

RAD JUGOSLAVENSKE AKADEMIJE ZNANOSTI I UMJETNOSTI
KNJIGA 307

ODJEL ZA MEDICINSKE NAUKE
KNJIGA V.

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 5 5

STAMPANO U ZAGREBU 1955 GODINE

GENERALIZIRANA KANDIDIJAZA NALIK NA VEGETIRAJUĆI HERPETIFORMNI DERMATITIS

Na pitanje, da li u eri etiopatogenetskih i patofizioloških istraživanja, koja danas u medicini pretežu, uopće još ima smisla razmatrati neke kožne pojave polazeći s njihove morfologije, odgovaramo sasvim pozitivno, ali pod jednim uvjetom: da iz toga rezultiraju dedukcije, koje znače nova saznanja ili koje već poznate činjenice prikazuju u novom svijetlu. Opažanje, koje iznosimo, odgovara tim zahtjevima.

Anamneza: Rodbinska anamneza 17-godišnje djevojke je beznačajna. Sama bolesnica imala je s deset godina (1943) u izbjegličkom logoru El Shat u Egiptu »svrab« s gnojnim mjehurićima na cijelom tijelu. Nakon pola godine sve su te pojave nestale. Otprilike dvije i po godine kasnije (1946) počela je rasti perianalno neka tvorevina, koja je na kraju te godine kirurški odstranjena. God. 1949. nastao je u desnoj pazuhu gnojni mjehur, iz kojeg se razvila solidna, veća, kvrgasta, vlažna tvorba. U isto su se vrijeme pojavile gnojne kraste, najprije na licu, poslije toga i na ramenima, na prsima i na ekstremitetima. Slične »izrasline« kao pod pazuhom nešto malo kasnije nastale su i na genitalu u preponama i perianalno, ali od toga bolesnica nije imala većih teškoća. Neko je vrijeme boravila u bolnici, gdje je bez osobitog uspjeha dobivala penicilin. Nakon mazanja sumpornom masti diseminirane su kožne promjene nestale, ali su se nakon nekoliko mjeseci ponovo pojavile u obliku gnojnih i negnojnih mjehurića, ovaj put i na koži leđa. God. 1950. bolesnica dolazi na kliniku.

Kožni status prikazat ćemo pomoću fotografija. Na sl. 1 vidimo, da je aficirana koža na trbuhu uključivo genitalnu i perigenitalnu regiju i na natkoljenicama. Promjena ima i na koži ostalog trupa, gornjih ekstremiteta, potkoljenica, zatim ruku i nogu, nešto jače na ekstenzornim, nego na fleksornim stranama. Manji je broj eflorescencija na koži lica i kapilicijuma. Kožne su promjene polimorfne. One se sastoje jednim dijelom od različito velikih, eritematoznih ili svijetlosmeđih, nepravilno konfiguriranih, prema zdravoj okolini dobro ograničenih pjega. One, koje su crvenkaste, znače očigledno početak patološke promjene, a smeđe su njezin završetak. Osim toga nalazimo velik broj pločastih, papulo-urtikarijalnih i čisto papuloznih eflorescencija, izmiješanih s mjehurićima velikima otprilike kao leća, koji imaju, dok su svježi, bistar sadržaj, ali se kasnije zamute i svršavaju sa smeđim krasticama. Naročito kod mjehurića opažamo tendenciju za stvaranjem herpetiformnih grupa, kako to pokazuje sl. 2. Kosom obrasli dio glave pruža djelomično impetiginozni izgled. Na sluznici usne župljine nema patoloških promjena. Nokti su na prstima ruku i nogu bez sjaja i neravni. Na nekim je prstima lagana perionihijalna upala. Pacijentica se tuži na povremeni svrbež.

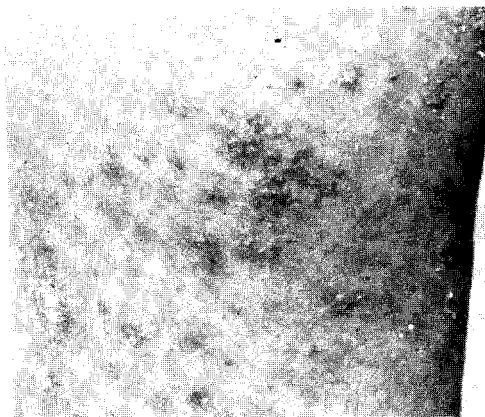
genitalnoj, ingvinalnoj, perianalnoj regiji i u brazdi, koja smjera prema sakralnoj regiji. Kako pokazuje sl. 3. vulva, veliki labiji i djelomično ingvinalno područje posuto je polukuglastim ekscrescijama konzistencije tvrde gume, koje znaju biti velike poput lješnjaka. Labiji su tako promijenjeni u duguljaste tvorbe, veličine male šake.



Sl. 1

s neravnom površinom, koja je crvene ljubičastosmeđe boje. Ako pritisnemo na te tvorevine izlaze između ekscrescencija na nekim mjestima kapljice gnoja. Iz vulve, odnosno vagine, cijedi se katkad više, katkad manje serozno gnojavog ili čisto gnojavog sekreta. Vaginalna pretraga speculumom nije moguća. Takve vegetacije nalazimo i oko analnog otvora, i cijela je rima ani njima ispunjena. U aksilama vidimo nekoliko bradavičastih uzvisina do veličine graha, koje konfluiraju te sjede na crvenoj, djelomično vlažnoj, djelomično krastama pokrivenoj podlozi.

Opće je stanje bolesnice bilo cijelo vrijeme razmjerno dobro, svakako bolje, nego bismo to s obzirom na brojčanost i karakter kožnih promjena očekivali. Tjelesna se temperatura samo rijetko digla preko 37° C.



Sl. 2.



Sl. 3

Za bilo kakvu veneričku infekciju nismo našli osnove; WR, RK i MR su negativne. Kardiovaskularni i digestivni aparat, neurološki i očni nalaz b. o. Na plućima je dijaskopski desno dolje crtež nešto jače izražen. Mokraćna b. o.; živa nije nađena. Urobilinogen 1:4. Kultura iz nazofarinksa: prvi put streptococcus pneumoniae i saprofitarni, grampozitivni koki, drugi put escherichia coli i staphylococcus albus; korine bakterija nema. Westergreen 2. VII. 50. 20-40, 15. IV. 51. 40-100.

Krvni nalaz.

Datum	Hgb	1B	crvenih	bijelih	nesegn.	segn.	coz.	baz.	limf.	monoc.
1. IX. 50.	60	0.9	3,740.000	9.400	0	68	1	0	30	1
23. IX. 50.	—	—	3,780.000	11.600	0	60	10	0	30	0
3. X. 50.	60	0.7	3,900.000	6.100	0	54	8	0	38	0
27. I. 51.	62	0.8	3,640.000	6.500	0	62	2	0	33	3
22. VI. 51.	70	0.9	3,760.000	6.900	0	40	21	0	39	0

Trombocita: 220.000. Vrijeme krvarenja: 1½ min. Vrijeme zgrušavanja: 4 min. Sternalna punkcija: živahna mijelopoeza s lakim skretanjem granulopoeze ulijevo i lakom eozinofilijom; broj retikularnih plazma-stanica nešto povišen.

20. IX. 50.

Nalazi u serumu.

23. II. 51.

3.65 g ^o / _o	albumin	3.12 g ^o / _o
2.90 g ^o / _o	globulini	4.88 g ^o / _o
6.50 g ^o / _o	ukupna bjelancevina	8.00 g ^o / _o
36 mg ^o / _o	ostatni dušik	38 mg ^o / _o
4.75 BE	alkal. fosfataza	—
110 mg ^o / _o	holesterin	—
1.28 mg ^o / _o	bilirubin	0.85 mg ^o / _o
9	timol, zamućenje	9
+ 2	timol, flokulacija	+ 2
9.8 mg ^o / _o	Ca	—
4.75 mg ^o / _o	Ph	—
—	Cl	0.75 g ^o / _o
—	NaCl	1.25 g ^o / _o
—	urea	54.20 mg ^o / _o
—	urea — N	28.00 mg ^o / _o
—	formolgel	+

Mikološki nalazi.

29. V. 50. Posjedovali smo vakcinu, koja je potjecala iz kulture kvasnica, dobivenih iz interdigitalne lezije. Patogena svojstva miceta nisu ispitivana. Intradermalna aplikacija tog koncentriranog blastomicina kod bolesnice nije dala nikakvu reakciju.

29. VI. 50. Hemokultura negativna.

19. XII. 50. Kultura iz diseminiranih kožnih promjena. Rezultat: kandida u čistoj kulturi (Mikološki laboratorij klinike, prof. Čajkovac).

10. I. i 20. I. 51. Iz diseminiranih kožnih promjena, iz sline, mokraće i fecesa raste isti micet u čistoj kulturi kao 19. XII. 50. Međutim smo iz dobivenih kultura učinili »autovakcinu«, kandidin, koji smo aplicirali intradermalno bolesnici i kontrolnim pacijentima. Već na ovom mjestu konstatiramo, da su sve kontrole, i

kasnije, dale s obzirom na žarišnu i opću reakciju uvijek negativan rezultat; tu i tamo je nađena slabo pozitivna lokalna reakcija. Kod pacijentice je lokalna reakcija bila 2. I. 51. 1 : 50, slabo pozitivna, a 4. I. 51. 1 : 10, pozitivna. Dan poslije toga javlja se na svim kožnim promjenama jasna žarišna reakcija. Osim toga nastala je opća reakcija u obliku erupcije mnogobrojnih novih eflorescencija.

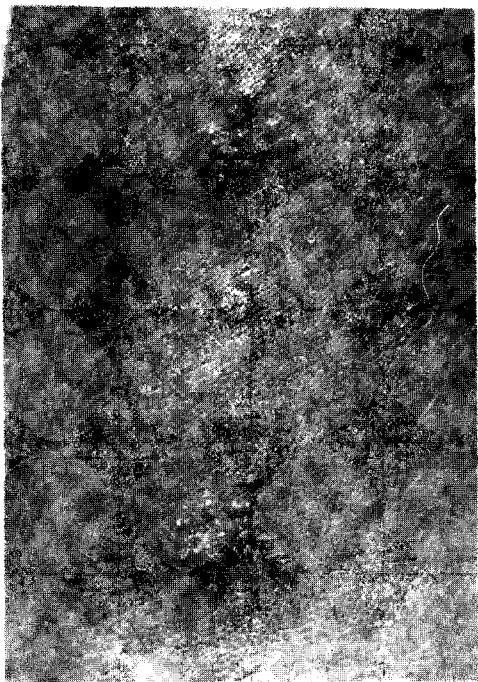
30. I. 51. Iz diseminiranih kožnih promjena ponovo raste u čistoj kulturi isti micet kao gore.

12. III. 51. Kandidin, koncentriran, intradermalno, daje lokalno vrlo jaku pozitivnu reakciju sa stvaranjem mjehurića.

Micet, koji je izrastao, poslali smo u Central Bureau voor Schimmekultures u Baarn (Nizozemska) radi točne identifikacije. Dijagnoza: *Candida albicans* (Robin Berkhout).*

15. IX. 51. inficiran je kunič intravenozno suspenzijom čiste kulture kandidate albicans. Dva i po dana kasnije životinja ugiba. Skraćeni obdukcij-ski nalaz: *jetra*: makroskopski parenhimatozna degeneracija. Mikroskopski se vidi, da je u polovici ekscidiranog komadića rečnjasta struktura nejasna, jezgre ostaju velikim dijelom nebojadsane. U Kupfferovim i u jetrenim stani-

cama ima mnogo hemosiderina. Sinusi su jako prošireni. U interlobarnom vezivnom tkivu krvne su žile proširene, na mnogim mjestima ima krvarenja. U jače aficiranim područjima vide se masne vakuole, trabekularni raspored više se ne raspoznaje. *Bubrezi*: ma da je životinja obducirana brzo nakon smrti, već postoji djelomična autoliza, a to ukazuje na oštećenje parenhima, koje je postojalo već in vivo. Na nekim mjestima vide se bijeli infarkti. Mikroskopski utvrđene su kapljice masti i vakuole u epitelu i u glomerularnim zavojima. Svuda u parenhimu ima manjih i većih krvarenja i mnogo intracelularnog i ekstracelularnog hemosiderina. Kod odgovarajućeg bojadsanja nalazimo u glomerularnim petljama i u interlobarnom tkivu jače bojadsane, homogene, okrugle tvorevine, koje odgovaraju blastosporama (sl. 6).



Sl. 4.

* Gdji. A. v. d. Hoven van Genderen i na ovome mjestu najljepše zahvaljujemo

Postmortalno učinjene su retrokulture iz jetre i iz bubrega. Izrasle su opet svugdje iste gljivice kao iz promjena bolesnice.*

Navedeni obdukcijски nalazi dobro se podudaraju s nalazima MANDELBLATTOVIM.

Epikutana aplikacija jodkalija: nekoliko puta aplicirali smo na male areale zdrave kože na leđima bolesnice 20%, 25% i 30% jodkalijevu mast uz potrebne kontrole. Nakon 24 sata ili nešto kasnije nastala je reakcija u obliku papulo-vezikuloznih ili vezikuloznih eflorescencija (sl. 4). Kontrole su bile negativne.



Sl. 5.

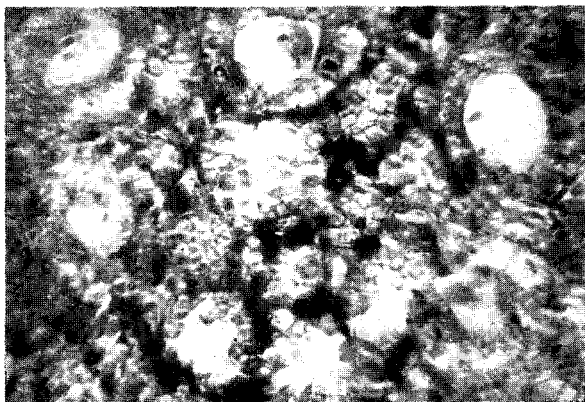
rijuma u epidermis, prolaze kroza nj i stvaraju u njegovim površnijim dijelovima veće ili manje leukocitarno purulentne mjehuriće. U korijumu, koji je također edematozan kao i epidermis, vidimo mnogobrojne krvne žilice i limfne vodove, koji zjape. Kod nekih je endotel malko proširen. Infiltrat se prostire od papilarnog sloja do duboko u korijum. Radi se o difuznoj infiltraciji, koja je perivaskularno i peri-

Histološki nalaz vegetacije: Glavne se promjene sastoje u vrlo jakoj akantozu, stvaranju keratinskih lopta i nespecifičnom infiltratu (sl. 5). Rožani sloj je proširen, djelomice hiperkeratotičan, djelomice parakeratotičan, i uvlači se u sve udubine kožne površine. Na mnogim mjestima ima nakupina krasta. Epidermis živahno buji, interpapilarni čepovi su produženi i različito konfigurirani. U gornjoj trećini korijuma nalazimo duguljaste ili okrugle otočice epitela bez veze sa epidermisom, no znakova malignog rastezanja nigdje nema. Ponegdje se stvaraju, djelomice u akantotičnim epidermalnim čepovima, djelomice u otočicama epitela, koji izolirano leže, keratinske loptice. Epidermis je edematozno prekrvašen, a to se javlja slabijom tinkcijom i proširenjem međustaničnih prostorija. U bazalnom sloju nalazimo tu i tamo nešto melana. Epidermo-kutana granica je svuda distinktna. Na nekim mjestima migriraju polinuklearni leukociti i – u mnogo manjem broju – mononuklearne stanice iz ko-

* Pokuse na životinji, zatim obdukcijски i histološki nalaz brižljivo je izvršio moj bivši suradnik g. dr. M. Némethy, pa mu za to i na ovome mjestu najljepše zahvaljujem.

folikularno gušća i koju sastavljaju bez naročitog reda fibroblasti, mali limfociti, veći mononuklearni elementi, pojedinačne plazma-stanice i polinuklearni leukociti, među kojima ima nešto eozinofilnih stanica. Metahromatskih stanica ima samo malo. Na nekim se mjestima vide hemosiderinska zrnca, koja većinom leže nedaleko od krvnih žila slobodno u tkivu.

Što se tiče primijenjene terapije, djelovalo je lokalno liječenje samo palijativno. Vegetacije su konačno, pošto je i osijavanje rentgenskim zrakama ostalo bezuspješno, radikalno odstranjene. I egzantem, koji se u svom intenzitetu često mijenjao, a da



Sl. 6.

nismo znali tome razloga, bio je prilično rezistentan prema liječenju. Između ostalog bolesnica uzimala je bez naročitog uspjeha i arsen i sulfonamide. Za njezina dugog boravka na klinici dali smo, osobito u prvim mjesecima, češće penicilin, da bismo onemogućili očigledno sekundarnu povremenu piodermizaciju postojećih promjena, a to je svaki put bez teškoća i uspjelo. Što se tiče djelovanja penicilina na same kožne manifestacije, nalazimo u povijesti bolesti ove bilješke: U maju 1950. nakon 5 mega kristaliničnog penicilina poboljšanje svih kožnih promjena: na genitalu je regresija manje izražena, gnojni iscjedak je međutim slabiji. Na kraju jula primila je pacijentica opet 6 mega penicilina. Dok diseminirane eflorescencije nešto regrediraju, na vegetacijama nema promjena. U siječnju 1951. primila je bolesnica najprije 3 mega penicilina i poslije toga 8,5 g aureomicina. Nakon toga je zabilježena jasna regresija diseminiranih kožnih promjena, koje su na mnogim mjestima nestale, ostavljajući iza sebe smeđu pigmentaciju. Nasuprot tome postale su vegetacije sukulენტnije i mckše i vaginalni iscjedak jači. I nakon aplikacije 8 g streptomicina spomenuto je u povijesti bolesti poboljšanje diseminiranih žarišta. Pošto je bolesnica u prilično dobrom stanju otišla kući, diseminirane kožne promjene javljale su se i opet nestajale, kao za njezina boravka na klinici.

Prije svega konstatiramo, da diseminirane kožne lezije upućuju na dijagnozu Duhringova herpetiformnog dermatitisa. Za to ne govori samo tipična klinička slika (polimorfizam eflorescencija, herpetiformni

rasporedaj, ciklični tečaj, dobro opće stanje bolesnice, svrbež), nego i eozinofilija i preosjetljivost na JK.

Vegetacije međutim ne pripadaju klasičnoj simptomatologiji Duhring-Brocqova polimorfnog dermatitisa, ali je opisana jedna njegova vanredno rijetka varijanta, dermatitis herpetiformis vegetans.

Prije više od 20 godina javio je TSCHOPP o slučaju, za koji je držao, da se radi o vegetirajućem obliku Duhringove bolesti, te je u isto vrijeme razmotrio sve dotada poznate slične slučajeve, pa na to izričito upozoravam. Otada (1931) do danas našao sam o tome samo vrlo malo. RUITER (1932) vidio je, kako u isto vrijeme postoje dermatitis herpetiformis Duhring i pyoderma chronica papillaris et exulcerans, te se pritom »kronična pioderma javljala na istim mjestima i u istom opsegu« kao Duhringova dermatoza. BEYERINKOV slučaj (1934), gdje se iz vegetirajućeg pemfigusa razvio dermatitis Duhring, nije jasan. CHORAZAK (1936) demonstrirao je ženu s herpetiformnim dermatitisom i suhim, uzvišenim eflorescencijama aksilarno i inguinalno, koje su podsjećale na hipertrofične papule. BEEK (1941) spominje tri atipije Duhringove dermatoze: egzulceraciju, bulu u usnoj šupljini i vegetacije. LUTZ (1951) kratko kaže: »Čini se, da je posve rijetko opažen vegetirajući tip herpetiformnog dermatitisa.« KWIATKOWSKY vidi u egzistenciji vegetirajućeg oblika herpetiformnog dermatitisa indicij za srodstvo vegetirajućeg oblika dermatitisa herpetiformis s kroničnim pemfigusom. Čini mi se, da je baš suprotno istina, jer je prognoza kod pemfigusa vegetans infautisima, a vegetirajuće promjene kod slučaja, koji su dijagnosticirani kao dermatitis herpetiformis, nimalo ne mijenjaju quoad vitam povoljnu prognozu.

Prije nego odgovorimo na pitanje, da li se u našem slučaju radi o dermatitis herpetiformis i specijalno o njegovu vegetirajućem obliku, skrenut ćemo pažnju još na nalaz kandidate.

U podjeli blastomiceta i bolesti od njih izazvanih mi se pridržavamo one podjele, koju je predložio Rocha-Lima; on razlikuje a) monilioze, b) saharomikoze, t. j. blastomikoze s. s., c) kokcidioidoze i d) hromoblastomikoze. Bolesti, koje se javljaju (i) na koži i koje pripadaju grupi blastomikoza u širem smislu riječi, po svojoj su simptomatologiji, tečaju i prognozi vrlo raznolike. Ovamo se ubrajaju između ostalog stomatomikoza (»soor«, dermatitis cremosa), angulus infectiosus oris, erosio interdigitalis i intertrigo blastomicetskog izvora, pustulozni, furunkuloidni i ekzematotni tip kožne blastomikoze, blastomicetska onihomikoza, Ravautovi levuridi, Gildchristova (sjeveroamerička) blastomikoza – uzročnik su joj različiti sojevi zymonema (po BENHAMU blastomyces dermatitidis) – Busse-Buschkeova (evropska) blastomikoza, kojoj je uzročnik cryptococcus hominis, atelosaccharomyces hominis ili torulopsis neoformans (po BENHAMU cryptococcus neoformans), LUTZ-SPLENDRE-DE ALMEIDA ina bolest ili parakokcidoidalni granulom (južnoamerička blastomikoza), Posadina bolest ili granuloma coccidioidale i hromoblastomikoza ili dermatitis verrucosus ili chromomycosis verrucosa. Hromomikoze ne pripadaju blastomikozama, jer su njihovi uzročnici hifomiceti, kako to navode i ČAJKOVAC i PURETIĆ.

Specijalno kandidu albicans navode LEVIS i HOPER kao uzročnika sistemskih oboljenja (osobito intestinalni trakt) i dermatoza. Od tih se spominju: angulus infectiosus oris, erosio interdigitalis, paronihija i onihija, intertrigo i ekzematoidne promjene. MENDELBLATT ističe, da

može candida albicans aficirati oči, usta, vaginu, kožu i pluća te da može nastati septikemija, endokarditis i meningitis. Od kožnih pojava navodi lokalizirane i generalizirane afekcije i monilide (levuride); generalizirana kožna monilioza može biti ekzematoidnog tipa, ali se javlja i vezikule i pustule, stomatitis i glositis; alergijski monilidi su sterilni, grupirani mjehurići (više o tome i o kandidi albicans u radnji Š. ČAJKOVCA i ŠTEFANIJE PURETIĆ).

Ne upuštajući se поближе u upoređivanje promjena kod naše bolesnice s malo prije navedenim promjenama, konstatiramo, da ne možemo, uzimajući u obzir sliku bolesti, koju smo opažali, i nadenog miceta, identificirati tu dermatozu ni s jednom od spomenutih afekcija. To vrijedi i za kutanu blastomikozu, koja nije ni u Evropi posve rijetka i kod koje obolijeva redovno samo koža, uglavnom koža nepokrivenih dijelova tijela, lica i ekstremiteta. MORROV i MILLER, koji se zauzimaju za strogo razlikovanje blastomicetskog dermatitisa od kokcidioidalnog granuloma, ističu, da se kod prvoga radi o lokaliziranim, papilarnim vegetacijama, koje su često pokrivene krastama, a rubovi su uzdignuti, glatki i strmi, tamno ili purpurno crveni (drugi autori govore o ljubičastoj boji) i posuti apcesima, velikima kao glavica gumbašnice. I ulcerativne promjene mogu nastati. U istisnutom gnoju nalazimo uzročnike. Histološki ima uz jako bujanje epidermisa intraepitelijskih intradermalnih apscesa i izrazite specifične granulomatozne infiltracije. Unatoč nekoj sličnosti između tih promjena i onih kod naše bolesnice (vegetiranje) ima ipak i u makroskopskoj i u mikroskopskoj slici nekih momenata, koji – i bez obzira na nalaz kandidate u našem slučaju – isključuju dijagnozu Gilchristove blastomikoze.

Usput napominjem, da vegetacijama kao takvima ne valja pripisivati nikakvu dijagnostičku vrijednost. One nastaju i pri nekim drugim, etiološki posve različitim bolestima, gdje u mnogome, a katkad i potpuno odgovaraju onima, koje smo opažali kod naše pacijentice. Ne smijemo zaboraviti, da je i vegetacija samo jedan od oblika, kojima koža na neke nadražaje odgovara. Razlog, zašto nastaju vegetacije, mogu biti živi i neživi agensi. Vegetacija je nespecifična reakcijska morfa. Zato postojanje vegetacije, jednako kao na pr. postojanje papule, vezikule i t. d., nikad samo po sebi ne dopušta postavljanje etiološke dijagnoze. Kod naše su pacijentice na pr. vegetirajuće tvorbe po svom izgledu i lokalizaciji gotovo savršeno odgovarale onima, koje su ALLINSON, ROBINSON i FRUTCHEY reproducirali u svojoj radnji o jednom slučaju vegetirajućeg piodermitisa. Za takvu ili sličnu dijagnozu međutim nismo kod naše bolesnice mogli naći nikakva uporišta.

Ako se sada želimo поближе orijentirati o značenju nadenog miceta, kandidate albicans, za pojavu patoloških manifestacija kod naše bolesnice, moramo prije svega istaknuti, da su pripadnici različitih sojeva blastomiceta vrlo česti gosti organizma uopće, te da se oni mogu lako pojaviti i kao saprofiti dugotrajnih kožnih lezija, koje su uzrokovane drugim, živim ili neživim agensima. Povuču u takvim slučajevima granicu između saprofitizma s jedne i parazitizma, odnosno superinfekcije, s druge

strane, može biti prilično teško. O tome smo imali prilike i sami se uvjeriti, i to kod bolesnika s kroničnim diseminiranim piodermijama.

CASTELLANI na pr. konstatira, da se kod 50 do 60% ljudi monilije – rjeđe kandidate (BERKHOUTOVA) – nalaze u nosnoj šupljini, i MAC CORMAC drži, da njihov nalaz ne treba precjenjivati, jer je čest i kod zdravih individua. Slično MENDELBLATT, REDAELLI i CIFERRI izričito izjavljuju, da mogu kandidate uzrokovati verukozne i vegetirajuće kožne promjene, ali napominju, da je zbog ubikviteta tih miceta, njihove lagane kultivacije i patogeniteta za životinje, teško dokazati i njihov patogenitet za čovjeka. Mnogo veće značenje međutim u tome pravcu pripisuju alergijskim reakcijama, koje je izazvao odgovarajući, specifični antigen. Zbog svoje principijelne važnosti iznosim ovdje i napomenu, kojom je DR. NÉMETHY popratio obdukcijski nalaz kandidom inficiranog kunića: »Budući da smo kod različitih dermatosa mogli izolirati različite vrste blastomiceta iz fecesa, bilo bi interesantno kod različitih kožnih afekcija studirati, nisu li neke od njih – »idi« blastomiceta«.

Značenje lokalne reakcije blastomicinom je samo relativno. Prvo, jer se može zbog učestalosti različitih kožnih promjena, koje su izazvane blastomicetima, razviti ili perzistirati alergijska preosjetljivost, što se javlja pozitivnom reakcijom, drugo, jer moramo i ovdje računati s promjenljivošću stepena alergijskog preugođaja, koji može pružiti sve prilaze od negativne anergije preko alergijske hiperergije, pa sve do pozitivne anergije, treće, jer moramo unatoč tome, što postoji grupna alergija, računati s postojanjem blastomiceta, od kojih neki jesu, a drugi nisu patogeni za čovjeka i od kojih neki imaju veću, a drugi manju ili gotovo nikakvu sposobnost antigenog djelovanja. Spomenuti faktori mogu i interferirati. Sve smo to naveli, da bismo bar djelomice objasnili, zašto prvobitno, negativno, lokalno, reagiranje bolesnice na blastomicin ne možemo upotrebiti kao dokaz, da afekcija nije bila blastomicetskog porijekla. Isto tako bismo morali biti oprezni u prosuđivanju značenja pozitivne reakcije na kandidin, dobiven od same bolesnice, kada bi se radilo samo o pozitivitetu lokalne reakcije. Ali se uz ovu pojavila još žarišna i opća reakcija u obliku izbijanja svježih, hematogeno nastalih eflorescencija na koži trupa i ekstremiteta. Ta činjenica – uz negativne kontrolne reakcije – daje istom kandidinskoj reakciji specifično dijagnostičko značenje te pruža tako dokaz o integralnom učestvovanju nađene gljivice, candida albicans (Robin) Berkhout, pri pojavama patoloških promjena kod naše bolesnice. Patogenost kandidate za životinje pritom nema toliku ulogu. Postojanje lokalne, žarišne i opće reakcije na kandidin i nalaz gljivica u svim morfološki tako raznovrsnim kožnim manifestacijama i u sekretima i ekskretima ne samo da zabranjuje smatrati diseminirana kožna žarišta s jedne strane, i vegetacije s druge strane kao znak dvaju etiološki diferentnih agensa, nego govori i protiv koincidentne superinfekcije postojećih promjena.

Otkuda potječu nađene kandidate, koje područje tijela treba smatrati kao njihovo primarno rasadište, ne možemo utvrditi. Svakako se čini, da to nije usna šupljina, jer tamo nismo našli nikakvih promjena. Možda je ishodište za diseminaciju kandida bila vaginalna sluznica. Znamo međutim, da mogu mikroorganizmi s bilo kojeg područja površine tijela prodrijeti u njegovu unutrašnjost. Pred kratko vrijeme su to pokazali

MIESCHER i BÖHM pomoću epikonjunktivalne infekcije s *escherichia coli*, gdje su nakon toga isti mikroorganizmi dokazani u mokraći.

Prema svemu nameće se kod naše bolesnice kao moguća dijagnoza *candidiasis generalisata (disseminata) herpetiformis et vegetans* ili – drugačije izraženo – kandidijaza nalik na dermatitis herpetiformis vegetans.

Dijagnozu dermatitis herpetiformis vegetans, koja nam se u početku činila najvjerojatnija, morali smo iz naprijed navedenih razloga napustiti. Preostaje međutim – bar teorijski – još mogućnost, da se u početku uistinu radilo o Brocq-Duhringovu polimorfnom dermatitisu, koji su – sit venia verbo – »osvojile« i sebi prisvojile patogene kandidate, tako da je nastala hibridacija dviju različitih bolesti i gdje je kod bastarda preuzeo kasnije nadošli patogeni agens glavnu ulogu.

Što se tiče našeg slučaja, ukazujem u vezi s tim na anamnestički navod bolesnice, da se – apstrahirajući od neke pruritичne dermatoze (scabies?) više od dvije godine prije toga – najprije pojavila neka izraslina u perianalnom području, a diseminirane, stalno recidivirajuće manifestacije pojavile su se kasnije; a to ne govori u prilog pretpostavci, da je prva manifestacija pripadala simptomnom kompleksu Duhringove dermatoze. Uzimajući u obzir i ekstremnu rijetkost vegetirajućeg dermatitisa herpetiformis i oslanjajući se ipak prije svega na pojavu žarišne i opće reakcije na intradermalnu injekciju kandidina, prihvaćamo dijagnozu generalizirane herpetiformne i vegetirajuće kandidijaze ne samo kao moguću, nego i kao najvjerojatniju.

S nekoliko ćemo se riječi još dotaći pitanja, da li je u razvitku tog oboljenja imala možda neku ulogu i primijenjena terapija antibioticima. Ne samo iz iskustva drugih autora (na pr. SCHUPPLI, MÜLLER i VOGT i tamo navedena literatura), nego i iz vlastitih opažanja (pojačanje ingvinalne epidermofitije nakon davanja penicilina i t. d.) znamo, da mogu antibiotska sredstva, jer su mikotičkog porijekla, aktivirati patogene micete u afekcijama, koje već postoje, ili uništavanjem ostalih mikroba omogućiti nesmetano razmnažanje gljivičnih elemenata, u prvom redu kandida i geotrihona (ROSSIER).

Baš pululacija kandidate *albicans* može biti tako jaka, da je to dovelo i do smrti bolesnika (GAUSEWITZ, JONES i WORLEY, opomena američkog Council on Pharmacy and Chemistry). BECK i LÖHLEIN našli su u mokraći 60% penicilinom liječenih osoba blastomicete, a kod neliječenih bio je nalaz pozitivan u manje nego 1%. HUPPKE i CASIN tvrde na temelju svojih pokusa, da osobito aureomicin stimulira rastenje kandidate *albicans* u kulturi, a penicilin, streptomycin, teramicin i kloramfenikol to ne čine.

Zapisi u povijesti bolesti naše pacijentice ne dopuštaju nam, da bilo što o tome sigurno reknemo. Kako je po ROSSIERU tek godine 1951. HARRIS upozorio na mogućnost spomenutih posljedica primjenjivanja antibiotskih sredstava, nismo godine 1950/51. tom pitanju još obraćali pažnju, to manje, što smo u početku držali, da je to rijetka varijanta Duhring-Brocqova polimorfnog dermatitisa, kod kojeg su neki autori i to s uspjehom primjenjivali antibiotike, i to naročito aureomicin (der-

matitis herpetiformis kao viroza?). Ipak je vrijedno podsjetiti, da se kod naše bolesnice baš nakon aureomicina naročito pogoršala vegetacija i pojačala vaginalna sekrecija. Nema međutim nikakvih striktnih dokaza, da bi liječenje antibiotskim sredstvima nepovoljno utjecalo na tečaj bolesti.

Kako god bio taj prvi opisani slučaj, pod dijagnozom generalizirane herpetiformne i vegetirajuće kandidijaze, s nozološke strane zanimljiv, možda ga ipak ne bismo tako opširno analizirali, da nije s ne baš jednostavnim diferencijalno-dijagnostičkim razmatranjima i određivanjem uloge blastomiceta u patološkom zbivanju povezan još jedan problem: etiopatogeneza Duhring-Brocqove dermatoze.

Klinička i histološka simptomatologija te bolesti, koju je Brocq nazvao »dermatite polymorphe (douloureuse chronique à poussées successives)«, i suviše je dobro poznata, a da bismo se morali njome baviti. Pitanje njezina odnosa prema kroničnom pemfigusu moramo, zahvaljujući osobito radu dermatohistologa (sic!) s obiju strana Atlantika smatrati kao konačno riješeno u prilog strogo dualističkoj koncepciji. Od Duhringa isticana polimorfija njegove dermatoze kao diferencijalno-dijagnostičkog simptoma prema kroničnom pemfigusu nema ono značenje, koje mu neki liječnici još danas pripisuju. Već je RIECKE znao – i mi to samo potvrđujemo – da polimorfija ima i u nekim slučajevima pemfigusa. Ni herpetiformnog rasporedaja kod Duhringove dermatoze ne nalazimo uvijek. Eozinofiliju – koja je kod naše bolesnice kolebala između 1% i 21% – nalazimo kod vrlo mnogih dermatoz. Preosjetljivost na halogene, osobito na jod, koju su J. JADASSOHN i njegovi učenici (od 1912. i dalje) utancine proučili, zatim vjerojatna identičnost herpetiformnog dermatitisa i herpesa gestationis, ponukali su mnoge, da etiološki pomisljaju na endokrine faktore, naročito na tireoideu. Drugi ističu, da je intolerancija (TZANCK) ili određeno alergijsko raspoloženje (eozinofilija, urtikarijalne eflorescencije) organizma *conditio sine qua non* da nastane Duhringova bolest.

Tako na pr. TURPIN i CHASSAGNE govore o hiperalergiji. POPCHRISTOFF misli, da se pod utjecajem joda stvara s nekim haptensima sekundarni endoalergen i t. d. Mnogi talijanski autori (CROSTI, GARDENGHI i NANNELLI, ovdje ostala lit.) također smatraju, da je baza Duhringove dermatoze alergijska i da se alergijski mehanizam očituje i kod preosjetljivosti prema jodu. PETERKIN je pred malo vremena dao kratak pregled mišljenja o etiologiji polimornog dermatitisa, no sva su ona sasvim hipotetička. Blatomicitet se u redu tih, eventualno mogućih etioloških agensa ne spominju.

Sada ćemo navesti još četiri primjera, koja baš u vezi s ovim našim razmatranjima zaslužuju neku pažnju.

K. ULLMANN (1926) vidio je bolesnicu s dugotrajnom oidiomikotičkom afekcijom sluznice usne šupljine, kod koje se je nakon dvije godine razvio kronični pemfigus s očitom tendencijom za stvaranjem vegetacija. Autor ukazuje na tešku diferencijalnu dijagnozu između stomatomikotičnih i pemfiginoznih promjena, koje su se smjestile na mukozi usne šupljine.

PROCHÁZKA (1928) opisao je »pemphigus blastomyceticus«. Nađen je micet iz grupe kriptokoka.

BOSCHIJEVA (1929) bolesnica je imala egzulceracije u ustima i promjene na koži tijela. U sekretu žarišta na tijelu nađeni su elementi, koji odgovaraju kvasnicama. Kultivirani miceti bili su patogeni za životinje. KUMER, kao referent, konstatira, da radnji priložene slike jako podsjećaju na pemphigus vegetans.

Zanimljiva je ENGELHARDTOVA rasprava (1927) pod naslovom »Über Sprosspilz-befunde bei pemphigusartigen Erkrankungen«. Autor izvještava o kroničnoj dermatози kod 16-godišnje bolesnice, gdje je gotovo u svim, inače jako polimorfnim manifestacijama, imao prilike u bojadisanom preparatu i u kulturama dokazati, da ima asporogenih kriptokoka. Njima je kod bolesnice mogao izazvati promjene, koje su bile identične s promjenama prvobitne dermatoze. Kod kontrolnih osoba nastale su u svakom pogledu manje izražene i neuglednije morfe, a pisac to svodi na veliku alergijsku preosjetljivost pacijentice prema blastomicetima. Premda izričito kaže, da nađenom micetu ne pripisuje odlučnu etiološku ulogu, osobito zato, što kultura iz najmlađih efflorescencija često nije uspjela i što je reakcija na jodkali bila pozitivna. nalazimo i ovu izjavu: »Damit ist erwiesen, dass Hefepilze unter Umständen in der Lage sind, auch auf der äusseren Haut ein dem Pemphigus, bzw. der Dermatitis herp. Duhring überaus ähnliches Krankheitsbild hervorzurufen.«

Iz svega, što je dosad navedeno, izlazi dvoje: prvo, poznata činjenica, da su blastomiceti generički sposobni izazvati stvaranje patoloških morfi u obliku mjehuričastih efflorescencija i vegetacija, i drugo, da mogu tako nastati dermatoze, kojih klinička slika uvelike odgovara slici Duhring-Brocqove dermatoze (ili pemfigusa).

Ovdje je konačno mjesto, da se osvrtnemo na opažanje GARDENGHIJEVO I NANNELLIJEVO (1951) iz Scolarijeve klinike u Firenzi. Oni su kod 43-godišnjeg muškarca s tuberkulozom cervikalnih i supraklavikularnih limfnih čvorova opažali, da je točno pri svakoj akutizaciji specifičnog oboljenja limfnih čvorova nastao recidiv istovremeno postojećeg Duhring-Brocqov polimorfnog dermatitisa*. Njihov konačni zaključak, pri čemu se osim na neke izvode samog Brocqa pozivaju i na CROSTIJA, TOMMASIJA, CAPPELLIJA, BIZZOZERA i dr., glasi, da je Duhringova dermatosa u svakom slučaju samo sindromno oboljenje, drugim riječima: kompleks simptoma nejedinstvene etiologije ili »réaction cutanée« u Brocquovu smislu, koje se javlja na organizmu s posebnom reaktivnom intonacijom. Jedan je od znakova toga posebnog raspoloženja prema spomenutim autorima i preosjetljivost na jod, za koju uostalom znamo, da nije kod bolesnika s Duhringovom dermatozom obligatorna i da je i kod bolesnika, gdje smo je mogli dokazati, podvrgnuta vremenskim i lokalizatornim varijacijama, koje se protežu od potpunog negativiteta do jakog pozitiviteta.

Kakvo gledište možemo mi na temelju svega, što smo iznijeli, zauzeti u pitanju etiopatogeneze Duhringove bolesti?

Svakako se može pretpostaviti jedno, i to, da mogu blastomiceti, među njima i kandida – možda ona čak u prvom redu – izazvati promjene, koje se bitno ne razlikuju od promjena Duhringova i Brocqova polimorfnog dermatitisa. To znači, da postoji simptomatološki dvojnjak herpeti-

* 30 godina prije su GANS i DRESEL opisali slučaj kolikvativne tuberkuloze na vratu, gdje su u gnoju, histološki i u kulturama, nađene kvasnice; pokus na životinji dao je za kvasnice negativan, a za Kochove mikobakterije pozitivan rezultat.

formnog dermatitisa tako, kako se prema J. JADASSOHNU nakon aplikacije arsena može pojaviti dvojničnik liheña ruber ili zosterà. U slučaju Duhringova dermatitisa sličnost dvojničnika javlja se – bar u našem slučaju – i biološki (preosjetljivost na jod). Premda nas obrazloženje, koje su dali GARDENGHI i NANNELLI za postojanje te preosjetljivosti potpuno ne zadovoljava, ipak moramo priznati, da je vrlo teško uz današnje znanje naći drugo, plauzibilnije tumačenje.

Ne treba zaboraviti, da blastomiceti u najširem smislu idu u red agensa, koji potiču organizam na stvaranje vegetirajućih efflorescencija. U daljem razmatranju nameće se pitanje, ne bi li trebalo u prvom redu kod onih rijetkih slučajeva, koji su opisani kao dermatitis herpetiformis vegetans, pomišljati u najmanju ruku na učestvovanje, ili bar na primarnu etiološku ulogu blastomicetskih elemenata, naročito kandidate. Raspredajući tu misao dalje, sjetit ćemo se ne samo pemfigusa vegetans, nego i onih posve rijetkih distrofičnih, buloznih, vegetirajućih epidermoliza, koje su, kako BRAIN navodi, prije njega vidjeli NICOLAS, MOUTOT i CHARLET, SIEMENS, MIESCHER i MARCHIONINI.

Položaj Duhringova herpetiformnog dermatitisa u sistemu dermatoza prema iznesenom nipošto nije jasno određen. Prelazni oblici, »formes de passage«, između njega i kroničnog pemfigusa prema svemu, što nam je danas o ta dva oboljenja poznato, u punom smislu riječi ne mogu postojati, i to unatoč tome, što može bolest početi naoko sa simptomima polimorfnog Duhring-Brocqova dermatitisa i svršiti kao pemfigus. Kod tih se bolesnika po svoj prilici od svega početka radilo o pemfigusu, koji nije počeo kao monosimptomatična bolest.

Naučavanje, da je herpetiformni dermatitis u svakom slučaju sindrom, ipak nam se čini još premalo pouzdano, da bismo ga mogli potpuno prihvatiti. Držimo, da je zasad bolje formulirati gledanje na etiopatogenezu herpetiformnog dermatitisa ovako: Duhring-Brocqov polimorfni dermatitis ima dvojničnike, koji ga mogu imitirati; njegovi dvojničnici nastaju kao posljedica i izraz djelovanja vrlo različitih noksà.

Naše je opažanje s jedne strane prilog tezi o postojanju takvih dvojničnika polimorfnog Duhring-Brocqova dermatitisa, s druge strane dokaz, da može uzročnik jednog od tih dvojničnika biti candida albicans.

P. S. Bolesnicu smo vidjeli opet početkom god. 1955. Klinički status se nije bitno razlikovao od onoga iz god. 1950/51. Nalaz Zavoda za mikrobiologiju (prof. Dr. D. Filipović) je glasio: U brisu s površine genitalnih vegetacija pacijentice, uzetom 7. IV., nađeni su mikroskopski grampozitivni štapići, grampozitivni koki i spirohete tipa Borrelia. Kultivacijom je izoliran toksičan soj C. diphtheriae tipa mitis, vrlo osjetljiv na penicilin i aureomicin, a srednje osjetljiv na streptomycin, kloromicetin, teramicin i sulfadiazin.

U razmazima iz dubine ekscidiranog tkiva vegetacija bojenima po Giemsi i Wrightu nije nađena Donovaniana granulomatis. Pokušaj kultivacije na oplodjenim kokošjim jajima nije uspio, jer su sva inokulirana jaja uginula već nakon 24-48 sati uslijed kontaminacije bakterijama, a usprkos dodavanja penicilina i razrjeđivanja materijala 1:10, 1:20 i 1:50. – (Dr. Bezjak). I u histološkom rezu nije nađena Donovaniana granulomatis. C. diphtheriae je očigledno sekundarno inficirao vegetacije, te ne dolazi u obzir kao etiološki faktor oboljenja.

LITERATURA

- Allison, Robinson i Frutchey*, Arch. Derm. u. Syph. 62: 666 (1950).
Beek, Dermatologica 84: 70 (1941).
Beck i Löhlein, Zt. Haut- u. Geschlechtskr. 1952. 54. Ref. Exc. Med. S. XIII. sv. 7, ref. br. 666.
Berkhout, cit. Čajkovac i Purić.
Beyjerink, Nederl. Tijdschr. Geneesk. 1934, 4915. Ref. Ztblt. Haut- u. Geschlechtskr. 50: 305 (1935).
Benham, Ann. N. Y. Acad. Sci. 1950, 50-10. 1929. Ref. Exc. med. S. XIII., sv. 7, ref. br. 1397.
Bizzozero, Giorn. ital. Derm. e Sif. 73: 138 (1922).
Boschi, Ateneo parm. I. Suppl. 431 (1929). Ref. Ztblt. Haut- u. Geschlechtskr. 34: 345 (1930).
Brain, Acta dermato-venere. 32. Suppl. 29: 56 (1952).
Cappelli, cit. Gardenghi i Nannelli.
Castellani, disk. kod O'Donovan.
Chorazak, Lemb. dermat. Ges. 26. III. 1936. Ref. Ztblt. Haut- u. Geschlechtskr. 53: 596 (1936).
Crosti, Giorn. ital. Derm. e Sif. 73: 152 (1932).
Council on Pharm. a. Chem., J. amer. med. As. 145: 1267 (1951).
Čajkovac i Purić: Radovi med. fak. u Zagrebu. III. 1953.
O'Donovan, Proc. Roy. Soc. Med. 23: 1043 (1930). Ref. Ztblt. Haut- u. Geschlechtskr. 35: 367 (1931).
Engelhardt, Derm. Woch. 85: 1337 (1927).
Gans u. Dresel, Arch. Derm. u. Syph. 130: 136 (1921).
Gardenghi i Nannelli, Giorn. ital. Derm. e Sif. 92: 349 (1951).
Gausewitz, Jones i Worley jr., Amer. J. clin. Path. 21: 41 (1951).
Harris, cit. Rossier.
Huppert i Cazin, J. Bact. 65: 171 (1953).
Kressmann, Arch. Derm. u. Syph. 188: 550 (1949).
Kwiatkowski, disk. kod Chorazak.
Lewis i Hopper, Introduction to Medical Mycology. Chicago. 1948. Year-Book Publ.
Lutz, Lehrb. d. Haut- u. Geschlechtskr. Basel. 1951. Karger.
Mac Cormac, disk. kod O'Donovan.
Marchionini, Arch. Derm. u. Syph. 176: 347 (1938).
Mendelblatt, Amer. J. Ophtalm. 36: 379 (1953).
Miescher i Böhm, Hautarzt 1951, 347.
Miescher, cit. Brain.
Morrow i Miller, Compt. rend. VIII. Congr. internat. Derm. et Syph., Copenhagen. 1930. Str. 552.
Müller i Vogt, Praxis 40: 1047 (1951).
Nicolas, Moutot i Charlet, cit. Brain.
Peterkin, Brit. J. Dermat. 63: 1 (1951).
Popchristoff, Ref. Ann. Derm. et Syph. 1949, 670.
Procházka, Derm. Woch. 87: 1759 (1928).
Redaelli i Ciferri, Le granulomatosi fungine del uomo etc. U Pollaci, Tratt. di Mi-cropat. umana. Firenze. 1942. Edit. Sansoni.
Riehl, Arch. Derm. u. Syph. 148: 392 (1925).

Riecke, J. Jadassohn, Hdb. Haut- u. Geschlechtskr. Bd. XVII-2 (1931).
Rossier, Helvet. med. Acta 19: 261 (1952).
Ruiter, Chronische Pyodermien. 1932. Sep.
Schuppli, Schweiz. med. Woch. 81: 589 (1951).
Siemens, cit. Brain.
Tommasi, cit. Gardenghi i Nannelli.
Tschopp, Acta dermato-venereologica 12: 352 (1931).
Turpin i Chassagne, Ann. Derm. et Syph. 1939, 862.
Tzanck i Cord, Nouv. Prat. Dermat. VII. Str. 389.
Ullmann, Arch. Derm. u. Syph. 152: 247 (1926).

*Iz Dermatovenerološke klinike Medicinskog fakulteta
Sveučilišta u Zagrebu.*

Predstojnik: prof. dr. Fr. Kogoj.

Primljeno na sjednici Odjela za medicinske nauke dne 1. VII. 1953.

ZUSAMMENFASSUNG

ALLGEMEINE HERPETIFORME UND VEGETIERENDE CANDIDIASIS UNTER DEM BILDE EINER VEGETIERENDEN HERPETIFORMEN DERMATITIS

Von

FRANJO KOGOJ

Die Morphologie kann auch heute noch als Ausgangspunkt wissenschaftlicher Betrachtungen dienen, wenn daraus neue Erkenntnisse resultieren. Folgende Beobachtung erfüllt diese Forderung.

Anamnese: Das 17 j. Mädchen hatte mit 10 Jahren eine juckende Hautkrankheit, die binnen eines halben Jahres abheilte. 2½ Jahre später entstand in der Nähe des Alters eine Beule, die chirurgisch entfernt wurde. Nach weiteren zwei Jahren entwickelte sich ein allgemeiner Ausschlag mit zahlreichen Bläschen und Krusten, ausserdem bildeten sich geschwulstartige Auswüchse am Genitale und in seiner Umgebung, perianal und in den Achselhöhlen.

Den *Hautbefund* veranschaulichen Abb. 1–3. Man ersieht daraus, dass es sich um einen am Rumpf und an allen vier Extremitäten lokalisierten, polymorphen, aus oft herpetiform angeordneten Bläschen, Pusteln, Krusten, urtikariell-papulösen Morphen und Flecken bestehenden Exanthem handelt. Ausserdem sind am Genitale, perigenital, anal, in der gegen die Sakralgegend ziehenden Furche und subaxillär, stark ausgebildete Vegetationen vorhanden, deren Oberfläche uneben und mit bis haselnussgrossen Ausbuchtungen bedeckt ist, zwischen denen stellenweise auf Druck Eitertropfen hervorquellen.

Das Allgemeinbefinden der Kranken war durchwegs gut. Serologie quoad luem negativ. Intern, neurologisch und ophthalmologisch nichts Pathologisches. Westergreen 20/40 bzw. 40/100. Im Blutbild Eosinophilie, wechselnd von 1 bis 21%, Lymphozyten zwischen 30 und 39%. Thrombozyten 220.000. Im Sternalpunktat leichte Linksverschiebung der Granulopoese und leichte Eosinophilie.

In Bezug auf eine Hefepilzerkrankung wurden folgende Befunde erhoben: Auf ein in der Klinik vorhandenes Blastomycin, das aus einer von einer interdigitalen Läsion gewonnenen Hefekultur hergestellt wurde, reagierte die Patientin negativ. Aus den disseminierten Hautveränderungen, aus dem Speichel, Urin und den Faeces der Kranken

wachsen wiederholt und immer reine *Candida*-Kulturen. Der gewonnene Pilz wurde vom Zentraalbureau voor Schimmelcultures in Baarn als *Candida albicans* (Robin) Berkhout identifiziert. Auf das aus diesen Kulturen gewonnene Candidin reagierte die Patientin durchwegs stark positiv und zwar trat nicht nur eine Lokalreaktion, sondern an allen Hautveränderungen auch eine deutliche Herdreaktion auf. Ausserdem entstand auch eine Allgemeinreaktion in Form einer Eruption frischer, disseminierter Hauteffloreszenzen.

Ein mit einer Pilzkulturaufschwemmung intravenös infiziertes Kaninchen starb nach zwei Tagen. Sowohl in der Leber als auch in der Niere wurden entsprechende Veränderungen gefunden, in den Nieren ausserdem rundliche als Hefepilze imponierende Gebilde (Abb. 6). Retrokulturen aus Niere und Leber ergaben wieder *Candida* in Reinkultur.

Nach perkutaner Applikation von 20%, 25% und 30% Jodkalisalbe an der Rückenhaut der Kranken, erschienen Gruppen von kleinen Bläschen und Papeln (Abb. 4).

Die Vegetationen wurden histologisch untersucht. Wie Abb. 5 zeigt, bestehen die hauptsächlichsten Veränderungen in einer starken Akanthose mit Hornperlenbildung und einem Infiltrat unspezifischen Charakters.

Weder lokaltherapeutische Massnahmen, noch Anwendung von Arsen, Sulfonamiden, Penicillin, Aureomycin und Streptomycin brachten mehr als vorübergehende Besserung. Auch Röntgenbestrahlung der vegetierenden Erscheinungen blieb erfolglos; sie wurden schliesslich radikal entfernt.

Die disseminierten Hautläsionen weisen ohne weiteres auf die Diagnose Dermatitis herpetiformis Duhring, wofür nicht nur das klinische Bild, sondern auch die Eosinophilie, die übrigens stark variiert (von 1 bis 21%) und die Jodüberempfindlichkeit sprechen. Dagegen gehören die Vegetationen nicht zum klassischen Bilde der Duhringschen Dermatose, eine Dermatitis herpetiformis vegetans wird ganz selten beschrieben (TSCHOPP, RUITER, BEYERINK, CHORAZAK usw.). Gegen KWIATKOWSKY, der wegen der vorhandenen Vegetationen eine Verwandtschaft mit Pemphigus vegetans annimmt, ist einzuwenden, dass die quoad vitam gute Prognose der vegetierenden Duhringschen Krankheit gegen diese Annahme spricht.

Die Bildung von Vegetationen ist an sich als unspezifisches, für eine ätiologische Diagnose nicht verwertbares Symptom zu bewerten, das bei verschiedenen Hauterkrankungen vorkommen kann.

Das Vorhandensein der *Candida* bei unserer Patientin bedarf einer gesonderten, genauen Analyse.

Die bei der Kranken beobachteten Veränderungen entsprechen keiner der bekannten, durch Blastomyceten im weitesten Sinne des Wortes verursachten Hautveränderungen, auch nicht den bei der Gilchristischen Blastomykose beobachteten. Bei der Beurteilung der Rolle, welche die *Candida albicans* bei unserer Patientin im Krankengeschehen spielt

hat, muss in Betracht gezogen werden, dass dieser Pilz sehr oft saprophytär vorkommt, wie das u. a. CASTELLI, MAC CORMAC, MENDELBLATT und REDAELLI und CIFERRI feststellen. Die beiden letztgenannten Autoren messen für die Stellung der ätiologischen Diagnose den allergischen Reaktionen mit dem entsprechenden, spezifischen Antigen eine grössere Bedeutung bei, als dem positiven Pilzbefund. Der diagnostische Wert der Lokalreaktion mit Blastomycin ist jedenfalls nur relativ. Deshalb kann auch die erstmalig bei den Kranken erhobene negative Lokalreaktion nicht als Beweis für das Nichtvorhandensein einer Hefeerkrankung gelten. Die gleiche Vorsicht wäre bei der Beurteilung der Bedeutung der positiven Candidinreaktion bei unserer Patientin angebracht, wenn es sich nur um eine positive Lokalreaktion handelte und nicht ausserdem eine positive Herd- und Allgemeinreaktion entstanden wäre. Dies erst verleiht der Candidinreaktion ihren spezifisch diagnostischen Wert und ist ein Beweis für die integrale Beteiligung der gefundenen *Candida albicans* (Robin) Berkhout an dem Entstehen der pathologischen Hautveränderungen. Auch der Tierpathogenität kommt dabei keine so grosse Bedeutung zu, da Tierpathogenität und Menschenpathogenität bei *Candida* nicht gleichbedeutend sind. Die nicht nur an den disseminierten Effloreszenzen, sondern gleichzeitig auch an den Vegetationen auftretende positive Herdreaktion spricht überdies für die Einheit des Krankheitsbildes.* – Woher die gefundene *Candida* ursprünglich stammt, konnte nicht entschieden werden (Vagina?). MIESCHER und BÖHM zeigten vor kurzem, dass Mikroorganismen leicht von aussen nach innen wandern.

Auf Grund des Angeführten erscheint mir die Diagnose *Candidiasis generalisata (disseminata) herpetiformis et vegetans* oder – mit anderen Worten – einer in ihrem Aussehen der Dermatitis herpetiformis vegetans entsprechenden Candidiasis möglich.

Meine anfängliche Annahme, dass es sich um eine Dermatitis herpetiformis vegetans handelt, musste fallen gelassen werden, doch bestand mindestens theoretisch die Möglichkeit, dass sich die Pilze auf eine polymorphe Duhringsche Dermatitis aufgepfropft haben. Wenn wir von der ungefähr 2½ Jahre früher bestandenen juckenden Hauterkrankung (Scabies?) absehen, so spricht gegen die Annahme einer herpetiformen Dermatitis auch die anamnestische Angabe, dass die Erkrankung mit dem Erscheinen eines geschwulstartigen Gebildes perianal begonnen habe. Wenn wir noch die äusserste Seltenheit der Dermatitis herpetiformis in Betracht ziehen und uns vor allem auf das Auftreten einer Herd- und Allgemeinreaktion auf intradermale Applikation von Candidin stützen, erscheint die Diagnose einer generalisierten, herpetiformen und vegetierenden Candidiasis als die weitaus wahrscheinlichste.

* Mein gewesener Mitarbeiter H. Dr Némethy warf die Frage auf, ob bei öfterem Vorkommen von Blastomyceten in den Faeces bei Kranken mit verschiedenen Dermatosen, die Hautmanifestationen nicht vielleicht als »Ide« der Blastomyceten zu betrachten sind.

Ob die angewandten Antibiotika, besonders das Aureomycin, bei der Entwicklung der Krankheit eine Rolle gespielt haben (vgl. SCHUPPLI, MÜLLER und VOGT u. A.), muss dahingestellt bleiben. Es mag hervor-gehoben werden, dass in der Krankengeschichte nach Aureomycin ein Sukkulenterwerden der Vegetationen und ein vermehrter Vaginalaus-fluss verzeichnet sind.

Durch die angeführte Beobachtung muss die Frage der Dermatitis herpetiformis Duhring als einer nosologischen Einheit erneut auf-ge-worfen werden. Dass zwischen ihr und dem Pemphigus chronicus keine Verwandtschaft besteht, kann heute, hauptsächlich dank den ausge-zeichneten histologischen Untersuchungen, als feststehend betrachtet werden. Namentlich italienische Autoren, z. b. CROSTI, sind geneigt die Duhringsche Dermatose als Syndrom zu betrachten. Auch auf die Arbeit von GARDENGHI und NANNELLI aus der Klinik Scolari in Florenz (s. auch die dort angeführte Literatur) mag besonders hingewiesen werden. Auf-schlussreich sind in dieser Beziehung auch einige ältere Arbeiten, be-sonders die von ENGELHARDT.

Meiner Ansicht nach ist es noch verfrüht, das Bestehen einer Derma-titis herpetiformis Duhring als selbständige Erkrankung vollkommen abzuleugnen. Wohl aber halte ich das Vorkommen von »Doppelgängern« der Duhringschen Dermatose in Sinne von J. JADASSOHN als gesichert.

Meine Beobachtung ist einerseits ein Beitrag zur These über das Be-stehen solcher Doppelgänger der polymorphen Duhring-Brocq'schen Der-matitis, andererseits ein Beweis dafür, dass als Ursache und ätiologisches Agens für das Entstehen und Bestehen eines dieser Doppelgänger die *Candida albicans* (Robin) Berkhout in Betracht kommt.

P. S. Bei einer anfangs 1955 vorgenommenen Nachuntersuchung entsprach das Krankheitsbild im Wesentlichen dem erstmalig beobachtetem. *Donovania granuloma-tis* konnte weder im Ausstrich, noch im histologischen Schnitt der Vegetationen am Genitale nachgewiesen werden. Der Kulturversuch an bebrühten Eiern misslang wegen Kontamination mit Bakterien. Ein von der Oberfläche der Vegetationen durch Kultur isolierter toxischer Stamm von *C. diphtheriae* Typus mitis ist offenbar als Sekundärinfektion zu bewerten.

SIMIĆ Č., PETROVIĆ Z.,
RIHTER B. i RADULOVIĆ M.

PRILOG POZNAVANJU CREVNIH PARAZITA KOD ČOVEKA U NAŠOJ DRŽAVI

IX. CREVNI PARAZITI KOD ŠKOLSKJE DECE NA TERITORIJI CRNE GORE

U nastavku ispitivanja faune crevnih parazita kod čoveka u našoj državi, u toku aprila-maja 1954., pregledali smo izmet od 1038 školske dece s teritorije N. R. Crne Gore.

Pregledana deca poticala su iz 22 mesta, od kojih se 12 odnosi na kontinentalni deo Crne Gore, a drugih 10 na njezino primorje. U kontinentalnom delu kod izbora mesta za ova istraživanja vodili smo računa, da ona budu što različitija, kako po geografskom, tako i po tipu naselja.

Istraživanja crevnih parazita kod sve 1038 dece vršeno je pod istim uslovima i sa istim metodama, samo s tom razlikom, što je ovaj posao za decu kontinentalnog dela obavljen u Sanitarno-epidemiološkoj stanici u Titogradu, a za decu sa primorja u Državnoj bolnici u Starom Baru.

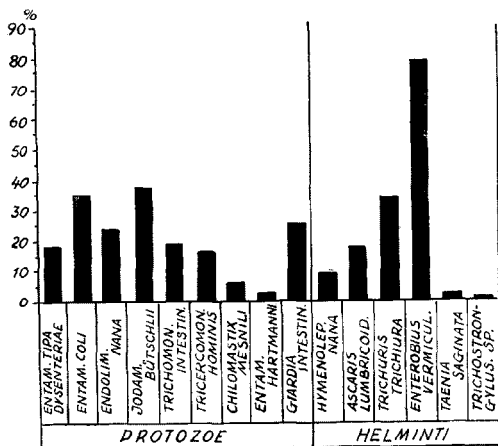
Istraživanje crevnih parazita kod školske dece u Crnoj Gori vršeno je istim metodama, koje smo primenili i kod istraživanja tih parazita i u drugim krajevima države. Razume se, samo takav način rada omogućava da se fauna crevnih parazita jednog mesta, odnosno kraja jedne republike uporedi sa faunom crevnih parazita drugog mesta odnosno kraja iste ili druge republike.

Rezultate nalaza crevnih parazita kod školske dece Crne Gore prikazat ćemo odvojeno za kontinentalni deo, a odvojeno za njen primorski deo. To činimo zbog toga, što postoji dosta velika razlika s obzirom na geografski položaj, klimu, vlažnost tla i način ishrane između kontinentalnog dela Crne Gore i njezinog primorja.

A) CREVNI PARAZITI KOD ŠKOLSKE DECE KONTINENTALNOG DELA CRNE GORE

U ovom delu Crne Gore pregledali smo izmet od 581 školskog deteta i to 96 iz Nikšića, 83 iz Titograda I, 56 iz Titograda II, 61 iz Golubovaca, 40 iz Mataguža, 30 iz Spuža, 30 iz Donjeg Sela, 22 iz Ždrebaonika, 43 iz Ubli, 45 iz Orahova, 47 iz Barutane i 28 iz Graca (vidi kartu).

Pregledom izmeta školske dece iz napred pomenutih mesta ustanovili smo 15 vrsta crevnih parazita, od kojih se 9 odnosi na protozoe, a 6 na



Grafikon br. 1.

helminthe. Zaraženost dece crevnim parazitima, rasprostranjenost pojedinih vrsta i odnos između vrsta po pojedinim mestima, prikazani su u tablicama 1, 2, 3 i 4 kao i u grafikonu br. 1.

U tablici br. 1 prikazana je zaraženost školske dece sa brojem vrsta crevnih parazita. Iz ove tablice vidi se, da samo kod 22 od 581 pregledanog deteta nije nađena ni jedna vrsta crevnih parazita. Međutim, u većini mesta broj dece sa 5, 6, 7 pa i 8 vrsta crevnih parazita nije mali. Broj dece s više vrsta parazita naročito je velik u Titogradu i po selima oko Skadarskog Jezera (Golubovci, Mataguž).

U tablici br. 2 prikazan je kod iste dece nalaz crevnih protozoa uporednim istraživanjem cista direktnim mikroskopskim pregledom izmeta i njihovih vegetativnih oblika koprokulturom. Iz ove tablice vidi se jasno, da se prava slika o rasprostranjenosti crevnih protozoa može

dobiti jedino kombinacijom ovih dveju metoda. Prednost koprokulture je kod istraživanja *Entamoeba dysenteriae*, *Entamoeba hartmanni*, *Jo-dumoeba bütschlii*, *Trichomonas intestinalis*, *Tricercomonas hominis*, *Chilomastix mesnili* i *Balantidium coli*, direktne metode kod istraživanja *Entamoeba coli*, *Endolimax nana*, a naročito *Giardia intestinalis*, koja se u kulturi uopšte i ne razmnožava.

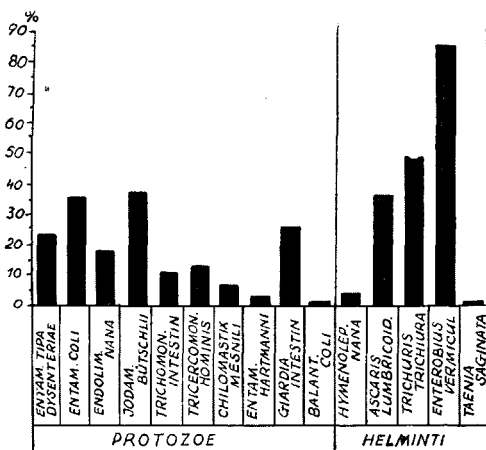
U tablici br. 3 prikazan je odnos vrsta crevnih parazita kod školske dece pojedinih mesta, istraživajući ih uporedno i direktnim mikroskopskim pregledom izmeta (ciste) i njegovom koprokulturom (vegetativni oblici). Iz ove tablice vidi se jasno, da je nalaz vrsta crevnih parazita različit od jednog do drugog mesta. Udara u oči, da su varoška deca i deca iz ravnice zaražena crevnim parazitima ne samo u većem procentu, nego da nose i veći broj vrsta u poređenju sa decom iz brdskih i planinskih krajeva (Orahovo, Ubli). Od važnijih vrsta protozoa, nadenih kod školske dece u kontinentalnom delu Crne Gore osvrnut ćemo se jedino na *Entamoeba dysenteriae* i *Giardia intestinalis*. Na prvu vrstu, uzevši u obzir svu pregledanu decu, otpada 18,7%, a na drugu 22,7%. Ali ako te vrste promatramo odvojeno po pojedinim mestima, videt ćemo, da se procenat zaraženosti prvom kreće od 2,3% (Ubli) do 36,6% (Donje Selo), a drugom od 7,2% (Titograd I) do 53,1% (Spuzh).

U tablici br. 4 prikazan je nalaz helminata kod školske dece kontinentalnog dela Crne Gore, istraživanih trima različitim metodama. Od 6 vrsta helminata, ustanovljenih kod dece u ovom delu Crne Gore najrasprostranjenija je *Enterobius vermicularis*. Zaraženost dece ovim parazitom po pojedinim mestima kreće se od 67,4 do 95,6%. Ovaj smo parazit našli kod 79,5% pregledane dece, a taj procenat bi bio bez sumnje još i veći, da smo istu decu mogli pregledati dva ili tri puta. Sa *Trichuris trichiura* zaraženo je 32,8% pregledane dece. Ali zaraženost dece ovim parazitom po pojedinim mestima kreće se od 0,0 (Ubli) do 73,7% (Golubovci). Tu veliku razliku u nalazu *T. trichiura* u planinskim mestima treba pripisati ekološkim faktorima, koji regulišu egzogeno razviće ovog parazita. To isto važi i za *Ascaris lumbricoides* s kojim je zaraženo 14,8% pregledane dece. Ovaj smo parazit nalazili u većem procentu kod dece u mestima sa relativno visokom vlažnošću tla kao što je to slučaj s Golubovcima (45,9%), Matagužom (27,5%) i Gradac (47,1%). Na četvrto mesto po rasprostranjenosti dolazi *Hymenolepis nana*. Ovu malu pantljičaru našli smo kod 8,2% pregledane dece, ma da se procenat zaraženosti ovim parazitom u pojedinim mestima penje čak na 39,2% kao što je to slučaj u Gradcu. *Taenia saginata* po rasprostranjenosti helminata dolazi na peto mesto. Ovu pantljičaru našli smo kod 1,7%, uzevši u obzir svu pregledanu decu. Međutim, kod dece u Nikšiću ovaj parazit je bio zastupljen sa 6,2%. *Trichostrongylus sp.* je nađen u tri mesta, i to u Spuzhu kod 3,6% pregledane dece, u Barutani kod 2,1% i u Gradcu kod 3,5%.

B) CREVNI PARAZITI KOD ŠKOLSKE DECE CRNOGORSKOG PRIMORJA

U ovom delu Crne Gore pregledali smo izmet od 457 školske dece, koja su poticala iz sledećih mesta: Stari Bar 42, Ulcinj 91, Stoj 24, Sutomore 30, Petrovac 30, Budva 48, Kotor (Škaljari) 45, Novi Bar 45, Pečurice 40 i Vladimir 62.

Kod pregledane dece iz napred pomenutih mesta, ustanovili smo ta-
kođe 15 vrsta crevnih parazita samo s tom razlikom, što se ovde 10 vrsta



Grafikon br. 2.

odnosi na protozoe, a 5 na helminte, dok je na kontinentalnom delu nađeno 9 vrsta protozoa i 6 vrsta helminata. Deseta vrsta protozoa, *Balantidium coli*, odnosi se na nalaz kod jednog deteta iz Ulcinja.

Zaraženost dece crevnim parazitima, rasprostranjenost pojedinih vrsta i odnos nađenih vrsta po pojedinim mestima, prikazani su u tablicama 5, 6, 7 i 8 i u grafikonu br. 2.

Tablica br. 5 odgovara tablici br. 1, tablica br. 6 odgovara tablici 2, tablica br. 7 odgovara tablici broj 3 i tablica br. 8 odgovara tablici br. 4.

Upoređujući tablicu 5 sa tablicom 1 vidimo, da ne postoji velika razlika u stepenu zaraženosti crevnim parazitima između dece sa primorja i one sa kontinentalnog dela Crne Gore. Nalaz dece sa 5, 6 vrsta parazita skoro je isti u oba dela, a broj dece sa 7 i 8 vrsta parazita veći je na kontinentalnom delu negoli u primorju.

Upoređujući tablicu 2 i 3 sa tablicama 6 i 7, vidimo da ne postoji bitna razlika u pogledu rasprostranjenosti vrsta crevnih parazita, izuzev *E. dysenteriae* i *Trichomonas intestinalis*. Prva vrsta rasprostranjenija je na primorju, a druga na kontinentalnom delu. Vrsta, koja je nađena samo na primorju, je *Balantidium coli*.

Upoređujući tablicu 4 sa tablicom 8, vidimo izvesnu razliku s obzirom na nalaz helminata izuzev *Enterobius vermicularis*-a. Tako napr. na primorju su rasprostranjeniji *Ascaris lumbricoides* i *Trichuris trichiura*, a na kontinentalnom delu *Hymenolepis nana* i *Trichostrongylus* sp. Što se pak tiče *Taenia saginata*, broj pregledane dece je mali, da bi se dobila prava slika o rasprostranjenosti ove pantljičare u Crnoj Gori. Ipak, sudeći na osnovu nalaza *Cysticercus bovis*-a kod goveda iz raznih krajeva Crne Gore, a zaklanih na klanici u Titogradu, moglo bi se zaključiti, da je ova pantljičara najrasprostranjenija na području Ivan Grada, Bijelog Polja i Kolašina.

ZAKLJUČAK

Radi određivanja rasprostranjenosti crevnih parazita kod čoveka u Crnoj Gori i stepena zaraženosti stanovništva pojedinim vrstama protozoa i helminata, pregledali smo u toku 1954. izmet od 1038 školske dece.

Školska deca, čiji smo izmet sistematski pregledali u Titogradu i Starom Baru, poticala su iz 22 mesta, od kojih se 12 odnosi na kontinentalni, a 10 na primorski deo Crne Gore.

Rezultati nalaza crevnih parazita kod školske dece u Crnoj Gori prikazani su u 8 tablica i 2 grafikona, od kojih se tablica br. 1, 2, 3 i 4 i grafikon 1 odnose na parazite kod dece kontinentalnog dela, a tablica 5, 6, 7 i 8 i grafikon 2 na decu primorskog dela ove republike.

Kod školske dece na teritoriji Crne Gore ustanovili smo 16 vrsta crevnih parazita, od kojih se 10 odnosi na protozoe (*E. dysenteriae*, *E. hartmanni*, *E. coli*, *Endolimax nana*, *Jodamoeba bütschlii*, *Giardia intestinalis*, *Trichomonas intestinalis*, *Tricercomonas hominis*, *Chilomastix mesnili* i *Balantidium coli*), a 6 na helmite (*Hymenolepis nana*, *Taenia saginata*, *Enterobius vermicularis*, *Ascaris lumbricoides*, *Trichuris trichiura* i *Trichostrongylus* sp.).

Nalaz napred spomenutih vrsta crevnih parazita kod pregledane dece varira od jedne do druge vrste, a kod iste vrste on varira i od jednog do drugog mesta, odnosno kraja.

E. dysenteriae je rasprostranjena na celoj teritoriji Crne Gore s tom razlikom, što se zaraženost ovom amebom kreće od 2,3% do 26,6% kod dece kontinentalnog dela i od 3,3% do 38,7% kod dece primorskog dela. Rasprostranjenost *Giardia intestinalis* varira od 7,2–51,6% na konti-

entalnom delu i od 8,8⁰/₀–62,5⁰/₀ u primorskom delu. Rasprostranjenost *Trichomonas intestinalis*-a varira od 6,6⁰/₀–37,2⁰/₀ na kontinentalnom delu i od 0–29,0⁰/₀ na primorskom delu. Rasprostranjenost *Chilomastix mesnili* varira od 0–13,3⁰/₀ na kontinentalnom delu i od 0–10,0⁰/₀ na primorskom delu itd.

Kod dece kontinentalnog dela Crne Gore ustanovili smo 6 vrsta helminata, čija rasprostranjenost po pojedinim mestima varira u sledećim granicama: *H. nana* od 0–39,2⁰/₀, *T. saginata* od 0–6,1⁰/₀, *E. vermicularis* od 67,4–95,6⁰/₀, *A. lumbricoides* od 0–47,1⁰/₀, *T. trichiura* od 0–73,7⁰/₀ i *Trichostrongylus sp.* od 0–3,2⁰/₀.

Kod dece na crnogorskom primorju ustanovili smo 5 vrsta helminata čija rasprostranjenost po pojedinim mestima varira u sledećim granicama: *H. nana* od 0–10,2⁰/₀, *T. saginata* od 0–4,4⁰/₀, *E. vermicularis* od 57,7–95,1⁰/₀, *A. lumbricoides* od 8,0–62,2⁰/₀ i *T. trichiura* od 6,4–82,2⁰/₀.

LITERATURA

- Simić Č. i Petrović Z., Prilog poznavanju crevnih parazita kod čoveka u našoj državi. I Crevni paraziti kod dece dečjih domova u Banatu. – »Glas« Med. od. Srpske akademije nauka sv. br. 5.
- Simić Č., Petrović Z. i Keckaroska J., Prilog poznavanju crevnih parazita kod čoveka u našoj državi. II Crevni paraziti kod dece dečjih domova i školske dece u Makedoniji. – »Glas« Med. od. Srpske akademije nauka sv. br. 6.
- Simić Č. i Lepeš T., Prilog poznavanju crevnih parazita kod čoveka u našoj državi. III Crevni paraziti kod dece dečjih domova i školske dece u Bačkoj. – »Glas« Med. od. Srpske akademije nauka sv. br. 6.
- Simić Č., Gladilin N., Petrović Z. i Lepeš T., Prilog poznavanju crevnih parazita kod čoveka u našoj državi. IV Crevni paraziti kod dece na Kosmetu. – »Glas« Med. od. Srpske akademije nauka sv. br. 6.
- Simić Č. i Petrović Z., Prilog poznavanju crevnih parazita kod čoveka u našoj državi. V Crevni paraziti kod dece na teritoriji uže Srbije. – »Glas« Med. od. Srpske akademije nauka sv. br. 7.
- Simić Č., Rihter B., Petrović Zl., Lepeš T., Prilog poznavanju crevnih parazita kod čoveka u našoj državi. VI Crevni paraziti kod dece Bosne i Hercegovine. – »Glas« Med. od. Srpske akademije nauka sv. br. 8.
- Simić Č., Rihter B., Petrović Zl. i Lepeš T., – Prilog poznavanju crevnih parazita kod čoveka u našoj državi. VII Crevni paraziti kod školske dece u Dalmaciji. – »Glas« Med. od. Srpske akademije nauka sv. br. 8.
- Simić Č., Lepeš T. i Rihter B., Prilog poznavanju crevnih parazita kod čoveka u Jugoslaviji. – VIII Crevni paraziti kod školske dece u Sloveniji. U štampi.

Iz Odeljenja za parazitologiju i mikrobiologiju
 Instituta za medicinska istraživanja SAN u Beogradu
 i Odljela za medicinske nauke
 Jugoslavenske akademije znanosti i umetnosti u Zagrebu

Primljeno na sjednici Odljela za medicinske nauke dne 5. I. 1955.

RÉSUMÉ

LA FAUNE DES PARASITES INTESTINAUX CHEZ L'HOMME EN YOUGOSLAVIE

IX. LES PARASITES INTESTINAUX CHEZ LES ENFANTS DES ÉCOLES PRIMAIRES DU MONTÉNÉGRÓ

par

SIMIĆ Č., PETROVIĆ Z., RIHTER B. et RADULOVIĆ M.

En poursuivant l'étude de la répartition des parasites intestinaux chez l'homme dans la Yougoslavie, au cours de 1954 nous avons examiné les selles de 1038 enfants scolaires du Monténégro, dont 581 de la partie continentale et 457 de la partie côtière de cette république.

Chez tous ces enfants, la recherche des protozoaires intestinaux a été faite à la fois par l'examen direct des selles et par la coproculture des selles, obtenues par un purgatif salin.

Les oeufs de tous les helminthes sauf ceux de *E. vermicularis* ont été recherchés par l'examen direct des selles et après leur concentration suivant la méthode de Lörincz. Quant aux oeufs de l'*E. vermicularis*, ils ont été recherchés par l'intermédiaire de la cellophane adhésive.

Dans les selles des enfants scolaires du Monténégro, nous avons trouvé 10 espèces de protozoaires et 6 espèces d'helminthes.

Les 10 espèces de protozoaires appartiennent aux espèces suivantes: *Entamoeba* de type *E. dysenteriae*, *E. coli*, *E. hartmanni*, *Endolimax nana*, *Jodamoeba bütschlii*, *Trichomonas intestinalis*, *Tricercomonas hominis*, *Chilomastix mesnili*, *Giardia intestinalis* et *Bulantidium coli*. Quant aux helminthes, nous avons trouvé les espèces suivantes: *Hymenolepis nana*, *Taenia saginata*, *Enterobius vermicularis*, *Ascaris lumbricoides*, *Trichuris trichiura* et *Trichostrongylus* sp.

La répartition des parasites intestinaux, trouvés chez les enfants scolaires suivant les régions et les localités du Monténégro, est exposée dans les 8 tableaux et deux diagrammes ci-joints, dont les tableaux 1, 2, 3 et 4 et le diagramme No 1 se rapportent à la partie continentale de cette république et les tableaux 5, 6, 7 et 8 et le diagramme No 2 à sa partie côtière.

(L'Institut de parasitologie de l'Académie serbe des sciences et Section médicale de l'Académie yougoslave des sciences et de l'art).

EXPLICATIONS DES TABLEAUX

- Tableau No. 1. Le degré de l'infestation des enfants scolaires de la partie continentale du Monténégro par les parasites intestinaux.
- Tableau No. 2. Les résultats de la recherche comparative des kystes des protozoaires intestinaux par l'examen direct et leur formes végétatives par la coproculture chez les enfants scolaires de la partie continentale du Monténégro.
- Tableau No. 3. La fréquence des protozoaires intestinaux chez les enfants scolaires de 12 endroits de la partie continentale du Monténégro.
- Tableau No. 4. Les résultats de la recherche comparative des helminthes intestinaux par l'examen direct, par la concentration des oeufs (méthode de Lörincz) et par la cellophane adhésive chez les enfants scolaires de la partie continentale du Monténégro.
- Diagramme 1. Le rapport entre les parasites intestinaux, trouvés chez les enfants scolaires de la partie continentale du Monténégro.
- Tableau No. 5. Le degré de l'infestation des enfants scolaires de la partie côtière du Monténégro.
- Tableau No. 6. Les résultats de la recherche comparative des kystes des protozoaires intestinaux par l'examen direct et leur formes végétatives par la coproculture chez les enfants scolaires de la partie côtière du Monténégro.
- Tableau No. 7. La fréquence des protozoaires intestinaux chez les enfants scolaires de 10 endroits de la partie côtière du Monténégro.
- Tableau No. 8. Les résultats de la recherche comparative des helminthes intestinaux par l'examen direct, par la concentration des oeufs (méthode de Lörincz) et par la cellophane adhésive chez enfants scolaires de la partie côtière du Monténégro.
- Diagramme 2. Le rapport entre les parasites intestinaux, trouvés chez les enfants scolaires de la partie côtière du Monténégro.

KLINIČKA I HISTOLOŠKA STUDIJA U USTA TRANSPLANTIRANE KOŽE

Transplantacija kože danas se široko indicira, uspješno vrši i zato ima veliko praktično značenje u plastičnoj i rekonstruktivnoj kirurgiji. Ona se vrši u obliku slobodnih reznjeva ili reznjeva na peteljci, koji se prenose: a) na površini tijela s jednog mjesta na drugo; b) u šupljine, kao što su orbita, nos, usta, uretra, vagina; c) u unutrašnjost organizma na abdominalne organe i d) na još mnoga druga mjesta. Tako svestrana praktična primjena nametnula je brojne probleme, koji traže rješenje u nekoliko pravaca sa kliničkog, eksperimentalnog i histološkog gledišta.

Kod svake transplantacije tkiva za kliničara je u prvom redu važno pitanje, da li će transplantat na određenom mjestu urasti, kako će se tamo ponašati i da li će odgovarati namijenjenoj funkciji. Za ocjenu uspjeha ili neuspjeha, a prema tome i za ocjenu praktične vrijednosti operativnih metoda klinička opažanja sama po sebi nisu dovoljna. Stoga je težište rješavanja problematike često na histološkom istraživanju, koje treba da da odgovor na pitanje, kako teče proces cijeljenja, do kakvih promjena dolazi u strukturi tkiva i da li su te promjene prolazne ili trajne. Od takvih i sličnih pitanja mnoga su već osvijetljena, ali isto tako poneka ostaju još otvorena.

Ako se koža transplantira na mjesto, gdje dolazi u vezu sa tkivom druge strukture ili pod posve nove uslove života i funkcije, isto nas tako zanima, da li će se prilagoditi novoj okolini i kako će se to odraziti na njenoj strukturi. Istraživanja, koja su u tom pravcu vršena, dala su različite rezultate.

Krause je u eksperimentu na životinjama sa transplantacijom kože na peteljci u peritoneum opazio, da se koža metaplastički mijenja u serozu. Rehn je na transplantatima kutisa u trbušnu stijenku i u zglobov koljena utvrdio funkcionalnu metaplaziju. Brown i McDowell tvrde, da kožni transplantati uvijek zadržavaju svoje osobine i da do metaplazije nikad ne dolazi. Transplantacija kože u područje sluznice ne pokazuje prema njihovim istraživanjima nikakve promjene u smislu prilagođivanja sluznici.

Naveli smo nekoliko podataka, da se vidi, kako su mišljenja različita, ali pritom ne smijemo zaboraviti, da je problem metaplazije tkiva vrlo složen, a spomenuta istraživanja da su vršena pod raznim aspektima. Stoga ocjena i upoređivanje rezultata može da ima samo onda praktičnu vrijednost, ako se oni odnose na posve određenu vrstu transplantata i ako se uzmu u obzir uslovi i način, pod kojim su istraživanja vršena.

Mi smo u nizu slučajeva presađivali kožu u usta, i to u obliku svih vrsta transplantata. Na koži, koja je u punoj debljini transplantirana u usta, utvrdili smo promjene, koje tumačimo kao prilagodivanje kože novoj okolini, i to nas je ponukalo da istražimo, kako te makroskopske promjene izgledaju u histološkoj slici tkiva. Za histološka istraživanja, ukoliko se odnose na ovu vrstu transplantata, nismo u literaturi mogli naći podatke, pa smo u ovoj radnji postavili sebi zadatak da klinička opažanja uporedimo sa histološkim nalazima i da tako sa oba gledišta ocijenimo pravi karakter utvrđenih promjena.

MATERIJAL I METODIKA

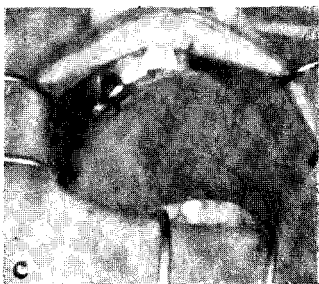
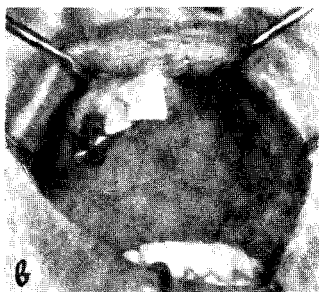
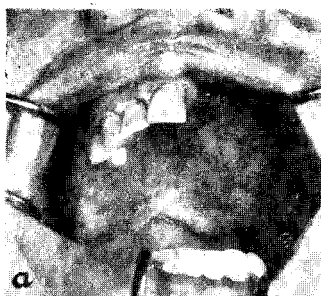
Kod slučajeva, koje ovdje uzimamo u razmatranje, radilo se o velikim defektima nepca nakon traume, upale, operativnih zahvata (resekcija čeljusti) i o širokim dijastazama kod prirodnog rascjepa nepca. Te defekte pokrivali smo kožom, koja je transplantirana u obliku smotanog reznja, a uzimana je najčešće sa vrata i prsiju te u pojedinim slučajevima iz torako-epigastričnog područja. Naša istraživanja odnose se prema tome samo na jednu vrstu transplantata, i to na kožu, koja je transplantirana u punoj svojoj debljini i koja je za vrijeme uraštavanja u defekt imala izvor ishrane u peteljci.

Kožu smo opazali od prvih dana poslije operacije pa dalje kroz niz godina. Isto tako istraživali smo u raznim vremenskim razmacima pojave osjeta na dodir, ubod i na termičke podražaje. Uzimali smo pritom subjektivne podatke bolesnika u obzir, ali znajući, da nisu uvijek pouzdani, nastojali smo da ih odvrćanjem pažnje bolesnika uskladimo sa načinom našeg istraživanja. Reakciju na termičke podražaje utvrđivali smo primjenom hladne i vruće vode na pojedine dijelove površine kože.

U svrhu histološkog istraživanja kožu smo ekscidirali samo dulje vremena nakon operacije, a to se razdoblje u našim slučajevima kretalo od 2 do 8 godina. Htjeli smo time utvrditi stanje kože u ono vrijeme, kada se moglo pretpostaviti, da se koža novoj okolini već prilagodila.

Kožu smo ekscidirali uvijek u punoj debljini na mjestima, na kojima su postojale vidljive promjene na površini, ali isto tako uzimali smo za pretragu i posve intaktne dijelove kože. Rezovi su bojadisani sa hema-laun-eosinom i po metodi van Gieson.

KLINIČKA OPAŽANJA



Sl. 1. Kožu pokriva polovicu nepca, a) stanje 4 i pol mjeseca nakon operacije. Površina je crvenkasta i ranjiva zbog ljuštenja pokrovnog epitela, b) Stanje 1 i pol godine nakon operacije. Površina glatka i po izgledu slična okolnoj sluznici, c) Stanje 7 i pol godina nakon operacije. Jednolično brnjavasta crvenkasta površina.

Za makroskopske promjene, koje smo na transplantiranoj koži uočili, treba najprije reći:

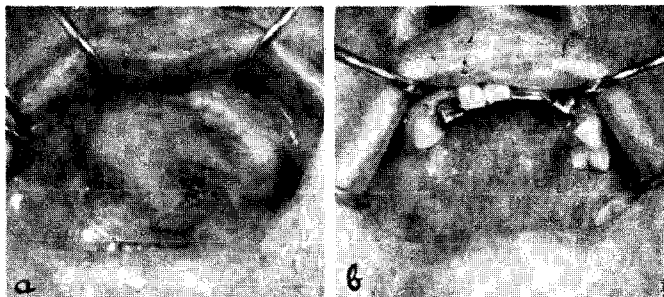
1. da nisu konstantna pojava, jer se ne javljaju redovito u svakom slučaju;

2. da ne zahvataju uvijek cijelu površinu kože, nego da ostaju katkad ograničene na pojedine njene dijelove;

3. da se ne javljaju nikad neposredno nakon ušivanja kože u usta, nego da do prvih pojava prođe nekoliko tjedana ili mjeseci.

Općenita karakteristika promjena pruža nam ovu sliku: na površini se javljaju manja ili veća, prema okolini dobro ograničena crvenkasta polja, koja daju utisak, kao da se na tim mjestima ljušti pokrovni epitel, tako da površina izgleda ranjava. Između takvih polja ističu se intaktni dijelovi kože (sl. 1a). Katkad ranjava mjesta konfluiraju u jednu veću i jednoličnu ranjavu plohu i tada je razlika između tako promijenjene površine i intaktnog dijela dosta upadljiva. U većini slučajeva imali smo utisak, da promjena zahvata samo najpovršniji sloj kože, ali tu i tamo izgledalo je, da se radi o eroziji, koja ide do papilarnog sloja, što se dalo zaključiti po intenzivno crvenoj boji površine kao i po tom, da takva ranjava mjesta lako zakrvarje, kad se preko njih prijeđe sa upijačem ili kakvim tupim instrumentom (sl. 2a). Iza takvog stanja nije, međutim, nikad nastala infekcija sa simptomima gnojenja. Isto tako nismo opažali nekrozu tkiva, a nije došlo ni do stvaranja ožiljastog tkiva na površini.

U slučajevima, u kojima se pokazala sklonost nastajanju opisanih promjena, najčešće smo utvrdili, da postepeno cijela površina transplanta biva zahvaćena. Ranjavost površine samo je u početku upadljiva, ali taj karakter ranjavosti s vremenom se pomalo gubi. Površina postaje manje više glatka, poprima difuznu crvenkastu boju i sve više je slična sluznici. Takvo stanje postoji u slučaju, koji je prikazan na *slici 1b*. Tu se vidi, da prijelaz između sluznice i kože nije ni najmanje upadljiv, pa se štoviše na prvi pogled ne bi moglo ni reći, da se radi o koži. No takav izgled površine nije uvijek stalan. On može da se s vremenom i dalje mijenja, a to se vidi upravo na istom slučaju. Na *slici 1c* pokazano je stanje kože 7 i pol godina nakon operacije, a ta vremenska



Sl. 2. a) Koža pokriva veći dio desne polovice usne. Jedan dio površine crvenkast i ranjav. Stanje 2 godine nakon operacije. b) Koža pokriva cijelo tupo uspec. Površina crvenkasta i jednoličnog izgleda. Stanje 8 godina nakon operacije.

razlika od ranijeg stanja (pod 1b) iznosi 6 godina. Slika stvara utisak, da se površina kože sada više razlikuje od sluznice, ali ta vizuelna razlika dolazi mnogo manje do izražaja, kad se transplantat promatra u ustima.

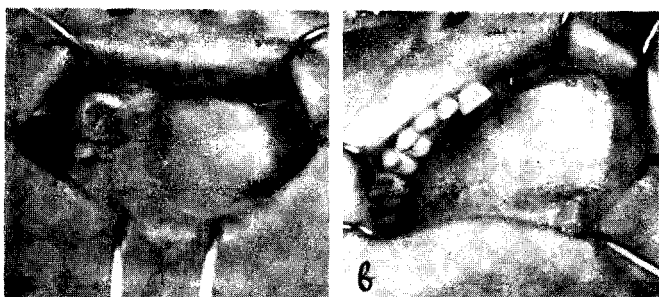
Konačni ishod promjena na površini kože pruža nam značajnu sliku, za koju kao primjer možemo uzeti slučajeve, prikazane na *slikama 1c i 2b*. Transplantat je po cijeloj površini jednoličnog izgleda. Površina je baršunasta i bez glatkog odsjeva, koju nam pruža površina sluznice. Intenzitet crvene boje je sad manje sad jače izražen, ali uvijek u takvoj mjeri, da razlika između jednog i drugog tkiva nije upadljiva. Ovdje želimo naročito istaknuti, da se naš opis oslanja na nalaz, koji oko hvata na živom tkivu, jer ni najbolja slika ne može dati posve vjeran utisak.

Ako se uzme u obzir, da opisane promjene nastaju tek dulje vremena nakon završene operacije, onda se njihova pojava nikako ne može dovesti u bilo kakvu vezu sa operativnim zahvatom, nego je opravdan zaključak, da te promjene nastaju pod utjecajem trajnog djelovanja usne šupljine. S druge strane za tumačenje tih promjena treba imati na

umu i okolnost. da naš opis i zaključke temeljimo na slučajevima, koje smo opažali niz godina, a to je vrijeme, koje dopušta da se govori o promjenama trajnog karaktera.

Posve oprečan nalaz pružaju neki slučajevi, kod kojih na površini transplantirane kože nismo od opisanih makroskopskih promjena ništa mogli utvrditi. Za to mogu kao primjeri poslužiti slučajevi, koji su prikazani na slikama 3a i b sa stanjem 4 i pol odnosno 1 i pol godine nakon operacije. U oba ta slučaja koža nije pokazivala promjene na površini ni u jednom razdoblju poslije operacije. I ne samo da je ostala bez promjena na površini, nego je sačuvala i svoj raniji izgled po boji, kako se to može i na priloženim slikama razabrati.

U našem kliničkom promatranju kože obratili smo pažnju i na djelovanje sline, koja sigurno igra važnu ulogu jednog podražajnog faktora. Opažanje slučajeva sa teškim povredama u području donjeg dijela lica daje nam dobar primjer, kako slina djeluje na kožu. Slina stalno teče iz usta, vlaži kožu i slika je uvijek ista: koža je crvena i macerirana. Čim se povreda opskrbi rekonstruktivnim zahvatom, koža se vrlo brzo oporavi i dobiva svoj normalni izgled.



Sl. 3. a) i b) Koža pokriva prednju lijevu polovicu tvrdog nepca i prolazi u prednjoj usta. Površina bez promjena. Normalna boja kože sačuvana. Stanje 4 i pol i 1 i pol godine nakon operacije.

Može se sada postaviti pitanje, da li slina djeluje samo kao vlažni medij ili kao kemijski agens. Htjeli smo zato vidjeti, da li u sastavu sline postoji kakav faktor, za koji bi se moglo reći da specifično djeluje na kožu, pa smo vršili preglede sline u slučajevima sa promjenama na koži kao i u onim, koji nisu pokazivali nikakve promjene. Pretrage nisu ni što se tiče kvalitativnog sastava kao ni što se tiče reakcije sline pokazivale udaljivanje od normalnih vrijednosti, tako da iz njih nismo mogli povući nikakav koristan zaključak.

Istraživanje osjeta kože je dalje pitanje, na koje smo tražili odgovor. Taj problem bio je češće predmetom istraživanja, jer je od velike praktične važnosti ne samo za transplantaciju kože na površini tijela, naro-

čito na ekstremitetima, nego isto tako i za kožu, koja se nalazi u ustima. Ta istraživanja vršena su ponajviše na površini tijela sa svim vrstama kožnih transplantata, koliko slobodnih, toliko i onih na peteljci. Iz niza takvih istraživanja iznijeli bismo ovdje rezultate samo nekih autora.

Davis, Kitlowski, L. Davis došli su do ovih zaključaka:

1. da se osjet kože najbrže vraća kod reznja na peteljci, a polaganije kod slobodnih transplantata, i to tako, da je povratak osjeta direktno proporcionalan debljini kože, što znači, da se najpolaganije vraća kod Thierschova transplantata;

2. da postoji vremenska razlika u povratku osjeta na bol, dodir i na termičke podražaje;

3. da se osjet vraća najprije na rubovima transplantata, a onda da postepeno zahvata i cijelu površinu.

McCarroll je došao do dijelom oprečnih zaključaka. On je utvrdio, da se osjet vraća brže kod slobodnih transplantata negoli kod reznja na peteljci. Osim toga utvrdio je, da postoji vremenska disocijacija između raznih osjeta, t. j. između boli, dodira i t. d. No kad se osjet jedamput vrati, onda u isto vrijeme nastupi na cijeloj površini transplantata.

Razlog oprečnosti tih nalaza leži vjerojatno u operativnoj tehnici, a što se tiče vremenske razlike s obzirom na povratak raznih osjeta, ta bi se mogla tumačiti i histološkom strukturom, koja pokazuje, da inervacija za pojedine osjete postoji u raznim slojevima kože. No dokazivanje regeneracije živaca u takvim slučajevima čeka još na rješenje i zasad smo uglavnom upućeni na kliničke nalaze. Praktična vrijednost takvih istraživanja leži, međutim, u zaključku, da se osjet transplantirane kože poslije nekog vremena potpuno vraća, a to znači, da kožni transplantati u tom pravcu funkcionalno zadovoljavaju.

Naša istraživanja dala su gotovo jednake rezultate kod svih slučajeva i pokazala su:

1. da osjet za neko vrijeme poslije operacije posve nestaje ili da je intenzitet samo smanjen;

2. da se osjet s vremenom vraća i da je pozitivan na sve vrste podražaja;

3. da se osjet daje objektivno utvrditi na cijeloj površini transplantata.

HISTOLOŠKI NALAZI

Histološka pretraga pokazala je promjene, koje zahvataju i epidermis i korijum, ali najveće značenje pridajemo nalazu, koji smo utvrdili na površini epidermisa.

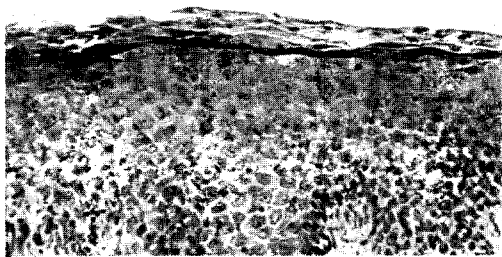
Na preparatima kože sa klinički izraženim promjenama najvećim dijelom nema pravog rožanog sloja, nego se na površini vide kao naduvani mjehurići okrugle stanice sa sitnom jezgrom i spljoštene stanice sa duguljastom i poput crte tankom jezgrom. Taj sloj je po svom obimu nešto tanji od normalnog rožanog sloja kože i po građi stanica upadljivo je sličan normalnom parakeratotičnom sloju sluznice usta (sl. 4 i 5). On

Sl. 4. Pregledna slika kože. Na površini parakeratoza i jedan klinasti defekt u epidermisu. Jaka hipertrofija cijelog epidermisa. U karijumu upalni infiltrati. $\times 28$

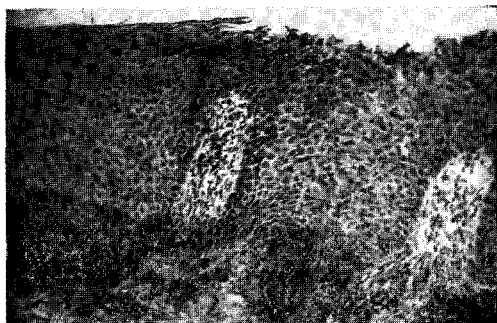


čini jednoličan pokrov nad dubljim slojevima epitela, ali je gdje gdje prekinut, a na mjestima takvih prekida vide se defekti, koji poput kratera ulaze u dubinu epidermisa. Često su takvi defekti ispunjeni rožanom masom, koja po izgledu potpuno odgovara rožanom sloju kože. Kako sloj parakeratotičnih stanica na mnogim preparatima prevladuje u histološkoj slici, dobiva se utisak, da je to novostvoreni sloj, a rožane mase u defektima da su ostaci izgubljenog rožanog sloja kože. No na nekim mjestima utvrdili smo, da na većim plohama površine nema nikakvog pokrovnog sloja, nego da površinu stvara stratum spinosum. U takvom području stanice na površini nisu međusobno normalno povezane i nepravilno su porođane, tako da površina izgleda kao razrovana (sl. 6).

Gdje god je parakeratotični sloj jasno izražen, ondje se ispod njega ne vidi normalni stratum granulosum. Mjestimice postoji on samo kao jednorodni isprekidani sloj stanica, a mjestimice su ostale sačuvane tek manje grupe ili pojedine njegove stanice. Često smo našli, da ispod para-



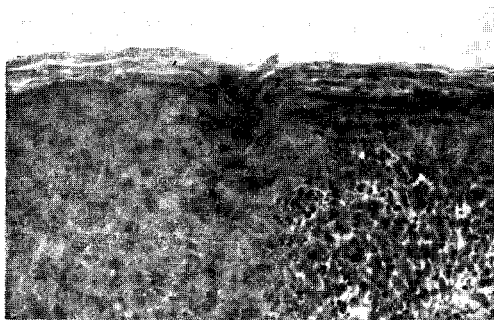
Sl. 5. Na površini parakeratoza. Stratum granulosum nestao. Ispod parakeratotičnog sloja dolazi odmah stratum spinosum. $\times 190$



Sl. 6. Stratum spinosum na razrovanom dijelu površine. van Gieson. $\times 100$

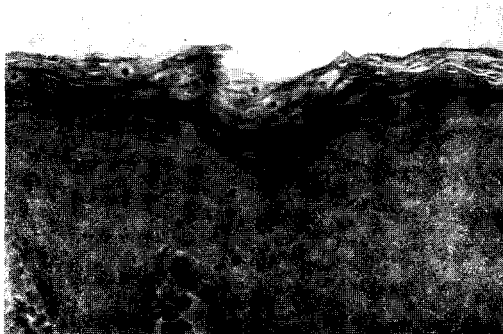
keratotičnog sloja direktno dolazi stratum spinosum. Oko defekata, ispunjenih rožanom masom, stratum granulosum gotovo uvijek je sačuvan, ali ni tu se ne radi o kompaktnom sloju nego samo o pojedinim i nepravilno poredanim stanicama (sl. 7 i 8). Prema tim nalazima se čini, da keratohijalinski sloj kao prethodni stadij orožnjenja kože gubi svoje značenje i nestaje na mjestima, gdje je došlo do stvaranja parakeratoze.

Na klinički intaktnoj koži histološka slika pokazuje, da je i tu u toku zbivanje, koje ide u istom pravcu, iako to u mnogo manjoj mjeri dolazi do izražaja negoli u nalazima na klinički promijenjenoj koži. Rožani sloj je uglavnom sačuvan, nešto zadebljan i mjestimice razlistan i malo odljušten od podloge. Dublji slojevi ispod njega, stratum granulosum i spinosum, normalne su građe i dadu se međusobno dobro razlikovati (sl. 9 i 10). Očito je, da su uz prisutnost pravog rožanog sloja i dublji slojevi epidermisa intaktni, a to su upravo ona mjesta, koja klinički pokazuju normalan izgled kože. S druge strane našli smo i u tim prepapratima više mjesta, gdje je rožani sloj prekinut, iako se to iz kliničkog



Sl. 7. Razlístana površina sa parakeratotičnim slojem. U sredini defekt ispunjen rožanom masom. Ispod njega nekoliko stanica iz str. granulosuma. $\times 190$

Sl. 8. Okrugle i spljoštene stanice parakeratotičnog sloja na površini. Ispod toga u jednom isprekidanom redu nanizane pojedine stanice iz str. granulosuma. $\times 240$



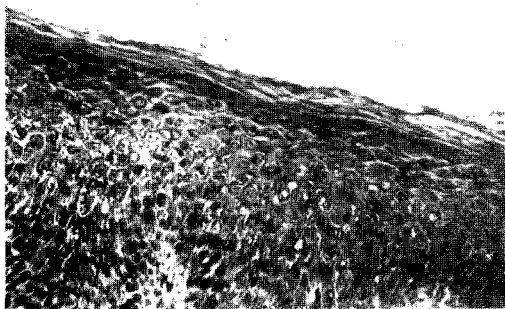
opažanja površine kože nije moglo zaključiti. Ta mjesta izgledaju kao ranije opisani defekti, a ispunjeni su katkad parakeratotičnim stanicama (sl. 11).

Dublji slojevi epitela, stratum spinosum i basale, nisu ni u kojem slučaju pokazivali promjene u građi tkiva. Epitelni produljci su normalno razvijeni, ali čestoput dosta zadebljani i produljeni, na granici prema korijumu izgledaju kao ravno odrezani ili su zašiljeni. Polije-drički oblici stranica u stratum spinosum jasno su izraženi, a isto tako dobro se razabiru međustanični mostovi i tonofibrili. Gdje gdje su stanice stisnute i produljene sa ovalnim jezgrama, ali to su sporadični nalazi, kojima ne dajemo posebnu važnost. Cilindrične stanice bazalnog sloja tvore dobro izraženi pojas epitela prema korijumu. Papile su po širini i duljini uglavnom normalnog oblika. Mjestimice su produljene, duboko ulaze u epidermis i završavaju u blizini njene površine.

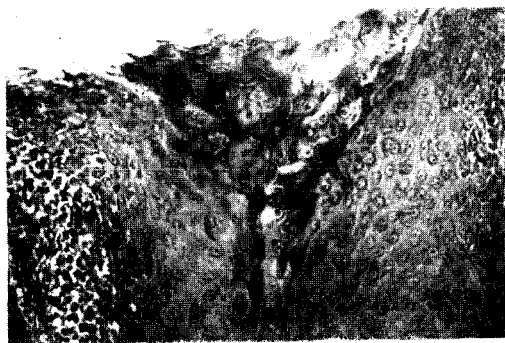


Sl. 9. Rožani sloj na površini sačuvan. Ispod njega jasno izraženi str. granulosum i spinosum. Epitelni produljci jako zadebljani. $\times 100$

taktnog dijela kože. $\times 190$

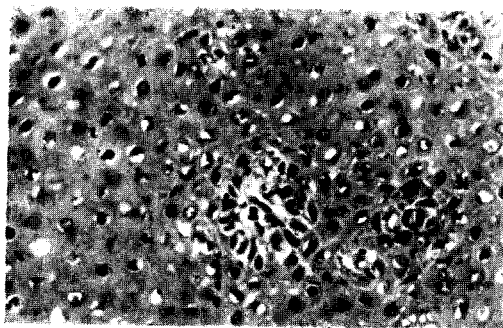


Sl. 11. Klinasti defekti u epidermisu ispunjeni ostacima rožane mase i parakerotičnim stanicama. $\times 190$

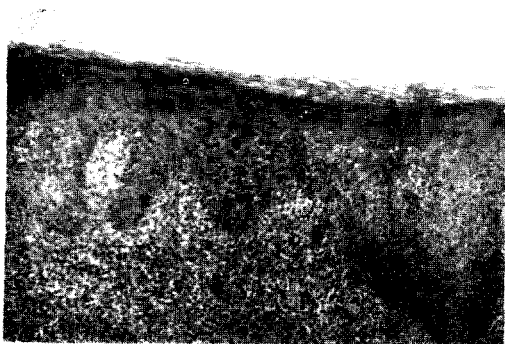


Sl. 12. Presjek normalne kože iz pektoralnog područja. Uoči normalnu debljinu epidermisa. $\times 28$

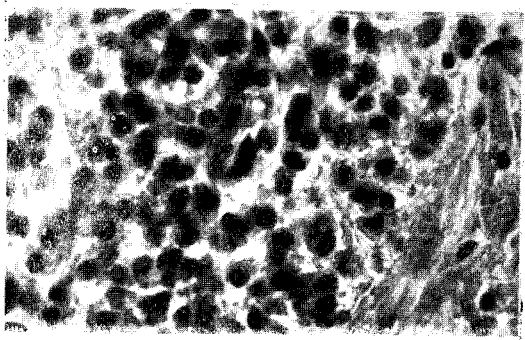




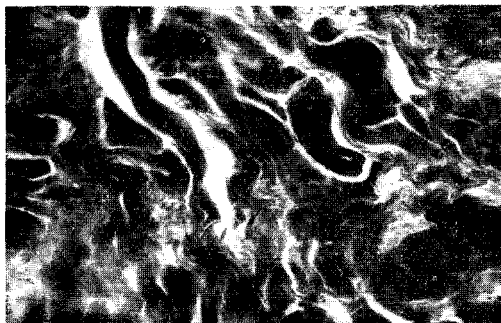
Sl. 13. Vakuolarna degeneracija u epitelu. $\times 240$



Sl. 14. Upalni infiltrati khorijumu. $\times 100$



Sl. 15. Stanični elementi iz upalnog infiltrata. $\times 620$

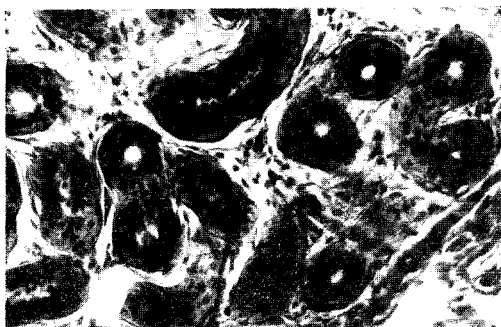


Sl. 16. Hijolima degeneracija vezivna. van Gieson.
X 190

Na mnogim preparatima makroskopski promijenjene kao i intaktne kože utvrdili smo dosta jako izraženu hipertrofiju cijelog epidermisa. Na *slici 12.* vidi se presjek normalne kože iz pektoralnog područja i ako se uporedi sa *slikom 4.*, koja pokazuje presjek transplantata kože, koji se nalazi u ustima 8 godina, onda se očito vidi ta kvantitativna razlika u epidermisu.

Stanice epitela pokazuju na raznim mjestima mitoze, ali kvantitativno one ne prelaze normalni broj. S druge strane opazili smo i vakuolarnu degeneraciju stanica, no taj proces se nije nigdje razvijao u pravcu kolikvacije tkiva. Vakuole su u protoplazmi, stanice su u svom sklopu, a mreža epitelnih vlaknaca je sačuvana (*sl. 13.*).

Drugi značajan nalaz jesu infiltrati, koje smo našli gotovo redovito u korijumu svakog slučaja (*sl. 14.*). Ti infiltrati sadržavaju uglavnom poliplaste, plazmocyte i limfocyte, a pomiješani su sa nakupinama ili pojedinih polinuklearnim leukocitima (*sl. 15.*). Raspored staničnih elemenata pokazuje, da se limfociti najčešće nalaze u dubljim slojevima kori-



Sl. 17. Žlijezde znopnice bez degenerativnih promjena.
X 190

juma na granici prema potkožnom tkivu, a nakupine leukocita su više u neposrednoj blizini epitela, u papilarnom sloju. Jači infiltrati potiskuju i razmiču vezivna vlakna, a kada se u većem obimu nalaze u papilama, potiskuju u stranu i epitelne produljke. Stanični elementi ne prodiru u masi u epidermis i samo pojedinačno razbacane leukocite nalazili smo unutar svih slojeva epitela sve do najpovršnijeg sloja, a naročito na mjestima, gdje su postojali defekti epidermisa. Epitel je miran i ne pokazuje pojave nepravilnog bujanja. Struktura vezivne strome je sačuvana, ali često smo mogli utvrditi hijalinu degeneraciju (*sl. 16*).

Od adneksa, koji su karakteristični za kožu, nalazili smo žlijezde znojnice, koje nisu pokazivale nikakve degenerativne promjene, dok žlijezda lojnica nije bilo (*sl. 17*).

DISKUSIJA

Opisane pojave i promjene predstavljaju promijenjeni tok života kože pod novim uslovima. Koža je u ustima strano tijelo. Ona stoji pod utjecajem mehaničkih, fizikalnih, kemijskih i bakterijsko-toksičkih faktora, koji čine kompleks novih životnih uslova. Svi oni zajedno djeluju kao trajan podražaj, a kako struktura kože nije na to podešena, nužno dolazi do reaktivnog zbivanja u tkivu.

Da promjene nisu utvrđene kao konstantna pojava u svakom slučaju, ne mora utjecati na opće zaključke, do kojih dolazimo. Moglo bi se samo postaviti pitanje o uzrocima raznog ponašanja kože u ustima, ali na to se ne da određeno odgovoriti, nego preostaje samo, da se tumačenje svede na individualnu otpornost kože.

Sa gledišta kliničkog opažanja može se reći, da promjene zahvataju površni sloj epidermisa. Ako pritom imamo na umu, da je propadanje i obnavljanje površnog sloja kože kao i sluznice fiziološki proces, koji teče bez vidljivih makroskopskih promjena, onda je sigurno, da ono, što vidimo na koži u ustima, prelazi normalnu granicu. Pođe li se sa pretpostavke, da je ljuštenje površnog sloja kože oštećenje, a to opravdava sam izgled kože, onda se dalji razvitak takvog zbivanja može očekivati samo u dva pravca. Ili tkivo propada u smislu regresivnog procesa ili ono, što je izgubljeno, biva nadomješteno. Naravno da u pravilu oba procesa teku uporedo, jer kod svake regeneracije ima znakova degenerativnih promjena, ali se radi o tome, koji proces prevladuje. Naša opažanja nisu nam nikad dala povoda da pomišljamo na regresivne promjene kao glavnu značajku zbivanja. Prema tome naše razmatranje možemo usmjeriti samo na tumačenje regenerativnog zbivanja.

Histološka slika daje nam odgovor na pretpostavke, koje proizlaze iz kliničkog opažanja.

U prvom redu dva su značajna nalaza, koji se odnose na zbivanje u površnim slojevima epidermisa. Pravi rožani sloj brže ili polaganije

propada, a da se u isto doba nigdje ne mogu utvrditi znakovi stvaranja novog rožanog sloja. S druge strane vidimo, da se na mjestu rožanog sloja javlja sloj parakeratotičnih stanica, koji odgovara građi sluznice usta. Takav nalaz vodi nas do zaključka, da koža u ustima gubi jednu karakterističnu strukturalnu osobinu. To ne dolazi dovoljno do izražaja samo na onim mjestima, gdje je rožani sloj još dobro sačuvan, a to se odnosi na dijelove klinički intaktne kože. No tu je po srijedi samo jedna razvojna faza u pravcu istog zbivanja. Parakeratoza nije još potpuna, ali njen početak se uvijek zamjećuje. Zato držimo, da takva mjesta govore za to, da koža ne pokazuje ni tendenciju da očuva svoj karakter.

Tumačenje histoloških nalaza sa čisto morfološkog gledišta traži, da mislimo na sve uzroke i mogućnosti, koje izazivaju promjene u površnom sloju kože i sluznice usta. Kao što je pod normalnim okolnostima u tom sloju stalna mijena, tako su i pod patološkim uvjetima česta poremećenja u procesu orožnjenja. To vidimo ne samo kod raznih oboljenja nego isto tako i nakon ponovnih podražaja, koji tkivo dovode u kronički podraženo stanje. Na koži može da dođe do ekscesivnog zadebljanja rožanog sloja, do hiperkeratoze (na pr. ichthyosis, tylosis, clavus), a takve kvantitativne promjene nastaju i u normalnom parakeratotičnom sloju sluznice usta kao »iritativna simptomatska hiperkeratoza« (Siegmund). Na drugoj strani je poremećenje orožnjenja, koje ide u pravcu kvalitativnih promjena. Na koži se razvija patološka parakeratoza (na primjer psoriasis), a na sluznici usta dolazi do patološkog prekomjernog orožnjenja po tipu kože (na pr. leukoplakija, lingua nigra), pa štoviše takvo orožnjenje može da se razvije na čisto upalnoj bazi.

Promjene na površini epidermisa u našim slučajevima mogli bismo protumačiti na taj način, da se primarno radi o oštećenju, koje ima za posljedicu propadanje rožanog sloja, a da iza toga dolazi regenerativno zbivanje, koje, stojeći pod utjecajem promijenjenih životnih uslova za kožu, skreće diferencijaciju stanica u novi pravac, tako da iz tog nastaje i nova struktura. Držimo, da se takvo zbivanje treba shvatiti kao indirektna metaplazija, jer uzroci i efekt posrednog pretvaranja elemenata tkiva odgovaraju tom pojmu sa gledišta patološke morfologije (Ribbert, Hamperl, Saltykow). Ovdje moramo još istaknuti, da metaplaziju shvatamo kao posljedicu trajnog djelovanja nove okoline na kožu, a to bi mogao potvrditi i primjer, koji smo već u okviru naših kliničkih razmatranja spomenuli. U histološkoj slici kože, koja je bila samo za neko kratko vrijeme izvrgnuta djelovanju sline (kod povreda u području mandibule), vidi se, da postoji oštećenje rožanog sloja, no kada slina prestane djelovati, a koža se oporavi, histološki nalaz pokazuje posve normalni rožani sloj.

Gledište o metaplaziji na površini epidermisa nužno nas vodi do tog, da postavimo pitanje, da li se ostali nalazi u drugim slojevima kože dadu dovesti u sklad s pojmom prilagođivanja. U dubljim slojevima epitela nismo našli promjene u smislu transformacije tkiva, ali pritom

imamo na umu, da struktura tih slojeva epitela ne pokazuje nikakvu bitnu razliku između kože i sluznice usta, pa se zapravo promjene takvog karaktera ne bi mogle ni očekivati. Jedino hipertrofija cijelog epidermisa zaslužuje pažnju. Ona predstavlja očitu kvantitativnu razliku, koju lako možemo uočiti, kako smo to već opisali, ako uporedimo histološku sliku normalne kože sa onom, koja se kao transplantat sa istog područja nalazi dulje vremena u ustima. Tu hipertrofiju shvatamo kao jedan odraz kompleksnog zbivanja, pa smo skloni da je isto tako kao i pojavu vakuola u epitelu dovedemo u vezu sa biokemijskim promjenama u stanicama.

Infiltrati u korijumu ulaze također u okvir cjelokupnog reaktivnog zbivanja. Oni su odraz pojačanog rada vezivne strome, koja nastoji da uravnoteži promijenjenu tvarnu izmjenu. Po svojim elementima i funkciji histološki supstrat predstavlja reaktivnu upalu, koja je posve identična onoj, koju nalazimo u toku raznih podražajnih i upalnih stanja na sluznici usta. U sadržaju upalnih infiltrata nakupine leukocita i njihov prolaz kroz slojeve epitela sve do površine osobito je značajan nalaz za usnu šupljinu, a isto takvu sliku vidimo i na transplantatu kože. Mi se stoga potpuno priklanjamo tumačenju, koje daje Siegmund za takva zbivanja u sluznici usta i prenosimo ga na infiltrate u koži, jer oni nastaju pod aspektom istih životnih uslova i istih podražajnih faktora.

A što izaziva reaktivnu upalu i kakav je tok? Siegmund ističe, da su fiziološki resorptivni procesi, koji uz sudjelovanje vezivne strome teku pod slikom upale, vrlo česti u području usne šupljine i da u tkivu retikulo-limfoidne strukture, na primjer jezika i ždrijela, predstavljaju gotovo trajno stanje. Svaki pa i neznatan podražaj, koji ne prate ni morfološke vidljive promjene na sluznici, može da izazove upalu takvog karaktera. Koža, koja u ustima gubi zaštitni površni sloj, još više je izvrgnuta djelovanju raznih podražaja, a invaziji raznih tvari u procesu razgrađivanja hrane, tkiva, bakterija i t. d. ulaz je otvoren. Reakcija veziva zavisi, međutim, od vrste i jakosti podražaja. Cijeli upalni proces ostaje u normalnim granicama i stoga bismo ga mogli označiti kao »parenteralnu probavu« (Rössle).

Sa takvim tumačenjem infiltrata u korijumu htjeli smo istaknuti primjer za sličnost životnih zbivanja između sluznice i kože u ustima.

U korijumu ima nadalje nalaza, kojima dajemo značaj funkcionalnog prilagođivanja tkiva. Tako držimo, da se hijalina degeneracija može shvatiti kao proces razgrađivanja zbog hipofunkcije veziva, koje se privikava novim prilikama. Prisutnost žlijezda znojnica je nalaz, koji prema dosad opisanom zbivanju ne bismo mogli očekivati, a kod tog je još upadljivo, da struktura tih žlijezda ne pokazuje nikakve degenerativne promjene. Za odsutnost žlijezda lojnica možemo reći, da je to samo jedan znak udaljivanja od normalnog histološkog nalaza u koži, ali je teško dati neko tumačenje, kada znamo, da slobodnih žlijezda lojnica ima i u sluznici usta.

Jedno pitanje moglo bi se konačno još postaviti, a to je, zašto koža i toliko dugo vremena nakon izvršene operacije, t. j. i nakon 8 godina,

koliko opažamo naše slučajeve, pokazuje nemirnu sliku reaktivnog zbijanja. Po histološkim nalazima, kako smo ih opisali, vidi se, da na površini epidermisa nema svagdje slike jedne završene, novostvorene strukture tkiva, nego je na mnogim mjestima očito, da je proces prilagođivanja još uvijek u toku. Koliko će taj proces trajati, da li će doći možda do neke završne faze ili će i nadalje ostati pod opisanom slikom, ne možemo prema sadašnjim nalazima zaključiti.

IZVOD I ZAKLJUČAK

Koža, koja je transplantirana u usta u obliku smotanog reznja radi pokrivanja velikih defekata nepca, opažana je kroz 8 godina poslije operativnog zahvata. U većini slučajeva na površini kože pokazale su se promjene, koje se po svom izgledu mogu tumačiti kao promjene karaktera kože sa tendencijom prilagođivanja novoj okolini.

Istraživanje osjeta kože na dodir, ubod i termičke podražaje pokazalo je, da osjet za neko vrijeme nakon operacije nestaje ili da je njegov intenzitet samo smanjen. S vremenom se osjet opet vraća i postaje pozitivan na cijeloj površini transplantata i na sve vrste podražaja.

Radi ocjene i upoređivanja kliničkih nalaza vršene su histološke pretrage na dijelovima kože, koja je makroskopski pokazivala promjene, kao i na onim, koji su bili intaktni. Histološki nalazi pokazali su:

1. da se histološke promjene mogu utvrditi isto tako na koži sa makroskopski promijenjenom površinom kao i na intaktnim dijelovima kože;
2. da su promjene u oba slučaja kvalitativno uglavnom jednake, a razlikuju se samo po intenzitetu procesa;
3. da se promjene u epidermisu odnose na površne slojeve, pri čemu rožani sloj nestaje, a mjesto njega se stvara parakeratotični sloj stanica, koji je sličan površnom sloju normalne sluznice usta;
4. da je rožani sloj sačuvan uglavnom na mjestima, gdje koža makroskopski ne pokazuje promjene na površini;
5. da dublji slojevi epitela, stratum spinosum i basale, ne pokazuju promjene u strukturi;
6. da se u korijumu nalaze infiltrati, koji sadržavaju uglavnom poliplaste, plazmocite i limfocite, a pomiješani su sa nakupinama leukocita. U svim slojevima epitela sve do površine ima pojedinačno razbacanih leukocita.

Promjene na površini epidermisa tumače se u smislu indirektno metaplazije. Infiltrati u korijumu imaju značenje reaktivne upale, koja se kreće u normalnim granicama, a djeluje kao regulativ u poremećenoj stvarnoj izmjeni.

Za suradnju kod analize histoloških preparata mnogo zahvaljujem doc. dr. B. Pečić-Marković.

L I T E R A T U R A

- Brown i Mc Dowell*, cit. po Padgett.
- Davis J. S., Kitlowski E. A.*, Regeneration of Nerves in Skin Grafts and Skin Flaps, *Am. J. Surg.* 24: 501, 1934.
- Davis L.*, The return of sensation to transplanted Skin, *Surg., Gynec. & Obst.* 59: 533, 1934.
- Ertl J.*, Regeneration, ihre Anwendung in der Chirurgie, Joh. A. Barth Verlag, Leipzig 1939.
- Gillman Th., Penn J., Bromks D.*, Reactions of healing wounds and granulation tissue in man to auto-Thiersch, autodermal and homodermal grafts, *Brit. J. Plast. Surg.*, 6: 153, 1953.
- Horton Ch., Georgiade N., Cambell F., Masters F., Pickerill K.*, The behaviour of split thickness and dermal skin grafts in the peritoneal cavity, *Plast. & Reconstr. Surg.* 12: 269, 1953.
- Krause*, cit. po Ertlu.
- McCaroll H. R.*, The regeneration of sensation in transplanted Skin, *Ann. Surg.* 108: 309, 1938.
- Padgett C. E. and Stephenson L. K.*, Plastic and Reconstructive Surgery, Charles C. Thomas, Publisher, Springfield, Illinois 1948.
- Rehn E.*, Ueber die funktionelle Anpassung des Bindegewebes im chirurgischen Geschen, *Verhandl. d. anat. Gesellsch.* 72: 133, 1931.
- Siegmund H., Weber R.*, Pathologische Histologie der Mundhöhle, S. Hirzel Verlag, Leipzig 1926.

*Iz Stomatološke klinike Medicinskog fakulteta
Sveučilišta u Zagrebu.*

Primljeno na sjednici Odjela za medicinske nauke dne 23. II. 1955.

ZUSAMMENFASSUNG

EINE KLINISCHE UND HISTOLOGISCHE STUDIE AN DER IN DEN MUND TRANSPLANTIERTEN HAUT

Von

IVO ČUPAR

Auf der in den Mund transplantierten Haut treten makroskopische Veränderungen auf, die als Anpassung an die neue Umgebung gedeutet werden können. Diese Feststellung hat mich veranlasst histologische Untersuchungen vorzunehmen, um den wahren Charakter dieser Veränderungen zu erforschen. So werden im Rahmen dieser Arbeit sowohl die klinischen Beobachtungen, als auch die histologischen Ergebnisse mitgeteilt.

Bei dem hier in Betracht gezogenen Material handelt es sich um Fälle mit grossen angeborenen oder erworbenen Gaumendefekten, die mit dem in Form eines Rundstiellappens in den Mund eingeführten Vollhauttransplantat gedeckt wurden.

Zwecks histologischer Untersuchung wurden die Hautteile in Zeitabständen von 2-8 Jahren nach vollendeter Operation entnommen.

KLINISCHE BEOBSACHTUNGEN

Makroskopische Veränderungen auf der Hautoberfläche treten in den meisten Fällen auf. Zuerst erscheinen kleinere oder grössere, scharf begrenzte rötliche Felder, die sich deutlich von den intakten Hautpartien abheben. Man hat den Eindruck, dass es sich um Abschlüpfung der oberflächlichen Schicht der Epidermis handelt und nur hier und da scheint auch die Tiefe der Epidermis bis zur Papillarschicht ergriffen zu sein, was daraus zu schliessen ist, dass solche Stellen leicht blutig werden, wenn man mit einem stumpfen Instrument oder Tupfer darüber streicht (*Abb. 1a und 2a*). Im Verlauf der weiteren Entwicklung fliessen die rötlichen Felder zusammen und allmählich wird die ganze

Oberfläche der Haut verändert. Sie erhält ein ziemlich gleichmässiges Aussehen, ist glatt oder samtartig und nimt eine diffus rötliche Farbe an, so dass sie oft von der umgebenden Schleimhaut kaum zu unterscheiden ist (*Abb. 1b, c, und 2b*). Hier sei besonders betont, dass sich diese Beschreibung auf den Befund bezieht, den man mit blosssem Auge bei der Betrachtung des Transplantates im Munde erfassen kann, da keine noch so gute Photographie das wahre Aussehen der Haut treu wiedergeben kann.

In vereinzeltcn Fällen weist die Haut auch nach jahrelangem Verweilen im Munde keine Veränderungen auf. Sie bleibt auf der Oberfläche intakt und bewahrt ihre normale Farbe (*Abb. 3a und 3b*).

Im Rahmen meiner klinischen Beobachtungen habe ich auch die Sensibilität der Haut geprüft. Dies ist ein Problem, das wegen seiner grossen praktischen Bedeutung der Gegenstand häufiger Untersuchungen seitens anderer Autoren war. Meine diesbezüglichen Untersuchungen haben ergeben, dass die Sensibilität nach der Operation für eine gewisse Zeit entweder vollkommen verschwindet oder dass ihre Intensität verringert wird. Sie kehrt jedoch allmählich wieder und ist auf der ganzen Oberfläche des Transplantates als normal zu bezeichnen, da die Haut sowohl auf mechanische als auch auf thermische Reize positiv reagiert.

HISTOLOGISCHE BEFUNDE

Die histologischen Untersuchungen haben Gewebsveränderungen ergeben, die sich sowohl auf die Epidermis als auch auf das Corium beziehen.

Auf den Präparaten der makroskopisch veränderten Haut ist die normale Hornschicht grösstenteils verschwunden. An deren Stelle sind bläschenartige Zellen mit kleinem Kern und abgeplattete Zellen mit strichartigem Kern zu finden, die eine der Oberfläche der normalen Mundschleimhaut sehr ähnliche parakeratotische Schicht bilden. Hier und da ist diese Schicht durch kraterartige, häufig mit echter Hornmasse gefüllte Defekte unterbrochen. Da die Parakeratose auf vielen Präparaten das histologische Bild beherrscht, so hat man den Eindruck, dass es sich um eine neugebildete Schicht handelt und die Hornmassen in den erwähnten Defekten scheinen anderseits nur Reste der verlorengegangenen Hornschicht zu sein. An manchen Stellen ist überhaupt keine Deckschicht vorhanden und das Stratum spinosum reicht bis zur Oberfläche (*Abb. 4, 5, 6*).

Die Stellen mit deutlich ausgeprägter Parakeratose weisen kein normales Stratum granulosum auf. Davon sind entweder eine unterbrochene Zellage oder nur vereinzelte Zellen erhalten. Häufig aber folgt unter der parakeratotischen Schicht direkt das Stratum spinosum. Um die mit echten Hornmassen gefüllten Defekte herum sind jedoch Teile des

Stratum granulosum immer erhalten (*Abb. 7 und 8*). Nach diesen Befunden hat es den Anschein, dass die keratohyaline Schicht immer an den Stellen schwindet, wo es zur Bildung der Parakeratose gekommen ist.

Die histologischen Präparate der klinisch intakten Haut weisen im wesentlichen dieselben Vorgänge auf, viel weniger deutlich, als an der klinisch veränderten Haut. Die Hornschicht ist gut erhalten und das Stratum granulosum weist gleichfalls normale Struktur auf (*Abb. 9 und 10*). Andererseits sind auch auf solchen Präparaten häufig Defekte in der Hornschicht vorhanden, die mit parakeratotischen Zellen erfüllt sind (*Abb. 11*).

Tiefere Epithelschichten, das Stratum spinosum und basale, haben in keinem Falle irgendwelche Strukturveränderungen gezeigt. Auf der makroskopisch veränderten wie auch auf der intakten Haut begegnet man häufig starke Hypertrophie der ganzen Epidermis, was sehr bemerkenswert ist. (Vergleiche die *Abb. 4 und 12*.) In den Epithelzellen ist stellenweise vakuoläre Degeneration anzutreffen, aus diesem Prozess entwickelte sich jedoch nie eine Gewebeskollikation (*Abb. 13*).

Im Corium sind entzündliche Infiltrate ein regelmässiger Befund. Sie bestehen aus Polyplasten, Plasmazyten und Lymphozyten und sind mit Anhäufungen oder einzelnen Leukozyten vermengt (*Abb. 14 und 15*). Durchwanderung von Leukozyten durch die Epithelschichten bis zur Oberfläche der Epidermis ist häufig. Im Bindegewebe kommt stellenweise hyaline Degeneration vor (*Abb. 16*). Schweissdrüsen sind vorhanden, weisen aber keine degenerativen Veränderungen auf. Dagegen waren Talgdrüsen nicht zu finden (*Abb. 17*).

DISKUSSION

Die beschriebenen Erscheinungen und Veränderungen stellen den veränderten Lebenslauf der Haut unter neuen Lebensbedingungen dar. Die Haut im Munde steht unter dem Einfluss mechanischer, physikalischer, chemischer und bakteriell-toxischer Faktoren, die alle gemeinsam den Komplex neuer Lebensbedingungen bilden und einen Dauerreiz ausüben, der zu reaktiven Vorgängen im Gewebe führt.

Die Beurteilung der makroskopischen Veränderungen auf der Hautoberfläche kann dahin zusammengefasst werden, dass zuerst eine Art Schädigung der Haut entsteht, so dass alles, was sich weiter im Gewebe abspielt, im Sinne eines regenerativen Vorganges gedeutet werden kann.

Im histologischen Bilde sind zwei Befunde hervorzuheben. Einerseits der Verlust der Hornschicht ohne irgendwelche Anzeichen von Bildung einer neuen Hornschicht, und andererseits das Entstehen der Parakeratose, die der oberflächlichen Schicht der normalen Mundschleimhaut entspricht. Diese Strukturänderung kann als indirekte Metaplasie aufgefasst

werden, da es im Verlauf der Regeneration unter den für die Haut neuen Umweltsbedingungen zur Umwandlung der Gewebselemente gekommen ist. Unter diesem Gesichtspunkt muss ferner die Frage aufgeworfen werden, ob auch die Befunde in anderen Hautschichten mit dem Begriff einer Anpassung in Einklang zu bringen sind. In den tieferen Epithelschichten ist eine Strukturtransformation nicht zu verzeichnen, wohl aber darf dabei nicht ausser acht gelassen werden, dass die Struktur dieser Schichten keine wesentlichen Unterschiede zwischen der Haut und der Mundschleimhaut aufweist, so dass eigentlich die Veränderungen solchen Charakters auch gar nicht erwartet werden könnten. Die häufig angetroffene Hypertrophie der ganzen Epidermis mag genau so wie die vakuoläre Degeneration im Epithel mit den biochemischen Zellveränderungen in Beziehung gebracht werden.

Die entzündlichen Infiltrate im Corium bedeuten eine gesteigerte Stromaleistung und sind als eine reaktive Entzündung aufzufassen. Das histologische Substrat ist in Bezug auf seine Elemente und seine Funktion demjenigen in der Mundschleimhaut im Verlaufe verschiedener Reizzustände oder Entzündungen gleichzustellen und da sich der ganze Vorgang in normalen Grenzen abspielt, könnte man ihn wohl auch als »parenterale Verdauung« (Rössle) bezeichnen.

Schliesslich muss auf den Umstand hingewiesen werden, dass die Haut noch so lange Jahre nach der Operation eigentlich ein unruhiges Bild des reaktiven Vorganges zeigt. Auf der Oberfläche der Epidermis ist nicht überall das Bild einer neuen fertigen Struktur zu sehen, was dafür spricht, dass der Prozess der Gewebsanpassung noch immer im Gange ist. Wie lange dieser Prozess dauern wird, ob es zu einer Endphase kommen oder ob er unter dem beschriebenen Bilde weiterbesteht wird, kann aus den jetzigen Befunden nicht geschlossen werden.

SCHLUSSFOLGERUNGEN

Die Haut wurde zwecks Deckung grosser Gaumendefekte in Form eines Rundstiellapens in den Mund transplantiert und durch 8 Jahre nach dem operativen Eingriff beobachtet. In den meisten Fällen treten auf der Hautoberfläche Veränderungen auf, die ihrem Aussehen nach als Änderung des Charakters der Haut mit der Tendenz einer Anpassung an die neue Umgebung gedeutet werden.

Die Prüfung der Hautsensibilität auf mechanische und thermische Reize hat gezeigt, dass die Sensibilität für eine gewisse Zeit nach der Operation entweder vollkommen schwindet oder die Intensität nur verringert wird. Mit der Zeit kehrt sie jedoch wieder und erweist normale Reaktion auf der ganzen Oberfläche des Transplantates.

Histologische Untersuchungen haben folgendes ergeben:

1. Die Gewebsveränderungen können sowohl auf den makroskopisch veränderten als auch auf den intakten Hautpartien festgestellt werden.

2. Die Veränderungen sind in beiden Fällen wesensgleich; ein Unterschied besteht nur in der Intensität des Vorganges.

3. Die Veränderungen in der Epidermis betreffen die oberflächliche Schicht, wobei die Hornschicht verschwindet und Parakeratose entsteht.

4. Die Hornschicht ist auf den intakten Hautpartien zum grossen Teil gut erhalten.

5. Tiefere Epithelschichten, Stratum spinosum und basale, zeigen keine Strukturänderungen.

6. Im Corium finden sich Infiltrate, die aus Polyplasten, Plasmazyten und Lymphozyten bestehen und mit Anhäufungen von Leukozyten vermengt sind. Die Durchwanderung von einzelnen Leukozyten durch alle Epithelschichten bis zur Oberfläche kann verfolgt werden.

Die Veränderungen auf der Oberfläche der Epidermis werden im Sinne einer indirekten Metaplasie gedeutet und die Infiltrate im Corium als reaktive Entzündung aufgefasst.

ERKLÄRUNGEN DER ABBILDUNGEN

- Abb. 1. Die Haut bedeckt eine Gaumenhälfte. a) Zustand 4½ Monate nach der Operation. Die Oberfläche sieht wund und rötlich aus. b) Zustand 1 ½ Jahre nach der Operation. Die Oberfläche ist glatt und der umgebenden Schleimhaut sehr ähnlich. c) Zustand 7 ½ Jahre nach der Operation. Gleichmässig samtartige und rötliche Oberfläche.
- Abb. 2. a) Die Haut bedeckt grösseren Teil der rechten Gaumenhälfte. Ein Teil der Oberfläche sieht wund und rötlich aus. Zustand 2 Jahre nach der Operation. b) Die Haut bedeckt den ganzen harten Gaumen. Die Oberfläche ist diffus rötlich. Zustand 8 Jahre nach der Operation.
- Abb. 3. a) und b) Die Haut bedeckt die vordere linke Gaumenhälfte und einen Teil des Mundvorhofs. Die Oberfläche ist ohne Veränderung und die normale Hautfarbe ist erhalten. Zustand 4 ½ und 1 ½ Jahre nach der Operation.
- Abb. 4. Uebersichtsbild der Haut. Auf der Oberfläche Parakeratose und ein kraterartiger Defekt in der Epidermis. Starke Hypertrophie der ganzen Epidermis. Im Corium entzündliche Infiltrate. × 28.
- Abb. 5. Auf der Oberfläche Parakeratose. Darunter Str. spinosum. Kein Str. granulosum. × 190.
- Abb. 6. Das Str. spinosum reicht bis zur Oberfläche. van Gieson. × 100.
- Abb. 7. Parakeratotische Schicht auf der Oberfläche. In der Mitte ein mit Hornmasse erfüllter Defekt. Darunter einige Zellen aus dem Str. granulosum. × 190.
- Abb. 8. Runde und abgeplattete Zellen der parakeratotischen Schicht auf der Oberfläche, darunter eine unterbrochene Lage gekörnter Zellen. × 240.
- Abb. 9. Die Hornschicht auf der Oberfläche gut erhalten. Darunter Str. granulosum und spinosum deutlich wahrnehmbar. Die Epithelzapfen stark verdickt. × 100.
- Abb. 10. Deutlich differenzierte Epithelschichten einer klinisch intakten Hautpartie. × 190.
- Abb. 11. Kraterartiger Defekt in der Epidermis, erfüllt mit Resten der Hornmasse und parakeratotischen Zellen. × 190.
- Abb. 12. Querschnitt der normalen Haut aus der Brustgegend. Beachte die normale Dicke der Epidermis. × 28.
- Abb. 13. Vakuoläre Degeneration im Epithel. × 240.
- Abb. 14. Entzündliche Infiltrate im Corium. × 100.
- Abb. 15. Zellelemente im entzündlichen Infiltrat. × 620.
- Abb. 16. Hyaline Degeneration im Bindegewebe. van Gieson. × 190.
- Abb. 17. Die Schweissdrüsen ohne degenerative Veränderungen. × 190.

Dr. MILAN ŠPOLJAR

ANALIZA JEDNE TANGENCIJALNE METODE POSTOPERATIVNE RENTGENSKE TERAPIJE KOD RAKA DOJKE S MJERENJEM DOZA NA KRITIČNIM TOČKAMA

O vrijednosti radioterapije u liječenju raka dojke pisano je neobično mnogo. Literature iz tog područja ima vjerojatno više nego o svim drugim problemima radioterapije. Unatoč tomu ne bismo mogli reći, da postoji jedinstveno gledište na primjenu iradijacije kod ovog oboljenja. Pregledajući literaturu posljednjih 20 godina, nailazimo još uvijek na mišljenje, da primjena rentgenske, odnosno radium-terapije ne pridonosi mnogo uspjehu liječenja raka dojke. A ima i autora, koji smatraju, da radioterapija uopće ne poboljšava rezultate liječenja ovog oboljenja.

Čitajući radove o metodama i uspjesima liječenja raka dojke, čovjek doista ne može dobiti pravu sliku o vrijednosti pojedine metode. Dvije različite radioterapijske metode možemo uspoređivati samo onda, ako znamo točno tehniku primjene i doze. Nažalost doze su rijetko navedene, odnosno ako su i navedene, većinom se kaže, da je bolesnica primila toliki i toliki broj »r« po polju. Ti nam podaci ne kažu mnogo o tome, koliku dozu je primilo tkivo na onom mjestu, gdje je to najpotrebnije, dakle na mjestima, gdje leži tumor i metastaze, odnosno gdje su ovi bili smješteni, ako su već prije toga bili operativno odstranjeni. A baš taj faktor igra odlučnu ulogu.

Nepravilno je postaviti pitanje: Kakvu vrijednost ima radioterapija u liječenju raka dojke? Opravdano je jedino pitati, što može pružiti ova ili ona metoda? Studirajući pojedine članke o ovom predmetu nameće nam se pitanje: da li je od takva načina liječenja moguće uopće očekivati neku korist? Zato je i razumljivo, što neki kirurzi kažu, da nisu mogli steći uvjerenje, da rentgenska ili radiumska terapija mnogo pridonosi uspjehu liječenja raka dojke. Rentgenske doze, koje su se gotovo svuda donedavna primjenjivale, premalene su prema današnjem shvaćanju. Takve doze ne mogu uništiti sve, pa čak ni većinu stanica karcinoma.

Mali broj autora govori o tkivnim dozama kod iradijacije raka dojke. Danas znamo barem približno, kolika je količina ionizirajućih zraka potrebna za uništenje pojedinih vrsta malignih tumora. Što je manja količina tih zraka primijenjena kod nekog bolesnika, to je manja i vjerojatnost uništenja neoplastičnog tkiva. Ako se ta količina spusti ispod određene granice, korist obasjavanja postaje minimalna ili nikakva. Ako imamo to na umu, mora nam biti jasno, zašto neka metoda ne pokazuje uspjeha.

Mogao bi tko zapitati: Ako znamo, kolika je količina ionizirajuće energije potrebna za uništenje raka dojke, zašto se ne daje u svakom slučaju takva količina? U tome baš i leži teškoća čitavog problema, što kod raka dojke u praksi gotovo nikada ne možemo primijeniti t. zv. letalnu dozu karcinoma.

Znamo, da se maligni proces dojke često već rano proširi više, nego što se to može utvrditi kliničkim pretragama, i to unutar samog organa, kao i u okolna tkiva i limfatična područja. Ako želimo imati uspjeha u liječenju, potrebno je podvrći djelovanju zraka veliko područje. Ono se sastoji od samog tumora ili njegova ležišta, ako je bio operativno odstranjen, odnosno od okolnog dijela torakalne stijenke, zatim od predjela, kuda se šire limfni putovi dojke, t. j. aksila, zatim supraklavikularna kao i infraklavikularna regija. Sve te predjele treba obasjavati što homogenije, t. j. da svaka točka obasjavane mase tkiva dobije približno jednaku dozu. Citavu tu količinu tkiva treba podvrći intenzivnom obasjavanju. No tolerancija za ionizirajuće zrake obrnuto je proporcionalna s volumenom obasjavanog tkiva. I baš ta velika masa tkiva, koju moramo obuhvatiti kod raka dojke, ne dopušta primjenu onih doza, koje smatramo letalnim za karcinom dojke.

Karcinom dojke smatra se podjednako radiosenzibilnim kao karcinom pločastih stanica, a možda je i nešto radiosenzibilniji. Oko 20% karcinoma dojke pokazuje izrazitu radiosenzibilnost. Da možemo s priličnom sigurnošću računati, da ćemo uništiti ovo maligno tkivo, morali bismo dati tumorsku dozu od 5.000 r – 6.000 r, primijenjenu u toku od 4–6 tjedana. Ako obasjavamo čitavo područje dojke i okolna limfatična područja kao jednu cjelinu, nemoguće je dati tako visoke doze u tako kratko vrijeme. To se može načiniti samo, ako podijelimo tu regiju na manje dijelove, pa obasjavamo posebno dojku, posebno aksilu i posebno supraklavikularnu regiju i infraklavikularnu regiju. Takav način terapije zahtijeva mnogo vremena, 2–4 mjeseca, pa i više, a pored toga dobro stručno osoblje, dobru tehničku opremu instituta i veliko strpljenje bolesnika. A to se u običnom radu da teško postići.

Iskustvo posljednjih decenija pokazuje, da su se ipak rezultati liječenja raka dojke poboljšali, i to baš zaslugom kombiniranog liječenja, t. j. operacije i radioterapije. To znači, da i manje doze ionizirajućih zraka ipak imaju svoju vrijednost. Važnost je pored dovoljnih doza i pravilna tehnika iradijacije. – Većina metoda za obasjavanje kod raka dojke obuhvaća čitavo područje dojke i okolinu s nekoliko polja kao jednu cjelinu. Ako se rentgenska ili radiumska terapija daje poslije

operacije, svrha joj je uništiti eventualno preostale nakupine malignih stanica, koje su radiosenzibilnije, zatim oslabiti vitalitet manje radiosenzibilnih stanica te na taj način smanjiti opasnost recidiviranja.

Metode iradijacije dojke možemo podijeliti u dvije osnovne grupe: direktne i tangencijalne. Tangencijalne metode imaju prednost, da zrake ne idu u tolikoj mjeri u dubinu, tako da duboki organi, kao na primjer pluća, nisu tako izloženi djelovanju zraka. Naša metoda, koju želimo analizirati, pripada među tangencijalne. Zato se ovdje ne ćemo upuštati u opis direktnih metoda.

Masa tkiva, koju obuhvaćaju rentgenske zrake kod naše metode, nepravilnog je oblika, pretežno konveksne površine s udubljenjima ispod ključne kosti i iznad nje i u pazuhu. Taj volumen tkiva seže sprijeda do medijane linije, straga do stražnje aksilarne linije, dolje do donjeg rebranog luka iste strane, a gore sve do u supraklavikularnu jamu. Pluća su zahvaćena samo djelomice, i to samo površni sloj. Nepravilnost oblika ovog dijela tijela predstavlja težak problem za točno određivanje površinskih i tkivnih doza. Teškoće su ove:

1. Snopovi rentgenskih zraka sa svih polja idu tangencijalno prema površini. Površinska doza kao i tkivna doza sastoji se iz primarnih zraka kao i svih raspršenih i sekundarnih zraka. Doprinos ovih posljednjih zraka ukupnoj dozi direktno je proporcionalan s veličinom površine, kao i s veličinom mase tkiva, koju pogađaju zrake. Veća površina daje više sekundarnih zraka, dakle je i ukupna doza veća. Ako snop zraka usmjerimo koso, tangencijalno na neku ploštinu, jasno je, da će nastati manje sekundarnih zraka, jer primarne zrake pogađaju manju masu tkiva, dakle će i ukupna doza biti manja.

2. Ako mjerenjem ustanovimo, da neki aparat za rentgensku terapiju uz određene elemente, s tubusom određene veličine daje na pr. u jednoj minuti 50 r, to vrijedi kod direktnog obasjavanja za centar tubusa. Doza je na periferiji tubusa, odnosno obasjavanog polja za isto vrijeme nešto manja. Ta je razlika doze u centru i na periferiji to veća, što je veći tubus, a iznosi 10%, pa i više (Sl. 1). Kod tangencijalne tehnike iradijacije površinu tijela pogađaju pretežno zrake baš s periferije tubusa, dakle s onog mjesta, gdje je doza manja. Prema tome će doza na površini tijela biti i zbog tog faktora manja.

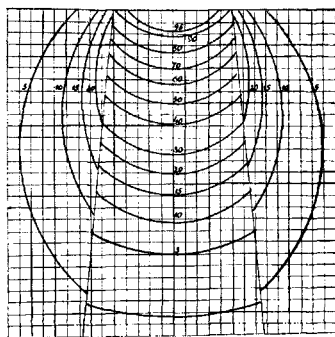


Fig. 1. Izodozne krivulje za polja obasjavanja veličine 20×10 cm (prijesek preko širine polja). Jedan kvadrat odgovara jednom kvadratnom centimetru. Na crtežu se vidi, da doza na periferiji snopa zraka iznosi samo 90% doze u centru snopa.

3. Tabele za doze u dubini načinjene su za slučaj, kada snop zraka udara okomito na površinu mase tkiva, koja je dovoljno velika, da može doći do punog izražaja raspršivanje zraka i doprinos sekundarnih zraka ukupnoj dozi. Doza u dubini direktno je proporcionalna s površinskom dozom. Prema tome te tabele ne možemo upotrebljavati za računanje tkivnih doza kod tangencijalne metode obasjavanja. U tom slučaju snop zraka, odnosno njegov periferni dio pogađa samo površinski sloj tkiva, dakle manji volumen, i zbog toga nastaje manja količina sekundarnih zraka, pa je time i ukupna doza manja (Sl. 2 a i 2 b).

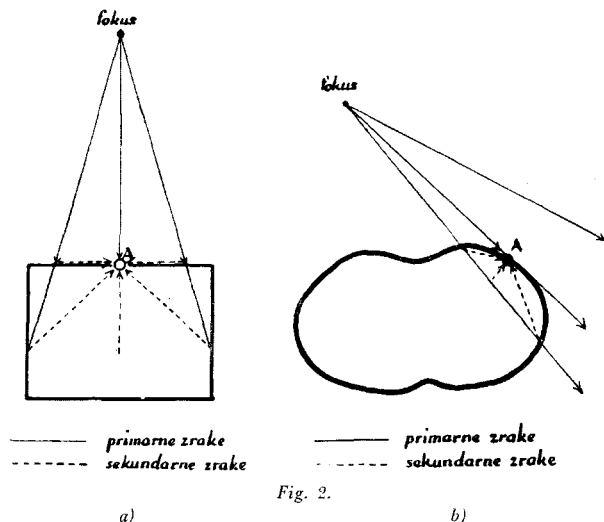


Fig. 2.

Slika jasno pokazuje, da točku A pogađa veći broj sekundarnih zraka kod direktnog (a) nego kod tangencijalnog obasjavanja (b).

4. Baš zbog tog kosog snijera veoma je teško svakog dana uperiti snop zraka točno u istom smjeru. Zato postoje velike razlike u dobivenim rezultatima, ako mjerenja vršimo uz iste elemente nekoliko uzastopnih dana. To su potvrdila i naša mjerenja.

Iz svega toga lako je razabrati, da se površinske, odnosno tkivne doze kod ove vrste rentgenske terapije ne mogu točno odrediti pomoću tabela i teoretskog razmatranja. – Kod tangencijalne rentgenske terapije od osnovne je važnosti upotreba materijala za raspršivanje zraka. U tu se svrhu upotrebljavaju vrećice ispunjene rižinim brašnom, natrijevim bikarbonatom i sl. Tim vrećicama ispuni se prostor između rentgenskog tubusa i površine tijela. Na taj se način poveća raspršivanje zraka. Mje-

renjem doza unutar tih vrećica i između njih utvrđeno je, da sve točke jednako udaljene od žarišta rentgenske cijevi primaju jednaku dozu, ako se ne nalaze previše na periferiji snopa zraka (Sl. 3).

Najtočnija mjerenja površinskih i dubinskih doza vrše se na fantomu, načinjenom od materijala, koji se vlada slično prema rentgenskim zrakama kao i tkiva (na pr. voda, vosak, lesenit i t. d.). No ta mjerenja kod tangencijalnog načina terapije imaju vrijednost samo za jednu određenu dimenziju grudnog koša. A znamo, da postoje velike individualne varijacije kod pojedinih bolesnika. Već kod naših 11 bolesnika našli smo prilične razlike u dimenzijama grudnog koša. Zato mjerenja na fantomu imaju kod ove metode samo ograničenu vrijednost.

Za postoperativnu rentgensku terapiju kod raka dojke mi se služimo manchesterskom metodom sa četiri polja, a snopovi zraka upereni su tangencijalno prema površini tijela. Iz tehničkih smo razloga morali načiniti neke preinake u primjeni spomenute metode. Da provjerimo ispravnost tako modificirane metode, kao i da ocijenimo njenu vrijednost, odlučili smo izvršiti mjerenja površinskih doza na samim bolesnicima za vrijeme terapije. Radi toga bilo je potrebno izmjeriti površinske doze na pojedinim najvažnijim točkama područja izloženog djelovanju rentgenskih zraka.

Prije svega opisat ćemo ukratko samu metodu, kojom se služimo. Obasjavanje se vrši na 4 polja, i to:

a) *Medijalno polje*, dugačko 24 cm. Njegova granična linija počinje koso na suprotnoj strani grudnog koša, prelazi medijanu liniju i završava ispod hvatišta bolesne dojke.

b) *Klavikularno polje* – dugačko 15 cm, upereno otprilike od sredine ključne kosti koso prema pazuhu bolesne strane, a djelomice i prema bazi dojke.

c) *Lateralno polje* proteže se od stražnjeg ruba aksile bolesne strane pa do ispod hvatišta dojke iste strane.

d) *Stražnje se polje* naslanja na stražnju ploštinu ramena bolesne strane, a upereno je koso prema aksili, pogađa djelomice i infraklavikularnu, te u manjoj mjeri i supraklavikularnu regiju bolesne strane (Slika 4).

Snopovi zraka sa svih polja konvergiraju prema mjestu, gdje se nalazila dojka, i prema aksili iste strane. Distancu između fokusa i kože uzimamo 40 cm, kod klavikularnog polja 50 cm zbog toga, što kod kraćeg tubusa ne bi glava bolesnice imala mjesta između tubusa i oklopa rentgenske cijevi. Sloj polovične vrijednosti naših zraka iznosi oko 1 mm

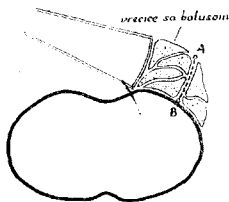


Fig. 3. Sve točke na krivulji A-B dobivaju istu dozu, ako je prostor između rentgenskog tubusa i površine tijela ispunjen vrećicama s materijalom za raspršivanje zraka.

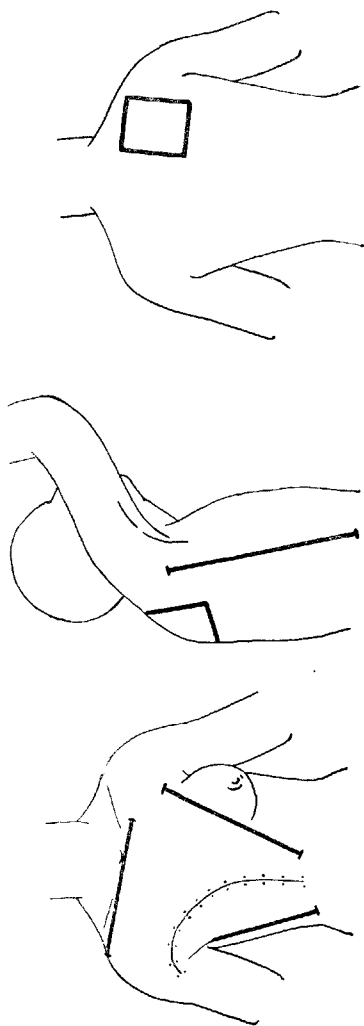


Fig. 4 Polja obasijavanja kod opisane metode postoperativne rentgenske terapije. Na slici označene su granične linije polja

Cu. Svakog dana obasjavamo dva polja, a na svako polje dajemo 300–400 r. Ukupna doza po polju iznosi prosječno 3.000 r. Čitava terapija traje prema tome oko tri tjedna.

Kod originalne manchesterske metode obasjavaju se sva četiri polja istog dana, a dnevna doza po polju iznosi oko 130 r. Klavikularno polje je dugačko 20 cm, lateralno 30 cm, dakle oba su dulja nego kod naše metode. Distanca između fokusa i kože iznosi 40 cm, kod klavikularnog polja 60 cm. Zrake su znatno tvrde nego kod nas. Sloj polovične vrijednosti iznosi 2–2,5 mm Cu. Kada smo se odlučili preuzeti opisanu metodu načinili smo prije spomenute preinake iz sasvim tehničkih razloga: nemamo istih rentgenskih tubusa, radimo s nižim naponom (180 KV), a zbog velikog broja bolesnika moramo ekonomično raspolagati s vremenom. Kod naše tehnike obasjavanja očekivali smo manje postotke doza na različitim mjestima obasjavanog područja. Budući da radimo s mekšim zrakama, prirodno je, da je i tolerancija kože i ostalih tkiva kod nas manja nego kod originalne metode.

Kako je svrha postoperativne rentgenske terapije kod raka dojke sterilizirati eventualno preostale nakupine karcinomskih stanica, potrebno je, da svi ugroženi predjeli prime tako visoku dozu, koja može s najvećom vjerojatnošću uništiti tkivo karcinoma. A znamo, da i najmanje nakupine malignih stanica trebaju za uništenje istu dozu kao i čitavi tumor. Pored toga moraju rentgenske zrake biti tako raspoređene, da nijedna točka obasjavanog područja ne primi previsoku dozu, koja bi mogla izazvati oštećenje tkiva.

Poznato je, da koža svih predjela tijela nije jednako osjetljiva na djelovanje ionizirajućih zraka. Kod istih doza bit će uvijek jača reakcija na koži oko ključne kosti, kao i u pazuhu, nego na ostalim dijelovima grudnog koša. Kod naših smo bolesnika opazili, da je upadljivo velika razlika u intenzitetu kožne reakcije oko ključne kosti i u pazuhu u usporedbi s ostalim dijelovima obasjavane kože, veća, nego što bismo očekivali kod doza, koje primjenjujemo. Nametnulo nam se dakle pitanje, da li nije ukupna doza na ta dva predjela ipak previsoka.

Svrha naših mjerenja bila je ova:

1. izmjeriti i izračunati ukupne površinske doze na pojedinim najvažnijim točkama;
2. ustanoviti, da li je raspored doza homogen, t. j. da nema prevelikih razlika između najnižih i najviših doza;
3. odrediti da li su doze na svim važnim točkama dovoljne, da mogu s velikom vjerojatnošću sterilizirati karcinomsko tkivo;
4. na temelju svih tih ispitivanja i računanja prosuditi, da li je potrebno nešto ispraviti na našoj metodi.

Radi istraživanja odabrali smo na koži grudnog koša tri točke, koje su nam se činile najkarakterističnijima, pa smo ih označili sa A, B i C. Točka A odgovara središtu baze dojke, dakle onom mjestu, gdje se nalazio primarni tumor i gdje bi eventualno mogle zaostati nakupine malignih stanica. Točka B smještena je u medioklavikularnoj liniji, 2–3

cm ispod same ključne kosti. Tim smjerom prolaze limfni putovi iz dojke u supraklavikularnu jamu. Kako nam je na ovom predjelu kožna reakcija najjača, trebalo je utvrditi, da li ova točka ne dobiva previsoku dozu. Kao točku C uzeli smo najviše mjesto u aksili. U vrhu pazuha teško je postići dosta visoku dozu, i to zbog osjetljivosti kože te regije,

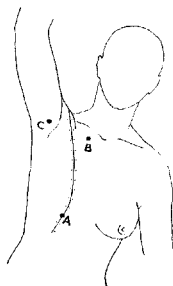


Fig. 5. Karakteristične točke A, B i C na području obasjavanja kod postoperativne rentgenske terapije ruka dojke.

a kod postoperativne terapije i zbog pogoršanih prilika cirkulacije krvi. Nije rijetkost, da se u tkivu aksile nađu kod operacije odnosno kod mikroskopske pretrage metastaze u žlijezdama, koje se nisu mogle kliničkim pretragama naći. Pored toga maligni proces ponekada rano prijeđe iz žlijezde kroz njenu kapsulu u okolinu. U takvim slučajevima iza operacije većinom zaostane karcinomsko tkivo u vezivu pazušne šupljine. Zbog svega toga očito je, da je najbitniji momenat kod postoperativne rentgenske terapije postići potrebnu dozu baš u vrhu aksile.

Ako poznamo ukupne površinske doze na tri spomenute točke, možemo uzeti, da je to dovoljno za orijentaciju o vrijednosti naše metode. Sudeći prema kožnoj reakciji, nije vjerojatno, da bi ikoja točka primila veću dozu od one na točkama B i C. Obratno pak, kožna reakcija nije nigdje slabija od one u okolini točke A (ne računajući reakciju na periferiji obasjavanog područja). Zato nije ni vjerojatno, da bi ikoja točka primila manju dozu od one kod točke A.

Ukupne doze na tim točkama nismo mogli izračunati pomoću tabela za dubinske doze, jer smo spomenuli, da ove ne vrijede za tangencijalni način rentgenske terapije. I zato smo se baš odlučili za mjerenje na samim bolesnicima. Mjerenje smo izvršili kod 11 pacijenata. Kod svake smo označili na koži spomenute tri točke bojom, koja se ne da lako isprati, tako da se ionizacijska komorica dozimetra mogla svaki put staviti točno na isto mjesto. Mjerenja su vršena pomoću »Victoreen Condenser r metra«, sa standardnom komoricom za 25 r. Taj se dozimetar danas smatra najboljim instrumentom za praktična mjerenja doza kod rentgenske terapije.

Pri mjerenju površinskih doza na fantomu, ionizacijska komorica mora biti položena u žljebasto udubljenje tako, da joj samo polovica debljine strši iznad površine, a centar komorice u tom slučaju leži točno u istoj ravni s površinom fantoma. Samo u tom slučaju izmjerena doza odgovara stvarnoj dozi na površini (Sl. 6a). Pri našim mjerenjima na bolesnicima ionizacijska komorica leži na koži (Sl. 6b). Promjer komorice iznosi 16 mm, pa se prema tome njen centar nalazi 8 mm iznad površine kože, odnosno okruglo uzevši 1 cm zbog neravne površine kože. Budući da je čitav prostor između rentgenskog tubusa i površine tijela

pri našem tangencijalnom obasjavanju ispunjen vrećicama s bolusom, možemo opravdano uzeti, da je ona doza, koju smo izmjerili položivši komoricu dozimetra na kožu, praktički jednaka dozi na samoj površini kože, kako to izlazi iz slike broj 3.

Na svakoj od naše tri točke izmjerili smo doprinos sa svakog pojedinog polja. Zbroj tih doprinosa sačinjava stvarno primljene doze na tim točkama. Tako smo, na primjer, kod bolesnice, V. M. dali na svako polje po 3.000 r. Mjerenjima smo odredili doprinos od svakog od četiri polja na točke A, B i C, te smo izračunali, da je točka A u tom slučaju ukupno primila 3.000 r, točka B 3.800,5 r, a točka C 3.144 r (Tabela I).

Kod rentgenske terapije sa snopom zraka okomito uperenim na površinu tijela površinske se doze određuju na različite načine. Najčešće postoje na institutu za rentgensku terapiju tabele, načinjene za svaki aparat posebno, koje određuju za različite elemente (napon, intenzitet, filter i distanca), koje vrijeme je potrebno, da se dobije 100 r na polju veličine 100 cm². Ako se obasjava veće ili manje polje, to se vrijeme mora korigirati pomoću posebnih tabela za različite veličine polja. Kada se terapija primjenjuje tangencijalno sa snopom zraka uperenim koso prema površini kože, te tabele, dakako, ne vrijede. Ovdje se ne može zapravo uopće govoriti o »polju«, jer se doza na obasjavanom predjelu mijenja s udaljenošću od ruba tubusa, budući da je samo rub tubusa prislonjen uz kožu. Što se više udaljujemo od ruba tubusa, to je i primljena doza manja. Zato je za orijentaciju nužno odrediti dozu uz sam prislonjeni rub tubusa.

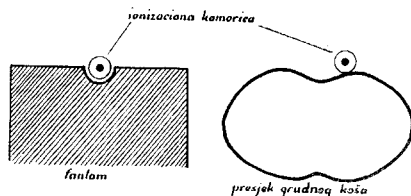


Fig. 6. Centar ionizacijske komorice leži u ravni površine fantoma, a na površini tijela za oko 1 cm iznad površine.

Tabela I.

Ukupne doze na točkama A, B i C kod bolesnice U. M.

	A	B	C
Doprinos od medijalnog polja	1134 r	795 r	369 r
Doprinos od klavikularnog polja	372 r	2092,5 r	781,2 r
Doprinos od lateralnog polja	1464 r	912 r	1380 r
Doprinos od stražnjeg polja	30 r	81 r	613,8 r
Ukupna doza na točkama	3000 r	3880,5 r	3144 r

Mi smo u početku određivali »dane doze po polju« na temelju takvih tabela za određivanje vremena za 100 r. Ako kažemo, da smo dali nekoj bolesnici 3.000 r, to znači, da bi tu dozu dobilo zapravo uz ove iste elemente polje veličine 100 cm² kod direktne iradijacije. Bilo je dakle potrebno utvrditi, koliko je pojedina bolesnica primila na svako polje na koži uz rub tubusa. U tu smo svrhu vršili posebna mjerenja, i to na dva načina:

1. *Pomoću integrirajućeg dozimetra tipa »HAMMER«.* Ionizacijska komorica ovog aparata smještena je u rentgenskom tubusu tako, da je njen centar približno za 2 cm bliži fokusu rentgenske cijevi nego vanjska ploština tubusa. Kada se radi na pr. o tubusu za distancu od 40 cm, dozimetar pokazuje dozu na udaljenosti do 38 cm od žarišta cijevi. Ako se na ovaj način mjere doze pri direktnom obasjavanju na površini tijela, dozimetar će pokazati ukupnu dozu zajedno s raspršenim i sekundarnim zrakama. No kako je distanca između fokusa cijevi i centra ionizacijske komorice manja od distance između fokusa i vanjske ploštine tubusa, odnosno površine tijela, izmjerena će doza biti veća od doze na površini tijela. Ova se posljednja može izračunati od izmjerene količine pomoću obrnutog kvadrata udaljenosti. Za naprijed navedeni primjer doza na koži će se odnositi prema dozi, koju pokaže dozimetar, kao

$$\frac{(40 - 2)^2}{40^2} = 0,9.$$

Doza na koži je dakle manja za 10% od one, koju pokaže dozimetar, kojega se komorica nalazi u tubusu s centrom udaljenim za 2 cm od vanjske ploštine tubusa.

Pri tangencijalnom obasjavanju komorica Hammerova dozimetra smještena je u tubusu na suprotnoj strani od površine tijela iz sasvim tehničkih razloga (Sl. 7). Komorica je prema tome udaljena nekoliko centimetara od površine tijela, već prema širini tubusa. Iz onog dijela tubusa, koji leži udaljen od površine tijela, izlaze zrake slobodno u zrak. Zbog toga ovdje ne nastaje gotovo ništa sekundarnih zraaka. Zrake pak s one strane tubusa, koja je prislonjena uz tijelo, pogađaju djelomice tkiva, kao i vrećice s materijalom za raspršivanje. Zbog toga se ovdje stvaraju i sekundarne zrake. Iz svega ovoga razumljivo je, da će ovaj dozimetar kod tangencijalnog načina iradijacije pokazati manju dozu, nego da zrake udaraju okomito na površinu tijela. Kod većih tubusa, na pr. 20×24 cm, kojim se služimo za medijalno i lateralno polje kod raka dojke, komorica leži prilično na periferiji tubusa, gdje je intenzitet zraka manji nego u centru tubusa, a pored toga baš kroz taj dio tubusa idu zrake pretežno slobodno u zrak. Pogreška pri takvom mjerenju bila bi dakle prevelika, i zato ne smijemo kod velikih tubusa upotrebljavati ovaj način mjerenja. Kod manjih tubusa, na pr. 8×10 cm i 10×15 cm komorica se nalazi približno u centru, pa je pogreška manja.

2. *Sa Victoreenovim dozimetrom.* Mjerenje smo vršili na taj način, da smo ionizacijsku komoricu stavljali u kut između ruba tubusa i površine tijela, paralelno s rubom tubusa (Sl. 8). Budući da u ovom kutu zrake pogađaju pretežno tkivo, dozimetar će pokazati ukupnu dozu, t. j. primarne i sekundarne zrake. Pogreška, koja ovdje nastaje, sastoji se u tome, što je centar komorice udaljen od površine tubusa približno za 1 cm, dakle je za 1 cm dalje od žarišta cijevi nego vanjska površina tubusa. Na pr. kod tubusa za distancu od 40 cm dozimetar će pokazivati dozu u udaljenosti od 41 cm od fokusa rentgenske cijevi. Ta doza će

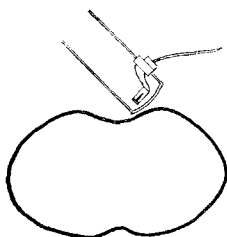


Fig. 7. Ionizacijska komorica Hammerova dozimetra smještena je u rentgenskom tubusu na suprotnoj strani od površine tijela.

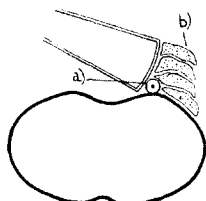


Fig. 8. Ionizacijska komorica Victoreenovog dozimetra nalazi se u kutu između rentgenskog tubusa i površine tijela.

a) ionizacijska komorica
b) vrećice sa bolusom

biti manja od one na površini tijela. Od izmjerene doze može se opet izračunati doza na vanjskoj površini tubusa pomoću obrnutog kvadrata udaljenosti. Doza, koju je pokazao dozimetar položen u kut između tubusa i kože, odnosi se prema dozi na rubu tubusa kod distance od 40 cm između fokusa cijevi i površine tubusa kao

$$\frac{40^2}{(40+1)^2} = 0,95.$$

Iz toga izlazi, da je doza uz rub tubusa veća za oko 5% od one, koju pri ovom mjerenju pokaže dozimetar.

Za potvrdu ovog izlaganja iznijet ćemo rezultate usporednih mjerenja s ova dva instrumenta kod stražnjeg polja naše metode. Moramo napomenuti, da stražnje polje nije upereno jako koso prema površini tijela, zrake padaju pod kutom od 40–50°. Hammerov dozimetar s ionizacijskom komoricom u tubusu pokazao je srednju vrijednost od 111,5 r za 100 sekunda, a Victoreenov uz rub tubusa izmjerio je za isto vrijeme 96 r. Razlika između ta dva rezultata iznosi oko 15%. Budući da smo izračunali, da Hammerov dozimetar pokazuje pri ovim našim mjerenjima oko 10% veću vrijednost od stvarne doze na površini tubusa, a

Victoreenov oko 5% manju vrijednost, razlika od 15,5 r, dobivena našim mjerenjima, potvrdila je naša teoretska razmatranja.

Manju razliku našli smo između doza izmjerenih pomoću ova dva instrumenta kod klavikularnih polja. Ovu pojavu tumačimo time, da je ovdje smjer zraka gotovo paralelan s površinom grudnog koša, tako da najveći dio zraka iz tog snopa pogađa zrak. Zbog toga se stvara manja količina sekundarnih zraka, pa je prema tome manja i ukupna doza, koju je izmjerio Hammerov dozimetar. Obratno pak, komorica Victoreenovog instrumenta leži uz kožu, dakle na mjestu, gdje se stvara više sekundarnih zraka. Radi male količine sekundarnih zraka u okolini Hammerove komorice razlika između izmjerene doze pomoću tog instrumenta i stvarne doze na površini tubusa znatno je manja od 10%. Našli smo kod naših mjerenja, usporedno s oba instrumenta na klavikularnom polju, razliku od 8% (namjesto 15% kao kod stražnjeg polja). Na medijalnom i lateralnom polju nismo vršili mjerenja s Hammerovim dozimetrom zbog prije navedenih razloga.

Da možemo izraziti doprinos na točkama A, B i C sa svakog polja u procentima, potrebno je imati neke mjere kao osnovicu, od koje se mogu računati procenti. Mi smo se odlučili uzeti kao osnovicu one doze, koje smo dobili mjerenjem pomoću Victoreenovog dozimetra uz rub tubusa. Malo prije smo izložili, da su te doze manje samo za 5% od doze na samom rubu tubusa, dakle je razlika malena. Komorica ovog dozimetra može se svaki put staviti na isto mjesto, pa su ta mjerenja veoma točna. Zato smo u toku daljih istraživanja uzeli tako izmjerene doze kao »doze dane po polju«. Drugim riječima, ako kažemo, da je bolesnica primila na polju 3.000 r, to označuje količinu ionizacije u kutu između tubusa i površine kože kod tangencijalnog načina iradijacije, izmjerenu pomoću Victoreenovog dozimetra. Doprinos sa svakog polja na točkama A, B i C označili smo sada kao procenete tako izmjerenih doza apliciranih na pojedina polja. Isti taj primjer, koji smo iznijeli u tabeli I, izgleda izražen u postocima ovako:

Tabela II.

*Doze na točkama A, B i C, izražene kao procenti doza na pojedinom polju uz rub tubusa.
(bolesnica U. M.)*

	A	B	C
Doprinos od medijalnog polja	40,2%	28,3%	13,1%
Doprinos od klavikularnog polja	12,9%	72,6%	27,1%
Doprinos od lateralnog polja	52,2%	32,5%	49,2%
Doprinos od stražnjeg polja	1,0%	2,8%	21,3%

Ova nam tabela pokazuje, koliki postotak doze s pojedinog polja dobiva pojedina točka na bolesnici. Tako, na pr., upada u oči visoki posto-

tak od klavikularnog polja na točku B, no ovaj iznos odgovara malo udaljenosti klavikularnog polja i točke B, t. j. oko 3 cm. Isto se tako iz tabele II. vidi mali doprinos na točku A kao i na točku B od stražnjeg polja. To izlazi otuda, što su ove točke izvan snopa zraka uperenog sa stražnjeg polja, a osim toga su i dosta udaljene od samog snopa. Zato i dobivaju samo mali dio zraka, i to samo sekundarnih.

U tabeli I. iznijeli smo kao primjer stvarno primljene doze kod jedne bolesnice na pojedinim točkama od svih polja obasjavanja zajedno. Tamo smo napomenuli, da te iznose dobijemo, ako damo po polju 3.000 r. Ove smo količine prvobitno određivali pomoću tabela predviđenih za direktnu aplikaciju rentgenskih zraka na površinu tijela. Mjereći doze uz rub tubusa na svakom polju našli smo, da ovih 3.000 r, danih po tabeli, odgovara na svakom polju uz rub tubusa ovako:

Za 3.000 r, danih po tabeli, odgovara uz rub tubusa

kod medijalnog polja	2820 r
kod klavikularnog polja	2885 r
kod lateralnog polja	2805 r
kod stražnjeg polja	2877 r

Postoci u tabeli II. izračunati su od ovih količina. Veće količine dobili smo uz lateralno i stražnje polje zato, jer za ova dva polja upotrebljavamo uže tubuse (širina 10 cm). Kod uži je tubusa manja razlika između količine ionizacijske energije u centru i na periferiji snopa. A količina od 3.000 r apliciranih po tabeli odgovara dozi u centru snopa zraka.

Uspoređujući dobivene vrijednosti kod naših 11 bolesnica opažamo dosta velike individualne razlike. Da bismo mogli bolje uspoređivati dobivene vrijednosti, načinili smo posebne tabele za postotke na točkama A, B i C za svako pojedino polje (Tabela III, IV, V i VI).

Tabela III.

Postoci doza s medijalnog polja na točkama A, B i C.

Bolesnica	A	B	C
J. N.	42,5	34,6	16,6
S. K.	41,4	30,6	16,4
B. H.	40,2	26,6	14,6
G. R.	51,4	23,9	13,8
M. V.	59,6	20,2	13,1
P. F.	40,9	14,9	10,1
J. Z.	24,4	14,9	8,6
K. G.	30,8	16,9	8,8
P. E.	27,9	15,4	9,1
B. J.	33,5	14,7	7,7
V. M.	40,2	28,2	13,1

Tabela IV.

Postoci s klavikularnog polja na točkama A, B i C.

Bolesnica	A	B	C
J. N.	13,4	88,7	39,0
S. K.	10,7	76,6	33,5
B. H.	5,3	94,7	30,9
G. R.	20,2	80,6	25,0
M. V.	8,6	58,0	23,1
P. F.	5,6	57,2	11,3
J. Z.	9,3	76,6	22,6
K. G.	8,1	62,6	21,8
P. E.	13,4	93,5	21,9
B. J.	14,2	46,6	15,1
V. M.	14,2	79,8	29,8

Tabela V.

Postoci s lateralnog polja na točkama A, B i C.

Bolesnica	A	B	C
J. N.	74,8	29,0	85,6
S. K.	51,7	22,3	38,6
B. H.	34,7	18,7	58,8
G. R.	46,3	24,0	85,5
M. V.	34,8	20,0	49,8
P. F.	41,7	26,4	88,8
J. Z.	80,9	20,3	59,1
K. G.	37,4	24,1	42,4
P. E.	32,1	52,4	65,9
B. J.	29,5	23,0	42,0
V. M.	52,2	32,5	49,2

Tabela VI.

Postoci sa stražnjeg polja na točkama A, B i C.

Bolesnica	A	B	C
J. N.	1,4	1,3	15,6
S. K.	2,1	1,2	19,0
B. H.	1,0	2,6	10,4
G. R.	3,2	3,1	17,8
M. V.	1,2	1,6	14,6
P. F.	1,5	2,3	35,7
J. Z.	2,3	2,0	15,6
K. G.	1,2	2,1	10,0
P. E.	8,3	3,2	18,2
B. J.	1,0	2,5	19,6
V. M.	1,0	2,8	21,3

Ove nam razlike postaju također očite, ako prikazemo na posebnim tabelama postotke sa sva četiri polja kod svake pojedine bolesnice, i to za svaku točku na posebnoj tabeli (Tabela VII, VIII i IX).

Tabela VII.

Postoci od sva četiri polja kod pojedine bolesnice na točki A.

Bolesnica	J. N.	S. K.	B. H.	G. R.	M. V.	P. F.	J. Z.	K. G.	P. E.	B. J.	V. M.
Medijal. polje	42,5	41,4	40,2	51,4	59,6	40,9	24,4	30,8	27,9	33,5	40,2
Klavikul. polje	13,4	10,7	5,3	20,2	8,6	5,6	9,3	8,1	13,4	14,2	12,9
Lateralno polje	74,8	51,7	34,7	46,3	34,8	41,7	80,9	37,4	32,1	29,5	52,2
Stražnje polje	1,4	2,1	1,0	3,2	1,2	1,5	2,3	1,2	8,3	1,0	1,0

Tabela VIII.

Postoci od sva četiri polja kod pojedine bolesnice na točki B.

Bolesnica	J. N.	S. K.	B. H.	G. R.	M. V.	P. F.	J. Z.	K. G.	P. E.	B. J.	V. M.
Medijal. polje	34,6	30,6	26,6	23,9	20,2	14,9	14,9	16,8	15,4	14,7	28,2
Klavikul. polje	88,7	76,6	94,7	80,6	58,0	57,2	76,6	62,6	93,5	46,6	72,6
Lateralno polje	29,0	22,3	18,7	24,0	20,0	26,4	20,3	24,1	25,4	23,0	32,5
Stražnje polje	1,3	1,2	2,6	3,1	1,6	2,3	2,0	2,1	3,2	2,3	2,8

Tabela IX.

Postoci sa sva četiri polja kod pojedine bolesnice na točki C.

Bolesnica	J. N.	S. K.	B. H.	G. R.	M. V.	P. F.	J. Z.	K. G.	P. E.	B. J.	V. M.
Medijal. polje	10,6	16,4	14,6	13,8	13,1	10,1	8,6	8,8	9,1	7,7	13,1
Klavikul. polje	39,0	33,5	30,9	25,0	23,1	11,3	22,6	21,8	21,9	15,1	27,1
Lateralno polje	85,6	38,8	50,8	85,5	49,4	88,8	59,1	42,4	65,9	42,0	49,2
Stražnje polje	15,6	19,0	10,4	17,8	14,6	35,7	15,6	10,0	18,2	18,1	21,3

Ove se dosta velike individualne razlike ne mogu tumačiti samo razlikama u dimenzijama tijela pojedinih bolesnica, nego je odlučni faktor i smjer snopa zraka, zatim volumen tkiva, koji snop zraka pogađa, da li pogađa veći ili manji dio snopa zraka stijenku grudnog koša, a ima sigurno i drugih manje važnih faktora.

Izračunali smo i srednju vrijednost postotaka svih 11 bolesnica na točkama A, B i C (Tabela X).

Tabela X.
Srednja vrijednost postotaka svih 11 bolesnica na točkama A, B i C.

	A	B	C
Doprinos u % od medijal. polja	39,3	21,3	11,3
Doprinos u % od klavikul. polja	11,1	73,5	24,4
Doprinos u % od lateral. polja	46,9	23,3	61,6
Doprinos u % od stražnjeg polja	2,2	2,2	17,4

Zbroj postotaka od svih polja na jednoj točki možemo upotrebljavati kao bazu za izračunavanje ukupne doze na toj točki samo onda, ako smo dali jednake doze na svako polje.

ANALIZA NAŠIH ISTRAŽIVANJA

Iznijeli smo već razloge za razmjerno velike razlike u dobivenim rezultatima kod pojedinih bolesnica. Te su razlike jače izražene kod lateralnog i medijalnog polja, dakle kod velikih polja, gdje se zrake usmjeruju velikim tubusom (veličine 20×24 cm). Te su razlike manje upadljive kod klavikularnog i stražnjeg polja, dakle kod manjih polja. Velike su također razlike doprinosa na točki B od klavikularnog polja. To je razumljivo, ako uzmemo u obzir, da je točka B veoma blizu klavikularnog polja, pa se doprinos znatno mijenja sa svakim centimetrom udaljenosti. Tako po tabeli za dubinske doze za polje od 100^2 iznosi doza u dubini od 2 cm 89% , u dubini od 3 cm 82% , a u dubini od 4 cm 73% , dakle je razlika za svaki centimetar udaljenosti znatna.

Paterson smatra, da je kod postoperativne rentgenske terapije raka dojke u praksi dovoljna tkivna doza od 3.500 r, primijenjena u toku od tri tjedna. Kod originalne manchesterske metode ta se doza lako može postići zbog toga, što se upotrebljavaju razmjerno tvrde zrake.

Kod našeg načina postoperativne rentgenske terapije raka dojke tolerancija tkiva je manja nego kod originalne metode, jer se služimo mekšim zrakama (sloj polovične vrijednosti iznosi oko 1 mm Cu). Iz tog smo razloga morali davati na svako polje manje doze. Ako damo po polju 3.000 r, mjereno uz rub tubusa, dobit ćemo prema srednjoj vrijednosti doza svih 11 bolesnica:

Tabela XI.
Zbroj prosječne vrijednosti postotaka od sva četiri polja na točkama A, B i C prema tabeli X.

Ukupnu dozu na točki A	2985 r
Ukupnu dozu na točki B	3609 r
Ukupnu dozu na točki C	3441 r

Doze na točkama A, B i C moraju biti podjednake ili barem njihova razlika ne smije biti prevelika, u protivnom slučaju metoda nije dobra i ne pruža dosta vjerojatnosti za uspjeh. Doza od 2985 r na točki A, dakle u predjelu, gdje se nalazio maligni tumor, nije dosta visoka, da bismo s najvećom vjerojatnošću mogli očekivati sterilizaciju eventualno preostalog malignog tkiva. Srednja vrijednost doze na točki C, t. j. u vrhu pristupačnog dijela aksile, iznosi oko 115%. Budući da dajemo kod naše metode 3.000 r na svako polje, ta točka dobiva oko 3450 r u toku od 3 tjedna. Tu količinu smatramo dovoljnom.

Najviša je doza na točki B. Prosječna njezina vrijednost iznosi kod našeg istraživanja oko 120% doze aplicirane na jednom polju. Dakle za 3.000 r po polju točka B dobiva oko 3.600 r. Ovim predjelom prolaze, doduše, limfni putovi iz dojke u supraklavikularnu regiju, pa je potrebno, da i taj dio tkiva bude dovoljno izvrnut djelovanju rentgenskih zraka. No s obzirom na slabu toleranciju kože ovoga dijela, ta je doza nešto previsoka s obzirom na kvalitetu zraka, kojima se služimo. To nam ujedno tumači, zašto je tako žestoka reakcija kod naših bolesnica u području ključne kosti.

Na temelju naših istraživanja došli smo dakle do spoznaje, da raspored doza kod naše tehnike obasjavanja grudnog koša kod raka dojke nije bio dovoljno homogen, pa je trebalo načiniti neke preinake, da se doze na pojedinim točkama bolje izjednače. Prevelika je naime razlika između doze na točki A i one na točki B. Ova razlika iznosi:

$$3.609 \text{ r} - 2.985 = 624 \text{ r}$$

Razlika je veća od 20% doze dane na pojedino polje (prema prosječnim dozama na točkama A, B i C).

Ako razmatramo tabelu X, vidjet ćemo, da klavikularno polje daje razmjerno malen doprinos na točku A i točku C, a visoki postotak na točku B. Zato nam je bila prva pomisao, da bi trebalo smanjiti dozu na klavikularnom polju. Time će se osjetljivo smanjiti doprinos od ovog polja na točki B – a to nam je i namjera, – a doprinos na točkama A i C ne će se bitno smanjiti. To ćemo kasnije izložiti brojevima na primjeru.

Doprinos stražnjeg polja dozama na točkama A i B minimalan je (prosječno 2,2% prema tabeli X). Stražnje polje služi gotovo isključivo za nadopunu doze u aksili. Prema tome smanjenje aplicirane doze na ovo polje ne će gotovo ništa promijeniti ukupnu dozu na točkama A i B, a smanjit će se nešto iznos na točki C.

Radi izjednačenja doza na obasjavanom području potrebno je dakle povišiti dozu na točki A, sniziti dozu na točki B, a doza na točki C može ostati nepromijenjena. Da bi se to postiglo, moramo povišiti količinu rentgenskih zraka na medijalnom i lateralnom polju, a sniziti količine na klavikularnom i stražnjem polju.

Kod direktnog rentgenskog obasjavanja na većem polju, na primjer 200 cm², tolerancija kože iznosi oko 3.800 r apliciranih kroz tri tjedna,

i to za zrake sloja polovične vrijednosti od 1,5 mm Cu (prema krivulji sl. 9). Moramo uzeti u obzir, da svako polje iradijacije područja dojke dobiva i neki mali doprinos od ostala tri polja. Taj je doprinos zbog međusobne udaljenosti polja neznatan u usporedbi sa čitavom dozom.

Taj ukupan doprinos sa svih tri polja iznosi oko 10%. Kad bismo na jedno polje dali 3.800 r, ukupna bi doza s doprinosom od ostala tri polja iznosila blizu 4.200 r, dakle bismo znatno prekoračili granicu tolerancije. Ponovo napominjemo, da pod »poljem« kod ovog načina terapije označujemo predio kože uz rub rentgenskog tubusa. Pored toga mi radimo s mekšim zrakama, pa i taj faktor smanjuje toleranciju tkiva. Nadalje, spomenuta granica tolerancije vrijedi za normalnu, neoštećenu kožu. Budući da se rentgenska terapija iza operacije raka dojke vrši na terenu, gdje su pogoršane prilike cirkulacije krvi, i ta činjenica pridonosi nešto smanjenju tolerancije tkiva. Zbog svih navedenih razloga razumljivo je dakle, da je granica tolerancije tkiva kod naše metode znatno manja od 3800 r za tri tjedna. I doista je naše iskustvo pokazalo, da pacijentice teško podnose dozu od 3300 r po polju, apliciranu u toku od 3 tjedna. Toj količini moramo još dodati oko 10% doprinosa sa ostala tri polja, što znači da ukupna doza na rubu svakog polja zapravo iznosi oko 3600 r.

Veća doza, aplicirana dulje vrijeme, nema jačeg djelovanja na tkivo tumora. Tako se na pr. smatra doza od 4250 r primijenjena u toku od pet tjedana biološkim ekvivalentom dozi od 3500 r, apliciranoj tri tjedna. Te će dvije doze imati dakle isti efekat na stanice karcinoma. No primjena rentgenske terapije kroz dulje vrijeme ima tu prednost, da su dnevne doze manje, a time je tolerancija tkiva viša, pa je i reakcija tkiva slabija.

Ako povisimo dozu na medijalnom i lateralnom polju na 3300 r, a dozu na klavikularnom i stražnjem snizimo na 2400 r, dobit ćemo:

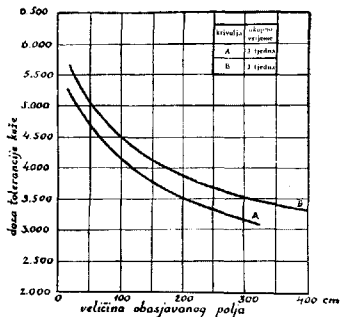


Fig. 9. Krivulja A pokazuje doze tolerancije kože za dva tjedna, a krivulja B za tri tjedna. Za polje obasjavanja veličine 200 cm² iznosi doza tolerancije 3550 r primijenjenih u toku od dva tjedna, odnosno 3800 r u toku od tri tjedna, i to za zrake sloja polovične vrijednosti od 1,5 mm Cu.

Tabela XII.

Ukupnu dozu na točki A	3164 r
Ukupnu dozu na točki B	3289 r
Ukupnu dozu na točki C	3410 r

izračunato prema srednjoj vrijednosti postotaka naših 11 bolesnica (Tabela X). Te su doze prema našem iskustvu i na temelju naših računanja optimalne kod naše tehnike rentgenske terapije, obzirom na kvalitetu naših zraka. Prelaziti dozu od 3300 r po polju značilo bi izvrnuti bolesnice žestokoj lokalnoj reakciji i eventualno uzrokovati trajno oštećenje tkiva. – Prije smo naveli, da se tkivna doza od 3500 r za tri tjedna smatra praktički dovoljnom kod postoperativne rentgenske terapije raka dojke. Naše doze na točkama A, B i C nisu kod spomenutih doza po polju daleko od 3500 r. Ako obasjavamo dva polja dnevno, na svako dajemo po 300 r svaki put, čitava terapija trajat će 19 radnih dana. Doduše, bolje bi bilo svakog dana obasjavati sva četiri polja dnevnim dozom od 150 r na svako polje. No namještanje bolesnica zahtijeva tako mnogo vremena, da je ovaj način terapije veoma neekonomičan, pa smo se morali odlučiti samo za dva polja svakog dana. Razlika između najviše i najniže doze kod tako promijenjenih doza po polju iznosi:

$$3410 \text{ r} - 3164 \text{ r} = 246 \text{ r}$$

Dakle razlika nije prevelika.

Moguća je još jedna modifikacija, da ostanemo u granicama tolerancije, a da doze na kritičnim poljima neznatno poboljšamo. – Ako damo na medijalno i lateralno polje po 3200 r, na klavikularno i stražnje po 2400 r, a obasjavamo svakog dana po dva polja dnevnim dozama od 400 r na svako polje, doze na našim točkama bit će ove:

Tabela XIII.

Ukupno na točki A	3078 r
Ukupno na točki B	3245 r
Ukupno na točki C	3337 r

Razlika između najviše i najniže doze iznosi:

$$3337 \text{ r} - 3078 \text{ r} = 259 \text{ r}$$

Ni ta razlika nije prevelika. Ukupno trajanje terapije skraćeno je u ovom slučaju na 14 radnih dana. Ako pribrojimo i 2 nedjelje, terapija ukupno traje 16 dana. Doza od 3078 r, primijenjena 16 dana, biološki je viša od 3164 r kroz 21 dan. Skrativši trajanje terapije sa 21 na 16 dana ukupnu dozu treba smanjiti za približno 200 r, da bi ostala biološki jednako vrijedna. A mi dozu u ovom slučaju smanjujemo samo za 86 r. – No s druge strane opet moramo voditi računa o tome, da je kožna reakcija iza obasjavanja dvaju polja dnevno, na svako po 400 r, žešća nego dnevnim dozama od po 300 r, iako primjenjujemo biološki jednake ukupne doze, što potvrđuju i naša istraživanja. – Iako ova druga modifikacija pruža veću vjerojatnost za uništenje tkiva karcinoma, ipak

ćemo se za nju odlučiti samo onda, ako se bolesnici jako žuri ili ako ne pokazuje osjetljivosti za rentgenske zrake.

Teoretski uzeto, bio bi najbolji raspored doza na naše tri točke, kad bismo dali na klavikularno i stražnje polje po 2400 r, na medijalno polje 3600 r, a na lateralno 3300 r. Tada:

Tabela XIV.

Medijalno polje	3600 r
Lateralno polje	3300 r
Klavikularno polje	2400 r
Stražnje polje	2400 r
Ukupnu dozu na točki A	3282 r
Ukupnu dozu na točki B	3353 r
Ukupnu dozu na točki C	3443 r

Razlika između najviše i najniže doze iznosila bi samo 161 r. Sve te tri doze približile bi se količini od 3500 r, koja se može po Patersonu smatrati dovoljnom za postoperativnu rentgensku terapiju dojke. No u ovom posljednjem slučaju izvrgli bismo kožu uz medijalni rub opasnosti oštećenja. Ova je modifikacija opravdana, ako je karcinom bio smješten u medijalnim kvadrantima dojke.

Doze na naše tri karakteristične točke mogli bismo povišiti uz iste doze na pojedinim poljima na taj način, da povećamo distancu između fokusa i kože, na pr. sa 40 cm na 60 cm. Time bi se zbroj postotaka na svakoj od ovih točaka povećao za 5–7%. Kada bismo pored toga upotreabili tvrde rentgenske zrake, na pr. zrake sloja polovične vrijednosti od 2 mm Cu, dobili bismo dalje povišenje postotaka na našim točkama, i to opet ukupno za 5–7%. Promjenom tih elemenata bile bi povišene ukupne doze na točkama A, B i C najmanje za 10% uz iste doze dane na pojedina polja. Tako bi za 3000 r na svako polje iznosila:

doza na točki A oko 3.300 r

doza na točki B oko 4.000 r

doza na točki C oko 3.800 r

Uz promjenu ovih elemenata produljilo bi se kod naših aparata vrijeme dnevnog obasjavanja za šest do osam puta. Kod naših sadašnjih elemenata trebamo za 100 r oko 100 sekunda, a uz ove promjene trebali bismo 600 do 800 sekunda za 100 r. Prema tome bi za svaku bolesnicu, za dva polja svakog dana, na svako polje po 300 r, trebali zajedno s namještanjem najmanje 1 sat i 15 minuta. Normalno trebamo oko 15 minuta. To znači, da bismo morali znatno smanjiti broj bolesnica, kojima pružamo ovo liječenje. Naša aparatura bi time bila mnogo slabije iskorištena.

Mislim, da nije potrebno posebno isticati, da čitavu tkivnu dozu treba dati u jednoj seriji. Ako ne možemo tkivo karcinoma uništiti jednom serijom s maksimalno mogućom dozom, nije vjerojatno, da bismo to postigli s manjim dozama podijeljenim u više serija.

S našom metodom stekli smo prilično iskustva, rentgensku terapiju vrše uglavnom iste tehničarke, s istim tubusima i uz iste elemente, pa ipak vidimo velike individualne razlike u dobivenim postocima na točkama A, B i C, t. j. razlike u površinskim dozama na kritičnim mjestima, kako se to razabira iz tabela III–IX. Tako na primjer vidimo (tabela III), da je minimalni doprinos od medijalnog polja na točki A 24,4% (bolesnica J. Z.), a najviši doprinos od istog polja na istoj točki 59,6% (bolesnica M. V.). Najmanji ukupni iznos postotaka od sva četiri polja na točki A iznosi 77,5% (bolesnica K. G.), a najveći 132,1% (bolesnica J. N.). Ako je bolesnica K. G. dobila 3.000 r na svako polje, točka A dobila je samo 2325 r, što je sigurno preniska doza za područje, gdje se nalazila dojka s malignim tumorom.

Iz naših istraživanja može se dakle zaključiti ovo:

Unatoč tome, što je naša metoda postoperativne rentgenske terapije kod raka dojke ustaljena, unatoč tome, što dajemo prilično visoke doze po polju, ipak se može dogoditi, da neka bolesnica ne dobije dovoljnu dozu na nekom kritičnom mjestu, t. j. tamo, gdje su možda preostale stanice karcinoma. A mi dajemo na svako polje toliko visoke doze, da se one približavaju granici tolerancije. – Spomenuli smo, da Paterson smatra kod postoperativne rentgenske terapije raka dojke dovoljnom tkivnu dozu od 3.500 r primijenjenu u toku od 3 tjedna. Prosječne doze kod naše metode približuju se ovoj količini. Naša metoda ima dakle svoju vrijednost, ako vodimo računa o individualnim razlikama kod svake bolesnice i nastojimo, da nijedna bolesnica, odnosno nijedna točka obasjavanog područja ne dobije manje površinske doze od predviđene prosječne vrijednosti. Najidealnije bi bilo, kada bi se kod svake bolesnice mogle mjeriti površinske doze na kritičnim točkama na način, kako smo to opisali. Time bi se postiglo, da nijedna točka ne dobije prenisku dozu. Srednje vrijednosti, koje smo ustanovili kod naših istraživanja, mogu služiti samo za opću orijentaciju. Kod svake pojedine bolesnice treba odrediti terapiju individualno, t. j. propisati potrebne doze za svako polje prema osobitostima i dimenzijama bolesnice.

Naše prosječne površinske doze manje su od letalne doze za karcinom dojke, pa zato ne pružaju maksimalnu vjerojatnost za njegovo uništenje. Pregledajući literaturu iz ovog područja naći ćemo, da se većinom daju manje doze od naših. Malo autora upotrebljava više doze (na pr. Baclesse, Lenz, Richards). Ako se daju male doze, a pored toga se terapija vrši shematski, jasno je, da takav postupak ne može biti od velike koristi. Iz svega toga nesumnjivo izlazi, da takva terapija nema mnogo smisla, jer ne može bitno poboljšati rezultate liječenja raka dojke.

ZAKLJUČAK

Naša mjerenja, kao i analiza dobivenih rezultata pokazala su, da raspored doza kod naše metode rentgenske terapije iza operacije raka dojke nije homogen. Razlika između najviše i najniže doze iznosi oko 20%. Pored toga, kod primjene doze od 3.000 r po polju, neki predjeli dobivaju prenisu dozu. To vrijedi specijalno za mjesto, gdje se nalazila dojka (Točka A). Obrnuto pak, oko ključne kosti doza je previsoka.

Analizirajući rezultate naših mjerenja došli smo do zaključka, da su uz naše elemente rentgenske terapije optimalne ove doze: po 3.300 r na medijalno i lateralno polje, a po 2.400 r na klavikularno i stražnje polje. Površinske doze na karakterističnim točkama približuju se u tom slučaju optimalnim dozama, koje je moguće postići kod iradijacije ovako velike mase tkiva. Pritome iznosi razlika između najviše i najniže doze samo oko 250 r.

Ako bismo davali veće doze od spomenutih, uz iste elemente rentgenske terapije, prešli bismo granicu tolerancije tkiva i vjerojatno pro-uzrokovali oštećenje tkiva. Obratno pak, manje doze ne pružaju mnogo nade u sterilizaciju eventualno preostalog karcinomskog tkiva, pa prema tome rentgenska terapija iza operacije raka dojke s malim dozama malo pridonosi poboljšanju rezultata liječenja ove teške bolesti.

LITERATURA

- Baclesse F., Am. J. Roentg. 62, 1949 (311).
Clarke K. H., B. J. Rad. XXIII. Oct. 1950 (274).
Collins V. P., Radiol. 55 No 6, Dec. 1950 (814).
Ennuyer A. et al., J. Radiol. 32, No 5-6, 1951 (476).
Folichon F. et al., J. Radiol. 32, No 1, 1951 (48).
Lenz M., Am. J. Roentg. 56, 1946 (67).
Meyer H., Strahlenther. 1952 (35).
Paterson R., The treatment of malignant disease by radium and X-rays. London 1948.
Paterson R., Fortschr. d. Röntg. Strahl. 75, 1951 (132).
Richards G. E., Brit. J. Rad. March 1948 (109), May 1948 (249).
Strandquist M., Acta Rad. Suppl LV.
Mc Whirter R., Am. J. Roentg. 62, 1949 (335).
Wilson C. W., B. J. Radiol. XXI. No 248, Aug. 1948 (406).
Wilson C. W., Radiol. 46, 1946 (364).
Zieler E., Strahlenther, 85, 4, 1951 (547).

*Iz Radiološkog instituta Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu
(Predstojnik prof. dr. M. Smokvina)*

Primljeno na sjednici Odjela za medicinske nauke dne 17. III. 1954.

SUMMARY

ANALYSIS OF THE TANGENTIAL METHOD OF POST-OPERATIVE X-RAY THERAPY OF BREAST CANCER BY DOSE MEASUREMENTS AT CRITICAL POINTS

by

MILAN ŠPOLJAR, M. D.

The great majority of malignant neoplasms may be sterilized by radiotherapy if the patient is treated in curable condition, and if a proper quantity of ionizing irradiation is administered. For this purpose it is necessary to know, what amount of irradiation is necessary for the sterilization of a particular kind of malignant tissue. The smaller the amount of these rays is applied to a patient, the less the probability of the neoplastic tissue being sterilized. If this amount is reduced below a certain limit, the benefit from irradiation drops to a minimum or vanishes altogether. When dealing with breast cancer in the ordinary practice, we can almost never apply the lethal dose of carcinoma because of too great a volume of irradiated tissue. For a safe destruction of breast cancer, the tissue-dose of 5.000–6.000 r would be necessary and should be applied for 4–6 weeks. But experience has shown, that even smaller tissue doses have a fairly great effect.

It is a very difficult problem to determine accurately the surface-dose and the tissue-dose with the tangential method of irradiation. This cannot be done by means of tables or theoretical considerations. In post-operative X-ray therapy of cancer of the breast as performed at our Institute, we use so-called »Quadrat technique« with four fields, which is utilized at the Holt Radium Institute in Manchester. For technical reasons, we had to modify this method to a certain extent. To prove the accuracy of such a modified method, and also to evaluate its value, we determined to perform measurements of the surface-doses on patients themselves during therapy. For this purpose it was necessary to measure the surface-doses at some most important points.

Irradiation is carried out in four tangential fields, i. e. the upper medial, lower medial, lateral, and posterior superior fields (Fig. 4). Two fields are irradiated daily, administering each 300–400 r. On the average the total dose per one field amounts to 3.000 r. Our X-rays

have H. V. L. of 1 mm Cu. Because these are softer than those that belong to the original method, smaller surface-doses had to be expected at the important points. We noticed, that the difference in the intensity of skin reaction around the clavicle and in the axilla was remarkably great as compared with the other parts of the skin irradiated, greater in fact than we could have expected from the doses applied.

The purpose of our measurements was the following:

1. to measure and compute the total surface-doses at some important points,
2. to ascertain whether the distribution of the doses was homogeneous, i. e. whether there was not too great a difference between the smaller and the larger doses,
3. to determine whether the doses at all the important points were sufficient to sterilize the cancer tissue with certainty, and
4. to conclude from the above mentioned examinations and computations, whether it was necessary to correct anything in our method.

For this reason we selected three points on the skin of the chest which seemed to be the most characteristic, and we marked them A, B and C (Fig. 5). If the total surface-doses at these 3 points were known to us, we could consider it sufficient for estimating of the value of our method. These measurements were performed by means of the Victoreen-condenser-r-meter. We applied the ionization chamber of the dose-meter to the surface of the skin, and in this case its centre was 1 cm above the skin surface. Because the whole space between the applicator and the skin surface was filled with bolus bags, we could presume that such a measured dose corresponded to the skin dose. At all our 3 points we measured the shares contributed by each single field. The sum total of these shares represented the surface-doses actually obtained at these points.

As a dose administered to each single field we took that which had been measured by means of the Victoreen dose-meter, when the chamber was leaning against the edge of the applicator on the chest surface (Fig. 8). By administering each single field 3.000 r we obtained that dose which was measured by the dose-meter against the edge of the applicator by the tangential method of irradiation.

These measurements were performed on 11 patients. The contributions to points A, B and C were computed after this as the percentage of the dose administered to each single field (Tabs III., IV., V., VI). By comparing the resulting values in our 11 patients, we notice marked individual differences. These differences cannot simple be explained by the different dimensions of the body of a single patient, a decisive factor being also the direction of the X-ray beam, furthermore the volume of the tissue irradiated, and also whether a larger or smaller amount of beam hits the chest wall. There are, no doubt, also other

Table III.

Percentage doses from lower medial field at points A, B and C.

Patient	A	B	C
J. N.	42,5	34,6	16,6
S. K.	41,4	30,6	16,4
B. H.	40,2	26,6	14,6
G. R.	51,4	23,9	13,8
M. V.	59,6	20,2	13,1
P. F.	40,9	14,9	10,1
J. Z.	24,4	14,9	8,6
K. G.	30,8	16,9	8,8
P. E.	27,9	15,4	9,1
B. J.	33,5	14,7	7,7
V. M.	40,2	28,2	13,1

Table IV.

Percentage doses from upper medial field at points A, B and C.

Patient	A	B	C
J. N.	13,4	88,7	39,0
S. K.	10,7	76,6	33,5
B. H.	5,3	94,7	30,9
G. R.	20,2	80,6	25,0
M. V.	8,6	58,0	23,1
P. F.	5,6	57,2	11,3
J. Z.	9,3	76,6	22,6
K. G.	8,1	62,6	21,8
P. E.	13,4	93,5	21,9
B. J.	14,2	46,6	15,1
V. M.	14,2	79,8	29,8

Table V.

Percentage doses from lateral field at points A, B and C.

Patient	A	B	C
J. N.	74,8	29,0	85,6
S. K.	51,7	22,3	38,6
B. H.	34,7	18,7	58,8
G. R.	46,3	24,0	85,5
M. V.	34,8	20,0	49,4
P. F.	41,7	26,4	88,8
J. Z.	80,9	20,3	59,1
K. G.	37,4	24,1	42,4
P. E.	32,1	52,4	65,9
B. J.	29,5	23,0	42,0
V. M.	52,2	32,5	49,2

Table VI.

Percentage doses from posterior - superior field at points A, B and C.

Patient	A	B	C
J. N.	1,4	1,3	15,6
S. K.	2,1	1,2	19,0
B. H.	1,0	2,6	10,4
G. R.	3,2	3,1	17,8
M. V.	1,2	1,6	14,6
P. F.	1,5	2,3	35,7
J. Z.	2,3	2,0	15,6
K. G.	1,2	2,1	10,0
P. E.	8,3	3,2	18,2
B. J.	1,0	2,5	19,6
V. M.	1,0	2,8	21,3

less important factors. We also computed the mean value of the percentages in all 11 patients with regard to points A, B and C (Tab. X).

Table X.

Mean value of percentages of all 11 patients at points A, B and C.

	A	B	C
Contribution in % from low. med. field . . .	39,3	21,3	11,3
Contribution in % from upper. med. field . .	11,1	73,5	24,4
Contribution in % from lateral field	46,9	23,3	61,6
Contribution in % from. post. sup. field . . .	2,2	2,2	17,4

By administering 3.000 r to each of fields, we shall obtain - according to the average value of the dose in all 11 patients (according to Tab. X) the following amounts (Tab. XI):

Table XI.

For 3000 r in each field.

Total dose at point A	2985 r
Total dose at point B	3609 r
Total dose at point C	3441 r

According to Paterson, in post-operative X-ray therapy of breast cancer the tissue-dose of 3.500 r is sufficient in the ordinary practice if administered for 3 weeks. Our dose 2.885 r at point A is not sufficiently strong to expect with certainty sterilization of cancer-tissue that might have remained. But we do consider sufficient a dose of 3.441 r at the uppermost point of the axilla, i. e., at point C.

In our examination the average dose at point B was 3.600 r. The skin and underlying tissues in this region have rather a poor tolerance for irradiation. For this reason the dose is a little too strong. This offers an explanation for the too severe skin reaction of the mentioned region in our patients. On the basis of these examinations we also discovered, that the distribution of the doses by our technique of irradiation of the chest wall with breast cancer was not sufficiently homogeneous, so much so that some modifications had to be performed. We reached the conclusion that the dose at point A had to be increased, and the dose at point B decreased. Accordingly we increased the dose in the lateral and lower medial fields and decreased the amount of irradiation in the upper medial and posterior superior fields. By administering 3.300 r to the latter two fields, our points will receive – according to the average values in our 11 patients – the following values (Tab. XII):

Table XII.

For 3300 r in lateral and lower medial fields and 2400 r in upper med. and post. superior fields.

Total dose at point A	3164 r
Total dose at point B	3289 r
Total dose at point C	3410 r

These surface-doses are – according to our experience and computations – optimal with regard to our technique and the elements of X-ray therapy. Surpassing 3.300 r per field would mean exposing the patient to severe local reactions, and maybe damaging the tissues permanently. Our doses at points A, B and C are not, after the above mentioned modifications, far away from 3.500 r, i. e., from that dose which might be considered as sufficient in post-operative X-ray therapy of breast cancer.

The doses at points A, B and C may be improved somewhat by administering 3.200 r to the lateral and lower medial fields, 2.400 r to the upper medial and posterior superior fields, and 400 r daily to both these fields. Thus, our 3 points will receive the following doses (Tab. XIII):

Table XIII.

For 3200 r in lateral and lower med. field and 2400 r in upper med. and post. superior fields.

Total dose at point A	3078 r
Total dose at point B	3245 r
Total dose at point C	3337 r

The total duration of therapy in this case is 16 days and for this reason the doses at the above mentioned points are biologically somewhat

stronger than in the previous case. This modification renders the probability of carcinoma sterilization a little greater, but at the same time produces more severe reactions on the skin. We are justified to use this method only if the patient is in a hurry, or if she does not show great radiosensitivity.

Theoretically, the best distribution of the doses would be obtained at points A, B and C if we administered 2,400 r to the posterior superior and upper medial fields, 3,300 r to the lateral field, and 3,600 r to the lower medial field. The doses at points A, B and C would then be as follows (Tab. XIV). All the doses are approaching the amount of 3,500

Table XIV.

Lower med. field	3600 r
Lateral field	3300 r
Upper med. field	2400 r
Post. sup. field	2400 r
Total dose at point A	3282 r
Total dose at point B	3353 r
Total dose at point C	3443 r

r, which we consider as sufficient. Using this distribution there exists danger for the skin located near the lower medial field. This modification is justified if cancer is located in the medial parts of the breast.

It is necessary to emphasize that the whole tissue dose should be administered in one single series. If the cancer tissue cannot be destroyed by one single series of therapy using a maximum dose, then it is not very likely that we shall succeed in achieving this by the application of smaller doses administered in several series.

Although X-ray therapy is performed by us by a standard method, we find greater individual differences in the resulting percentages at the critical points. It may happen that a patient does not receive a sufficient amount of ionizing irradiation at some critical point, in spite of the fact that to each field we administer the dose which is approaching the limit of tissue-tolerance. Thus our method has a value thanks to individual treatment, i. e., to our taking care that no point of the field irradiated gets smaller surface-dose than is supposed to be of average value. Therapy is correct only if the surface-dose at the more important points is measured in the manner described.

Our surface-doses are smaller than the lethal doses intended for breast cancer and therefore they do not provide us with maximum probability as to its destruction. A study of the respective literature shows, that in the majority of cases doses are administered that are smaller than ours. It is evident, that smaller doses administered during a therapy carried out routinely cannot show any more conspicuous benefits. Such a therapy cannot improve to any greater extent the results of treatment of breast cancer.

EXPLANATION OF FIGURES

- Fig. 1 - Isodose curves for irradiation fields sized 20×10 cm. (short axis section of the field). - One square corresponds to 1 cm^2 . We see on the drawing that the dose on the periphery of the beam amounts only to 90% of the dose in the centre of the beam.
- Fig. 2 - The figure shows clearly that point A is hit by a greater number of secondary rays with direct (a) than with tangential irradiation (b).
- Fig. 3 - All points on the curve A-B receive an equal dose if the space between the X-ray applicator and the surface of the body is filled with bags containing material for the scattering of X-rays.
- Fig. 4 - Irradiation fields in our method of post-operative X-ray therapy (border lines of the fields).
- Fig. 5 - Critical points A, B and C in the area irradiated.
- Fig. 6 - The centre of the ionization chamber lies at the level of the surface of the phantom. On the surface of the body it is situated about 1 cm. above the surface.
- Fig. 7 - The ionization chamber of Hammer's dosimeter is placed in the X-ray applicator on the opposite side of the surface of the body.
- Fig. 8 - The ionization chamber of Victoreen's dosimeter is placed in the angle between the X-ray applicator and the surface of the body.
a) Ionization chamber b) Bolus bags
- Fig. 9 - Curve A shows the tolerance doses of the skin for 2 weeks' irradiation, and curve B for 3 weeks. For irradiation fields of 200 cm^2 the tolerance dose amounts to 3550 r for 2 weeks, and 3800 r for 3 weeks, and that for X-rays of a half-value-layer of 1.5 mm. Cu.

NOSNA POLIPOZA

U čitavom respiratornom traktu ističu se funkcionalno dva važnija mjesta, nos kao ulazna vrata, gdje se vrši detaljna filtracija vanjskog zraka, i plućne alveole kao svršetak toga puta, gdje dolazi do direktne izmjene kisika i CO_2 između krvi i zadnjih ogranaka dišnih putova. Ako razmotrimo filogenetski, nos je prvobitno kod nižih životinja bio uglavnom olfaktorni organ. Kasnije, kad je čovjek prelazio iz horizontalnog u vertikalni položaj, olfaktorna funkcija nosa postala je recisivna i ustupila mjesto respiraciji kao dominantnoj funkciji nosa. Kod čovjeka iznosi površina njuha samo 5–6 cm sluznice, a kod psa iznosi 100 cm (Wieland).

Nosna sluznica predstavlja zaštitnu mrežu za respiratorni trakt. Zrak, koji prođe kroz nos, doseže 75–95% relativnog humiditeta, ili ako pretpostavimo, da za 1 litru udahnutog zraka poprečno u 2 inspirija apsolutna količina apsorbirane vode iznosi 30 mg, na samu sluznicu nosa otpada polovina, 15 mg. Nosna temperatura iznosi konstantno 30–32° C, iako je neposredno pod stalnim utjecajem varijabilne vanjske temperature. Taj zadatak može sluznica nosa ispuniti širokom vaskularnom mrežom s erektilnim tkivom okruženim glatkim mišićjem i elastičnim nitima. Čitav taj mehanizam nosne sluznice može besprijekorno funkcionirati, ako ima široku i najfiniju senzoričku i autonomnu inervaciju. Ganglion sfenopalatinum kao parasimpatički centar nalazi se sasvim blizu nosa. Uz sami ganglij prolazi simpatička inervacija i senzibilna druge grane trigeminusa. Kuntz drži, da i aferentne niti vagusa i gornjih spinalnih torakalnih nerava, koje uzlaze u zajedničkom pleksusu arterije karotis komunis i interne, također prelaze ganglion sfenopalatinum i dopijevaju do sluznice nosa. Tako bogato opskrbljena nosna sluznica senzibilnim i autonomnim nervnim elementima može biti poprište širokih refleksa, koji imaju svoje značenje ne samo za lokalni mehanizam nosne sluznice, nego za čitav respiratorni trakt, a i za čitav

organizam. O reflektornim mehanizmima nosne sluznice posebno u funkciji respiracije pisao je kod nas Šercer još 1930. g. Iritacija gangliona sfenopalatinuma može izazvati spazmotičke kontrakcije bronhalne muskulature i na taj način astmatičke napadaje. Lakrimacija, migrena, neuralgija, povraćanje, loša probava, alteracija srčane funkcije, stimulacija ili supresija seksualnih fenomena jesu manifestacije poremetnje nazalnih refleksa.

Peterson je definirao hormonalni sistem kao integralni dio autonomnog sistema. Mjesto kao nos sa bogatom autonomnom inervacijom mora zbog toga biti i odraz hormonalnih hipofunkcija ili hiperfunkcija. Eggeston je u ekstraktu učinjenom od sluznice nosa i sinusa kod mačke mogao dokazati gonadotropni hormon, kojim je izazvao estrogene promjene na uterusu, kad ga je injicirao mišu. Osim toga nađeni su tragovi žlijezda u fornixu nosnog vestibuluma, koje bi mogle biti aberantno tkivo prednjeg režnja hipofize i u nekim slučajevima hipertrofije mogli dovesti do nekih funkcija toga tkiva. Eretilno tkivo nosa razvije se tek u pubertetu. Na taj način hipofunkcija ili hiperfunkcija štitnjače, pubertet, klimakterij, dijabetes i mnoga druga endokrina oboljenja imat će svoj odraz i na sluznici nosa. Detaljno upuštanje u taj problem daleko bi nas odvelo i zaslužuje zasebno razmatranje.

1921. g. Langley, koji je još 1898. g. označio vegetativni sistem kao autonomni, kaže, da taj naziv treba da označava mnogo veću samostalnost toga sistema od centralnog nervnog sistema, nego što u stvari postoji. I zaista u centralnom nervnom sistemu nije uvijek moguće odijeliti autonomne od cerebrospinalnih putova. Čak i u cerebелumu, koji se smatrao domenom samo somatske funkcije, Moruzzi (1940) i Connor (1941) su otkrili tragove autonomne kontrole na medularne centre respiracije i cirkulacije. Zato je George Wolf mogao dokazati promjene na nosnoj sluznici kod psihičkih fenomena. Histološki preparati sluznice nosa kod pacijenata u srdžbi i u strahu pokazali su proširene žlijezde ispunjene sekretom, dilataciju krvnih i limfnih sudova s infiltracijom stanica za razliku od mirnoga stanja, kad takvih promjena na histološkom preparatu kod tih pacijenata nije bilo.

Ovaj uvod je bio potreban, da nam pokaže, kako je nosna sluznica poprište mnogih reflektornih reakcija i odraz zbivanja fizioloških i patoloških reakcija u tijelu.

U početku svoga studija o nosnoj polipozi secirao sam 18 lubanja i promatrao makroskopski sluznicu, koja pokriva nos i paranazalne sinuse. Zuckerkandel je još na kraju prošlog stoljeća detaljno opisao te anatomske odnose. Debljina nosne sluznice je najveća na mjestima, gdje je prisutno eretilno tkivo i tu može iznositi 3–5 mm, na lateralnim nosnim stijenkama je tanja, a u sinusima debljina pada čak na 2–3 desetinke mm. Sluznica je najjače priljubljena uz svoju podlogu na konveksitetima izbočenja školjke u nosu, lakše je prepariramo od podloge u paranazalnim šupljinama. Jedino gdje postoje grebeni u sinusima, na što je upozorio već Zuckerkandel, postoji jači kontakt sluznice i podloge. Na tim mjestima je stroma, odnosno vezivno tkivo jače razvijeno i

*Fig. 1: Bulozna srednja
nosna školjka*



dolazi do tjesnijeg kontakta sa podlogom. Još je 1739. g. talijanski anatom Santorini upozorio na šupljine, koje nekad nalazimo u srednjoj nosnoj školjci. Kasnije je Lothrop nakon većeg studija tih šupljina došao do zaključka, da su one zapravo etmoidalne čelije. U literaturi se navodi, da ih susrećemo u 10–20% slučajeva. Međutim, mi smo na naših 18 lubanja našli te čelije čak u 13 slučajeva. Na fig. br. 1 i 2 vidimo buloznu srednju nosnu školjku sa razvijenom pneumatizacijom. Preparati su iz zbirke Anatomskeg instituta našeg fakulteta (prof. dr. D. Perović).

Kao što postoji razlika u debljini čitave sluznice, tako postoji i razlika u debljini samoga epitela. U nosu je visina epitela 30–70 mikrona, a u



*Fig. 2: Pneumatizacija
srednje nosne školjke*

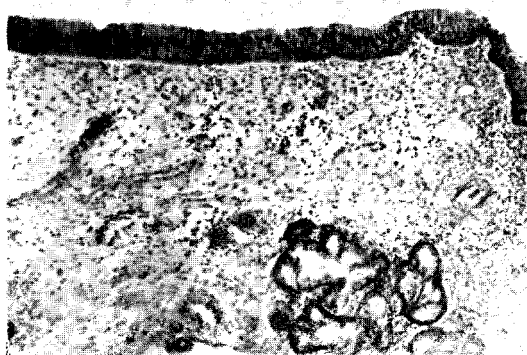


Fig. 3: Sluznica nosne školjke

etmoidu je samo 13.5 mikrona. Stratum proprium je najgušći u predjelu nosa, odnosno erektalnog tkiva, a u predjelu sinusa predstavlja rahlo vezivno tkivo, koje prelazi u periost. Te promjene epitela i stratum proprium vidimo na fig. br. 3, 4 i 5, gdje se od nosnih školjaka, gdje je epitel najveći, a stroma najgušća, progresivno smanjuju prema lateralnoj stijenci nosa i paranazalnim sinusima, naročito na sluznici etmoida. U erektalnom tkivu nosa nalaze se široki venozni sudovi, okruženi glatkim mišićima i elastičnim tkivom, koji mogu svoj lumen proširiti za 200%. Mreža krvnih i limfnih sudova, kao i žlijezde oskudniji su u paranazalnim sinusima. Citava limfna mreža iz svih paranazalnih šupljina prolazi lateralnom stijenkom nosa, uglavnom srednjim nosnim

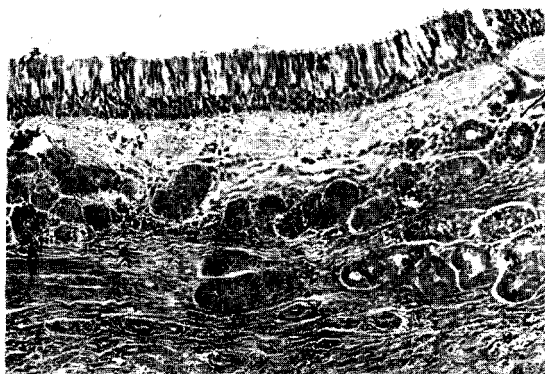
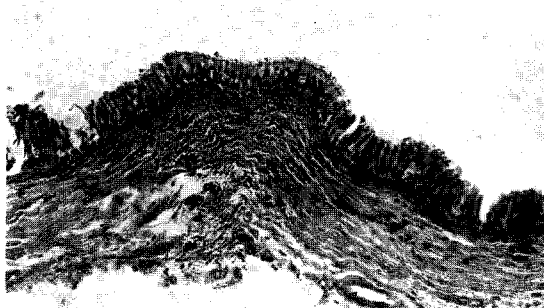


Fig. 4: Sluznica lateralne nosne stijenke

Fig. 5: Sluznica
etmoida



hodnikom i ulijeva se u pretubarni pleksus i odatle kroz limfne čvorove vrata u limfatički duktus, što vidimo na fig. br. 6. Specifična grada sluznice paranazalnih sinusa predstavlja histološki reduciranu sluznicu nosa. Ta je histološka redukcija u vezi fiziološki smanjenog aktiviteta sluznice paranazalnih sinusa u funkciji respiracije. Zrak se u sinusima mijenja za vrijeme ekspiracije, a čitava priprava se vrši u fazi inspiracije, i veoma mala količina zraka ulazi u sam sinus. Potreban je čitav sat, da bi se zrak u sinusima izmijenio. Razvojni momenti sluznice, njena specifična grada, inervacija i žilni sistem čine, da su reakcije sluznice nosa i paranazalnih sinusa zajedničke na različite nokse i jedino uska komunikacija kao i anatomske uvjeti drenaže i rahla struktura submukoznog sloja u sinusima mijenjaju tu reakciju u kasnijem toku patološkog procesa u predjelu paranazalnih šupljina.

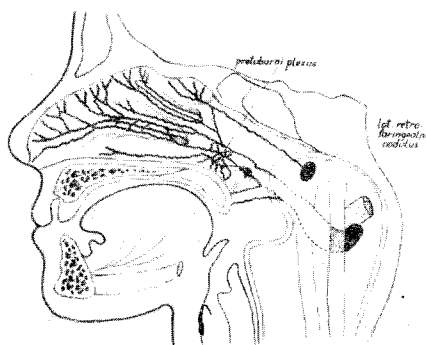


Fig. 6: Limfni sistem
nosa po Rouvière

Limfni putevi lat. nosnog zida i mekog nepca

Filtracija, odnosno reapsorpcija tekućine u tkivima ovisi o koloidno-ozmotskom tlaku unutar cirkulatornog sistema, kapilarnom tlaku i tkivnom pritisku. Koloidno-ozmotski tlak održavaju bjelančevine, i to uglavnom albuminska frakcija. Mi smo kod naših bolesnika sa polipozom istraživali količine bjelančevine u krvi i dobili smo rezultate, koji su izneseni u tabeli br. 1. Iz te tabele vidimo, da se vrijednost totalne

Tabela 1.

Urijednosti bjelančevine kod naših pacijenata sa nosnom polipozom.

Pacijent	Albumin	Globulin	Ukupna bjelan- čevina	RN
Š. K.	4,56	3,65	8,21	46
N. A.	3,87	3,94	7,81	50
H. J.	4,68	3,57	8,25	40
N. I.	4,46	3,91	8,37	32
B. S.	4,37	2,38	6,75	20
B. S.	4,18	3,41	7,59	44
C. J.	4,09	3,16	7,25	—
F. D.	4,59	2,28	6,87	40
F. H.	3,96	2,66	6,62	60
K. A.	4,00	4,03	8,03	44
P. Š.	5,06	2,22	7,28	24
P. L.	3,68	2,97	6,65	34
P. F.	4,12	3,41	7,53	32
R. P.	4,05	3,76	7,81	52

bjelančevine kreće u granici normale, između 6,5–8 gr.%. Isto tako je i odnos albumina i globulina u našoj tabeli uglavnom konstantan usprkos velikom kolebanju apsolutnih vrijednosti. Takva velika kolebanja našli su Bing i Andersen i za proteine u krvi i u polipoznom tkivu, pa tako i njihovi rezultati pokazuju isto tako dosta velike varijacije u ukupnoj količini proteina, kao i proporcije albumina i globulina i u krvi i u polipima. Samo je Hubert u nosnim polipima našao povećane vrijednosti ostatnog dušika i bjelančevine.

Kapilarna filtracija odnosno propustljivost kapilara povećana je kod upalnih ili alergičnih procesa u tkivima. Ona je veća, kada je snižen onkotski tlak kod opće hipoproteinemije u krvotoku, pa je tada i reapsorpcija smanjena. Limfna mreža u tkivima ima zadatak da odstrani taj suvišak transudata, odnosno eksudata. Tako se nakupljanje tekućine, odnosno povećana kapilarna filtracija kod opće hipoproteinemije pojavljuje prvo u onim regijama tijela, gdje je tkivni pritisak najmanji. Ovaj je pak proporcionalan sa gustoćom i elasticitetom tkiva. Tako se tkiva sa većim pritiskom opiru kapilarnoj filtraciji i pomažu aktivno i pasivno transport limfe iz tkiva. Tako se edemi u tijelu najprije javljaju na mjestima najmanjeg tkivnog pritiska, dakle u rahlom vezivu

oko očiju, stopala ili gležnjeva. Kod onih osoba, koje su umrle od generaliziranog edema i koje su dugo bile u dorzalnom položaju, mukoza stražnjeg zida sinusa je mnogo edematoznija od sluznice ostalih sinusa. To je vjerojatno zbog toga, što pritisak tkiva sluznice paranazalnih sinusa pokazuje vjerojatno najmanji tkivni pritisak u čitavom tijelu. Za vrijeme jače hipoproteinemije mukoza sinusa je prvo tkivo, koje postaje edematozno i najzadnje tkivo, iz kojega se edem povlači. Ako sada nadopunimo naša anatomska razmatranja, onda možemo reći, da tkivni pritisak raste od sluznice paranazalnih sinusa prema nosnim školjkama, gdje je najveći, naročito na donjoj školjci zbog bogatstva erektilnog tkiva.

Normalni ili povećani krvni tlak omogućava bolji transport tekućine kroz žilni sistem, a svojim arterijalnim pulzacijama pojačava u kompresibilnim limfnim sudovima transport iz periferije prema centrima. Naša mjerenja krvnog tlaka pokazala su, da većina naših pacijenata sa polipozom nosa ima sniženi krvni tlak, i to naročito starije osobe, gdje bismo mogli više očekivati povećani tlak. To najbolje vidimo iz tabele broj 2.

Tabela 2.
Krvni tlak kod pacijenata sa nosnom polipozom.

Pacijent	Godina	
P. L.	42	110/70 RR
R. P.	38	110/90 RR
C. J.	71	150/75 RR
P. F.	38	125/100 RR
C. J.	27	110/70 RR
M. J.	51	125/100 RR
Z. K.	31	125/80 RR
S. K.	48	125/80 RR
N. A.	55	150/90 RR
G. S.	45	135/90 RR
H. J.	56	130/70 RR
G. A.	23	110/65 RR
H. M.	42	115/80 RR
F. S.	57	110/70 RR

Ova naša dosadašnja razmatranja o patofiziologiji sluznice nosa i paranazalnih sinusa jasno nam ukazuju na osebnost reakcije te sluznice na nokse izvan tijela i unutar njega s obzirom na bogati neurovegetativni sistem toga organa. Pri proučavanju dalje sudbine takvih lokalnih procesa na samoj sluznici ograničit ćemo se samo na nosnu polipozu, koja je predmet ovoga izlaganja.

Avicena i mnogi drugi arapski liječnici opisivali su nosne polipe kao hemeroide i preporučivali su njihovo podvezivanje. Hipokrat je opisao 5 različitih vrsta polipa pa je čak iznio i tehniku njihova odstranji-

vanja. Prije 18. stoljeća nazalni polipi su opisivani kao strana tijela i granulacije u nosu. Virchow, Billroth, Weichselbaum i Hopman smatrali su nosne polipe neoplazmama i opisali su ih kao fibrome, miksome, fibroadenome ili cistične fibroadenome. Zuckerkandl je bio prvi, koji je na svojim histološkim preparatima pokazao, da su polipi produkt kronične upale. Alexander, a kasnije Wertheim i Hajek prvi su istakli činjenicu, da kod pacijenata s nosnom polipozom sinusi veoma često ne sadržavaju gnoja. Hirsch (1924. i 1927. g.) u svojim publikacijama tvrdi, da je, kao što tragovi gnoja u srednjem nosnom hodniku označuju prisustvo empijema, nazočnost nosnih polipa siguran znak hiperplastičnog sinuitisa. U našoj zemlji se polipozom nosa mnogo bavio prije rata Podvinec. On je u svoje tri publikacije (1930., 1931. i 1939.) potvrdio patološko-anatomske nalaze Zuckerkandla, da su polipi produkt kronične upale i da polaze uvijek s određenih mjesta s ostija maksimalnih šupljina, usana, hiatusa seminularisa, ostija etmoidalnih ćelija. bule etmoidalis, prelaznih nabora prednjeg pola srednje školjke i ostija sfenoidalnih i frontalnih šupljina. Zbog toga Podvinec preporučuje, da bi se izbjegli recidivi, kod operacije polipoze nosa resekciju u srednjem nosnom hodniku s odstranjivanjem duplikatura, za koje drži da su jedine odgovorne za recidive.

Premda je još Bourgois prije 25 godina bio prvi, koji je upozorio na alergičnu etiologiju nosnih polipa, pravo značenje alergije u stvaranju polipoze došlo je tek posljednjih 10 godina do izražaja, kad su američki autori Hansel, Williams i Shambaugh znatno unaprijedili naše znanje o alergiji gornjih respiratornih putova. Ali je i tu došlo do jednostranih pretjerivanja. Tako su Kern i Schenck tvrdili, da su nosni polipi isključivo alergične prirode. Walsh i Lindsay nisu se složili s tom tvrdnjom. Oni su studirali 75 pacijenata s nosnom polipozom. Od njih su 44 reagirali pozitivno na kožne testove, rijetko su imali gnoja u nosu kod inspekcije i mikroskopsko ispitivanje polipa je pokazalo mnogo eozinofila. Kod ostalih (31) s negativnim kožnim testom našli su gnoja u nosu, a u histološkim preparatima segmentirane leukocite i limfocite. Oni su zbog toga utvrdili, da nosni polipi mogu biti i infekciozne i alergične prirode.

Mi smo sebi postavili neka osnovna pitanja, na koja smo nastojali odgovoriti u toku našeg studija o polipozi nosa:

1. da li polipi mogu biti alergičke i infekciozne prirode;
2. da li polipi nastaju samo na opisanim mjestima duplikatura sluznice po Zuckerkandlu i
3. kakav je mehanizam nastanka polipa.

Da bismo mogli odgovoriti na prvo pitanje, moramo analizirati naša klinička i histološka opažanja kod polipa. Klinička smo opažanja sabrali na tabeli br. 3. Tu smo sakupili sve važnije podatke o pacijentima s polipozom iz naših povijesti bolesti kroz posljednjih 5 godina od 1948.-1952. g. Nažalost smo detaljnu obradu započeli tek 1950. g., kad smo se intenzivnije počeli baviti alergijom. Od 92 pacijenta, koje smo

Tabela 3.

*Pacijenti sa nosnom polipozom promatrani na Ušnoj klinici
od 1948-1952. g.*

1. spol				2. zanimanje		
m. 43 ž. 49				m. ratar 15. radnici 14, drž. služb. 9, student 3 ž. kućanica 29, pazikuća 9, ratarke 8, student 1		
3. dob						
0-10 g. 1	10-20 g. 9	20-30 g. 14	30-40 g. 22	40-50 g. 23	50-60 g. 18	iznad 60. g. 5
4. česte hunjavice i glavobolje 51				9. recidivi 1 × 17, 2 × 4, više × 4		
5. lividna boja sluznice 13				10. alergična oboljenja:		
6. unilateralna i bilateralna polipoza 27 i 65				reumatizam 8 astma 4 cholecistitis 5 konjunktivitis 4 kronični bronhitis 4 fizička alergija 2		
7. etmoid i maxilaris operacija 17						
8. hipertrofija školjki 16				11. Polypus larynx 4		
12. bakteriološki nalazi						
a) iz nosa stafilokokus albus stafilokokus aureus saprofitni koki Escherichia coli B. proteus Haemophilus infl. Streptococcus virid.		b) iz sinusa stafilokokus albus streptokokus virid. stafilokokus aureus nikakvi mikroorganizmi		c) iz polipa stafilokokus albus nikakvi mikroorganizmi		
13. razmaz iz nosa na eozinofile pozitivnih 8 negativnih 5				14. Eo u krvnoj slici od 4% - 9% 7		

na klinici promatrali tih 5 godina, oba su spola bila uglavnom podjednako zastupana; muška 43 i ženskih 49. Ispitali smo i zanimanje tih pacijenata, ali nam ono ne može dati neku objektivnu sliku o odnosu između vrste zanimanja, polipoze nosa i alergije. Ipak nam upada u oči, da ima neki broj čistačica i kućanica, koje su zbog naravi svoga posla više izložene kućnoj prašini. Anamnestički i laboratorijski podaci govoreli su gotovo kod svih za alergiju. Shambaugh tvrdi, da je 90% alergičnih rinitisa prouzrokovano alergenom kućne prašine. Nažalost mi kod tih pacijenata nismo bili u mogućnosti, da pravimo kožne testove na prašinu, ali možemo pretpostaviti, da kod takvih ljudi, koji su stalno u dodiru s kućnom prašinom, i manja alergična predispozicija može prouzrokovati alergične pojave na sluznici gornjih respiratornih putova. Kod jedne čistačice vidjeli smo recidive nosne polipoze više puta i kod trepanacije maksilarnog sinusa bio je sinus ispunjen polipima bez gnojnog sadržaja. Najveći broj pacijenata imao je između 20–60 godina. Do 10 godina života bio je samo jedan bolesnik. Alergične pojave u mlađim godinama ispoljuju se više na gastrointestinalnom traktu i na koži, a one na respiratornoj sluznici dolaze tek kasnije. Osim toga polipoza kao kroničan stadij alergičnog ili infekcijskog procesa može da se pojavljuje tek kasnije, pa je u mlađoj dobi rjeđe susrećemo.

Weile i Richards 1951. g. ističu vezu vazomotornog rinitisa i polipoze nosa. Kod mnogih pacijenata s polipozom nosa prethodio je duži stadij alergičnog rinitisa. Duke je 1927. g. objavio, da su od 500 pacijenata s nosnom alergijom, koja je duže trajala, 24%, t. j. 120 pacijenata dobili nosnu polipozu. Prema anamnestičkim podacima kod 51 našeg pacijenta imali smo simptome vazomotorne rinitide, a kod 12 objektivni znak lividne boje sluznice. Napominjemo, da je toliki broj naveden u povijesti bolesti s izrazitim simptomom lividne boje, a sigurno je, da kod nekog broja pacijenata manja nijansa toga plavila na sluznici nije uzeta u obzir pri opisivanju lokalnog statusa. Nesumnjivo je, da mora postojati veza između vazomotorne rinitide i polipoze, jer su obje manifestacije u većini slučajeva alergične prirode i predstavljaju patološko-fiziološki graduelnu razliku kod alergičnog procesa. Ako držimo, da bilateralna polipoza više govori za alergičnu, a unilateralna za infektivnu genezu, to i odnos 65 : 27 govori, da su češći slučajevi polipoze alergične prirode.

U kasnijem izlaganju vidjet ćemo, da ne može biti ista tkivna reakcija sluznice školjke i sluznice paranazalnih sinusa ili lateralne nosne stijenke na alergičnu ili infektivnu noksu zbog različitog tkivnog pritiska. Držimo, da se ta reakcija na nosnim školjkama, a osobito na donjoj očituje u hipertrofičnom obliku zrnate ili malinaste forme za razliku od ostale sluznice lateralne nosne stijenke ili sinusa, gdje je ta reakcija više edematozna ili u kasnijem toku polipozna. Kod naših pacijenata imali smo hipertrofične oblike na školjkama kod 16 pacijenata.

Od drugih alergičnih oboljenja kod naših pacijenata najčešće smo susretali reumatizam, u 8 slučajeva u svojoj manifestnoj formi, ali i veći

broj ostalih pacijenata tužili su se na reumatoidne smetnje. Osim toga našli smo u anamnezi astmu, holecistitis, konjunktivitis, kronični bronhitis i fizikalnu alergiju.

Prije sam iznio u historijatu nosne polipoze, da je Hirsch povezao nosne polipe s hiperplastičnom upalom sluznice i da se kod takvih pacijenata rijetko nađu gnojne promjene u sinusima. Kod svih naših pacijenata s nosnom polipozom mlađe dobi, gdje smo u nosu osim polipa eventualno našli sluzavi sekret punkcijom, nismo u većini slučajeva dobili gnojni eksudat. Te su polipoze uglavnom alergičnog karaktera, a one obično recidiviraju nakon naše uobičajene kirurške terapije. Ovi recidivi, koji su često bili zastupani kod naših slučajeva, govore također za alergičnu genezu takve polipoze. Imali smo jedan slučaj polipoze, gdje je ponovo izvršena operacija polipa nakon 15 godina. Punkcija je obiju maksilarnih sinusa i ovaj put bila negativna. Histološki preparat polipa pokazao je gotovo same eozinofile.

Bakteriološke nalaze iz nosa, paranazalnih sinusa i polipa vidimo na tabeli br. 3. U nosu nalazimo najrazličitiju bakterijalnu floru, a u sinusima i polipima susretali smo sojeve stafilokoka ili streptokoka, ili je sekret bio bez mikroorganizama. Prema Trembleu gotovo 50% svih ljudi sadržavaju u nosu stafilokoke u manjem ili većem broju, naročito u prednjem dijelu. Oni su osobito bujno razvijeni kod stagnacije sluzi u slučaju nosne opstrukcije. Često su i sojevi stafilokoka saprofiti, i mi im tek pokusom na krvi i šećeru možemo odrediti patognomonitet. Lako je moguće da ti sojevi bakterija, koji imaju malenu ili neznatnu virulenciju i koji žive na sluznici kao saprofiti, na terenu alergičara mogu proizvesti bakterijalnu alergiju, iz koje može proisteći polipoza. S druge strane moramo istaknuti, da te iste bakterije možemo naći kod drugog organizma u sadržaju gnojnog sinuitisa. Znači, iste bakterije mogu proizvesti tako različite kliničke i anatomske promjene, fenomen, kojega tumačenje možemo jedino tražiti u različitoj reakcijskoj sposobnosti organizma na različite agresore.

Kao što je Walsh detaljnije precizirao pojavu vazomotornog rinitisa, tako bih htio istaknuti, da bi pod polipozu alergičnog karaktera trebalo uvrstiti više podgrupa: a) alergične prirode, bakterijalne i nebakterijalne; b) endokrine disfunkcije; c) gastrointestinalne smetnje; d) fizikalne faktore (fizikalna alergija) i e) psihosomatske faktore. Premda sve te poremetnje konačno dovode do slične makroskopske i mikroskopske slike, mislim, da je ta podjela važna s obzirom na užu etilogiju polipa alergičnog karaktera.

Alergična tkivna reakcija ima kvalitete upalnog procesa (degeneracija, nekroza, humoralna i celularna eksudacija, mobilizacija histiocita i drugih makrofaga i proliferacija veziva), ali se razlikuje od primarne inflamacije sa svojom povećanom hiperergičnom reakcijom: zona staze je šira, eksudativan proces pojačan i proširen i reakcija se javlja brže i dulje traje. Ali čak ni kvantitativno ne postoji uvijek apsolutna razlika između oba procesa, jer alergična reakcija može biti manje izra-

žena i ograničenija, ako je uzročni antigen slabiji ili je jako razrijeđen (GERLACH). Klinge kaže, da mi još ne poznajemo kod alergije specifičnu i jednakomjernu reakciju tkiva. Najmarkantnija oznaka alergičnog procesa, eozinofilija, može biti potpuno odsutna u alergičnoj tkivnoj reakciji, a može naprotiv biti prisutna kod nealergičnih reakcija (RÖSSLE, KLINGE, BERGER, KLINE, PEARSON). Istina je, da apsolutne histološke slike nemamo uvijek kod alergije. Alergija je u krajnjoj liniji upalna reakcija, pa je prema tome nemoguće postaviti histološki oštru granicu. Osim toga sluznica nosa i paranazalnih sinusa ima normalno sloj limfnoga tkiva, i reakcija toga sloja je različita od slučaja do slučaja. Jedino veoma iskusan histopatolog, kao što je Lucas, mogao je u sluznici nosa i paranazalnih sinusa u većini slučajeva razlikovati alergični proces od običnog upalnog.

Mi smo pošli drugim putem kod ocjenjivanja histoloških preparata. Pošli smo od našega iskušana kliničkoga principa, da treba gledati pojave povezano i da upravo takvo gledanje često otvara nove aspekte u rješavanju i najzamršenijih problema. Koliko puta odluka za jedan zahvat u otolaringologiji više ovisi o drugim općim simptomima, nego o lokalnim faktorima jednog oboljenja. Ako detaljno analiziramo obiteljsku i ličnu anamnezu, koja govori za alergiju, ako nađemo eozinofiliju u nosnom sekretu, tipičnu plavo-sivkastu boju sluznice nosa, ako je sadašnja bolest povezana s atakama vazomotorne rinitide, histološke slike takvih polipa ne moraju imati masu eozinofila u histološkom preparatu, a da ipak slobodno zaključimo, da je ta polipoza alergične etiologije. Na osnovu takve analize mi smo se mogli uvjeriti, da histološki preparati nosnih polipa kod osoba s pozitivnom alergičnom anamnezom nikad nisu bili takva karaktera, da bi odgovarali tipičnoj slici obične infekcije. Čini se, da alergičari imaju poseban način reakcije na bilo kakvu noksu, infekcioznu ili neinfekcioznu, koja se ističe u pojačanoj transudaciji u tkivu, manjom leukocitarnom reakcijom, eozinofilijom i povećanim brojem i aktivnošću žlijezda sluznice. Ta hiperergična reakcija uzrok je, da susrećemo makroskopske oblike na sluznici nosa ili paranazalnih sinusa u formi polipoznih izbočenja. Takvu alergičnu polipozu većinom smo susretali kod mladih pacijenata između 20–40 godina, i to obično bilateralno u nosu. Kod starijih ljudi olakšava još postanak polipoze i gubitak elasticiteta tkiva i krvnih žila. Prema tome kod njih i manja reakcija obične infekcije može dovesti do pojedinih polipoznih izbočenja, jer je transport lošiji, a vezivna komponenta oko krvnih žila jača. Tako smo mogli utvrditi, da kod starijih ljudi dolazi češće obična infekcija kao uzrok polipoze, naročito kod unilateralne. To ipak ne isključuje mogućnost infekciozne polipoze kod mladih i alergične polipoze kod starijih bolesnika. Ali postoje i polipi alergične etiologije, kod kojih je došlo do sekundarne infekcije. Alergična polipoza kao karakteristika kroničnog alergičnog procesa mora prije ili kasnije dovesti do funkcionalne poremetnje respiratornog epitela i zbog toga do sekundarne infekcije. Ta je činjenica donekle važna samo u

određivanju terapije, a u problemu postanka polipoze nema veće važnosti.

Na drugo pitanje, da li polipi nastaju samo na mjestima duplikature sluznice, moći ćemo odgovoriti, ako prije odgovorimo na treće pitanje o mehanizmu postanka polipa. Tu ima dva osnovna gledišta o nastanku nosne polipoze, jedno starije Hajekovo i drugo novije shvaćanje Eggstonovo, iznijeto u njegovu udžbeniku histopatologije uha, grla i nosa od 1947. godine.

Hajekovo mišljenje o postanku polipoze je ovo: težina nakupljenog eksudata potiskuje sluznicu u kaudalnom smjeru i uzrokuje stvaranje petlje krvnih sudova, koja dovodi do povećane staze i volumena polipa.

Eggstonova koncepcija o etiologiji polipa u osnovi je drukčija. Ona se osniva na histološkom proučavanju vaskularnih promjena na nosnoj sluznici. Ove promjene su kronične. Ponovljeni napadi infekcije konačno dovode do periflebitisa i perilimfangitisa, koji dovode do opstrukcije transporta intersticijalne krvne tekućine. Ova pak opstrukcija uzrokuje pasivnu kongestiju i edem tunike proprie. Ako taj edem zahvata šire ili manje prostranstvo i ako se tekućina ne reapsorbira, nego se i dalje povećava, onda vodi do hipertrofije i stvaranja polipa.

Naše se gledište donekle podudara sa Eggstonovim, i ono je nastalo nezavisno o Eggstonovoj koncepciji, koju smo upoznali tek prije nekoliko mjeseci, kad smo dobili tu knjigu. Međutim, ipak ima nekih razlika u gledanju s obzirom na detalje i jasnije preciziranje uzroka, koji dovode do ovih lokalnih polipoznih izbočenja sluznice.

Akutni proces, bio infekcijski ili alergični, ne dovodi nikada do polipoze, jer iako je reakcija hiperergična, ona se očituje čitavom cirkumferencijom sluznice jednoga prostora ili šupljine i ispoljava se kao akutni edem čitave sluznice. Taj edem zavisi o kvalitetu tkiva, odnosno o tkivnom pritisku. U sluznici paranazalnih sinusa edem će biti mnogo jači nego u samom nosu, odnosno na nosnim školjkama. Još se bolje to očituje na samoj srednjoj nosnoj školjci, koja sa svoje medijalne strane ima erektilno tkivo, a sa lateralne strane kvalitet sluznice je približno jednak sluznici paranazalnih sinusa. Zbog toga će i edem kod akutnih procesa u srednjoj školjci uvijek biti jači i veći s njezine lateralne strane.

Kronična noksa, alergična ili infekcijska, nije raspoređena u čitavoj cirkumferenciji sluznice jednakomjerno. Prema tome i infiltrati ne će biti raspoređeni difuzno po čitavoj površini, što je inače karakteristika svakog kroničnog procesa. Ti infiltrati mogu biti mjestimično toliko veliki, da već i sami prave izbočenja u sluznici. To bi bio prvi faktor, koji uvjetuje hiperplastičko, odnosno polipozno degeneriranje sluznice u kroničnoj fazi procesa. Stvaranje tih cirkumskriptnih infiltrata vidimo na fig. 7 i 8 naših histoloških preparata. Bit kroničnog procesa je dalje bujanje veziva, naročito oko krvnih i limfnih žila i u onim predjelima, gdje je to vezivo i normalno jače razvijeno: na pojedinim grebenima



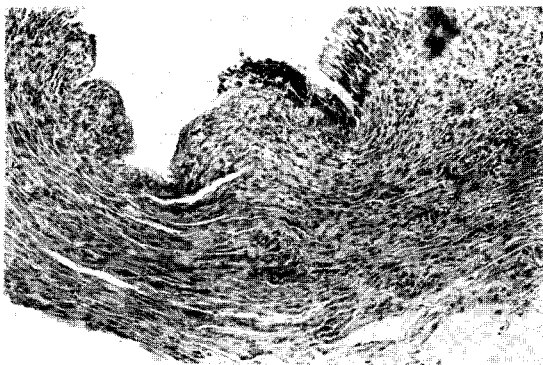
*preparatu nosne po-
lipoze*

ili izbočenjima unutar sinusa. Zatim dolazi u nekim slučajevima i do umnožavanja normalnih elemenata sluznice, u našem slučaju najviše žlijezda, kojih ima obilno na lateralnoj strani sluznice nosa, odnosno na medijalnoj strani maksilarnog sinusa. Prema tome dva su glavna faktora, koja dovode do cirkumskriptnih lokalnih izbočenja: pojačani infiltrati, odnosno nagomilavanja žljezdanih elemenata, i sekundarno bujanje veziva oko krvnih i limfnih žila na mjestima, gdje normalno ima više veziva. To sekundarno bujanje veziva ima dvije posljedice koje omogućuju stvaranja polipa. Povećavanjem veziva oko krvnih i limfnih žila onemogućava se normalni transport tekućine iz tkiva, a



*Fig. 8.
Cirkumskriptni infil-
trati u histološkom
preparatu nosne po-
lipoze*

Fig. 9: Invaginacija sluznice u predjelu jačeg bujanja veziva u histološkom preparatu nosne polipoze



bujanje veziva na određenim mjestima dovodi do skvrčavanja tkiva, odnosno do invaginacije sluznice na tome mjestu. Efekt bujanja i skvrčavanja veziva razabiramo iz fig. 9 i 10. Na fig. 11 vidimo jako umnožene žlijezde sluznice, koje su proširene i prelaze u cistični oblik.

Alergična etiologija zato igra važnu ulogu kod nosne polipoze, jer ona predstavlja hiperergičnu reakciju tkiva, koja dovodi do povećanja eksudacije i na taj način do njena nagomilavanja, koje se ne može ukloniti ni limfnim ni venoznim putem. Tako nagomilani eksudat izbočuje sluznicu i stvara hipertrofične oblike.



Fig. 10: Invaginacija sluznice u predjelu jačeg bujanja veziva u histološkom preparatu nosne polipoze

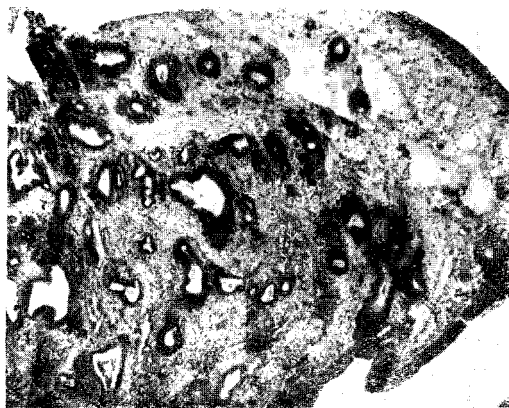


Fig. 11: *Polypus inflammatus cysticus*

Čini se, da je i kohezivna sila intercelularnog cementa između epitelnih stanica kod alergičara slabija, zbog čega može prije popuštati pritisku toga eksudata. Histokemijskim prikazivanjem sluznice nosa upoznali smo jasnije razliku između normalne i alergične sluznice. U normalnoj sluznici je osnovna supstancija tkiva, koju danas nazivamo hialuronskom kiselinom, jače istaknuta kao čvrsta bazalna membrana, koja izgrađuje jasne granice intercelularnih septa, čvršću bazalnu membranu krvnih žila i žlijezda sluznice, a kod alergičara je ta osnovna supstancija slabija, bljeda i ne ističe se toliko granica između pojedinih dijelova sluznice. Taj momenat slabije, odnosno rjeđe tkivne supstance čini, da tkivo kod alergičara ima mnogo manji tkivni pritisak, da je barijera između tkiva i cirkulacije slabija, krhkija i zbog toga će takvo tkivo kod reaktivnih procesa upale biti jače ispunjeno eksudatom, odnosno transudatom. Više puta imao sam prilike uočiti kod operacije polipoze nosa, gdje sam otvorio maksilarni sinus, kako je tkivo u predvorju usta mekano, kako možemo vrlo lagano ispreparirati fosu kaninu, a i sam koštani skelet sinusa je nježan. Ta makroskopska konstatacija govori za točnost mikroskopskih kemijskih zapažanja. Ova finija razlika u strukturi tkiva, koja se ne može uvijek dobro uočiti u histološkom preparatu, čini razliku između normalne i alergične sluznice. Terapija kortizonom i ACTH kod alergije nosa ima više puta vrlo dobre rezultate, makar ne i trajne. Patološkohistološka analiza sluznice nosa prije i poslije terapije ne pokazuje gotovo nikakve razlike. Histokemijska analiza preparata takve sluznice pokazuje naprotiv očite promjene u strukturi tkiva prije i poslije liječenja. Današnjim saznanjem važnosti hormona hipofize i nadbubrežne žlijezde, kao i lokalnim faktorima hialuronske kiseline i hialuronidaze možemo lakše tumačiti jače ili

slabije upalne reakcije organizma, alergične, odnosno obične inflamatorne prirode.

Prvi je stadij kod postanka polipoze izbočenje sluznice, a drugi je stadij djelovanje sile teže, koja uvjetuje stvaranje petlje polipa, jer transudat odnosno eksudat najviše tiska u kaudalnom smjeru, gdje će zbog toga najprije doći do polipoznog proširenja. Dalje se stvara circulus vitiosus. Povećanje transudacije dovodi do nove lokalne poremetnje cirkulacije i zbog toga do strangulacije krvnih žila, koje prolaze petljom polipa. Da sila teže igra kod toga zaista važnu ulogu, vidimo po tome, što se na donjem zidu maksilarnog sinusa stvaraju većinom samo cistične tvorbe ili tek manji polipi, u kojih postanku sila teže nema presudnu ulogu.

Iz naših histoloških preparata vidjeli smo, da sadržaj polipa može biti različit: jaka eksudacija, jači ili slabiji infiltrati, nagomilavanje žlijezda, njihovo cistično proširenje ili jače nakupljanje krvnih sudova. Prema tome su polipi nosa i paranazalnih sinusa samo morfološki oblici makroskopski, odnosno mikroskopski patološko-histološkog procesa alergije, odnosno infekcije u najrazličitijem histološkom obliku. Patološko-histološki nalazi sa našeg Patološkog instituta također potvrđuju tu pretpostavku, što vidimo iz tabele br. 4.

Tabela 4.

Patološko-histološki nalazi polipa

1.	Polypus inflammatus
2.	Polypus adenomatosus inflammatus
3.	Polypus angiomatosus inflammatus
4.	Polypus adenomatosus cysticus inflammatus
5.	Polypus adenomatosus
6.	Polypus fibromatosus
7.	Fibroma molle

Polip je morfološka forma, a supstrat je pod stalnim utjecajem dinamičnog procesa naročito kod alergije, pa se zbog toga i forma polipa može mijenjati. Na pitanje, da li se polip može izgubiti kao patološka forma, možemo odgovoriti ovo: Proces, koji uvjetuje stvaranje polipa, ne može nastati naglo, on ima svoje stadije, koji se i očituju na sluznici. Noksa, koja je izazvala stvaranje polipa, karakteristična je svojom virulencijom ili snagom kao antigen, a organizam, koji odgovara na tu noksu, može mijenjati svoju reakciju zbog eksogenih ili endogenih faktora. Rezultanta je tih dviju sila različita od slučaja do slučaja i mijenja karakter patofiziološkog procesa u sluznici. Prema tome, dok se ne razviju jače promjene fibroze u samoj sluznici, a ova predstavlja ireverzibilni stadij, mi možemo računati na regresiju polipoze nosa i nju podupirati konzervativnim sredstvima. Mi često možemo promatrati, kako se pred našim očima nekada u kratkim vremenskim razmacima

mijenja obujam, boja, a nekada čak i konzistencija polipa. Američki su autori kortizonom djelomično ili potpuno izliječili nosnu polipozu. Mi ne možemo ni u kroničnim procesima postaviti neku jasnu granicu, kada će nastati taj ireverzibilni stadij, jer su francuski autori Jacques i Leroux kod polipoze nosa specifične luetične etilologije antiluetičkom terapijom uspjeli izliječiti tu polipozu. Svakako je važan momenat uklanjanja etiološkog faktora, ali kako kod alergije, ako se možemo slobodnije izraziti, taj etiološki faktor leži u samom organizmu, to je kauzalna terapija u takvim slučajevima zaista više nego nesigurna.

Ako polipi polaze s mjesta, gdje ima normalno najviše žlijezda (lateralna stijenka nosa) i krvnih sudova, ti polipi imaju adenomatozni, odnosno angiomatozni karakter. Polipi najbrhlije konzistencije dolaze iz etmoida ili lateralne stijenke sinusa maksilarisa. Na mjestima bogatim erektilnim tkivom ne mogu nikada izlaziti polipi rahle konzistencije kao u paranazalnim šupljinama. Tu ne može doći do ekcesivnog edema, jer nema preduvjeta za njegovo stvaranje i, ukoliko nastupe kronične hiperplastične promjene, one će se očitovati u formi zrnate ili resičaste hipertrofije.

Prema tome su za postanak nosne polipoze potrebni ovi faktori:

1. anatomska predispozicija (tkivo s niskim tkivnim pritiskom),
2. hiperergična inflamatorna reakcija, i
3. kronične promjene takvih hiperergičnih reakcija.

Zbog toga polipi se ne moraju uvijek stvarati na duplikaturama ostiuma, nego mogu dolaziti i na drugim mjestima sluznice nosa i paranazalnih sinusa, ako su ispunjeni patofiziološki uvjeti, koji su potrebni za njihovo stvaranje.

U historijatu polipoze nosa vidjeli smo, da su mnogi autori u 19. stoljeću gledali u polipozi nosa različne benigne tumorozne oblike. Ja bih htio nadopuniti naše gledanje, da polipoza nosa može također biti izraz tumoroznog bujanja sluznice nosa ili sinusa, i to ne malignog karaktera. Kako možemo rastumačiti u nekim slučajevima ekcesivni rast nosne polipoze kod nekih staraca bez supuracije ili aktivne upale, kada znamo, da su u starijoj dobi sve alergične i infekciозne reakcije u regresiji. Takav rast možemo uporediti s tumoroznim bujanjem benignog karaktera, jer ne metastazira, ali pokazuje ekspanzivni rast, a nekada i recidivira. Mi smo nedavno na našoj klinici imali jedan takav slučaj (fig. br. 12) ekcesivne polipoze sa deformitetom vanjskog kostura nosa zbog atrofije kosti nastale pritiskom polipa nosa. Da možemo posumnjati u tumorozni karakter te polipoze, dokazuje i činjenica, što smo kod istog pacijenta našli i karcinom na Locusu Kiesselbachi, dakle na onom dijelu septuma, gdje susrećemo i druge angiomatozne tvorbe.

Na kraju postavlja se pitanje, zašto smo imali recidive iza operacije nosnih polipa i da li je kirurška terapija dovoljna za njihovo odstranjivanje? Uspjeh je bio uvijek najbolji kirurškom terapijom, kad je polipoza bila unilateralna, a etiološki faktor većinom infekcija odnosno supuracija. Najviše smo recidiva imali kod polipoze bilateralne, bez

gnojnog procesa u sinusima, dakle u onim slučajevima, gdje smo odstranili polipe endonazalnim putem. Razlozi su za takav neuspjeh, što je ta polipoza u većini bila alergičnog karaktera, gdje se nožem više šteti nego koristi. Drugo: polipoza

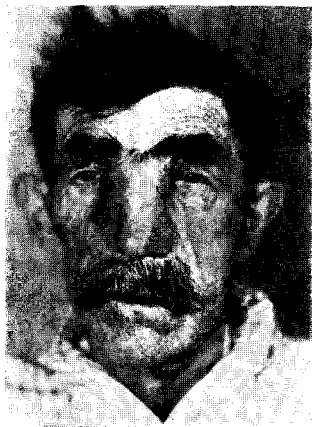


Fig. 12. Pacijent s nosnom polipozom i karcinomatoznim tumorom na septumu

takva tipa nije samo prisutna na lateralnoj nosnoj stijenci, nego polipa ima još i u ostalim paranazalnim šuplinama. Prema tome mi možemo odstraniti samo ono, što vidimo, a preobilno struganje sluznice srednjeg nosnog hodnika dovodi do još jače fibroze, koja može još više pogoršati proces polipoze unutar drugih paranazalnih šupljina zbog poremetnje cirkulacije. Zato Taillens kod bilateralne nosne polipoze s pravom traži, da se napusti endonazalni put i da se i maksilarni i etmoidalni sinusi očiste transmaksilarnim putem, jer je to jedini način, kako možemo potpuno odstraniti polipe i nosa i paranazalnih prostora. Njegovo iskustvo kod pacijenata operiranih na jednoj strani endonazalnim putem, a na drugoj permaksilarnim putem govori u prilog ovog drugog puta. Drugo, kod kirurškog zahvata moramo izbjegavati

radikalne metode, jer se poslije kirurške obrade kod alergije obavezno nadovezuje konzervativna terapija antialergičnim sredstvima.

Tim načinom tretiranja nosne polipoze smanjit ćemo recidive na minimum i uspjeh terapije ne će biti samo lokalne naravi u nosu, nego će se odraziti na čitav organizam.

Na kraju se najljepše zahvaljujemo kolegama sa Patološko-anatomskog instituta na ukazanoj tehničkoj pomoći i materijalu u našem studiju o polipozi.

LITERATURA

- Andersen, Nasal polyps and hyperplastic Sinusitis. - Acta ORL. Suppl. 50-55, 1943.
 Eggston & Wolf, Histopathology of the ear, nose and throat. - Baltimore 1947.
 Goldman, Bacteriologic and clinical interpretation of the flora of the nose and nasopharynx in adults. - Annals of ORL. 59:156, 1950.
 Hubert, Naša biohemijska istraživanja kod polipoze nosa. - Zbornik radova II. skupa otolaringologa Jugoslavije. - Zagreb. 1949.
 Jousseau, Polypes du nez. Paris 1925.
 Kuntz, Nerve fibers of spinal and vagus origin associated with cephalic sympathetic nerves. - Annals of ORL. 43:30, 1934.

- Laskiewicz*, One conservative treatment of different forms of Accessory sinus diseases – *Practica ORL*. 13:85, 1951.
- Mathews & Robinson*, The lymph pump mechanism of the nose and paranasal sinuses – *Laryngoscope* 60:489, 1951.
- Podvinec*, O juvenilnoj polipozi s deformacijom ličnih kostiju. – Zbornik radova Otolaringološke klinike, Zagreb, 1948.
- Podvinec*, Les relations entre les polypes du nez et les affections des cavités paranasales. – *Les annales d'oto-laryngologie*, 3, 1939.
- Proetz*, Nasal physiology in Relation to the Common Cold. – *Annals of ORL*. 55:306, 1946.
- Proetz*, The thyroid and the nose. – *Annals of ORL*. 56:328, 1947.
- Ruskin*, The vascular dynamics of the common cold and allergic rhinitis. – *Annals of ORL*. 55:904, 1946.
- Sileax*, The role of bacterial infection in respiratory allergy. – *Laryngoscope*, 60:225, 1950.
- Sodeman*, Pathologic Physiology. – Philadelphia-London, 1952.
- Shambaugh*, Nasal allergy for the practicing rhinologist. – *Annals of ORL*. 54:43, 1945.
- Shea*, The pathology of nasal polyps and related growths. – *Annals of ORL*. 56:1029, 1947.
- Šercer*, Otolaringologija, Zagreb, 1951.
- Taillens*, De la polyposé nasale – *Practica ORL*. 14:324, 1952.
- Tremble*, The dynamics of nasal mucus. – *Laryngoscope* 59:639, 1949.
- Walsh*, Vasomotor rhinitis. – *Laryngoscope* 60:360, 1950.
- Weille & Richards*, Influence of fundamental concepts in Allergy upon specific problems in Otolaryngology. – *Archives of ORL*. 54:231, 1951.
- Zuckerkanndl*, Anatomie der Nasenhöhle. – Wien-Leipzig, 1893.

*Iz Otorinolaringološke klinike
Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu
(Predstojnik prof. dr. B. Gušić)*

Primljeno na sjednici Odjela za medicinske nauke 16. XII. 1953.

SUMMARY

NASAL POLYPOSIS

by

Z. KRAJINA

The nasal mucosa represents a protective screen for the respiratory tract. The whole of the mechanism of the nasal mucosa can function faultlessly if it possesses a broadly developed and fine sensoric and autonomous innervation. A nasal mucosa that is well supplied with sensoric and autonomous nerve elements can be the site of multitudinous reflexes, which are significant not only for the local mechanism of the nasal mucosa, but also for the whole respiratory tract, and likewise for the entire organism.

Peterson has defined the hormonal system as an integral part of the autonomous system. The nose – rich as it is in autonomous innervation – must of necessity reflect hormonal hypo- or hyperfunctions. In this way the hypo- or hyperfunction of the thyroid gland, puberty, menopause, diabetes as well as a great number of other endocrine diseases will be reflected in the mucosa of the nose.

Langley who, as early as 1898, had designated the vegetative system as autonomous, stated in 1921 that this appellation should denote a far greater independence of this system from the central nervous system that is actually the case. In the central nervous system, as a matter of fact, it is not always possible to separate the autonomous pathways from the cerebrospinal. This is the reason why George Wolf could prove changes in the mucosa of the nose in psychic phenomena.

This introduction shows the nasal mucosa to be the site of numerous reflexory responses and the reflection of a great number of physiological and pathological reactions in the body.

The thickness of the nasal mucosa is greatest where there exists erectile tissue, and here it amounts to 3–5 mm, being thinner on the lateral walls of the nose, to fall to as little as 2–3 tenths of a millimetre in the sinuses.

The mucosa adheres most tightly to its base along the convex protuberances of the nasal turbinates, and it is easier to lift it from its base in the paranasal cavities. As early as 1739, the Italian anatomist Santorio called attention to the cavities found at times in the middle nasal turbinates. It is stated in the literature, that they are found in 10–20 per cent of cases. However, we found such cavities in 13 of the 18 skulls resected.

Figs. 1 and 2 represent a bullous middle turbinate with developed pneumatisation. The specimens belong to the collection of the Anatomical Institute, University of Zagreb (Prof. Dr. D. Perović).

The stratum proprium is densest in the nasal region, i. e. in its erectile tissues, while in the sinuses it represents a loose connective tissue which is continuous with the periosteum. These changes in the epithelium and stratum proprium are seen in Figs. 3, 4 and 5 decreasing progressively from the nasal turbinates – the site of strongest epithelium and densest stroma – towards the lateral wall of the nose and the paranasal sinuses.

The whole lymphatic network from all the paranasal cavities passes along the lateral wall of the nose, mainly along the middle channel, emptying into the pretubar plexus, whence by way of the lymph nodes of the neck into the lymphatic duct – as seen in Fig. 6. The specific structure of the mucosa of the paranasal sinuses represents a histologically reduced nasal mucosa. This histological reduction is in connection with the physiologically reduced activity of the paranasal mucosae in the function of respiration.

The developmental factors of the mucosa, its specific structure, innervation and blood vessel system are responsible for the common responses of the mucosa of the nose and the paranasal sinuses to various noxae, and only the close communication, the anatomical conditions of drainage as well as the loose structure of the submucous layer in the sinuses alter these responses in the latter course of the pathological process in the region of the paranasal cavities.

We asked ourselves a few fundamental questions, to which we tried to reply in the course of our investigations of nasal polyposis. They are:

1. Can polypi be of an allergic or infectious nature?
2. Do polypi occur only on the described sites of mucosal doubling according to Zuckerkandel?
3. What is the mechanism of polyposis?

In order that we may reply to the first question, we shall have to analyse our clinical and histological observations made in polyposis. The clinical observations are collected in Table 3. Here we assembled all the more important data of the patients with polypi taken from our case histories during the last five years, from 1948 to 1952. Of the 92 patients under observation at the clinic in the course of these five years, both sexes were on the whole equally represented. There were 43 males and 49 females. We also inquired into the professions of these patients, but this cannot supply us with an objective insight into the relation-

ships between the kind of profession, polyposis, and allergy. It is conspicuous, however, that there exist a certain number of women cleaners and housewives who, owing to the nature of the work they are performing, are more exposed to house dust. The anamnestic and laboratory data of almost all the cases spoke in favour of allergy. The majority of the patients were between 20 and 60 years of age. There was only one patient up to the age of 10 years. The allergic phenomena in younger years make themselves manifest mainly in the gastro-intestinal tract and on the skin, while those occurring in the respiratory mucosa usually occur later. In addition to this, polyposis as a chronic stage of an allergic or infectious process may appear later. According to the anamnestic data of 51 patients we had symptoms of vasomotor rhinitis and polyposis, as both these manifestations in most cases are of an allergic nature and represent patho-physiologically a difference in degree of the allergic process. The relation between the polyposis of allergic and that of infectious genesis expressed on our material by the ratio 65 : 27 shows, that allergic polyposis is the more frequent. In all our younger patients suffering from nasal polypi puncture of the maxillary sinuses yielded in most cases no purulent exudate. These polypi are mainly allergic in character and, as a rule, recur subsequent to usual surgery.

The bacteriological findings from the nose, the paranasal sinuses and polypi are respresented in Table 3. It is well possible that these strains of bacteria of slight or insignificant virulence which live in the mucosa of allergic individuals as saprophytes are capable of producing bacterial allergy, which may cause the formation of polypi.

Allergic polypi were generally found to be present in the younger patients between 20 and 40 years of age, and that usually bilaterally in the nose. In older persons the occurrence of polypi is facilitated through the loss of elasticity in the tissues and blood vessels. Accordingly, in such persons even a minor response to a common infection may be the cause of individual polypi, for transport is worse, while the connective tissues around the blood vessels are stronger. Thus we were able to establish, that in older individuals common infection is the more frequent cause of polyposis, particularly of the unilateral variety thereof. That does not exclude, however, the possibility of infectious polyposis in young persons, nor of allergic polyposis in older individuals. There exist, however, allergic polypi with concomitant secondary infection. Allergic polyposis, as a characteristic of chronic allergic processes, is bound to produce sooner or later functional disturbances in the respiratory epithelium and, as a consequence, secondary infection. This fact plays a certain role only in the matter of therapy, while in the problem of the origin of polyposis its importance is insignificant. Our standpoint regarding the mechanism of the origin of polyposis is to a certain degree in conformity with Eggston's standpoint, and it was born independently of Eggston's conception. And yet, there exists a difference of opinion in the matter of details as well as regarding a

more precise enumeration of the causes that lead to those local protuberances of the mucosa in the form of polypi. An acute process, be it infectious or allergic, is never the cause of polypi, for despite the reaction being hyperergic, it makes itself felt throughout the entire circumference of the mucosa of a site or cavity, appearing in the form of an acute oedema of the whole of the mucosa. Such oedema depends on the tissue pressure. The oedema will be much stronger in the mucosa of the paranasal sinuses than in the nose itself, i. e. in the turbinates. A chronic noxa, whether allergic or infectious, is not uniformly distributed over the whole surface of the mucosa and, accordingly, the infiltrates will not be diffusely distributed over the whole surface either, contrary to the characteristic of a chronic process. These infiltrates may in places be so large as to form protuberances in the mucosa by themselves. This would be the first factor determining a hyperplastic or polypous degeneration of the mucosa during the chronic stage of the process. The formation of such circumscribed infiltrates is seen in Figs. 7 and 8 of our histological specimens. The essence of this chronic process is a further proliferation of the connective tissue, especially around the blood and lymph vessels as well as in those areas where this connective tissue is also normally more strongly developed. Furthermore, in some cases there occurs multiplication of the normal elements of the mucosa — in our case mostly glands —, which are abundant along the lateral side of the nasal mucosa, i. e. on the medial side of the maxillary sinus.

Accordingly, two factors are responsible for the formation of circumscribed local protuberances. They are: intensified local infiltrates, i. e. accumulation of glandular elements, and secondary proliferation of the connectives around the blood and lymph vessels in the areas which normally possess more connective tissue. This secondary proliferation of the connective tissue has two consequences which make possible the formation of polypi. Enlargement of the connective tissue around the blood and lymph vessels frustrates normal transport of the fluids from the tissue, while proliferation of the connectives in certain places brings about shrivelling of the tissue, i. e. invagination of the mucosa in those same places. The effect of proliferation and shrivelling of the connective tissues is seen from Figs. 9 and 10. In Fig. 11 we see greatly multiplied mucosal glands, which are enlarged and go over into cystic forms. The allergic aetiology, therefore, plays an important role in nasal polypi, for it represents a hyperergic reaction of the tissue leading to increased exudation and, in consequence, to its accumulation, which cannot be removed either by the venous or the lymphatic pathways. Such an accumulated exudate bulges out the mucosa and produces hypertrophic shapes.

The first stage in the formation of polypi is the mucosal protuberance, the second stage is the action of the force of gravity, which conditions the formation of the polypus peduncle, because the transudate or the exudate exerts the greatest pressure caudally, where an enlargement will first become evident. The next stage is the formation of a circulus

vitiosus. Increased transudation leads to a new disturbance in the circulation and, in consequence, to strangulation of the blood vessels which pass through the peduncle of the polypus. That in this the force of gravity plays a really important role may be seen from the fact that on the lower wall of the maxillary sinus there appear in the main only cystic formations or minor polypi, in the development of which the force of gravity plays no decisive role.

Our histological specimens have shown, that a polypus can present various patterns: copious exudation, larger or smaller infiltrates, accumulation of glands, their cystic enlargement, or rich accumulation of blood vessels. The histological pattern of polypi depends on their site of origin: if they develop from a region which normally abounds in glands (the lateral wall of the nose) and blood vessels, polypi will be adenomatous or angiomatous. Polypi of loose consistency come from the ethmoid or the lateral wall of the maxillary sinus. From sites rich in erectile tissue no polypi of loose consistency will emerge, and should chronic hyperplastic changes appear, they will manifest themselves in the form of granular or papillary hypertrophy.

It follows, that for the occurrence of nasal polyposis the following factors are necessary:

1. Anatomical predisposition (a tissue with a low tissue pressure).
2. Hyperergic inflammatory reaction.
3. Force of gravity, and
4. Chronic changes in such hyperergic reactions.

This is why polypi need not always develop on the doublings of the ostium, but they can also make their appearance in other areas of the mucosa of the nose and the paranasal sinuses, provided the patho-physiological conditions necessary for their development are fulfilled.

*From the Department of Diseases of the Ear, Nose and Throat,
Medical Faculty, University of Zagreb.
(Chief: Professor Dr. B. Gušić)*

EXPLANATION OF FIGURES

- Fig. 1. Bullous middle nasal turbinate
 .. 2. Pneumatisation of the middle nasal turbinate
 .. 3. Mucosa of the lower nose turbinate
 .. 4. Mucosa of the lateral wall of the nose
 .. 5. Ethmoid mucosa
 .. 6. The lymphatic system of the nose (after Rouvière)
 .. 7. Circumscribed infiltrates in histological specimens of nasal polypi
 .. 8. Circumscribed infiltrates in histological specimens of nasal polypi
 .. 9. Invagination of the mucosa in the region of proliferation of the connective tissue in histological specimens of nasal polypi
 .. 10. Invagination of the mucosa in the region of proliferation of the connective tissue in histological specimens of nasal polypi
 .. 11. Polypus inflammatus cysticus
 .. 12. Patient suffering from nasal polyposis and carcinomatous tumour of the septum

S A D R Ź A J

Akademik FRANJO KOGOJ

Generalizirana kandidijaza nalik na vegetirajući herpeti-
formni dermatitis 3

SIMIĆ Č., PETROVIĆ Z., RIHTER B. i RADULOVIĆ M.

Prilog poznavanju crevnih parazita kod čoveka u našoj
državi. IX. Crevni paraziti kod školske dece na teritoriju
Crne Gore 21

Prof. dr. Ivo ČUPAR

Klinička i histološka studija u usta transplantirane kože . . 33

Doc. dr. MILAN ŠPOLJAR

Analiza jedne tangencijalne metode postoperativne rent-
genske terapije kod raka dojke s mjerenjem doza na kri-
tičnim točkama 51

Dr. ZVONIMIR KRAJINA

Nosna polipoza 81

Tehnička redakcija i grafička oprema
RADOSLAV N. HORVAT
Korekturu izvršila
Prof. B. HORVAT
Štampano u tiskari
Izdavačkog zavoda Jugoslavenske akademije
Prijelom S. MOLNAR
Strojni slog
M. GROSINGER, I. ROZINGER, V. ŠLEZINGER,
J. SCHMIDT
Štampao Z. GALIACI
Uvezano u knjigovežnici
Izdavačkog zavoda Jugoslavenske akademije

Tabl. br. 1. – *Stepen zaraženosti dece crevnim parazitima po pojedinim mestima.*

Tabl. No. 1. – *Le nombre des espèces des parasites intestinaux, trouvées chez un enfant.*

Redni broj	Mesto i ustanova	Broj pregledane dece	Stepen zaraženosti po broju vrsta																	
			bez parazita		sa 1		sa 2		sa 3		sa 4		sa 5		sa 6		sa 7		sa 8	
			+	%	+	%	+	%	+	%	+	%	+	%	+	%	+	%	+	%
1	Nikšić	96	4	4,1	24	25,0	27	28,1	23	24,0	15	15,3	2	2,1	—	—	1	1,0	—	—
2	Titograd I	83	2	2,4	13	15,6	14	16,8	17	20,4	12	14,4	15	18,0	4	4,8	5	6,0	1	1,2
3	Golubovci	61	—	—	4	6,5	12	19,6	14	21,3	14	21,3	7	11,4	7	11,4	3	4,9	—	—
4	Mataguž	40	3	7,5	4	10,0	6	15,0	6	15,0	10	25,0	7	17,2	1	1,6	3	7,5	—	—
5	Titograd II	56	1	1,7	8	14,2	13	23,2	12	21,4	9	16,0	6	10,7	5	8,9	1	1,7	1	1,7
6	Spuž	30	1	3,3	3	10,0	5	16,7	4	13,3	7	22,3	8	26,6	1	3,3	1	3,3	—	—
7	Donje Selo	30	—	—	—	—	11	35,4	8	26,6	7	23,3	2	6,6	1	3,3	—	—	1	3,3
8	Ždrebaonik	22	2	9,1	1	4,5	4	18,2	2	9,1	8	36,5	2	9,1	2	9,1	1	4,5	—	—
9	Ubli	13	5	11,6	11	25,5	13	30,2	8	18,6	5	11,6	—	—	1	2,3	—	—	—	—
10	Orahovo	45	2	4,4	10	22,2	14	31,0	11	24,4	5	11,5	2	4,4	—	—	—	—	1	2,2
11	Barutana	47	2	4,2	8	17,0	9	19,1	12	25,5	5	10,6	5	10,6	4	8,5	2	4,2	—	—
12	Gradac	28	—	—	1	3,5	3	10,7	8	28,5	6	21,4	4	14,2	3	10,7	3	10,7	—	—

Tabl. br. 2. – Uporedni nalaz crevnih protozoa direktnim mikroskopskim pregledom cističnih oblika i njihovih vegetativnih oblika koprokulturom.

Tabl. No. 2. – La recherche comparative des protozoaires intestinaux par l'examen direct des selles et par la coproculture.

Redni broj	Mesto i ustanova	Broj pregledane dece	Nalaz cističnih oblika protozoa direktnim mikroskopskim pregledom izmeta												Nalaz vegetativnih oblika koprokulturom																	
			Entam. tipa dysenteriae		Entam. hartmanni		Entam. coli		Endolim. nana		Jodam. böttchlii		Giardia intestinal.		Chilomast. mesnili		Entam. tipa dysenteriae		Entam. hartmanni		Entam. coli		Endolim. nana		Jodam. böttchlii		Trichomon. intestin.		Tricomon. homin.		Chilomast. mesnili	
			—	%	+	%	+	%	+	%	+	%	+	%	+	%	+	%	+	%	+	%	+	%	+	%	+	%	+	%	+	%
1	Nikšić	96	5	5,2	—	—	21	21,9	12	12,3	16	16,7	21	21,9	—	—	14	14,6	—	—	9	9,4	6	6,2	30	31,2	8	8,3	7	7,3	1	1,2
2	Titograd I	83	10	12,3	—	—	18	21,6	6	7,2	15	18,0	6	7,2	—	—	18	21,6	—	—	9	10,8	5	6,0	37	44,8	17	20,4	17	20,4	6	7,2
3	Golubovci	61	4	6,5	—	—	15	24,5	16	26,2	5	8,1	13	21,3	1	1,6	10	16,3	—	—	7	11,4	3	4,9	11	18,0	7	11,4	11	18,0	2	3,2
4	Mataguž	40	4	10,0	—	—	13	32,4	4	10,0	8	20,0	13	32,4	—	—	9	22,5	—	—	3	7,5	2	5,0	2	5,0	8	20,0	—	—	11	27,5
5	Titograd II	56	5	8,9	—	—	14	25,0	15	26,7	10	17,8	10	17,8	—	—	10	17,8	—	—	7	12,5	2	3,5	16	18,5	9	16,0	7	12,5	—	—
6	Spuž	30	5	16,6	—	—	15	50,0	8	26,6	6	20,0	16	53,1	—	—	5	16,6	—	—	5	16,6	4	13,3	4	13,3	7	23,3	5	16,6	2	6,6
7	Donje Selo	30	4	13,3	1	3,6	7	23,3	7	23,3	2	6,6	11	36,6	—	—	6	20,0	2	6,6	—	—	4	13,3	15	50,0	2	6,6	—	—	4	13,3
8	Zdrebaonik	22	3	13,6	—	—	7	31,8	7	31,8	5	22,7	4	18,1	—	—	6	27,2	—	—	7	31,8	3	13,6	10	45,4	2	9,1	4	18,1	1	4,5
9	Ubli	43	—	—	—	—	13	30,2	1	2,3	3	6,9	9	20,9	—	—	1	2,3	—	—	4	9,3	—	—	5	11,6	16	37,2	5	11,6	3	9,3
10	Orahovo	45	3	6,6	—	—	15	34,3	1	2,2	7	15,5	10	22,8	—	—	8	17,7	—	—	7	15,5	1	2,2	14	31,0	5	11,1	3	6,0	2	4,4
11	Barutana	47	3	6,3	1	2,1	14	29,7	10	21,2	5	10,6	12	25,5	—	—	8	17,0	—	—	5	10,6	4	8,5	13	27,6	6	12,7	7	14,8	—	—
12	Gradac	28	2	7,1	—	—	8	28,5	3	10,7	—	—	7	25,0	1	3,5	2	7,1	—	—	1	3,5	3	10,7	9	32,1	8	28,5	5	17,8	—	—

Tabl. 3. – *Nalaz crevnih protozoa po pojedinim mjestima.*
 Tabl. No. 3. – *La présence des protozoaires intestinaux chez les enfants scolaires suivant les endroits.*

Redni broj	Mesto i ustanova	Broj pregledane dece	VRSTA PROTOZOA											
			Nalaz samo čistih oblika		Nalaz samo vegetativnih oblika		Nalaz i čistih i vegetativnih oblika		Ukupno					
			+	%	+	%	+	%	+	%	+	%		
1	NIKSIC	96	Entam. tipa dysenteriae Entam. hartmanni Entam. coli Endolimax nana Iodamoeba bütschlii Trichomon. intestinalis Tricomon. hominis Chilomastix mesnili Giardia intestinalis	2 18 12 8 — — — 21 21.9	2.7 18.7 12.5 8.3 — — — — —	11 6 6 8 7 1 —	11.2 — 6.2 8.3 7.3 1.0 —	3 3 7 — — — —	3.1 3.1 7.3 — — — —	16 27 18 37 8 7 1 21	16.7 28.1 18.7 38.5 8.3 7.3 1.0 21.9			
2	TITOGRAD I.	83	Entam. tipa dysenteriae Entam. hartmanni Entam. coli Endolimax nana Iodamoeba bütschlii Trichomon. intestinalis Tricomon. hominis Chilomastix mesnili Giardia intestinalis	2 15 6 8 — — — 6 7.2	2.4 18.0 7.2 9.6 — — — — —	10 7 5 38 17 6 —	12.0 8.4 6.0 45.7 20.4 7.2 —	8 2 7 — — — —	9.6 2.4 8.4 — — — —	20 24 11 53 17 17 6 6	24.0 28.9 13.2 63.8 20.4 7.2 7.2 —			
3	GOLUBOVCI	61	Entam. tipa dysenteriae Entam. hartmanni Entam. coli Endolimax nana Iodamoeba bütschlii Trichomon. intestinalis Tricomon. hominis Chilomastix mesnili Giardia intestinalis	1 14 14 4 3 — — 1 13	1.6 22.9 22.9 10.0 4.9 — — 1.6 21.3	6 6 1 9 7 9 2	9.8 9.8 1.6 5.0 14.7 11.4 18.0 3.2	4 1 2 1 — — — —	6.5 1.6 3.2 2.5 1.6 — — —	11 21 17 13 13 11 8 13	18.0 34.4 27.8 21.3 11.4 18.0 4.9 21.3			
4	MATAGUŽ	40	Entam. tipa dysenteriae Entam. hartmanni Entam. coli Endolimax nana Iodamoeba bütschlii Trichomon. intestinalis Tricomon. hominis Chilomastix mesnili Giardia intestinalis	— 11 11 4 8 — — — 13	— 27.5 27.5 10.0 20.0 — — — 32.4	5 2 2 2 8 11 —	12.5 — 5.0 5.0 20.0 27.5 —	4 1 — — — — —	10.0 2.5 — — — — —	9 14 6 10 8 11 — 13	22.5 — 35.0 15.0 25.0 20.0 27.5 32.4			
5	TITOGRAD II.	56	Entam. tipa dysenteriae Entam. hartmanni Entam. coli Endolimax nana Iodamoeba bütschlii Trichomon. intestinalis Tricomon. hominis Chilomastix mesnili Giardia intestinalis	3 13 14 5 — — — — 10	3.5 23.2 23.0 8.9 — — — — 17.8	7 6 1 11 9 7 —	12.5 10.7 1.7 19.6 16.0 12.5 —	2 1 1 3 5 — — —	3.5 1.7 1.7 8.9 — — — —	12 20 16 21 9 7 — 10	21.4 35.7 28.5 37.1 16.0 12.5 17.8			
6	SPUŽ	30	Entam. tipa dysenteriae Entam. hartmanni Entam. coli Endolimax nana Iodamoeba bütschlii Trichomon. intestinalis Tricomon. hominis Chilomastix mesnili Giardia intestinalis	2 11 8 5 — — — — 16	6.6 36.6 26.6 16.6 — — — — 53.1	1 1 3 4 4 6 1	3.3 3.6 10.0 13.3 23.3 20.0 3.6	3 4 — 1 — — — —	10.0 13.3 — 3.6 — — — —	6 16 11 10 7 6 1 16	20.0 33.3 36.6 33.3 23.3 16.0 3.6 53.1			
7	DONJE SELO	30	Entam. tipa dysenteriae Entam. hartmanni Entam. coli Endolimax nana Iodamoeba bütschlii Trichomon. intestinalis Tricomon. hominis Chilomastix mesnili Giardia intestinalis	2 1 7 1 — — — — 11	6.6 3.3 23.3 23.3 3.3 — — — 36.6	4 2 4 14 2 — 4	13.3 6.6 13.3 36.6 6.6 — 13.3	2 — — 1 — — — —	6.6 — — 3.3 — — — —	8 3 7 11 16 2 4 11	26.6 10.0 23.3 36.6 33.3 6.6 — 13.3 36.6			
8	ZDREBAONIK	22	Entam. tipa dysenteriae Entam. hartmanni Entam. coli Endolimax nana Iodamoeba bütschlii Trichomon. intestinalis Tricomon. hominis Chilomastix mesnili Giardia intestinalis	— — 5 7 2 — — — 4	— — 22.7 31.7 9.1 — — — 18.1	3 5 8 2 — — 1	13.6 — 22.7 9.1 36.4 9.1 4.5	3 2 3 — — — —	13.6 9.1 13.6 — — — —	6 12 9 13 2 4 4 4	27.2 — 40.9 50.0 9.1 18.1 4.5 18.1			
9	UBLI	43	Entam. tipa dysenteriae Entam. hartmanni Entam. coli Endolimax nana Iodamoeba bütschlii Trichomon. intestinalis Tricomon. hominis Chilomastix mesnili Giardia intestinalis	— 12 1 2 — — — — 9	— 27.9 2.3 4.6 — — — — 20.9	1 3 4 16 3 —	2.3 6.9 9.3 37.2 11.6 6.9 —	— 1 1 1 — — — —	— 2.3 2.3 — — — — —	1 16 7 16 3 3 3 9	2.3 — 2.3 16.1 37.2 11.6 6.9 20.9			
10	ORAHOVO	45	Entam. tipa dysenteriae Entam. hartmanni Entam. coli Endolimax nana Iodamoeba bütschlii Trichomon. intestinalis Tricomon. hominis Chilomastix mesnili Giardia intestinalis	— 9 5 1 5 — — — 10	— 20.0 2.2 11.1 — — — — 22.8	5 1 12 5 2	11.1 2.2 2.2 26.6 11.1 6.6 4.4	3 6 2 — — — —	6.6 13.2 4.4 — — — —	8 16 19 5 3 2 2 10	17.7 — 35.5 4.4 42.1 11.1 6.6 4.4 22.8			
11	BARUTANA	47	Entam. tipa dysenteriae Entam. hartmanni Entam. coli Endolimax nana Iodamoeba bütschlii Trichomon. intestinalis Tricomon. hominis Chilomastix mesnili Giardia intestinalis	1 12 3 — — — — — 12	2.1 25.5 19.1 6.3 — — — — 25.5	6 2 3 11 6 7 —	12.7 4.2 6.3 23.4 12.7 14.8 —	2 3 1 2 — — — —	4.2 6.3 2.1 4.2 — — — —	9 17 16 13 6 7 7 12	19.1 21.4 36.3 27.6 34.0 12.7 14.8 25.5			
12	GRADAC	28	Entam. tipa dysenteriae Entam. hartmanni Entam. coli Endolimax nana Iodamoeba bütschlii Trichomon. intestinalis Tricomon. hominis Chilomastix mesnili Giardia intestinalis	1 8 — 3 — — — — 7	3.5 28.5 10.7 — — — — 3.5 25.0	1 1 — 9 8 5 —	3.5 3.5 10.7 32.1 28.5 17.8 —	1 — — — — — — —	3.5 — — — — — — —	3 9 6 9 8 5 1 7	10.7 — 32.1 21.4 39.1 28.5 17.8 3.5 25.0			

Tab. br. 4. – Nalaz helminata po pojedinim mestima.

Tabl. No. 4. – La présence des helminthes chez les enfants scolaires suivant les endroits.

Redni broj	Mesto i ustanova	Broj pregledane dece	Način pregleda	Vrsta helminata											
				Hymeno- lepis nana		Taenia saginata		Enterob. vermicu- laris		Ascaris lumbri- coides		Trichuris trichiura		Trichostron- gylus sp.	
				+	%	+	%	+	%	+	%	+	%	+	%
1	Nikšić	93	direktan	—	—	1	1,0	3	3,2	1	1,0	—	—	—	—
		93	Lörincz	—	—	2	2,1	5	5,3	2	2,1	7	7,5	—	—
		96	peran. bris	—	—	6	6,2	73	75,2	1	1,0	2	2,1	—	—
		96	ukupno	—	—	6	6,2	73	75,2	2	2,1	8	8,3	—	—
2	Titograd I.	78	direktan	2	2,5	1	1,2	—	—	9	11,5	12	16,1	—	—
		78	Lörincz	5	6,4	3	3,8	3	3,8	15	19,2	35	44,8	—	—
		83	peran. bris	—	—	2	2,4	67	80,7	7	8,4	2	2,4	—	—
		83	ukupno	7	8,4	3	3,6	67	80,7	17	20,4	38	45,7	—	—
3	Golubovci	61	direktan	6	9,8	—	—	1	1,6	12	19,6	5	8,1	—	—
		61	Lörincz	12	19,6	—	—	—	—	23	37,3	42	68,8	—	—
		61	peran. bris	—	—	—	—	42	68,8	10	16,3	6	9,8	—	—
		61	ukupno	12	19,6	—	—	42	68,8	28	45,9	45	73,7	—	—
4	Mataguž	40	direktan	4	10,0	—	—	—	—	4	10,0	—	—	—	—
		40	Lörincz	6	15,0	—	—	2	5,0	10	25,0	16	40,0	—	—
		40	peran. bris	—	—	—	—	30	75,0	2	5,0	1	2,5	—	—
		40	ukupno	7	17,2	—	—	30	75,0	11	27,5	16	40,0	—	—
5	Titograd II.	51	direktan	2	3,9	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
		51	Lörincz	5	9,8	—	—	3	5,8	3	5,8	24	47,0	—	—
		56	peran. bris	—	—	1	1,7	49	87,5	2	3,5	—	—	—	—
		56	ukupno	5	9,8	1	1,7	49	87,5	5	8,9	24	42,8	—	—
6	Spuž	30	direktan	—	—	—	—	—	—	2	6,6	4	13,3	—	—
		30	Lörincz	—	—	—	—	1	3,6	2	6,6	13	41,9	1	3,6
		30	peran. bris	—	—	—	—	24	80,0	2	6,6	1	3,6	—	—
		30	ukupno	—	—	—	—	24	80,0	3	10,0	14	46,5	1	3,6
7	Donje Selo	30	direktan	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
		30	Lörincz	—	—	—	—	1	3,6	—	—	11	36,6	—	—
		30	peran. bris	—	—	—	—	24	80,0	—	—	2	6,4	—	—
		30	ukupno	—	—	—	—	24	80,0	—	—	12	40,0	—	—
8	Ždrcaonik	22	direktan	1	4,5	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
		22	Lörincz	—	—	—	—	1	4,5	1	4,5	6	27,2	—	—
		22	peran. bris	—	—	—	—	17	77,1	—	—	—	—	—	—
		22	ukupno	1	4,5	—	—	17	77,1	1	4,5	6	27,2	—	—
9	Ubli	43	direktan	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
		43	Lörincz	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
		43	peran. bris	—	—	—	—	29	67,4	—	—	—	—	—	—
		43	ukupno	—	—	—	—	29	67,4	—	—	—	—	—	—
10	Orahovo	45	direktan	1	2,2	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
		45	Lörincz	—	—	—	—	1	2,2	1	2,2	—	—	—	—
		45	peran. bris	—	—	—	—	43	95,6	—	—	—	—	—	—
		45	ukupno	1	2,2	—	—	43	95,6	1	2,2	—	—	—	—
11	Barutana	47	direktan	2	4,2	—	—	1	2,1	1	2,1	3	6,3	—	—
		47	Lörincz	3	6,4	—	—	2	4,2	4	8,5	13	27,6	1	2,1
		47	peran. bris	—	—	—	—	40	85,1	4	8,5	—	—	—	—
		47	ukupno	4	8,5	—	—	41	87,2	5	10,6	13	27,6	1	2,1
12	Gradac	28	direktan	5	17,8	—	—	1	3,5	6	21,4	3	10,6	—	—
		28	Lörincz	10	35,7	—	—	1	3,5	9	32,1	13	46,4	1	3,5
		28	peran. bris	—	—	—	—	23	82,1	5	17,8	4	14,2	—	—
		28	ukupno	11	39,2	—	—	23	82,1	13	47,1	15	53,5	1	3,5

Tabl. br. 5. – Stepen zaraženosti dece crevnim parazitima po pojedinim mestima.

Tabl. No. 5. – Le nombre des espèces des parasites intestinaux, trouvées chez un enfant.

Redni broj	Mesto i ustanova	Broj pregledane dece	Stepen zaraženosti po broju vrsta																	
			bez parazita		sa 1		sa 2		sa 3		sa 4		sa 5		sa 6		sa 7		sa 8	
					+	%	+	%	+	%	+	%	+	%	+	%	+	%	+	%
1	Stari Bar	42	1	2,3	2	4,5	4	9,5	12	28,5	9	21,4	7	16,6	4	9,5	1	2,3	2	4,5
2	Ulcinj	91	3	3,2	17	18,6	15	16,4	13	14,2	19	20,8	15	16,4	5	5,4	4	4,3	—	—
3	Štoj	24	—	—	—	—	5	20,1	5	20,1	2	8,3	9	37,5	3	12,5	—	—	—	—
4	Sutomere	30	—	—	6	20,0	13	43,3	7	23,3	3	10,0	1	3,3	—	—	—	—	—	—
5	Petrovac na moru	30	3	10,0	5	16,6	9	30,0	4	13,3	5	16,6	1	3,3	3	10,0	—	—	—	—
6	Budva	48	2	4,1	7	14,5	10	20,8	13	27,5	9	18,4	4	8,3	2	4,1	1	2,0	—	—
7	Kotor (Skaljari)	45	1	2,2	4	8,8	10	22,2	9	20,0	14	31,1	1	2,2	5	11,1	1	2,2	—	—
8	Novi Bar	45	4	8,8	10	22,2	9	20,0	10	22,2	6	13,5	6	13,5	—	—	—	—	—	—
9	Pečurice	40	2	2,5	4	10,0	8	20,0	10	25,0	9	22,5	3	7,5	3	7,5	1	1,6	—	—
10	Vladimir	62	—	—	5	8,0	12	19,3	8	12,9	16	25,8	17	27,2	4	6,4	—	—	—	—

Tabl. br. 6. – Uporedni nalaz crevnih protozoa direktnim mikroskopskim pregledom cističnih oblika i njihovih vegetativnih oblika koprokulturom.

Tabl. No. 6. – La recherche comparative des protozoaires intestinaux par l'examen direct des selles et par la coproculture.

Redni broj	Mesto i ustanova	Broj pregledane dece	Nalaz cističnih oblika protozoa direktnim mikroskopskim pregledom izmeta														Nalaz vegetativnih oblika koprokulturom																	
			Entam. tipa dysenteriae		Entam. hartmanni		Entam. coli		Endolim. nana		Jodam. bötschlii		Giardia intestinal.		Chilomast. mesnili		Entam. tipa dysenteriae		Entam. hartmanni		Entam. coli		Endolim. nana		Jodam. bötschlii		Trichomon. intestin.		Tricercomon. homin.		Chilomast. mesnili		Balantidi coli	
			+	%	+	%	+	%	+	%	+	%	+	%	+	%	+	%	+	%	+	%	+	%	+	%	+	%	+	%	+	%		
1	Stari Bar	42	3	7,1	1	2,3	12	28,5	2	4,5	5	11,9	10	23,8	—	—	13	30,9	2	4,5	10	23,8	1	2,3	21	50,0	—	—	7	16,6	—	—	—	—
2	Ulcinj	91	12	13,1	1	1,0	17	18,6	14	15,3	5	5,4	9	9,8	1	1,0	25	27,4	—	—	8	8,7	1	1,0	26	28,5	8	8,9	7	7,6	3	3,2	1	—
3	Štoj	24	4	16,6	1	4,1	9	37,5	4	16,6	11	45,5	15	62,5	—	—	4	16,6	1	4,1	4	16,6	1	4,1	4	16,6	4	16,6	4	16,6	1	4,1	—	—
4	Sutomore	30	1	3,3	—	—	2	6,6	4	13,3	1	3,3	9	30,0	—	—	1	3,3	—	—	3	10,0	1	3,3	10	33,3	1	3,3	—	—	—	—	—	—
5	Petrovac na moru	30	1	3,3	—	—	4	13,3	6	20,0	2	6,6	10	33,3	—	—	3	10,0	—	—	1	3,3	1	3,3	8	26,6	—	—	1	3,3	3	10,0	—	—
6	Budva	48	3	6,2	—	—	9	18,7	4	8,3	2	4,1	7	14,5	—	—	6	12,5	—	—	3	6,2	5	10,4	8	16,6	7	14,5	5	10,4	3	6,2	—	—
7	Kotor (Škaljari)	45	5	11,1	—	—	15	33,3	6	13,3	4	8,8	4	8,8	—	—	5	11,1	1	2,2	9	20,0	3	6,6	9	20,0	3	6,6	1	2,2	1	2,2	—	—
8	Novi Bar	45	7	15,5	—	—	15	33,3	1	2,2	6	13,3	10	22,2	—	—	8	17,7	—	—	6	13,3	3	6,6	10	22,2	5	11,1	5	11,1	1	2,2	—	—
9	Pečurice	40	1	1,6	—	—	16	40,0	3	7,5	6	15,0	9	22,5	—	—	5	12,5	—	—	8	20,0	5	12,5	12	30,0	3	7,5	11	27,5	4	10,0	—	—
10	Vladimir	62	14	22,5	—	—	29	46,7	14	22,5	14	22,5	8	12,9	—	—	23	37,0	—	—	21	33,0	3	4,8	20	32,2	18	29,0	19	30,6	5	8,0	—	—

Tabl. br. 7. – Nalaz crenili protozoa po pojedinim mestima.

Tabl. No. 7. – La présence des protozoaires intestinaux chez les enfants scolaires suivant les endroits.

Redni broj	Mesto i ustanova	Broj pregledane dece	VRSTA PROTOZOA						Nalaz samo cistitnih oblika			Nalaz samo vegetativnih oblika			Nalaz i cistitnih i vegetativnih oblika			Ukupno		
1	STARI BAR	42	Entam. tipa dysenteriae Entam. hartmanni Entam. coli Endolimax nana Iodamoeba bütschlii Trichomon. intestinalis Tricercomon. hominis Chilomastix mesnili Giardia intestinalis	1 1 7 2 2 — — — 10	2,3 2,3 16,6 4,5 4,5 — — — 23,8	11 2 5 18 7 — — —	25,1 4,5 11,9 42,8 16,6 — — —	2 — 5 3 — — — —	4,5 — 11,9 7,1 — — — —	14 3 17 3 23 — — 10	33,3 7,1 40,4 7,1 54,7 — — 23,8									
2	ULCINJ	91	Entam. tipa dysenteriae Entam. hartmanni Entam. coli Endolimax nana Iodamoeba bütschlii Trichomon. intestinalis Tricercomon. hominis Chilomastix mesnili Giardia intestinalis Balantidium coli	1 1 13 14 3 — — — 9 —	1,0 1,0 13,2 15,3 3,2 — — — 9,8 —	13 4 4 24 8 7 2 1	13,2 — 4,3 1,0 26,3 8,7 7,6 2,1 1,0	12 4 2 — — — — —	12,1 4,3 2,1 — — — — —	26 1 21 15 29 8 7 3 9 1	28,5 1,0 23,0 16,4 31,8 8,7 7,6 3,2 9,8 1,0									
3	ŠTOJ	24	Entam. tipa dysenteriae Entam. hartmanni Entam. coli Endolimax nana Iodamoeba bütschlii Trichomon. intestinalis Tricercomon. hominis Chilomastix mesnili Giardia intestinalis	2 1 8 4 11 — — — 15	8,3 4,1 33,2 16,6 45,8 — — — 62,5	1 1 3 3 4 4 1 —	4,1 4,1 12,2 4,1 12,2 16,6 4,1 —	3 — — 1 — — — —	12,2 — — 4,1 — — — —	6 2 12 5 15 4 1 1 15	25,0 8,3 50,0 20,8 62,5 16,6 4,1 — 62,5									
4	SUTOMORE	30	Entam. tipa dysenteriae Entam. hartmanni Entam. coli Endolimax nana Iodamoeba bütschlii Trichomon. intestinalis Tricercomon. hominis Chilomastix mesnili Giardia intestinalis	— — 2 4 4 1 — — 9	— — 6,6 13,3 3,3 — — — 30,0	— 3 1 9 1 — — —	— 10,0 3,3 30,0 3,3 — — — 3,3	1 — — 1 — — — —	3,3 — — 3,3 — — — —	1 — 5 10 1 — — 1	3,3 — 16,6 33,3 — — — 3,3 3,3									
5	PETROVAC NA MORU	30	Entam. tipa dysenteriae Entam. hartmanni Entam. coli Endolimax nana Iodamoeba bütschlii Trichomon. intestinalis Tricercomon. hominis Chilomastix mesnili Giardia intestinalis	1 — 4 6 1 — — — 10	3,3 — 13,3 20,0 3,3 — — — 33,3	3 — 1 7 1 3 — —	10,0 — 3,3 23,3 3,3 10,0 — —	— — 1 — — — — —	— — — 3,3 — — — —	4 — 5 7 9 — — — 10	13,3 — 16,6 23,3 30,3 — — — 33,3									
6	BUDVA	48	Entam. tipa dysenteriae Entam. hartmanni Entam. coli Endolimax nana Iodamoeba bütschlii Trichomon. intestinalis Tricercomon. hominis Chilomastix mesnili Giardia intestinalis	— — 8 4 2 — — — 7	— — 16,6 8,3 4,1 — — — 14,5	3 2 3 5 7 5 3 —	6,2 — 4,1 10,4 16,6 14,5 10,4 6,2 —	3 1 — — — — — —	6,2 — — — — — — —	6 — 11 9 10 7 5 3 7	12,5 — 22,9 18,7 20,8 14,5 10,4 6,2 14,5									
7	KOTOR (ŠKALJARI)	45	Entam. tipa dysenteriae Entam. hartmanni Entam. coli Endolimax nana Iodamoeba bütschlii Trichomon. intestinalis Tricercomon. hominis Chilomastix mesnili Giardia intestinalis	3 — 9 4 4 — — — 4	6,6 — 20,0 8,8 8,8 — — — 8,8	3 3 2 8 3 1 1 —	6,6 2,2 6,6 4,4 17,7 6,6 2,2 —	2 6 1 — — — — —	4,4 13,5 2,2 2,2 — — — —	8 18 7 13 3 1 1 4	17,7 40,0 37,7 28,8 6,6 2,2 2,2 8,8									
8	NOVI BAR	45	Entam. tipa dysenteriae Entam. hartmanni Entam. coli Endolimax nana Iodamoeba bütschlii Trichomon. intestinalis Tricercomon. hominis Chilomastix mesnili Giardia intestinalis	4 — 11 5 5 — — — 10	8,8 — 24,4 2,2 11,1 — — — 22,5	4 2 3 9 5 5 1 —	8,8 4,4 6,6 20,8 11,1 11,1 2,2 —	3 4 — — — — — —	6,6 8,8 — — — — — —	11 17 14 14 5 5 1 10	24,4 37,7 8,8 31,1 11,1 11,1 2,2 22,5									
9	PEĆURICE	40	Entam. tipa dysenteriae Entam. hartmanni Entam. coli Endolimax nana Iodamoeba bütschlii Trichomon. intestinalis Tricercomon. hominis Chilomastix mesnili Giardia intestinalis	— — 8 2 5 — — — 9	— — 20,0 5,0 12,5 — — — 22,5	4 1 4 11 3 4 — —	10,0 2,5 10,0 27,5 7,5 27,5 10,0 —	1 7 1 — — — — —	2,5 17,5 2,5 — — — — —	5 16 7 17 3 11 4 9	12,5 40,0 17,5 42,5 7,5 27,5 10,0 22,5									
10	VLADIMIR	62	Entam. tipa dysenteriae Entam. hartmanni Entam. coli Endolimax nana Iodamoeba bütschlii Trichomon. intestinalis Tricercomon. hominis Chilomastix mesnili Giardia intestinalis	1 — 14 6 6 — — — 8	1,6 — 22,5 9,6 9,6 — — — 12,9	10 5 3 13 18 19 15 —	16,1 8,0 4,8 20,9 29,0 30,6 8,0 —	13 15 — 8 — — — —	20,9 24,1 — 12,9 — — — —	24 34 17 27 18 19 5 8	38,7 54,8 27,4 41,9 29,0 30,6 8,0 12,9									

Tabl. br. 8. – Nalaz helminata po pojedinim mestima.

Tabl. No. 8. – La présence des helminthes chez les enfants scolaires suivant les endroits.

Redni broj	Mesto i ustanova	Broj pregledane dece	Način pregleda	Vrsta helminata									
				Hymeno- lepis nana		Taenia saginata		Enterob. laris		Ascaris lumbri- coides		Trichuris trichuria	
				+	%	+	%	+	%	+	%	+	%
1	Stari Bar	42	direktan	—	—	—	—	1	2,3	18	42,8	11	26,1
		42	Lörincz	—	—	—	—	3	7,1	24	57,1	31	73,8
		42	peran. bris	—	—	—	—	30	71,4	13	30,9	9	21,4
		42	ukupno	—	—	—	—	30	71,4	24	57,1	32	76,1
2	Ulcinj	78	direktan	4	5,1	—	—	—	—	25	32,0	11	14,1
		78	Lörincz	8	10,2	—	—	1	1,2	30	38,4	49	62,8
		91	peran. bris	—	—	—	—	86	94,5	8	8,7	7	7,6
		91	ukupno	8	10,2	—	—	86	94,5	32	35,1	49	62,8
3	Štoj	24	direktan	2	8,3	—	—	—	—	4	16,6	1	4,1
		24	Lörincz	2	8,3	—	—	1	4,1	10	41,5	8	33,2
		24	peran. bris	—	—	—	—	19	79,0	—	—	1	4,1
		24	ukupno	2	8,3	—	—	19	79,0	11	45,8	8	33,2
4	Sutomore	29	direktan	—	—	—	—	1	3,4	2	6,8	—	—
		29	Lörincz	—	—	—	—	4	13,7	4	13,7	7	27,5
		30	peran. bris	—	—	—	—	26	86,6	—	—	4	13,3
		30	ukupno	—	—	—	—	26	86,6	4	13,3	8	26,6
5	Petrovac na moru . . .	27	direktan	—	—	—	—	—	—	3	11,1	1	3,7
		27	Lörincz	—	—	—	—	2	7,4	4	14,8	10	37,0
		30	peran. bris	—	—	—	—	24	80,0	3	10,0	3	10,0
		30	ukupno	—	—	—	—	24	80,0	4	13,3	10	33,3
6	Budva	48	direktan	2	4,1	—	—	2	4,1	11	22,9	6	12,5
		48	Lörincz	—	—	1	2,0	2	4,1	11	22,9	27	56,2
		48	peran. bris	—	—	1	2,0	37	77,0	5	10,4	5	10,4
		48	ukupno	2	4,1	2	4,1	37	77,0	13	27,0	30	62,5
7	Kotor (Škaljari)	42	direktan	—	—	—	—	—	—	26	61,9	17	40,4
		42	Lörincz	—	—	1	2,3	—	—	24	57,1	33	78,5
		45	peran. bris	—	—	1	2,2	26	57,7	18	40,0	16	35,1
		45	ukupno	—	—	2	4,4	26	57,7	28	62,2	37	82,2
8	Novi Bar	44	direktan	—	—	—	—	—	—	11	25,0	9	20,4
		44	Lörincz	—	—	—	—	—	—	13	29,5	32	72,7
		45	peran. bris	—	—	—	—	34	75,5	12	26,6	12	26,6
		45	ukupno	—	—	—	—	34	75,5	18	40,0	35	77,7
9	Pečurice	40	direktan	—	—	—	—	—	—	8	20,8	—	—
		40	Lörincz	1	1,6	—	—	—	—	8	20,8	3	7,5
		40	peran. bris	—	—	—	—	38	95,0	3	7,5	—	—
		40	ukupno	1	1,6	—	—	38	95,0	11	27,5	3	7,5
10	Vladimir	62	direktan	3	4,8	—	—	—	—	3	4,8	—	—
		62	Lörincz	4	6,4	—	—	4	6,4	4	6,4	4	6,4
		62	peran. bris	—	—	—	—	59	95,1	1	1,6	—	—
		62	ukupno	6	9,6	—	—	59	95,1	5	8,0	4	6,4

