. Napomena se odnosi na istraživanja križanja u srodstvu u Nagasakiju u Japanu. Neelove rasprave o tome nažalost nemamo, iz Schullova citiranja nije nam jasno, u kakvom je opsegu bio sam taj problem istražen, odnosno provjeren.

KRVNE GRUPE NA SUSKU

Od 1239 ljudi, koji žive na otoku i uključeni su u pregledana rodoslovlja, imamo podatke o krvnim grupama ABO sistema za 669 stanovnika ili 53%. S obzirom na sve Sušćane (1439) koji su živjeli u 1953. godini, naši se podaci odnose na 46% ljudi. Po brojnosti serije uzorak je dovoljno velik i podatke smo sakupili po principu slučaja i s time udovoljili zahtjevima statistički reprezentativnog uzorka.

Tabela IV.
Distribuciju krvnih grupa na otoku Susku.

Krvne grupe	Broj fenotipova	Frekvencija fenot. %	Frekvencija gena
O	310	46.34	0,671
A	337	50.37	0,302
B	17	2.54	0,016
AB	5	0.75	

Frekvenciju gena izračunali smo po Bernsteinu i još za kontrolu po Wieneru. Prvi jednači $p = 1 - \sqrt{\overline{O+B}}$ (frekv. gena A), $q = 1 - \sqrt{\overline{O+A}}$ (frekv. gena B) i $r = \sqrt{\overline{O}}$ (frekv. za O). Po Wieneru je $p = \sqrt{\overline{O+A}} - \sqrt{\overline{O}}$; $q = \sqrt{\overline{O+B}} - \sqrt{\overline{O}}$, te $r = \sqrt{\overline{O}}$, kao što računa

Bernstein. Oznaka krvne grupe sa vodoravnom crticom znači frekvenciju krvne grupe u populaciji.

Distribucija pokazuje priličnu svojevrsnost. Vidimo, da je nerazmjernost u frekvencijama O i A grupe na jednoj strani, pa B i AB na drugoj, uslovljena vrlo niskim brojem gena za B. Dalje, usporedbe će nam pokazati, da je suprotno O češće, nego što bismo očekivali po etničkoj pripadnosti stanovništva.

Tabela V.

Usporedba rasporeda ABO krvnih grupa i genske frekvencije između četiri serije.

Serija	distribucija					frekvencija gena		
	N	O	A	B	AB	r	p	q
Susak	669	310	377	17	5	0,617	0,302	0,016
Okružje Sušaka 1938, dr. Emili*	1459	592	573	242	52	0,632	0,252	0,112
Busto Arsizio 1953, Vigo- relli	300	107	144	36	13	0,597	0,317	0,093
Trst, Mor- ganti, 1951	1840	688	769	298	85	0,601	0,268	0,110

Iz tabele V. vidi se, da je između svih uspoređivanih serija na Susku najčešći gen za grupu O i najređi gen za grupu B. Testiranje razlika među Susčanima i ostalim serijama pokazuje nam stvarno utemeljene diferencije, razlike, koje nisu posljedica uzimanja uzoraka. Iduća tabela VI. daje nam pregled izračunatih χ^2 za Susak i označene 3 serije (za metodu testiranja po χ^2 gledaj Boyd, 1953).

Tabela VI.

Prikaz stvarnih razlika u distribuciji među Suskom i navedenim serijama

Serija	χ^2	stupnjevi slobode	P
okružje Sušaka	104,21	3	< 0,001
Busto Arsizio	55,06	3	< 0,001
Trst	111,42	3	< 0,001

Ocjena diferencije po distribuciji χ^2 bazira na pretpostavci, da su uspoređivani uzorci po distribuciji jednaki. Dodatno utvrđivanje vjerovatnosti s obzirom na stupanj slobode daje nam stupanj vjerovatnosti,

* dosada neobjavljeni podaci .

u koliko se mjeri postavljena hipoteza može održati. Za sve tri serije je vjerojatnost (P), da su Susak i svaki od ostala tri uzorka uzeti iz iste populacije, vrlo malena. Hipotezu moramo odbaciti; sve tri serije su različite od susedne. Susak je po svojoj distribuciji krvnih grupa izuzetak.

FAKTORI, KOJI SU MOGLI UTJECATI NA DISTRIBUCIJU KRVNIH GRUPA NA OTOKU

U krugu zaključene genetske jedinice moglo bi se po određenom vremenu opaziti povećanje broja homozigota u omjeru prema heterozigotima. Ta tendencija tobože još je više naglašena u zajednici, gdje se ljudi vjenčavaju u rodbini. Ta pojava dolazi do izražaja prvenstveno u vezi s rijetkim svojstvima, koja se prenose recesivno. Samo su dvije krvne grupe, koje fenotipski možemo odrediti kao heterozigot odnosno homozigot, i to su grupe AB i O. Za O grupu vidjeli smo već kod usporedbe Suska s trim serijama (Tab V.), da je na Susku nešto češća nego kod ostale tri serije. Frekvencija heterozigota krvne grupe AB odgovarala bi produktu $2pq$ u populaciji, koja je u genetskoj ravnoteži. Stoga bi dvostruka frekvencija gena za A(p) pomnožena s frekvencijom za B(q) odgovarala frekvenciji heterozigota AB. Taj produkt stoga očekivana vrijednost za Susak je 0,0097 ili 0,97%. Promatrana vrijednost te pojave je 0,75%. Frekvencije homozigota (O) i heterozigota (AB) statistički se bitno ne razlikuju od očekivanih vrijednosti (s obzirom na frekvenciju gena), ali ipak je značajna tendencija, koja ukazuje na suglasnost obiju pojava s hipotezom o povećanju broja homozigota na račun heterozigota. Utvrđeno djelovanje podudara se sa Mourantovim mišljenjem (1954, p. 217), da... « if any population the frequency of heterozygotes such as AB will tend to be less than that demanded by genetical equilibrium. »

Što se tiče gena B, koji nalazimo u toj populaciji u vrlo niskom postotku, dolazimo do ovih zaključaka. Imamo 22 osobe, nosioce tog gena; to su ljudi krvne grupe B i AB. Ti nosioci proizlaze iz 16 rodoslovlja ili kućnih brojeva. U dva primjera donio je svojstvo pridošlica u osnovnu generaciju (II.), to je 12,5% pridošlica u rodoslovlju, gdje dobijemo grupu B. Za cijelu seriju je frekvencija pridošlica 0,0436 ili 4,36%. Već nam sama ta proporcija dokazuje, da su rodoslovlja s nosiocima B pod većim utjecajem priliva novih gena u populaciju, kao rodoslovlja bez B. Kod idućih sedam rodoslovlja možemo s većom ili manjom sigurnošću zaključiti, da je novodošli u starijim generacijama »izvor« gena B. Iz toga smo zaključili, da je polovica gena za B novi import u populaciju. Da bi to sigurno potvrdili, morali bismo naći i za starije generacije viši postotak imigracije u rodoslovlja, gdje nalazimo nosioce B. Cjelokupne ocjene priliva za starije generacije ne možemo dati, jer ne možemo iz rodoslovlja sigurno ocijeniti broj predaka. Istu osobu možda bismo brojili više puta i dobili bismo pregrubu

ocjenu imigracije. Idućih pet nosilaca gena B izvire iz iste osobe na rodoslovlju 75, dva iz rodoslovlja 394i i jedan iz rodoslovlja 107. Krvna grupa B je nešto neobično za otočane; to nam pokazuje sama frekvencija te grupe i još u većoj mjeri pregled rodoslovlja nosilaca te grupe. Mišljenja smo, da se B više ili manje dovodi na otok, i da mikroevolucijski procesi ne djeluju u pravcu očuvanja ili rasprostriranja gena.

Wrightov fenomen je slučajni genetski pomak (genetic drift), naziva Kraus (1956) neselektivni evolucijski faktor s mikroevolucijskim učincima. Ocijenit ćemo, uolikoj mjeri možemo računati sa promjenama, kojima je uzrok spomenuti faktor. Potrebno je poznati efektivan broj stanovništva, koji je zavisan od broja roditelja u generaciji i različitog broja djece. Formula je po Wrightu: N

$N = (4N' - 2)/(s^2 + 2) = 413,15$ za Susak,
gdje je N efektivan broj stanovništva.

N' = broj roditelja u generaciji, uzeto iz genealoških podataka; promatrana vrijednost je 472 (450 na Susku i 22 iseljena).

s^2 = varijantnost u broju gameta, koji prelaze na potomstvo (broj djece); iz genealoških podataka za sve sadašnje obitelji; promatrana vrijednost je 2,565.

Pomoću te ocjene i s uzimanjem u obzir imigracije ocijenimo intenzivnost djelovanja genetskog pomaka. Priliv u populaciju ocijenili smo s proporcijom novodošlih u generativnu populaciju. U našem primjeru je u cjelini 18 roditelja u II. generaciji po rodu izvan otoka. To daje $m = 0,04358$ ili 4,36% priliva u tu generaciju. Stoga je » m « odnos pridošlica do autohtonih stanovnika u seriji efektivnog stanovništva jedne generacije. Ocjena djelovanja slučajnog pomaka je:

$$N.m = 18,005$$

Wrightova interpretacija (Roberts, 1956, pp. 344–46) objašnjava, da dobivena vrijednost odgovara značajnim promjenama, koje su uslovljene slučajnim pomakom. Ako je $N.m$ manji od 5, računamo sa značajnim promjenama po »genetic driftu«; kod vrijednosti veće od 50 promjene su malene. U našem primjeru je dobiveni rezultat i zaključak u glavnom zavisn od vrlo niskog priliva u populaciju, zbog stroge izoliranosti otočana. Mišljenja smo, da smo našli time obrazloženje za eliminaciju krvne grupe B. Još veće bile su mogućnosti za djelovanje genetskog pomaka prije više stoljeća, kada je bilo na otoku n. pr. 1771. godine po Medariću (Otok Susak, 1957, p. 139) samo 300 stanovnika. Mi ne poznajemo tadašnju intenzitetu miješanja s okolnim življem, ipak u primjeru, da je bilo veće nego danas, mogli su djelovati faktori, koji su postepeno mijenjali genske frekvencije u izoliranoj zajednici. To se događalo u većem opsegu nego u današnjoj populaciji. Genetski pomak djelovao je isto tako na genske frekvence drugih

krvnih grupa i ne samo na B. Mourant govori (1. c., p. 189) o utjecaju slučajnog pomaka frekvencije gena, koji mogu djelovati u izoliranoj jedinici i kaže: »Genetic drift, too, may have played a part, but it is strange that the drift should always have been towards an increase of O.« Možda je slučajni genetski pomak odgovoran za veći broj krvne grupe O, isto tako kao i za smanjenu frekvenciju B.

Uvjerili smo se, da moramo računati i genotiskim promjenama u populaciji, koje imaju uvijek za posljedicu promjene fenotipa. Te su stvarno vidne u očekivanom pravcu i dalje još ćemo vidjeti, da su fenotipske promjene kao posljedica promjena u distribuciji (endogamija, križanje u srodstvu) u populaciji malene. Teško je dijeliti utjecaje jednog i drugog faktora, jer obično jedan i drugi vode u isti smjer.

Distribucija krvnih grupa u današnjoj populaciji Suska

Željeli smo provjeriti, da li je distribucija krvnih grupa jednaka ili nejednaka među generacijama. Seriju podataka za krvne grupe razdijelili smo na grupu najmlađe (I., dječje) generacije i grupu, koja obuhvaća roditelje, tetke, stričeve i djedove i bake. Pod imenom starije grupe su osim roditelja priključeni i djedovi, t. j. dvije generacije (II. i III.), mlada grupa je »čista«, bez primjese drugih (prim. Tab. VII.). Sa gledišta statistike ne bi bilo prijatno, kad bi se uzorci još više brojno razlikovali, što bi se neizbježno dogodilo, ako bi brojili samo roditelje, njihovu djecu (sadašnje obitelji). S tim u vezi upozoravamo, da je serija krvnih podataka po starosti i kao što ćemo dalje vidjeti, također po spolu u drukčijim brojčanim odnosima, nego uzorak stanovništva iz pregledanih rodoslovlja. Za krvne grupe dobili smo razmjerno manje podataka za odrasle nego za djecu. Još mnogo veća razlika je među brojem roditelja i djece.

Tabela VII.

	O	A	B	AB	N
starija grupa	177	123	7	2	249
frekv. fen. %	46,99	49,40	2,81	2,80	
mlada grupa	193	214	10	3	420
frekv. fen. %	45,95	50,95	2,37	0,71	
				ukupno	669

Najviše seroloških podataka otpada na najmlađu generaciju. Distribucija nam pokazuje, da ne treba očekivati vidnih promjena od generacije do generacije. Frekvenca O grupe je u stvari pala za približno jedan postotak, trebalo bi biti suprotno. Neočekivano povećao se broj A, ali ne značajno. Očekivano smanjenje frekvencije nosilaca B je

stvarno vidno, te ga s obzirom na prijašnja dva ustanovljena učinka ne možemo uzimati kao značajno. Iz cjelokupne distribucije obiju grupa i razlike između njih, možemo jedino zaključiti, da su u granicama iste varijacijske širine i da endogamija i slučajni genetski pomak izolirane grupe djeluju tako polako, da njihov utjecaj ne možemo vidjeti od jedne do druge generacije. Testiranje razlika po χ^2 distribuciji daje nam za χ^2 vrijednost 0,2354 i s time obrazloženje, da uzorci u biti nisu značajno različiti.

Uspoređivali smo distribuciju krvnih grupa između spolova za najmlađu generaciju. Od 420 podataka za najmlađu generaciju otpada na djevojke 244 i na mladiće 176 podataka. To ne odgovara odnosu spolova tih dobnih grupa na Susku; djevojke su naime radije dolazile u ambulantu i zbog toga smo dobili od njih više podataka.

Tabela VIII.

Distribucija ABO sistema djece po spolu

	O	A	B	AB	N
kćerke	109	127	7	1	244
frekv. fen. %	44,7	52,0	2,9	0,4	
sinovi	84	87	3	2	176
frekv. fen. %	47,7	49,4	1,7	1,1	
				ukupno	420

Razlike među uzorcima su vidne, imamo više kćerki grupe A i obrnuto više sinova grupe O. Obadvije razlike su približno jednake. Mogli bismo označiti jedva vidan gubitak A sinova, kao posljedicu značajno manje A sinova od A majki, što smo otkrili praćenjem djelovanja prirodne selekcije. Nasuprot je neočekivano mnogo kćerki grupe A. Tu specifičnost kao i razlike u grupama B i AB teško je rastumačiti. Na tom primjeru također smo testirali značajnost razlike između uzoraka i dobili:

χ^2	stupanj slobode	P
1,6829	3	0,95 — 0,05

Razlike ne možemo ocijeniti kao značajne; mladići i djevojke imaju sličnu distribuciju, ma da su među uzorcima vidne razlike.

Pojave, koje bi mogle biti posljedica djelovanja selekcije

Po učestalosti fenotipa krvnih grupa na Susku zaključujemo, da ima mnogo brakova kombinacija krvnih grupa A x O. Odnos broja djece O prema djeci A, potomaka tih brakova, mogli bi nam otkriti ili

vrlo pravilno prenošenje gena od generacije u generaciju po primljenim pravilima naslijeđa ili na drugoj strani značajne otklone, koje bi obilježili kao posljedicu prirodne selekcije.

Općenito prevladavalo je mišljenje, da krvne grupe nisu podvrgnute selekciji. To mišljenje čitali smo u antropološkim raspravama u vezi sa tvrdnjama o strogoj nasljednoj uslovljenosti krvnih grupa, na koje okolina ne utječe i ostaju nepromijenjene za vreme ontogenetskog razvitka osobe. Novija istraživanja ne potvrđuju, da selektivni faktori ne bi imali na njih nikakvog utjecaja. Već 1935. godine je Kalić pokazao vezu između krvnih grupa i gluhonijemosti. Otada dobili smo više podataka, koji govore o selektivnim pojavama u vezi sa krvnim grupama (Buettner-Janusch, 1957, Levine, 1958, i F. Roberts u British Association. Reprint from „The Advancement of Science“ 51/1956, da nabrojimo samo neke).

Osim toga ne možemo zanemariti dostignuća Krausa (1956, p. 1031), koji je našao kod triju skupina zapadnih Apača značajan veći broj potomaka krvne grupe O nego grupe A od roditelja, kod kojih je otac O i majka A. Autor tu pojavu tumači s različitom selektivnom vrijednošću obiju krvnih grupa. S druge strane navodi Neel (1954, p. 244) istraživanja Waterhousea i Hogbena, koji su našli protiv očekivanja manji broj A djece iz brakova O majka i A otac. Taj otklon doseže približno 25%. Uzrok te pojave pripisuju inkompatibilnosti O majke s A foetusom, koja bi prouzrokovala foetusovu smrt u ranom stadiju.

Pojavu smo istražili i na Susku. Iz serije smo izabrali podatke, gdje imamo određenu krvnu grupu za oba roditelja i to grupe O i A, pa poznatu grupu barem za njihovo jedno dijete. Takvih brakova je 18 i imaju 34 djece. Upozoravamo, da nikako nema u našoj istraživanoj seriji (1239 Susčana) tako malog broja kombinacija O x A brakova niti tako malo djece, a još manje odgovaraju te vrijednosti za cjelokupnu populaciju. Prisiljeni smo, da ostanemo u krugu seroloških podataka, koji su nepravilno raspodijeljeni među obiteljima. Od nekih obitelji poznata je samo jedna krvna grupa, od drugih samo za jednog roditelja i za jedno ili više djece, od trećih samo tetka i nećak i t. d. S obzirom na to, podaci su za pojedine obitelji općenito škrti, dajemo prikaz brakova, gdje je jedan od roditelja grupe O drugi krvne grupe A.

8 brakova ♀ O x ♂ A daje 7 djece O i 9 djece A

10 brakova ♂ O x ♀ A daje 6 djece O i 12 djece A

Bitno je za potomke kombinacije tih dviju tipova brakova pitanje, koliko od roditelja grupe A je homozigota za to svojstvo, koliko ih je genotipsko AO, t. j. heterozigota. U prvom primjeru, gdje je pripadnik grupe A homozigota, genotipski AA, sva su djeca fenotipski pripadnici grupe A. Potomci heterozigota trebalo bi da budu grupe A i grupe O u omjeru 1:1.

Za pripadnike grupe A na Susku ocijenili smo omjer homozigota (AA) prema heterozigotima (AO) po frekvenciji gena i s pretpostavkom slučajnog križanja s obzirom na krvne grupe. U genetskoj ravnoteži je učestalost grupe A jednaka zbroju $p^2 + 2pr$, gdje je »p« frekvencija gena A i »r« gena O. Vrijednosti $2pr$ odgovara frekvencija genotipa AO, p^2 je frekvencija homozigota AA, koju kraće označujemo s AA. Tako određene frekvencije odgovaraju za Susak omjeru:

$$\overline{AA} : \overline{AO} = 1 : 4,5$$

Od prikazanih 18 brakova kombinacije O x A roditelja, 18 osoba je grupe A. Individualno svakog pojedinca ne možemo odrediti, da li je homozigot ili heterozigot. Po ocjeni omjera u cijeloj populaciji bio bi omjer u okviru 18 osoba približno tako kao 3 AA proti 15 AO osoba ili 4 : 14. Uzmemo li u obzir prvi omjer, dobijemo kod djece (s partnerom O grupe) 20 A : 14 O fenotipa, što odgovara očekivanom omjeru u našem uzorku s 34 djece. Promatran broj je 21 A djece : 13 O djece. Praktično su omjeri jednaki. Iz toga zaključujemo, da ne možemo potvrditi dostignuća Krausa o povećanom broju O djece iz brakova ♂ O x ♀ A niti Waterhouseovih i Hogbenovih zaključaka o kombinaciji ♀ O x ♂ A i njihovih potomaka. Mi smo uzimali u obzir obje kombinacije brakova zajedno, jer bi svaki pojedini uzorak bio premalen za pametne i vjerodostojne zaključke. Iz prikaza se vidi, da je u kombinaciji ♂ O x ♀ A brakova ustvari očekivanja povećan broj A djece. Očekivanja razumijemo u smislu provjerenog načina naslijeđivanja krvnih grupa. Kraus je našao veći broj O djece prema broju A djece. To je moguće rastumačiti premalnim brojem brakova i specijalno djece iz tih brakova, koji nam nije dao očekivanog omjera. Stoga, za Susčane, u vezi s time ne možemo govoriti ni o kakvom vidnom utjecaju selekcije.

Željeli smo još provjeriti ocjenu omjera homozigotnosti i heterozigotnosti A fenotipa, i to smo napravili na drugi način. Iz krvnih grupa djece zaključili smo genotip roditelja. Taj pokus trebalo bi da nam još pokaže, koliko je naša pretpostavka o slučajnom križanju pravilna. Jedino u populaciji, u kojoj vlada slučajno križanje (što pretpostavljamo za krvne grupe), ocjene su za frekvenciju gena dobre i isto tako ispravno ocijenjen omjer homozigota prema heterozigotima.

Izabrali smo obitelj 1., gdje su oba roditelja grupe A, 2., gdje je podatak samo za jednog od roditelja i taj je A ili O, i ima sa svojim partnerom djecu samo A (brojili smo samo one, koji imaju više od 2 djeteta A), ili potomke obiju krvnih grupa. Takvih obitelji je 40 (Tab. IX.). Kod svih brakova smo ubrajali kombinacije krvnih grupa roditelja ili jednog od roditelja, i djece. Iz krvnih grupa djece smo zaključivali na homozigotnost i heterozigotnost nosilaca A.

Tabela IX.
Ocjena odnosa AA do AO roditelja po fenotipovima djece

fenotip roditelja	broj brakova	fenotip djece	genotip roditelja	br. genotipa A roditelja
1. A x A	2	samo A	AAxAA ili AA x AO	vjerojatno 2AA + 2AO
2. A x A	4	A i O	AO x AO	8 AO
3. O x A	1	samo A	OO x AA	1 AA
4. O x A	8	A i O	OO x AO	8 AO
5. A x ?	3	samo A	AA x (AA, AO,OO)	3 AA
6. A x ?	13	A i O	AO x (OO,AO)	13 AO
7. O x ?	2	samo A	OO x (AA)	2 AA
8. O x ?	7	A i O	OO x (AO)	7 AO

U prvom redu prikazanih brakova moguće je, da su oba bračna druga homozigota (AA) ili je samo jedan od njih homozigot i drugi heterozigot (AO). Za brojenje genotipa roditelja uzeli smo u obzir drugu mogućnost kao vjerojatniju. U petom i šestom redu su primjeri, gdje je krvna grupa određena samo po jednom od roditelja i taj je pripadnik grupe A. S obzirom na krvne grupe djece iz tih brakova, za genotip drugog bračnog druga je mogućih više genotipa (u petom redu tri, u šestom dva). Da ne bi pregrubo ocjenjivali, brojali smo samo genotipe bračnih drugova, kojima je bila krvna grupa određena. Na toj bazi našli smo kod 40 brakova odgovarajućih kombinacija 8 roditelja AA i 38 AO. To bi dalo omjer 1 : 4,75, što je prilično blizu ocijenjenom (očekivanom) omjeru 1 : 4,5. Stoga je u stvarnom omjeru genotipa A nosilaca uslova za očekivan omjer O i A djece iz brakova O x A u populaciji slučajnog križanja. Tako smo došli na drugi način do zaključka, da u našem uzorku ne možemo govoriti o utjecaju selekcije kod potomaka bračnih drugova O x A. Provjeravanje genotipa nosilaca krvnih grupa A daje nam još dodatni podatak o distribuciji gena u izoliranoj jedinici. Vidimo naime, da nemamo povećanog broja homozigota na račun heterozigotnosti, što smo pokazali s obzirom na grupe O i AB. S time se smanjio značaj endogamije i križanja u srodstvu za distribuciju krvnih grupa. Možda stupanj križanja između rođaka, kojeg nalazimo na Susku, nije dovoljno visok, da bi utjecao na distribuciju gena. Po pregledu dostignuća iz literature ta nas pojava ne iznenađuje, jer endogamija i vjenčanja među rodacima malo utječu na svojstvo, koje je općenito rašireno u populaciji.

Neel (1954, p. 244) govori još o otkriću Sanghviya, da imaju majke A značajno manje potomaka A muškog spola nego majke O dječaka O ili majke B dječaka B. Pojava je neobična, isto tako je teško njeno objašnjenje. Pogledajmo u podatke sa Suska i ocijenimo, da li je pojava općenita i stvarno utvrđena u selektivnim utjecajima.

Prema pregledu po obiteljima uređenih podataka za krvne grupe dobijemo 40 majki A, koje imaju ukupno 53 djece krvne grupe A. Od te djece je 14 dječaka i 39 djevojčica.

Majke A (40)

Djece A je ♂ 14 : ♀ 39 ili 1 dječak prema 2,8 djevojčica. Za usporedbu smo uzeli još majke O i njihovu djecu O i uspoređivali taj omjer spolova. Majki grupe O je 37 i imaju 75 djece iste krvne grupe. Od djece je 31 dječaka i 44 djevojčice.

Majke O (37)

Djece O je ♂ 31 : ♀ 44 ili 1 dječak prema 1,4 djevojčice. Majki B i njihove djece B grupe imamo premalen broj, da bismo mogli provjeriti pojavu i kod njih. Dalje je važno, kakav je omjer spolova djece u cjelokupnoj seriji krvnih grupa i kojemu od dobivenih omjera je bliže. Od 420 djece, koja čine najmlađu generaciju, ima 176 dječaka i 244 djevojčice, to daje omjer

1 : 1,4 u korist djevojčica

Vidimo, da je omjer spolova za svu djecu jednak, kao što je omjer spolova djece O od majki O; no taj omjer je različit od odnosa spolova djece A od majki A. Majke krvne grupe A imaju dvaput više kćerki A, nego majke O kćerki O, oboje s obzirom na sinove. Selektivno djelovanje izražava se na Susku u istom omjeru, kao što je označio Sanghvi. Vjerojatno je tu negativna selekcija A sinova od A majki, to znači ispadanje muškaraca krvne grupe A. Možda ćemo ubuduće govoriti o inkompatibilnosti muškog foetusa sa svojim muškim hormonima, koji nosi aglutinogen A nasuprot majčinih ženskim hormonima, ma da je i ona grupe A. Možda je kod toga značajan također genotip (homozigotnost odnosno heterozigotnost) djeteta ili majke ili oboga, i to stvara uslove za inkompatibilnost kombinacije. Bez potpunijeg znanja o suigri seroloških svojstvenosti organizma i njegova hormonalnog sistema ne možemo davati iscrpnija objašnjenja o pojavi.

Budući, da smo vidjeli, da se distribucija od jedne do druge generacije nije značajno promijenila, očekujemo, da će se na drugoj strani naći kompenzacija toga, u omjeru povećanja broja muškaraca krvne grupe A. Ne znamo još, kod kakve kombinacije krvnih grupa roditelja treba očekivati povećani broj A sinova.

POJAVLJIVANJE CRVENOKOSIH LJUDI

S obzirom na populaciju Jugoslavije, opazili smo na Susku izvanredno veliki broj osoba sa crvenom kosom. Škerlj (1931) je našao kod 1059 Slovenki 58 primjera crvenokosih ili 5,5%. U tom primjeru su

pored pravih crvenokosih žena priključene još i žene i djevojke s »crvenom komponentom«. Mislimo, da je po načinu ocijenjivanja pojavljivanja crvenokosih ljudi taj podatak dobar, da se usporedi s rezultatom sa Suska, jer mi smo ocijenjivali po sličnim kriterijima. Postotak 14 sa Suska nasuprot 5,5 iz Slovenije potvrđuje skoro triput veće pojavljivanje crvenokosih ljudi na Susku.

Da bi tu pojavu istražili i našli uzroke ili moguće postojeće veze pojavljivanja crvenokosih ljudi i izoliranosti, križanjem u srodstvu i krvnim grupama, prilikom određivanja krvnih grupa zapisali smo individualno podatke u crvenoj kosi odnosno o njenim komponentama. Nažalost nismo imali mogućnosti, da bismo objektivno n. pr. s kolorimetričnom metodom određivali pojavljivanje crvene kose. Sa pojavom crvene kose često su vezane smeđe pjege na koži (ephelides) zapravo u osnovi malo pigmentirana put. Uzimali smo u obzir sve te komponente, koje bi nam ukazivale na veće pojavljivanje genske osnove za crvenokose ljude kao što ih pokazuju osobe, koje obilježavamo kao crvenokose.

Pojavljivanje crvenokosih ljudi i srodnost roditelja

Kod promatranja crvene komponente u seriji i brojenju pa razpoređivanju nosilaca po obiteljima, opazili smo, da nisu nosioci crvene komponente češći među potomcima iz srodstvenih brakova nego iz nesrodstvenih. U cilju egzaktne ocjene bez obzira na to mi smo provjerili odnos crvenokosih ljudi, koji potječu od srodstvenih i onih od nesrodstvenih brakova. Uzorke 88 osoba s crvenom komponentom, koje smo dobili prilikom određivanja krvnih grupa, priključili smo još podatke iz antropometrijskih listova (1957) i s time povećali broj crvenokosih ljudi na 118 osoba. Među njima je 94 djece, odnosno pripadnika generacije I.

potomci iz srodstvenih
brakova I. gener.

19

potomci iz nesrodstvenih
brakova I. gener.

75

Taj odnos odgovara omjeru 1 : 3,95. Potomaka srodstvenih brakova za cijelu I. generaciju je 127 i djece iz nesrodstvenih 566. Tu je omjer 1 : 4,46; na jednog potomka srodstvenog braka dođe 4 do 5 djece iz nesrodstvenog. Taj odnos (1 : 4,46) nema značajne razlike od prethodnog (1 : 3,95). Broj crvenokosih ljudi, potomaka srodstvenih brakova, relativno je nešto veći u omjeru sa potomcima iz nesrodstvenih. Statistika ne može objasniti, da li su ta dva omjera u granicama iste varijacijske širine i da se značajno razlikuju; ili moguće u toj pojavi djeluju genetski faktori, moguće tjesnija veza između pojavljivanja crvenokosih ljudi i križanjem u srodstvu.

Crvenokosi ljudi po spolu

Od 118 crvenokosih ljudi je 65 žena i 53 muškarca, to daje omjer na jednog muškarca 1,23 žene. Omjer spolova na otoku je 1 : 1,23, to je približno jednako kao omjer spolova u seriji crvenokosih ljudi. Po jednoj strani su podaci za crvenu komponentu uzeti iz serije za krvne grupe, gdje smo zaokupili mnogo više žena nego muškaraca, po drugoj strani iz uzorka, koji je nastao prvenstveno s ciljem da ocijeni morfološku pojavu Susčana i zaokupi dvaput više muškaraca nego žena. Omjer spolova tih dvaju sjedinjenih uzoraka je 1 : 1,23. To znači, da smo iz serije 1 : 1,23 odnosa spolova dobili 1 : 1,23 omjer spolova nosioca crvene komponente. Nema nikakve razlike u objema razmjerima, i to nam je dalo uputu, da se pojava crvene kose nasljeđuje nezavisno od spola.

Pojavljivanje crvenokosih ljudi i krvne grupe

Od 669 podataka za krvne grupe izabrali smo iz serije 50 podataka osoba, koje smo preuzeli od dr. Kulčara, jer za te nemamo podataka o crvenoj komponenti. Od ostalih 619 podataka imamo kod 88 osoba obilježeno pojavljivanje crvene kose ili pojave, koje su nerijetko s njom u vezi. Utvrđeni broj bi odgovarao 14,22% crvenokosih na otoku. Škerlj (1957, p. 447) došao je do uvjerenja, da je 14% Susčana crvene ili crvenkasto svijetlije ili tamnije kose. Često pojavljivanje crvene komponente je s toga dobro ocijenjeno, jer je frekvencija ista, određena u različito vrijeme i na osnovu dvaju različitih uzoraka iz iste populacije.

Za ocjenu mogućeg povezivanja pojavljivanja crvenokosih ljudi sa krvnim grupama razdijelili smo seriju od 619 ljudi na skupine sa crvenom i bez crvene komponente i odredili distribuciju krvnih grupa svaku zasebno.

Tabela X.

Pregled i usporedba distribucije krvnih grupa uzoraka sa crvenom i bez crvene komponente

	O	A	B	AB	N
ljudi bez crvene komponente	239	273	15	4	531
frekvencija fenot. %	45,0	51,4	2,8	0,8	
ljudi sa crvenom komponentom	46	42	—	—	88
frekv. fenot. %	52,3	47,7	—	—	

Iz gornjeg pregleda vidi se, da je distribucija između uzoraka donekle različita. Da li imamo i koliko miješan faktor slučajnosti, nije nam poznato.

Testiranje razlika daje naime:

$$\chi^2 = 4,212$$

$$\text{st. slob.} = 3$$

$$P = 0,95 - 0,05$$

Kod preuzetog rizika 5% ($P = 0,05$) granična je vrijednost za statistički određenu vrijednost razlike 7,815 kod tri stupnja slobode. Slijedeći taj kriterij zaključili bismo, da uzorci nisu značajno različiti. Na drugoj strani je Snedecor (1946, p. 22) mišljenja, da svaki χ^2 , koji je veći od 3,841, ukazuje, da hipotezu odbacimo. Kao što je već spomenuto, kod testiranja razlike postavljena je hipoteza, da razlika među upoređivanim uzorcima nije stvarno osnovana. Stoga na bazi tog materijala ne možemo ocijeniti važnost razlike, s time također ne možemo ni potvrditi niti opovrgnuti vezu između krvnih grupa i pojavljivanja crvenokosih ljudi.

S obzirom na malen uzorak ljudi s crvenom komponentom ne iznenađuje nas potpuno izostajanje nosilaca gena za B u uzorku, već viši broj O nego A. Nažalost ni za to zadnje ne možemo kazati zadnju riječ. Privlačna je misao, da se na Susku povećava broj recesivnih homozigota, koji se pojavljuju kao crvenokosi ljudi.

Da bazira pojavljivanje crvenokosih ljudi na nekoj nasljednoj osnovi, suglašavaju se mnogi naučnici; točno nasljedivanje pojavljivanja crvenokosih ljudi nije poznato. Općenito ipak vlada mišljenje, da sudjeluje u tom primjeru više alela, koji su u odnosu na druge alele za pigment recesivni specijalno na one, koji određuju o tamnoj (tamnosmeđoj) kosi. Škerlj je pisao još godine 1931. (p. 137) o multiplim alelima u vezi sa pojavljivanjem crvenokosih ljudi. Već s pretpostavkom triju pari alela mogao je rastumačiti pojavljivanje pigmentnih pjega i u drugom primjeru pjega i trag crvene kose i u trećem primjeru pojavu pravog crvenokosog čovjeka.

Nasljedivanje crvene kose na bazi multiplih alela može nas zadovoljiti, kod praćenja pojava u obiteljima.

Endogamija i križanje u rodbini vjerojatno ubrzavaju pojavljivanje recesivnih homozigota za tu prilično rijetku pojavu, da se u njoj odrazuju gornji faktori. S tog gledišta možemo objasniti veliki broj pojavljivanja crvenokosih ljudi u susačkoj zajednici.

DISKUSIJA

Ova studija dopunjuje prikaz otoka Suska i specijalno njegovih stanovnika, koji je izašao u monografiji »Otok Susak« godine 1957. kao naročito izdanje JAZU. Otočani žive u priličnoj izoliranosti od okolnog stanovništva osobito u vezi izabiranja bračnog druga kao i ekonomskom pogledu. Sa svih vidika njima su najbliži mali otočići

Vele i Male Srakane. Odatle dolaze na otok malobrojni došljaci; na tim otocima ima nekoliko Susčana nešto svoje zemlje. Tim trima otocima je zajednička ženska nošnja, koja je jedinstvena za naše Primorje; zajednička je i pojava pjeskovitog tla. Ipak je cijeli otok Susak od pijeska, koji leži na kamenitoj podlozi, međutim na Srakanama dobivamo isti pijesak samo na nekim zaštićenijim predjelima. Na Srakanama smo našli rodoslovne veze sa naseljem Čunski na otoku Lošinju, uz rodbinstvo, koje ih veže na Susak. Stoga nam se čini, da je jedini redoviti, ali ipak rijetko prakticiran nov priliv u susčansku populaciju iz Čunskog i još rijeđe iz Nerezina na otoku Lošinju, ali i tada samo preko Srakana. Stanovništvo obiju Srakana slobodno gledano kao genetska smjesa Susčana i došljaka sa otoka Lošinja. Iz te miješane populacije dovodi se nekoliko novih gena na otok Susak. Imigracija 4,36% u sadašnju osnovnu generaciju ukazuje nam na relativnu izoliranost otočana.

Za općinu Nagasaki u Japanu navodi Schull (1953, p. 82) 2,45% priliva za godinu 1946. i 2,37% za godinu 1947. To nije potpuno odgovarajuća usporedba sa susačkom imigracijom 4,36%, koja je ocijenjena za cjelokupnu generaciju II.; moguće je kod Japanaca još više, naglašena tendenca k izoliranosti. Suprotno prikazuju Dinka Crnci, koje je istraživao Roberts (1956, p. 345) u tom smislu, tipičan eksogaman (Tir, Abuya) način izabiranja vjenčanog druga. Za selo Tir je našao 50% priliva, a za pleme Abuya 35% i 11% bračnih partnera dolazi od drugog plemena kod skupine Ageira. U tom primjeru ne možemo govoriti o izoliranosti plemena Dinka. Za usporedbu navodimo još podatke Laskera (1954) o grupi srednje američkih endogamnih zajednica, koje pokazuju vrlo različit stupanj izolacije. Autor navodi 3,5 do 21% kod različitih istraženih zajednica. Kod tolike raznolikosti dobio je različite ocjene za djelovanje slučajnog miješanja frekvencije gena.

Rodoslovni listovi nosilaca krvne grupe B daju uputu, da je među stanovnicima okolnih predjela Suska više nosilaca B nego na samom Susku i da taj sporadično dolazi među Susčane. U starijim generacijama smo otkrili došljaka sa otoka Unije, drugog s Krka i dalje sa Lošinja. To nam je dokaz, da stanovništvo i u prošlom stoljeću nije živjelo potpuno izolirano. Nažalost ne možemo dati ocjenu miješanja, jer ne možemo iz rodoslovnih podataka ocijeniti točan broj osoba u reprodukcijskoj starosti za starije generacije. Današnja populacija Suska je dosta velika za endogaman način vjenčanja (izbora bračnog partnera), da ne bi bili bračni drugovi rođaci bar do 4 generacije. Kako je bilo s izborom bračnog druga u manjoj zajednici Susčana u prošlosti, veliko je pitanje? Utvrđen prtok gena u genetsku skupnost za cjelokupan susčanski genski sastav nije značajan.

Rodoslovlja nam pokazuju, da su se u prošlim generacijama vjenčali međusobno prvi bratići, čega u današnjoj reproduktivnoj generaciji nismo našli. To nam kaže, da se nisu uklanjala ili nedovoljno ograničavala vjenčanja bližih rođaka.

Ocjenjivali smo, da li su učestalosti brakova među rođacima odraz slučajnog izbora vjenčanog druga, i da li su češće ili rjeđe, nego što to zahtjeva slučaj. Poslužili smo se Wrightovim, Dahlbergovim, Bernsteinovim i t. d. metodama (gledaj citate), ipak originalnih djela tih autora većinom nemamo; morali smo se posluživati drugim djelima naučnika koji te metode upotrebljavaju. Frekvencija cjelokupnog križanja rođaka je u našem primjeru dvaput manja, nego što zahtjeva slučaj. Promatrana vrijednost frekvencije ($1b + 1b10 + 2b$), to jest cjelokupne konsangvinosti, iznosi 8,6% svih brakova. Uspoređujući s podacima, koji su nam pristupačni, Susčani su s tom frekvencom u izvanrednom položaju među Evropljanima. Schull (1953, p. 78) daje pregled takvih podataka, koji se odnose na Njemačku i Austriju od evropskih zemalja, pa osam isto tako opširnih serija iz Japana. Najnižu vrijednost za Evropu nalazimo u jednoj od serija iz Austrije i to 0,99%, i najvišu kod jednog od uzoraka iz Njemačke, koji iznosi isto tako samo 1,52%. Među Japancima su brakovi bližih rođaka najrjeđi u katoličkoj grupi s 1,66% frekvence i najgušći u pokrajini Waifu s 9,2%. S time se susčanska endogamna zajednica s 8,6% cjelokupnog rodbinskog križanja uključuje u najintenzivnije križane japanske subpopulacije. Točniju ocjenu križanja u srodstvu daje nam koeficijent križanja, o kojem ćemo govoriti kasnije.

U sadašnje vrijeme otočani vatreno tvrde, da bračni drugovi nisu rođaci. Čini se, da su moderni utjecaji odgovorni za njihov strah, da bi se vjenčali u rodbini i bojazan, da bi im mogao bilo tko prigovoriti, da to rade. U razgovoru s njima dobije čovjek utisak, da im je bilo prikazano vjenčanje u srodstvu kao težak moralni prijestup, koji ima teške posljedice za potomstvo. S toga je razumljivo, da u sadašnjoj generaciji nismo našli brakova prvih bratića. U daljim rođacima ne vide više srodstva i među njima izabiraju svoje bračne drugove. Na drugoj strani sili ih na to činjenica, da je na otoku ograničen broj ljudi takve starosti, koja je primjerna za brak. Računski test nam je pokazao, da izabiraju bračne partnere među nerodacima i daljim rođacima s jednakom frekvencijom. Obje te skupine vjenčanja sposobnih ljudi su sjedinjenje u uzorak, kojem vlada slučajni izbor, što tangira srodnost odnosno nerodbinstvo.

Stern (1955, pp. 355–7) govori o općenitom opadanju broja srodstvenih brakova. Pridružimo se njegovu mišljenju, gdje raspravlja o uzrocima. Na prvom mjestu navodi veće gibanje stanovništva, koje daje veće mogućnosti u izabiranju bračnog druga. S intenzivnijim prometom se sve više gube izolirane endogamne zajednice. Regionalni, geografski uslovi nisu više tako važni, kao što nisu više sociološke izolacije tako izrazite. Taj pravac se općenito izražava, ma da su sociološke izolacije najviše zavisne od kulturne tradicije, pa društvenog razvitka i sredine, u kojoj određeni izolirani žive. Kao drugi faktor, koji utječe na manji broj brakova među rođacima, jest pojava smanjivanja broja članova obitelji. U zajednici, gdje su uobičajeni brakovi s

mnogo djece, ima svaki pojedinac veći broj bratića i isto tako više striceva i tetki i s time su dane veće mogućnosti za brakove među rođacima. Suprotno očekujemo u društvima sa malim obiteljima rede brakove među rođacima. Ta dva uzročnika - nedostajanje izoliranih zajednica, pa moderne obitelji s malim brojem članova - vode u pravcu vrlo rijetkih vjenčavanja među rođacima; Stern kaže, da će biti frekvencija brakova među bratićima samo 0,1%. Boyd (1953, p. 126) izvještava o istraživanjima Bellove, koja je ocijenila učestalost brakova među bratićima. Od 4053 pacijenta dječje klinike kraj Londona našla je samo 0,271% potomaka pravih bratića. U Japanu je našao Schull 59,8% brakova među bratićima između svih srodstvenih brakova nekatoличke zajednice (Schull, 1953, p. 77) i 14,3% u katoličkoj zajednici. Razlika tih dvaju procenata pokazuje razliku u vjersko-kulturnim utjecajima na odabiranje bračnih drugova u zajednici.

Pitanje slučajnog odabiranja bračnog partnera je sve drugo nego jedinstvena stvar. U ljudskim zajednicama moramo uvijek računati s kulturnim utjecajima, s modnim idealima, s tradicijom i pisanim i nepisanim zakonima i običajima. Ako ubrojimo sve te faktore, ustvari uopće ne možemo govoriti o apsolutno slučajnom izboru bračnog druga. Taj izbor je ograničen različito, po kriterijima u društvima različitog civilizacijskog stupnja, po razlikama u tradiciji skupine, u raznim vjerama i geografskim okolnostima. Samo pomislimo na pr. na ograničenje u našoj civilizaciji, odnosno kulturi. Određeni muškarac ili žena će se vjenčati sa (ženom) ili mužem, koji su u određenoj životnoj dobi. Ženik (ili nevjesta) neka je primjerno inteligentan, zdrav (ili zdrava) i moguće još određenog izgleda (boja, oblik) ili određenog izvora, ne smije biti bliži rođak i t. d. Zapreke mogu isto tako biti i narodnosne, koje nastaju zbog nerazumijevanja, možda doslovno, jer govore različite jezike. Dala bi se još nabrojiti različita ograničenja slučajnog izbora, ako bismo uzimali u obzir običaje i karakteristike svih ljudi.

Slučajni izbor spominjemo u vezi s krvnim grupama, jer mislimo da previše ne griješimo. Dosada još nema izvještaja, koji bi govorio o uvjerljivim vezama među krvnim grupama i vanjskim izgledom čovjeka. Izgled je vjerojatno donekle uslov ograničenja izbora. Mislimo, da u okviru krvnih grupa možemo računati sa slučajnim kombinacijama bračnih drugova. U naše istraživanje smo uključili i pojavljivanje crvene kose, za koje smo između ostalog željeli provjeriti, da li je u vezi s krvnim grupama. Našli smo određenu razliku u distribuciji krvnih grupa serije ljudi sa crvenom komponentom i bez nje. Na drugoj strani je pitanje, da li ima pojavljivanje crvene kose na Suku veću vjenčanu vrijednost od drugih obojenih komponenata. Za to pitanje nismo otkrili kriterije i način, da bismo to saznali. Ako smatramo crvenu kosu za prednost, tada je slučajni izbor u endogamnoj zajednici isto tako u toj stvari tangiran (crvenokosi bi imali prednost pred necrvenokosim). Ma da, kao što je rečeno, nismo provjerili tu pojavu, imamo utisak, da u zajednici ne prevladuje mišljenje, da bi

crvena kosa značila neko opterećenje za čovjeka. To spominjemo s obzirom na to, što u nekim drugim populacijama gledaju na pojavljivanje crvenokosih ljudi s predrasudama, koje su bez sumnje psihološkog izvora, to znači neosnovani razumski ili čak znanstveno.

O slučajnom izboru govorimo također u vezi s vjenčanjima među nerodacima i udaljenim rodacima, koji se vjenčavaju međusobno slučajno, jedni i drugi sa sličnom frekvencom. Za razumijevanje slučaja u gornjem smislu moramo gledati samo u smislu srodstva. Svi drugi faktori, koji utječu na slučaj i u biti ga negiraju, kao što su zdravstveno stanje, starost, izgled osobe, razumljivo su isto tako prisutni.

Koeficijent križanja za najmlađu generaciju moramo gledati kao najnižu ocjenu križanja. U starijim generacijama mogao je izbjeći evidenci određeni broj podataka, koji govore, da je predač sadašnjeg bračnog druga bio križana osoba, da proizlazi iz srodstvenog braka. U svim sličnim primjerima bi se koeficijent križanja povećao i time dignuo križanost za cjelokupnu generaciju.

Za nas su vrlo značajni podaci, koje je sakupio i prikazao Schull (1953, p. 78) za srednje koeficijente križanja. Izračunavani su po Haldanu i Moshinskom i ne znamo točno, da li se daju usporediti s našim koeficijentom, koji je određen po Wrightu. Nemamo naime Haldaneovih i Moshinskijevih djela i zbog toga ne znamo ni za moguće razlike u metodi. Poprečni koeficijent križanja za najmlađu generaciju I. generaciju na Susku je 0,0026. Za Njemačku je određen za jedan od objavljenih uzoraka i iznosi 0,00052; za jednu od serija iz Austrije, za koju je jedino objavljen, iznosi 0,00060. Svim japanskim serijama su određeni poprečni koeficijenti križanja. Kao što je i očekivano, najmanji je u Schullovoj katoličkoj seriji (0,00041), a najveći je pak, kao i cjelokupno križanje među rodacima, za uzorak iz pokrajine Waifu, a to je 0,00456. Susak se najviše približuje japanskom uzorku iz pokrajine Kumamoto, za koji je koeficijent 0,00270. Kod toga ima serija iz Kumanota 6,1% cjelokupnog križanja rodaka, to znači manju frekvenciju srodstvenih brakova nego što je susčanska (8,6). Već sama ta činjenica, taj različiti odnos između frekvencije i koeficijenta kaže nam, da su bračni drugovi – rođaci u Japanu u užoj rodbinskoj vezi nego bračni drugovi – rođaci na Susku. Tamo dižu koeficijent križanja bračni drugovi – prvi bratići, međutim tih na Susku u II. generaciji nismo našli. Ako pridružimo usporedbi još Ramah Navaho Indijance (Spuhler, 1953, p. 308), pa Dinka crnce (Roberts, 1956, p. 336) sa 0,0066 odnosno 0,00153, 0,00096, 0,00049 (za tri grupe Dinka crnaca), možemo ocijeniti položaj otočana Suska u okviru populacije, gdje se sklapaju brakovi među rodacima. Po intenziteti križanja odlikuju se Indijanci i stoje najviše nad svim uspoređivanim uzorcima.

Vjenčanja među rodacima pružaju više mogućnosti, da se kod njihove djece sreću nepoželjni geni, koji se izražavaju izvana (fenotipski) u nepovoljnom obliku i uzrokuju ranu smrt nosilaca ili ga izključuju iz reprodukcije. Takve pojave očekujemo, ako u endogamnoj zajednici takvih recesivnih gena ima. Posljedica takvog stanja je očita. U društvu,

gdje se sklapaju brakovi među rođacima, nepoželjni geni će se brže odijeliti, nego u grupi, gdje nema brakova – rođaka. Zajednica će se genetski očišćavati ili potpuno osloboditi patoloških pojava, pod uslovom, da nisu u njoj mutacije češće nego u drugoj populaciji. Možda je tu ključ, koji objašnjava, zašto na Susku nemamo vidnih nasljednih bolesti, koje laici vrlo često obilježavaju kao degenerativne pojave. Moguće je, da su ih izdvojile već prošle generacije. Nove mutacije su tako rijetke, da se njihovi nosioci ne množe tako brzo, da bi se takva dva vjenčala i imala tangirano dijete (homozigota). Samo jedan mutirani gen, posebno u malobrojnoj izoliranoj zajednici, u velikoj je opasnosti, da ga slučaj isključi. Samo ako daje nosiocu bilo kakvu prednost, ostat će i širiti se. Konačno su za genski sastav male grupe stanovništva skoro nevažne mutacije s frekvencijom jedva 1:1 milij. ili 1:100 hiljada (Lasker, 1954, p. 354).

Na Susku nalazimo priličan broj brakova bez djece. Da li možda kod toga sudjeluje srodnost među bračnim drugovima, pokušali smo to saznati na taj način, da smo zasebno brojili brakove među rođacima i brakove među nerodacima. Među brakovima rođaka našli smo 13,2% sterilnih, među brakovima nerodaka 6,78%. Postotak 13,2 za srodstvene brakove je visoka vrijednost. Moramo objasniti, da smo za ocjenjivanje fertilitnosti odnosno sterilnosti kod srodstvenih i kod nesrodstvenih brakova brojili sve brakove, stoga i takve, gdje su bračni drugovi mladi i još su u reprodukcijskoj fazi. Neki od tih brakova mogli bi se ubuduće pokazati kao sposobni za reprodukciju. Zbog tog načina ocjenjivanja nismo napravili osjetne pogreške, jer je Mikic dobio 12% (isto kao i mi za sve brakove) i ubrajao je samo vjenčane žene, koje su već preživjele klimakterij. Visoka sterilnost u populaciji postoji i potrebno bi bilo još podrobnije istraživanje njenih uzroka.

Povijesni podaci o stanovnicima otoka i vremenu naseljavanja, pa broju i izvoru prvih naseljenika su vrlo skromni. Pojedini stari pisci spominju otok i stanovnike u različito vrijeme, iz čega navodimo, da je naseljen već mnogo vjekova. O ustanoviteljima otočke zajednice nemamo vijesti, po rodbinskim imenima samo zaključujemo, odakle bi mogli doći. Po hrvatskom jeziku i starinskim elementima pribrojam ih po izvoru susjednim otocima, pa cjelini hrvatskog i dalmatinskog primorja. S obzirom na takvu nejasnost naseljavanja i vremena, izvora i broja prvih naseljenika ne možemo misliti, da bi davali ocjene o možda postojanom križanju prvih sušćanskih generacija.

Krvne grupe, uz ABO sistem još drugi krvni faktori posebno Rh i MN mogu poslužiti za ocjenu, s kojim ljudskim skupinama je obrađivana populacija srodna, iz koje proizlazi i od koje se možda nekoć odijelila. U nekim primjerima služe serološki podaci za oslonac povijesnom znanju ili potvrđenim jezičnim srodnostima između plemena i skupina. U drugim primjerima daju nam možda druge upute, koje smanjuju značaj povijesnih izvora. Za Susak nema sumnje, da su stanovnici Južni Slaveni, krvne grupe to ne podupiru, ali isto tako ne

pokazuju neku drugu provenijenciju. Zbog toga smo tražili uzroke za naročitost njihove krvne distribucije u drugim utjecajima.

Serološki podaci, od kojih imamo nažalost samo osnovne krvne grupe, daju nam specijalnu sliku. Endogamija po mnijenju nekih vodi k češćem pojavljivanju O grupe, koja je na Susku stvarno mnogobrojna. Na drugoj strani isto tako slučajni genetski pomak, koji je čest u izoliranim grupama, naročito u malim zajednicama, obično vodi u isti pravac. Ako bi ocjenjivali samo po krvnoj grupi O, teško bismo mogli ocjenjivati utjecaj endogamije na jednoj i genskog pomaka na drugoj strani. U vezi s endogamijom i križanjem u srodstvu govori se o povećanom broju homozigota na račun heterozigota. Taj utjecaj na drugoj strani pokazao bi se kod svojstava, koja su rijetka u populaciji, što stvarno ne možemo tvrditi za krvne grupe. Osobe O krvne grupe su genotipski homozigoti i s obzirom na taj njihov povećani broj mogli bi to pripisivati utjecaju endogamije.

Na otoku je krvna grupa A češća od grupe O. Ocjenom genotipa te grupe pokušali smo provjeriti, da li ustvari možemo govoriti o povećanoj homozigotnosti. Prvu ocjenu smo napravili s pretpostavkom genetske ravnoteže i imali smo na umu frekvencije gena krvne grupe A i O te odredili omjer O do A djece iz brakova $O \times A$. Dobili smo očekivani omjer djece, odnos, koji diktira način nasljeđivanja krvnih grupa. To nam je dalo ujedno uputu, da je broj heterozigota, odnosno homozigota grupe A takav, kao što smo ga ocijenili po frekvenciji gena. Budući da je uzorak $O \times A$ brakova malen i time ocjena genotipa A nesigurna, provjerili smo genotip A još iz drugog, većeg uzorka i sa drugog gledišta. Iz krvnih drupa djece zaključivali smo o genotipu roditelja krvne grupe A i kod toga i zanemarili mogući utjecaj selekcije. Za to smo našli 40 odgovarajućih brakova (gdje smo imali dovoljan broj podataka za krvne grupe djece i dokaz, da je barem jedan od roditelja grupe A). Drugi kriterij i drugi uzorak dao nam je jednak omjer homozigota i heterozigota nosilaca grupe A. Iz toga možemo samo zaključiti, da je omjer homozigota prema heterozigotima A u populaciji jednak, kao što ga očekujemo po frekvenciji gena. Ta stvar govori s obzirom na krvne grupe protiv promjene distribucije gena u populaciji zbog endogamije i križanja u rodbini. U našem primjeru je utjecaj nevažan ili nedovoljno jasan, da bi ga stvarno uzimali na um. Bilo bi dobro, da bismo tu pogledali položaj Susćana s obzirom na krvne grupe u svjetskom mjerilu. Neel, 1954 (strana 233) objavljuje tabelu frekvencija krvnih grupa za tipične svjetske populacije, koja je sastavljena po Boydovim podacima. Populacije su grupirane po učestalosti odnosno rijetkosti A i B u skupini. U prvu skupinu spadaju tri populacije američkih Indijanaca, kod kojih dobijemo malo A i gotovo su bez B. U ovu skupinu ne možemo ubrojiti Susćane. U skupini sa umjerenim brojem A i bez B su opet Indijanci (Navaho). A treća i četvrta skupina zahvata u prvom primjeru plemena s velikim brojem krvne grupe A i malo B, u drugom primjeru su skupine s još

Tabela XI.
Usporedba distribucije krvnih grupa na Susku i nekih populacija,
koje su im slične.
Mnogo A, malo B

Ljudstvo	Pokrajina ili kraj	N	O	A	B	AB	p	q	r
Amer.Indijanci (Blackfoot)	Montana	115	23,5	76,5	—	—	0,515	—	0,485
Australci	Zap. Aust. San Sebastian	243	48,1	51,9	—	—	0,306	—	0,694
Baski	Havaji	91	57,2	41,7	1,1	—	0,239	0,008	0,756
Polinezijci	Cape Farewell	413	36,5	60,8	2,2	0,5	0,382	0,018	0,604
Eskimi	Queensland	448	41,1	53,8	3,5	1,4	0,333	0,027	0,642
Australci		447	58,6	37,8	3,6	—	0,216	0,023	0,766
Susak		669	46,3	50,4	2,5	0,7	0,302	0,016	0,671

Vrlo mnogo A, nešto B

Zap. Georgijci	Tiflis	707	59,1	34,4	6,1	0,4	0,198	0,038	0,769
Englezi	London	422	47,9	42,4	8,3	1,4	0,250	0,050	0,692
Belgijci	Liège	3500	46,7	41,9	8,3	3,1	0,257	0,058	0,684
Švedani	Stockholm	633	37,9	46,1	9,5	6,5	0,301	0,073	0,616
Islandani	Island	800	55,7	32,1	9,6	2,6	0,190	0,062	0,747
Danci	København	1261	40,7	45,3	10,5	3,5	0,290	0,078	0,638
Armenci	Turska	330	27,3	53,9	12,7	6,1	0,379	0,110	0,523
Laponci	Finska	94	33,0	52,1	12,8	2,1	0,323	0,078	0,574
Melanezijci	N. Gvineja	500	37,6	44,4	13,2	4,8	0,293	0,099	0,613
Nijemci	Berlin	39174	36,5	42,5	14,5	6,5	0,285	0,110	0,604

većim procentom A i nešto B. Tim dvjema skupinama možemo priključiti i Susčane.

Fenotipska distribucija je izražena u postocima. Genske frekvencije prikazane su u neposrednim frekvencijama, kao obično.

Uz spomenute i dvije prikazane skupine populacija (Tab. XI.) daje Neel još prikaz zadnje grupe; populacija s velikom frekvencijom obiju ubrojanih krvnih grupa (A i B). Te populacije ne ćemo opet navoditi, jer se njihova distribucija krvnih grupa tipično razlikuje od susčanske.

Sličnost Susčana s populacijama iz tabele XI. je uglavnom slučajna. Za mnoge navedene skupine pretpostavljamo, da se njihova distribucija formirala u izolaciji, gdje su djelovali slični uvjeti kao na Susku. Za Engleze, Belgijce, Švedane i Nijemce iz tabele XI. mislimo, da se njihova genska frekvencija razlikuje od jugoslavenske; sličnost sa Suskom je odraz promijenjenog stanja na Susku, konvergentnost, koja je slučajno nastala. Ta sličnost pokazuje etničku ili biološku srodnost između Susčana i serija iz tabele XI.

Uzrok posebne distribucije krvnih grupa na Susku možemo vidjeti još u ocjeni slučajnih mikroevolucijskih promjena takozvanog genetskog pomaka, koji može biti značajan za današnju susačku zajednicu. Za davnu, manju populaciju otoka pretpostavljamo, da je bio zadnji uzročnik još značajniji. Zanimljivo je, da su autori članka »Genetic Drift in a Religious Isolate« (Glass, 1952) došli do istog zaključka kao mi na Susku, naime, da se grupa B izgubila u izoliranoj populaciji, da se u današnje vrijeme ponovno uvodi u populaciju s rijetkim došljacima.

Tamo gdje pratimo i istražujemo križanje u rodbini, obično je endogamna zajednica, koja živi u izolaciji. Poznajemo više vrsta izolacija. U prvo vrijeme ta riječ je obilježavala ljude, koji žive na otoku, i samo ti su bili izolirani. Sada se izraz upotrebljava u širem smislu. Izolirana grupa može živjeti u zatvorenoj gorskoj dolini i stanovništvo nema užeg kontakta sa susjednim življem. Izolirane može dijeliti samo velika daljina od susjednog stanovništva. Svi ti ljudi su geografski ili regionalno izolirani. Isto tako poznajemo ekonomski izolirane grupe, koje su pomiješane i žive na istom području, ali njihova ekonomska struktura se razlikuje i brakovi se sklapaju samo u opsegu pojedine grupe. Dalje može biti vjera uzrok izolacije dviju ili više grupa, koje se ne miješaju međusobno. Zapreka je ponegdje isto tako drugi rasni element; brakovi se sklapaju samo ili pretežno među pripadnicima istih tipova. Više takvih načina izolacije se ponegdje isprepleće i moramo ih uzimati na um, kada istražujemo izolirane zajednice.

Sušćani su izolirani na otoku; u ekonomskom pogledu se donekle razlikuju od stanovništva drugih otoka na Jadranu i obali (vidi »Otok Susak«, 1957). Danas vidne specijalnosti u morfološkim pojavama i distribuciji krvnih grupa nastale su u izolaciji. Geografska izolacija obično daje druge uslove za djelovanje selekcije, isto tako kao što za ekonomske razlike predviđamo, da će dati drugu bazu djelovanja prirodne selekcije. S time nam različiti selektivni utjecaji zametu posljedice endogamije i križanja u rodbini. Razlike među izoliranima i osnovnom populacijom, iz koje izolirani proizlaze, mogu biti posljedica razlika u djelovanju selekcije, a ne posljedica endogamije i sklapanje brakova među rođacima. Ako pratimo zadnje dvije pojave, ne bismo smjeli istraživati geografski izolirane, ali bi morali uzimati na um selekciju u izolaciji i promjene u pojavljivanju mutacija.

U malobrojnim podacima omjera O do A potomaka iz braka $O \times A$ nismo otkrili djelovanje selekcije. Manji broj A sinova majki A kao kćerki A od majki A treba pripisati specijalnim uvjetima. Mogao bi nam bilo tko zamjeriti, da je 40 A majki, koje imaju 53 A djece, premalen broj, da bi mogao isključiti pogrešan prikaz zbog premalenog uzorka. Na drugoj strani daje uzorak sličnog opsega O majki i njihov broj O djece isti omjer spolova, kao što ga imamo za cjelokupan broj osoba najmlađe generacije. Rezultat Sanghviya (Neel, 1954) potkrepljuje naša otkrića, da imaju majke A više kćerki A nego sinova iste

krvne grupe. Pojava je nesumnjivo značajna i trebalo bi je potanko istražiti.

Na Susku je 14% ljudi, koji su crvenokosi ili pokazuju vidne znakove, koji su u vezi sa pojavom crvene kose. To je najviši postotak, koji poznajemo kao uzorke pripadnika Južnih Slavena. Kod uspoređivanja distribucija krvnih grupa ljudi s crvenom komponentom i ljudi bez vidnih znakova za pojavljivanje crvene kose nismo mogli statistički sa sigurnošću potvrditi značajnost razlike. Iznenađuje nas kod distribucije »crvenokosih ljudi« ipak činjenica, da broj krvne grupe O nadmašuje broj iz A grupe, što je suprotno svim ostalim uzorcima razdijelili mi seriju po bilo kakvim kriterijima. Za pojavljivanje crvene kose općenito vlada mišljenje, da se nasljeđuje kao recesivno svojstvo. S obzirom na to, i u vezi s čestim pojavljivanjem među Sušćanima, morali bismo gledati u toj pojavi djelovanje endogamije i križanog roda u pravcu češćeg pojavljivanja homozigota, kao što bi bilo u populaciji neograničenog izbora partnera.

Ako bi križanje u srodstvu ubrzalo pojavljivanje crvenokosih ljudi, trebalo bi biti više crvenokosih potomaka srodstvenih brakova u odnosu prema potomcima iz nesrodstvenih brakova. Omjer cjelokupne I. generacije potomaka srodstvenih brakova je 1 : 4,46; omjer između crvenokosih, potomaka srodstvenih brakova, i crvenokosih, potomaka nesrodstvenih brakova, jest 1 : 3,95. Omjeri se međusobno malo razlikuju, naznačen je samo pravac, da ima nešto više crvenokosih potomaka iz srodstvenih brakova nego u seriji bez uzimanja u obzir crvene komponente. Obilježena veza pojavljivanja crvenokosih ljudi i srodnosti među roditeljima nosilaca još nam ne može biti dokaz veze među pojavljivanjem crvenokosih ljudi i križanjem u srodstvu. Mislimo, da je za često pojavljivanje crvenokosih ljudi na Susku mjerodavnija endogamija. Aleli, koji sastavljaju genetske uslove za pojavu crvene kose, nesumnjivo su vrlo rašireni u populaciji. Za susretanje odgovarajućeg broja određenih alela često su dani uslovi, kad se vjenčavaju članovi sušćanske zajednice (nije potrebno, da budu rodaci). U dosadašnjem radu nismo pratili naslijeđa za pojavljivanje crvenokosih ljudi; morali bismo nabaviti točnije podatke po obiteljima.

Godine 1929. bila je izdana studija izolirane zajednice s otoka Pitcairn (Shapiro, 1929). Autor je istraživao populaciju s gledišta kulturnog i fizičkog antropologa. U poglavlju kvantitativnih i kvalitativnih mjerenja nisu uključena serološka istraživanja. Zbog toga nemamo usporednih podataka te izvanredno interesantne populacije. Rasprava prati uglavnom posljedice miješanja dviju donekle različitih ljudskih grupa (bijelaca iz Evrope i polinezijaca). Na strani 49. je poglavlje o boji kose, u kojem nas autor upozorava, da je našao 13,4% muškaraca i 15,15% žena s crveno-smeđom kosom. To znači, da je u toj populaciji pojavljivanje komponenata za crvenu kosu često. Nije nam jasno, da li je autor dobio nekog pravog crvenokosog čovjeka. Prema tom izvještaju najbolje nam odgovara objašnjenje, da su evropski bijelci donijeli genetske osnove za crvenu kosu, koje prisutnost

tahitskih tamnih komponenata sakriva, i donekle prevladuje, tako da se ne iskazuje u obliku prave crvene kose.

Naša studija nam otvara neka pitanja, koja zahtijevaju daljna istraživanja. Opet spominjemo pokazanu vezu između sterilnosti i sklapanja brakova među rodacima, pa neočekivani omjer spolova djece A majki krvne A grupe. Studija nas je uvjerila, da moramo posljedice endogamije i križanja među rođacima istraživati na svojstvima, koja su rijetka u populaciji.

ZAKJUČCI

U endogamnoj populaciji otoka Suska na sjevernom Jadranu našli smo također srodstvene brakove.

1. U novije vreme izbjegavaju vjenčanja među prvim bratićima.
2. Bliži rođaci (do drugih bratića 2b) vjenčavaju se dvaput rjeđe, nego što zahtijeva slučaj.
3. Dalji rođaci vjenčavaju se tako često, kao što zahtijeva slučaj.
4. Najviši koeficijent križanja za srodstveni brak je 0,0312, što su 1 b10 i najmanji 0,0020, koji su 3 b10.
5. Našli smo veliki broj sterilnih brakova; među srodstvenim ima ih 13,2%.
6. Najveći udio poprečnom koeficijentu križanja daju drugi bratići.
7. Poprečni koeficijent za sve križane osobe je 0,0141, a za cjelokupnu najmlađu generaciju 0,0026.
8. U populaciji otoka Suska je 14% ljudi nosilaca crvene komponente.
9. Nema očite veze između pojavljivanja crvenokosih ljudi i križanja.
10. Crvenokosi ljudi su pripadnici krvne grupe O i A. Među njima nema nosilaca gena za B. Ima više grupa O nego A.
11. Pojavljivanje crvenokosih ljudi nije jače vezano na jedan ili drugi spol.
- Distribucija krvnih grupa na otoku Susku nije slična ni jednoj od upoređivanih serija,* bez obzira da li je ta etnički srodna ili nesrodna sa Sušćanima. Specifičnost te distribucije na otoku su:
12. Samo 0,016 frekvencija gena za B ili 2,54% nosilaca grupe B i 0,75% nosilaca AB.
13. Velika je frekvencija gena za O, koja iznosi 0,671.
14. Po ocjeni djelovanja slučajnog genetskog pomaka moramo računati na značajne utjecaje, koje ima sada i koje je vjerojatno još u prošlosti imao spomenuti faktor na genski sastav populacije. Posebna distribucija krvnih grupa može biti rezultanta genetskog pomaka $N \times m = 18,005$ (po Wrightu).

* Upoređivali smo osim navedenih još mnoge druge serije. Gledaj tabelu XI. i odgovarajuću literaturu.

15. Nismo našli dokaze za promjene u distribuciji zbog endogamije i križanja u srodstvu.

16. Među sada živim generacijama nema vidne razlike u distribuciji. Isto tako razliku u distribuciji među ženskom i muškom djecom nismo mogli statistički potvrditi kao specifičnu.

17. Priliv u sadašnju II. generaciju iznosi 4,36%.

18. U malobrojnim podacima bračnih drugova krvne grupe O i A i omjeru O i A djece iz tih brakova nismo zapazili djelovanje selekcije.

19. Opazili smo, da imaju A majke približno dva puta više kćerki A, nego O majke kćerki O, oboje u usporedbi sa sinovima A odnosno sinovima O.

ZAHVALE

Najljepše se zahvaljujemo JAZU u Zagrebu i Institutu za antropologiju u Ljubljani, koji su financijski omogućili, da su se mogli sakupiti podaci na otoku Susku. Poticaj, da bi se na terenu sakupili podaci za rodoslovlja, dao je prof. Škerlj i njegovo vodstvo je omogućilo koordiniran i plodan rad ekipe. Bez njegove agilnosti i njegova razumijevanja za istraživani rad, ne bi bilo te studije. U istraživanju srodstvenih veza bila je nenadoknadiva gospođa Ružena Škerlj. Njena poštivost i ustrajnost mnogo je pridonijela, da smo dobili podatke upravo za sve obitelji na otoku. Sve zalaganje ekipe bilo bi nedovoljno bez informatork Marije Picinić-Incipove. Zapisivali smo njeno poznavanje rodbinskih veza živog stanovništva i identificiranje pojedinaca. Njeno pamćenje kućnih brojeva združeno s njenom marljivošću bio je glavni izvor za osnovne podatke. Kao pomoćnicu za podatke o starijim generacijama dovela je Barbaru Picinić. Njena zasluga je, da smo dobili podatke srodstvenih veza od IV. generacije unazad do VI. ili VII. Dužni smo isto tako zahvaliti se ostalim članovima ekipe, koji su svaki na svoj način pridonijeli, da je bio izvršen potreban posao. Nabrojili bismo njihova imena: Mladen Porekar, Mateja Plavšak, Lea Kralj-Čerček, Duško Davidović, Magda Dolgan i Greta Kristan. Za nacrt sakupljanja seroloških podataka pokazala je izvanredno razumijevanje vođa Zavoda za transfuziju krvi NR Slovenije dr. Sonja Sovdatova te je dala na raspolaganje medicinsku sestru Zdenku Peternel za tehnički dio određivanja krvnih grupa. Zahvaljujemo se obadvjema, jer su nam omogućile upoznati krvne grupe otoka.

LITERATURA

- Bianco, I., R. Ceppellini, E. Silvestroni and M. Siniscaldo, 1954, Data for the Study of Linkage in Man. Microcythaemia and the Lewis-secretor Characters. *Ann. Gen.* 19/2: 81-89.
- British Association, Ed., 1956, Blood Groups and Anthropology. Reprint from *Advanc. Sci., London*, 51: 191-204.

- Bryce, L. M. R. Jakobowicz, N. McArthur, L. S. Penrose, 1950, Blood-Group Frequencies in a Mother and Infant Sample of the Australian Population. *Ann. Eugen.*, 15/3:271-275.
- Bonier, G., 1955, Teaching Inbreeding, *J. Hered.*, 46/3:105-108.
- Boyd, W. C., 1952, The Contributions of Genetics to Anthropology. Ex Kroeber (ED), *Anthropology Today*: 488-506, Chicago.
- Boyd, W. C., 1953, *Genetics and the Races of Man*, Boston.
- Boyd, W. C., 1954, Gene Frequencies in Anthropology. *Amer. J. Phys. Anthrop.*, n. s. 12: 241-251 (Philadelphia).
- Boyd, W. C., 1955, Detection of Selective Advantages of the Heterozygotes in Man. *Amer. J. Phys. Anthrop.*, 13/1:37-52.
- Buettner-Janusch, J., 1957, The Distribution of ABO Blood Groups in a Sample of Hospital Patients Receiving Blood Transfusions. *Amer. J. Phys. Anthrop.*, 15/ 3:341-356.
- Cohen, H. B. and B. Glass, 1956, The ABO Blood Groups and the Sex Ratio. *Hum. Biol.* 28/1:20-42.
- Cook, R. C. 1955, Detection of Carriers of Recessive Genes. *J. Hered.*, 46/4:161-166.
- Dahlberg, G. 1957, *Mathematical Methods for Population Genetics*. Basle (Switzerland), New York.
- Dixon, W. J., 1951, *Introduction to Statistical Analysis*. New York, Toronto, London.
- Dodson, E. O., 1956, *Genetics, the Modern Science of Heredity*. Philadelphia i London.
- Dolinar-Osole, Z., 1957, Prilog poznavanju genealogije. *Otok Susak*: 459-466, Zagreb (JAZU).
- Dolinar-Osole, Z., 1958, The Blood Groups of the Susak Islanders. Ms.
- Dunn, L. C. et St. P., 1957, The Jewish Community of Rome. *Scient. Amer.* 196/3: 118-128.
- Gates, R. R. 1946, *Human Genetics*. New York.
- Glass, B., 1943, *Genes and the Man*. New York.
- Glass, B., M. Sacks, E. Jahn, C. Hess, 1952, Genetic Drift in a Religious Isolate. *Amer. Nat.*, 86/828:145-159.
- Glass, B., 1956, On the Evidence of Random Genetic Drift in Human Populations. *Amer. J. Phys. Anthrop.*, n. s. 14/4:541-555.
- Goldschmidt, R. B., 1952, *Understanding Heredity*. New York, London.
- Harley, D., 1944, *Medico-Legal Blood Group Determination*. London.
- Hirszfeld, L., 1934, *Grupy Krwi*. Warszawa.
- Huesch, W., 1956, Zur Frage des sero-anthropologischen Verwandtschaftsverhältnisses von Populationen (1954). *Bull. Schweiz. Ges. Anthropol. Ethnol.* 1955/56, 32:55-73.
- Huxley, J., 1948, *Evolution, the Modern Synthesis*. London.
- Kalić, D. Ž. i D. Kostić, 1934, Duševna oboljenja u odnosu prema krvnim grupama i podgrupama. *Glasnik CHZ* (Beograd), 17/4.
- Kalić, Ž. i D. Kostić, 1935, Krvne grupe i podgrupe kod gluvonemih. *Glasnik CHZ*, (Beograd), 18/2.
- Kalić, Z., B. Kosanović, D. Kostić, 1936, Povodom slučaja transfuzije inkompatibilne krvne grupe bez ikakvih štetnih posledica. *Srpski Arhiv za celokupno lekarstvo*, 38/2.
- Kalums, H., 1958, *Variation and Heredity*. London.
- Kelus, A., S. Dubiski i R. Szuszkowski, 1953, *Badania nad czestoscia grup krwi ze szczegolnym uwazglednieniem Polski*, Wroclaw.
- Kraus, B. S. and Ch. B. White, 1956, Micro-evolution in a Human Population. A Study of Social Endogamy and Blood Type Distributions among the Western Apache. *Amer. Anthropologist*. 58/6:1017-1043.
- Kulčar, Z. 1952, *Transfuzija krvi*. (Medicinska knjiga) Beograd-Zagreb.
- Lasker, G. W. 1954, Human Evolution in Contemporary Communities. *Southwestern J. Anthrop.*, 10/4:358-365.
- Leach, M. A., 1951, The Structural Implications of Matrilateral Cross-Cousin Marriage. *J. Roy. Anthropol. Instit.* 81/1-II:(23-55).

- Levine, Ph. 1958, The Influence of the ABO System on Rh Hemolytic Disease. *Hum. Biol.*, 30/1:14-28.
- Mair, L. P., 1951, Marriage and Family in the Dedza District of Nyasaland. *J. Roy. Anthropol. Inst.* 81/I-II:103-119.
- Manuila, Al., 1956, Distribution of ABO Genes in Eastern Europe. *Amer. J. Phys. Anthropol.* 14/4:577-588.
- Medarić, J., 1957, Kretanje stanovništva i naselja. *Otok Susak*. (Mijo Mirković, ur.) 139-148, JAZU, Zagreb.
- Mikić, F., 1957, Prirodno kretanje stanovništva 1901-1953. *Otok Susak*, 149-187, JAZU, Zagreb.
- Mohr, J., 1953, A Study of Linkage in Man. *Opera ex Domo Biol. Hered. Hum*, 33, København.
- Montagu, A., 1951, *An Introduction to Physical Anthropology*. Springfield, 111.
- Moody, P. A. 1953, *Introduction to Evolution*, New York.
- Morganti, G. et A. Cresseri, 1951, Distribution des Groupes Sanguins en Italie. *Rap. et Com. du IV^e Congres International de Transfusion Sanguine*, Lisbonne.
- Mourant, A. E. 1954, *The Distribution of the Human Blood Groups*, Oxford.
- Neel, J. V. and W. J. Schull, 1954, *Human Heredity*, Un. of Chicago Press.
- Neel, J. V. 1958, The Study of Natural Selection in Primitive and Civilized Human Populations. *Hum. Biol.* 30/1:43-72.
- Penrose, L. S. ED. 1953, *Human Biochemical Genetics*, *Advnc. Sci. London*, 10, 56-64.
- Penrose, L. S. 1954, Short and Long Term Influences of Various Factors on the Frequency of Genes which affect the Characteristics of Population. (Ref. 9 strani, ms.), *World Population Conference*, Rome.
- Penrose, L. S., 1954, Quelques Principes sur la Frequence des Genes et sa Stabilité dans les Populations Humaines. *J. Genet. Hum.* 3:159-165.
- Penrose, L. S., 1955, *Heredity and Environment in Human Affairs*, London.
- Penrose, L. S., 1955, Evidence of Heterosis in Man. *Proceed. R. Society, B.* 144: 203-213.
- Riley, H. P., 1949, *Genetics and Cytogenetics*, New York, London.
- Roberts, J. A. F., 1955, Anthropological Aspects of Blood Group Studies in Britain. *Man.* 55:130.
- Roberts, D. F., 1956, A Demographic Study of a Dinka Village. *Hum. Biol.* 28/3:323-349.
- Sauter, M. R., 1952, *Les races de l'Europe*, Paris.
- Schlaginhaufen, O., 1945, Rothaarigkeit bei der schweizerischen Bevölkerung. *Bull. Schweiz. G. Anthr. Ethnol.* 21, Jahrgang 1944/45: (sep. 5 strani).
- Schull, W., 1953, The Effect of Christianity on Consanguinity in Nagasaki. *Amer. Anthropologist.* 55/1:74-88.
- Shapiro, H. L., 1929, *Descendants of the Mutineers of the Bounty*, Nem. B. P. Biskop, Museum, XI/1, Honolulu, Hawaii.
- Simmons, R. T. J. J. Graydon, N. M. Semple and D. R. Swindler, 1956, A Blood Group Genetical Survey in West Nakanai, New Britain. *Amer. J. Phys. Anthropol.* n. c. 14/2:275-286.
- Simmons, R. T. and J. J. Graydon, 1957, A Blood Group Genetical Survey in Eastern and Central Polynesians. *Amer. J. Phys. Anthropol.* n. s., 15/3.
- Siniscalco, M. and C. A. B. Smith, 1954, A Comparison of the Results of Various Methods of Detecting Human Linkage, Applied to Microcythemia (Thalassemia Minor) and Different Blood Groups. *Caryologia*, Vol. suppl.
- Siniscalco, M., 1955, Il problema della scoperta e della stima della concatenazione genica nell'uomo. (sep. 15 strani), Convegno di genetica, Anno 25°. Supp.° «La Ricerca Scientifica».
- Snedecor, G. W., 1946, *Statistical Methods*, Ames, Iowa.
- Snyder, L. H. and P. R. David, 1957, *The Principles of Heredity*. Boston.
- Spuhler, J. N. and C. Kluckhohn, 1953, Inbreeding Coefficients of the Ramah Navaho Population. *Hum. Biol.*, 25/4 295-317.

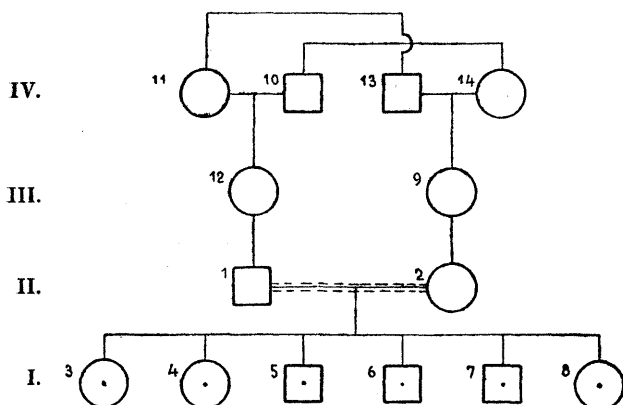
- Spuhler, J. N., 1954, Some Problems in the Study of Quantitative Inheritance in Man. *Amer. J. Hum. Genetics*, 6/1:130-139.
- Stern, C., 1955, *Principles of Human Genetics*. San Francisco. California.
- Sutter, J. et M. L. Tabach, 1955, L' Evolution des Isolats de Deux Départements Français : Loir-et-Cher, Finistère. *Population*, 10/4:645-674.
- Škerlj, B., 1931, Beiträge zur Anthropologie der Slowenen. *Anthrop. Anzeiger*, 8/1,2:126-143.
- Škerlj, B., F. Mikić, Z. Dolinar, 1957, Prosječni odrasli Suščani, *Otok Susak*, : 443-455, Zagreb (JAZU).
- Vigorelli, L.-M. Chierichetti-A. Maltarello-G. Morganti-S. Barbaini, 1953, Distribuzione dei gruppi sanguigni nella popolazione di Busto Arsizio e dintorni. *Riv. Ist. Sieroterapico Ital.*, 28/5, (sep. 2 str.).
- Waddington, C. H., 1957, *The Strategy of the Genes*, London.
- Wiener, A. S., 1946, *Blood Groups and Transfusion*. Springfield, 111.

*Iz Instituta za antropologiju
Sveučilišta u Ljubljani*

Primljeno na sjednici Odjela za medicinske nauke od 28. XII 1959.

Opće napomene za priloge

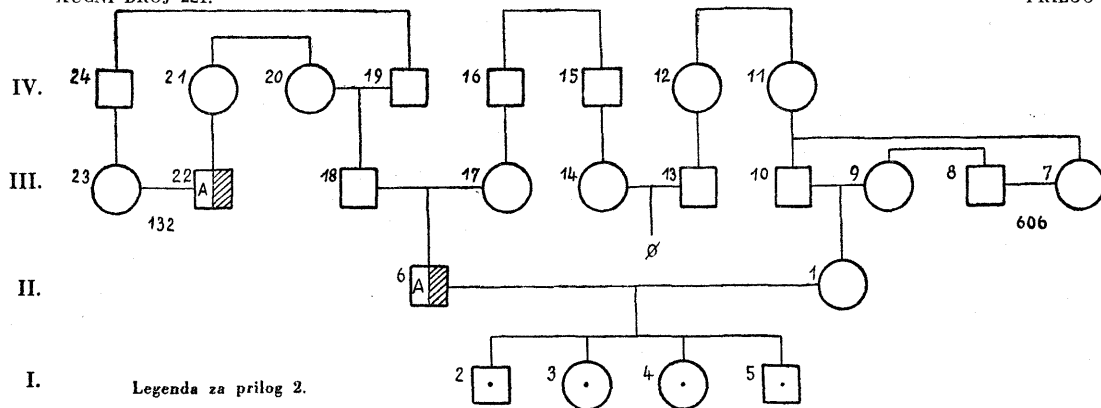
Za žene je upotrebljavano uvijek djevojačko prezime. Osobe, koje dobijamo i u drugim rodoslovljima, imaju navedeno uz ime i svoj tamošnji redni broj; nazivnici su brojke rodoslovlja ili kućnih brojeva, gdje je osoba prikazana u istoj ili drugoj rodbinskoj vezi. Točka u simbolu znači, da je osoba nevjenčana i bez potomaka. U simbol za nevjenčanu majku ne upisujemo točke. Iseljene osobe imaju osjenčeni desni dio simbola; »A« u praznoj polovici znaka znači Amerika. S vodoravnom crtom između simbola za muškarce i simbola za žene označena je njihova bračna veza. Braća i sestre vezani su sa vodoravnom crtom iznad simbola; od te zajedničke vodoravne linije idu okomite veze do pojedinog brata ili sestre. Vertikale povezuju pretke i potomke. Broj ispod simbola ili bračne veze znači rodoslovlje, u kojem ćemo naći potomke te osobe ili braka. Osobu, koja je umrla, označili smo s malom vodoravnom crticom iznad simbola. Za starije generacije nemamo tačnih podataka, tko je živ i tko je već umro, zbog toga smo kod tih ispuštali označivanje. Dodatna ispresijecana crta među bračnim drugovima znači srodstvo.



Legenda za prilog 1.

- | | |
|---------------------------------|-------------------------------|
| 1. Salvator Picinić, 1/147; 4/8 | 8. Marija |
| 2. Jelena Tarabokja 2/147 | 9. Jelena Tar., 1/382; 9/147 |
| 3. Dinka | 10. Dinko Tar., 18/147; 8/8 |
| 4. Jelena | 11. Simunica Tar., 9/8 |
| 5. Anton | 12. Dinka Tar., 1/6; 13/147 |
| 6. Salvator | 13. Nikola Tar., 17/147; 33/8 |
| 7. Ivan | 14. Jelena Tar., 16/147 |

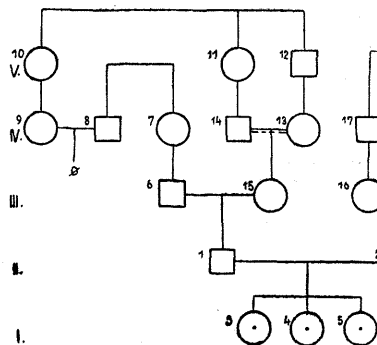
To je primjer dvostrukog srodstva između domaćina (1) i domaćice (2).
Jelena i Salvator su dvostruki drugi bratći.



1. Marija Picinić, 1/221; 8/517
2. Anton
3. Irma
4. Franica
5. Ludvik
6. Nikola Matešić, 6/221; 8/75
7. Marija Pic., 6/517; 2/606
8. Martin Busanić, 1/606; 22/621
9. Katica Bus., 23/621. 2/517
10. Nikola Pic., 1/517
11. Nikolina Mat., 15/517
12. Ana Mat., 17/517; 12/220

13. Marko Pic., 1/220
14. Antica Mirković, 2/220
15. Dinko Mirk., 17/533; 3/220
16. Toni Mirk., 14/533
17. Franica Mirk., 34/533; 2/75
18. Anton Mat., 1/75
19. Nikola Mat., 23/132; 12/75
20. Marija Pic., 22/132; 13/75
21. Vida Pic., 11/132; 27/75
22. Mate Pic., 9/132
23. Dinka Mat., 1/132
24. Dinko Mat., 12/132

Primjer nesrodstvenog braka. Preci domaćina i domaćice vode do drugih rodoslovlja (132, 220, 606), u čemu se ističe velika rasprostranjenost svojbinskih veza među obiteljima na otoku.

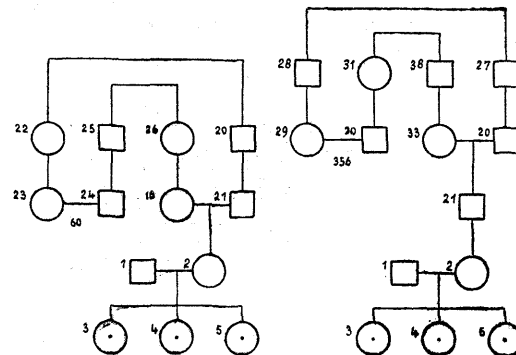


Legenda za prilog 3.

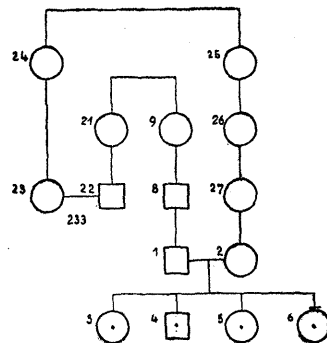
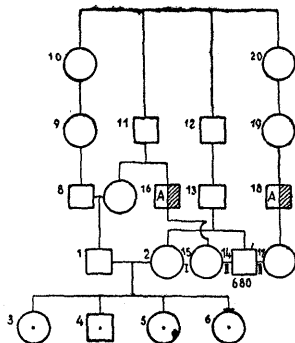
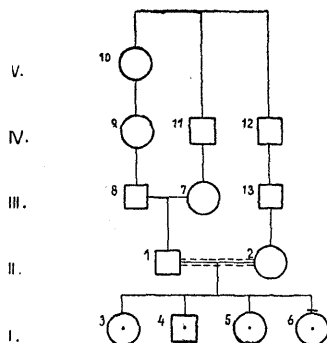
1. Dinko Busanić, 1/439
2. Antica Picinić, 2/439; 17/28
3. Marija
4. Antica
5. Dinka
6. Dinko Bus., 12/439
7. Jelena Matesić, 24/439; 12/538
8. Ivan Mat., 10/538; 6/444_{II}
9. Antica Tarabokja 4/444_{II}
10. Anica Pic., 30/284; 8/444_{II}; 33/46
11. Mateja Pic., 22/284

12. Ivan Pic., 10/284; 32/46
13. Antica Pic., 8/284
14. Franjo Skrivanić, 7/284
15. Marija Skr., 13/439; 13/284
16. Marija Mirković, 4/28; 3/193
17. Nikola Mirk., 18/193; 13/138
18. Mate Mirk., 17/138; 11/534
19. Tonina Pic., 18/163_I; 10/534
20. Božo Pic., 17/163_I; 22/28
21. Božo Pic., 3/28,
22. Marija Pic., 23/163_I; 20/60

23. Ana Bus., 2/60
24. Anton Pic., 24/193_I; 1/60
25. Toni Pic., 20/193
26. Antica Pic., 19/193
27. Dinko Pic., 22/163_I; 39/362_{II}
28. Luka Pic., 43/362_{II}; 19/356
29. Dinka Pic., 11/356
30. Luka Pic., 8/356
31. Katarina Pic., 29/356; 30/506
32. Anton Pic., 24/28; 28/506
33. Dinka Pic., 21/28



Primjer nesrodstvenog braka. Na rodoslovlju je prikazan također srodstveni brak među osobama 13 i 14, koji su djed i baka domaćina po ženskoj liniji. Bračni drugovi bili su prvi bratći. Domaćinovi preci vode nas do svojbinstva s rodoslovljem 444_{II} (9 i 8); domaćićini preci do svojbinstva s rodoslovljem 534. Zbog tehničkih razloga bilo je potrebno prikazati svaki put s posebnim prikazom svojbinstva domaćićinih predaka s rodoslovljem 356 i 60.



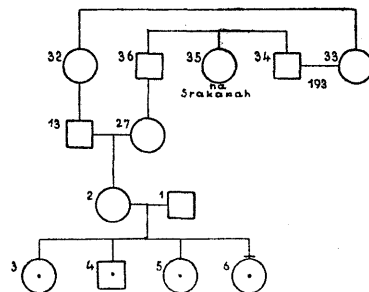
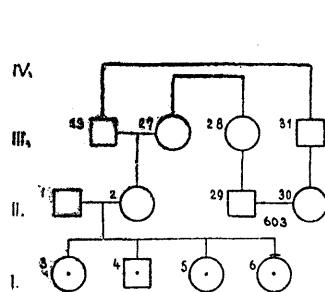
Legenda za prilog 4.

1. Dinko Tarabokja, 1/553; 10/172
2. Dinka Picinić, 2/553; 7/641
3. Jakomina
4. Martin
5. Marija
6. Kristina
7. Jakomina Pic., 7/553; 15/498
8. Martin Tar., 6/553
9. Katarina Busanić, 8/553; 22/533
10. Dinka Pic., 36/533; 23/498
11. Mate Pic., 18/498
12. Dinko Pic., 4/641; 21/498; 28/193_I
13. Martin Pic., 1/641; 20/603

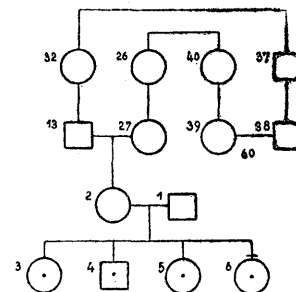
14. Dinko Pic., 5/641; 1/680
15. Ivana Pic., 21/680
16. Anton Pic., 16/498; 14/680
17. Ana Baričević (njen stari otac tudinae), 7/680
18. Mate Barič, (njegov otac tudinae), 7/680
19. Ana Tar., 10/680
20. Mateja Pic., 22/498; 8/680; 26/533
21. Dinka Bus., 23/533; 32/233
22. Mate Morin, 10/233
23. Antica Filipas, 11/233
24. Marija Pic., 31/270; 33/233
25. Nikolina Pic., 21/163_I; 40/362_{II}; 30/270
26. Tonina Pic., 10/534; 18/163_I

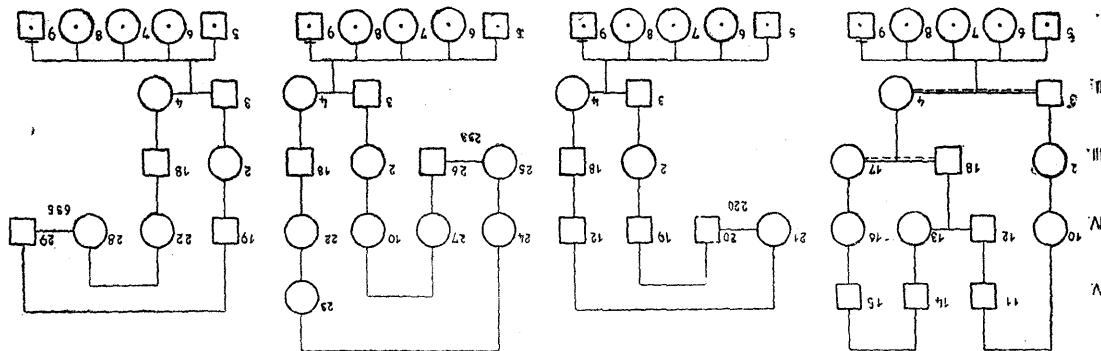
27. Kristina Mirković, 2/641; 8/534
28. Mateja Mirk., 7/534; 12/603
30. Dinka Pic., 2/603
31. Dinko Pic., 17/603
32. Dinka Pic., 3/641; 22/193_I
33. Antica Pic., 19/193
34. Nikola Mirk., 18/193; 13/138
35. Mateja Mirk., 39/193; 21/138
36. Mate Mirk., 17/138; 11/534
37. Toni Pic., 20/193_I
38. Anton Pic., 24/193_I; 1/60
39. Ana Bus., 2/60
40. Marija Pic., 20/60; 23/163_I

Tu je primjer dvostrukog srodstva domaćina i domaćice. Po jednoj liniji su drugi bratići (1, 7, 11, 12, 13, 2), po drugoj jedamput udaljeni drugi bratići (veza preko 1, 8, 9, 10, 12, 13, 2). Drugi prikaz rodoslovlja iste obitelji daje nam pregled srodstva domaćice i domaćina s rodoslovljem 680, na kojem su oba domaćinova braka srodna. Svih pet osoba (1, 2, 14, 15, 17) su rodaci; svi imaju dva zajednička pretka, roditelje dva brata (11, 12) i dviju sestara (10, 20). Slijedećih pet rodoslovlja te iste obitelji Tarabokja iz kuće broj 553 objašnjavaju svojbinstvo s obiteljima rodoslovlja 233, 603, 193 i 60.



Legenda na str. 215.





Legenda za prilog 5.

- | | | |
|---------------------------------------|---|--|
| 1. Mate Busanić, kojega nemamo na tom | 8. Dinka | 19. Toni Mirk., 14/533 |
| rodoslovlju. Muž je Antice Mirković | 9. Ivan | 20. Dinko Mirk., 17/533; 3/220 |
| i otac domaćinov. Njegovi preci ne- | 10. Adrijana Bus., 13/533 | 21. Franica Bus., 11/101; 4/220 |
| maju veze s linijom njegove žene. | 11. Ivan Bus., 25/533 i 8/101 | 22. Marija Pic., 20/60; 23/163 |
| 1/597; 22/434 | 12. Dinko Bus., 19/60; 7/101 | 23. Nikolina Pic., 21/163; 30/270 |
| 2. Antica Mirković, 2/597; 33/533 | 13. Marija Pic., 20/60; 23/163 _I | 24. Marija Pic., 31/270; 33/233 |
| 3. Franjo Bus., 3/597 | 14. Dinko Pic., 39/362 _{II} ; 22/163 _I ; 22/356 | 25. Antica Filipas, 11/23 |
| 4. Marija Bus., 4/597; 8/654 | 15. Luka Pic., 43/362 _{II} ; 19/356 | 26. Mate Morin, 10/233 |
| 5. Mate | 16. Božica Pic., 6/339; 16/356 | 27. Dinka Bus., 23/533; 32/233 |
| 6. Antica | 17. Marija Matešić, 17/339; 2/654 | 28. Dinka Pic., 19/163 _I ; 11/635 |
| 7. Marija | 18. Ivan Bus., 1/654; 16/60 | 29. Luka Mirk., 4/635; 19/533 |

Primjer jednostrukog srodstva između domaćina i domaćice (3-4), Franjo (3) i Marija (4) su jedamput udaljeni drugi bratčici. Domaćičini roditelji bili su također u srodstvu (18-17). Njihov stupanj srodstva odgovara drugim bratčicima. Slije-
deća tri prikaza rodoslovlja obitelji 597 pokazuju svojbinske veze s rodoslovljima 220, 233 i 635.

Summary

THE INFLUENCE OF CONSANGUINEOUS MARRIAGES UPON THE DISTRIBUTION OF THE ABO SYSTEM AMONG THE POPULATION OF THE ISLAND OF SUSAK

In 1953, the Yugoslav Academy of Sciences and Arts, Zagreb, invited the Ljubljana Anthropological Institute to participate in a general study of the island of Susak. In the course of our anthropometric work in the field we were able to become acquainted with the conditions prevailing on that island. We noticed among other things that the number of family names on the island was very limited. Although in a small community some family names may disappear, one cannot help drawing the inference that such a large number of identical names indicates the common origin of numerous families. Therefore family relatives may well be widely scattered among the population of the island, and marriages among relatives are very common. All these facts prompted us to study the family relations on the island, to establish genealogical charts, and to try to determine the pattern according to which marriages are concluded. The required data were collected by means of interviews.

Furthermore, the influence of consanguineous marriages as well as that of any of the phenotypically clear characteristics for which the manner of inheritance is well known should be investigated. For this purpose blood groups of the ABO system were selected. It is a well-known fact that blood groups are inherited strictly according to Mendel's law and that environmental factors have only little or no influence upon them. Moreover, blood groups remain unchanged during the ontogenetic development. Data concerning the blood groups were collected in the course of February 1956.

The basic genealogical charts were made for all inhabitants of the island living there in 1953. Later, family relations were surveyed and worked out for 82.54% of all pedigrees at our Institute. These genealogical charts include 1,239 persons, i. e. 86.10% of all those who lived on the island in 1953, the total number of inhabitants in that time being 1439. In this elaborate survey of the genealogical charts as well as in the drawing of family relations with accompanying notes mainly pedigrees with available data about the blood groups were taken into consideration.

Collected were 669 individual data about blood the groups on the island, i. e. 46.49% of all inhabitants.

Genealogical data. On the whole 279 genealogical charts were worked out. Of these, 67, i. e. 24.01% of all pedigrees showed one or more consanguineous marriages. In 46 out of the 67 pedigrees husband and wife are in relationship along one or several ancestral lines. In the present generation, i. e. among the people now being in the reproductive period and whom we designated as generation II, no married

couples between the first cousins were to be found. In the case that in generation II marriages were concluded by chance also among the first cousins, on the basis of Dahlberg's method of evaluation one may expect that in this generation there would be 1.8% of married first cousins. It is therefore certain that in the present population an opposing cultural factor preventing the conclusion of marriages among first cousins is at work.

Among married relatives in generation II there are 24 first-cousins-once-removed and second-cousins. Because Schull values the frequencies in this degree of relationship with regard to probability and to incidental selection, the married relatives of this degree were evaluated separately. On the basis of his formula we observed that among the inhabitants of the island of Susak the frequency of marriages up to the degree of second-cousins was two times lower than expected in random mating. Furthermore, all marriages among relatives were included in the formula, viz. double second-cousins, third-cousins, removed-second-cousins, etc., in short, all married people with all discovered degrees of relationship. Thus the frequency corresponding to the value observed was obtained. From which it is to be observed that more distant relatives conclude marriages with the same frequency as expected in random mating.

Inbreeding coefficient. To establish it, Wright's inbreeding coefficient, which takes in consideration the number of intermediate degrees between common ancestors (one or several) and related parents, was calculated. The value thus obtained expresses on the basis of probability the relative number (with respect to 1) of genes of the same origin that meet in an inbred person. The average of the inbreeding coefficient for all inbred persons of the first generation is 0.0141, and for all individuals of generation I is 0.0026.

Sterility. In order to establish possible relations between sterility and the relationship of married people, the series was divided into consanguineous and not-related marriages. Among related married couples the number of those without descendants is twice as large as in not-related marriages, the percentage being 13.20 and 6.78 respectively. The fact that there is an increased sterility is important, and we will return to this phenomenon in our subsequent interpretation.

Blood groups on the island of Susak. The distribution of the blood groups of the ABO system shows a special picture. Upwards of 50% of the population belong to blood group A, 46.34% to blood group O, 2.54% to group B., 0.75% to group AB. The frequency of genes was calculated according to Bernstein, and for the sake of control also according to Weiner. At any rate, the frequency of gene B is unusually low. A comparison with there series (districts of Sušak, Trieste, and Busto Arsizio in Northern Italy) shows convincingly that there is an

exceptional situation with the inhabitants of the island of Susak. A statistical testing of the differences between Susak and any of three there other series shows a high significance.

Factors that might influence the distribution of the ABO system on the island of Susak. In a population in a genetic equilibrium brought about by random mating, which holds in our case for the blood groups, the frequency of heterozygotes is twice as large as the frequency of any of the corresponding homozygotes. This was checked for group AB, and the value obtained was somewhat lower than expected. This phenomenon is known for some endogamous groups.

On the island of Susak gene B occurs so rarely as to suggest that it is not specific for the autochthonous population. While surveying the pedigrees with regard to the carriers of this gene, it was found for exactly half of them (50%) that a newcomer to the island was one of their ancestors. Fifty per cent of this gene are sure to be the most recent import to the island. For five of the remaining carriers, out of a total of 22 persons of blood groups B and AB, it was discovered that the gene B originates from a single person. Therefore we think that the strictly autochthonous population of Susak lacks gene B and that, inasmuch as it was established, it was recently sporadically brought to the island.

A possible working of random genetic drift, or the Wright's effect, which in an isolated and particularly smaller community can influence the gene frequencies, was evaluated. Taking into consideration the number of parents per generation and the variance of the number of children in the families first the effective population size was estimated. This value was multiplied by the admixture rate into the present reproductive generation. The thus obtained product, 18.005, justifies guessing important changes due to genetic drift.

Distribution of the blood groups in the present generation. A survey and a comparison of the distribution of the blood groups in each generation showed no characteristic changes in the proportion of the blood groups from generation to generation. By statistical method it is not feasible to get hold of possible small changes and certain trends, especially because it is impossible to obtain data about the blood groups for more than two or, at the best, three generations. In such a case the applied statistical method seems to be too rough.

Furthermore, the data of generation I for daughters and sons were considered separately, and the two distributions were compared. This comparison showed interesting differences which again cannot be evaluated statistically. Up to a certain degree the differences express the acting of selective agents, which was discovered in the proportion of the sexes of A children from A mothers and in those of O children from O mothers.

Phenomena that might be the result of the workings of selection. Some authors mention a perceptible influence of selection in the O x A combination of parents. Kraus reports on marriages between males O and females A, Waterhouse and Hogben on the combination of females O and males A, as a result of which, contrary to all expectations, there are more O than A descendants. On the whole, in our series there are 18 marriages of those combinations, and data for 34 of their children. The genotype of A carrier being important for the blood group of his descendants, the proportion of homozygotes and heterozygotes in A parents was estimated. On the basis of the gene frequency, the estimated proportions is 1 homozygote: 4.5 heterozygotes. The number of homozygotes and heterozygotes of A phenotypes was investigated also by another path, viz. on the basis of the blood groups of children and, taking in to consideration the other partner in the marriage, the genotype of a person of blood group A was estimated. This method yielded approximately the same proportion (1:4.75) as the one concerning the frequency of genes (1:4.5). Considering the obtained proportion of the genotypes of A carriers in O x A marriages, the expected proportion of O to A children in our sampler of 34 children ought to be 20 A:14 O. The observed values, however, are 21 A and 13 O infants, which practically equals the expected proportion. There is seemingly no traceable influence of selection in our series as reported by Kraus, Waterhouse and Hogben. On the basis of all this we came to a further conclusion, viz. that in the case of blood group A no increase of homozygotes in comparison to heterozygotes can be observed, although just this could have been expected because of the endogamy and mating among relatives.

Another phenomenon checked on the island of Susak was the proportion of the sexes of A children from A mothers compared with the proportion of O children from O mothers, both compared with the proportion of the sexes in the complete generation I, i. e. the youngest. For this purpose 40 mothers and their 53 children, all of group A, were investigated. Their sex proportion is shown below:

40 A mothers :

14 A boys : 39 A girls, or 1 : 2.8.

On the other hand, there are 37 mothers of blood group O who have 75 children of the same blood group. Their sex proportion is as follows:

37 O mothers :

31 O boys : 44 O girls, or 1 : 1.4.

In the whole series of children the sex proportion is 1:1.4, i. e. the same as with the mothers carrying blood group O and their children of the same blood group. This shows that in the case of blood group A there must be a factor acting against the male descendants,

since A mothers have two times fewer A sons than O mothers have O sons, both in comparison with the number of girls. This phenomenon can be explained as a result of natural selection.

Red hair. Red hair is unusually common among the inhabitants of the island. By subjective determination of red-hairness, 14% of the population show red hair or visible signs (c. g. freckles) that usually go with red hair. Considering the world average, this is an exceptionally high rate. Furthermore, possible connections between red hair and inbreeding were evaluated. Among the descendants from consanguineous marriages the number of red-haired persons was relatively slightly higher than among the descendants from not-related couples. However, this slight difference is statistically insignificant. The distribution of red-haired persons according to their sex shows this character to be inherited regardless of sex.

To check whether red hair is in any connection with one or more blood groups, the series of blood group data was divided into persons with the red component and without it. Among the red-haired individuals there are none belonging to blood groups B and AB. Furthermore, among the red-haired persons there are more of those with blood group O than blood group A. The testing along the χ^2 distribution yielded no reliable result with regard to the significance of this difference.

Discussion. Comparisons and importance of the results.

Compared with data available in the pertinent literature the population of the island of Susak is one of the most isolated groups. The admixture rate into the now reproductive population amounts to 4.36%. With this value Susak approaches most closely the endogamous groups known from Japan.

The pedigrees show that in former generations marriages were concluded even among first-cousins, which could not be stated in the now reproductive generation. The married couples who are at the same time blood relatives up to the degree of second-cousins inclusive (i. e. total consanguinity) amount to 8.6% of all marriages in generation II. This rate places the inhabitants of the island of Susak far above any of the discussed and published patterns from any part of Europe. An illustration: total consanguinity in one of the samples from Germany pointed out as the highest (cf. Schull, 1953) amounts only to 1.52%. A further comparison with endogamous groups from Japan (also according to Schull) shows closer similarities. From the lowermost rate of 1.66% in the Catholic group, up to 9.2% in Waifu, which is the highest, Susak can be compared with the most intensively inbred Japanese sub-populations.

The inbreeding coefficient, as calculated for generation I, can be considered as the lowermost estimation of inbreeding. However, the inbreeding of ancestors, which would increase this coefficient, was not taken into consideration, no corresponding data being at our disposal. Comparisons of inbreeding coefficients give a similar picture as the comparison of total consanguinity. Patterns from the rest of Europe are far below those from Susak. In Japan even preciser evaluations of consanguinity show considerable differences between various groups. Let us again mention the value for Susak: as the average value of inbreeding in generation I we obtained 0.0026; in Japan, the value for the non-Catholic population is 0.00041, while the highest coefficient, again from the region of Waifu, is 0.00456. Susak stands closest to the Japanese group from the region of Kumamoto, where the mean inbreeding coefficient is 0.0027. Here it is interesting to note that in this same series from Kumamoto the percentage for all matings among relatives (i. e. total consanguinity) amounts to 6.1. Thus there is a lower rate of marriages among relatives than on Susak, where the pertinent percentage is 8.6. This different proportion between total consanguinity and inbreeding coefficients shows that the blood-related married couples in Japan are in closer relationship to each other than those from the island of Susak. While there are no first-cousin matings on the island of Susak in generation II, in Japan first-cousin mates are to be found, and in some groups their proportion is even very high as compared with the number of all related married couples. From D. Roberts' report it can be seen that the there groups of Dinka Negroes are less inbred than the inhabitants of Susak. Navaho Indians, however, show the highest value (0.006) among all populations observed, or, in other words, among them there is the greatest number of genes of the same origin in the youngest generation.

Inbreeding increases the possibility that in a population the deleterious alleles meet in the homozygous pattern and find their external (phenotypic) expression in disadvantageous forms. Muller has estimated that each healthy person has an average of 8 recessive genes, which in the homozygotic set cause a hereditary disease or defect. On the other hand, in an endogamous population there is a greater probability of the disappearance of certain genes. Thus an endogamous community may become genetically purified. This may be the reason why there is no visible increase in the number of hereditary diseases on the island of Susak. (By laymen the increase of hereditary diseases is frequently called »degeneration«.)

The meeting of genes of the same origin (consanguinity) in the zygote in connection with the mutated defective genes may lead to the destruction of the zygote. This may increase also the rate of childless marriages, as seen on Susak.

According to some experts, endogamy leads to an increased occurrence of blood group O. Such an increase could be stated on the island of Susak, too. On the other hand, genetic drift in a small iso-

lated group can exert an effect in the same direction. The special distribution of the blood groups on Susak cannot be attributed to endogamy or inbreeding. For such conclusion there are no convincing proofs at our disposal. A random genetic drift must have influenced the gene rates and led to the present distribution of the blood groups. This is why there are so few people of blood group B. It is important that the authors of the article »Genetic Drift in a Religious Isolate« (cf. Glass, 1952) arrived to the same conclusion as we did with regard to the population of Susak, viz. that blood group B was lost and that it is now being reintroduced by newcomers.

The frequent occurrence of red-haired people can be considered as a result of endogamy. Doubtlessly the alleles for red hair must be numerous in the population, though they may be hidden in many of their carriers, particularly in persons with darker pigmentation. In marriages concluded in a limited circle there are increased possibilities for meeting of alleles necessary for the appearance of red hair.

The results of the present study do not point to an influence of inbreeding upon the distribution of the ABO system, which was the original aim of our investigation. It yielded, however, other results: frequent occurrence of red-haired people favoured by endogamy; sterility as the consequence of consanguinity, possibly an agent of natural selection; negative natural selection against A boys from A mothers; genetic drift operating as a non-selective factor in changing gene frequencies. Naturally, some of these results require further investigation and re-appraisal.

IZRAČUNAVANJE FREKVENCIJE GENA I GENOTIPOVA NEKIH SISTEMA KRVNIH GRUPA KOD BOLESNIKA KLINIČKE BOLNICE MEDICINSKOG FAKULTETA U ZAGREBU

Nakon raznih otkrića zadnjih godina na području serologije krvnih grupa pokazalo se svrsishodnim, da i mi izračunamo čestoću gena odnosno genotipa najvažnijih poznatih sistema krvnih grupa kod našeg miješanog pučanstva.

Time stvaramo čvrstu osnovu za razna izračunavanja u praksi ponajprije za rješavanje matematskih problema serološkog isključenja očinstva, zatim za uspoređivanje budućih statističkih materijala kao i za ocjenu raznih imunohematoloških laboratorijskih rezultata.

Preduvjet za takav poduhvat jest statistički materijal po mogućnosti što veći po broju ispitivanika.

Mi smo imali prilike u Stanici za transfuziju krvi Medicinskog fakulteta tokom 1958. godine ispitivati, s obzirom na krvne grupe, podgrupe i neke faktore, veći broj bolesnika. To su ljudi različitih dobni skupina, oba spola, koji većinom dolaze sa područja Hrvatske. Moglo bi se reći, da predstavljaju prosjek stanovništva sa tog područja. Mnogi autori kod sličnih izračunavanja ne obraćaju pažnju na to, što se radi o bolesnicima, jer do danas još nije nikome uspjelo dokazati neku vezu između bolesti i klasičnih krvnih grupa. Potrebno je ipak napomenuti, da je ta veza dokazana sa nekim drugim genetskim sistemima (povećana frekvencija ulcusa ventriculi kod nonsekreтора i negativnog P. T. C.-testa kod gušavih).

U toku 1958. godine primljeno je na liječenje u Kliničku bolnicu Medicinskog fakulteta 25.313 bolesnika, od kojih 88% boravi na području N. R. Hrvatske (Tablica 1).

Tablica 1.

Stalno boravište bolesnika Kliničke bolnice Medicinskog fakulteta primljenih u toku 1958. god.

	Aps.	%
N. R. Hrvatska	22.262	87,95
N. R. Bosna i Hercegovina	2.113	8,35
N. R. Slovenija	387	1,53
N. R. Srbija	357	1,41
N. R. Crna Gora	128	0,51
N. R. Makedonija	57	0,22
Strani državljani	8	0,03
Nepoznato	1	—
Ukupno	25.313	100,00

Po spolu imade mnogo više žena nego muškaraca u usporedbi sa općom jugoslavenskom statistikom (Tablica 2).

Tablica 2.

Raspodjela po spolu bolesnika Kliničke bolnice Medicinskog fakulteta primljenih u toku 1958. godine

	Aps.	%
Muški	10.165	40,16
Ženske	15.148	59,84
Ukupno	25.313	100,00

Razliku možemo tumačiti time, što je na Klinici za ženske bolesti i porode bilo na liječenju 6.286 bolesnica, dakle 25% od ukupnog broja bolesnika.

Radi potpunosti podataka, dajemo i grubu raspodjelu bolesnika po dobnim skupinama (Tablica 3).

Tablica 3.
Dobni sastav bolesnika Kliničke bolnice Medicinskog fakulteta primljenih u toku 1958. godine

Dob u godinama	Aps.	%
0 — 14	4.970	19,64
15 — 29	7.587	29,97
30 — 59	9.992	39,47
60 i više	2.764	10,92
Ukupno	25.313	100,00

IZBOR MATERIJALA I METODIKA (1, 2, 3, 4, 5.)

Kod 10.029 bolesnika od sveukupnog broja određivali smo krvne grupe, podgrupe i faktore, i to na ovaj način:

A — B — O sistem: a) Određivanje krvnih grupa A, B, AB i O vršila su 3 zdravstvena tehničara neovisno jedan od drugoga, pomoću tri različite metode, sa test-serumima razne provenijencije (iz Zavoda za transfuziju krvi N. R. S., N. R. H. i L. R. S.), tako da je za-jamčena 100-% točnost rezultata.

b) $A_1 - A_2$ podgrupe određivane su sa anti- A_1 serumom Zavoda L. R. S. za transfuziju krvi, Ljubljana, metodom na pločici.

M — N sistem: Određivanje je vršeno strogo specifičnim serumima anti-M i anti-N vlastite proizvodnje također metodom na pločici.

Rh — sistem: Određivanje je vršeno sa anti-D serumom Zavoda L. R. S. za transfuziju krvi, metodom na pločici uz grijanje na 37° C. Du faktor (t. zv. slabi D) nije određivan.

REZULTATI

A — B — O sistem

Prebrojavanjem je naprije utvrđena čestoa fenotipa i izračunate su relativne vrijednosti u procentima (Tablica 4).

Tablica 4.
Apsolutne i relativne vrijednosti krvnih grupa A-B-O sistema

n		A_1	A_2	B	A_1B	A_2B	O
10.029	aps.	3213	811	1817	523	168	3497
	%	32,04	8,04	18,17	5,21	1,67	34,87

A_1A_1	A_2A_2	$B B$	A_1B	A_2B	$O O$
A_1A_2	A_2O	$B O$			
A_1O					
$\underbrace{\hspace{10em}}_A$		$\underbrace{\hspace{10em}}_B$	$\underbrace{\hspace{10em}}_{AB}$		$\underbrace{\hspace{10em}}_O$

A grupa se sastoji od A_1 i A_2 podgrupe. A_1 fenotip se sastoji od homozigota A_1A_1 i heterozigota A_1A_2 i A_1O . Fenotip A_2 se također sastoji od homozigota A_2A_2 i heterozigota A_2O . Kod B grupe imademo BB homozigote i BO heterozigote. A_1B , A_2B , pa O grupa odn. fenotip su istodobno i genotipski identični sa fenotipom.

Dakle kao što se vidi, u jednom se fenotipu krije više genotipova, od kojih su neki homozigoti, a neki heterozigoti.

Postavlja se pitanje, koliko imade jednih, a koliko drugih, jer se serološkim metodama genotip ne može direktno odrediti, jer ne postoje svi specifični test serum.

Izračunavanje frekvencije gena unutar A-B-O sistema može se vršiti na osnovu tri razne metode, a to su: Bernsteinova (1925), Wienerova (1929) i Fischerova (1948).

U ovom radu upotrebljena su dva seta formula, kojima se služio i A. E. Mourant.⁶ U te formule uvrštene su relativne vrijednosti fenotipova i dobiveni su zbrojevi, koji su u jednom setu veći od jedinice, a u drugom za isto toliko manji od jedinice. Kod toga su upotrebljene uobičajene oznake p_1 , p_2 , q i r , koje označuju čestocu gena A_1 , A_2 , B i O (Tablica 5).

Tablica 5.
Izračunavanje frekvencije gena A_1 , A_2 , B i O

I

$$\begin{aligned}
 \bar{A}_1 = p_1 &= \sqrt{\bar{O} + \bar{A}_1 + \bar{A}_2} - \sqrt{\bar{O} + \bar{A}_2} = 0,21058 \\
 \bar{A}_2 = p_2 &= \sqrt{\bar{O} + \bar{A}_2} - \sqrt{\bar{O}} = 0,06491 \\
 \bar{B} = q &= \sqrt{\bar{O} + \bar{B}} - \sqrt{\bar{O}} = 0,13742 \\
 \bar{O} = r &= \sqrt{\bar{O}} = 0,59049 \\
 &1,00340
 \end{aligned}$$

II

$$\begin{aligned}
 \bar{A}_1 = p_1 &= 1 - \sqrt{\bar{O} + \bar{A}_2 + \bar{B} + \bar{A}_2\bar{B}} = 0,20787 \\
 \bar{A}_2 = p_2 &= \sqrt{\bar{O} + \bar{A}_2 + \bar{B} + \bar{A}_2\bar{B}} - \sqrt{\bar{O} + \bar{B}} = 0,06422 \\
 \bar{B} = q &= 1 - \sqrt{\bar{O} + \bar{A}} = 0,13402 \\
 \bar{O} = r &= \sqrt{\bar{O}} = 0,59049 \\
 &0,99660
 \end{aligned}$$

Iskazna diferencija može se osim toga izračunati prema formuli:

$$D = 1 \pm (p_1 + p_2 + q + r)$$

Izvršivši korekcije pomoću te diferencije, dobivaju se korigirane vrijednosti čestoće gena svedeno na jedinicu. (Tablica 6)

Tablica 6.
Korigirane vrijednosti čestoće gena A-B-O sistema.

p_1^c	$=$	$\frac{p_1}{1-D}$	$=$	$\frac{0,21058}{1,00340}$	$=$	0,20987
p_2^c	$=$	$\frac{p_2}{1-D}$	$=$	$\frac{0,06491}{1,00340}$	$=$	0,06469
q^c	$=$	$\frac{q}{1-D}$	$=$	$\frac{0,13742}{1,00340}$	$=$	0,13695
r^c	$=$	$\frac{r}{1-D}$	$=$	$\frac{0,59049}{1,00340}$	$=$	0,58849
						1,00000

Glavne metode za izračunavanje frekvencije gena mogu se najbolje prikazati dijagramom (Tablica 7).

Tablica 7.
Dijagram koji prikazuje gene i frekvenciju genotipa A-B-O sistema

	$\bar{A}_1$	$\bar{A}_2$	$\bar{B}$	$\bar{O}$
	p_1	p_2	q	r
$\bar{A}_1$ p_1	p_1^2	$p_1 p_2$	$p_1 q$	$p_1 r$
$\bar{A}_2$ p_2	$p_1 p_2$	p_2^2	$p_2 q$	$p_2 r$
$\bar{B}$ q	$p_1 q$	$p_2 q$	q^2	qr
$\bar{O}$ r	$p_1 r$	$p_2 r$	qr	r^2

Na stranicama četverokuta prikazane su vrijednosti frekvencije gena A_1 , A_2 , B i O , odn. p_1 , p_2 , q i r . Površine unutar četverokuta predstavljaju frekvenciju genotipa. Odsječci uz lijevi rub četverokuta mogu predstavljati vrijednosti frekvencije gena kod očeva a oni uz gornji rub isto tako kod majki. U populaciji, u kojoj postoji ravnoteža u genetskom smislu, frekvencije gena A_1 , A_2 , B i O su kod oba spola jednake i prema tome je podjela na svim stranama četverokuta jednaka.

Iz tog dijagrama proizlaze binomialne formule, prema kojima su izračunate frekvencije genotipova, također svedene na jedinicu (Tablica 8).

Tablica 8.

Izračunavanje frekvencije genotipova $A-B-O$ sistema

A_1	A_1A_1	$= p_1^2$	$= 0,044045$	}	0,318211
	A_1A_2	$= 2p_1p_2$	$= 0,027153$		
	A_1O	$= 2p_1r$	$= 0,247013$		
A_2	A_2A_2	$= p_2^2$	$= 0,004185$	}	0,080324
	A_2O	$= 2p_2r$	$= 0,076139$		
B	BB	$= q^2$	$= 0,018755$	}	0,179942
	BO	$= 2qr$	$= 0,161187$		
A_1B	A_1B	$= 2p_1q$	$= 0,057483$		0,057483
A_2B	A_2B	$= 2p_2q$	$= 0,017719$		0,017719
O	OO	$= r^2$	$= 0,346320$		0,346320

0,999999

Iz te tablice se mogu očitati i relativne vrijednosti u procentima.

Konvencionalni kriterij za vrijednost procjene je usporedba opaženog broja svakog fenotipa sa očekivanim brojem, koji je izračunat iz procjene frekvencije gena u određenom uzorku. Što se manje očekivani broj razlikuje od opaženog, to je bolja naša procjena, odn. što je manja vrijednost χ^2 to je bolja bila naša ocjena frekvencije gena.

Na tablici 9 prikazane su vrijednosti opaženih frekvencija fenotipova uporedo sa očekivanim frekvencijama u apsolutnim vrijednostima. Ove posljednje dobili smo povratnim računom iz njihovih relativnih vrijednosti (Tablica 8). χ^2 -testom utvrdili smo, da razlika između opaženih i očekivanih frekvencija nije statistički značajna, pa prema tome možemo zaključiti da su ranije prikazane vrijednosti čestoće genotipova točne.

Tablica 9.
*Ispitivanje razlike očekivanih i opaženih vrijednosti frekvencije fenotipa
A-B-O sistema*

Fenotip	Očekivani apsolutni brojevi = E	Opaženi apsolutni brojevi = E - D	Razlika D	$\frac{D^2}{E}$
A ₁	3191,34	3213	— 21,66	0,147009
A ₂	805,57	811	— 5,43	0,036601
B	1804,64	1817	— 12,36	0,084654
A ₁ B	576,50	523	53,50	4,964874
A ₂ B	177,70	168	9,70	0,529488
O	3473,25	3497	— 23,75	0,262402
	10029,00	10029		6,025028

$$\chi^2 = 6,025028$$

$$d. f. = 2$$

M - N sistem

Kod M - N sistema sa odgovarajućim test serumima možemo direktno odrediti genotip. Dakle serološki fenotip identičan je genotipu. Na te faktore proučeno je 8.278 bolesnika i prebrojavanjem dobivene su vrijednosti prikazane na tablici 10.

Tablica 10.
Apsolutne i relativne vrijednosti krvnih faktora M - N sistema

n		MM	NN	MN
8.278	aps.	2.895	1.492	3.891
	%	34,97	18,02	47,00

Čestoća gena M i N se određuje prema niže navedenim formulama, kod čega su gen M i N zamijenjeni uobičajenim oznakama A i a. Njihov zbroj iznosi jedan odnosno 100, pa te vrijednosti odmah predstavljaju i procenete. Dakle gen M zastupan je u okruglo 58,5%, a gen N u 41,5%.

$$\overline{M} = A = \frac{2 \text{ MN} - \text{MN}}{2} = 0,5847425$$

$$\overline{N} = a = \frac{2 \text{ NN} - \text{MN}}{2} = 0,4152575$$

$$1,0000000$$

Slično kao i kod A-B-O sistema frekvencija genotipa MM, NN i MN dade se planimetrijski prikazati ovom slikom (Tablica 11).

Tablica 11.
Dijagram koji prikazuje gene i frekvenciju genotipa M-N sistema

	$\overline{M}$	$\overline{N}$
	A	a
$\overline{M}$ A	A ²	Aa
$\overline{N}$ a	Aa	a ²

Pomoću frekvencije gena A i a u procentima dadu se izračunati očekivane frekvencije genotipa u procentima, kako dolazi:

$$\overline{MM} = A^2 = 0,341924$$

$$\overline{NN} = a^2 = 0,172439$$

$$\overline{MN} = 2Aa = 0,485637$$

$$1,000000$$

Povratnim računom dobivene su očekivane vrijednosti u apsolutnim brojevima, pa su te vrijednosti uspoređene sa opaženim vrijednostima χ^2 -testom (Tablica 12).

Tablica 12.
Ispitivanje razlike očekivanih i opaženih vrijednosti frekvencije fenotipa M-N sistema

Genotip	Očekivani aps. brojevi = E	Opaženi aps. brojevi = E-D	$\frac{D^2}{E}$
$\overline{MM}$	2830,45	2895	1,47210
$\overline{NN}$	1427,45	1492	2,91898
$\overline{MN}$	4020,10	3891	4,14587
	8278,00	8278	8,53695

$$\chi^2 = 8,53695$$

$$d. f. = 1$$

χ^2 test u ovom slučaju pokazuje značajnu razliku između očekivanih i opaženih vrijednosti. Kod ovako velikog uzorka očekuje se bolja raspodjela, t. j. mala ili nikakva razlika očekivanih i opaženih vrijednosti. Postojeća se razlika ne može pripisati griješcima u serološkoj tehnici ili očitavanju rezultata, jer bi ove djelovale prije na povišenje MN-a, a ne na smanjenje kao u ovom slučaju. Manjak MN-a upućuje na heterogeni sastav ispitivanika.⁽⁷⁾

Rhesus sistem

Kod Rhesus sistema prikazane su apsolutne i relativne vrijednosti za Rhesus pozitivne i Rhesus negativne ispitivanike (Rh₀ i rh) (Tablica 13).

Tablica 13.

Apsolutne i relativne vrijednosti Rhesus faktora

n		Rh ₀ (D)	rh (dd)
10.029	apsolut.	7.847	2.182
	%	78,24	21,76

Frekvencija gena D i d izračunate su prema niže navedenim formulama:

$$\bar{D} = 1 - \sqrt{dd} = 0,53356$$

$$\bar{d} = \frac{\sqrt{dd}}{1,000000} = 0,46644$$

Određivanje Rhesus faktora vršeno je samo sa anti-D serumom i zbog toga se ne mogu provjeriti opažene frekvencije genotipa DD i Dd, ma da bi mogli izračunati očekivane frekvencije, koje bi bile za $DD = \bar{D}^2$ i za $Dd = 2\bar{D}\bar{d}$.

Radi potpunosti prikaza na idućoj tabeli date su vrijednosti A-B-O sistema i Rh faktora zajedno, što može biti od koristi za kliničare i imunohematologe (Tablica 14).

Tablica 14.

Pregled raspodjele A-B-O sistema i Rhesus faktora zajedno

n = 10.029	Rho (D)		rh (dd)	
	aps.	%	aps.	%
A	3.132	31,23	886	8,83
B	1.401	13,97	416	4,15
AB	538	5,36	159	1,59
O	2.776	27,68	721	7,19
Ukupno:	7.847	78,24	2.182	21,76

PREGLED:

Kod 10.029 bolesnika kliničke bolnice Medicinskog fakulteta u Zagrebu određivane su krvne grupe i faktori A-B-O, M-N i Rh sistema. Izračunate su i tabelarno prikazane frekvencije gena $\bar{A}_1$, $\bar{A}_2$, B, O, M, N, D, d, pa odgovarajućih genotipova.

LITERATURA

1. Dahr, P.: Technik der Blutgruppen und Blutfaktorenbestimmung, 1953.
2. DeGowin, L. D.: Blood transfusion, 1949.
3. Mollison, P.: Blood transfusion in clinical medicine, 1951.
4. Pollak, J.: Grouping, typing and banking of blood, 1949.
5. Rasch, L. H.: Lehrbuch der Blutgruppenkunde, 1954.
6. Mourant, A. E.: The distribution of the human Blood groups, 1954.
7. Kopeć, A. C.: Lično saopćenje, 1959.

Iz Stanice za transfuziju krvi Medicinskog fakulteta i Škole narodnog zdravlja »Andrija Stampar«, Zagreb.

Primljeno na sjednici Odjela za medicinske nauke od 30. IX 1959.

Zusammenfassung

DIE BESTIMMUNG DER GEN- UND GENOTYPENHÄUFIGKEITEN EINIGER BLUTGRUPPENSYSTEME BEI DEN PATIENTEN DES KLINISCHEN KRANKENHAUSES DER MEDIZINISCHEN FAKULTÄT.

Um eine feste Grundlage zu schaffen für verschiedene Berechnungen in der Praxis u. zw. zur Erledigung mathematischer Probleme serologischer Ausschliessung der Vaterschaft, dann zum Vergleich der zukünftigen statistischen Materialien, zur Erwägung verschiedener immunohämatologischer Resultate wurden die Häufigkeiten der wichtigsten bekannten Blutgruppensysteme bei der gemischten Bevölkerung Kroatiens zusammengestellt.

Im Verlaufe des Jahres 1958 sind in das Klinische Krankenhaus der Medizinischen Fakultät, Zagreb 25.313 Patienten aufgenommen worden von denen rund 88% im Gebiete der V. R. Kroatien leben. (Tabelle 1)

Dem Geschlechte nach gibt es viel mehr weibliche als männliche (Tabelle 2) im Vergleiche mit der allgemeinen Statistik Jugoslawiens. Den Unterschied erklären wir damit, dass an der Frauenklinik 6.286 Patientinnen behandelt wurden, also 25% der gesamten Krankenzahl.

Von der Gesamtzahl der Kranken wurden bei 10.029 die Blutgruppen, Untergruppen und Blutfaktoren bestimmt u. zw. auf folgende Weise:

A-B-O System a) Die Bestimmungen der Gruppen wurden von 3 medizinisch-technischen Assistentinnen unabhängig voneinander und mit 3 verschiedenen Methoden mit Testseren verschiedener Herkunft (aus den Bluttransfusionszentren Ljubljana, Zagreb und Beograd) ausgeführt, so dass die Genauigkeit der Resultate 100% sicher ist

b) Die Untergruppen A_1 - A_2 wurden mit Anti- A_1 Serum des Institutes für Bluttransfusion, Ljubljana mit der Objektträgermethode auf Tiefplatten bestimmt.

M-N System Die untersuchten Blutkörperchen sind in der Form eines kleinen Tropfens Vollblut zu verdünnten Seren (1/1, 1/2, 1/4) beigegeben worden. Es wurden die spezifischen Testseren eigener Produktion verwendet.

Rh-System Die Untersuchungen wurden mit Anti-Rh₀ (Anti-D) Serum des Institutes für Bluttransfusion, Ljubljana, mit der Objektträgermethode und Erwärmung auf 37° C während 30' durchgeführt. Der D" (schwaches D) Faktor wurde nicht bestimmt.

Resultate

1. A-B-O System

Durch Abzählung des Untersuchungsmaterials wurde zuerst die Häufigkeit der Phänotypen festgestellt, danach wurden die relativen Werte berechnet (Tabelle 4).

Bei dieser Arbeit wurden 2 Formelkombinationen angewendet, deren sich auch A. E. Mourant⁶ bediente. In diese Formeln wurden die relativen Werte der Phänotypen eingereiht (Tab. 5.). Mit der Durchführung der Korrektur wurden die korrigierten Genhäufigkeiten berechnet, die auf 1 bezogen sind. (Tab. 6). Danach wurden die Genotypenhäufigkeiten nach der Binomialformel aus den Genhäufigkeiten berechnet. (Tab. 7). Mit der Rückrechnung ergaben sich die Erwartungswerte für die Phänotypenhäufigkeiten in absoluten Zahlen, die mit den Beobachtungswerten auf Übereinstimmung mittels der χ^2 -Methode geprüft worden sind. (Tab. 8)

2. *M-N System*

Die Ergebnisse der M-N Bestimmung enthält die Tabelle 9, für 8.278 Untersuchungen.

Auf die übliche Weise sind die Gen- und Genotypenhäufigkeiten berechnet und die Erwartungs- und Beobachtungswerte geprüft und dabei ein bezeichnender Unterschied gefunden worden. Bei so einem grossen Untersuchungsgut wird eine günstigere Verteilung erwartet. Der vorhandene Unterschied ist nicht den technischen Fehlern oder der schlechten Ablesung der Resultate zuzuschreiben, weil dieselben eher auf die Erhöhung der MN Werte und nicht auf die Herabsetzung derselben, wie in diesem Falle einwirken können. Der geringe MN-Prozentsatz führt auf die heterogene Zusammenstellung der Untersuchten.

3. *Rhesus System*

Bei dem Rhesus-System sind die absoluten und relativen Werte für die Rhesus-positiven und Rhesus-negativen Geprüften dargestellt (Tab. 11) und die Genfrequenzen berechnet. Zum Schluss sind wegen der vollkommenen Darstellung die tabellare Übersicht der A-B-O u. das Rhesus-System zusammengefasst, was den Klinikern dienlich sein kann.

SADRŽAJ

M. D. Grmek

Medicinsko-kirurška škola u Zadru 1806-1811.	5
L'école de médecine de Zadar (1806-1811.)	63

N. Peršić

O mogućnostima primjene elektrostimulacije u inzulinskoj hipoglikemiji	65
Über die Anwendung der Elektrostimulation bei der Insulin-Hypoglykämie	136

Z. Krajina

Rhinitis vasomotoria	151
Vasomotor rhinitis	163

Z. Dolinar-Osoletova

Utjecaj rodbinskog križanja na raspodjelu osnovnih krvnih grupa ABO kod stanovnika otoka Suska	170
The influence of consanguineous marriages upon the distribution of the island of Susak	218

S. Pfeifer i G. Luković

Izračunavanje frekvencije gena i genotipova nekih sistema krvnih grupa kod bolesnika Kliničke bolnice Medicinskog fakulteta u Zagrebu	225
Die Bestimmung der Gen- und Genotypenhäufigkeiten einiger Blutgruppensysteme bei den Patienten des Klinischen Krankenhauses der Medizinischen Fakultät	235

