

RAD JUGOSLAVENSKE AKADEMIJE ZNANOSTI I UMJETNOSTI
KNJIGA 332

ODJEL ZA MEDICINSKE NAUKE
"KNJIGA 8"

UREDNIK

Akad. D. PEROVIĆ

JUGOSLAVENSKA AKADEMIJA ZNANOSTI I UMJETNOSTI

R A D

**JUGOSLAVENSKE AKADEMIJE
ZNANOSTI I UMJETNOSTI**

A

Z A G R E B

1 9 6 3

Tehnička redakcija, tisak, uvez i oprema:
IZDAVAČKI ZAVOD JUGOSLAVENSKE AKADEMIJE
ZAGREB

HISTOLOŠKE PROMJENE U IMPETIGO HERPETIFORMIS

Impetigo herpetiformis je vrlo rijetka bolest (BAER i WITTEN). U zbirci histoloških preparata zagrebačke dermatološke klinike, koja obuhvata blizu 10.000 rezova od preko 4000 bolesnika, nalazimo jedan jedini primjer spomenute dermatoze. Prelazimo preko opisivanja dobro poznate kliničke slike, koju uz teške opće simptome katkad prati ti-reoprivna tetanija ili pozitivan Trousseauov i Chvostekov fenomen, te samo usput podsjećamo na quoad vitam prilično nepovoljnu prognozu; BORZECKI navodi od 84 bolesnika 19 sa smrtnim završetkom.

O etiologiji herpetiformnog impetiga i s tim u vezi o njegovim odnosima s Acrodermatitis continua Hallopeau i Psoriasis pustulosa nalazimo sve do danšnjeg dana vrlo različita mišljenja. Dok neki autori ne priznaju Impetigo herpetiformis kao samostalnu bolest, te ga više-manje identificiraju sa Psoriasis pustulosa ili s Acrodermatitis continua (Allen, Bernhardt, Carrie, Danbolt, Duperrat, Golé i Massias, Gottron i njegova škola, Herzberg, Ingram, Keining i Jung-Grimm, Koch, Lapière, Soltermann, Schouven i dr.), drugi ističu da treba Impetigo herpetiformis smatrati zasebnom bolešću (Campanella, Comel, Friedman, Földvary, Frühwald, Granelli, Leonhardi, Leonhardi i Michel, Lever, Möslin, Pinetti, Ramel, Riecke, Ruiter, Tolman i Moschella, Touraine i Bour, Wolfram, Zumbusch i dr.). U prilog tom mišljenju govore oni primjeri gdje je uspjelo dokazati uzročnu vezu između pojave herpetiformnog impetiga i poremećenog funkcioniranja endokrinuma, prije svega paratiroidnih žlijezda. Takve su slučajeve – pretežna većina oboljelih su gravidae – opažali i o. Brill, Engfeld i Gentile, Friedman, Gentile, Lodin i Odquist-Niordson, Kyrle, Leonhardt, Leonhardt i Michel, Lutz, Schardorn, Trýb, Wolfram. Beek razlikuje hormonalno i mikrobijsko uvjetovane primjere herpetiformnog impetiga; s ovim se mišljenjem ne možemo složiti. Vrijedno je spomenuti da su terapijski uspjesi postignuti s AT 10 (Beek, Leonhardt), gonadotropnim hormonima (Thyresson), androgenima (Lepercq i Cournat) i glukokortikoidima (Herzberg, Sauer i Géha); kod posljednjih treba, dakako, računati i s njihovim »nespecifičnim« djelovanjem.

I mi se priključujemo mišljenju da su pokušaji identificiranja Impetigo herpetiformis s bilo kojom drugom dermatozom neuputni, sve priznavajući da sama klinička simptomatologija ne dopušta sigurnu diferencijalnu dijagnozu, npr. s pustuloznom psorijazom. Predmijevanje da Impetigo herpetiformis ima bilo kakvu vezu s Dermatitidis Duhring, jer se u Duhringove bolesti mogu pojavljivati mali gnojni mjehurići

(lit. KOGOJ, MUSUMECI), i po našem je mišljenju posve neopravdano. Mnogi drže da ni histološka slika ne dozvoljava dijagnostičko razgraničavanje herpetiformnog impetiga od Hallopeauove dermatoze i pustulozne psorijaze.

O mikroskopskim promjenama u Impetigo herpetiformis kaže *Friböes* prije 40 godina prilično neodređeno da »scheiden sich... die Erscheinungen mit denen anderer Pustulationen zu decken«. Više od tri decenija poslije toga (1955) *Gans* se još uvijek izražava na sličan način. Međutim, god. 1958. čitamo u udžbeniku *Duperrata* da kod herpetiformnog impetiga nalazimo »pustulose spongiforme de Kogoj, altération commune à l'acrodermatite continue«. Dvije godine iza toga navode *Tolman* i *Moschella* u svojoj diferencijalno-dijagnostičkoj tabeli da su našli kod Acrodermatitis Hallopeau i kod Psoriasis pustulosa »intraepidermal spongiforme pustule of Kogoj«, a u Impetigo herpetiformis »su umjesto spužvastog gnojnog mjehurića opažali »intraepidermal vesicles filled with eosinophils«.

Ovi i slični nalazi ponukali su nas da pokušamo sami utvrditi kakve mikroskopske promjene nalazimo kod herpetiformnog impetiga, i to s osobitim obzirom na način pustulacije. Slučaj je htio da su se rezovi s kojima smo raspolagali pokazali kao pogodan objekt za to.

Spongiformnu pustulu smo pred mnogo godina (1927) prvi put zapazili i opisali kao posebnu vrstu stvaranja gnojnog mjehurića, i to u Acrodermatitis continua Hallopeau. Kao karakteristike te pustule već smo tada, pa i u našim kasnijim radnjama (1937, 1938, 1951) posvećenim tom pitanju, istakli:

1. subkornealno intraepidermalni smještaj spužvaste pustule;
2. imigraciju velikog broja polinuklearnih leukocita iz kutisa u epidermis;
3. jak ekstracelularan i, osobito, intracelularan edem epidermalnih stanica, tako da se mnoge mijenjaju u tvorbe ispunjene tekućinom, a jezgre pokazuju znakove piknoze i raspada;
4. aktivno ulaženje jednog ili malobrojnih polinukleara u pojedinačne epidermalne stanice, čime nastaju tvorbe koje smo prozvali unicelularnim pustulama;
5. oblikovanje rezistentnog trabekularnog sistema nalik na mrežu s očicama nejednake veličine i obrubnim tkanjem različite debljine.

U spomenutoj trabekularnoj mreži postaju rupičasti otvori od periferije prema središnjem dijelu postepenim kidanjem i propadanjem pregrada sve veći dok konačno ne nastane centralna šupljina ispunjena bijelim krvnim tjelešcima. Kada spongiformna pustula postigne dovoljnu veličinu, postaje slobodnim okom vidljiva pustulozna eflorescencija. Za gredaste tvorbe smatramo da su nastale kao rezultat kompresije staničnih membrana i egzoplazmatskih masa, a možda i tonofibrila. Kao posebna osobina trabekularnih tvorevina je spomena vrijedna njihova relativno jaka i dugotrajna rezistencija prema razarajućem djelovanju proteolitičkih tvari.

Sl. br. 1 (koja potiče od primjera pustulozne psorijaze) i sl. br. 2 (koja potiče od Acrodermatitis continua Hallopeau) dobro prikazuju

prilike kakve nalazimo kod spongiformne pustule i čine shvatljivim razloge zbog kojih smo tu tvorbu, zamišljajući je trodimenzionalnom, kakva ona u istinu i jest, nazvali baš tim imenom. Uporediti je možemo sa spužvom koje su nejednako veliki šupljí prostori ispunjeni zncima pijeska. BLUM i BRALEZ kažu da je stanica zaposjednuta polinuklearnim leukocitima, kao da se radi o staničnom parazitu koji razara jezgru.

Nekoliko godina nakon našeg prvog opisa spongiformne pustule mogli smo prema mikrofotogramu u upravo citiranom članku BLUMA i BRALEZA ustanoviti da se spongiformna pustula pojavljuje i u Impetigo herpetiformis. Obrađujući pustuloznu psorijazu morali smo priznati (1951) da je i to oboljenje obilježeno spužvastim gnojnim mjehurićem.

Spongiformna pustula kao zasebna vrsta pustulacije danas je općenito prihvaćena (Barber, Champion, Duperrat, Gertler, Gougerot i Civatte, Hadida i Tirnsit, Heilesen i Hornbeck-Madsen, Ito, Kuroda i Kashima, Korting, Lapière, Laymon, Lausacker, Leigh, Lever, Midana, Neumann i Küta, Pinetti, Poiras Baptista, Rivelloni, Ruiter, Steigleder, Shelley i Kirschbaum, Schuppener, Schuppener i Koba, Streitmann, Schwank i Trapl, Tolman i Moschella, Trapl i Bednař i dr.). Gentele, Lodin i Odquist Niordson (1957) u svojoj radnji o herpetiformnom impetigu je izričekom ne spominju, ali reproduciraju sliku koja nedvojbeno prikazuje morfološke osobine spongiformne pustule.

Neki su autori mogli konstatirati prisustvo spongiformne pustule osim kod već spomenutih još i kod nekih drugih rijetkih kožnih promjena: LEVER kod gonoroične keratodermije i Reiterove bolesti (sindrom FIESSINGER-LEROY), POIARES BAPTISTA kod Danboltove Acrodermatitis enteropathica. U slučaju enteropatičkog akrodermatitisa, koji smo mogli histološki istražiti, nađena je samo jedva naznačena spongiformna pustula (PURETIĆ ST. i PURETIĆ B.). Možda bi trebalo tražiti razloge za to u starosti ekscidirane pustulozne eflorescencije (gl. kasnije).

Od onih koji u herpetiformnog impetiga izričito opisuju spongiformnu pustulu navodimo uz LEVERA još MIDANU (1942) i, osobito, radove LAPIÉREA, koji govori o »pustule spongiforme multiloculaire«.

Nalaze s našeg primjera Impetigo herpetiformis prikazat ćemo pomoću nekoliko mikrofotograma. O opće poznatim histološkim podacima, akantozí, proširenju krvnih i limfnih žilica i infiltratu u kutisu, u kojem učestvuju uz fibroblaste i limfocite osobito i redovito polinuklearni leukociti, nećemo raspravljati. Interesirat će nas prije svega način stvaranja pustula; na prisustvo prekomjernog broja eozinofilnih polinuklearnih stanica osvrnut ćemo se s nekoliko riječi.

Na sl. 3 vidimo četiri intraepidermalna gnojna mjehurića nalik na dobro punjene vreće, od kojih se tri manja protežu približno do u srednje predjele str. spinosuma, a najveći siže sve do u blizinu bazalnog sloja. Izgleda kao da su ona dva obimnija na svom donjem dijelu omeđena nekom stijenkom; kod nešto većeg povećanja to se još bolje opaža (sl. br. 4). Sadržaj mjehurića tvore u pretežnoj većini polinuklearni leukociti, među kojima ima i izvjestan broj eozinofila (sl. br. 5). Ma-

lene stanice s malo plazme i relativno velikom okruglom jezgrom, limfocite, nalazimo, kako to pokazuje slika br. 6, samo u malom broju.

Krov je pustule (sl. br. 3) uska traka rožanog sloja, dno i stijene mjehurića stvaraju u svojoj građi ponešto alterirane i defigurirane stanice spinoznog sloja i, kako smo već naveli, neku membranoznu tvorbu. Kod jačeg povećanja vidimo kako se membranoidno ograničenje pustule sastoji iz duljih i kraćih, stisnutih, gušće ili labavije iznad sebe paralelno poredanih, isprekidanih vlaknastih tvorevina različite debljine (sl. br. 7). Te se fibrilarne tvorbe uvijek, pa i metodom PAS (sl. br. 7), tingiraju u istom tonu kao trabekularna mreža spongiformne pustule.

Sl. br. 8 pokazuje drugi jedan dio reza sa sl. br. 3. Vidimo epidermalno subkornealno područje u koje su ušle mnogobrojne polinuklearne stanice; one se nalaze i izvan i unutar epidermalnih stanica, od kojih mnoge pokazuju znakove kolikvacije i piknotičke promjene na jezgrama. Osim toga, primjećujemo kako se iz izduženih i komprimiranih staničnih membrana na nekim mjestima stvorio mrežičasti splet. Nema sumnje da imamo pred sobom malu spongiformnu pustulu.

Istina je da katkad nalazimo u perifernim područjima seroznih i gnojnih mjehurića različitog porijekla promjene koje podsjećaju dijelom na retikularnu i, možda još češće, na balonastu degeneraciju. LAUSECKEROVA izjava da je spongiformna pustula zapravo neka vrsta mješavine između spomenutih dviju UNNINIH degeneracija epidermalnih stanica postaje tako donekle shvatljiva, ma da je ne bi mogli bez rezerve prihvatiti jer vodi računa samo o nekim, a ne o svim osobinama spongiformne pustule.

Na sl. br. 9, koja predstavlja detalj sa sl. br. 3, vrlo se lijepo razabire prisustvo, odnosno ulazjenje jednog ili nekoliko polinukleara – neki od njih su eozinofili – u unutrašnjost epidermalnih stanica; dakle, unice-lularnu pustulaciju.

Iz dobivenih nalaza razabiremo, prije svega, u histološkoj slici Impetigo herpetiformisa:

1. promjene koje treba nesumnjivo dijagnosticirati kao spužvaste pustule;
2. formacije koje pružaju sliku »običnih« gnojnih mjehurića kakve nalazimo npr. kod banalnih piodermija;
3. sadržaj obih vrsta pustuloznih efflorescencija stvaraju uz neutrofilne i eozinofilni leukociti.

Čini nam se da su izneseni nalazi prilično razbistrili pitanje mikroskopskih promjena kod herpetiformnog impetiga. Još jednom smo mogli utvrditi da se kod njega stvaraju spongiformne pustule, što ipak ne isključuje mogućnost postojanja »običnih« gnojnih mjehurića, koji su se načelno mogli pojaviti na dvojak način. Oni su, naime, mogli nastati a priori kao takvi ili su se mogli razviti iz spongiformnih pustula. U tome slučaju nisu ništa drugo nego završna, konačna faza spužvaste pustulacije. Kod spongiformne pustule koja već neko vrijeme postoji

i u kojoj su i stanične jezgre već nestale počinje i trabekularni sistem uza svu svoju rezistentnost propadati. Kada je taj proces potpuno završen, spužvasta je pustula, dakako, izgubila svoje karakteristične osobine te se, bar naoko, promijenila u pustulu običnog tipa. Ako je biopsija izvedena nakon već prilično dugog trajanja pustule, onda se može dogoditi da više ne nađemo ni traga spongiformnoj pustuli ili da naidemo još samo na jedva zamjetljive njezine ostatke.

Kako smo u našem primjeru našli istovremeno i običajnu sliku pustule i uz to na istom rezu spužvaste gnojne mjehuriće te se, osim toga, pokazalo da se pseudomembranozna tvorba oko »običnih« pustula sastoji iz ostataka trabekularne mreže, držimo da se može tvrditi da pustule kod herpetiformnog impetiga redovito nastaju spongiformno. MIDANA ne naglašava samo da pustule herpetiformnog impetiga upravo svojom spongiformnom strukturom (»sistema de trabecole«) dobivaju svoj karakteristični pečat nego ističe i to da je spongiformni način stvaranja pustule početni histološki simptom, što se dobro podudara s našim izlaganjima.

Prisutnost eozinofila u mikroskopskoj slici herpetiformnog impetiga ističu mnogi autori, među njima GANS i STEIGLEDER, LEVER, TRAPL i BEDNAŘ, ROST, LAPIÈRE to nije našao, a BEEK izjavljuje da je u korijumu naišao samo na mali broj eozinofila. ROST je osim neutrofilnih i eozinofilnih polinuklearnih leukocita opisao i eozinofilne okrugle stanice s jednom jezgrom. Taj se nalaz u literaturi jedva spominje. Trebalo bi ga provjeriti uzimajući u obzir i pseudoeozinofilne stanice kakve opisuje SALTYSKOW. I oni koji spominju prisutnost eozinofila jedva taj nalaz pobliže tumače te ga – s malim iznimkama (LEVER) – ne usporavaju s odgovarajućim nalazima u drugih dermatoza, koje valja u vezi s herpetiformnim impetigom diferencijalno-dijagnostički ocijeniti. Držimo da prisustvo eozinofilnih stanica u herpetiformnog impetiga ne bi trebalo mimoći ni u patogenetskom (usp. RIVELLONI) ni u sasvim morfološko-simptomatskom pogledu. Eozinofile u eksudativno infiltrativnim pojavama Acrodermatitis continua i u Psoriasis pustulosa gotovo ne nalazimo. I kod piodermijskih promjena nema prekomjernog broja eozinofilnih stanica. Prisutnost eozinofilnih leukocita u herpetiformnog impetiga smatramo histološkim diferencijalnodijagnostičkim putokazom, koji upućuje na mogućnost razdvajanja Hallopeauova akrodermatitisa i pustulozne psorijaze s jedne strane od herpetiformnog impetiga s druge strane.

ZAKLJUČAK

Histološka analiza primjera herpetiformnog impetiga dovela je do ovih zaključaka:

1. istovremeni nalaz spongiformne pustule i pustula običnog tipa na zadovoljavajući način rješava pitanje kontradiktornih nalaza o prisutnosti, odnosno odsutnosti spužvaste pustule u herpetiformnog impetiga;

2. pokazalo se da kod herpetiformnog impetiga nastaju pustule prividno »običnog« tipa iz spongiformnih pustula i da se kod toga radi o njihovoj završnoj fazi;

3. prisustvo eozinofilnih polinuklearnih stanica u herpetiformnog impetiga treba smatrati značajnim histološkim simptomom, koji, jer ga nema ni u pustulozne psorijaze ni u Hallopeauova akrodermatitisa, sa svoje strane upućuje na promatranje herpetiformnog impetiga kao samostalnog patološkog entiteta.

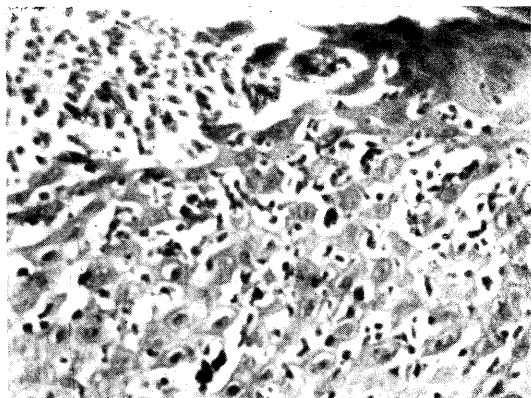
LITERATURA

- Allen, C.: *The Skin. A clinicopathologic treatise*. St. Louis, Mosby Co. 1954. S. 68.
 Barber, H. W.: *Transact. St. John's Hosp. Dermat. Soc.* 32, 5, 1953. Cit. Kogoj (1937).
 Beek, C. H.: *Dermatologica* 102, 145, 1951.
 Bernhardt, R.: *Arch. f. Dermat.* 147, 190, 1936.
 Borzecki, E.: *Arch. f. Dermat.* 77, 403, 1905.
 Blum i Bralez: *Cit. Kogoj* (1938).
 Breske: *Derm. Wschr.* 143, 115, 1961.
 Brill: *Cit. Degos*.
 Burckhardt, W.: *Atlas und Praktikum der Dermatologie und Venerologie* 7. Aufl. Urban u. Schwarzenberg, München-Berlin. 1960.
 Baer, R. L. i H. Witten: *Yearbook of Dermat. a. Syph.* 1957/58, 52.
 Campanella, P.: *Ann. ital. Derm. Sif.* 13, 329, 1958.
 Carrié, C.: *Derm. Wschr.* 132, 715, 1953.
 Champion, R. H.: *Brit. J. Dermat.* 91, 384, 1959.
 Cornel, M.: *Giorn. ital. Derm. e Sif.* 77, 577, 1936.
 Danbolt, N.: *Acta dermat.-vener.* 18, 150, 1937. – Cit. Deperrat.
 Degos, R.: *Dermatologie*. Flammarion, Paris, 1953.
 Duperrat, B.: *Précis de Dermatologie*. Masson Cie, Paris, 1959.
 Engfeldt, B. i H. Gentile: *Acta dermat.-vener.* 30, 50, 1957.
 Földvary, F.: *Derm. Wschr.* 102, 322, 1936.
 Friboës, W.: *Grundriss der Histopathologie der Hautkrankheiten*. Leipzig. W. Vogel. 1921.
 Friedmann, M.: *Arch. f. Dermat.* 165, 457, 1932.
 Frühwald, R.: *Derm. Wschr.* 102, 322, 1936.
 Gans, O.: u. Gans u. Steigleder.
 Gans, O. i G. K. Steigleder: *Histologie der Hautkrankheiten*, I Bd. 2. Aufl. Springer-Verlag, Berlin-Göttingen-Heidelberg. 1955.
 Gentile, H., A. Lodin i A. M. Odquist-Niordson: *Acta dermat.-vener.* 37, 387, 1957.
 Gertler, W.: *Sächs. Ges. Dermat.* 18. III 1961. *Ref. Derm. Wschr.* 144, 1383, 1961.
 Golé i Massias: cit. Duperrat.
 Gotttron, H.: *Dtsch. med. Wschr.* 1947, 529.
 Gougerot, H. i A. Civatte: *Bull. Soc. franç. Dermat. et Syph. (Paris)* 1939, 1488.
 Granelli, U.: *Minerva dermat.* 1956, 120.
 Hadida, E. i E. Timsit: *Bull. Soc. franç. Dermat. et Syph. (Paris)* 1956, 30 i 1961, 147.
 Helesen, B. i R. Hornbeck-Madsen: *Ugerskr. Laeger* 113, 1473, 1951. *Ref. Zbl. Haut- u. Geschlechtskr.* 81, 191, 1952.
 Herzberg, J.: u. Gotttron u. Schönfeld, *Dermat. u. Vener.* II/1, G. Thieme, Stuttgart 1958. – Cit. Burckhardt.
 Ingram, J. T.: *Arch. of Dermat.* 77, 314, 1958. – *Hautarzt* 1961, 318.
 Ito, K. Kuroda i Kashima: *Bull. Pharm. Res. Inst.* 1960, 28.
 Keining, E. i Jung-Grimm: prema zabilješci.
 Kyrle, J.: *Vorlesungen über Histo-Biologie der menschlichen Haut und ihrer Erkrankungen*. 2. Bd. J. Springer, Wien-Berlin 1927.

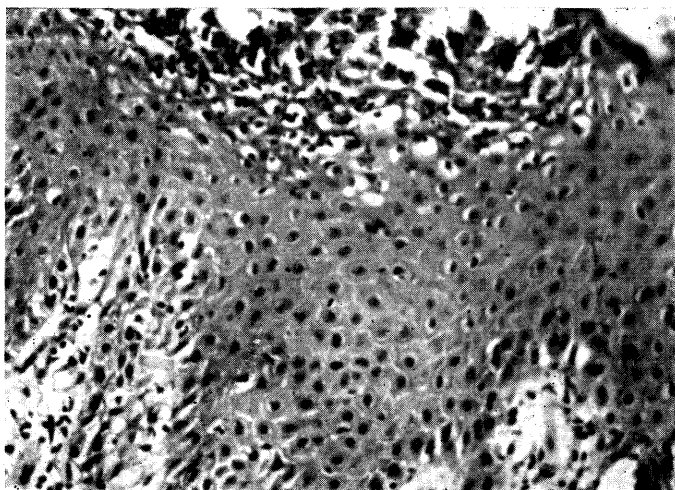
- Koch, Fr.: Hautarzt 1952, 165.
- Kogoj, Fr.: Acta dermat.-vener. 8, 1, 1927. – Dermat. Zt. 75, 252, 1937. – Derm. Wschr. 108, 1485, 1938. – Arch. f. Dermat. 193, 417, 1951.
- Korting, G. W.: Arch. klin. u. exp. Dermat. 210, 220, 1960.
- Lapière, S.: Arch. belg. Dermat. 14, 146, 1958, i 15, 7, 1959. – Minerva dermat. 1959, 270 – Ann. Dermat. et Syph. 88, 481, 1961.
- Lapière, S., H. van Runkelen i Dussart: Arch. belg. Dermat. et Syph. 1939, 3.
- Lausecker, H.: Hautarzt, 1956, 23.
- Laymon, E. W.: Urol. a. Cut. Rev. 38, 311, 1934.
- Leonhardi, G.: Cit. Möslin-Dissk. kod Rohde.
- Leonhardi, G. i L. Michel: Arch. klin. u. exp. Dermat. 207, 251, 1958.
- Lepercq i Cournot: Bull. Soc. franç. Dermat. (Paris) 56, 241, 1949.
- Lever, W. F.: Arch. of Dermat. 49, 273, 1944. – Pismo saopćenje. – Histopathologie der Haut. G. Fischer. Stuttgart. 1958.
- Leigheb, V.: Giorn. ital. Dermat. 84, 569, 1943.
- Lutz, W.: Ver. Südwtdtschr. Dermat. Freiburg 24/25. IV 1926. Ref. Zbl. Haut- u. Geschlechtskr. 20, 542, 1926.
- Midana, A.: Giorn. ital. Dermat. 1942, fasc. V (Separat. otisak).
- Möslin, P.: Arch. klin. u. exp. Dermat. 20, 410, 1959.
- Neumann, E. i A. Kúta: Thomayerova sbirka 391, 1959.
- Pinetti, P.: Giorn. ital. Dermat. 77, 713, 1956.
- Poires Baptista, M. A.: Bull. Soc. franç. Dermat. Syph. (Paris) 1959, 104.
- Puretić, St. i B. Puretić: Jug. Pedijatrija 4, 265, 1961.
- Ramel, E.: Derm. Wschr. 102, 322, 1936.
- Riecke, E.: u J. Jadassohn, Hdb. Haut- u. Geschlechtskr. Bd. VII/2. J. Springer 1931. – Derm. Wschr. 102, 322, 1936.
- Rivelloni, G.: Arch. ital. Chir. 1938. Scritti med. in onore Mario Donati. (Separatni otisak).
- Rost, G.: Arch. f. Dermat. 131, 538, 1922.
- Ruiter, M.: Ann. Dermat. et Syph. 1953, 230.
- Saltykow, S.: Opća patološka morfologija. Nakl. odj. hrv. drž. tisk. Zagreb. 1942.
- Sauer, G. C. i B. J. Cehar: Arch. of Dermat. 83, 119, 1961.
- Schardorn, E.: Arch. f. Dermat. 132, 108, 1921.
- Schouwen, M. van: Neder. Tijdschr. Geneesk. 1953, 79. Ref. Zbl. Haut- und Geschlechtskr. 85, 325, 1953.
- Schuppener, H. J.: Derm. Wschr. 138, 841, 1958, i 140, 132, 1959. – Arch. klin. u. exp. Dermat. 209, 600, 1960. – Dissk. kod Breke.
- Schuppener, H. J. i Koba: Derm. Wschr. 136, 953, 1957.
- Schwank, R. i J. Trapl: Derm. Wschr. 142, 846, 1960.
- Shelley, W. B. i J. O. Kirschbaum: Arch. of Dermat. 84, 73, 1961.
- Soltermann, N.: Dermatologica 116, 313, 1958.
- Steigleder, G. K.: u Gottron i Schönfeld, Dermat. u. Vener. I/1. G. Thieme – Stuttgart. 1961.
- Streitmann, B.: Zt. Haut u. Geschlechtskr. 19, 65, 1955.
- Thyresson, W.: Acta dermat.-vener. 28, 507, 1948.
- Tolman, M. M. i S. L. Moschella: Arch. of Dermat. 81, 400, 1960.
- Touraine, A. i H. Bour: Bull. Soc. franç. Dermat. Syph. (Paris) 1938, 230.
- Trapl, J. i B. Bednař: Histopathologie kožních chorob. Státní zdrav. naklad. Praha. 1957.
- Trýb, A.: Arch. f. Dermat. 137, 401, 1921.
- Unna, P. G.: Die Histologie der Hautkrankheiten. Berlin. 1894.
- Wolfram, St.: Hautarzt 1961, 170.
- Zumbusch, L. v.: Arch. f. Dermat. 49, 335, 1910, i 137, 117, 1921.

Iz Klinike za kožne i spolne bolesti
Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu.
Predstojnik: akademik prof. dr Fr. Kogoj

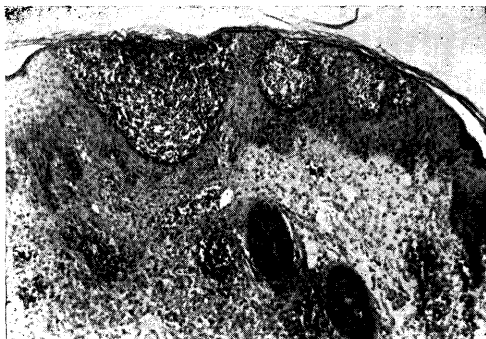
Primljeno na sjednici Odjela za medicinske nauke 3. I 1962.



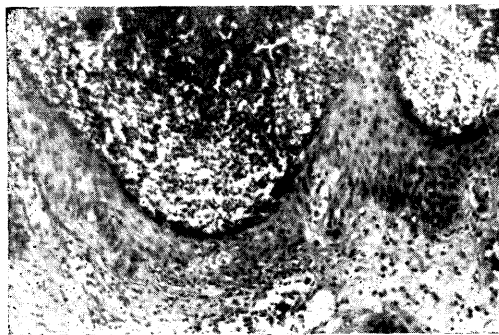
Sl. br. 1 – ACRODERMATITIS CONTINUA HALLOPEAU
 Spongiformna pustula. Imigracija leukocita u epidermis.



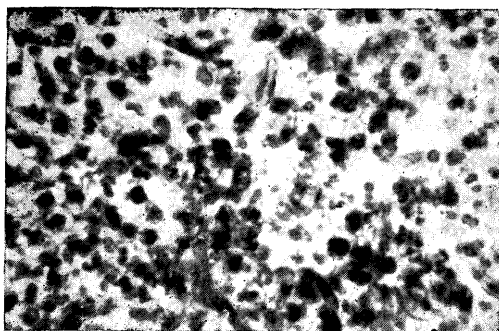
Sl. br. 2 – PSORIASIS PUSTULOSA
 Spongiformna pustula lokalizirana subkornealno. Leukocitarna invazija epidermalnih stauica. Jasna mrežasta struktura.



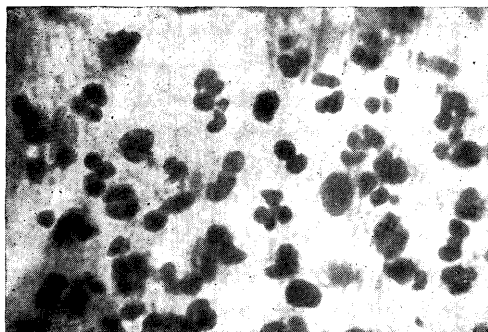
Sl. br. 3 – IMPETIGO HERPETIFORMIS
 Četiri pustule različite veličine s gustim staničnim sadržajem. Veće kao da su dijelom omeđene membranom.



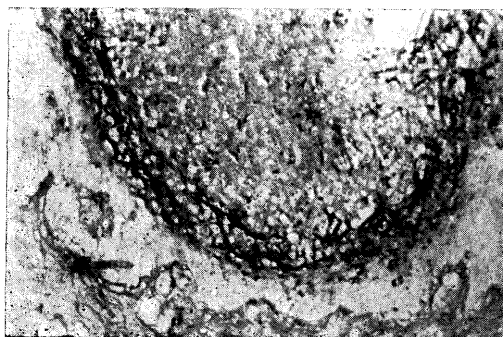
Sl. br. 4 – IMPETIGO HERPETIFORMIS
 Jače povećanje. Detalj sa sl. br. 3. Granična membranozna tvorba u donjem dijelu pustula; drugdje neposredan kontakt sadržaja pustule sa stanicama epidermisa u okolini.



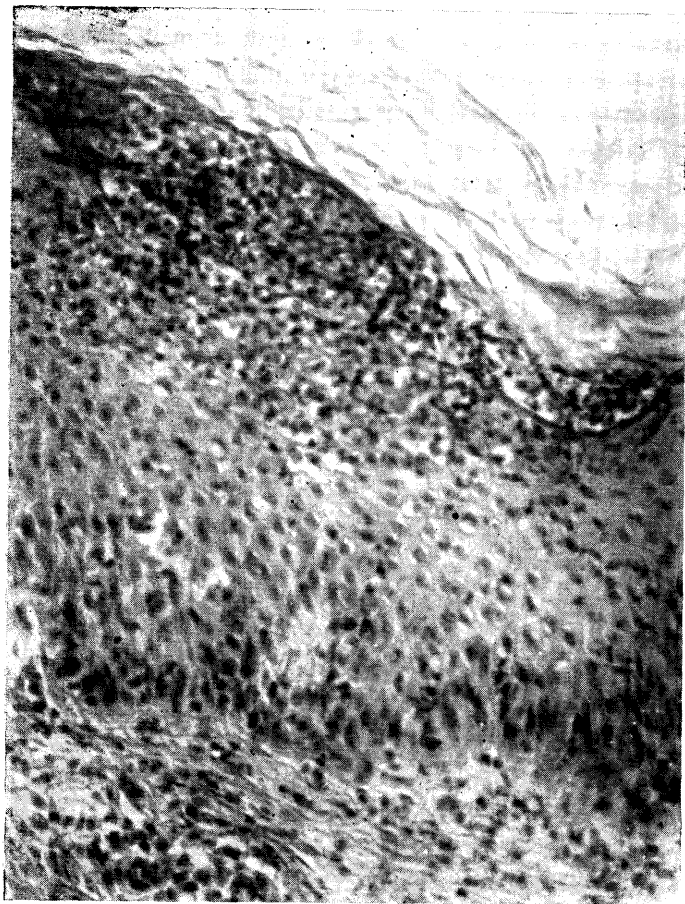
Sl. br. 5 - IMPETIGO
HERPETIFORMIS
Sadržaj pustule. Uz polinuklearne neutrofilne i
eozinofilni leukociti.



Sl. br. 6 - IMPETIGO
HERPETIFORMIS
Jače povećanje. Sadržaj
pustule. Uz polinuklearne
ima i limfocita.

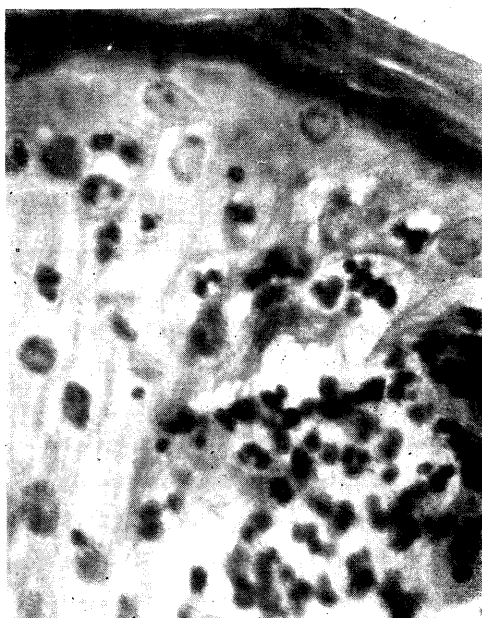


Sl. br. 7 - IMPETIGO
HERPETIFORMIS
Jače povećanje. Ograniče-
nje pustule prema epider-
misu na predjelu okrenu-
tom prema str. basale.
Membranozna tvorba se
prezentira kao kraći ili
dulji paralelno iznad sebe
poredani vlaknasti snopići
različite debljine.



Sl. br. 8 - IMPETIGO HERPETIFORMIS

Mala spongiformna pustula. Imigrirani leukociti. Kolikvirane epidermalne stanice s piknotičkim jezgroma. Dobro se razabire stvaranje trabekularne mreže.



Sl. br. 9 – IMPETIGO HERPETIFORMIS
 Veće povećanje. Detalj sa sl. br. 3. Unicelularne pustule.
 U epidermalne stanice je ušao jedan ili više polinuklearnih
 leukocita.

N. GRČEVIĆ

O »ASTROCITOMIMA MALOGA MOZGA«

(*Glioma piloides cerebelli*)

UVOD

Činjenica da pacijent sa astrocitomom maloga mozga ima mnogo više nade da preživi od onoga sa astrocitomom u velikom mozgu poznata je od prvih dana moderne neurokirurgije. Također je već odavno poznato da se astroцитomi u malome mozgu javljaju uglavnom u djece i mladih osoba, dok je pojava cerebralnih astrocitoma najčešća u četvrtoj i petoj dekadi života. Isto se tako zna da cerebelarni astroцитomi vrlo često stvaraju cistične šupljine, dok je ta pojava u astrocitoma velikoga mozga neusporedivo rjeđa.

Usprkos tim poznatim činjenicama koje su učinile cerebelarne astroцитome jednom klinički zasebном grupom postoji malo sistematskih patološko-histoloških studija tih tumora, i, među neuropatolozima, a radi toga i među kliničarima, još uvijek vlada neslaganje u tome da li ih treba klasificirati među astroцитome, ili da ih treba odvojiti kao zasebnu grupu.

Predmet ovoga rada je rasprava o problemima patologije, klasifikacije i biologije tzv. cerebelarnih astroцитoma, a na bazi sistematskog studija 67 slučajeva iz materijala Patološkog i Neurokirurškog odjela Univerziteta u Manchesteru.¹

HISTORIЈAT I PREGLED LITERATURE

Prvi opis makroskopske i mikroskopske slike tzv. astroцитoma maloga mozga (CA) dao je još HILDEBRANDT (1908), objavljujući slučaj jedne 11-godišnje djevojčice koja je umrla pod kliničkom slikom tu-

¹ Veći dio studija i pripreme ovoga rada učinjen je za vrijeme boravka autora u Odjelu za patologiju Univerziteta u Manchesteru (1955-1956. g.), a dio rezultata objavljen je kao komunikacija na I internacionalnom kongresu neuroloških nauka u Bruxellesu 1957. g.

mora stražnje lubanjske jame. Pri obdukciji je nađen veliki cistični tumor desne hemisfere maloga mozga, koji je izgledao kao da je okružen vezivnom čahuricom i prirastao uz piju. Histološki je bio građen od vretenastih stanica sa dva ili više polarnih produljaka, koji su na mnogo mjesta u tumoru pokazivali čudna odebljanja. Tumorsko je tkivo, prema Hildebrandtovu opisu, bilo mjestimice gusto, a mjestimice sasama rahlo i mrežasto, prožeto sitnim cističnim šupljinicama. »Čahura« je bila građena od fibroznog veziva, a okolno tkivo maloga mozga pokazivalo je atrofične promjene. Hildebrandt je taj tumor nazvao »fuzocelularnim gliomom sa vezivnom inkapsulacijom« (spindelzelliges Gliom mit bindegewebiger Umhüllung). To je ostao samo jedan kazuistički prikaz, no, iako Hildebrandtovi zaključci nisu bili tačni, njegov je histološki opis neobično precizan i obuhvatio je gotovo sve glavne karakteristike tog tipa tumora koje su mnogim kasnijim autorima izbjegle oku.

U gotovo isto doba javljaju se još tri, ali mnogo manje detaljna opisa sličnih tumora (KRAUSE 1908, LANDAU 1910 i FABRITIUS 1911 g.).

Naziv »astrocytoma« za tumore građene od astroglije uveli su CUSHING i BAILEY (1926) svojom poznatom »histogenetskom klasifikacijom« glioma. U njihovu su se materijalu astrocitomi javljali gotovo na svim mjestima centralnog živčanog sistema, no najčešće u hemisferama velikog mozga i u malome mozgu. Tako su i tumori maloga mozga, koje su opisali i raznim imenima nazvali HILDEBRANDT, KRAUSE, LANDAU i FABRITIUS, ušli u grupu astrocitoma. Iako CUSHING i BAILEY nisu primijetili razlika u histološkoj slici između cerebralnih i cerebelarnih astrocitoma, dijeleći ih sve samo na fibrilarne i protoplazmatske, oni su prvi opazili zanimljivu činjenicu da se astrocitomi maloga mozga javljaju pretežno u djece i mladih ljudi, za razliku od onih u velikom mozgu. Kliničke razlike između tih dviju grupa posebno je istakao CUSHING (1931. i 1932) opisujući svoja iskustva sa cerebelarnim astrocitomima. Osim ranog doba javljanja CUSHING zapaža da su oni znatno benigniji od cerebralnih astrocitoma, da su često cistični i najčešće smješteni u medijalnoj liniji, a to ga upućuje na pretpostavku da u nastajanju tih tumora igra ulogu embrionalno poremećenje. I BAILEY se kasnije osvrće na te razlike (1933, 1948, sa BUCHANANOM i BUCYEM 1939), ali ne zalazi u histološku analizu i eventualnu korekciju klasifikacije, nazivajući konzekventno cerebelarnu grupu i dalje astrocitomima. CUSHING i BAILEY, međutim, uvode u svojoj klasifikaciji i naziv »spongioblastoma polare« za grupu glioma sporoga rasta, koji se u pravilu javljaju također u mladih ljudi i djece i to u moždanom stablu, a i u malome mozgu, a građeni su od vretenastih »polarnih« glijinih stanica. Te biološke sličnosti između »spongioblastoma« i »cerebelarnih astrocitoma« ne navode, međutim, CUSHING i BAILEY na pomisao da bi ih trebalo možda i zajedno klasificirati, te izvršiti detaljnu histološku komparaciju tih dviju grupa tumora.

U problem histološke grupe »tzv. cerebelarnih astrocitoma« (CA) kao grupe prvi je temeljito zašao BERGSTRAND (1932). On je ustanovio

da većina stanica u tim tumorima nisu astrociti, već vretenaste uni- i bipolarne glijine stanice, koje su ga podsjećale na embrionalnu gliju. Neke od tih stanica su izgledale kao spongioblasti, a neke kao oligodendroglija stanice tipa 2 i 3 (HORTEGA). Zbog toga BERGSTRAND smatra da se radi o disontogenetskom tumoru i uvodi naziv »gliocytoma embrionale«, osvrćući se i na biološke karakteristike te grupe tumora koje je istakao CUSHING (medijalna linija i javljanje u djece). Pet godina kasnije, u svojoj drugoj radnji o istoj problematici, BERGSTRAND razrađuje tu ideju dalje, opisujući još detaljnije histološku sliku. Ovaj put opaža u tumorskom tkivu i »hijalina tijela« raznih oblika, koja smatra malformiranim mijeliniziranim živčanim vlaknima, kao i velike nepravilnosti u vaskularizaciji tumorskog tkiva, tj. pojavu angioma sličnih konvoluta žila. Zanimljivom opisu promjena u okolini tumora BERGSTRAND dodaje i opis tkiva tumora u mekim opnama, koji smatra heterotopnim, a u njemu nailazi na stanice i vlakna koja interpretira kao živčane elemente. Na temelju svega toga zaključuje da se vjerojatno uopće ne radi o pravom tumoru, već o poremećaju razvoja, a svoj prijašnji naziv mijenja u »glioneuroblastoma«.

ELVIDGE, PENFIELD i CONE (1935) klasificiraju CA u grupu »pilocitičkih astrocitoma«. Međutim, pored 14 slučajeva takvih pilocitičkih astrocitoma u malome mozgu (slične astrocitome nalaze i na drugim mjestima CNS-a) oni imaju u svome materijalu i 5 cerebelarnih spongioblastoma. Razlika između ta dva tipa tumora je, prema ELVIDGEU i sur., u tome što sa polova »pilocitičkih astrocita« izlazi više poput vlasti unduliranih vlakana, dok »spongioblasti« imaju na polovima samo po jedan citoplazmatski produljak.

Iste godine LOISEL prikazuje 30 slučajeva CA, potvrđujući Cushingova zapažanja o biološkim razlikama između njih i cerebralnih astrocitoma, no ništa ne govori o bilo kakvim histološkim razlikama. GAGEL (1938) primjećuje neke histološke razlike, no ipak ih svrstava u istu grupu. Isto čine i ALPERS i ROWE (1937).

BUCY i GUSTAFSON (1939) opširno diskutiraju o problemu CA i donose neke nove elemente. Na bazi studija 25 slučajeva oni zaključuju da postoje bitne razlike u ponašanju CA i cerebralnih astrocitoma. U opisivanju histološke slike izgleda da težište usmjeruju na pobijanje Bergstrandove koncepcije o embrionalnom karakteru tumorskog tkiva, tvrdeći da su sastavni elementi tih tumora »astrociti u najčišćoj kulturi«. Posebnoj kritici izvirgavaju Bergstrandovo tumačenje promjena u okolini tumora te dokazuju da se radi o regresivnim i proliferativnim promjenama tkiva susjednih folija, koje su nastale zbog pritiska, a nikako nisu odraz nekog embrionalnog poremećaja. »Heterotopno tumorsko tkivo« u mekim opnama (BERGSTRAND) oni objašnjavaju kao infiltraciju tumora u meke opne i u njemu ne nalaze nikakvih »živčanih« elemenata. BUCY i GUSTAFSON također primjećuju čestu pojavu »hijalinih tijela«, no oni ih ne smatraju »malformiranim mijelinizira-

nim živčanim vlaknima«, već posebnom vrstom degeneracije glijinih vlakana koju je opisao ROSENTHAL, kasnije prozvanom »Rosenthalova vlakna«.

1940 g. objavljuje ZÜLCH svoju raspravu o »tzv. astrocitomima maloga mozga«, u kojoj zauzima srednju liniju između BERGSTRANDA i BUCY-GUSTAFSONA, iznoseći na temelju velikog materijala nove dokaze o karakterističnoj histološkoj slici tih tumora. On, kao i BERGSTRAND, nalazi da su glavni sastavni elemenat tih tumora vretenasti polarni elementi slični spongioblastima i oligodendroglijinim stanicama tipa 2 i 3. Uspoređujući CA sa tumorima optičke hijazme, dna treće komore i moždanog stabla, koje BAILEY nazivlje »spongioblastoma polare«, ZÜLCH nalazi između njih velike histološke i biološke sličnosti. Među ostalim, u svim tim tumorima on vrlo često nalazi Rosenthalova vlakna, što također smatra dokazom njihove srodnosti. Na temelju tih zajedničkih karakteristika Zülch zaključuje da CA treba izdvojiti iz grupe astrocitoma i klasificirati ih kao spongioblastome. To konačno zaokružuje u svojoj monografiji o tumorima mozga (1952) i poglavlju o tumorima mozga u Hdb. für Neurochirurgie (1956).

Iste godine kad je izašla prva Zülchova radnja o CA (1940) i SCHERRER ističe da »postoje striktno razlike između CA i cerebralnih astrocitoma«, ali da ih »histogenetski« ipak treba smatrati astrocitomima.

D. RUSSELL (1950), priklanjajući se inače, kao i u svojim ranijim radovima, uglavnom klasifikaciji po ELVIDGE, PENFIELD i CONEU, ubraja cerebelarne astrocitome u grupu pilocitičkih astrocitoma, među koje ona ubraja i sve »spongioblastome« Baileyevog tipa. Naziv »spongioblastoma« D. Russell daje jednoj drugoj grupi malignijih i nezrelih tumora.²

RINGERTZ i NORDENSTAM (1951) na svome velikom materijalu dolaze do zaključaka sličnih Zülchovim i slažu se s promjenom imena CA u »spongioblastoma«, a istu koncepciju prihvaća i HENSCHKE (1954), koji, međutim, napominje da naziv »spongioblastoma« nije sretan, jer se očito radi o zrelijim glijinim stanicama, sličnima subependimalnoj gliji, što je, uostalom, i Zülch sugerirao.

MABON, SVIEN, ADSON i KERNOHAN (1950) pokušavaju obraditi CA pomoću KERNOHANOVE (KERNOHAN i ADSON 1949) metode gradiranja glioma. Potvrđujući značajne karakteristike CA u kliničkom smislu, oni u duhu svoje klasifikacije zaključuju da su to astrocitomi uglavnom I stupnja i ne ulaze detaljno u njihovu cito-histološku strukturu. KERNOHAN i SAYRE (1952) ponovno zastupaju isto mišljenje i opet ističu kliničke razlike.

MARTINEZ i BUDINIC (1955), te SCHARENBERG i JONES (1957) upotrebom metoda impregnacije srebrnim karbonatom dolaze nezavisno do ideje da CA nastaje od tzv. Fañaninih stanica kore maloga mozga.

² U svojoj monografiji (*Russell-Rubinstein* 1959), koja je izašla nakon završetka ovog rada i objavljivanja preliminarne rezultata (I intern. kongres neuroloških nauka, Bruxelles 1957), D. Russell donekle mijenja svoju koncepciju o CA, ali ih i dalje ubraja u astrocitome.

Sumirajući pregled literature, može se zaključiti da je ideja o izlučivanju CA iz grupe astrocitoma prihvaćena uglavnom od evropskih kontinentalnih autora, gdje je ona, uostalom, i nikla, dok je manje pri-
staša našla u anglo-američkoj grupi.

VLASTITI MATERIJAL I METODE

Radi proučavanja problema CA obrađeno je 78 slučajeva glioma maloga mozga prvotno klasificiranih kao »astrocitoma« u materijalu Neurokirurškog i Patološkog odjela Sveučilišta u Manchesteru. Materijal je odabiran po redu kako je bio uveden u protokole spomenutih odjela i nikakve druge metode selekcije nisu bile upotrijebljene, kako bi statistički podaci bili što mjerodavniji.

Materijal je većim dijelom bio dobiven sa operacija na Neurokirurškom odjelu, no u mnogo slučajeva mi je bio na raspolaganju i obdukcijski materijal. Kako je u priličnom broju slučajeva bilo na istom pacijentu u toku nekoliko godina ili mjeseci izvršeno više operativnih zahvata, mogao se istoj analizi podvrgnuti sav taj materijal i tako promatrati ponašanje tumora u jednom ili više recidiva i usporediti ga s nalazom kod prvih operacija. Gotovo u svim slučajevima bio je pregledan materijal s više mjesta u jednom tumoru, a u velikoj većini slučajeva bilo je dovoljno materijala da se analizi podvrgne i susjedno tkivo maloga mozga. U nekoliko slučajeva bio je u cijelosti rezan čitav tumor sa okolinom.

Materijal svih slučajeva bio je histološki studiran nakon fiksacije u 10% formalinu, nakon čega je u više slučajeva bio rezan smrzavanjem i obrađen metalitičkim metodama impregnacije po Hortegi. Sav je materijal, nadalje, bio uklopljen u parafin i bojadisan hematoksilinom-eozinom, a mnogi rezovi bili su bojadisani van Giesonovom metodom. U mnogo je slučajeva bila upotrebljena i metoda Malloryja i Massona, te Perdraua, kao i bojadisanje toluidinskim plavilom i Heidenheinovim hematoksilinom.

Klinički podaci dobiveni su iz povijesti bolesti Neurokirurškog odjela Univerziteta u Manchesteru, a za dobivanje tačnih podataka o postoperativnom toku i dužini života poslije izvršenih operacija bila je kod 65 slučajeva CA provedena posebna anketa do dana završavanja prikupljanja svih podataka za ovaj rad.

Histološkom analizom svih 78 slučajeva ponajprije sam izdvojio 67 s karakterističnom slikom CA i na daljem studiju tih baziran je ovaj rad. Od preostalih 11 slučajeva 6 su histološki bili tipični astrocitomi fibrilarnog tipa, 1 je bio glioblastom, 1 je bio spongioneuroblastom, 2 su uz neke opće karakteristike CA pokazivala histološki znakove diferencijacije, a jedan slučaj nisam mogao klasificirati ni u jednu od klasičnih grupa glioma.

1. *Makroskopski izgled CA*

Tumori iz našeg materijala bili su razne veličine, ponekad i do veličine jajeta, a u nekoliko slučajeva bio je tumorom infiltriran gotovo čitav mali mozak. Čini se da anatomska građa maloga mozga i relativno mala količina njegova parenhima, uz veliku dubinu sulkusa, uvjetuje da tumor svojim rastom dosta brzo dopre ili do vanjske površine maloga mozga (u dnu sulkusa) ili do endodima IV komore. Zbog prvoga vide se u većini slučajeva na površini maloga mozga promjene, koje su sasvim karakteristične za tu vrstu tumora, a širenje prema četvrtoj komori često ima za posljedicu smanjenje njena volumena, a ponekad i potpuno ispunjavanje komore tumorom. U takvim se slučajevima događa da se tumor u obliku jezika može probijati kroz foramen Magendii u cisternu cerebello-medullaris. Kako će se vidjeti iz histološkog opisa, promjene koje tumor stvara na površini maloga mozga sastoje se od reaktivnih pojava sa strane tkiva maloga mozga, ili infiltracije kore i susjednih mekih opna samim tumorskim tkivom. U prvom se slučaju promjene očituju u nestajanju finog crteža folija i sulkusa na dotičnom mjestu kore maloga mozga, koja dobiva žućkastu boju, pa to mjesto može izgledati i kao neki kortikalni ožiljak. U slučaju tumorske infiltracije površine prije svega upada u oči da je crtež kore sasvim nestao, a pija i arahnoida su na tome mjestu zadebljale i čine bjelkastu čvrstu sraslu membranu. Ta membrana ponekad izgleda kao zgusnuti preliv od šećera (Zuckerguss). Karakteristično za CA je što je takva tumorska »membrana« uvijek vezana samo uz mjesto gdje je tumor prodro na površinu i širi se samo u najbližu okolinu prekrivajući susjedne folije, ali ne urasta odozgo u njih (za razliku od meduloblastoma, koji se duž mekih opna može proširiti po čitavom CNS-u). Upravo ta karakteristika CA dovela je do mišljenja da su oni oštro ograničeni, ili čak inkapsulirani (HILDEBRANDT). Ako se, naime, meningealni tumorski infiltrat pokuša ljuštiti s periferije i pogodi se »pravi sloj«, ubrzo ćemo naići na sulkus koji ograničuje tumorom infiltrirani folijum kore maloga mozga od prvog neinfiltiranog folija. Ljušteći ta dva folija jedan od drugoga ući ćemo u dubinu i tada naići na mjesto gdje tumor nije više tako dobro ograničen od okoline, a to je redovita pojava u dubini, kako će se vidjeti iz analize naših histoloških nalaza. Pri urastanju tumora u IV komoru na njenu se zidu izbočuje kvrgasta tumorska masa glatke površine, čija se granica prema zdravom tkivu ne da lako prikazati, a kad tumor ispuni čitavu komoru, ponekad se vidi da se infiltracija nastavi u njeno dno, u pons, pa se može steći dojam kao da tumor izrasta iz ponsa. Lateralno smješteni CA često urastaju u srednje cerebelarne pedunkule (brachia pontis), pa se i tako mogu širiti u pons, što je, sudeći po našem materijalu, češće slučaj nego što se obično misli, a ta pojava svakako još više umanjuje šanse da se tumor »izljušti iz ležišta«. Kod medijalnog smještaja tumora može se desiti da se on širi

prema gore, u velum medullare anterius (tzv. *visoki vermis-tumori*), pa čak i u gornje cerebelarne pedunkule (brachia conjunctiva), što je bio slučaj kod dva tumora iz ove serije.

Tumor na prerezu nije svuda iste konzistencije, a ni boja nije podjednaka. Dobar dio tumora može biti sasvim rahla, gotovo sluzave konzistencije, dok je tkivo na drugom mjestu, naročito na periferiji, elastično, pa i čvrsto. Rahla mjesta su obično svijetloružičaste boje, dok čvrsta elastična mjesta često imaju blijedožućkasti ton. Nerijetko u tim čvršćim dijelovima nailazimo na tamnije crvena mjesta, koja jako krvare, pa može makroskopski doći do zamjene sa hemaugiolblastomom. To se pogotovo može desiti kod cističnih CA, kod kojih je tumor ponekad reduciran samo na mali »muralni nodulus«, a taj zna biti jako vaskularan, poput Lindauovog tumora. (Sluzavost tkiva CA često pravi poteškoću kod intraoperacione biopsije smrzavanjem, jer se rezovi lijepe, pa u takvim slučajevima radimo kombiniranu histo-citološku biopsiju.)

2. Lokalizacija

O lokalizaciji tumora je teško egzaktno govoriti bez potpunog patološko-anatomskog nalaza, tj. obdukcije. Svi veći radovi o CA bili su bazirani pretežno na operacionom materijalu, a slično je i u našem slučaju. Međutim, opširni operacioni protokoli koje sam imao na raspolaganju pružili su mogućnost dobre orijentacije i analize, jer je pri sastavljanju tih protokola lokalizaciji tumora bila uvijek posvećena posebna pažnja zbog interesa dotične škole (Prof. G. JEFFERSON) za tumore stražnje jame. Osim toga, mnogi su naši slučajevi bili operirani dva ili više puta, pa je bilo moguće steći još točniji dojam o lokalizaciji i smjeru širenja tumora. Ali, ja ću se ipak u interpretaciji nalaza ograničiti samo na grublju diferencijaciju između tumora koji su bili smješteni medijalno, onih koji su osim vermisa zahvaćali i dio hemisfere i, konačno, čistih hemisferalnih tumora.

Tabela I

Lokalizacija	Vermis	Vermis i desna hemisfera	Vermis i lijeva hemisfera	Vermis i obje hemisfere	Desna hemisfera	Lijeva hemisfera
Broj slučajeva . .	20 29,7%	14 20,8%	12 18,0%	8 12,0%	4 6,0%	9 13,5%
			50,7%			19,6%

Kako se iz tabele o lokalizaciji naših slučajeva vidi, vermis je bio najčešća, a desna hemisfera najrjeđa. Ako se tabela sažme da bi se ustanovila razlika između čestoće javljanja tumora u samom vermisu, vermisu i hemisferama i u samim hemisferama, vidi se da je u preko

polovine slučajeva tumor zahvaćao i vermis i jednu ili obje hemisfere (50,7%); po čestoci slijedi vermis (29,7%), a u najmanjem broju slučajeva tumor je bio lokaliziran samo u hemisferi, bez zahvaćanja vermisa (19,6%). Ako materijal podijelimo samo u dvije grupe, tj. na onu u kojoj je tumorom bio zahvaćen vermis i onu u kojoj nije, vidjet ćemo da je prva neusporedivo veća (54 slučajeva – 80,4%) od druge (13 slučajeva – 19,6%).

CUSHINGOVO mišljenje da su CA uglavnom tumori medijalne linije (vermisa) bilo je u drugim radovima više ili manje potvrđeno. Tako ih BERGSTRAND spominje »uz medijalnu liniju blizu krova IV komore, a BUCY i GUSTAFSON od ukupno 25 CA nalaze 5 u vermisu, 11 u hemisferama, a 9 su »bili uz medijalnu liniju i izgledalo je kao da izlaze iz vermisa«. ELVIDGE i SUR. nalaze, međutim, podjednaki omjer između medijalnih i lateralnih (7:7), ali ne zalaze u detaljniji opis u smislu zahvaćanja vermisa kod lateralno položenih tumora. RINGERTZ i NORDENSTAM nalaze u velikom procentu CA vermisa (50,7%), dok je manji procenat otpao na tumore koji su zahvaćali vermis i hemisfere (32,1%); samo 17,2% slučajeva imalo je čiste hemisferalne tumore. MABON i SUR. imali su slične rezultate, našavši tumore vermisa čak u 51,5% slučajeva. LOISEL dolazi do još višeg procenta medijalnih CA (64,5%), mada ne spominje kako su se daleko pojedini od tih tumora širili prema hemisferama. HENSCHEN također nalazi visoki procenat CA u »medijalnoj liniji« (53,3%).

Naši su rezultati pokazali znatno niži procenat »čistih« vermisnih tumora nego što je to bilo kod većine drugih autora. Kako se radi o pozitivnim, a ne negativnim nalazima, mogućnost greške je relativno mala, bez obzira na ograničene mogućnosti sasma detaljnog određivanja lokalizacije (pretežno operativni nalazi). Značajan je i podatak o visokom procentu tumora koji su zahvaćali vermis i jednu ili obje hemisfere, kod kojih je, bolje rečeno, tumor ležao djelom u vermisu, a djelom u hemisferi (50,7%). Taj je procenat mnogo viši od onoga u materijalu RINGERTZA i NORDENSTAMA (32,1%), ili BUCYA i GUSTAFSONA (36%), dok ostali autori nisu ni pokušavali diskutirati o toj »srednjoj grupi«, i, najvjerojatnije uključili svoje tumore prema tome gdje je ležala najveća masa tumora, ili u vermis ili u hemisfere. Procenat naših isključivo hemisferalnih tumora je nešto veći nego u RINGERTZA i NORDENSTAMA (17,2%), a BUCY i GUSTAFSON imaju neobičan rezultat sa 41% hemisferalnih tumora.

3. Cističko pretvaranje

Naši su rezultati potvrdili već prije isticanu neobičnu sklonost CA stvaranju cističnih šupljina. Najčešće se je radilo o jednoj šupljini, no nalaz dvije ili više cista nije bio rijedak. Odnos između solidnog dijela tumora i veličine ciste je različit, a nije rijedak nalaz oveće ciste u čijoj stijenci nalazimo samo manji ili veći ostatak solidnog dijela tumora u

obliku tzv. muralnog nodulusa. On može biti i tako malen da se pri operaciji previdi, pa se dobije dojam samo ciste u malome mozgu. Ciste su u pravilu ispunjene bistrom tekućinom jantarne boje, koja na zraku brzo koagulira, a ponekad je i ksantohromna zbog primjese hematogenih pigmenata. U takvim je slučajevima moguća zamjena sa heman- gioblastom (LINDAU).

Tabela II

Pojava cista

	Cistični	Solidni	Ukupno
Broj slučajeva . . .	47	20	67
Procenat	70,1%	29,9% *	100%

Kako se iz tabele vidi, velika većina tumora u našem materijalu bila je cistična (70,1%). RINGERTZ i NORDENSTAM su opisali ciste u 78% slučajeva, HENSCHEN u preko 60%, a MARON i SUR. u 66,1% slučajeva.

Još je CUSHING (1931) primijetio da su ciste češće lokalizirane u hemisferama, a kasnije su to i drugi potvrdili (BUCY i GUSTAFSON, ABON i SUR., RINGERTZ i NORDENSTAM, HENSCHEN). Na slijedećoj tabeli prikazao sam pojavu cista prema lokalizaciji tumora u našem materijalu.

Tabela III

Odnos cista prema lokalizaciji tumora

	Cistični	Solidni	Ukupno
Vermis	11 55%	9 45%	20 100%
Vermis plus hemisfera	26 76%	8 23%	34 100%
Hemisfera	10 76%	3 23%	13 100%

Kako se vidi iz tabele, procentualno su bili znatno više cistični tumora koji su zahvaćali hemisfere. Zanimljiva je i vrijedna spomena činjenica da je kod gotovo svih naših tumora iz druge skupine (vermis plus hemisfera) solidni dio tumora, u mnogo slučajeva samo u obliku «muralnog nodula», bio uz vermis odnosno u samom vermisu, dok je cista bila smještena lateralno.

Uz naše prijašnje zaključke o izrazitom prevaliranju tumora koji su zahvaćali vermis nad čisto hemisferalnim tumorima, upravo spome-

nuti podatak smatram značajnim, jer on ukazuje da su CA u načelu zaista »tumori medijalne linije«, kako je to CUSHING ustvrdio, a mnogi drugi potvrdili. Tumor u velikoj većini slučajeva najvjerojatnije i počinje rasti u vermisu, ali se rado širi lateralno, u hemisferu, gdje, zbog čestog cističnog pretvaranja, dosegne takvu veličinu da se u stvari počinje klinički manifestirati kao hemisferalni tumor, a i anatomski tako djeluje. To je važna činjenica za diferencijalnu dijagnozu prema meduloblastomu, koji je tipični vermisni tumor, ali i kao takav ostaje, jer rijetko uraste u hemisfere, a češće svojim brzim rastom prodre u IV komoru.

O mehanici nastajanja cista kod CA bilo je više mišljenja. Neki su autori smatrali da ciste nastaju transudacijom iz »muralnog nodulusa« ili solidnog dijela tumora (CUSHING), dok drugi govore o likvefakciji samog tumorskog tkiva (ELVIDGE, PENFIELD i CONE, ZÜLCH). Kako će se vidjeti iz naših histoloških nalaza, mogli smo nedvojbeno dokazati prijelaze između hidropičnih promjena tumorskog tkiva, mikrocista i velikih cista i doći do zaključka da se ciste primarno stvaraju u samom tumoru, ali pri njihovu daljem povećavanju najvjerojatnije transudacija također igra neku ulogu. Sasma je vjerojatno da se ta naknadna transudacija odigrava ponajviše preko »muralnog nodulusa«, koji, u pravilu, sadržava mnogo krvnih žila, premda je u našem materijalu bilo slučajeva gdje smo i u stijenci same ciste našli također na obilne konvolute žila.

Što se tiče prevaliranja cista u hemisferalnim dijelovima CA, mislim da razlog tome treba tražiti u anatomskim okolnostima, ali treba imati na umu i neke druge elemente. Prije svega, za stvaranje ciste potrebno je određeno vrijeme. Ako je tumor u hemisferi, on može dugo vremena polagano rasti i cista može doseći prilično velike razmjere ali ipak još ne izaziva jačih kliničkih simptoma, dok će u vermisu, gdje je količina mozgovine kudikamo manja, tumor brzo doseći jezgre krova IV komore i flokulo-nodularni sistem te izazvati jače neurološke smetnje, a urastanjem u samu komoru može izazvati smetnje cirkulacije likvora i hidrocefalus sa općim povišenjem intrakranijalnog pritiska. Drugim riječima, veća masa mozgovine hemisfera omogućuje opsežniji, a time i dugotrajniji rast tumora, zbog čega postoje i veće mogućnosti stvaranja cista. Slabija cirkulacija krvi u hemisferama (MABON i SUR.) može također igrati neku ulogu, pa će možda i zbog toga likvefakcija tumora biti brža. U prilog mišljenju da su degenerativne promjene u samom tumoru ipak prvenstveno uzrok stvaranju cista govori i činjenica da se tumoru slične građe i osobina kao CA javljaju i na drugim mjestima u CNS i da su tamo također često cistični, ako ima dovoljno mozgovine u koju se mogu širiti i dugo vremena rasti (RINGERTZ i NORDENSTAM, GRČEVIĆ i YATES). S druge strane, činjenica da su cerebelarni hemangioblastomi također gotovo redovito praćeni cistama samo prividno sugerira da je uzrok tomu lokalizacija u malome mozgu, jer je poznato da se hemangioblastomi i hemangiomi i na drugim mje-

stima u CNS-u često javljaju sa cistama, a taj fenomen kod hemangioblastoma najvjerojatnije treba tumačiti zaista transudacijom i cirkulatornim poremećenjem zbog samoga tumora i njegove građe.

4. Histološka građa CA

»Cerebelarni astroцитom«, više nego i jedna druga neuroektodermalna neoplazma, predstavlja kompleksnu tvorbu u kojoj, pored tumorskog tkiva, sudjeluje na vrlo zanimljiv način i okolno tkivo maloga mozga. Sumirajući naša zapažanja i nalaze, mogli bismo stoga govoriti o: 1. histološkoj slici samoga tumora, i, 2. histološkoj slici pojava koje se dešavaju u njegovoj okolini.

Histološka slika tumora

Proučavanjem našega materijala mogli smo utvrditi da se u CA s velikom konstantnošću javljaju četiri tipične histološke strukture, četiri tipična uzorka tkiva. Tri od njih su vjerojatno prisutna u svakom CA i samo je stvar količine tkiva dobivene za histološki pregled da li će patolog naći ta tri ili četiri tipa tkiva zajedno, ili će u histološkom preparatu biti samo jedan tip toga tkiva, ili možda dva. Zbog toga se i dešava da u protokolima biopsijskih laboratorija jako variraju histološki opisi CA. Kako poznavanje tih tipičnih i konstantnih struktura može biti od velike koristi kliničkom patologu, a naročito u intraoperacionoj biopsijskoj dijagnostici, gdje se obično barata s vrlo malim komadićem materijala, smatrao sam korisnim detaljno opisati ta četiri tipa tkiva i dati im ime po njihovoj najviše istaknutoj karakteristici.

a) *Tip I*, ili *spongioblastički tip* tkiva CA, je, u stvari, prototip tkiva CA. Njegova glavna karakteristika dolazi do izražaja već kod malog povećanja, a očituje se u izduljenim vretenastim stanicama u obilju dugih vlakana, koja pokazuju tendenciju stvaranja paralelnih struja i snopova (sl. 1). Mjestimice su ta vlakna gušće poredana a nešto dalje razređuju se i razrahljuju, pa onda opet, bez ikakve pravilnosti, kondenziraju u gusta veća ili manja polja. Pod većim se povećanjem vidi da vretenaste stanice imaju ovalne, dugoljaste, a ponekad i gotovo štapčaste jezgre, s dosta malo kromatina. Po strukturi su te jezgre slične jezgrama astrocita, ali su u pravilu manje. Na jednom, ili na oba pola jezgre obično se vidi omanja »kapa« citoplazme, koja je lagano eozinofilna, a iz koje izlaze jedno ili više često izrazito valovitih (poput vlasi) vlakana karaktera glije (sl. 2. i 3). Ta se vlakna dadu lako impregnirati srebrnim karbonatom, a dobro se mogu prikazati i Malloryjevim hematoksilinom (P. T. A. H.). Kod mnogih smo stanica primijetili pojavu koju je opisao još BERGSTRAND, da je jedan od produljaka

bio duži i deblji, a neke su stanice imale i po dva ili više takvih »debelih«, često valovitih produljaka. Neka su od tih debelih vlakana pokazivala kvrgasta kobasicasta zadebljanja, koja su često dobivala oblik tipičnih *Rosenthalovih vlakana* (sl. 4, 5. i 6). Najviše smo tih Rosenthalovih vlakana susreli u gustim partijama tkiva, gdje su vlakna bila kondenzirana, a posebno na periferiji tumora, u blizini pije i u stijen-kama makrocista.

b) *Tip II*, ili *paučinasti tip* tkiva CA odgovara rahlim i sluzavim partijama tumora i često zauzima njegov veliki dio. Pod malim povećanjem to tkivo djeluje rahlo i prozračno, a vlakna, koja i ovdje dominiraju, stvaraju nježnu mrežu poput paučine. Slika, međutim, nije monotona, jer se takva sasna paučinasta područja, u kojima se obično vide i brojne mikrociste, izmjenjuju sa gušćima, u kojima se vlakna kondenziraju i javljaju se »struje« i vrtlozi (kao u tipu I) (sl. 7). Često se vidi kondenzacija tkiva u obliku malih polja u kojima gotovo i nema jezgara, već su to samo stisnuta vlakna, koja kao da imaju tendenciju stvaranja vrtložaste strukture oko jednog centra (sl. 8). To jako podsjeća na gliozne formacije kod granularnog ependimitisa. Pojava mikrocista vrlo je karakteristična i gotovo redovita pojava u ovom tipu tkiva CA, a one naročito dolaze do izražaja kad se pod malim povećanjem promatra preparat bojadisan »trobojnom« metodom po Massonu (tri-chrome) (sl. 9). Tada se, naime, oboji pseudomucinozna tekućina u mikrocistama, a rub cista čini vijenac neobojena vakuola. Pod velikim povećanjem vidi se da je tkivo tipa II prilično celularno, a građeno je od stanica sa sličnim jezgrama onima u tipu I, ali su one često manje izdužene i više ovalne. Oskudna eozinofilna citoplazma nije ovdje vezana samo uz polove jezgara, a produljci su tako razmaknuti da stanice dobivaju više stelarni oblik i izgledaju poput malih astrocita (sl. 10). Neke od stanica šalju samo s jednog polja po više vlakana, a na mnogo se mjesta mogu naći stanice s više nježnih i kraćih produljaka i jednim debelim unduliranim, slične onima koje smo opisali u tipu I. Produljci stanica se nastavljaju u nježna vlakna, koja s vlaknima iz drugih stanica prave paučinastu mrežu.

Uzrok ovoj rahloj »paučinastoj« strukturi leži u jakom edemu tkiva i vakuolarnoj degeneraciji stanica te se može zaključiti da se tip II tkiva CA javlja kada tkivo tipa I postane edematozno, a stanice vakuolarno i hidropski degeneriraju.

Naime, pojava intracelularnih vakuola i hidropskog nabrekuća stanica može izazvati dva morfološka fenomena. To je, u prvom redu, bubrenje stanica s pomicanjem jezgara prema periferiji; citoplazma nestaje ili od nje ostaju samo nježne niti između vakuola. S druge strane, zbog nakupljanja tekućine izvan stanica razmiču se primarno polarno smješteni produljci, i stanice dobivaju stelarni oblik. Kako su, kako je gore opisano, zbog intracelularnih vakuola citoplazme stanica ostale samo u obliku tankih niti, i te citoplazmatske niti sudjeluju u formiranju »paučinaste mreže«, te ih je u jako uznapredovalom hidropsu tkiva nemoguće razlučiti od pravih vlaknatih staničnih produljaka bez im-

pregnacije srebrnim karbonatom, kojim se produljci impregniraju, a citoplazmatske niti ne. Drugi fenomen bubrenja stanica očituje se u nakupljanju tekućine oko jezgre, koja ostaje u sredini stanice, pa se oko nje stvara bezbojni »halo«, što podsjeća na oligodendrogliju. Tu smo pojavu nazvali »pseudo-oligodendro slikom« i ona je dosta česta u CA (sl. 11). Konačni ishod hidropskog bubrenja vakuolarne degeneracije je pucanje stanične membrane i slijevanje tekućine u male šupljnice koje nastaju konfluiranjem nekoliko raspucanih stanica. To je početak stvaranja mikrocista, koje se kasnije povećavaju pucanjem okolnih stanica i na njihovu rubu se vidi karakteristični vijenac takvih stanica sa vakuolarnim nabubrenim dijelom okrenutim prema lumenu mikrociste, a jezgama utisnutim na drugu stranu. Vodenasti sadržaj tih mikrocista se kasnije zgušćuje, postaje metakromatičan i daje dojam jedne pseudomucinozne tvari. Na mnogo mjesta u našim preparatima mogli smo promatrati prijelaze takvih mikrocista u veće ciste konfluiranjem kojega je konačni rezultat stvaranje velike ciste. Kada nestane velika cista oko nje se obrazuje gusto vlaknato glijino tkivo.

Gore opisane stanice, koje u rahlim partijama izgledaju kao mali astrociti, dobivaju opet vretenasti oblik čim se tikvo malo zgusne, a na mjestima jače kondenzacije vlakana (tip »ependimitis granularis«), one su sasvim vretenaste i ne razlikuju se od stanica tipa I CA.

U »paučinastom tkivu« također smo naišli na Rosenthalova vlakna. ali su ona, u pravilu, uvijek bila obilnija u gušćim partijama, a vrlo rijetka u rahlim.

Vaskularizacija je i u ovom tipu tkiva CA bila relativno oskudna, mada su se ponekad javljale slike proliferiranih krvnih žila sa hijalnim stijenkama, a bilo je i slučajeva gdje smo vidjeli čitave konvolute glomerularnih krvnih žila.

c) *Tip III ili angiogliomski tip tkiva CA.* To je tkivo vrlo zanimljive građe i zbog svoje izrazite vaskularnosti, naročito ako se radi o malom bioptičkom materijalu, može lako histologa navesti na dijagnozu »hemangioblastoma«, tim više što je i makroskopski to tkivo crveno i lako krvrari pri operaciji. Glavna karakteristika je mnoštvo kapilarnih i nešto većih krvnih žilica, često s debelim hijalnim stijenkama (sl. 12. i 13). Te su vaskularne polimorfne strukture izmiješane sa gliomskim tkivom u kome su jasno izražene formacije tipa I i tipa II tkiva CA. Rahlo je gliomsko tkivo često tako izmiješano s kapilarnom mrežom da je teško razlučiti (bez srebrne impregnacije) endotelijalne stanice kapilara od glijnih stanica. I u ovom tkivu ima redovito mnoštvo tipičnih mikrocista, a isto tako i velikih cista. Međutim, stijenke makrocista sadržavaju ovdje redovito mnogo krvnih žila, a često se vide i veće nakupine hematogenog pigmenta. Rosenthalova vlakna su u »angiogliomnom tipu« tkiva također redovita pojava, a u gušćim partijama, oko krvnih žila i u stijenkama makrocista, naročito su obilna. Ima još jedna pojava koju smo mogli primijetiti samo u ovom tipu tkiva CA. To su sferoidna tijela, ponekad i do 30 mikrona u promjeru, ispunjena sitnim zrnčima (sl. 14). Ta se zrnca bojadišu eoziном ružičasto, kre-

zilverioleto i toluidinskim pravilom svijetlozilverno, odnosno plavo, ne primaju Sudan III niti Sudan black, a niti Nilblausulfat; PAS su slabo pozitivna, jako su argentofilna, a metodom Loyeza i Weila za mijelinske ovojnice bojadisu se blijedo. Iako djeluju kao bestrukturane kugle, ponekad se uz periferiju može naći stisnuta piknotička jezgra. Ta se »globoidna« *tijela* znatno razlikuju od tzv. zrnatih stanica (Gitterzellen), a njihovo porijeklo nismo mogli ustanoviti, iako pretpostavljamo da su također mezenhimalnog porijekla, čemu u prilog govori i činjenica da smo ih nalazili samo u »angliogliomskom« tkivu, a posebno uz krvne žilice. ZÜLCH (1956) je također spomenuo slične sferoidne formacije, koje je smatrao »velikim makrofagima« (grossleibige Makrophagen), ali nije primijetio da se oni javljaju u karakterističnom tipu tkiva. On ih pokušava dovesti u vezu sa Rosenthalovim vlaknima, no naša zapažanja nisu mogla to potvrditi.

d) *Tip IV, ili gliofibromatozni tip tkiva CA* je također vrlo karakteristična pojava koju gotovo redovito susrećemo. Radi se o tumorskoj infiltraciji mekih opna, u prvom redu pije. Kako je već prije istaknuto, anatomska građa maloga mozga, s razgranatim folijima i vrlo dubokim sulkusima, uvjetuje rano dopiranje tumora iz dubine do pije. Pri urastanju u meke opne tumor mijenja svoju histološku sliku, stimulirajući snažno bujanje mezenhimalnih pijinih elemenata. Rezultat toga je sasvim karakteristično jako vlaknato tumorsko tkivo, u kome su gliomatozne stanice i vlakna izmiješani s retikulinskim i kolagenim vlaknima i krvnim žilama, pa nastaje slika koja na prvi pogled podsjeća na neurofibrom (sl. 15 i 16). Glijine niti su ovdje često debele i izgledaju hijalino, a u njima se redovito razvijaju Rosenthalova vlakna. Krvne žile mogu pokazivati izrazito glomerularne i sinusoidalne proliferacije, a Rosenthalova vlakna su na takvim mjestima posebno obilna. Kako tumor često proдре до пје и дну сulkusa, а između два već tumorom infiltrirani folija, to se u histološkom preparatu nerijetko nailazi na slike u kojima izgleda da je »gliofibromatozno« tkivo u samom centru tumora, a kod obilnijih infiltracija više događa se da histolog dobije u histološkom materijalu samo to tkivo, što onda daje sasvim drugačiju sliku o tipu tumora i otežava njegovo ispravno klasificiranje.

Upravo taj tip IV tkiva CA je i naveo BERGSTRANDA na ideju o »distoniji«, a s time u vezi i malformaciji, tim više što je najvjerojatnije retikulinske i kolagene niti koje su mu se srebrnim nitratom impregnirale shvatio kao živčane, nakon čega je poizbježno i neke od stanica smatrao ganglijskim. Ispravno tumačenje toga tkiva iznijeli su BUCY i GUSTAFSON, a kasnije i ZÜLCH, shvativši ga kao infiltraciju tumorskog tkiva u meke opne, što su naša zapažanja u potpunosti potvrdila.

Prva dva tipa tkiva CA (tip I. ili »spongioblastični« i tip II. ili »paučinasti«) prisutni su u gotovo svakom CA i oni predstavljaju samo dvije morfološke manifestacije jednog te istog tkiva, kome je tip I prototip, a tip II njegova edematozna i vakuolarno degenerirana varijanta. Tip IV (»gliofibromatozni«) također spada u konstantne nalaze, a kako smo prije naglasili, taj je tip rezultat urastanja CA (dakle tipa

I i tipa II) u meke opne. Tip III («angiogliomski») se može pojaviti samo na nekim mjestima u tumoru i tako sudjelovati u formiranju šarene slike tkiva CA, pa bi se i on mogao u takvim slučajevima tumačiti sekundarnim promjenama (lokalnim ekscesivnim bujanjem krvnih žila i kapilara). Međutim, pojava u našem materijalu gotovo čistih «angiogliomskih» CA (čak i u slučajevima kada nam je na raspolaganju stajalo obilno tumorsko tkivo za histološki studij) potiče me na pomisao da u njegovu nastajanju možda ipak igraju ulogu neki specifični i dublji faktori.

Na tabeli IV prikazano je kako su se i u kome procentu gore opisani tipovi tkiva CA javljali u našem materijalu. Na istoj je tabeli prikazan i odnos između pojedinih tipova tkiva CA i lokalizacije tumora, te pojave makrocista.

Tabela IV

Odnos između pojedinih tipova tkiva CA, lokalizacije tumora i pojave makrocista

Tip tkiva	I	I-II	II	II-IV	I-II-III	I-IV	III
Broj slučajeva . .	5	14	—	1	34	5	8
	7,5%	20,8%	—	1,5%	50,8%	7,5%	11,9%
Cistični	3	7	—	1	25	5	6
Solidni	2	7	—	—	9	—	2
Vermis	2	3	—	—	11	1	3
Vermis plus							
hemisfere	2	8	—	1	18	1	4
Hemisfere	1	3	—	—	5	3	1

Iz tabele se vidi da su najviše slučajeva (50,8%) bila prisutna sva tri glavna tipa tkiva CA (tip I, tip II i tip IV, tj. «spongioblastički», «paučinasti» i «gliofibromatozni»). Tip I i II, a bez urastanja u meke opne (bez tipa IV) bio je nađen u 20,8% slučajeva. Manja područja jake vaskularizacije sa formacijama poput tipa III («angiogliomski») našli smo u više slučajeva i oni nisu zasebno na tabeli označeni, ali smo u 8 slučajeva (11,9%) našli da je taj tip III toliko dominantno slikom da smo ih nazvali «čistim angiogliomskim» CA. Po 3 slučajeva (7,5%) bili su građeni, u materijalu koji nam je bio na raspoloženju, samo od tkiva tipa I, odnosno tipa I i IV, a samo jedan slučaj (1,5%) je sadržavao isključivo tkivo tipa II i IV. Naš materijal nije niti u jednom slučaju bio sastavljen isključivo od tkiva tipa II («paučinasti»).

Gornje podatke treba, dakako, uzeti sa rezervom, jer, kako sam u opisu materijala spomenuo, njegov dobar dio bio je dobiven sa operacija, pa čitav tumor nije mogao biti histološki istražen. Ako, međutim, izdvojimo tip I, vidjet ćemo da je on bio prisutan u 86,8% slučajeva, a ako tome pridodamo «angiogliomsku» grupu (8 slučajeva sastavljenih od tipa III), koja je sva sadržavala i elemente tipa I, procenat slučajeva koji su sadržavali tkivo tipa I penje se na 98,5%. Tip II našli

smo u 73,1% (zajedno sa »angiogliomskom grupom« u 85%) slučajeva, a tip IV u 59,8% (zajedno sa »angiogliomskom grupom« u 71,7%) slučajeva. Fuziformni karakter tkiva došao je, dakle, više ili manje do izražaja u svim našim slučajevima, što očito potvrđuje ispravnost zaključka da je tip I prototip tkiva CA.

Histološka slika okoline tumora

Granična zona CA prema okolini u pravilu nije široka, ali se često nailazi na mjesta gdje tumorske stanice dosta daleko prodiru u tkivo maloga mozga. U toj infiltracionoj zoni među tumorskim stanicama nailazili smo često na potpuno sačuvane ganglijske stanice. Prisustvo reaktivno umnoženih astrocita, koji ponekada prave i veće nakupine u okolini tumora, može infiltracionoj zoni dati dosta pleiomorfan izgled, a u nekoliko slučajeva oko tumora se je formirala prava gljina reaktivna skleroza poput ožiljkastog tkiva.

Tipične su promjene okolnih folija maloga mozga. Ti su foliji stajni, atrofični, granularni sloj kore je jako reduciran ili je sasma nestao, a Purkinjeve stanice također nestaju. U molekularnom sloju kore proliferira Bergmanova gljiva (Golgijske epitelne stanice) i ona šalje dugačke perpendikularne produljke prema piji. U sklerotičkim folijama oko tumora često se taloži vapno u obliku malih grudica, i to uvijek u području granularnog sloja (sl. 17).

Iako makrociste smatramo sastavnim dijelom tumora, moramo spomenuti da je često veliki dio stijenke građen od guste vlaknate glijе za koju je teško reći da li pripada tumoru ili je to reaktivno proliferirana gljiva okoline. Prijelazi između tumorskog tkiva, koje je na tim mjestima redovito jako kondenzirano, i reaktivne gliozne čahure su postepeni i teško je jedno od drugoga sa sigurnošću razlučiti.

Sekundarne promjene u tkivu CA

Kako se iz dosadašnjeg opisa vidi, više karakterističnih struktura, koje se sa priličnom konstantnošću javljaju u tim tumorima, smatramo odrazom sekundarnih promjena. Radi preglednosti ponovno ćemo ih nabrojiti, a neke i opširnije dopuniti.

a) *Vakuolarna i hidropsko-mukoidna degeneracija*, je od svih sekundarnih promjena najviše zastupana i ona je uzrok stvaranju tipa II (»paučinastog«) CA. Kao što smo prije istakli, posljedica iste degeneracije su i »pseudoooligo slike«, a ponekad se javljaju i »pseudopapilarne« formacije, koje nastaju prividnim nakupljanjem stanica oko krvnih žila u edematoznom tumorskom tkivu. Zbog takva nakupljanja edemom pritisnutih jezgara ponekad se javljaju i lažne orijaške stanice. Mikro-

ciste su također posljedica takve degeneracije. Kako se vidi iz tabele V, mikroците smo našli u 80,5% naših slučajeva, a »pseudoooligodendro slike« u 37,3% slučajeva.

b) *Opapnjenje* smo našli u 19,5% slučajeva, većinom u granularnom sloju susjednih folija maloga mozga, ali ponekad i u kondenziranim vlaknatim perifernim partijama tumora, pa i u stijenci cista.

c) *Rosenthalova vlakna* smo našli u 95,5% naših slučajeva, što još više potvrđuje značaj koji je tome fenomenu dao ZÜLCH.

Kako smo na drugom mjestu detaljnije opisali (GRČEVIĆ i YATES 1956), radi se o kobasičastim izduljenim tijelima, često oblika punoglavca, s globoidnim odebljanjem na jednom kraju, dok se drugi kraj stanjuje do promjera glijina vlakna, u koje se ta tijela, kako smo nedvojbeno mogli dokazati, često nastavljaju. Većinom, međutim, a pogotovo standardnim metodama bojadisanja, nije lako utvrditi vezu između tih tijela i glijinih vlakana, pa otuda i razna mišljenja o njihovu porijeklu u literaturi. Prvi ih je opisao ROSENTHAL (1898), koji je smatrao da se radi o abnormalnim promjenama glijinih vlakana. BIELSCHOWSKY i UNGER (1920), koji su ih i nazvali »Rosenthalovim vlaknima«, smatrali su da se radi o abortivnim mijelinskim ovojnicama. Slično mišljenje je kasnije iznio i BERGSTRAND (1937). LIBER (1937) je na bazi raznih bojadisanja zaključio da materijal iz čega se sastoje »Rosenthalova vlakna« potječe od hemoglobina i zato ih je nazvao »haem bodies«. U CA je te čudne formacije prvi primijetio već HILDEBRANDT, a iza njega odmah i LANDAU (1911), no njihov eventualni značaj sugerirao je tek BERGSTRAND, a posebno BUCY i GUSTAFSON (1939) i ZÜLCH (1940-41), koji su ih smatrali promjenom glijinih vlakana. ZÜLCH, te RINGERTZ i NORDENSTAM smatraju ih tipičnim i konstantnim nalazom u »spongioblastomima«. U toku jednog drugog rada (GRČEVIĆ i YATES 1956) pokušali smo na materijalu od 1000 neuroektodermalnih tumora CNS-a ustanoviti pojavu Rosenthalovih vlakana i utvrdili smo da se ona zaista javljaju samo u jednom tipu tumorskog tkiva, koje odgovara *Zülchovoj grupi* »spongioblastoma«, a koje smo nazvali *piloidnim gliomima*. U toj je grupi najviše bio zastupan »cerebelarni astroцитom«. Tom smo prilikom detaljnije obradili i neke histokemijske osobine Rosenthalovih vlakana i ustanovili da pokazuju jaki afinitet za željezni hematoksilin, kiseli fuksin i srebrne soli (impregniraju se metodama za astrogliju); negativno reaguju na mast, ugljikohidrate, amiloid, vapno i željezo, a pozitivna je bila reakcija vezanim tetrazonijumom, što je ukazivalo na visok sadržaj bjelancevina.

d) *Vaskularne proliferacije* smo redovito nalazili kod prodora tumorskog tkiva u meke opne, a patološke vaskularizacije u stijenkama makrocista također nisu bile rijetka pojava (sl. 18). Kad govorimo o vaskularnim proliferacijama mislimo na glomerularne i sinusoidalne formacije, često sa hijalinskim stijenkama, a slične onima koje nalazimo obično kod glioblastoma. Neki su autori pokušali da i kod CA te proliferacije pripišu većoj malignosti (MABON i SURAD.), no pažljivim uspoređivanjem histoloških slika naših slučajeva sa podacima o trajanju

bolesti, trajanju života poslije operacije i godinama starosti pacijenata, nismo mogli otkriti nikakvih signifikantnih razlika između slučajeva u kojima smo našli i obilnije »patološke vaskularizacije« i onih »avaskularnih« tumora. Kako se vidi iz tabele V, čak 70,1% naših slučajeva pokazivalo je više ili manje vaskularnih proliferacija, što svakako govori protiv uvriježenog mišljenja da su CA u pravilu »avaskularni«. Doduše, ovdje treba naglasiti da su vaskularne proliferacije bile uglavnom nadene u tipu IV (infiltracije pije) i tipu III (»angiogliozni«), dok je tip I i tip II tkiva sadržavao rijetko patoloških vaskularizacija. Pošto, kako se iz naših analiza vidi, CA treba gledati kao jednu kompleksnu neoplastičku formaciju šarene histološke slike, to se i podatak o »patološkoj vaskularizaciji« treba gledati sa toga stajališta i uključiti tu pojavu u čitav kompleks, bez obzira da li je to primarna ili sekundarna struktura, tim više, što patološka vaskularizacija može navesti histologa-dijagnostičara, pogotovo u intraoperacionoj bioptičkoj dijagnostici, u zabunu i pogrešne zaključke o karakteru tumora.

Što se tiče tipa III (»angioglioznog tipa«) tkiva CA, difuzna fina vaskularizacija i intimno izmiješani kapilarni i gliomski elementi u tome tipu tkiva teško bi se mogli protumačiti kao sekundarna pojava istog tipa kao što su gore spomenute »patološke vaskularizacije«, iako smo i u tome tipu tkiva nailazili na tipične sekundarne vaskularne proliferacije. Zato sam, kao što je prije istaknuto, više u prilog mišljenju da se kod tipa III radi o primarnom fenomenu.

Tabela V
Sekundarne promjene kod CA

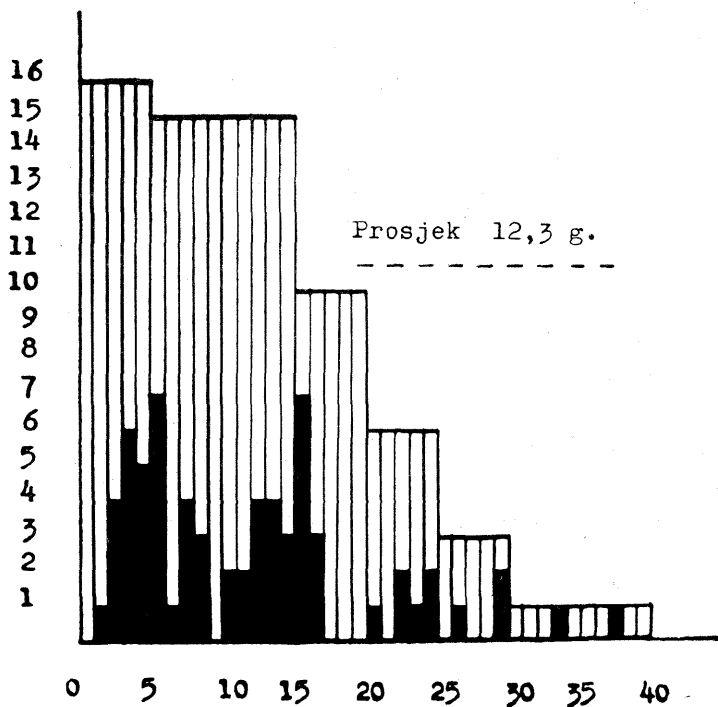
Promjena	Patološka vaskularizacija	Pseudo-oligo slike	Mikrociste	Rosenthalova vlakna	Globoidna tijela	Kalcifikacija
Broj slučajeva . .	47 70,1%	25 37,3%	54 80,5%	64 95,5%	12 17,9%	13 19,5%

Tabela VI
Odnos između tipova tkiva CA i sekundarnih promjena

	I	I-II	II	II-IV	I-II-IV	I-IV	III	Ukupno
Vaskularizacija	1	2	—	1	30	5	8	47
Pseudo-oligo slike	—	6	—	1	17	—	1	25
Mikrociste	—	12	—	1	34	—	7	54
Rosenthal, vlakna	5	14	—	1	33	4	7	64
Globoid, tijela	—	—	—	—	—	—	8	8
Kalcifikacija	1	—	—	—	11	1	—	13

5. Starost pacijenata i spol

Iz grafikona, na kome su na apscisi nanizane godine starosti, dok ordinata pokazuje broj slučajeva, vidi se da je velika većina naših pacijenata bila ispod 15 god. (68,6%), a prvi kvinkvenij je bio zastupan sa najviše slučajeva (16). U drugom i trećem kvinkveniju bio je pod-



Grafikon I

Pojava CA u našem materijalu prema dobnim grupama od 5 g.

jednaki broj slučajeva (po 15), da bi se u četvrtom već osjetno spustio na 10 i dalje naglo padao na 6, 3, 1, 1. Crna polja unutar grafikona označuju svaki pojedini slučaj. Naš najmlađi pacijent je imao 2 godine, a najstariji 38. Prosjek starosti je bio 12,3 god.

Ako naše rezultate usporedimo sa onima iz literature, vidimo da su CA u CUSHINGOVOM materijalu bili najčešći između 10–15 godine; LOISEL je našao najveći broj između 1–10 god., BERGSTRAND je imao isti rezultat kao Cushing, a BAILEY, BUCHANAN i BUCY su najveći broj CA našli između 5–10 god. Podaci RINGERTZOWI i NORDENSTAMOWI (5–12 god.) su slični ZÜLCHOVIMA (8–12 god.). Prosječne starosti godine bile su kod CUSHINGA 13 g., HENSCHENA 16,7 god. MABONA I SUR. 13,6 god., ZÜLCHA (1940) 14,7 god. Najviši prosjek imali su ELVIDGE I SUR. (21,9 god.), a najniži BUCY i GUSTAFSON (8,9 god.). U BERGSTRANDOVOM materijalu je 78,6% slučajeva bilo ispod 26 god. života. ZÜLCH je imao 67%, a RINGERTZ i NORDENSTAM 71% mladih od 20 god., dok su MABON i SUR. imali čak 73% slučajeva mladih od 16 god.

Usporedba naših rezultata s gore navedenim pokazuje da su naši pacijenti bili nešto mlađi nego kod većine drugih autora, što, međutim, samo potvrđuje izrazitu pojavu CA u ranoj mladosti.

Što se tiče razlika u godinama starosti između pacijenata s medijalnim i lateralnim lokalizacijama CA, koje su neki autori spomenuli (ELVIDGE I SUR., RINGERTZ i NORDENSTAM, HENSCHEN), u našem se materijalu nisu pojavile u omjeru koji bi se mogao smatrati signifikantnim, a isto tako nije bilo razlike u godinama starosti između cističkih i solidnih tumora.

Većina naših pacijenata bila je ženskog spola i omjer je iznosio 38 ♀ : 29 ♂.

Prevaliranje ženskog spola izrazilo se signifikantno i u ZÜLCHOVU materijalu, a i JEFFERSON (1953), raspravljajući o diferencijalnoj dijagnozi između meduloblastoma i »cerebelarnog astrocitoma«, primjećuje: »if the child is a male, he is more likely to have a medulloblastoma«.*

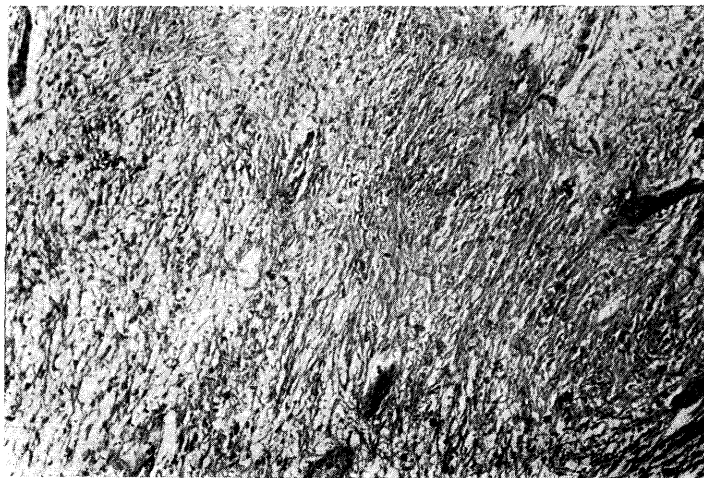
6. Rezultati analize kliničkog materijala

Dužina anamneze

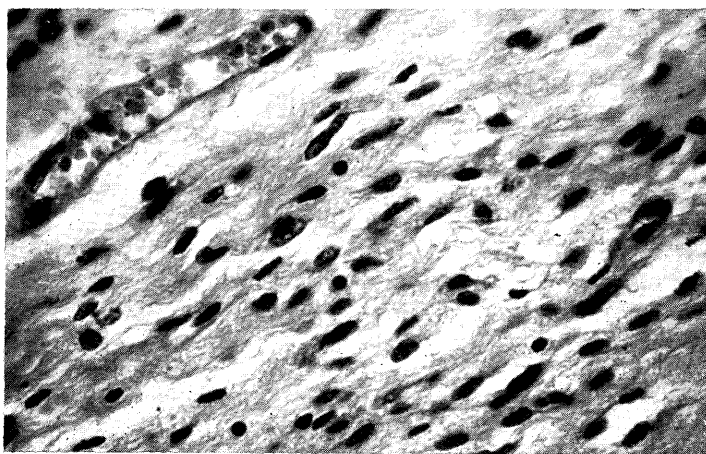
Iz grafikona se vidi da naš materijal nije mogao potvrditi uvriježeno mišljenje da CA u pravilu ima dugu anamnezu i ona je bila duža od 2 godine u svega 6 naših slučajeva (8,9%). U ukupno 17 slučajeva anamneza je bila duža od godinu dana (25,3%). Prema tome je velika većina naših slučajeva imala anamnezu kraću od godine dana (74,7%), a 34 slučaja (50,7%) kraću od 6 mjeseci. U 14 slučajeva ona je bila kraća od 3 mjeseca (20,8%). Prosječna dužina anamneze bila je 10,4 mj., što je manje nego kod drugih autora, a najbliže je rezultatima MABONA I SUR. (11,3 mj.).

Čisto lateralni tumori imali su u našem materijalu nešto duže prosječno trajanje anamneze (13 mj.) od onih medijalnih (11 mj.), što se

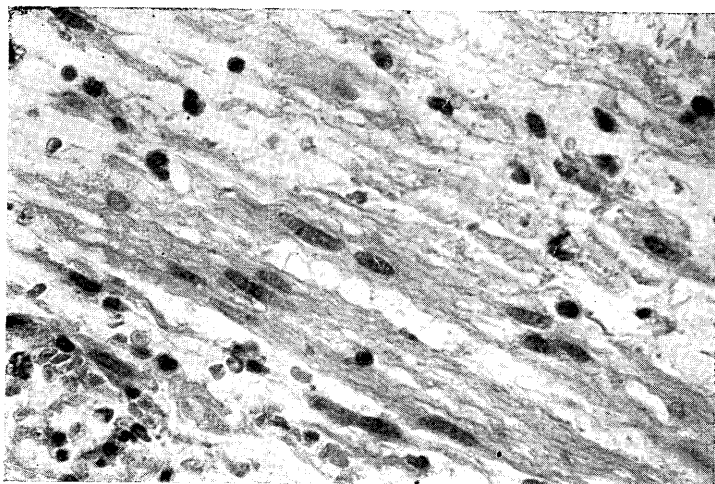
* Ako je dijete muško, vjerojatnije je da ima meduloblastom.



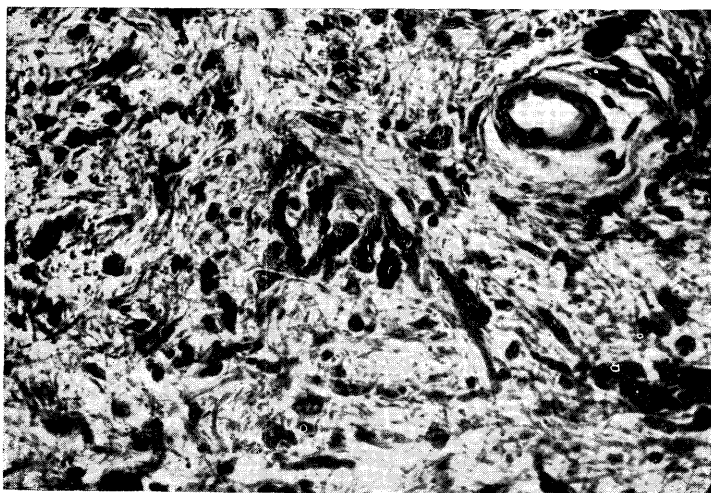
Sl. 1 – Tip 1 (spongioblastički) tkiva CA. Vretenaste stanice sa obiljem vlakana koja teku paralelno i prave snopove. Lijevo dolje prelaz u rahlo »p-učínasto« tkivo. Hematoksilin-eozin, $\times 100$.



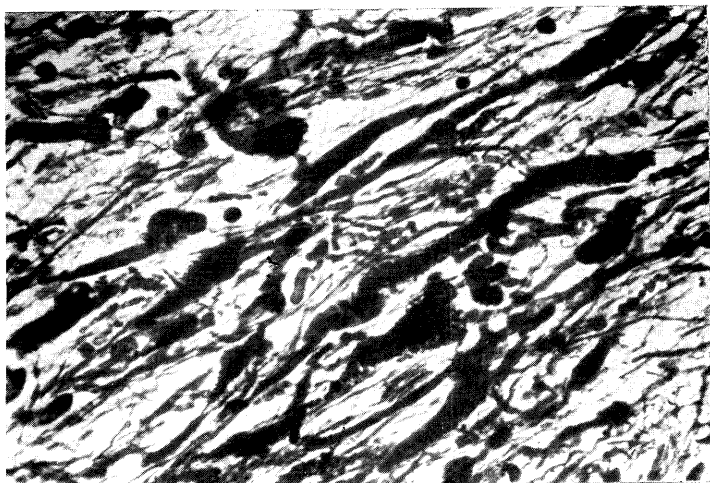
Sl. 2 – Tip 1 tkiva CA. veliko povećanje. Tumorske stanice imaju pretežno ovalne dugoljaste jezgre, a na njihovim polovima se vidi »kapac« citoplazme, iz koje izlazi jedno ili više tankih, često valovitih, gljinih vlakana. Hematoksilin-eozin, $\times 600$.



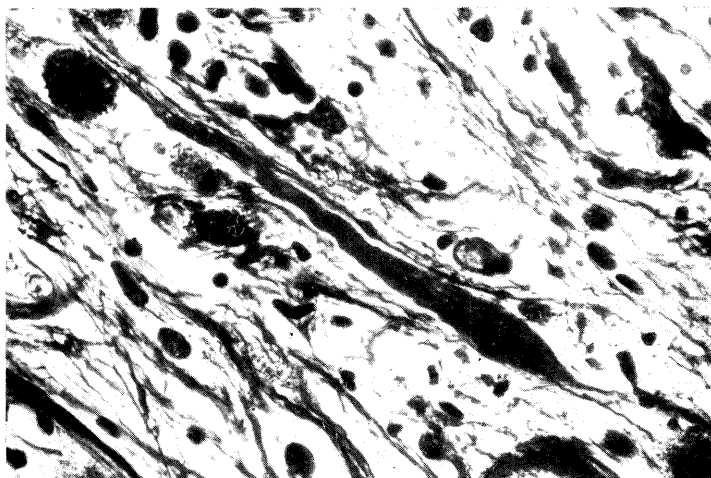
Sl. 3 - Tip I tkiva CA, veliko povećanje. Neke od tumorskih stanica imaju vrlo dugačke polarne izrazito valovite (poput vlasi) produljke (glijina vlakna). Između stanica vidi se početak hidropsa, s vakuolama tekućine koje razmiču vlakna.
Hematoksilin-eozin, $\times 600$.



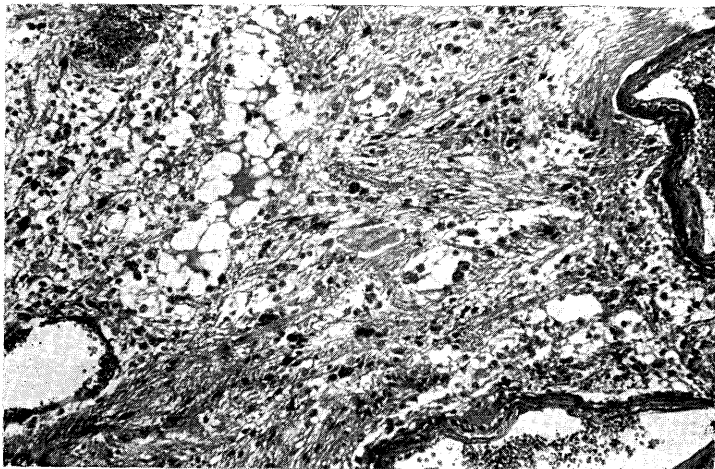
Sl. 4 - Rosenthalova vlakna, PTAH (Mallory), $\times 400$



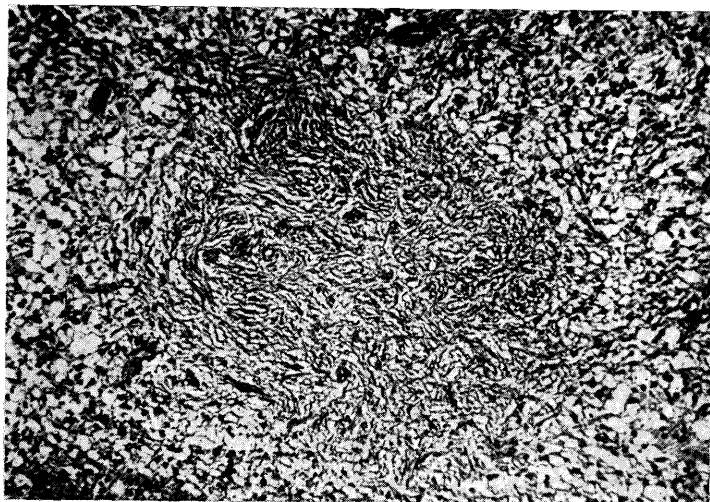
Sl. 5 – Nepravilna odebljanja gljinih vlakana – stvaranje »Rosenthalovih vlakana«.
Trostruka impregnacija srebrnim karbonatom (Hortega), $\times 800$.



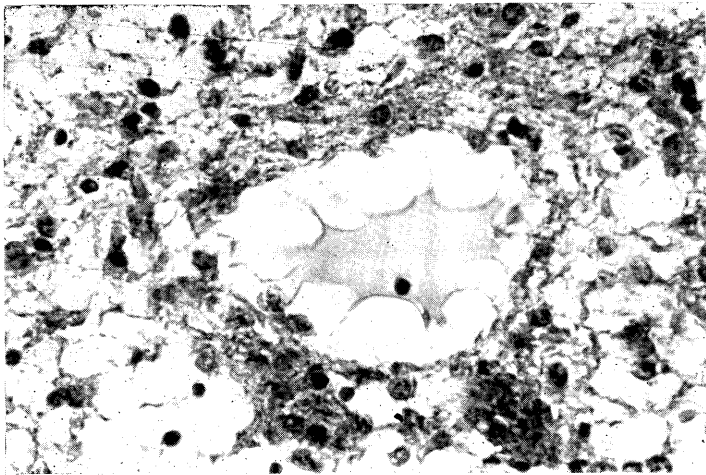
Sl. 6 – Formirano »Rosenthalovo vlakno« sa očuvanim gljiniim vlaknom na oba pola
Trostruka impregnacija srebrnim karbonatom (Hortega), $\times 800$.



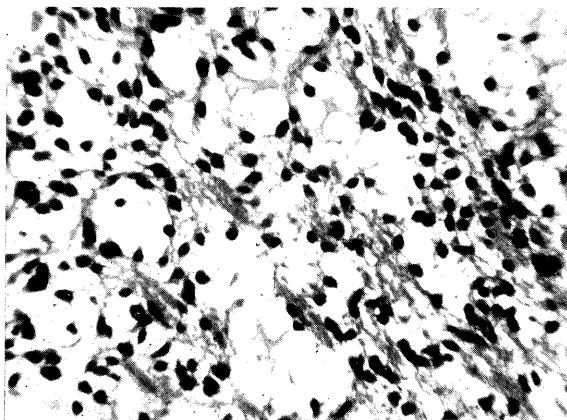
Sl. 7 – Jasno izražen tip II («paučinasti») tkiva CA u lijevoj polovini slike, s kondenziranim partijama tipa I u desnoj polovini. Tipična šarena slika CA.
Masson (trobojna metoda), $\times 200$.



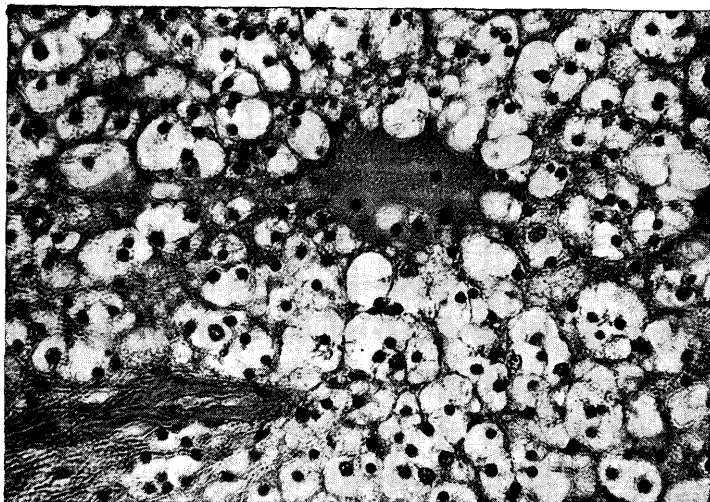
Sl. 8 – Kondenzacija vlakana u vrtložaste acelularne formacije slične bujanju subependimalne glije, PTAH (Mallory). $\times 200$.



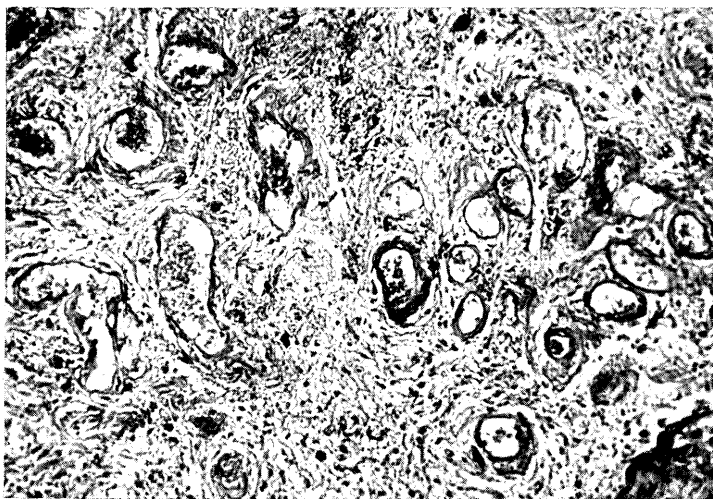
Sl. 9 – Tipična »mikrocista« u tipu I tkiva CA. Rub ciste čine intracelularne vakuole hidropski degeneriranih tumorskih stanica. Masson (trobojna metoda), $\times 600$.



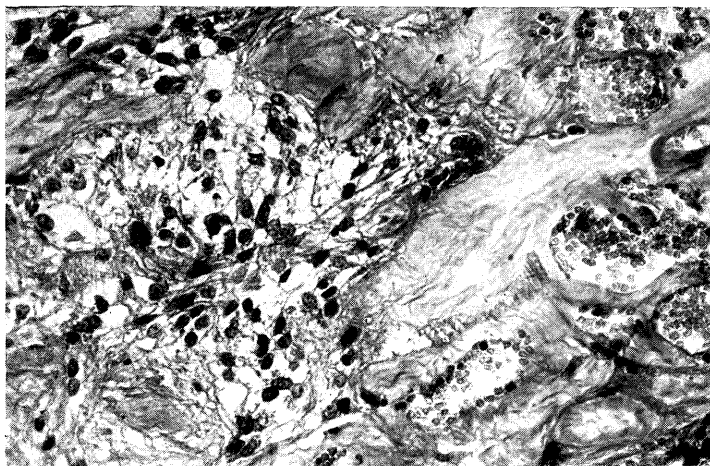
Sl. 10 – Tip II tkiva CA, s brojnim intracelularnim i intercelularnim vakuolama, zbog kojih se produljezi razmiku, a stanice dobivaju stelaran oblik. Citoplazma stanica je intracelularnim vakuolama također razderana u tanke mostiće, koji nještinece djeluju kao glijine niti. Masson (trobojna metoda), $\times 360$.



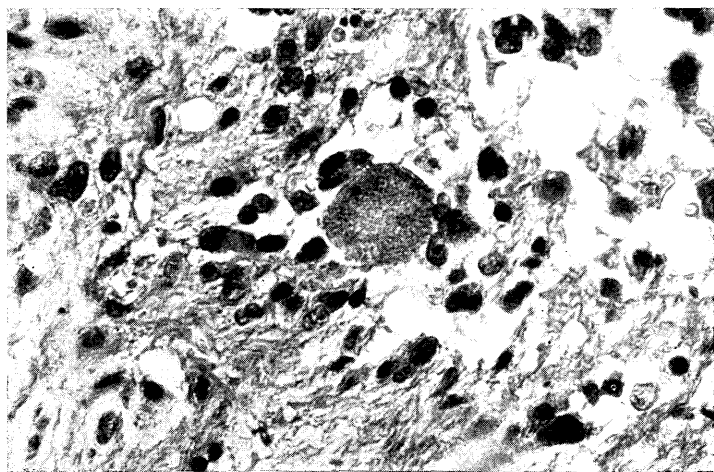
Sl. 11 – Nakupina hidropski degeneriranih nabubrenih stanica oko jedne mikrociste.
Pseudo-oligodendro slika . Masson (trobojna metoda). $\times 400$.



Sl. 12 – Tip III (angiogliozni) tkiva CA. Malo povećanje. Mnoštvo krvnih žila raznog kalibra ispremiješano sa gliomatoznim tkivom, Masson (trobojna metoda). $\times 140$.



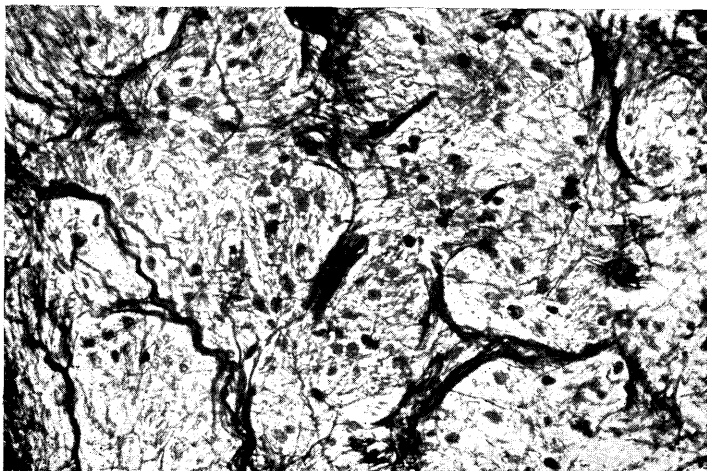
Sl. 13 – Tip III, veliko povećanje. Rahlo gliomatozno tkivo tipa II izmiješano s kapilarnim sudovima i angiomatoznim sistemom većih sudova sa hijalnim stijenkanima. Masson (trobojna metoda). $\times 400$.



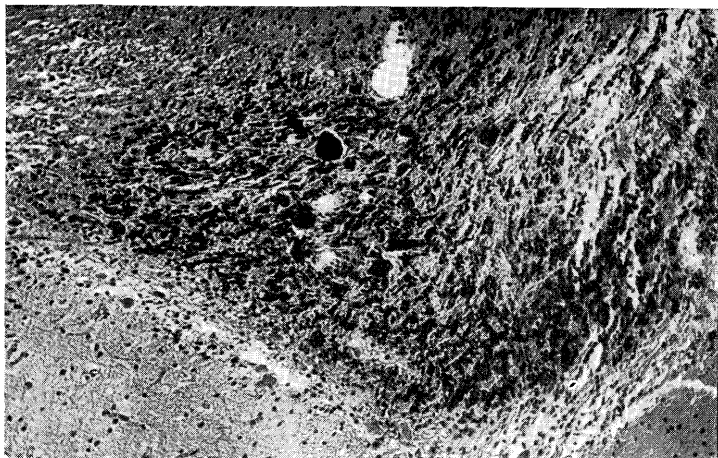
Sl. 14 – 'Globoidno tijelo' u tkivu Tipa III. Hematoksilin-eroin. $\times 760$.



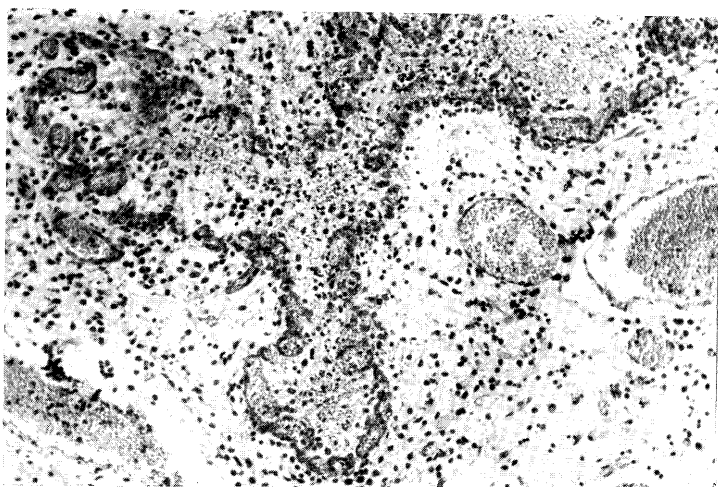
Sl. 15 – Tip IV (gliofibromatozni) tkiva CA. Gliomatozne stanice i vlakna su izmiješani s retikularnim i kolagenim vlaknima pije. Prodor tumora u meke opne, Masson (trobojna metoda), $\times 140$.



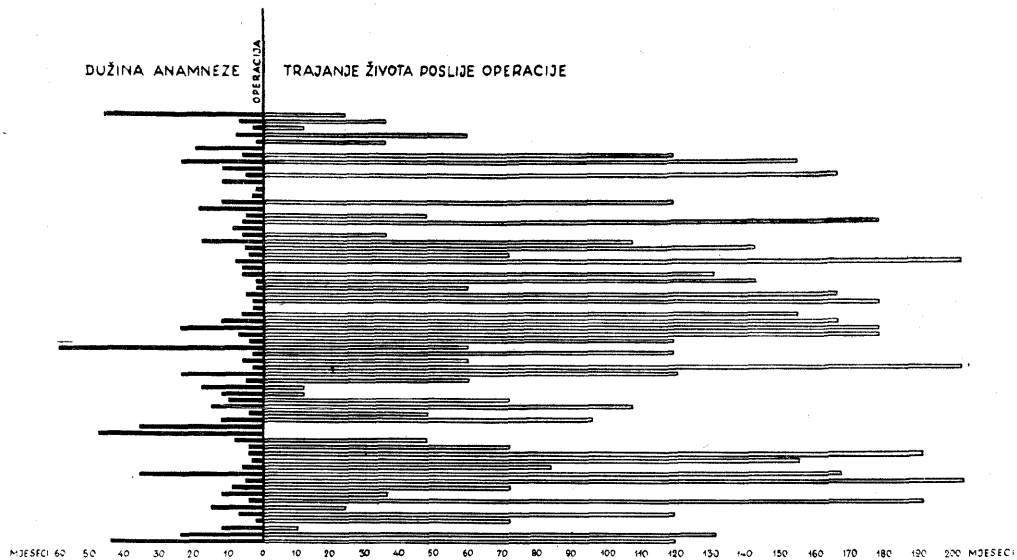
Sl. 16 – Tip IV tkiva CA. Veće povećanje. Retikulinske i debele kolagene niti prožimlju gliomatozno tkivo. Impregnacija Hortega-Scharenberg za vezivo, $\times 360$.



Sl. 17 – Kaleifikacije u sklerotičkom foliju kore maloga mozga u susjedstvu tumora.
Hematoxilin-eozin, $\times 100$.



Sl. 18 – Sinusoidalne patološke vaskularne proliferacije u tkivu CA.



Grifikon II

moglo i očekivati iz anatomsko-fizioloških razloga (jer tumor u hemisferi ima više mjesta za širenje i duže vremena će trebati da izazove teže simptome).

Trajanje života poslije operacije

U 65 naših slučajeva mogao sam na bazi detaljno provedene ankete ustanoviti kako je tekao dalji tok života pacijenta poslije izvršene operacije. Rezultati toga su prikazani horizontalnim linijama u desnoj polovini grafikona II, kome apscisa označuje godine, a ordinate slučajeve po redu od 1 do 65.

Uspjeh operativnog liječenja bio je zaista velik i svega 11 pacijenata je umrlo poslije operacije ili u kraćem postoperativnom periodu. Od ostala 54 pacijenata, jedan je živio još 10 mjeseci, 3 su doživjela godinu dana, dva su živjela još 2 godine, 4 po 3 godine, 3 po 4 godine, 5 po pet godina, 5 po šest godina, jedan pacijent je živio još nakon 7, jedan nakon 8, dva nakon 9, sedam nakon 10, 2 nakon 11, 2 nakon 12, tri nakon 13, četiri nakon 14, četiri nakon 15, dva nakon 16, a 3 pacijenata živjela su još nakon 17 godina.

Treba napomenuti da je od gore navedena 54 pacijenata, koji su preživjeli operaciju, samo 9 naknadno umrlo, a ostali su do dana završetka ankete (I. IV 1956) još svi bili na životu. Raspon trajanja života poslije operacije od 1 do 17 godina nastao je, naravno, zbog materijala razne starosti, jer su slučajevi koje smo obradili bili izlučeni iz materijala od posljednjih 18 godina Neurokirurškog odjela u Manchesteru.

Podaci o trajanju života poslije operacije u svakom slučaju rječitio govore u prilog osobitoj benignosti CA, jer je takav operativni rezultat nemoguće postići ni s jednom drugom grupom moždanih neuroektodermalnih tumora. Usporedba tih rezultata s prosječnim trajanjem života poslije operacija »cerebralnih astrocitoma« pokazuje veliku razliku u vladanju između te dvije grupe.

Pregled osnovne simptomatologije naših slučajeva

Tabela VII

Subjektivne tegobe kod naših slučajeva

	Glavobolja	Povraćanje	Nesigurnost u hodu	Vrtoglavica	Dvoslike
Broj slučajeva i procenat	65 97%	62 92,5%	46 68,6%	18 28,6%	26 38,5%

Od subjektivnih tegoba, *glavobolja* je bila najčešći simptom i ona se je manifestirala u 97% naših slučajeva, od kojih je u velikoj većini bila i prvi simptom bolesti. Ona je u pravilu počinjala kao jutarnja, a kasnije se je javljala i preko dana. Većina pacijenata se je tužila na bolove u zatiljku, ali je kod mnogih bila u početku frontalna, često »iznad i

iza očiju«, a kod nekoliko slučajeva je do kraja i ostala frontalna. Bilo je, međutim, pacijenata, koji su se tužili na bolove u tjemenu, a u jednom slučaju su bili bitemporalni. Bolovi su se javljali u početku uvijek u napadima koji su obično bili kratki, a intervali između njih ponekada su bili i mjesec dana; kasnije su se ti intervali smanjivali, glavobolje su postajale sve češće i duže su trajale, a kod više slučajeva je glavobolja »u zadnje vrijeme« bila konstantna.

Gotovo isto tako čest simptom je bilo *povraćanje*, koje se pojavilo u 92,5% slučajeva i obično je dolazilo zajedno sa atakama glavobolje, najčešće u jutro.

»*Nesigurnost u hodu*« je postojala u 68,6% naših slučajeva. Kronološki, taj se je simptom u većini slučajeva javio tek neko vrijeme nakon glavobolje i povraćanja, no u nekoliko slučajeva je to bio prvi simptom.

Na *vrtoglavicu* se je tužilo 18 naših pacijenata (28,6%). Taj podatak, pogotovo jer se radi o retrospektivnoj analizi, treba uzeti s rezervom. Pitanje je, naime, koliko je od toga otpalo na pravi vertigo, jer je poznato da pacijenti znadu ponekad nesigurnost u hodu opisati kao vrtoglavicu, a i diplopija može izazvati kod pacijenta sličan osjećaj.

Diplopija se je javila kod 26 (38,5%) slučajeva, i to najčešće u zadnjim fazama bolesti, često uz napade glavobolje i povraćanja.

Tabela VIII
Objektivni nalazi kod naših slučajeva

	Asinergija	Adiadohokineza	Nystagmus	Zastojna papila	Hipotonija mišića
Broj slučajeva i procenat	51 75%	31 46,2%	39 58,2%	62 92,5%	20 29,8%

Od objektivnih nalaza, *edem papile očnog živca* bio je najčešći znak i on je postojao u 92,5% naših slučajeva.

Iza toga po čestoci dolazi *asinergija* (smetnje koordinacije ekstremiteta), koja je bila nađena u 75% slučajeva. U polovini tih slučajeva promjene su bile znatno jače na donjim ekstremitetima. Kod većine ostalih one su bile podjednake na donjim i gornjim ekstremitetima, a svega u nekoliko slučajeva su jače bili zahvaćeni gornji ekstremiteti. Na pojavu jače inkoordinacije kretnji donjih ekstremiteta kod CA upozorio je JEFFERSON (1953).

Tabela IX
Pareze moždanih živaca

	Okulomotorius	Trigeminus	Abducens	Facijalis
Broj slučajeva i procenat	4 5,9%	7 10,4%	26 38,8%	14 20,8%

Nystagmus je bio prisutan kod 39 (58,2^o%) naših slučajeva, *adiadohokineza* kod manje od polovine (46,2^o%), a smanjenje *tonusa* mišića samo kod 29,8^o% naših slučajeva.

Od *kranijalnih živaca*, najčešće je bio oštećen *abducens* (38,8^o% slučajeva). Pareza *facijalisa* je postojala kod 20,8^o%, a *okulomotoriusa* kod 5,9^o% slučajeva. Smetnje u području senzornog *trigeminusa* pojavile su se u 10,4^o% slučajeva, a poremećenje *sluha* ili *šum u ušima* u 26,8^o% slučajeva. Šum u ušima se je obično javljao zajedno s napadima glavobolje.

Tabela X
Asinergija

Lokalizacija	D	L	D>L	L>D	L+D	O	Ukupno
V	—	5	—	2	5	8	20
V + L	1	10	—	4	2	4	21
V + D	6	—	4	2	2	4	18
D	1	—	3	—	4	—	8
V + L + D	1	—	3	—	4	—	8
Ukupno	8	15	7	8	13	16	67

Tabela XI
Nystagmus

Lokalizacija	+	—	Ukupno
V	13 (65%)	7	20
V + L	4 (33,3%)	8	12
V + D	11 (78,5%)	3	14
V + L + D	3 (37,4%)	5	8
L	5 (55,5%)	4	9
D	3 (75%)	1	4
Ukupno	39	28	67

Tabela XII
Adiadohokineza

Lokalizacija	D	L	D>L	L>D	L+D	O	Ukupno
V	1	3	—	3	2	11	20
V + L	1	5	—	2	—	13	21
L	—	—	—	—	—	—	—
V + D	4	5	2	—	2	5	18
D	—	—	—	—	—	—	—
V + L + D	—	—	1	—	—	7	8
Ukupno	6	13	3	5	4	36	67

Tabela XIII

Abducens

Lokalizacija	D	L	D+L	O	Ukupno
V	—	5	2	13	20
V + L	2	6	4	9	21
L					
V + D	2	1	2	13	18
D					
V + D + L	—	—	2	6	8
Ukupno	4	12	10	41	67

Tabela XIV

Facijalis

Lokalizacija	D	L	D+L	O	Ukupno
V	1	2	—	17	20
V + L	1	4	—	16	21
L					
V + D	3	1	—	14	18
D					
V + D + L	1	1	—	6	8
Ukupno	6	8	—	53	67

Na tabelama X–XIV pokušao sam prikazati odnos između lateralizacije nekih simptoma i lokalizacije tumora. U horizontalnim kolonama označena je lateralizacija simptoma, a u vertikalnim, lokalizacija tumora (kratice znače: V = vermis, V + L = vermis + lijeva hemisfera, L = lijeva hemisfera, itd.).

Slaganje lateralizacije simptoma s lokalizacijom tumora najviše se odrazilo kod asinergije, a zanimljivo je da su se simptomi na lijevoj strani javljali mnogo češće nego na desnoj. To se naročito odražuje kod vermisnih tumora, koji su se gotovo u svim simptomima znatno češće javljali na lijevoj strani. Vrijednost ovih posljednjih podataka je, dakako, vrlo relativna i mora se uzeti s rezervom, jer bi za egzaktno analiziranje odnosa lateralizacije i lokalizacije bilo potrebno svaki pojedini slučaj temeljito anatomske istražiti, a to je moguće samo kod serijskih studija čitavog malog mozga zajedno s tumorom.

Ako bismo pokušali s patofiziološke strane komentirati simptome CA u našem materijalu, prije svega bismo morali konstatirati dominaciju simptoma i znakova uzrokovanih povišenim intrakranijalnim tlakom (glavobolja, povraćanje, edem papila). Oni nastaju uglavnom zbog ome-

tanja normalne cirkulacije likvora urastanjem tumora u IV komoru, ili kompresijom IV komore ili akvedukta odozgo ili sa strane. Zbog toga ćemo u velikoj većini slučajeva naći više ili manje izraženi hidrocefalus. S druge strane, ekspanzija tumora uzrokovat će pomicanje moždanih masa, i to prvenstveno prema dolje, sa utiskivanjem tonzila maloga mozga u veliki okcipitalni otvor, što će također igrati ulogu u nastajanju općih simptoma. Rjeđe se moždane mase pomiču prema gore, pri čemu se javlja kompresija mezencefalona o slobodni rub tentorija, te pritisak na venu magnu Galeni. Ovo posljednje može uzrokovati zastoje u području unutarnjih cerebralnih vena, a time i horioidnih pleksusa, zbog čega se javlja hiperprodukcija likvora i pojačavanje hidrocefalusa.

Vjerujemo da će dobar procenat pareza abducensa i smetnji u vidu biti posljedica povećanog intrakranijskog tlaka, koji je u nekoliko naših slučajeva doveo i do kratkotrajnih ukočenja šije. Međutim, pareza abducensa može nastati i direktnom kompresijom tumora na dno IV komore. Istim mehanizmom mogao bi se protumačiti i neki procenat pareza facijalisa, no veći dio sigurno otpada na kompresiju toga živca u ponto-cerebelarnom uglu, što je slučaj i sa smetnjama u području stato-akustikusa.

Među simptomima sa strane samoga maloga mozga izrazito su prevladali simptomi *neocerebelluma*, što odgovara našim podacima o lokalizaciji CA, tj. činjenici da u velikoj većini slučajeva, pogotovo onih cističkih, najveći dio tumora leži lateralno, u hemisferi, kuda se širi iz vermisa. Poznato je, naime, da na *neocerebelum* u području vermisa otpada samo mali dio, dok cerebelarne hemisfere većim dijelom pripadaju *neocerebelumu*. Usporedbom sa meduloblastomima, koji su izrazito medijalni, dakle vermisi tumori, vidi se da u njihovoj simptomatologiji prevladira flokulo-nodularni sindrom (JEFFERSON 1953, BAILEY 1948).

O pitanju klasifikacije i nomenklature CA

Studij našega materijala je mogao, prije svega, potvrditi da postoje nepobitni elementi na temelju kojih treba tzv. astrocitom maloga mozga izdvojiti iz grupe astrocitoma. Pored izrazitih bioloških karakteristika, po kojima se oni razlikuju od astrocitoma, histološke razlike su takve da potpuno opravdavaju taj stav.

Osnovni stanični elementi tih tumora ne mogu se smatrati astrocitima, barem ne u klasičnom smislu. Oni su u pravilu vretenasti, bipolarni ili unipolarni, s produljcima koji pokazuju sasvim karakteristične tendencije formiranju »struja« i snopova, s hijalinizacijom i kondenzacijom. Te su stanice redovito i manje od astrocita, a njihova izrazita sklonost degenerativnim promjenama, naročito vakuolarnoj i hidropskoj degeneraciji, te upravo specifična pojava Rosenthalovih vlakana čine tu razliku još upadljivijom. Ponašanje CA prema okolini je također sasvim karakteristično, a naročito je tipična struktura tkiva koje

infiltrira meke opne (tip IV tkiva). Slične pojave ne vide se u pravilu kod cerebralnih klasičnih astrocitoma.

Slične tumore našli smo i u bazalnim međijalnim strukturama kao u optičkoj hijazmi (optikus gliom), dnu treće komore i moždanom stablu, a nekoliko smo ih našli čak i u hemisferama velikog mozga (GRČEVIĆ i YATES 1956). Bilo je upadljivo da su to sve bili mladi pacijenti, pretežno djeca, tumori su bili često cistični, a prevladavanje ženskog spola je bilo signifikantno. Ta je čitava grupa odgovarala Zülchovim »spongioblastomima«, a do sličnih zaključaka su došli i RINGERTZ i NORDENSTAM. U klasičnoj literaturi o gliomima najbliži sličnom zaključku su bili ELVIDGE, PENFIELD i CONE, jer kad njihove »pilocistične astrocitome« pribrojimo onome što su oni nazvali »spongioblastoma«, pojavljuje se ista grupa kao kod Zülcha, Ringertza i Nordenstama i kod nas.

Što se tiče terminologije, naziv »spongioblastoma« je nezgodan, pošto tumorske stanice nisu spongioblasti, a čak je i njihova sličnost sa spongioblastima samo površna. Po histogenetskoj klasifikaciji, »spongioblastoma« sugerira nediferenciran, a time i malignan tumor, dok se kod CA radi o izrazito spororastim tumorima, a isto tako i kod čitave grupe »spongioblastoma« (hijazma, dno treće komore, moždano stablo itd.). Taj je naziv to više neprikladan što D. RUSSELL pod istim nazivom opisuje jednu drugu grupu zaista malignijih tumora, čije stanice uistinu sliče spongioblastima, pa je korektnije taj naziv rezervirati za njenu grupu. Naziv »pilocitički astrocitom« također nije bolji, ukoliko ne istaknemo da su svi »pilocistički astrocitomi« klinički i biološki sasvim drugačiji od ostalih astrocitoma. Tu se, međutim, pojavljuje jedan drugi problem. Naime, i kod običnih se astrocitoma mogu mjestimice stanice poredati u »struje« i zadobiti prividno fuziformni oblik. To se događa kad tumor raste uzduž živčanih snopova, pa se adaptira na njihov smjer. Kod tumora grupe o kojoj je ovdje riječ, međutim, stanice imaju vretenast oblik bez obzira gdje tumor raste i one zadržavaju taj oblik. Te izdužene stanice s polarnim produljcima poput vlasi i sa tipičnim sekundarnim promjenama, naročito Rosenthalovim vlaknima, ne mogu biti nazvane astrocitima, ako se držimo klasičnih histoloških principa. One svakako pokazuju svojstva prilično diferenciranih i »mirnih« stanica. Možda neki disontogenetski faktor igra ovdje ulogu, čemu u prilog svakako govori i javljanje tih tumora u male djece i u lokalizacijama oko medijalne linije. ZÜLCH i HENSCHEN su sugerirali njihovo porijeklo u subependimalnoj gliji, gdje su fuziformni elementi redovit nalaz, a naročito u reaktivnoj gliozii. I neki naši rezultati (GRČEVIĆ i YATES 1956) bi mogli govoriti tome u prilog, ali isto tako i u prilog disontogenetskoj pozadini, i to baš zbog Rosenthalovih vlakana, koja nismo mogli naći u pravim cerebralnim astrocitima, ni u drugim gliomima, a našli smo ih u piloidnom glioznom tkivu oko kraniofaringeoma i hemangioblastoma, dakle dva tumora čije je disontogenetsko porijeklo izvan svake sumnje. Osim toga, Rosenthalova vlakna su redovit nalaz kod gliomatoznih bujanja u Recklinghausenovoj neurofibromatozi, a ta bujanja često imaju histološku sliku »spongioblastoma«

(glioma opticum, gliom dna treće komore, gliomatozna bujanja uz ependim, difuzni gliom ponsa itd). Konačno, i novija iskustva kultiviranja glioma in vitro (LUMSDEN 1955) pokazuju da se stanice »spongioblastoma« u kulturi drugačije vladaju nego stanice »astrocitoma«, tj. one i u kulturi zadržavaju svoj vretenasti polarni oblik, a to ranija kultiviranja nisu bila utvrdila (D. RUSSELL i BLAND 1934).

Pošto se, dakle, očito radi o posebnoj vrsti tumora čije su biološke karakteristike svi priznali, a koji su svuda klinički odijeljeni od »dru-
gih astrocitoma«, a potvrdivši na bazi detaljnih histoloških istraživanja da je i histološka slika tih tumora definitivno drugačija nego ona astrocitoma, uvjereni smo da ih treba konačno odijeliti u klasifikaciji kao posebnu grupu. Kako nam se čini, upravo je naziv »spongioblastoma« koji je svakako neprikladan i navodi na krivu biološku interpretaciju sugerirajući malignost, glavni razlog oklijevanja mnogih neuropatologa da prihvate tu koncepciju. Zato smo smatrali da bi jedan sasma deskriptivni naziv, bez prejudiciranja porijekla, najbolje odgovarao toj grupi tumora, dok god se njihovo porijeklo tačno ne utvrdi. Stoga predlažemo naziv *glioma piloides* (*piloidni gliom*), koji samo ističe dvije osnovne karakteristike tumorskih stanica: njihov gliozni karakter i tipično ponašanje i morfologiju njihovih produljaka (*piloides* poput vlasi).

Zbog nekih histoloških struktura koje smo u ovome radu opisali i komentirali, a za koje smatramo da su posebno tipične za cerebelarnu lokalizaciju piloidnih glioma (naročito tip III i tip IV tkiva), predlažemo da se uz naznaku grupe kojoj pripadaju, u njihov naziv stavi i lokalizacija, te da se nazovu *piloidnim gliomima maloga mozga* (*glioma piloides cerebelli*).

DODATAK

Kako sam prije opisao, od ukupno 78 »astrocitoma« maloga mozga, u našem materijalu su samo 67 bili *piloidni gliomi*. Od preostalih 11, šest su pokazivali histološku sliku koja se nije razlikovala od tipičnih cerebralnih astrocitoma. Zanimljivo je da su i ostale osobine tih 6 tumora bile različite od piloidne grupe. Tako su prosječne godine starosti bile 33,8 god., samo jedan je bio cističan, a trajanje života iza operacije bilo je znatno kraće i slično iskustvima koje imama sa cerebralnim astrocitomima.

Od ostalih 5 slučajeva dva su pokazivala neke tipične strukture piloidnih glioma, ali stanice su bile više polimorfne, pojavljivale su se ori-
jaške stanice i patološke mitoze, pa smo ih shvatili kao malignu formu piloidnih glioma.

Deveti tumor je pokazivao izrazite strukture malignog glioblastoma astrocitarnog tipa, s nekrozama, palisadama spongioblasta, jakom ple-

iomorfijom stanica itd., a radilo se o muškarcu od 40 god. Taj je slučaj interesantan sam po sebi, jer mnogi autori smatraju da se multiformni glioblastom uopće ne javlja u malome mozgu.

Deseti slučaj je bio »spongioneuroblastom« u smislu *Globusa* i *Kuhlenbecka*, s tipičnim neuroblastima i ganglijskim stanicama izmiješanim s gliomatoznim tkivom, a jedanaesti je bio sasvim netipični tumor i ostavili smo ga neklasificiranog.

ZAKLJUČAK

1. *Piloidni gliomi maloga mozga* (tzv. »astrocitomi maloga mozga«) samo u površnim partijama izgledaju oštro ograničeni i to zbog karakterističnog srastanja s mekim opnama, dok je »zona infiltracije« u dubini često prilično široka i postepena.

2. Iako se čini da počinju u vermisu, u pravilu se šire u hemisfere, te, patološko-anatomske, a i kliničke, velika većina tih tumora, kod dosegnu značajnu veličinu, predstavlja lateralne tumore (hemisferalne).

3. Vrlo se često javljaju ciste, koje su u najvećoj većini slučajeva u hemisferalnom dijelu tumora. Cista nastaje prvenstveno zbog sklonosti tumorskog tkiva hidropskoj i vakuolarnoj degeneraciji, zbog čega se najprije stvaraju mikrociste, a kasnije njihovim konfluiranjem nastaju velike ciste. Transudacija igra u povećavanju cista ulogu, ali najvjerojatnije samo sporednu. Anatomske okolnosti u hemisferama maloga mozga također pogoduju stvaranju cista.

4. U vrlo karakterističkoj »šarenoj« slici *piloidnog glioma maloga mozga* javljaju se s velikom pravilnošću četiri tipa tkiva, koje smo nazvali: *tip I ili spongioblastički, tip II ili paučinsti, tip III ili angiogliozni i tip IV ili gliofibromatozni*. Prvi od tih tipova smatramo prototipom tkiva piloidnog glioma, tip II nastaje hidropskom i vakuolarnom degeneracijom i edemom prvoga, tip IV nastaje infiltracijom tumora u meke opne, a tip III predstavlja posebnu vaskularnu podvrstu tkiva.

5. Od čitavog niza sekundarnih promjena u tkivu piloidnog glioma istakli smo značaj *Rosenthalovih vlakana*.

6. *Piloidni gliomi maloga mozga*, kao i uopće piloidni gliomi, javljaju se u mladim godinama života. Prosjek dobi je u našem materijalu iznosio 12.3 god., a vršak javljanja je pao u prvih 5 godina života.

7. Prevaliranje ženskog spola nad muškim bilo je u našem materijalu značajno.

8. Rezultati obrade kliničkih podataka o našim slučajevima jasno su potvrdili izrazito benigni karakter piloidnih glioma maloga mozga.

9. Pregled kliničke simptomatologije je pokazao konstantnost pojave nekih simptoma i znakova. Od općih su to bili znaci pojačane intrakranijalne presije, a od lokalnih su dominirali znaci sa strane neocerebeluma.

10. Na bazi tipičnih bioloških karakteristika, a također i sasma karakteristične histološke slike, mišljenje smo da tzv. »astrocitome maloga mozga« treba izdvojiti iz grupe »astrocitoma« i uključiti u grupu tzv. »spongioblastoma«, s time da se čitavoj grupi da naziv *glioma piloides*, a s obzirom na neke histološke osobitosti da se ta cerebelarna forma piloidnih glioma nazove *glioma piloides cerebelli*.

11. Nalaz 6 slučajeva pravih »stelarnih« astrocitoma u našem materijalu isključuje tvrdnju nekih autora da svi »astrocitomi maloga mozga« pripadaju jednoj grupi, odnosno, da osim tih, koje smo nazvali *piloidnim gliomima maloga mozga*, nema drugih benignijih glioma u malome mozgu.

Na ovome mjestu zahvaljujem prof. A. C. P. Campbellu, koji mi je odobrio upotrebu laboratorija i materijala svoga zavoda, i na njegovoj korisnoj kritičnosti kojom je pratio pripremanje ovog rada, te prof. Sir. Geoffrey Jeffersonu i Dr. R. T. Johnsonu, koji su mi ljubezno stavili na raspolaganje klinički materijal i povijesti bolesti ovdje obrađenih slučajeva.

LITERATURA

1. *Alpers, B. J., Rowe, S. N.*: The astrocytomas, *Am. J. Cancer*, 30, 1, 1937. – 2. *Bailey, P.*: Histological atlas of gliomas, *Arch. of Path.* 4, 871, 1927. – 3. *Bailey, P.*: Further remarks concerning tumors of the glioma group, *Bull. J. Hopkins Hosp.* 40, 354, 1927. – 4. *Bailey, P.*: Cellular types in primary tumors of the brain, *Penfield's Cytology of the nerv. system*, Hoeber, New York, 1932, V. 3. – 5. *Bailey, P.*: Intracranial tumors, *Ch. Thomas, Springfield*, 1948. – 6. *Bailey, P., Buchanan, D., Bucy, P.*: Intracranial tumors of infancy and childhood, *Univ. of Chicago Press, Chicago* 1939. – 7. *Bailey, P., Cushing, H.*: Tumors of the glioma group, *Lippincot, Philadelphia*, 1926. 8. *Bailey, P., Eisenhardt, L.*: Spongioblastomas of the brain, *J. Comp. Neur.* 56, 391, 1932. – 9. *Bartel, A., Landau, W.*: Ueber Kleinhirncysten, *Frank. Z. Path.* 4, 75, 1910. – 10. *Bergstrand, H.*: Über das sog. Astrocytom des Kleinhirns, *Virchows Arch.* 287, 573, 1932. – 11. *Bergstrand, H.*: Weiteres über sog. Kleinhirnstrocytome *Virchows Arch.* 299, 725, 1937. – 12. *Bielschowsky, M., Unger, E.*: Syringomyelie mit Blastom und Teratombildung, *J. Psychol. u. Neur.*, 25, 173, 1920. – 13. *Brzustowicz, R., Kernohan, J.*: Cell rests in the region of the IVth ventricle, *Arch. of Neurol.* 67, 585, 1952. – 14. *Bucy, P., Gustafson, W. A.*: Structure, nature and classification of the cerebellar astrocytomas, *Am. J. Cancer* 35, 327, 1939. – 15. *Cushing, H.*: Experiences with the cerebellar astrocytomas, *Surg. Gyn. & Obstetr.* 52, 129, 1931. – 16. *Cushing, H.*: Intracranial tumors, *Ch. Thomas, Springfield*, 1932. – 17. *Elvidge, A., Penfield, W., Cone, W.*: The gliomas of the CNS, *Proc. Assoc. Res. Nerv. a. Ment. Dis.* 16, 107, 1935. – 18. *Fabritius, H.*: Ein Fall von cystischem Kleinhirntumor, *Zieglers Beitr.* 51, 215, 1911. – 19. *Gagel, O.*: Über Hirn-geschwulste, *Z. Neur.* 161, 69, 1938. – 20. *Hausman, L., Stevenson, L.*: Astrocytomas of the cerebellum, *Arch. of Neur.* 30, 110, 1933. – 21. *Henschen, F.*: Tumoren des ZNS etc., *Hdb. spez. path. Anat. u. Hist.*, Bd. 13/3. Springer, Berlin, 1955. – 22. *Hildebrandt, K.*: Zur Kenntnis der gliomatösen Neubildungen des Gehirns, *Virchows Arch.* 185, 341, 1906. – 23. *Hortega del Rio*: Nomenclatura y classification de los tumores del sistema nervioso, *Lopez & Ethegoyen*, Buenos Aires, 1945. – 24. *Jefferson, G.*: The differential diagnosis of lesions of the posterior fossa, *Proc. Roy. Soc. Med.* Vol. 46, No. 9, 719, 1953. – 25. *Kernohan, J. W., Mabon, R. F., Sien, H. J., Adson, A. W.*: A simplified classification of the gliomas, *Proc. Staff Meet. Mayo Clin.* 24, 71, 1949. – 26. *Kernohan, J. W., Sayre, G. P.*: Tumors of the CNS, *Atlas of Tumor Pathology, AFIP, Washington* 1952. – 27. *Krause, F.*: Chirurgie des Gehirns, Urban & Schwarzenberg, Wien, 1908. – 28. *Landau, W.*

Das diffuse Gliom, Frank. Z. Path. 5, 469, 1910. – 29. Landau, W.: Über Rückbildungsvorgänge in Gliomen, Frank. Z. Path. 7, 351, 1911. – 30. Loisel, G.: Les astrocytomes du cervelet de l'enfant, Arnette, Paris, 1935. – 31. Lumsden, C. E.: Observations on the morphogenesis and growth rate of astrocytic gliomas in tissue culture, Int. Congress of Neuropath. (2nd), London, 1955. Proc. of., Pergamon Press, London, 1958. – 32. Mabon, R. F., Svien, J. H., Adson, A. W., Kernohan, J. W.: Astrocytomas of the cerebellum, Arch. of Neur. 64, 74, 1950. – 33. Martinez, A., Budinic, M.: Sobre la histogenesis del astrocitoma cerebeloso, Acta Neurochir. 4, 277, 1955. – 34. Ringertz, N., Nordenstam, H.: Cerebellar astrocytoma, J. Neuropath. & Exp. Neurol., Baltimore, 9, 354, 1950. – 35. Rosenthal, W.: Über eine eigentümliche, mit Syringomyelie komplizierte Geschwulst des Rückenmarks, Ziegler's Beitr. 23, 111, 1898. – 36. Russell, D.: The pathology of intracranial tumors, Postgr. Med. J. 26, 109, 1950. – 37. Russell, D., Rubinstein, L. J.: Pathology of tumors of the nervous syst. Arnold, London, 1959. – 38. Scherer, H. J.: Cerebral astrocytomas and their derivatives, Am. J. Cancer. 40, 159, 1940. – 39. Scherer, H. J.: Critical review etc., J. Belge Neur. 3, 147, 1940. – 40. Scharenberg, K., Jones, E.: Cerebellar astrocytomas, Ann. meet. Am. Assoc. Neuropath., Atlantic City 1957 (pers. commun.). – 41. Stevenson, L.: Tumors of the cerebellum, Arch. of Neur. 26, 875, 1931. – 42. Zülch, K. J.: Über das »sog. Kleinhirnstrozytom«, Virchows Arch., 307, 222, 1940. – 43. Zülch, K. J.: Die Hirngeschwülste in biologischer und morphologischer Darstellung, J. A. Barth, Leipzig, 1951 (II. Edit. 1956). – 44. Zülch, K. J.: Hdb. Neurochirurgie, Springer, Berlin, 1956.

*Iz Neuropsihijatrijske klinike Medicinskog fakulteta
Sveučilišta u Zagrebu*

(Predstojnik: Prof. dr R. Lopašić)

Primljeno na sjednici Odjela za medicinske nauke 23. III 1962.

DA LI POSLJEDICE ZRAČENJA MOGU NASTATI ZBOG AUTOIMUNOLOŠKIH PROCESA U ORGANIZMU?

Uvod. Sve šira upotreba ionizantnog zračenja postavlja zahtjev da se upoznaju što je moguće bolje njegovi efekti na živi organizam. Obično se istraživanja vrše letalnim ili subletalnim dozama zračenja, iako je isto tako važno, a možda i važnije, da se upoznaju učinci i posljedice malih doza, i to jednokratnih i uzastopnih dugotrajnih malih doza. Jednokratno davanje velike doze, međutim, pruža, zapravo, u nekim aspektima karikiranu sliku tih efekata, a to je za istraživanje katkada i povoljno. Rad s letalnim i subletalnim dozama zračenja je veoma pogodan za upoznavanje i kakvo takvo svođenje na jedan nazivnik mehanizama procesa koji nastaju od momenta kad organizam apsorbira energiju pa do manifestacije oštećenja koja se kod aplikacije takvih doza zovu radijacijska bolest.

Mnogostruki simptomi, klinički i biokemijski, histološki, citološki i drugi, koji karakteriziraju radijacijsku bolest toliko su raznoliki da ih je praktički bilo nemoguće svesti na jedno osnovno oštećenje koje bi onda imalo reperkusije na sve ili barem na dobar dio onih poremećaja koji prije ili poslije mogu dovesti i do smrti. U tom mnoštvu efekata i štetnih djelovanja može se reći da neki ipak iskaču, kao: ulceracije i deskvamacije epitela sluznice probavnog aparata, izrazito oštećenje hematopoetskog tkiva, imunološka paraliza i genetska oštećenja, bilo germinalnog, bilo somatskog tkiva. Danas se može smatrati da je visoki stupanj oštećenja sluznice probavnog aparata i hematopoetskog tkiva dobrim dijelom uzrok rane smrti nakon aplikacije letalne doze zračenja. Samo terapeutsko djelovanje koštane srži potvrđuje da uništenje hematopoetskog tkiva može biti uzrokom ove rane smrti. Što se tiče epitela sluznice probavnog aparata, danas se praktički ne može pomoći, pa se tako ne može s većom sigurnošću kazati koliki je udio ovog oštećenja u pojavi rane smrti.

Sama imunološka paraliza veoma je karakterističan simptom učinka zračenja na organizam kralješnjaka. Ona se javlja bez iznimke i jasno

je da je prva pomisao u tumačenju tog fenomena bila da je to tkivo zračenjem bilo direktno uništeno. Ovo mišljenje je, međutim, doživjelo preinake kad se vidjelo da zračenje gotovo nimalo ili uopće ne dodiruje već stečeni imunitet.

Genetska oštećenja germinalnih stanica su veoma rano bila primijećena, i danas se taj studij toliko proširio da zapravo predstavlja jednu veliku posebnu granu nauke. Primijećeno je, međutim, da i somatske stanice, i to uglavnom one mezenhimalne, koje imaju veliku sposobnost proliferacije, mogu doživjeti oštećenja u svojoj genetskoj strukturi.

Na toj tački počinje spekulacija o autoimunološkim procesima izazvanim ionizantnim zračenjem (ALLEGRETTI 1960 ab, ALLEGRETTI i MATOŠIĆ 1961, ALLEGRETTI i VITALE 1961, ALLEGRETTI, VITALE i DEKARIS 1962), koja je dovela do formuliranja jedne hipoteze o mehanizmu djelovanja ionizantnog zračenja na multicelularni organizam. Ova hipoteza uzima za osnovu da se autoimunološki procesi ne moraju zbivati samo ako se neko tkivo u organizmu tako promijeni da vlastitom imunološkom sustavu predstavlja antigen, već da može doći do promjene i u imunološki kompetentnim stanicama pa da se onda čitavo normalno tkivo ponaša prema tim stanicama kao strano, tj. kao antigen. Ovu ideju su nabacili i drugi autori (DAMESHEK i SCHWARTZ 1959, DAMESHEK, SCHWARTZ i OLINER 1961; MARKERT 1960) i očekuje se da bude eksperimentalno dokazana ili odbačena.

Može se pretpostaviti da i imunološki kompetentne stanice, dakle somatske stanice, mogu zračenjem doživjeti genetska oštećenja ili neke promjene u genetskom materijalu. Te promjene bi po vjerojatnoći mogle biti i takvog karaktera da onda normalno tkivo organizma predstavlja za njih antigen.

Prije je bilo spomenuto da zračenje ne pogađa već stečeni imunitet, pa ako pretpostavimo da određena antitijela bivaju proizvedena od određenih imunološki kompetentnih stanica, onda bi se moglo reći da su te stanice, pošto su bile antigeno stimulirane, postale radiorezistentne. Zar se ne može onda nadalje pretpostaviti da je radiorezistentnom postala i ona imunološki kompetentna stanica koja se zračenjem tako promijenila da je bila stimulirana ostalim normalnim sastojcima u organizmu? Nastavak zračenja, prema tome, nju ne bi mogao oštetiti.

Međutim, ova hipoteza mora dobiti svoje eksperimentalne dokaze. Ona ima i jednu načelnu slabost, a to je da se osniva na teoriji klonске selekcije za stečeni imunitet, kako ju je formulirao BURNET (1959), a koja unatoč mnogobrojnim indicijama koje govore njoj u prilog još uvijek nije dokazana. Informacijska teorija po HAUROWITZU i PAULINGU (PAULING 1940) teško može protumačiti da svaka antigena informacija na koju se producira visoko specifično antitijelo, bez obzira na veoma specifični karakter informacije, daje i neke nespecifične, opće efekte, kao što su i proliferacija imunološki kompetentnih stanica i prije spomenuta radiorezistencija. BURNET govori samo o nespecifičnoj proliferaciji, ali svaka imunološki kompetentna stanica ne može proliferirati na stimulus svakog antigena, već samo onog komplementarnog.

Prema njemu mezenhimalne stanice se diferenciraju i tvore »klonove«, od kojih svaki reagira samo s jednim određenim antigenom i nakon toga proliferira. Uz ovaj opći nespecifični proces proliferacije mogli bismo dodati i drugi, a to je radiorezistencija. Dakle, stanica bi bila genetski specifična i determinirana za produkciju određenih antitijela, a stimulus bi imao samo opće efekte.

Imunološke reakcije zračenog organizma. Kratko vrijeme nakon otkrića rendgenskih zraka BENJAMIN i SLUKA (1908) pokazali su da ozračeni kunić ne može producirati antitijela na tuđi serum kao antigen ako je onaj bio ubrizgan 1-4 dana nakon zračenja. Ako je antigen bio ubrizgan 4 dana prije zračenja, produkcija antitijela je bila normalna. LÄWEN (1909) je godinu dana kasnije objavio iste rezultate dobivene na kuniću upotrijebivši bakterijski antigen. To je kasnije bilo potvrđeno, a vidjelo se je da to vrijedi i za druge laboratorijske životinje. Već se iz toga vidi da je veoma važan vremenski odnos između injekcije antigena i momenta zračenja cijelog tijela.

TALIAFERRO i TALIAFERRO (1951) prikazali su svoje i tuđe rezultate, koji nedvojbeno potvrđuju navode BENJAMINA i SLUKE, i time su potaknuli da se pride podrobnijim kvantitativnim istraživanjima učinka zračenja na smanjenje imunoloških reakcija organizma.

Što se tiče vremenskih odnosa ubrizgavanja antigena i zračenja cijelog tijela, to su DIXON, TALMAGE i MAURER (1952) izvijestili da zračenje cijelog tijela kunića dozom od 400 r 12 do 24 sata prije intravenske injekcije s I^{131} markiranim goveđim γ -globulinom dovodi do potpune inhibicije stvaranja antitijela, mjereno prema brzini iščezavanja antigena i produkcije precipitina. Ako se ista doza zračenja aplicira u isto vrijeme ili 6 sati nakon injekcije antigena, inhibicija izostane. TALIAFERRO, TALIAFERRO i JANSSEN (1952) i TALIAFERRO i TALIAFERRO (1954) u svojim su pokusima na kunićima upotrijebili nekoliko kriterija kao mjerilo za inhibiciju imunoloških reakcija, a to su: dužina indukcione periode, maksimum titra antitijela i brzina nagomilavanja antitijela u organizmu. Oni su vidjeli da do inhibicije produkcije antitijela na ovčje eritrocite dolazi onda ako se oni ubrizgaju 12 sati do 21 dan nakon zračenja cijelog tijela rendgenskim zrakama dozom od 600 ili 700 r.

Na temelju svojih zapažanja su DIXON, TALMAGE i MAURER (1952) pretpostavili da se sinteza antitijela zbiva u dvije faze, i to: a) kratka radiosenzitivna faza, za vrijeme koje oštećenje X-zrakama uvjetuje gubitak neke supstancije potrebne za sintezu antitijela i b) radiorezistentna faza na koju X-zrake ne djeluju.

KOHN (1951) izvijestio je također da je maksimum titra antitijela u štakora snižen ako se ovčji eritrociti ubrizgaju neposredno prije ili nakon zračenja X-zrakama. Nadalje, postizanje maksimuma titra antitijela je odgođeno, a pad titra usporen. To su potvrdili WISSLER, ROBSON, FITCH, NELSON i JACOBSON (1953) te FITCH, WISSLER, LAVIA i BARKER (1956).

HALE i STONER (1956) zračili su miševе po cijelom tijelu sa 650 repa γ -zrakama iz izvora kobalt 60. Oni su našli da zračenje potiskuje protiv antitoksina tetanusa produkciju ako je bilo aplicirano 6 sati do 21 dan prije primarne injekcije tetanuskog toksoida. Između 14. i 21. dana nakon zračenja životinje su bile dovoljno oporavljene, i naknadno davanje sekundarnog antigenog stimulusa proizvelo je produkciju znatnih količina antitoksina. Zračenje od 350 repa aplicirano 1 sat prije sekundarnog stimulusa ne djeluje na produkciju antitoksina protiv tetanusa, a doze od 450 i 750 repa to inhibiraju. Doza zračenja od 650 repa inhibira sekundarnu reakciju u produkciji antitoksina ako se daje 6 sati do 30 min. prije sekundarnog antigenog stimulusa. Ako se zračenje aplicira 10 dana nakon sekundarnog stimulusa, kada je titar antitoksina u svom maksimumu, i ako životinje iskrvarimo 10 dana kasnije, titar antitoksina praktički se ne mijenja. Zračenje od 650 repa aplicirano 21 dan nakon sekundarnog stimulusa nema osobitog djelovanja na produkciju antitoksina.

PERKINS i MARCUS (1957) imunizirali su miševе prije zračenja s *Klebsiella pneumoniae* i pokazali da zračenje nije uništilo protektivni učinak preradijacijske imunizacije.

Iz ovdje iznijetog se vidi da zračenje inhibira produkciju antitijela ako se antigen aplicira veoma kratko vrijeme prije zračenja ili nakon zračenja. Razdoblje nakon zračenja, kada postoji paraliza imunološkog aparata, različito je dugo za razne životinjske vrste i sojeve.

Rad i raščišćavanja tih fenomena izveli su GENGOZIAN i MAKINODAN (1958) mnoge pokuse na miševima. Oni su upotrijebili nekoliko kriterija za imunološku efikasnost: a) dužina indukcione periode, b) brzina rasta titra humoralnih antitijela, c) srednji maksimalni titar, d) vrijeme maksimalnog titra i e) srednji ukupni titar. Iz njihovih podataka nedvojbeno izlazi da je imunološki mehanizam postignut ako se antigen ubrizga neko vrijeme prije i neko vrijeme poslije zračenja. Maksimum imunološke depresije postizava se ako se antigen ubrizga 5 minuta prije do 1 dan nakon zračenja. Zračenje praktički nema učinka, uzevši u obzir sve kriterije, na produkciju antitijela u onih životinja u koje je antigen bio ubrizgan 10 dana prije zračenja. U pogledu oporavka imunološkog mehanizma može se vidjeti da on nije jednak za sve gore navedene kriterije, tako se a) dužina indukcione periode, c) srednji maksimalni titar i d) vrijeme maksimalnog titra oporavljaju u cijelosti ako se antigen ubrizga 45 dana nakon zračenja, a b) brzina rasta humoralnih antitijela i e) srednji ukupni titar u to se vrijeme nisu sasvim oporavili.

Kad utvrdimo te fenomene, pokazuje nam se kao najinteresantnije to da već stvoreni imunitet zračenjem ne biva potisnut. Ako sada uzmemo u obzir da su antitijela producirale stanice (vjerojatno plazma-stanice FAGRAEUS 1947, 1948 ab), onda se dolazi do zaključka da su one stanice koje su antigeno stimulirane radiorezistentne, a one koje to nisu da su radiosenzitivne.

Treba ovdje napomenuti još jedno. TALIAFERRO i TALIAFERRO (1954) primijetili su u kunića da maksimum titra biva i veći od onog u ne-

zračenim životinjama ako je antigen bio ubrizgan 2–6 sati prije zračenja. GENGOZIAN i MAKINODAN (1958) zračili su miševe sa 710 r 5 dana nakon ubrizgavanja antigena, tj. u vrijeme kad je strm uspon u postizanju maksimalnog titra. To zračenje je izazvalo privremeni pad u titru antitijela, ali je kasnije taj titar porastao iznad onoga u nezračenim kontrolnim miševima. Slično su na zamorčadi primijetili STANKOVIĆ i VLAHOVIĆ (osobno priopćenje), koji su uzimali kao kriterij produkcije antitijela intenzitet anafilaktične reakcije.

Za tumačenje tog fenomena supernormalnog titra antitijela u životinja zračenih neposredno nakon injekcije antigena iznose se razne hipoteze, kao: zračenje odstranjuje neki faktor koji obuzdava ovu primarnu reakciju antigen-stanica i stoga i oštećena stanica producira antitijela; ili se govori da zračenje za vrijeme radiosenzitivne faze produkcije antitijela uništava neku tvar, dok za vrijeme rezistentne faze tog efekta nema. KOHN (1951) misli da je fiksacija antigena na stanicu osjetljivija od onih procesa koji iza toga slijede.

S jednakom odvažnosti mogla bi se ova supernormalna reakcija protumačiti i tako da u momentu kada zračenje izaziva poremećenje u genetskom sustavu stanice poremećenje se može zaustaviti i onda kada je imunološki kompetentna stanica postala (slijedeći BURNETOVU teoriju) na neki način komplementarna na prisutne antigene koji je stimuliraju. Unijeti antigeni bi, prema tome, mogli stimulirati jedan ili više klonova, a vlastiti sastojci organizma bi mogli stimulirati one imunološki kompetentne stanice koje su postale njima komplementarne. Jasno, iz toga izlazi da naknadno unošenje antigena ne bi moglo naći odgovarajući klon, jer su nestimulirane stanice bile zračenjem uništene.

Hipoteza autoimunoloških reakcija. Hipoteza da se zračenjem mogu i imunološki kompetentne stanice tako promijeniti da mogu imunološki reagirati protiv vlastitih antigena u svakom slučaju zahtijeva da se pretpostavi gubitak određenog histokompatibilnog gena ili pak njegova promjena. To pak govori također za gubitak, ali i za dobivanje novih svojstava. Treba odmah kazati da bi čisti gubitak histokompatibilnog gena uvjetovao nemogućnost imunizacije normalnih domaćinovih stanica protiv tih stanica, dok bi imunizacija u suprotnom smjeru bila moguća i čak bi trebalo doći do proliferacije tih stanica, s obzirom na trajnu prisutnost antigena, tj. normalnog tkiva.

Zračena životinja u takvom stanju mogla bi se smatrati »himerom« s obzirom na to da u sebi posjeduje stanice i drugačijeg genetskog sastava.

Dokaz tog stanja mogao bi ići u dva smjera: 1. tako da se pokaže da u zračenoj životinji imunološki sistem reagira protiv vlastitog tkiva i 2. ako su promjene u kromosomima vidljive, da se u zračenoj životinji pokažu stanice s aberacijom kromosoma. Iako direktnih dokaza nema, postoje podaci koji govore u prilog toj pretpostavci. Što se tiče 1., može se navesti da su ELKIN i SALVIONI (1960) pokazali da subletalno zračenje kunići odbacuju autotransplantat kože ako se on postavi neposredno nakon zračenja. I štakor zračen dozom od 500 do 750 r može

odbaciti autotransplantat kože (neobjavljeno). Nadalje, kad se iz letalno zračenog štakora u roku od 24 sata nakon zračenja prenesu simultano slezenine stanice i koža u subletalno zračenog homolognog štakora, dolazi do bržeg odbacivanja transplantata kože unatoč tome što u svim drugim kombinacijama subletalno zračenje primaoca uvjetuje kratko, ali stalno odgođeno odbacivanje ovakvog homotransplantata (neobjavljeno). Treba svakako pronaći i druge sisteme u kojima bi fenomen autoimuniteta mogao biti jednoznačno i nedvojbeno dokazan.

Što se tiče 2. više puta se pokazalo da u letalno zračenim životinjama kromosomi gube svoju strukturu stvarajući različite tvorbe, koje se mogu citološki dokazati. Već dokazivanje takvih kromosoma u stanici govori nedvojbeno za to da se te stanice dijele barem za neko vrijeme. Ostaje otvoreno pitanje kolika je proliferativna moć tih stanica, gdje i dokle može doći do strukturalnih promjena u kromosomima, a da ta stanica bude sposobna za život. Ako su te promjene dovele i do antigenih promjena u stanici, onda je jasno da će se te stanice boriti s normalnim. Ako je u tim stanicama došlo do gubitka određenog histokompatibilnog gena, onda su one u povoljnijem položaju od normalnih, a obratno je ako su dobile novi antigen. Da takvih stanica ima i da mogu proliferirati, pokazali su BARNES, FORD, GRAY i LOUIT (1959). Oni su letalno zračenog miša zaštitili koštanom srži štakora. U određenom broju takvih himera dolazi do »spontane reverzije«, tj. repopuliraju se domaćinove stanice. Pretragom kromosoma tih repopuliranih stanica vidjelo se da među mišjim stanicama ima aberacije čak i u 95% i da su sve potpuno istog tipa. Broj kromosoma je bio euploidičan, tj. 40. Ne može se pretpostaviti da će sve stanice zračenjem podleći istoj promjeni strukture kromosoma, dapače, može se reći da je za to minimalna vjerojatnost. Iz toga su autori zaključili da su sve te stanice potekle iz jedne domaćinove, koja je pogođena zračenjem, a koja je promijenila strukturu kromosoma i koja je imala dovoljno veliku proliferativnu sposobnost da stvori nakupinu stanica, tj. »klon«. Takva životinja bi se mogla nazvati i »autolognom himerom«. Taj rezultat otvara niz pitanja kao, na primjer, da li je repopulacija upravo tog klona nastupila na antigeni stimulus štakorskog tkiva ili su kao antigen djelovali vlastiti antigeni, zatim, da li se stvoreni klonovi međusobno poništavaju dok ne ostane samo jedan itd.?

U jednom daljem pokusu su FORD, MICKLEM i GRAY (1959) letalno zračili kolhicinizirane miševe. Nakon zračenja utvrdili su analizom kromosoma da uz normalne stanice postoje i one aberantne, i to triju tipova. U svakom slučaju treba istaknuti da je i ovdje pokazana mogućnost postojanja »autologne himere«.

Takve mutacije ili gubitak antigena morale su se pretpostaviti i u eritropoetskom tkivu. Drugim riječima, životinja koja je preboljela radijacijsku bolest ili čak i ona koja je primila određenu dozu ionizirajućeg zračenja morala bi posjedovati u svojoj perifernoj krvi barem dvije vrste eritrocita koji se antigeno razlikuju. ATWOOD i SCHEINBERG (1958 ab) pokazali su da i normalni čovjek, pripadnik AB i AO krvne

grupe, posjeduje u perifernoj krvi B, odnosno O eritrocite. Dalje su SCHEINBERG i RECKEL (1960) pokazali u goluba i čovjeka da se i malim zračenjem ta učestalost antigeno deficitarnih eritrocita povećava. Zračenjem se, dakle, uspostavlja mozaicizam eritrocita, što svakako govori za mozaicizam u hematopoetskom aparatu, a to bi zapravo odgovaralo onoj »autolognoj himeri«.

Proliferacija plazma stanica. Ako je tačno da se zračenjem mogu izazvati autoimunološki procesi u organizmu, onda bi se u imunološki kompetentnom tkivu zračene životinje trebale naći i zrele plazma stanice. Proliferacija plazma stanica uvijek je popratna pojava imunizacije, te se s pravom može reći da su one producenti antitijela (FAGRAEUS 1947, 1948 ab). I, doista, već je ranije bilo zapažno da zračenje izaziva u slezeni, koštanoj srži i limfnim čvorovima proliferaciju plazma stanica (ROSS 1932; THOMAS i BRUNER 1933; LIEBOW, SHIELDS, WARREN i DE COURSEY 1949; WOHLWILL i JETTER 1953; ROTHBERG, BLAIR, GOMEZ i McNULTY 1959; KOLETSKY 1959; MURRAY 1959; NOSSAL 1959). Staviše, ta proliferacija je zabilježena i kod unošenja stroncija 90 u organizam životinje.

Rez slezene štakora zračenog dozom od 800 r, bojadisan Taftovom modifikacijom Unna-Pappenheimove metode metilskog zelenila i pironina prikazan je na slikama 1 a i 1 b. Na tim slikama se vidi jedna nakupina plazma-stanica u crvenoj pulpi slezene zračenog štakora pod malim i velikim povećanjem. U tablici 1. prikazane su numeričke vrijednosti pironinofilnih stanica u slezeni normalnih štakora i štakora 2, 3, i 4 dana nakon aplikacije zračenja po cijelom tijelu u dozi od 800 r. Broj pironinofilnih stanica izražen je po 0.005 mm² reza slezene, a uzeta je u obzir i korektura za skvrčenost slezene nakon zračenja.

Tablica 1.

Pironinofilne stanice u slezeni normalnih i zračenih štakora.

(Prema Allegrettiju, Vitaleu i Dekarisu 1962).

Skupina	Broj štakora	Prosječni broj pironinofilnih stanica po 0.005 mm ² reza slezene
Normalni	5	0,78 ± 0,17
Zračeni	6	3,66 ± 0,32

Statistički visoko izražena razlika između tih dviju skupina životinja ($p \ll 0.001$) i redovitost te pojave kod raznih životinjskih vrsta i raznih vrsta zračenja govori nedvojbeno za to da je to jedan stalni znak oštećenja zračenjem. Teško bi bilo odmah zaključiti da bi to bila potvrda postavljenoj hipotezi o autoimunološkim procesima, ali je svakako taj fenomen u potpunoj suprotnosti s poznatom imunološkom paralizom na strani antigene, koja redovito nastupa nakon aplikacije zračenja. U objašnjavanju tog fenomena moglo bi se pretpostaviti da kao antigeni stimulus djeluju bakterije iz crijevne flore, koje imaju sada više-manje

slobodan put za invaziju, ili produkti raspada vlastitih tkiva i bjelančevina oslobođenih iz stanica ili pak bjelančevine oštećene direktnim djelovanjem zračenja. Te pretpostavke, međutim, uključuju i mogućnost imunizacije stranim antigenima, a nju zračenje uništava potpuno ili gotovo potpuno.

Kasna senzibilizacijska reakcija i eksperimentalni »alergični« encefalomijelitis (E. A. E.) u zračenih životinja. Radi dokazivanja hipoteze o autoimunim procesima u zračenom organizmu bilo je zamišljeno da se pokuša izazvati E. A. E. u zračenih štakora. Nema razloga da se ta bolest ne bi smatrala posljedicom autoimunoloških procesa u organizmu, i to tipa kasne senzibilizacijske reakcije. Karakteristično je da se ona daje izazvati čak i autolognim mozgom (KABAT, WOLF i BEZER 1949). U prilog tvrđnji da se radi o imunološkoj reakciji govori i mogućnost djelimične inhibicije te bolesti kortizonom (MAYER, JERVIS, BLACK, KOPROWSKI i COX 1950; FERRARO i ROIZIN 1953; KABAT, WOLF i BEZER 1952). Pretpostavljalo se da bi, prema tome, zračenje moglo i pospješiti razvoj ili učestalost bolesti ako bi se antigen u momentu zračenja već nalazio u organizmu. ALLEGGRANZA (1959) tvrdi da zračenje može čak povećati učestalost bolesti i težinu njene manifestacije u zamorčeta.

U našim pokusima (ALLEGRETTI i MATOŠIĆ 1961) aplicirali smo encefalitogenu vakcinu štakorima. Da bi vidjeli učinak zračenja, vakcina je bila aplicirana supkutano, a ne, kako je poželjno, intrakutano, i količina mikobakterija bila je deset puta manja od one koju su propisali LIPTON i FREUND (1952). U grupi štakora zračenih sa 600 r pola sata nakon ubrizgavanja vakcine pojavio se E. A. E. u 40% životinja, a kontrolne nezračene sve su ostale bez ikakvih simptoma. Ovdje se može napomenuti da i plućno tkivo štakora ubrizgano normalnim i zračenim štakorima izaziva pojavu encefalomijelitisa u podjednako učestalosti (ALLEGRETTI i VITALE 1961). Sumarno su ti rezultati prikazani u tablici 2. Ostaje neriješeno koji je sastojak plućnog tkiva štakora odgovoran za encefalitogenu aktivnost.

Tablica 2.

Učestalost E. A. E. u normalnih štakora i štakora zračenih i ubrizganih s homogenatom pluća u Freundovu adjuvansu od 24 sata prije do 24 nakon zračenja

(Prema Allegretti i Vitaleu 1961).

Skupina	Broj štakora	Broj oboljelih	% oboljelih
Normalni	20	15	75
Zračeni	50	29	58

Ti rezultati ne govore direktno u prilog izloženoj hipotezi i ima mnogo pitanja koja bi trebalo riješiti u mehanizmu nastajanja E. A. E.

kao i u mehanizmu kasne senzibilizacijske reakcije. Međutim, možda bi se i taj efekt mogao svrstati u one opisane pod supernormalnim fazama.

Kao i ALLEGGRANZA (1959) moramo se pitati a) da li je ta bolest posljedica imunološke reakcije uopće i b) da li zračenje može uopće inhibirati kasne senzibilizacijske reakcije? Već gornji navodi dovoljno govore u prilog mišljenju da se odista radi o imunološkoj, odnosno senzibilizacijskoj reakciji, a čitav tok osobito histološko-citoloških manifestacija predstavlja također prilog toj tvrdnji. Pitanje pod b) svakako uključuje potpitanje da li se humoralni i ovaj tkivni imunitet bazira na istom procesu.

SALVIN i SMITH (1959) proučavali su odnose između pojave kasne senzibilizacijske reakcije i Arthusova fenomena, koji je vezan uz produkciju humoralnih antitijela. Oni su senzibilizirali zamorčad s difteričnim toksoidom u emulziji s Freundovim adjuvansom. Njihov rezultat pokazuje da zračenje zamorčeta s 300 r po cijelom tijelu ne inhibira pojavu kasne senzibilizacijske reakcije, ali inhibira pojavu Arthusova fenomena. Oni smatraju da je kasna senzibilizacijska reakcija zapravo jedna faza u razvoju imuniteta, tj. humoralnih antitijela i da je ta faza radiorezistentna.

UHR i SCHARFF (1960) izvijestili su da se kasna senzibilizacijska reakcija na difterični toksoid može razviti u zraченоj zamorčadi i u onim slučajevima kada se antitoksin nije mogao dokazati. Imunizaciju su provodili s antigenom u Freundovu adjuvansu. Isto su ponovili i na kunićima i pokazali su da zračene imunizirane životinje, koje ne mogu stvarati uvjerljive količine serumskih antitijela na difterični toksoid ili ovalbumin, imaju sposobnost razvijanja kasne senzibilizacijske reakcije. Oni pretpostavljaju ili da su mehanizmi za te različite vrste imuniteta dvojaki ili pak da su to dvije faze u imunološkoj reakciji, od kojih je jedna radiosenzitivna, a druga radiorezistentna.

Prema tome bi se moglo kazati i to da zračenje ne inhibira pojavu kasne senzibilizacijske reakcije i da je zbog toga moglo doći do nastupa encefalomijelitisa i u zračenih štakora.

Ovdje treba, nadalje, spomenuti i opažanja UHRA i suradnika (UHR 1960, UHR, DANCIS, NEUMANN 1960), koji su vidjeli da se u embrione zamorčeta može inducirati kasna senzibilizacijska reakcija, a nemoguće je pokazati da postoje humoralna antitijela. Dakle, ovdje bi se nekako mogla povući paralela sa zračenim organizmom, koji također može reagirati kasnom senzibilizacijskom reakcijom, dok je produkcija humoralnih antitijela mala ili nikakva.

Terapija radijacijske bolesti koštanom srži. Nakon protektivnog efekta, koji su JACOBSON i suradnici (JACOBSON, MARKS, GASTON, ROBSON i ZIRKLE 1949) postigli zaštitivši kod zračenja miša olovom samo njegovu slezenu, bilo je logično još da se pokuša u zraченоj životinji nadomjestiti koštanu srž transplantacijom srži iz druge normalne životinje. To su izvršili LORENZ i suradnici (LORENZ, UPHOFF, REID i SHELTON 1951) i time dali za sada potencijalno najefikasnije oružje za borbu

protiv radijacijske bolesti. Odmah su iskrsla pitanja da li je došlo u takvoj životinji do regeneracije vlastite koštane srži ili one davaoćeve. Dalje je zapaženo da se najbolji kurativni efekt postiže ako se transplantira izologna* srž, a slabiji ako se dađe homologna** i konačno heterologna.*** U dva posljednja slučaja zapaženo je da se, doduše, akutna radijacijska bolest može preboljeti, ali da nakon nekoliko tjedana ili mjeseci životinja propada i ugiba, što je nazvano »sekundarnom« ili »naknadnom« bolesti, za razliku od primarne, tj. radijacijske bolesti, koja nastupa za petnaestak dana.

Tražio se uzrok tom neželjenom ishodu, jer je jasno da se pri transplantaciji kod čovjeka radi uvijek o homotransplantaciji, osim u slučaju jednojajčanih blizanaca. Kada je postalo jasno da kod letalno zračenih životinja liječenih homolognom koštanom srži, dolazi do repopulacije davaoćevih stanica (LINDSLEY, ODELL i TAUSCHE 1955; NOWELL, COLE, HABERMAYER i ROAN 1956; VOS, DAVIDS, WEYZEN i VAN BEKKUM 1956; MAKINODAN 1956; MITCHISON 1956; FORD, HAMERTON, BARNES i LOUTIT 1956, 1957 pomišljalo se s pravom na to da se u primaocu koji je imunološki paraliziran zračenjem davaoćeve stanice imuniziraju protiv primaoca, umnože se i uništavaju ga (TRENTIN 1956 ab, 1958; UPHOFF 1957; BARNES, FORD, ILBERY, KOLLER i LOUTIT 1957). Definitivan odgovor dobiven je onda kada se transplantirala koštana srž roditeljskog soja u letalno zračenog hidrida i obratno. Uglavnom je u prvom slučaju došlo do letalnog ishoda, a u drugom nije (VAN BEKKUM i VOS 1957; SCHWARTZ, UPTON i CONGDON 1957; COSGROVE, UPTON, SCHWARTZ, CONGDON i MAKINODAN 1959; TRENTIN 1956 b, TRENTIN 1958, 1959; OWEN 1959). Hibrid sadržava prema svakom od roditeljskih sojeva antigene drugog roditeljskog soja, a s druge strane hibrid ne bi mogao reagirati protiv roditeljskog soja, jer su ti antigeni sadržani u njemu samom.

Kurativni efekt izolodne koštane srži predstavlja najjači prigovor pretpostavci da bi se zračenjem stvarale takve imunološki kompetentne stanice koje bi mogle biti antigeno stimulirane vlastitim sastojcima. Ubrizgavanjem izoložnih stanica u ozračeni organizam, unosila bi se, prema tome, nova količina antigena, a unatoč tome te stanice imaju bolji kurativni efekt od onih homolognih i heteroložnih.

ILBERY i suradnici (ILBERY, KOLLER i LOUTIT 1958) i VOS i suradnici (VOS, DE VRIES, COLLENTUR i VAN BEKKUM 1959) pokazali su u radijacijskoj himeri da i minimalna količina autoložnih ili izoložnih stanica ima »prednost« pred velikom količinom homolognih i heteroložnih. Prema tome bi možda ubrizgane izolodne stanice nadvladale one vlastite »promijenjene«, koje bi se ponašale kao homologne, a možda i kao heterologne.

Jasno je da hipoteza autoimunoloških reakcija nije dokazana i da se na nju nadograđuju dalje pretpostavke, ali se ovdje nameće pitanje da li bi onaj promijenjenoj stanici bilo dovoljno da izgubi izvornu histo-

* izolodna srž potječe od životinje istog soja, tj. od genetički identične životinje.

** homologna srž potječe od životinje iste vrste ali drugog soja.

*** heterologna srž potječe od životinje druge vrste.

kompatibilnu karakteristiku ili je nužno da se ona promijeni i da time stanica dobije novu karakteristiku. Čini se da bi za izazivanje imunološke reakcije protiv normalnih stanica zračene životinje bilo dovoljno da se ta karakteristika izgubi, ali kurativni efekt izologne koštane srži bi govorio za to da se ona promijenila i da je time postala strana organizmu i bila od unijetih izolognih stanica uništena.

Već godine 1956 je MOLE opisao da dvokratno zračenje miševa masivnim, ali subletalnim dozama X-zraka izaziva između 40 i 100 dana nakon zračenja ugibanje određenog broja životinja pod simptomima veoma sličnim sekundarnoj bolesti. Kako se u tim pokusima nije radilo ni o kakvom ubrizgavanju stranih stanica, to se s pravom može pomišljati i na aktivnost vlastitih mutiranih stanica protiv zračene životinje. Sve zračene životinje ne ugibaju u tom razdoblju, ali sve imaju skraćeno trajanje života.

Uputno je ovdje spomenuti još jednu pojavu, koju su opisali SMITH i suradnici (SMITH, ANDERSON i ASHWEL 1954). Oni su jednokratnom subletalnom dozom X-zraka ozračili miševe i vidjeli su izrazitu splenomegaliju s maksimumom između 20 i 22 dana nakon zračenja. Mi smo ponovili taj pokus ozračivši CBA miševe sa 600 r X-zraka i rezultat je bio jednak. Ovdje se nameće paralela između te pojave splenomegalije i one nakon ubrizgavanja homolognih imunološko kompetentnih stanica u novorođene životinje te one nakon ubrizgavanja antisplenocitnog citotoksičnog seruma. Može se zamisliti da su te splenomegalije karakteristične za slučajeve kad je čitav imunološki sistem simultano stimuliran, a ne kad su stimulirani samo određenim antigenom pojedini klonovi (slijedeći BURNETOVU teoriju). Kod toga je u biti svejedno, ako se radi o ubrizgavanju stanica, da li će doći do proliferacije domaćiniovih ili davaočevih stanica. Nakon ubrizgavanja antisplenocitnog citotoksičnog seruma stranih stanica uopće nema, a životinje uz splenomegaliju ugibaju. To bi govorilo možda u prilog pretpostavci da se u svim tim uvjetima imunološki sistem iscrpljuje zbog jake reakcije, što bi dovelo do atrofije čitavog limfatičnog aparata. Ovakva konačna slika karakteristična je i za sekundarnu bolest, i za parabiotsku bolest i za »runt disease«.

Na osnovu toga izlazi da bi quoad vitam bilo za organizam mnogo pogodnije ako bi imunološki sistem bio sav jednog, pa makar davaočeva tipa nego li ako je sastavljen od stanica primaoca i davaoca, koje se međusobno bore i uništavaju. U posljednjem slučaju bi međusobna stimulacija i uništavanje brže dovelo do iscrpljenja obaju sistema i do smrti.

Takvi zaključci nameću reviziju gledanja na patološko stanje koje nastaje zbog djelovanja homolognih (ili heterolognih) imunološki kompetentnih stanica protiv primaoca, u smislu kako su ga već uglavnom bili formulirali GENGOZIAN i MAKINODAN (1957). Uzrokom smrti moglo bi se smatrati iscrpljenje, tj. međusobno uništenje imunološkog aparata. Ako bi bio prisutan makar i tudi imunološki sistem, ali praktički sama,

životinja bi mogla duže poživjeti, jer bi taj slučaj bio za njen život povoljniji.

Za ilustraciju može se navesti pokus koji su izveli GENGOZIAN i MAKINODAN (1957). Oni su zračili miševe raznim dozama X-zraka, i to: 600, 710, 800, 950 i 1150 r. U razdoblju od 4 sata nakon zračenja ubrizgavali su štakorsku koštanu srž, i to 140×10^6 stanica. Iz njihovih rezultata složio sam tablicu 3. Iz te tablice se može zaključiti da je mogućnost međusobne interakcije domaćinovitih i davaočevih stanica bila to manja što je doza zračenja bila veća, ali iznad doze od 710 r. Prema tome, ako su davaočeve stanice bile u većini, ne samo da se ukupno uginanje smanjilo nego je i kasnije nastupalo.

Tablica 3.

Postotak uginanja miševa ubrizganih sa 140×10^6 stanica koštane srži štakora nakon zračenja raznim dozama X-zraka. (Prema Gengozianu i Makinodanu 1957).

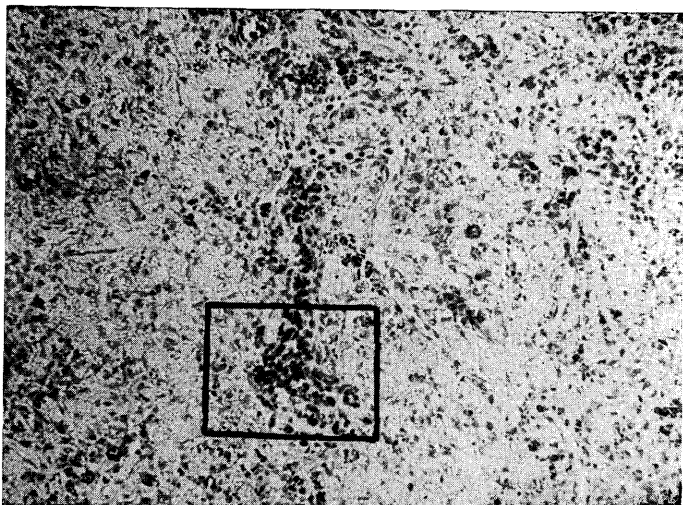
Doza X-zraka	Uginanje u razdoblju od dana				Ukupno uginulo u razdoblju od dana 0-150
	0-30	31-60	61-90	91-150	
600	50	0	0	0	50
710	100	0	0	0	100
800	58	15	0	4	77
950	22	27	4	0	63
1150	25	15	15	10	65

Dalja potvrda takvog shvaćanja je naredni eksperiment iz iste publikacije (GENGOZIAN i MAKINODAN 1957). U tom pokusu su miševi zračeni dozom od 710, 800 i 950 r i ubrizgani različitim količinama štakorskih stanica koštane srži. Tablica složena iz njihovih rezultata pokazuje da se učestalost smrtnosti u razdoblju od 30 dana nakon zračenja smanjuje ako je doza ubrizganih štakorskih stanica veća od one koja izaziva 100%-tnu smrtnost. Ne samo to, nego su te doze stranih stranica

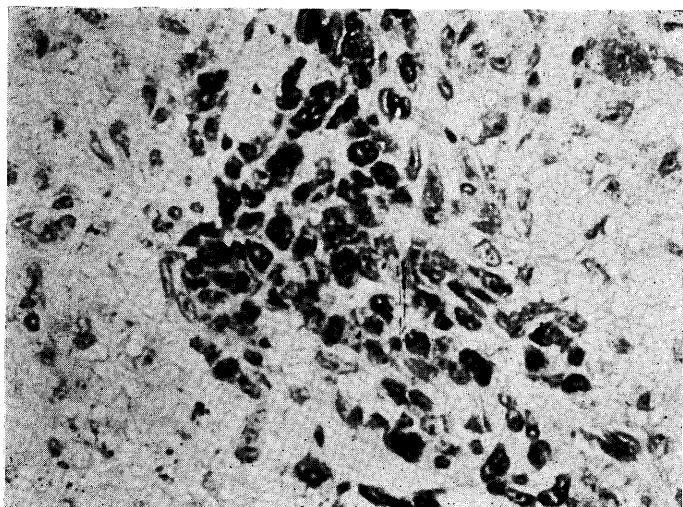
Tablica 4.

Postotak uginanja miševa u razdoblju od 30 dana nakon zračenja ubrizganih različitim količinama stanica koštane srži štakora. (Prema Gengozianu i Makinodanu 1957).

Broj ubrizganih stanica ($\times 10^6$)	Postotak uginulih miševa zračenih dozom od		
	710 r	800 r	950 r
0	30	80	100
25		96	50
45	70	100	
75		85	25
140	100		
300	95	60	



Slika 1. (a) Nakupine plazmastanica razasutih u crvenoj pulpi slezene zračenih štakora. Ne mogu se zamijetiti obrisi bijele pulpe. Životinja je ubijena 6 dana nakon zračenja s 800 r. Povećanje oko 200 $\times$.



Slika 1. (b) Jedna nakupina plazmastanica iz slike (a). Povećanje oko 800 $\times$.

manje što su životinje bile zračene većom dozom X-zraka, odnosno što je manje domaćinovitih stanica preostalo nakon zračenja.

Prema tome bi tek uništenje glavnine imunološki kompetentnih stanica bilo pogubno po organizam. Zračenje letalnim dozama zapravo i uzrokuje gotovo totalno ili totalno uništenje tih stanica, a subletalne doze bi mogle stvoriti mogućnost da se u organizmu nađu dvije antigene različite skupine imunološki kompetentnih stanica. Ako bi u tom slučaju prevladala ona normalna skupina, organizam bi se spasio, a ako bi prevladala ona skupina promijenjenih stanica, organizam bi neko vrijeme odolijevao. Najteža bi kombinacija bila ako bi obje vrste bile prisutne u isto vrijeme i ako bi bile više-manje jednakog potencijala. Međusobno iscrpljivanje tih stanica dovelo bi do uništenja imunološki kompetentnih stanica, tj. uglavnom limfoidnog tkiva. Jasno je da su u načelu mogući i svi prelazi između tih stanja i da ona mogu prelaziti jedno u drugo, tako da se životinja može povremeno nalaziti bliže ili dalje od one najveće opasnosti. SIMONS, THOMPSON i RANDI (1962) pokazali su da letalno zračeni miševi obrađeni na dan zračenja homolognom koštanom srži bolje preživljavaju sekundarnu bolest ako im se nakon 21 dan ubrizgaju još i homologne limfoidne stanice istog porijekla. Prijetimo li se pokusa koji je načinio MOLE (1956), može nam postati jasno zašto sve životinje između 40-tog i 100-tog dana ne ugibaju od »sekundarne« bolesti i zašto je taj vremenski raspon tako velik.

Diskusija i zaključci. Sva ova razmatranja polaze od pretpostavke da se autoimunološke reakcije u organizmu mogu pojaviti ne samo ako dođe od takvih promjena u vlastitom tkivu da ono onda predstavlja antigen za normalne imunološki kompetentne stanice već i onda ako se one tako promijene da normalni sastojci predstavljaju antigen. Takvo shvaćanje nalazi se još i u radovima DAMESHEKA i suradnika (DAMESHEK i SCHWARTZ, 1959; DAMESHEK, SCHWARTZ i OLINER 1961), koji zapravo pretpostavljaju da bi to mogao biti mehanizam nastajanja malignih procesa (posebno leukemije) nakon zračenja, a i inače. Teško je danas odgovoriti na pitanje da li je u tom slučaju samo nestao neki histokompatibilni gen ili se promijenio, tj. nastao novi. Svakako je nekoliko puta već bilo naglašeno i pokazano da se u leukemičara nalaze mezenhimalne stanice s kromosomskim aberacijama. Novije teorije o nastanku neoplazmi sve više uzimaju kao polazište da se kod toga radi o imunološkim reakcijama između domaćina i tumora, ali definitivnih dokaza još nema. Kromosomske aberacije u tumorskim stanicama uglavnom se sastoje u razlici broja kromosoma, koji je u tumoru obično hipodiploidičan i često hipopoliploidičan, ali nisu zapažene konstantne razlike u obliku kromosoma. S druge strane, antigene razlike su prefine da bi se moglo uopće pomišljati na to da ih se pod mikroskopom mora vidjeti. Nema, međutim, podataka o kromosomskoj strukturi mezenhimalnog tkiva tumoroznog organizma. Možda će se tu naći dalji putokaz za istraživanja. Ostaje otvoreno pitanje zašto taj tumor raste ako bi se antigeno razlikovao od imunološki kompetentnih stanica? Možda bi se

paralelno moglo postaviti i pitanje zašto u majčinoj utrobi raste plod, koji se antigeno razlikuje od majke, dapače, što se više razlikuje, to je razvoj bolji (vigor hybridicus!)?

Dalje proširivanje takvog gledanja na autoimunološke procese mogao bi predstavljati fenomen starenja. Pokusima na miševima se utvrdilo da već i male doze od kojih 50 rada signifikantno skraćuju trajanje života (UPTON, FURTH i CHRISTENBERRY 1954). Takve doze zračenja mogu izazvati povećanu učestalost neoplazmi, pa se nastojalo utvrditi da nije možda prosječno skraćivanje života uvjetovano upravo time. Međutim, ako se iz pokusa isključe životinje koje su uginule od radijacijske bolesti u razdoblju od 30 dana nakon početka zračenja i one u kojih su se razvili tumori ili leukemija, skraćivanje života bilo je također signifikantno. Mnogobrojni slični pokusi i statističke analize pokazuju da se ne radi o većoj frekvenciji neoplazmi, već doista o uranjenom ili ubrzanom fiziološkom starenju i pojavi svih onih bolesti vezanih uz starenje. Teško je u tim promatranjima povući tačnu paralelu između fiziološkog i tog provociranog uranjenog ili ubrzanog starenja, jer i samo starenje nije definirano sa gledišta funkcije i dinamike procesa. Kao uvijek kada je nešto nejasno, tako i ovdje iskrsavaju mnoge pretpostavke, koje nastoje razjasniti sam proces, ali koje ipak mogu imati vrijednost ako otvaraju put novim istraživanjima, pa makar bile time i opovrgnute.

Čini se da su efekti zračenja, gledano prema kriteriju skraćivanja života, kumulativni i ireparabilni, pa je stoga bilo indicirano da se i ovdje pomisli na somatske mutacije. Danas nema pokusa koji to dokazuju. Možemo pokušati i sada aplicirati hipotezu koja je u uvodu spomenuta, tj. da mutacijom imunoloških kompetentnih stanica ili njihovih prethodnika može u organizmu nastati mozaicizam ili »autologna himera«, pa će se među klonovima takvih stanica postepeno razmnožiti one koje mogu biti antigeno stimulirane najvećim brojem prisutnih antigena. BARNES i suradnici (BARNES, FORD, GRAY i LOUTIT 1959) dokazali su takvu »autolognu himeru«, i sada treba vidjeti da li te stanice mogu imunološki reagirati protiv vlastitog organizma.

Iz toga bi izlazilo da bi velike doze zračenja mogle naglo stvoriti veći broj stanica koje reagiraju protiv vlastitog organizma, iz čega rezultira radijacijska bolest, pa i smrt; manje doze stvore manji broj ili čak i jednu takvu stanicu i njena adekvatna multiplikacije dovela bi do istog rezultata, tj. uranjene smrti, a to bi se moglo smatrati uranjenim ili ubrzanim starenjem. Ovdje postavljamo pitanje nije li fiziološko starenje zapravo isti fenomen, s tom razlikom da treba čekati slučaj (taj po broju vjerojatnoća nastupa) da se pod tim uvjetima života imunološki kompetentna stanica tako promijeni da je vlastiti antigeni onda mogu stimulirati na multiplikaciju i imunološku reakciju protiv vlastitog organizma? Koji vanjski faktori djeluju u tom smislu, teško je kazati, ali iz pokusa s jednostaničnim organizmima i iz genetskih istraživanja čak i sisavaca zna se da mutacije nisu baš tako rijetke. Ovdje, štaviše ne bi

bilo nužno niti da dođe do mutacije u genetskom aparatu stanice, već samo do gubitka gena, pa da se manifestira taj fenomen.

Prema tome, mogao bi se donekle fenomen radijacijske bolesti, a osobito kasnih posljedica zračenja, nadalje, uranjenog ili ubrzanog starenja i konačno fiziološkog starenja istraživati s obzirom na naglo i sukcesivno stvaranje »autologne himere«, što znači s obzirom na postepeno ili naglo stvaranje stanja analognog bolestima koje su nazvane »sekundarna bolest«, »parabiotiska bolest«, »runt-disease« itd.

Kao kasne posljedice zračenja javljaju se, kako je spomenuto, leukemija i druge neoplazme te mnoge degenerativne bolesti. Teško je sada sasvim teorijski u svim tim slučajevima dati adekvatno tumačenje.

Ako se želi primijeniti u uvodu spomenuta hipoteza, onda se ne smije upasti u pogrešku koja se ponovila u mnogim slučajevima, a to je da se smatra da je pronađen zajednički nazivnik za tumačenje svih procesa. Sigurno je da autoimunološki procesi, koji bi mogli nastati zračenjem ili koji bi sukcesivno mogli nastati zbog bilo kojih vanjskih utjecaja, nisu jedini uzrok mnogobrojnim poremećenjima kojima organizam nakon zračenja podliježe. Čini se, međutim, da pretpostavka o takvim autoimunološkim procesima, koji dovode do te »anti se« situacije u organizmu, zaslužuje da bude proučena.

LITERATURA

- Allegranza, A., »Allergic« Encephalomyelitis; Ch. C. Thomas, Springfield 1959, M. W. Kies i E. C. Alvord urednici, str. 490-501.
- Allegretti, N., Bull. Sci. Yugo-slav., 5, 77, 1960 a.
- Allegretti, N., Bull. Sci. Yugo-slav., 5, 109, 1960 b.
- Allegretti, N. i M. Matošić, Nature, London, 189, 500, 1961.
- Allegretti, N. i B. Vitale, Nature, London, 189, 673, 1961.
- Allegretti, N., B. Vitale i D. Dekaris, Internat. J. Rad. Biol. 4, 363, 1962.
- Atwood, K. C. i S. L. Scheinberg, Science 127, 1058, 1958 a.
- Atwood, K. C. i S. L. Scheinberg, J. Cell. Comp. Physiol. 52, Suppl. 1, 97, 1958 b.
- Barnes, D. W. H., C. E. Ford, S. M. Gray i J. F. Loutit, Progres in Nuclear Energy, Series VI, Vol. 2 - Biological Sciences, Pergamon Press, London 1959, str. 1.
- Barnes, D. W. H., C. E. Ford, P. L. T. Ilbery, P. C. Koller i J. F. Loutit, J. Cellular Comp. Physiol. 50, Suppl. 1, 123, 1957.
- Van Bekkum, D. W. i O. Vos, J. Cellular Comp. Physiol. 50 Suppl. 1, 139, 1957.
- Benjamin, E. i E. Sluka, Wiener Klin. Wschr. 21, 311, 1908.
- Burnet, M. F., Clonal selection theory of acquired immunity, Cambridge Univ. Press 1959.
- Cosgrove, G. E., A. C. Upton, E. E. Schwartz, C. C. Congdon i T. Makinodan, Proc. Soc. Exper. Biol. Med. 100, 417, 1959.
- Dameshek, W. i R. S. Schwartz, Blood 14, 1151, 1959.
- Dameshek, W., R. Schwartz i H. Oliner, Blood 17, 775, 1961.
- Dixon, F. J., D. W. Talmage i P. H. Maurer, J. Immunol., 68, 693, 1952.
- Elkin, M. i D. Salvioni, Brit. J. Radiol. 33, 28, 1960.

- Fagraeus, A.*, Nature, London 159, 499, 1947.
- Fagraeus, A.*, J. Immunol. 58, 1, 1948 a.
- Fagraeus, A.*, Acta Med. Scand. Suppl. 204, 1948 b.
- Ferraro, A.* i *L. Roizin*, J. Neuropath. Exper. Neurol. 12, 373, 1953.
- Fitch, F. W.*, *R. W. Wissler*, *M. LaVia* i *P. Barker*, J. Immunol. 76, 151, 1956.
- Ford, C. E.*, *J. L. Hamerton*, *D. W. H. Barnes* i *J. F. Loutit*, Nature 177, 452, 1956.
- Ford, C. E.*, *J. L. Hamerton*, *D. W. H. Barnes* i *J. F. Loutit*, Adv. Radiobiol. urednici G. Hevesy, A. Forsberg i J. D. Abbatt, Oliver & Boyd, Edinburgh, str. 197, 1957.
- Ford, C. E.*, *H. S. Micklem* i *S. M. Gray*, Brit. J. Radiol. 32, 280, 1959.
- Gengozian, N.* i *T. Makinodan*, Cancer Research 17, 970, 1957.
- Gengozian, N.* i *T. Makinodan*, J. Immunol. 80, 189, 1958.
- Hale, W.* i *R. D. Stoner*, J. Immunol. 77, 410, 1956.
- Ilbery, P. L. T.*, *P. C. Koller* i *J. F. Loutit*, J. Natl. Cancer Inst. 23, 53, 1958.
- Jacobson, L. O.*, *E. K. Marks*, *E. O. Gaston*, *M. J. Robson* i *R. E. Zirkle*, Proc. Soc. Exper. Biol. Med. 70, 740, 1949.
- Kabat, E. A.*, *A. Wolf* i *A. E. Bezer*, J. Exp. Med. 89, 395, 1949.
- Kabat, E. A.*, *A. Wolf* i *A. E. Bezer*, J. Immunol. 68, 265, 1952.
- Kohn, H. I.*, J. Immunol., 66, 525, 1951
- Koletsky, S.*, Radiation Biology and Cancer, University of Texas Press, Austin 1959. str. 71.
- Läwen, A.*, Mitt. Grenz. Med. Chir., 19, 141, 1909.
- Liebow, A. A.*, *Shields Warren* i *E. De Coursey*, Amer. J. Path. 25, 348, 1949.
- Lindsley, D. L.*, *T. T. Odell* i *F. G. Tausche*, Proc. Soc. Exper. Biol. Med. 90, 512, 1955.
- Lipton, M. M.* i *J. Freund*, Proc. Soc. Exper. Biol. Med. 81, 260, 1952.
- Lorenz, E.*, *D. Uphoff*, *T. R. Reid* i *B. Shelton*, J. Nat. Cancer Inst. 12, 197, 1951.
- Makinodan, T.*, Proc. Soc. Exper. Biol. Med. 92, 174, 1956.
- Markert, C. L.*, J. Cell. Comp. Physiol., 56, Suppl. 1, 83, 1960.
- Mayer, A. W.*, *G. A. Jervis*, *J. Black*, *H. Koprowski* i *H. R. Cox*, Proc. Soc. Exper. Biol. Med. 75, 387, 1950.
- Mitchison, N. A.*, Brit. J. Exp. Path. 37, 239, 1956.
- Mole, R. H.*, Brit. J. Radiol., 29, 563, 1956.
- Murray, R. G.*, Radiation Research, 10, 347, 1959.
- Nossal, G. J. V.*, Austral. J. exp. Biol. 37, 499, 1959.
- Nowell, P. C.*, *L. J. Cole*, *J. G. Habermeyer* i *P. L. Roan*, Cancer Research, 16, 258, 1956.
- Owen, R. D.*, J. Med. Educ. 34, 366, 1959.
- Pauling, L.*, J. Am. Chem. Soc. 62, 2643, 1940.
- Perkins, E. H.* i *S. Marcus*, J. Immunol. 79, 136, 1957.
- Ross, J.*, Path. Bact. 35, 899, 1932.
- Rothberg, H.*, *E. B. Blair*, *A. C. Gomez* i *W. McNulty*, Blood 14, 1302, 1959.
- Salvin, S. B.* i *R. F. Smith*, J. Exper. Med. 109, 325, 1959.
- Scheinberg, S. L.* i *R. P. Reckel*, Science 131, 1887, 1960.
- Schwartz, E. E.*, *A. C. Upton* i *C. C. Congdon*, Proc. Soc. Exper. Biol. Med. 96, 797, 1957.
- Simmons, E. L.*, *J. S. Thompson* i *J. M. Randi*, Radiation Research 16, 569, 1962.
- Smith, W. W.*, *W. Anderson* i *G. Ashwell*, Am. J. Physiol. 178, 471, 1954.
- Stanković, V.* i *S. Vlahović*, osobno priopćenje.
- Taliaferro, W. H.* i *L. G. Taliaferro*, J. Immunol., 66, 181, 1951.

- Taliaferro, W. H. i L. G. Taliaferro, J. Infect. Dis. 95, 134, 1954.*
Taliaferro, W. H., L. G. Taliaferro i E. F. Janssen, J. Infect. Dis. 91, 105, 1952.
Thomas, H. E. i F. H. Bruner, Amer. J. Roentgenol. 29, 641, 1933.
Trentin, J. J., Proc. Soc. Exper. Biol. Med. 92, 688, 1956 a.
Trentin, J. J., Proc. Soc. Exper. Biol. Med. 93, 98, 1956 b.
Trentin, J. J., Ann. N. Y. Acad. Sci., 73, 799, 1958.
Trentin, J. J., J. Natl. Cancer Inst. 22, 219, 1959.
Uhr, J. W., Nature 187, 957, 1960.
Uhr, J. W., J. Dancis i C. G. Neumann, Nature, 186, 1130, 1960.
Uhr, J. W. i M. Scharff, J. Exper. Med. 112, 65, 1960.
Uphoff, D. E., J. Natl. Cancer Inst. 19, 123, 1957.
Upton, A. C., J. Furth i K. W. Christenberry, Cancer Research 14, 682, 1954.
Vos, O., J. A. G. Davids, W. W. H. Weyzen i D. W. van Bekkum, Acta Physiol. pharmacol. neerl. 4, 482, 1956.
Vos, O., M. J. De Vries, J. C. Collenteur i D. W. van Bekkum, J. Natl. Cancer Inst. 23, 53, 1959.
Wissler, R. W., M. J. Robson, F. Fitch, W. Nelson i L. O. Jacobson, J. Immunol. 70, 379, 1953.
Wohlwill, F. J. i W. W. Jetter, Amer. J. Path. 29, 721, 1953.

Iz Zavoda za fiziologiju Medicinskog fakulteta Sveučilišta
i Biološkog odjela Instituta »Ruder Bošković« u Zagrebu

Primljeno na sjednici
Odjela za medicinske nauke 23. V 1962.

A. HAHN i MIRA KELER-BAČOKA

DJELOVANJE RAZNIH TIREOSTATSKIH
SPOJEVA NA OKSIDATIVNU AKTIVNOST
P-PHENILENDIAMIN OKSIDAZE
(CERULOPLAZMINA) U SERUMU

M. KELER-BAČOKA i H. HAHN (1, 2) opisali su nedavno inhibitorno djelovanje tiouracila (metiltiouracil i propiltiouracil) in vivo na povišenu oksidativnu aktivnost ceruloplazmina (p-fenilendiamin ili PPD oksidaza), enzima koji veže bakar u serumu, kod bolesnika oboljelih od hipertireoze. Rezultati prikazani u tim radovima pokazali su da terapija ovim spojevima uzrokuje sniženje aktivnosti PPD-oksidade i bakra u serumu istovremeno s padom bazalnog metabolizma. Priključno uz ove publikacije opisali su isti autori, (3) na temelju pokusa izvedenih in vitro, inhibitorno djelovanje tioureje, osnovnog spoja tireostatika iz skupine tiouracila, na aktivnost PPD-oksidade.

Danas se uglavnom smatra da se tireostatsko djelovanje mnogih tireostatika zasniva jednim dijelom na djelovanju na razne enzimatske procese. Zbog toga je u ovom radu, pomoću pokusa izvedenih in vitro, dalje ispitano djelovanje pojedinih spojeva za koje je poznato da pokazuju antitireoidalni efekt (sulfatijazol-natrij, kalijev rodanid, natrijev perklorat) na oksidativnu aktivnost enzima ceruloplazmina mjerenjem PPD-oksidade u humanom serumu.

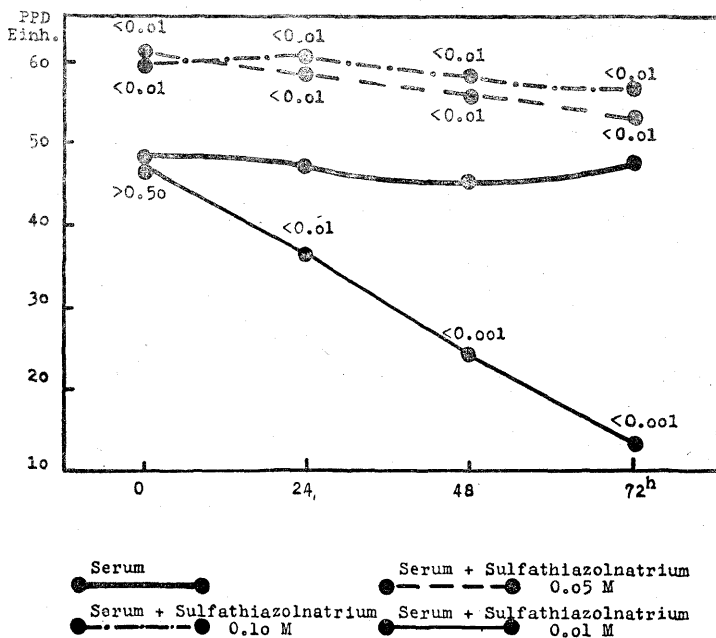
METODE

PPD-oksidaža mjerena je pomoću metode KELER-BAČOKA i HAHN (2) na elektromotoru Zeiss Elko II u supstratu otopine p-fenildiamina uz pH 7,2. Mjerenja su izvedena u po dva paralelna primjerka čistih seruma koji nisu pokazivali tragove hemolize. Normalne vrijednosti: 20-60 PPD jedinica sa srednjom vrijednošću 37,45 i standardnom devijacijom $\pm 11,45$. Statistička obrada vršena je prema Student-testu. Op-

terećenje seruma vršeno je sa slijedećim spojevima: sulfatijazol-natrij p. a. (»Pliva«, Zagreb), kalijev rodanid p. a. (»Chemapol«, Praha) i natrijev perklorat p. a. (»Merck«, Darmstadt).

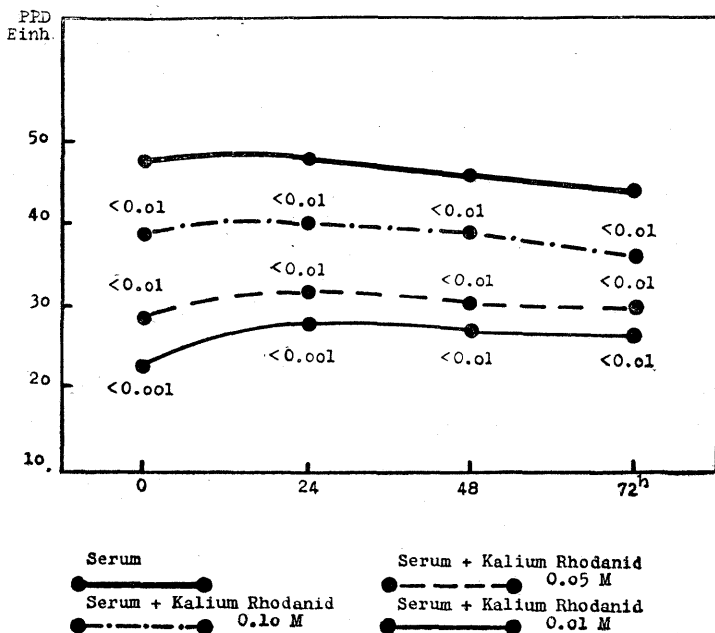
EKSPERIMENTI I REZULTATI

Po 20 seruma opterećeno je *in vitro* sa sulfatijazol-natrijem, kalijevim rodanidom i natrijevim perkloratom u koncentracijama 0,10, 0,05 i 0,01 M. Određivanje PPD-oksidade vršeno je u neopterećenim kontrolnim serumima i u pokusnim serumima neposredno poslije opterećenja. Zatim su svi serumi inkubirani na 37° C, a oksidativna aktivnost mjerena je poslije 24, 48 i 72 sata. Srednje vrijednosti rezultata sviju pokusa u kojima je mjerena oksidativna aktivnost u svakoj pojedinoj grupi od po 20 seruma kao i statistički podaci P vrijednosti predloženi su na grafičkim prikazima 1, 2 i 3.



Graf. br. 1

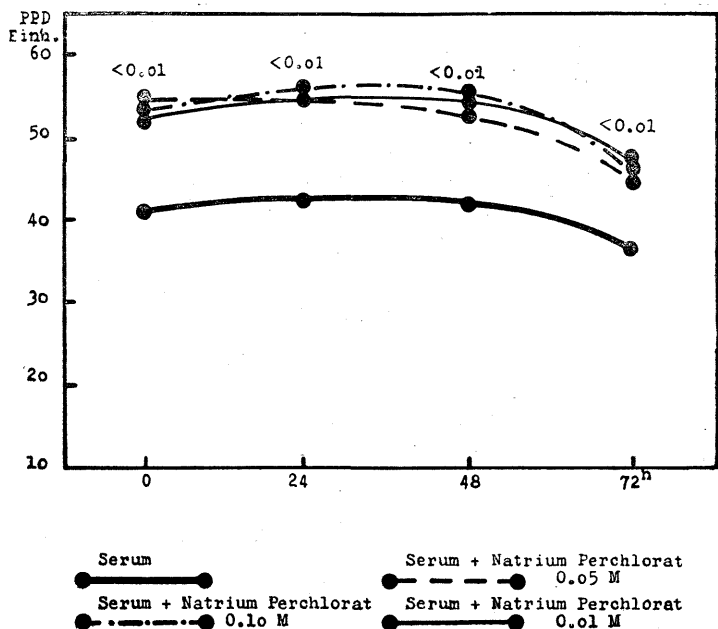
Prema rezultatima grafičkog prikaza 1 očito je, da sulfatijazol-natrij koncentracije 0,10 M u serumu ne djeluje neposredno. Međutim iza 24-satne inkubacije ta koncentracija koči aktivnost PPD-oksidade signifikantno ($P < 0,01$), a kočenje poslije 48 i 72 sata postaje još signifikantnije ($P < 0,001$). Naprotiv manje koncentracije sulfatijazol-natrija u serumu (0,05 i 0,01 M) povisuju oksidativnu aktivnost odmah poslije opterećenja signifikantno ($P < 0,01$) s time da je snizuju približno paralelno vrijednostima kontrolnih seruma poslije 48 i 72 sata.



Graf. br. 2

Podaci oksidativne aktivnosti izmjerene u serumima koji su opterećeni kalijevim rodanidom 0,10, 0,05 i 0,01 M (graf. 2) pokazuju odmah značajno kočenje PPD-oksidade ($P < 0,01$), koje jednako traje i poslije 24, 48 i 72 sata. Iz ovog prikaza je također i očito da inhibitorni efekt kalijeva rodanida zavisi o količini spoja kojim je opterećen serum te da raste istovremeno s porastom koncentracije opterećenja.

Vrijednosti PPD-oksidade u pokusima koji su izvedeni opterećenjem pomoću natrijeva perklorata (graf. 3) pokazuju kod svih ispitanih koncentracija (0,10, 0,05 i 0,01 M) približno jednake nalaze: ovaj spoj, bez obzira na količinu opterećenja, ubrzava odmah oksidativnu aktivnost seruma jednakom signifikantnošću ($P < 0,01$). Upoređenjem prema kontrolnim serumima ostaje ovo ubrzanje konstantno poslije inkubacije na 37° C u trajanju od 24, 48 i 72 sata.



Graf. br. 3

DISKUSIJA

Prema ranije objavljenim podacima, koji su dobiveni pomoću pokusa izvedenih in vivo i in vitro (2, 3), kao i prema ovdje prikazanim rezultatima, koji su izvedeni in vitro, djelovanje raznih tireostatskih spojeva (tiourea i derivati, sulfatijazol-natrij, kalijev rodanid, natrijev perklorat) na oksidativnu aktivnost PPD-oksidade u serumu u osnovi različito je. Tiourea i njezini ciklički derivati koče in vivo i in vitro djelovanje

PPD-oksidaze u serumu. Pokusi izvedeni in vitro pokazali su signifikantno kočenje tek poslije 24-satne inkubacije. Inhibiranje prouzrokovano tioureom se intenzivira istovremeno s progresivnim porastom koncentracije kojom je opterećen serum kao i s produženjem vremena inkubiranja (3).

Rezultati ovdje prikazanih eksperimenata ukazuju na to, da veće koncentracije sulfatijazol natrija u serumu (0,10 M) uzrokuju signifikantno kočenje oksidativnih procesa. Signifikantnost kočenja enzima PPD-oksidaze u ovom slučaju, slično kao i kod opterećenja seruma s tiourea spojevima, postaje značajnija, što je vrijednost inkubacije dulja. Protivno tome, manje količine opterećenja, i to 0,05 i 0,01 M sulfatijazol natrija ubrzavaju signifikantno oksidativnu vrijednost PPD oksidaze u serumu, i to neposredno iza opterećenja. HOLMBERG i LAURELL (4) opisali su također kočenje odnosno ubrzanje oksidativne aktivnosti ceruloplazmina u vezi s raznim koncentracijama istog spoja (rodanidi, nitrati, kloridi itd.).

Nadalje inhibiraju i opterećenja s ispitanim koncentracijama kalijeva rodanida oksidativnu aktivnost seruma odmah poslije opterećenja, protivno laganom kočenju oksidativne aktivnosti zbog opterećenja s tiourejom i sulfatijazol-natrijem 0,10 M. Također su i HOLMBERG i LAURELL (4) dobili slične podatke, tj. kočenje oksidacije izoliranog ceruloplazmina u prisustvu kalijeva rodanida. Isti su autori, kako je već spomenuto, opisali da samo veće koncentracije ovoga spoja inhibiraju oksidativnu aktivnost, dok naprotiv manje količine kojima se opterećuje serum ubrzavaju procese oksidacije.

ROBERTIS i GONÇALVES (5) opazili su inhibirajući efekt tioureje i rodanida na redoks-potencijal u tkivu štitnjače, iako je tireostatsko djelovanje ovih dvaju spojeva posve različito (6). Prema ROBERTIS i GRASSO (7) čini se da tioureja koči oksidaciju jodida u ionizirani jod koji je potreban za sintezu tiroksina. Naprotiv rodanidi sprečavaju i blokiraju deponiranje joda u štitnjači (8).

Naši podaci pokazuju da natrijev perklorat odmah aktivira PPD oksidazu u serumu, nezavisno od količine kojom se opterećuje, a vjerojatno na temelju osobine svog spoja u ubrzavanju oksidacije. Poznato je da antitireoidalno djelovanje perklorata počiva na blokiranju primtkla joda i na isplavlivanju primljenoga i iz hormona štitnjače oslobođenog joda (9).

ZAKLJUČAK

Ispitano je djelovanje raznih tireostatskih spojeva u koncentracijama 0,10, 0,05 i 0,01 M u humanom serumu na p-fenilendiamin oksidazu in vitro. Sulfatijazol-natrij u koncentraciji 0,10 M koči poslije 24 sata oksidativnu aktivnost. Protivno tome ubrzava ovaj spoj u koncentracijama 0,05 i 0,01 M oksidaciju u serumu. Kalijev rodanid inhibira u

ispitanim koncentracijama u serumu odmah po opterećenju aktivnost PPD-oksidade. Signifikantnost inhibiranja raste istovremeno s progresivnim porastom količine ovog spoja kojom je opterećen serum. Natrijev perklorat, bez obzira na koncentraciju opterećenja, ubrzava neposredno poslije opterećenja oksidativnu aktivnost enzima u serumu s jednakom signifikantnošću.

LITERATURA

1. Hahn, A., Keler-Bačoka, M.: II Simpozijum o endemskoj gušavosti, Zagreb 1960.
2. Keler-Bačoka, M., Hahn, A.: *Kli. Wschr.* 39 (1961) 1070.
3. Keler-Bačoka, M., Hahn, A.: *Acta Endocrinologica (Kbh) im Druck* (1961).
4. Holmberg, C. G., Laurell, C. B.: *Acta Chem. Scand.* 5 (1961), 921.
5. De Robertis, E., Gonçalves J. M.: *Endocrinology* 36 (1945), 245.
6. Richterich, R.: *Enzymopathologie*, Springer Verlag, Berlin, 1958.
7. De Robertis, E., Grasso, R.: *Endocrinology* 38 (1946), 137.
8. Thoren, A.: *Acta Endocrinologica (Kbh)* 35 (1960), 359.
9. Desaga, H.: *Strahlentherapie* 109 (1959), 106.

*Iz Klinike za unutarnje bolesti Medicinskog fakulteta
Sveučilišta u Zagrebu.*

Predstojnik: prof. dr A. Hahn

Primljeno na sjednici

Odjela za medicinske nauke 27. X 1962.

BOŠKO MILOJEVIĆ

KALORIČKO PODRAŽIVANJE VESTIBULARNOG APARATA

UVOD

Problematika vestibularnog aparata je danas vrlo aktualna i gotovo svakodnevno izlaze širom svijeta nebrojene publikacije s tog područja. Unatoč tome naša današnja saznanja o fiziologiji labirinta daleko su od definitivnih. Katkada je vrlo teško da se snademo u velikom mnoštvu teorija o fiziologiji labirinta, kao i u nebrojenim metodama podraživanja vestibularnog aparata. Analiza dobivenih rezultata kod raznih testova stvara još više problema.

Kaloričko podraživanje vestibularnog aparata danas je metoda koja se najčešće upotrebljava za ispitivanje vestibularnog aparata. Premda u biti nije fiziološka, njezina je najveća prednost da možemo uglavnom neovisno podraživati svaki pojedini labirint, i to tako da dobijemo ni-stagmus na istu i na suprotnu stranu.

Kod kaloričkog testa u stvari i ne znamo koji sve faktori mogu utjecati na reakciju, pa je prema tome i čitanje patoloških nalaza veoma otežano.

Daljnja poteškoća leži u tome da gotovo svaki autor ima ili svoju vlastitu metodu ili modifikaciju kaloričkog podraživanja vestibularnog aparata, te su i rezultati različiti.

Gledanja na probleme vestibularnog aparata su različita. Postoji mnogo teorija i hipoteza o fiziologiji labirinta i terminologija je veoma različita, što nas često može dovesti u zabludu.

Neki izrazi na stranim jezicima često se krivo prevode na naš jezik, ili se jednostavno strana riječ upotrebljava u našem jeziku s našim gramatičkim oblicima, što također može dovesti do pogrešnih impresija o pravom značenju takvih termina. Iz tih razloga nastojao sam uvesti standardnu terminologiju u duhu našeg jezika, koju sam dosljedno provodio u ovoj radnji. Za pojedine često ponavljane termine upotrijebio sam kratice. Npr.:

Subjektivno osjećanje – s. o.; »sensation« (pacijenta kod podražaja vestibularnog aparata)

Usmjerena prevaga nistagmusa – u. p. n.; »directional preponderance«

Trajanje nistagmusa – t., »duration«

Broj trzaja nistagmusa – f., frekvencija

Totalna amplituda – t. a.

Intenzitet reakcije; totalna devijacija očiju za vrijeme izabranog perioda najjače reakcije

Brzina polagane faze – b. p. f., »eye speed in the slow component«

Opadanje reakcije – o. r., »response decline«

Poremećaj ritma nistagmusa – »dysrhythmia«

Nistagmus druge faze – »secondary phase nystagmus«

Kalorički test – k. t.

Nystagmus – ny.

Adaptiranje aparature za tehničko ispitivanje nystagmusa i kaloričkog testa izvršio mi je stručni suradnik Instituta za medicinska istraživanja Marijan Vodašević, kojemu se na ovom mjestu zahvaljujem.

Nadalje izražavam svoju zahvalnost prof. dr. Mihajlu Pražiću na njegovu stručnom savjetu i sugestijama kod pisanja ovog rada, gđi Dragi Hahn zahvaljujem za prepisivanje rukopisa, kao i svim ostalim kolegama koji su mi pomogli u tom radu.

Naročito se želim zahvaliti mom šefu i učitelju akademiku prof. dr. Branimiru Gušiću za svu pomoć i sugestije pri mojim kliničkim i eksperimentalnim radovima na kaloričkom testu, za njegovu moralnu podršku, bez koje ovaj rad ne bi ni nastao, i za to što mi je omogućio da posjetim veći broj evropskih klinika u svrhu proučavanja problematike kojom se bavim u ovom radu.

HISTORIJSKI PREGLED

Prvi podaci o kaloričkom podraživanju vestibularnog aparata datiraju iz prošlog stoljeća, i to sasvim pred kraj, kako to možemo vidjeti iz publikacije V. URBANTSCHITSCHA iz Beča 1896. god. On je naime prvi opazio, da mnogi pacijenti, kod kojih se ispiralo uho zbog cerumena hladnom vodom, dobiju vrtoglavicu i mučninu, a u pojedinim slučajevima i nagon na povraćanje. Urbantschitsch je bio uvjeren da je tome uzrok hladna voda, no nije to mogao protumačiti s patofiziološkog stanovišta. Mnogi drugi autori su poslije toga iznijeli slična zapažanja, no oni su bili mišljenja da je za to uzrok pritisak vode u slušnom kanalu, a ne temperatura vode.

Urbantschitsch je međutim to uspio opovrći, jer je opazio da kod istog pritiska vode nastaje jača vrtoglavica pri ispiranju hladnom nego toplom vodom.

JACOBSON i BLAU u udžbeniku »Lehrbuch der Ohrenheilkunde« 1902. g. tumače vrtoglavicu kod ispiranja uha:

- a) patološkim promjenama u centralnom nervnom sistemu,
- b) poremećenjem u labirintu uha i
- c) podražajem vanjskog i srednjeg uha.

LUCAE je definitivno dokazao da se kod kaloričkog podražaja ne radi o pritisku vode u vanjskom kanalu. On je začepio lijevak kroz koji je protjecala voda, te je na njemu sa strane izbušio rupice kroz koje je voda izlazila u zvukovod bez ikakvog tlaka, te je dobio jednako izraženi ny.

Interesantno je da je u tom periodu mnogo otologa donosilo izvještaje o vrtoglavici kod ispiranja zvukovoda vodom, ali niti jedan nije opažao ny. Otolozi, naime nisu obraćali pažnju na oči kod ispiranja cerumena, i tako im je kroz duži period vremena izbjegao taj važan simptom.

Godine 1905. radila su na klinici profesora Adama Politzera tri mlada asistenta: HEINRICH NEUMAN, GUSTAV ALEXANDER i ROBERT BÁRÁNY. Oni su dosta često opažali ny. kod ispiranja uha hladnom vodom i o tome su diskutirali.

Jednog dana u jednoj takvoj diskusiji Neuman je spomenuo da bi bilo interesantno provocirati ny. toplom vodom i vidjeti da li bi on tada imao suprotan pravac od onog sa hladnom. Nešto kasnije Bárány je napravio pokus s toplom vodom i dobio je ny. u suprotnom pravcu.

Time je Bárány po prvi put izveo kalorički podražaj vestibularnog aparata hladnom i toplom vodom, te tako postavio bazu za daljnje ispitivanja fiziologije ljudskog vestibularnog aparata. On je ta svoja prva opažanja objavio prvi put 1906. god. u »Monatsschrift für Ohrenheilkunde«, a 1907. god. publicirao je monografiju »Physiologie und Pathologie des Bogengangsapparates«.

To njegovo otkriće izazvalo je u stručnom svijetu veliki utisak, no na samom Bečkom univerzitetu bilo je vrlo hladno primljeno.

U Prvom svjetskom ratu 1915. god. Bárány je pao u rusko zarobljeništvo. Bio je tada predložen za profesora otologije u Beču od Urbantschitscha jer je dobio za svoja otkrića na polju vestibularnog aparata Nobelovu nagradu, no Bečki medicinski fakultet to nije prihvatio. On se za to cijelo vrijeme nalazio u zarobljeništvu, odakle je na intervenciju švedskog kralja oslobođen i pozvan za profesora na kliniku u Uppsali.

Bárány je od cijelog svijeta priznat kao briljantni naučenjak, koji je dao neprocjenjivi doprinos nauci o labirintu ljudskog uha. Godine 1936. umro je u Uppsali, i tada mu je Holmgren u nadgrobnom govoru ponovno odao puno priznanje, nazvavši ga genijalnim naučenjakom i istraživačem, kao i prvim otologom svojega vremena.

Bárány je udario temelje kaloričkom testu; on je fiziologiju vestibularnog aparata prikazao u novom svjetlu. Njegove se postavke do dana današnjega nisu mnogo izmijenile.

Poslije njega stvorena je gotovo nepregledna literatura širom svijeta o vestibularnom aparatu, i nemoguće bi je bilo ovdje citirati.

TEHNIKE KALORIČKOG PODRAŽIVANJA VESTIBULARNOG APARATA

Kaloričke metode za ispitivanje vestibularnog aparata mogu se podijeliti u dvije grupe: *kvalitativne* i *kvantitativne*.

Pod kvalitativnim metodama podrazumijevamo one kojima se može ustanoviti da li je uopće vestibularni aparat podražljiv na kalorički podražaj ili ne, dok kod kvantitativnih treba odrediti stupanj ekscitabilnosti, što je naravno daleko teže. Nama još danas nedostaju sasvim sigurni podaci o ekscitabilnosti vestibularnog aparata.

Koji su tome uzroci? Kod ispitivanja na čovjeku kaloričkim podraživanjem vestibularnog aparata ne možemo dobiti direktan odgovor na samom vestibularnom živcu, nego se tu uklapa čitav sistem u centralnom nervnom sistemu, preko kojeg onda zaključujemo o ekscitabilnosti vestibularnog aparata.

Faktori, koji igraju ulogu kod kaloričkog podraživanja vestibularnog aparata i koji se mogu superponirati na reakciju, jesu:

a) *ekstralabirintalni faktori*: vanjski zvukovod, bubnjić, mastoidni nastavak (fiziološke i patološke devijacije u njima);

b) *labirintalni faktori*: osjetni aparat i limfokinetski aparat;

c) *retrolabirintalni faktori*: konduktivnost vestibularnog nerva;

d) *centralni vestibularni faktori*: konduktivnost centralnih putova i

e) *okularni faktori*: centralni i periferni aparat očnih mišića.

Reakciju na kaloričku stimulaciju vestibularnog aparata možemo podijeliti na subjektivnu i objektivnu:

a) *Subjektivne reakcije*: osjećaj okretanja, padanja, vrtoglavica, mučnina, povraćanje.

b) *Objektivne reakcije*: nistagmus, padanje, devijacija kod pokusa pokazivanja i hodanja.

Po količini vode, koju upotrebljavamo za kalorički podražaj, razlikujemo dvije grupe testova: *minimalne* i *maksimalne*.

a) *Minimalni testovi*: količina vode je 2–10 ccm. Njihova je prednost: lakše se izvode, a njima se određuje prag podražaja, nije moguća pre-jaka stimulacija i nema neugodnih subjektivnih poteškoća.

b) *Maksimalni testovi*: količina vode je 100–600 ccm. Maksimalni testovi su naročito indicirani u slučajevima jače labirintalne hipoekscitabilnosti kod spontanog vestibularnog ili okularnog ny. kod neuspjeha s minimalnim testovima itd.

A. BÁRÁNYev test

Kalorički test po Bárányu može se vršiti ili vodom ili zrakom, a zahtijeva specijalnu aparaturu. Pacijent prije pokusa mora biti pregledan da nema neku zapreku u zvukovodu (cerumen, polip, vatu itd.). Kod ispitivanja ispitanik sjedi, a glava mu se postavi u odgovarajući položaj, već prema tome koji dio vestibularnog aparata želimo ispitivati.

1. Ispitivanje horizontalnog polukružnog kanala

a) Pacijent sjedi, *glava je nagnuta natrag za 60°* (to je položaj 1. po Brünningusu). Kod toga horizontalni polukružni kanal dolazi u vertikalni položaj s ampulom gore.

Kod podraživanja hladnom vodom nastaje ampulofugalna limfokineza, što uvjetuje ny. na suprotnu stranu. Kod podraživanja toplom vodom nastaje ampulopetalna limfokineza sa ny. na istu stranu.

b) *Ako je glava nagnuta naprijed za 120°, horizontalni kanal dolazi opet u vertikalni položaj*, ali ovaj put s ampulom dolje. Ny. će biti obratan nego u prvom Brünningsovu položaju. Hladnom vodom on će se pojaviti na istoj strani, a toplom na suprotnoj.

c) *Ako je glava u 1. Brünningsovu položaju nagnuta za 45° u frontalnom planu na stranu podraživanog uha*, dobivamo tzv. 2. Brünningsov položaj, u kojem je horizontalni kanal u vertikalnom položaju s ampulom gore i najbolje izložen termičkom podražaju od svih drugih položaja glave. Horizontalni ny. u 2. Brünningsovu položaju je najbolje izražen.

2. Ispitivanje vertikalnih polukružnih kanala

Nije moguće ispitivati svaki vertikalni kanal posebno, nego se uvijek ispituju ovi:

a) *Ako je glava nagnuta natrag za 60° i zatim inklinirana za 45° u frontalnom planu na suprotnu stranu od podraživanog uha*, dobivamo tzv. 3. položaj po Brünningusu. S hladnom vodom nastaje ampulopetalna limfokineza s rotatornim ny. na suprotnu stranu od podraživanog uha.

b) *Ako je glava nagnuta naprijed za 30° i zatim inklinirana za 30° u frontalnom planu na suprotnu stranu od podraživanog uha*, nastaju isti odnosi kao i pod a), no izgleda da je taj položaj ipak pogodniji. Također nastaje rotatorni ny. hladnom vodom na suprotnu stranu, a s toplom na istu.

Za tačno određivanje svih gore opisanih položaja služi »otogoniometar«. Otogoniometar je instrument, koji se pričvrsti na čelo i koji na sebi ima dvije poluge s kutomjerom, čime se može odrediti tačan položaj glave s obzirom na horizontalnu ili vertikalnu ravninu, a time i položaj horizontalnih i vertikalnih kanala. Na jednoj od poluga ugrađeno je malo ogledalo u koje pacijent fiksira pogled.

Za određivanje topline tekućine, kao i za mjerenje njezine količine (kojom se ispire uho) Brünning je preporučio »otocalorimetar«.

U onim slučajevima, gdje je kalorički test vodom kontraindiciran, kao npr. kod velikih perforacija bubnjića, kod fistula labirinta, nakon radikalnih trepanacija itd., Bárány preporuča kalorički test upuhivanjem hladnog zraka.

Kalorički test hladnim zrakom.

Vrši se pomoću aparata DUNDAS GRANT. Spiralna cijev je omotana gazom, a to se ohlađuje klor-etilom. Na jednom kraju spiralne cijevi je gumeni balon kojim se upuhava zrak, a na drugom kraju je nastavak koji ide u zvukovod. ROZIER je preporučio sličan aparat koji radi na istom principu, samo se ohlađivanje ne vrši klor-etilom nego ledom. Struja zraka se usmjeri direktno na bubnjić, a njezina temperatura se kod gore opisanih aparatura kreće od 8° do 15° C otprilike.

Kod tehnike zrakom se mjeri koliko je potrebno vremena da se izazove ny. i koliko on traje. Taj test je mnogo manje precizan od onog vodom i vrši se u sasvim iznimnim slučajevima. Ny obično nastaje nakon 25–30 sek., a traje 80–100 sekunda.

Kalorički test vodom po Bárányu.

Kod te metode ispitivanje se vrši tako da pacijent sjedi u jednom od opisanih položaja po Brünningsu, oči pacijenta su fiksirane u prst ispitivača ili u goniometar. Voda za ispiranje dolazi iz irigatora, koji je obješen iznad glave pacijenta, ili iz otokalomimetra. Temperatura vode kod hladnog podraživanja je 20° – 25° C. Mjere se dvije vrijednosti: 1. vrijeme latencije i trajanje ny., 2. koja količina vode je potrebna za izazivanje ny. Rezultat se prema tome bazira na mjerenju faze latencije u sekundama, na trajanju ny. i količini vode koja je potrebna da se izazove ny. Srednja vrijednost faze latencije je oko $40''$, odnosno 70–75 cm vode, a trajanje ny. je obično 1–1,5'.

Iz odnosa tih vrijednosti možemo zaključiti da li je neki labirint hipereksitabilan, hipoeksitabilan, normalno podražljiv ili mrtav. Općenito se smatra da je labirint mrtav onda kad i nakon ispiranja sa 600 cm vode izostane svaka reakcija.

Kod podraživanja toplom vodom temperatura se kreće od 40 do 42° C, a srednje vrijednosti su: vrijeme latencije oko 1', trajanje ny. 20–30'', a količina vode za izazivanje ny. je oko 100–110 cm.

B. KOBRAKov test

Kobrak sen. je uveo u ispitivanje vestibularnog aparata tzv. »minimalni test« sa 2–5 cm hladne vode. Takve minimalne stimulacije imaju sljedeće prednosti: određivanje fiziološkog praga podražaja, izbjegavanje prejake stimulacije i sprečavanje jačih subjektivnih reakcija (vertigo, nausea, vomitus).

Tehnika: Tragus uha, koje želimo ispitivati, pritisnemo kroz $10''$. Ako nema nikakve reakcije, vršimo irigaciju sa 2–5 cm vode od 35° C. U slučaju da time nismo uspjeli izazvati ny, postepeno snizujemo temperaturu vode najprije na 32° C, a zatim na 30° C. Kad ni to nije dovoljno za izazivanje ny, povisujemo količinu vode na 10 cm.

Između pojedinih ispitivanja moramo učiniti pauzu od 5'.

Premda je ta metoda egzaktna s naučnog gledišta, ona nije praktična za rutinsko ispitivanje, jer za oba uha zahtijeva više od jednog sata.

Kobrakov test je kasnije doživio mnoge modifikacije, a najpoznatija je Fowlerova metoda.

Pritiskom na tragus Kobrak smatra da se može izazvati ny., koji prije toga nije vidljiv. To je tzv. latentni ny., koji tim podražajem postaje manifestan.

C. DEMETRIADES-MAYERov test

Minimalni Kobrakov test, Demetriades sen. i Mayer su modificirali u svrhu lakšeg kliničkog ispitivanja. Oni smatraju da pritisak na tragus, kako je to preporučio Kobrak, ne može izazvati ny., te je prema tome taj dio Kobrakova testa neupotrebljiv. Nadalje, oni su uveli u kaloričko ispitivanje uvijek isti volumen vode i istu temperaturu; 5 ccm od 12° C, te određuju vrijeme latencije (latent time) i trajanje ny. Ispitivanjem na velikom broju normalnih individua oni su utvrdili da je normalna ekscitabilnost labirinta na kalorički podražaj vrlo varijabilna. Vrijeme latencije kod njihove metode se kreće od 15 do 30", a vrijeme trajanja ny. od 60 do 120".

Tehnika: Pacijent je u sjedećem položaju, glava gore. Količina od 5 ccm vode od 12° C štrca se polagano u zvukovod u pravcu Eustahijeve cijevi. Ako kroz 3-4 min. ne nastane nikakva reakcija, glava se pomakne u optimalnu poziciju za 60° natrag i na stranu ispitivanog uha. Zatim se štrca 10 ccm vode od 12° C, a pacijent fiksira prst. Bilježi se vrijeme latencije, trajanje ny. i njegova kvaliteta.

Tu obraćamo pažnju na:

- a) intenzitet (prvog, drugog ili trećeg stupnja);
- b) formu (horizontalni, rotatorni, vertikalni ili miješani);
- c) pravac (desno, lijevo);
- d) amplitudu (mala, srednja, velika);
- e) frekvenciju (polaganu, srednju, brzu) i
- f) ritam (odnos brze i polagane komponente).

D. VEITSOV test

Veitsov test se bazira na kalkulacijama Schmaltza o prolazu vala top-line kroz kost i eksperimentalnim istraživanjima samoga Veitsa. Veits je došao do zaključka da je:

1. optimalno vrijeme koje je potrebno da kanal koji se ispituje bude u indiferentnom položaju (lateralni kanal u horizontalnom položaju) 60". To je vrijeme koje je potrebno da razlika u temperaturi između eksternog i internog dijela labirinta postigne svoju maksimalnu vrijednost. To znači da su kroz to vrijeme faktori fizioloških varijabilnosti, koji mogu utjecati na vrijednosti ny, svedeni na minimum;

2. optimalno vrijeme za retrofleksiju glave iz indiferentne pozicije (30° naprijed) u optimalnu poziciju (60° natrag) je nekoliko sekunda.

To su fizičke i fiziološke osnove Veitsove metode kaloričkog podraživanja vestibularnog aparata.

Tehnika: Pacijent sjedi s glavom nagnutom naprijed za 30° , kod čega je lateralni polukružni kanal u horizontalnoj liniji (indiferentna pozicija za kalorički test). Pravilna pozicija glave kontrolira se goniometrom. Irigacija se vrši hladnom vodom od 20° C ili toplom od 47° C. Količina vode je 10 ccm, a trajanje irigacije je $10''$. Asistent mjeri to vrijeme kronometrom. Voda se uštrcava kroz otoskopski lijevak štrcaljkom i iglom koja ima tupi vrh. Mlaz vode se usmjeri u stražnji gornji dio bubnjića. Nakon irigacije pacijent ostaje u prvobitnom položaju $1'$. Kroz to vrijeme pacijentu se namjeste Frenzelove naočale. Nakon jedne minute glava se u par sekunda nagne natrag za 90° i tada počinje opsevacija ny. Kod toga se bilježi trajanje ny. i broj trzaja.

Arslan smatra, da je Veitsova metoda jedna od najboljih metoda za ispitivanje vestibularnog aparata i s fiziološkog i s praktičkog gledišta. Podatke o podražljivosti polukružnog kanala, koje dobijemo tom metodom, možemo smatrati da su najegzaktniji odgovor ispitivanog organa s najmanje mogućnosti grešaka u tehnici. Autor smatra da se tom metodom može odijeliti fiziološka komponenta vremena latencije od fiziikalne komponente, a to se postiže time što se vrši podražaj u indiferentnom položaju prije nego se određuje reakcija u optimalnom položaju.

E. ATKINSONov test

Test se vrši tako da pacijent leži u horizontali s glavom prema gore za 30° i na stranu za 45° . Na taj način je horizontalni polukružni kanal u vertikalnom položaju; ono uho koje želimo ispitivati je gore. Zatim se u to uho uštrca 1 ccm vode, u kojoj plivaju komadi leda (ledena voda).

Vrijeme instilacije se zabilježi, pacijent fiksira pogled u prst. Također se zabilježi vrijeme latencije i trajanje ny.

Srednje vrijednosti za latenciju su $15-60''$, a za trajanje ny. četiri puta toliko ($1-4'$).

Prednost te metode leži u tome, što je temperatura vode prilično podjednaka i ne zahtijeva specijalno mjerenje termometrom. Test je praktički lagano izvediv i traje kratko vrijeme.

F. TÖRÖKov test

(*Caloric culmination test*)

Teoretska podloga tog testa je činjenica da se kvantitativna analiza ny. ne bazira samo na vremenu latencije i trajanju ny. nego i na njegovoj frekvenciji.

Tehnika: Ispiranje zvukovoda vršimo sa 10 ccm vode od 20° C. Položaj glave u indiferentnoj poziciji. Nakon 60" glava se premjesti u optimalnu poziciju. Po prilici 25" nakon toga počinje ny. koji se gleda Frenzelovim naočalama. U periodu kulminacije kroz 10" broji se frekvencija (broj udaraca ny). Po Töröku frekvencija kod provokacionog ny. je konstantna (14–18 trzaja u 10"). On smatra, ako nastane neka disproporcija između frekvencije i trajanja kaloričkog ny., da se to može pripisati ekstravestibularnom regulacionom mehanizmu.

G. BÖNINGHAUSov test

(*Kalorički dvofazni test*)

U »pessimum« poziciji za horizontalni kanal ispire se uho sa 50 ccm vode, temperature 17° C kroz 10". 30" nakon toga glava se premjesti u »optimum« poziciju. Tada se vrši ponovno irigiranje istog zvukovoda sa 100 ccm vode od 37° C u trajanju od 20".

Pod Frenzelovim naočalama registrira se ny. (trajanje i broj trzaja) u fazi I, zatim slijedi mala pauza i poslije toga ny. II faze u obratnom smjeru.

U toj drugoj fazi glava se ponovno pomakne naprijed da se vidi mijenja li ny. svoj smjer ili ostaje u istom pravcu. Ako ostaje, to je dokaz ny. II faze.

Dijagnostička vrijednost tog ny. II faze je analogna onoj postrotatorne faze. Böninghaus naime misli da su fiziološki procesi nakon kaloricizacije analogni onima nakon rotacije, samo što su kalorične stimulacije mnogo blaže. To bi bio razlog zašto redovito nastaje postrotatorni ny., a postkalorički II faze tako rijetko. On je na osnovu toga izradio svoju metodu »zweizeitige Spülung« (two-stage irrigation).

I faza označuje po Böninghausu perifernu i centralnu ekscitabilnost, dok II faza samo ekscitabilnost vestibularnog organa.

J. CAWTHORNE, FITZGERALD, HALLPIKEov test

(*Cold – warm test*)

Za vrijeme ispitivanja pacijent leži u horizontalnom položaju s glavom podignutom za 30°. To je optimum pozicija za lateralni polukružni kanal koji je u vertikalnom položaju s ampulom gore. Temperatura vode je 30° C i 44° C u količini od otprilike četvrt litre, dijametar gumenog tubusa koji se stavi u zvukovod je oko 4 mm, a instilacija se vrši kroz 40".

Za hladnu i za toplu vodu mora biti posebna posuda (irigator) sa termometrom, koji ima skalu na 0,1° C. Kod tople vode temperatura

mora biti uvijek za jedan stupanj veća od propisane (45°C), a kod hladne pola stupnja ($30,5^{\circ}\text{C}$), jer se temperatura prolazom kroz sistem cijevi nešto izgubi. Za vrijeme irigacije voda se u posudi stalno miješa jer hladna voda sjeda, a topla se diže na površinu. Važno je napomenuti da se voda pušta kroz sistem desetak sekunda prije instalacije u zvukovod radi temperiranja, a zatim se mlaz vode usmjeri u stražnji zid zvukovoda.

Za vrijeme ispitivanja pacijent leži s otvorenim očima te fiksira jednu tačku na stropu (udaljenost 2–3 m).

Za registraciju ny. autori su protiv upotrebe Bartelsovih ili Frenzelovih naočala, jer smatraju da one prolongiraju reakciju, a zadnji trzaj ny. je suviše difuzan i teško ga je odrediti. Ny prate dva promatrača, dok su očne jabučice osvijetljene čeonim reflektorom. Linija fiksacija se ne smije prekinuti, tj. ona je konstantna. Opservacija je u početku diskontinuirana, a kasnije kontinuirana. Trajanje ny. se mjeri od početka instalacije tekućine do zadnjeg ny. Pauza između podraživanja hladnom i toplom vodom mora biti najmanje 5'.

Srednje vrijednosti trajanja ny. kod normalnih individuma po toj metodi, kako iznose autori, jesu $1,30'-2,30'$. Autori su rezultate svojih testova na velikom kliničkom materijalu podijelili u tri grupe:

a) Slučajevi s usmjerenom prevagom ny. »directional preponderance«. To znači da ny. u jednom smjeru duže traje nego u drugom. Npr. kod podraživanja desnoga uha hladnom vodom dobijemo ny. nalijevo, a kod podraživanja lijevog uha toplom vodom opet ny. nalijevo. Ako je takav ny. nalijevo duži od onoga nadesno, govorimo o usmjereoju prevagi ny. nalijevo. Autori su na 20 slučajeva sa verificiranim tumorima temporalnog lobusa uvijek našli usmjerenu prevagu ny. na stranu lezije. Kod tumora i procesa u drugim dijelovima mozga autori nisu našli prevagu ny. Oni su prema tome usmjerenu prevagu ny. uveli kao patognomoničan znak za leziju iste strane temporalnog lobusa (apsces, tumor). Kod potpunog gubitka labirintalne funkcije (kod destrukcije labirinta) autori su našli usmjerenu prevagu ny. na zdravu stranu.

b) Slučajevi, kod kojih je reakcija jednog uha poremećena (smanjena podražljivost ili poremećen odnos kod hladne i tople vode), što govori o parezu horizontalnog polukružnog kanala.

c) Kombinirani slučajevi kod kojih postoji i usmjerena prevaga i pareza kanala, što po mišljenju autora govori za Ménièreovu bolest.

J. KIRSTEIN-PREBEROV KOMBINIRANI KALORIČKO-ELEKTROENCEFALOGRAFSKI test

Autori su vršili paralelna ispitivanja (elektroencefalografska i kalorička) kod pacijenata koji su bolovali od intrakranijskih tumora, te su došli do zaključka da se »directional preponderance«, dobiven po metodi Cawthorne, Fitzgerald, Hallpike, poklapa s elektroencefalografskim abnormalitetima.

K. KALORIČKO-ROTACIONI KOBRAKov test

Autor preporuča kombinirano kaloričko i rotaciono podraživanje vestibularnog aparata, jer smatra da se na jednosmjernu prevagu ny. može utjecati ne samo vestibularnim aparatom nego i taktilnim podražajem aurikularnog ogranka vagusa. Ako npr. stimuliramo desni labirint hladnom vodom (5 cm 86 F) i gledamo ny. pod Frenzelovim naočalama, onda ćemo dobiti ny. nalijevo. Ako pak podražujemo desni labirint rotacionim podražajem nalijevo, dobit ćemo ny. nadesno. Ukoliko dobijemo potpuno jednake vrijednosti ny., to nam govori za »directional preponderance« (razlika u centralnom tonusu), dok diskrepancija u nalazima po mišljenju autora ukazuje na poremećenje u perifernom organu.

L. BRUNNERov test

Bilateralne kalorizacije

Bilateralna kalorizacija je metoda, kojom možemo ustanoviti razliku u ekscitabilnosti vestibularnih aparata i u onim slučajevima gdje to do sada opisanim metodama nije moguće. Brunner preporuča taj test naročito kod sumnje na intrakranijalne procese.

Tehnika: Većina se autora služi Ruttinovem aparaturom, koja se sastoji od dva ušna spekulumata što se preko jednog držača oko glave namjesti u oba zvukovoda. U njima su montirane igle koje su spojene na gumene cijevi, a ove se preko staklene Y cijevi spajaju u jednu, kojom se dovodi voda. Važno je da spekulumi budu na obim ušima jednako postavljeni kako ne bi došlo do grešaka u tehnici. Za vrijeme podraživanja pacijent je u sjedećem položaju, temperatura vode je 12° C, količina 200 ccm.

Ako nakon bilateralne kalorizacije nastaje ny. II ili III stupnja, test je pozitivan. Ako nastane ny. I stupnja, ili uopće nema ny., ili je vertikaln, test je negativan. Na osnovu velikog broja ispitanika s intrakranijalnim lezijama, Brunner je ustanovio da je test pozitivan kod lezija u stražnjoj kranijalnoj jami, a negativan u srednjoj i prednjoj jami.

Smatra se da bi bilateralna kalorizacija mogla biti korisno sredstvo za diferencijaciju tumora u frontalnoj ili cerebelarnoj regiji.

M. SIMULTANO PODRAŽIVANJE KOHLEARNOG I VESTIBULARNOG APARATA

Zasebno poglavlje u toj problematici predstavlja simultano podraživanje kohlearisa i vestibularisa. Kako nismo u stanju da i sa sasvim standardnim stimulima tumačimo dobivene rezultate, ta metoda nije našla praktičnu primjenu.

Upoređujući rezultate i nalaze svih dosada iznesenih metoda, možemo doći do dva vrlo važna i osnovna zaključka:

1. *Osnovno pravilo u fiziologiji »jači podražaj – jači efekt« ne može se primijeniti kod kaloričkog testa.*

Jongkees je na seriji pokusa dokazao da maksimalni i minimalni podražaj imaju uglavnom isto vrijeme latencije i trajanja ny. Ruttin je sa 200 ccm vode dobio isto vrijeme latencije i trajanja ny. kao kod minimalnih metoda. Fleischmann je učinio čitavu seriju pokusa gdje je upotrebljavao različite temperature vode i različite količine, te je mogao potvrditi nalaze gornjih autora.

2. *Fiziološki procesi kod kaloričkog testa ne mogu se interpretirati čisto matematski.*

U stanovitom broju slučajeva, na smjer Ny se ne može utjecati promjenom položaja glave (time da ampula polukružnog kanala bude jednom gore, a drugi puta dolje). Bárány je mislio da je to posljedica podraženog centralnog vestibularnog aparata, na kojega se ne može utjecati promjenom položaja glave.

POTREBA UNIFORMIRANJA I STANDARDIZACIJA TERMIČKIH STIMULACIJA VESTIBULARNOG APARATA

Vestibularni aparat je organ koji je i s morfološkog i s funkcionalnog gledišta vrlo kompliciran, a njegova funkcija je u svakodnevnoj kliničkoj praksi i naučnim ispitivanjima podvrgnuta najrazličitijim metodama pretraga, koje se baziraju na više ili manje poznatim fizikalnim vrijednostima.

Kaloričke metode pretraga veoma su različite ne samo u raznim tehničkim detaljima nego također i u principima na kojima je fundiran mehanizam stimulacije.

Danas gotovo svaki autor, koji se bavi fiziologijom vestibularnog aparata, svaki udžbenik i svaka otoneurološka škola ima vlastite modifikacije termičkih stimulacija vestibularnog aparata, i to zbog našeg slabog poznavanja fiziologije i patofiziologije tog organa. Eo ipso, interpretiranja dobivenih rezultata su veoma različita.

S tog razloga se u literaturi sve više javljaju glasovi za potrebom uniformiranja i standardiziranja metoda kaloričkog podraživanja labirinta. Za to se među mnogima najviše zalažu: Landgraf (potreba stvaranja internacionalnih norma za ispitivanje vestibularnog aparata, što bi omogućilo kompariranje rezultata), Radmark (otoneurološki testovi su nesavršeni, nesigurni i suviše subjektivni). Török, Guillemin, Barnothy (vrlo kompleksni uvjeti koji vladaju kod kaloričkog testa dovode do toga da gotovo svaki autor ima svoju vlastitu metodu pretrage i individualan način analize dobivenih rezultata). Do sličnih zaključaka došli su: Dohlman, van Egmond, Groen, Jongkees, Hallpike, Hood, Ledoux, van Eyck, Arslan i drugi.

Međunarodno društvo otolaringologa – Collegium Otorhinolaryngologicum Amititiae Sacrum – osnovalo je komitet za standardizaciju i

nomenklaturu vestibularnih testova 1948. u Kopenhagenu. Sastanak kolegijuma u Rimu 1950. i u Zürichu 1952. bio je dijelom posvećen izvještaju tog komiteta o postignutim rezultatima na polju standardizacije vestibularnih testova. Tu su sudjelovali: Arslan, Cambrelin, Crabbe, Hallpike, Portman i van Egmond.

Po mišljenju većine autora, ispitivanja vestibularnog aparata treba da budu nužno podvrgnuta slijedećim principima.

1. Ustanoviti fizikalna kvalitativna i kvantitativna svojstva stimulusa.
2. Ustanoviti distancu iz koje stimulus djeluje i fizičke kvalitete mišića, kroz koji stimulus prolazi prije nego dođe do osjetnog organa.
3. Upoznatij fiziološke zakone na kojima se mehanizam stimulacije bazira.
4. Ustanoviti glavne vrijednosti nystagmusa: trajanje, frekvenciju, amplitudu, brzinu polagane faze itd.
5. Standardna stimulacija mora biti dovoljno mala za fiziološke, a dovoljno velika za patološke faktore. Metoda za rutinsko kliničko ispitivanje mora biti dovoljno pouzdana i za dijagnostiku u patološkim slučajevima.
6. Metoda ispitivanja mora biti praktički upotrebljiva, što znači da ne smije oduzeti previše vremena, a tehnika da je jednostavna i jeftina.

PRENOS PODRAŽAJA

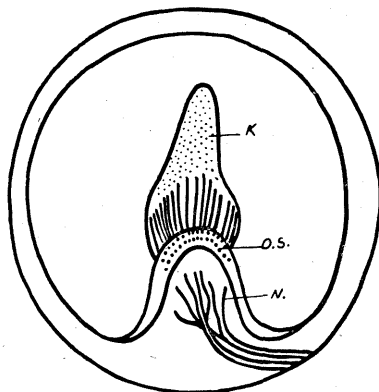
IZ PERIFERIJE PREMA CENTRU KOD KALORIČKOG POKUSA

Kod kaloričkog testa dolazi do pomicanja endolimfe u polukružnim kanalima. Val temperature se širi kroz temporalnu kost te zahvaća prvo horizontalni polukružni kanal. Kod zagrijavanja endolimfa struji prema gore, a kod ohlađivanja ona pada prema dolje. Dolazi do promjene fizikalnokemijskih odnosa u tekućini. To pomicanje endolimfe dovodi do pomaka »kriste ampularis« u ampuli polukružnog kanala. Histološke analize su pokazale da krista ima građu pravog osjetnog organa, te prema tome pomak kupule, uzrokovan pomicanjem endolimfe, predstavlja početak podražaja osjetnog organa za ravnotežu.

Na vrhu kriste nalaze se osjetne stanice iz kojih proviruju osjetne dlalice koje se nalaze u želatinoznoj masi, što sve zajedno oblikuje kupulu. Endolimfa je viskozna tekućina, koja ispunja kapilarni prostor polukružnih kanala. Kod podražaja labirinta endolimfa se pomiče, no znatno *usporeno*, tako da je i pomak same kupule spor i *analogan* brzini gibanja endolimfe, odnosno jačine stimulusa. To su principi hidrodinamične teorije (Mach, Breuer, Crum Brown i Ewald). Steinhausen je potvrdio njezine postavke uštrcavanjem tinte u polukružni kanal. Nakon tog je rotatornim i kaloričkim podraživanjem mogao vidjeti pomak kupule u smjeru pomicanja endolimfe.

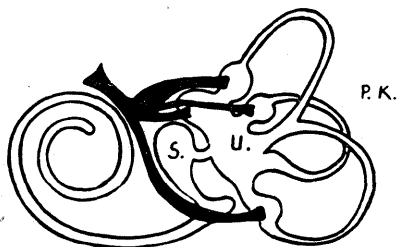
Periferni osjetni mehanizam građen je od:

1. homogene (poput želea) mase na kristi – »kupula«,
2. osjetnih stanica sa dlačicama i
3. nervnih eferentnih niti.



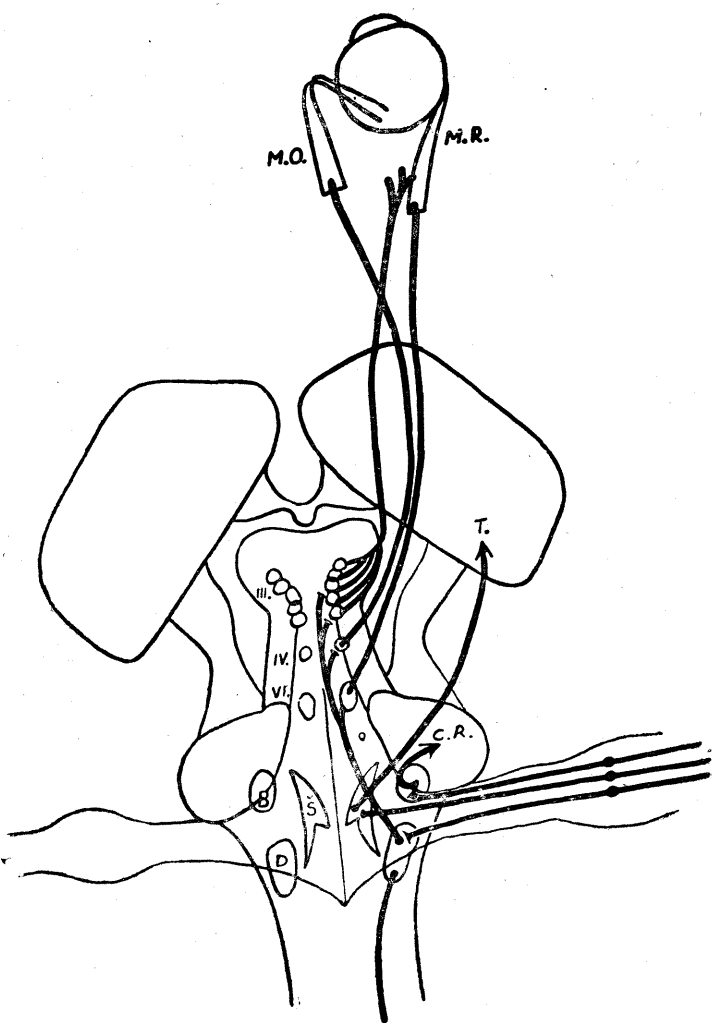
Sl. 1. Shematska slika kriste ampularis. K – Kupula, OS – osjetne stanice, N – nerv.

Svaka krista polukružnog kanala, kao i utrikulus i sakulus imaju svoje nervne ogranke, koji se ujedinjuju u jedan živac u ganglion vestibuli Scarpae (Poljak, McNally).



Sl. 2. Shematska slika unutarnjeg uha s vestibularnim živcem. PK – polukružni kanali, U – utrikulus, S – sakulus. Iz svake kriste polukružnog kanala, kao i iz utrikulusa ide po jedan živčani ogranak, a svi se oni zajedno ujedinjuju u n. vestibularis.

Teško je objasniti kako je moguće da pomicanje iste kupule kod ampulofugalne limfokineze uzrokuje ny. na kontralateralnu stranu, a kod ampulopetalne limfokineze ny. na homolateralnu stranu. Lorente



Sl. 3. Shematska slika moždanog debla sa centralnim labirintalnim putovima. D – Deitersova jezgra, Š – Schwalbeova jezgra, B – Bechterewljeva jezgra, CR – corpus restiforme III, IV i VI jezgre okulomotorijusa, trohlearisa i abducensa, T – thalamus, MO – musculus obliquus, MR – musculus rectus. Sve veze idu homolateralno i kontralateralno osim one za mali mozak (CR). Na slici je radi lakše orijentacije nacrtana samo homolateralna inervacija.

de No je to pokušao objasniti *nervnim nitima* na kristi. On ih dijeli na debele niti koje su u centralnom dijelu, i tanje koje idu okolo njih. Jedne bi bile odgovorne za prenos podražaja kod ampulofugalne, a druge kod ampulopetalne limfokineze. Vestibularni živac ide iz ganglionia vestibuli u centralne vestibularne jezgre u produženoj moždini.

To su:

1. Nucleus magnocellularis (Deiters). Leži u centralnom dijelu medule i građen je od naročito velikih stanica.

2. Nucleus parvicellularis (Schwalbe). Leži na dnu fossae rhomboides, medijalno.

3. Nucleus angularis (Bechterew). Leži u kutu između četvrte klijetke i akustičkog puta, a ispod corpora restiforme.

4. Nucleus radialis descendens (Roller). U njemu su stanice, u kojima završavaju descendente vestibularne niti.

5. Jezgre u malom mozgu. Većina autora je mišljenja da postoje direktne niti iz ganglionia vestibuli u duboke jezgre maloga mozga.

Svi procesi, koji se odigravaju u samom labirintu, receptornom organu i vestibularnom nervu do njegovih jezgara u meduli oblongati, smatraju se perifernim procesom. Oni se nikakvim danas poznatim dijagnostičkim metodama ne mogu međusobno razlikovati, a za to nema niti anatomo-fizioloških razloga.

Oni procesi, koji se odigravaju centralno od vestibularnih jezgara, smatraju se centralnim procesima.

Od centralnih vestibularnih jezgara teku slijedeći centripetalni putovi:

1. Putovi od Deitersove jezgre. Oni sačinjavaju fasciculus longitudinalis posterior, koji se dijeli na ascendentni i descendenti dio, a ide na homolateralnu i kontralateralnu stranu. Ascendentni dio ide do jezgre okulomotorijusa, a descendenti do motornih jezgara u meduli, te oblikuje tractus vestibulocervicalis i tractus vestibulospinalis.

2. Putovi od Schwalbeove jezgre. Oni teku u vegetativne centre u supstanciji retikularis talamusa.

3. Putovi od Bechterewljeve jezgre. Niti iz te jezgre sačinjavaju vestibulocerebelarni trakt te prolaze kroz corpus restiforme.

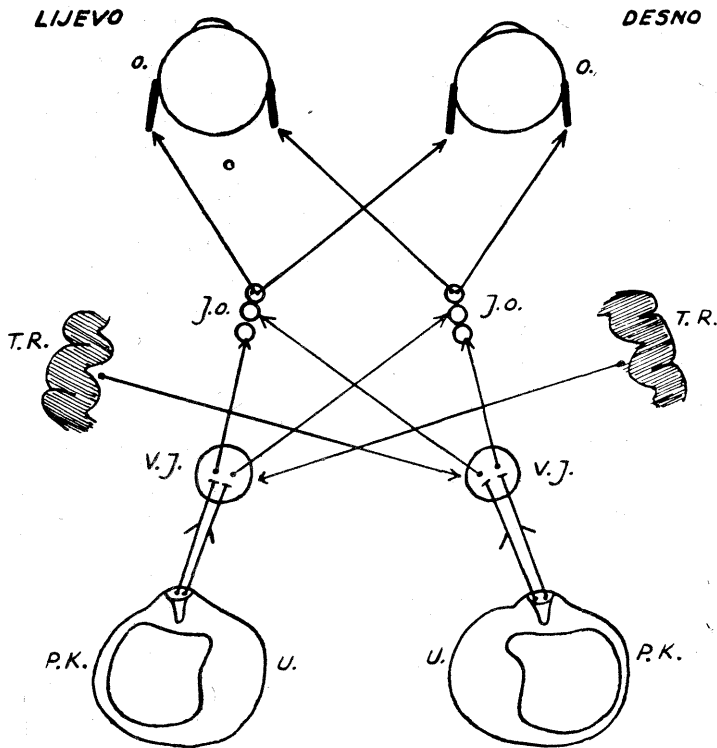
Aronson, Spiegel i Alexander na osnovu svojih eksperimenata sa strihinom ustanovili su da postoje direktne veze između kore temporalnoga režnja i vestibularnih jezgara kontralateralne strane.

Impulsi koji idu iz perceptornog vestibularnog organa preko sistema putova omogućuju: orijentaciju glave i tijela u prostoru, održavanje tonusa cijele muskulature, izazivanje refleksa za vraćanje u normalnu poziciju tijela, izazivanje okularnih refleksa i *utjecanje* na autonomni sistem.

Labirintalni refleksni luk ide od kriste polukružnog kanala preko ganglionia vestibuli na Deitersovu jezgru u produženoj moždini. Odatle vodi centralni put na jezgre okulomotorijusa homolateralne i kontralateralne strane (tj. za oba oka).

VASKULARNI UTJECAJ KOD KALORIČKOG TESTA

Eckert, Blumenthal i Lanos ispitivali su utjecaj vazokonstrikcije, odnosno vazodilatacije na trajanje ny. kod kaloričkog testa. Jongkees je također vršio eksperimente, i to na taj način da je na Quixovoj stolici postavio pacijenta prema naprijed i dolje za 120 stupnjeva, i u tom položaju ispirao uho. Kod toga je našao da je razlika u podražljivosti iz-



Sl. 4. Shematska slika vestibularnih putova. U – utrikulus, PK – polukružni kanal, VJ – vestibularne jezgre, TR – temporalni režanj, JO – jezgre okulomotorijusa, O – oko. Podražaj ide iz kriste polukružnog kanala na vestib. jezgre, a odatle na homolateralnu ili kontralateralnu stranu na jezgre okulomotorijusa. Iz temporalnog režnja teče tonički impuls na vestib. jezgre suprotne strane. U mirovanju stalni tonički impuls iz vestib. aparata preko vestib. jezgara ide na jezgre okulomotorijusa suprotne strane.

među hladnog i toplog stimula gotovo potpuno iščezla. Kod opisanog položaja pacijenta nastaje jaka hiperemija glave, koja nam eventualno može objasniti tu razliku u trajanju ny. kod kaloričkog testa; trajanje ny. kod hladnog stimulusa se smanjuje i poistovjetuje s trajanjem kod toplog stimulusa. Blumenthal je injekcijom adrenalina uspio potpuno kupirati kaloričku reakciju. Terracol, Grahe i Montandon dokazali su vaskularni utjecaj na kalorički test eksperimentima na simpatičnim živcima i ganglijima vrata. Jongkees je nakon udisanja par kapi amil-nitrita mogao kod pacijenta izazvati jaku vazodilataciju (crvenilo u licu, toplinu). Kalorički je test kod toga pokazao da se trajanje ny. kod hladnog stimulusa smanjuje i da je uglavnom jednako kao kod toploga podražaja. Nadalje je mogao zaključiti da vazodilatacija nema utjecaja na vrijeme latencije i na frekvenciju kaloričkog ny., ali da je ny. mnogo jači i da se lakše mjeri jer on počinje i prestaje vrlo naglo. Subjektivni osjećaj okretanja izgleda da nije izmijenjen, ali subjektivni osjećaj u zvukovodu za vrijeme same irigacije je znatno neugodniji nego pod normalnim uvjetima. Naročito ispiranje vodom od 44° C djeluje gotovo bolno.

Nesumnjivo je da vazodilatacija, odnosno vazokonstrikcija krvnih žila u području temporalne kosti ima djelovanje na pojedine karakteristike ny., no to ima manje-više samo teoretsko značenje. Fiziološke varijacije vazomotornog sistema u tom dijelu nisu tako znatne da bi bitnije mijenjale rezultate dobivene rutinskim kaloričkim testovima.

TEORIJE O UZROKU I NAČINU VESTIBULARNE REAKCIJE NA KALORIČKI PODRAŽAJ

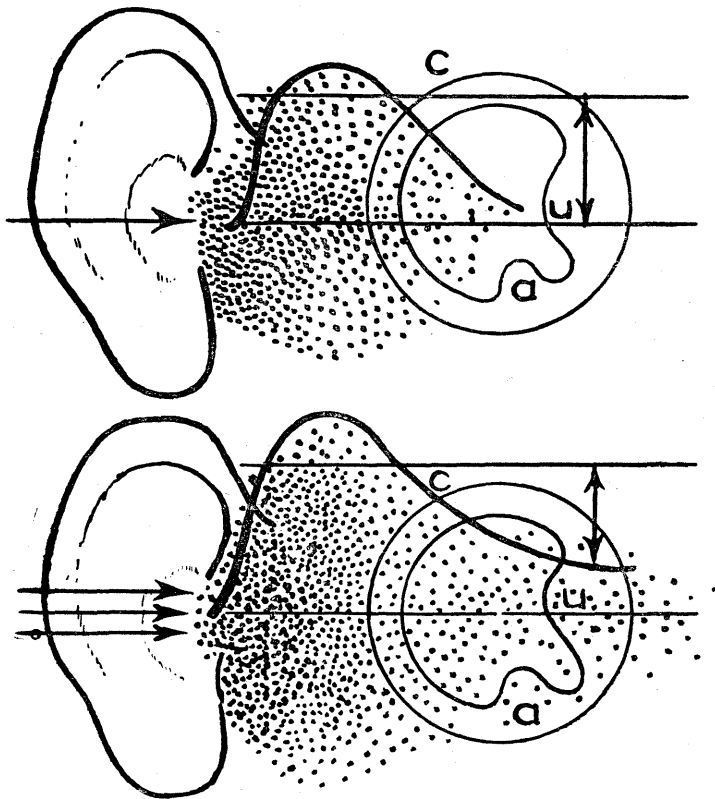
Bárány – 1906. Ispiranje zvukovoda vodom, čija se temperatura razlikuje od temperature tijela, dovodi do promjene topline zvukovoda, što se prenosi preko strukture temporalne kosti na endolimfu polukružnih kanala. Najprije je zahvaćen lateralni polukružni kanal jer je on prvi na udaru vala temperature. Uslijed promjene temperature pomiče se endolimfa. Pokretanje endolimfe je ovisno o položaju kanala. Ako je lateralni polukružni kanal postavljen vertikalno, endolimfa će se pomicati i dovesti do devijacije kupule, a ako leži horizontalno, endolimfa će se na kalorički podražaj neznatno micati i neće dovesti do pomaka kupule.

Bartels – 1911. Uzrok vestibularne reakcije na kalorički podražaj je djelovanje topline direktno na sam živac. Toplina ima stimulirajuće, a hladnoća depresivno djelovanje.

Kobrak – 1918. Reakcija labirinta kod kaloričkog testa uzrokovana je vaskularnim promjenama. Krvne žile na periferiji labirinta kod hladnog stimulusa u stanju su konstrikcije, a krvne žile položene centralno su istovremeno dilatirane. Uslijed te razlike u krvnim žilama i različitijoj opskrbi krvlju centra i periferije nastaje pomicanje endolimfe.

Borries – 1920. smatra da je otolitički aparat onaj koji reagira na kalorički podražaj. Tu svoju tvrdnju on osniva na eksperimentima na životinjama kojima je razorio polukružne kanale, a ipak je proizveo uobičajenu reakciju.

Brunner – 1921. misli da je kalorički ny. centralnog porijekla i da nema ničeg zajedničkog s labirintom.



Sl. 5. Shematski prikaz strujanja topline iz vanjskog zvukovoda kroz kost na lateralni polukružni kanal kod I slabe i kod II jake stimulacije. c. horizontalni semi-cirkularni kanal, u. utrikulus, a. ampula. Jedna strelica – slabi podražaj, tri strelice – jaki podražaj (Jongkees)

Schmalz – 1931. je svojim eksperimentima uspio dokazati da hladni val prvo zahvaća lateralni dio labirinta. To uzrokuje pokretanje endolimfe i ny. u jednom pravcu. Ukoliko je stimulus dovoljno jak, hladni val zahvaća i medijalni dio. Kroz to vrijeme se lateralni dio labirinta vrati na svoju normalnu temperaturu. Uslijed toga nastaje pokretanje endolimfe u obratnom pravcu, a to prouzrokuje tzv. inverzni ny. (po Bárányu).

Van Caneghem – 1946. smatra da topla stimulacija uzrokuje porast intralabirintalnog tlaka, a hladna da ga smanjuje.

Jongkees – 1948. Kod ispiranja zvukovoda hladnom vodom, hladni val koji se širi kroz temporalnu kost zahvati prvo lateralni polukružni kanal, i to njegov vanjski dio, dok ostale partije polukružnog kanala još zadržavaju svoju prijašnju temperaturu. Velika razlika u temperaturi između pojedinih dijelova polukružnog kanala uzrokuje i jače pokretanje endolimfe.

I Jongkeesova i Schmalzova ispitivanja u skladu su sa Bárányevom teorijom o mehanizmu reakcije vestibularnog aparata na kalorički podražaj. Ona je od svih spomenutih teorija najvjerojatnija jer na najjednostavniji način objašnjava: smjer ny. kod različite temperature tekućine kojom podražujemo labirint; obratni smjer ny. kod obratnog položaja glave (glava dolje); osjećaj vrtnje; devijaciju kod hoda, kod pokazivanja itd.

Najčešći joj je prigovor da promjena temperature ne može biti tolika da bi mogla uzrokovati pomicanje endolimfe. Međutim su Magnus i Kleyn 1918. god. pokazali da i sasvim male količine hladne vode, instilirane u vanjski zvukovod mačke, uzrokuju širenje pupile nakon paraliziranja postganglionarnih niti, a što se jedino može protumačiti djelovanjem labirinta. Mayer 1921. i Steinhausen 1931. izazvali su pomicanje kupule kaloričkom stimulacijom, koja je bila samo pola stupnja viša ili niža od normalne temperature tijela, a Meurman 1924., Dohlman 1925. i Schmalz 1931. ustanovili su da je vrijeme latencije i trajanje ny. direktno ovisno o trajanju vođenja topline kroz kost.

Najjači prigovor *Kobrakovoj teoriji* postavio je Grahe 1921. On je ispirao uho kroz perforaciju na bubnjiću adrenalinom, te nije dobio nikakvu reakciju vestibularnog aparata. Tekućina s adrenalinom je bila temperature tijela.

Kleyn i Lund su 1924. pokušali pobiti teoriju *Borriesa*, koji smatra da je otolitički aparat odgovoran za kaloričku reakciju. Oni su dobili normalnu reakciju kod kaloričkoga podražaja i nakon pomaka otolita centrifugalnom snagom po Witmaackovoj metodi. Ipak drži Borries da je njihov zaključak bio pogrešan jer su oni u svojim eksperimentima ostavili makulu i živac intaktan.

Opće je poznato da je kod kaloričkog testa uvijek prisutan horizontalni ny., koji povremeno može biti praćen rotatornom komponentom. Quix smatra da je rotatorna komponenta porijeklom iz vertikalnog kanala.

Ekstravestibularni utjecaji igraju, po mišljenju mnogih autora, neobično važnu ulogu kod vestibularne reakcije na kalorički podražaj. Tako je Terracol 1927. našao da zahvati na simpatičkim ganglijima vrata mogu producirati ny. Kleyn i Verstegh su 1924. god. pisali o utjecaju iritacije nazalne mukoze na kalorički podražaj, a Thiellmann je 1942. izazvao stop kaloričke reakcije kokainizacijom sluznice srednjeg uha. Hennebert je 1946. zabilježio nestanak brze komponente ny. i ostalih subjektivnih senzacija nakon četkanja kože u području sljepoočnica.

Jongkeesova je zasluga da je u ogromnom broju najkontradiktornijih nalaza uspio zvesti neki red i postaviti stvari na svoje mjesto. On je analizirajući Bárányevu teoriju sve nalaze podijelio u dvije skupine: prvo u fenomene koji se mogu objasniti teorijom po Bárányu; drugo u one koje s njom stoje u protivrječnosti.

1. *Fenomeni koji se mogu objasniti Bárányevom teorijom (po Jongkeesu)*

a) pravac ny. kod vestibularne kaloričke reakcije je određen temperaturom;

b) razni položaji tijela utječu na pravac ny;

c) dugi i jaki podražaj dovodi do inhibicije kaloričke reakcije. Ako je podražaj manji, onda je razlika u temperaturi između pojedinih dijelova polukružnog kanala veća i jače je pokretanje endolimfe. Kod dugog ili jačeg podražaja temperatura se izjednači;

d) povremeno opažana inverzna reakcija ny. nakon završenog ny. u jednom pravcu. To se objašnjava Schmalzovom kalkulacijom putovanja hladnog vala kroz kost;

e) istodobni podražaj obaju horizontalnih kanala ukida reakciju. Ukoliko se ipak dobija neka reakcija, ona ovisi o podražaju vertikalnog kanala;

f) karakteristična je konstantnost odnosa između prolaza topline kroz kost i kaloričke reakcije.

2. *Fenomeni koji ne mogu biti objašnjeni Bárányevom teorijom (po Jongkeesu)*

a) činjenica da je u eksperimentima moguće katkada izazvati kaloričku reakciju i nakon destrukcije labirinta;

b) predominacija hladnog stimulusa nad toplim;

c) predominacija ny. kod kaloričkog podražaja u normalnoj poziciji tijela nad ny. u obratnoj poziciji tijela (pacijent na trbuhu);

d) prevaga ny. u jednom smjeru – directional preponderance;

e) osjećaj vrtnje kod kaloričkog podražaja nerijetko je praćen osjećajem mijenjanja položaja (Körperneigungsreflex);

f) kod kaloričkog testa ny. ima niži prag podražaja od subjektivnoga osjećaja, što je protivno kod rotatornog podražaja gdje se subjektivni osjećaj javlja prije ny;

g) pojava obratnog ny. kod promijenjene pozicije subjekta s obzirom na binauralnu osovinu na različitim stupnjevima za lijevo i desno uho, što se može protumačiti različitom inklinacijom desnog i lijevog horizontalnog kanala. To znači da stupanj gdje nastaje obratna reakcija nije

uvijek jednak za desno ili lijevo uho. Heterolateralni ny. hladnom vodom nastaje kod 200° , a homolateralni kod 140° u obratnoj poziciji (pacijent na trbuhu, lice dolje);

h) paradokсна kalorička reakcija; kalorički test je pozitivan kod istodobno negativnog rotatornog testa. To se može razumjeti jedino vaskularnim utjecajem, utjecajem otolita ili centralnog nervnog sistema.

Za vaskularni utjecaj govori:

- mogućnost većeg trajanja ny. kod toplog podraživanja u odnosu prema hladnom,
- nestanak preponderancije ny. i razlike u reakciji na hladni ili topli podražaj nakon inhalacije amil-nitrita.

Ove se vaskularne promjene mogu odvijati ili u labirintu samom, ili u toku puta podražaja prema centru.

Međutim osjećaj promjene položaja ne može se protumačiti vaskularnim promjenama. To je tipično za stimulaciju otolitičkog organa ili njegova živca čiji podražaj normalno nastaje linearnom akceleracijom.

Termalne stimulacije mogu čak da zahvate i kohleu, što je dokazao Voogd kad je bilježio podražaj pužnice toplinskim testom. To je tzv. eksperimentalna disacusis. Ako pak kohlea može biti zahvaćena toplinskim podražajem, onda to sigurno mogu biti i otoliti. Hladna voda proizvodi kod toga istu stimulaciju kao smanjenje pritiska otolita na makulu. Toplom vodom efekt je obratan. Termalna reakcija je odgovor čitavog labirinta, a specijalno horizontalnog kanala. Vaskularna komponenta je također prisutna naročito kod hladnog podražaja.

ELEKTRIČNA REAGIRANJA AMPULE SEMICIRKULARNOG KANALA NA KALORIČKI PODRAŽAJ

Eksperimenti su vršeni na hladnokrvnim životinjama (žabama) bez autonomne termičke regulacije kod kojih je volumen glave ekstremno mali, a uvjeti difuzije topline i hladnoće kroz kosti glave posve različiti od onih kod čovjeka. Napokon oblik i volumen kupule i kanala, a također, možda, i fiziokemijske karakteristike endolabirintalne tekućine ne mogu se usporediti kod takvih životinja sa čovjekom.

Općeniti su zaključci elektrofizioloških istraživanja labirinta (Löwenstein, Adrina, Germandt, Ledoux i Eckel) slijedeći:

a) Rezultati dobiveni mjerenjem električnog potencijala s elektrode koja je postavljena na živac polukružnog kanala realna su slika aktivnosti, koja se iz ampule preko toga živca prenosi na centar.

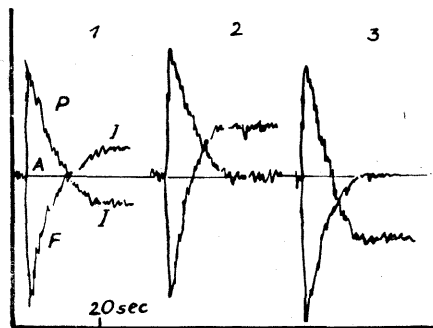
b) Ampularni živac u stanju mirovanja pokazuje konstantnu spontanu aktivnost.

c) U neki podražaj poremeti ravnotežu kupule, aktivitet živca se mijenja u pravcu pojačanja ili smanjenja njegove srednje voltaže.

Ledoux je eksperimentima na žabama uspio dokazati:

1. — Kad se polukružni kanal nalazi u horizontalnom položaju, podraživanje hladnom ili toplom vodom ne mijenja niti najmanje spontanu električnu aktivnost tog kanala. To znači da su kod kaloričkog pokusa isključeni bilo kakovi vazomotorni utjecaji na labirint, a isto tako da kod horizontalnog položaja polukružnog kanala nije moguće jače pomicanje endolimfe koje bi moglo dovesti do pokretanja kupule.

Međutim, ako neposredno na kalorički podražaj nadovežemo rotatorni, onda ćemo vidjeti da je odgovor ampule semicirkularnog kanala različit kod podražaja hladnom ili toplom vodom.



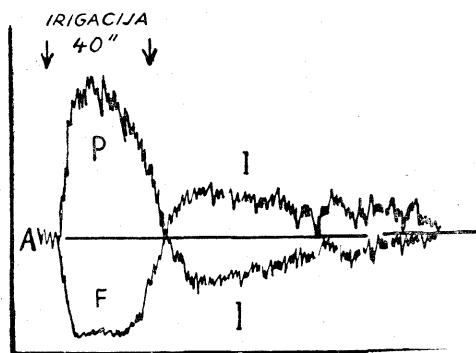
Sl. 6. Električni odgovor lat. pol. kanala kod žabe nakon rotacije prema Ledouxu: 1. u normalnim uvjetima, 2. nakon rotacije neposredno poslije podraživanja toplom vodom i 3. sa hladnom vodom. A — aktivitet spontani u mirovanju, P — ampulopetalna, F — ampulofugalna limfokineza, I — inverzna reakcija.

Vrijeme koje je potrebno da se kupula vrati u svoj položaj mirovanja nakon rotatornog testa jednako je bez obzira da li je gibanje endolimfe bilo ampulopetalno ili ampulofugalno.

Drugačije je, međutim, ako se neposredno prije rotatornog testa (polukružni kanal u horizontalnom položaju) izvrši ispiranje hladnom vodom. Kupula će sada trebati mnogo više vremena da se vrati u svoj položaj mirovanja nakon rotacije čija je posljedica ampulofugalna limfokineza nego nakon rotacije čija je posljedica ampulopetalna limfokineza. Kod irigacije toplom vodom je obratno. Ako se složimo s utrecht-skom školom, koja nam je pokazala da povratak kupule nakon podražaja u stanje mirovanja ovisi u prvom redu o elasticitetu kupule i viskozitetu tekućine, onda je razumljivo da podražaj kod pokusa hladnom vodom ili toplom može modificirati te faktore. To je dokazao gore spomenuti pokus.

2. — Kad se postavi polukružni kanal s ampulom gore, irigacija toplom vodom predstavlja ekscitaciju, a hladnom vodom inhibiciju spon-

tane aktivnosti na galvanometru. Praktički, što se tiče trajanja *ny.*, odnosno intenziteta reakcije, nema razlike između stimulusa hladnom ili toplom vodom. Međutim kod žaba je uvijek izražena tzv. inverzna faza, koja je u stvari čisti kupularni fenomen i koja bi se mogla ovako protumačiti: polukružni kanal tvori zajedno s utrikulusom prsten gdje je utrikularni dio smješten centralno. Ampulopetalno gibanje endolimfe u utrikulusu prouzrokuje pomicanje kupule u obratnom smjeru nego ampulopetalno gibanje u polukružnom kanalu. Ako prema tome podražujemo homolateralnu stranu hladnim stimulusom, nastat će ampulofugalna limfokineza (inhibicija), no budući da se temperaturni val kod žabe širi preko cijele glave, to prelazi i na drugu stranu i zahvaća prvo utrikulus, pa tako proizvodi ampulopetalnu limfokinezu (ekscitacija) kontralateralne strane. To je inverzna faza. Ta inverzna faza traje svakako mnogo duže nego sama faza ekscitacije ili inhibicije, a ona je izraz alteracije bilo homolateralne strane labirinta (kod čovjeka), bilo i kontralateralne strane (kod žabe).



Sl. 7. Električni odgovor lateralnog polukružnog kanala (ampula gore) na galvanometru kod žabe prema Ledouxu. A – spontani aktivitet u mirovanju, P – ampulopetalna limfokineza kod toplog podraživanja, F – ampulofugalna limfokineza kod hladnog podraživanja, I – inverzna faza.

3. – Električna ispitivanja polukružnih kanala kaloričkim testom kod žaba su nadalje pokazala da Veitsova metoda sekundarne transpozicije glave prouzrokuje na nivou kupule jaku modifikaciju električne spontane aktivnosti u mirovanju.

Važnost ovih ispitivanja leži u tome da su ona uspjela dokazati ispravnost *Bárányeve* hipoteze o djelovanju toplog i hladnog stimulusa na polukružne kanale, modifikaciju fizikalnih odnosa u ampuli kod kaloričkog testa i principijelnu neispravnost Veitsovog testa.

SUBJEKTIVNO OSJEĆANJE KOD KALORIČKOG TESTA

U literaturi ima vrlo malo podataka o subjektivnim manifestacijama kod kaloričkog testa, a još manje o njihovoj dijagnostičkoj vrijednosti.

Da bih ispitao vrijednost analize subjektivnih senzacija pri vršenju kaloričkog testa kod 40 normalnih subjekata, izvršio sam kalorički test po Fitzgeraldu – Hallpikeu. Kod toga sam proveo objektivnu analizu ny. i tražio od pacijenata da tačno opišu svoje subjektivne dojmove. Postavio sam im slijedeća pitanja:

1. Tačno odredite početak i kraj pomicanja predmeta (kuglice) koji fiksirate za vrijeme testa!

2. Imate li osjećaj okretanja predmeta oko vas ili vašeg tijela u prostoru (početak i kraj)?

3. Da li imate osjećaj promjene položaja tijela?

4. Imate li mučninu ili nagon na povraćanje?

Detaljnom analizom dobivenih objektivnih rezultata i upoređenjem sa subjektivnim manifestacijama utvrdio sam slijedeće:

Kod velike većine ispitanika subjektivne se senzacije poklapaju s objektivnim nalazima i subjektivni podatak može nam često olakšati tumačenje objektivne slike podražljivosti vestibularnog aparata. Poznato je npr. da se kod kupulometrije mnogo polaže na »sensation cupulogram«. Preko 80% ispitanika kod kaloričkog testa imalo je subjektivni osjećaj pomicanja kuglice, koja je bila radi fiksacije obješena na stropu u udaljenosti od tri metra. Kuglica se po navodima ispitanika uvijek pomičala u smjeru brze komponente ny. Ukoliko je ny. bio horizontalan, micanje kuglice je bilo horizontalno, kod vertikalnog ny. vertikalno, a kod rotatornog rotatorno. U onim slučajevima gdje je amplituda ny. bila naročito jaka, ispitanici su imali osjećaj da se kuglica zajedno sa svim drugim predmetima okreće. Latencija i trajanje subjektivnog osjećanja pomicanja gotovo se uvijek poklapa s objektivnim vrijednostima, samo što je trajanje nešto kraće. Ispitanik ima osjećaj da se kuglica počela kasnije pomicati nego što je nastao ny., a smirila se dok je još bio vidljiv sasvim sitni ny.

U manjem broju slučajeva mogli smo registrirati subjektivni osjećaj promjene pozicije tijela. Ukoliko smo vršili kalorički test bez većih pauza između pojedinih ispiranja, onda se taj fenomen češće pojavljivao. Tamo gdje je kaloričkim testom i objektivno došlo do kumulacijskog efekta, osjećaj promjene pozicije tijela bio je uvijek prisutan. Kod jačih podražaja (leđena voda) simptom promjene pozicije tijela bio je naročito čest. To bi se moglo objasniti otolitičkom stimulacijom.

Svi ispitanici imali su osjećaj okretanja. Intenzitet osjećaja okretanja bio je proporcionalan s intenzitetom objektivne reakcije. Početak osjećaja okretanja bio je gotovo potpuno identičan s početkom objektivnog ny., dok je svršetak subjektivnih senzacija bio nešto kraći od objektivnog ny.

Mučninu i nagon za povraćanje imali su pacijenti obično tek pod kraj kompletnog kaloričkog testa kao znak kumulacije podražaja vegetativnog sistema.

Iz dosad iznesenog može se zaključiti da nam analiza subjektivnog osjećaja ispitanika kod kaloričkog testa može u većini dubioznih slučajeva pomoći u procjeni podražljivosti vestibularnog aparata, te da nam može ukazati na podražaj otolitičkog aparata ili vegetativnog sistema. To naravno ovisi u prvom redu o treniranosti pacijenta, kao i o njegovoj inteligenciji. Unatoč tome mislimo da je potrebno uvijek pitati pacijenta o njegovim subjektivnim senzacijama, naročito u svim onim slučajevima kad ne vršimo nistagmografiju.

USMJERENA PREVAGA NISTAGMUSA – U. P. N.

*Directional preponderance,
Nystagmus preparedness,
Nystagmusbereitschaft,
Dysréflexie croisée,
Crossed asymmetry,
Directional asymmetry*

različiti su termini za jedan te isti pojam – prevagu ny. u jednom smjeru. Usmjerena prevaga ny. (u. p. n.) znači da je ny. u jednom smjeru (desno ili lijevo) jače izražen bez obzira koji labirint podražujemo. U. p. n. je moguće izazvati samo kod upotrebe i hladnog i toplog podražaja. Npr. kod podražaja desnog uha hladnom vodom nastaje ampulofugalna limfokineza i ny. nalijevo, a toplom vodom ampulopetalna limfokineza i ny. nadesno. Kod lijevog uha je obratno. Ako je ny. na jednu stranu jače izražen pod uvjetom da je obostrano izvršena i hladna i topla stimulacija, govorimo o u. p. n.

U posljednje vrijeme mnogo se piše o dijagnostičkoj vrijednosti u. p. n., naročito poslije radova Fitzgeralda i Hallpikea, te se u literaturi mogu naći najkontradiktorniji rezultati kliničkih i laboratorijskih istraživanja. Velika interesantnost samog problema nam nameće da se i mi detaljnije time pozabavimo.

Godine 1911. su Bauer i Leidler opisali promjene u postrotatornom ny. poslije uklanjanja jedne hemisfere kod zeca. Oni su smatrali da odstranjenje jedne hemisfere uzrokuje pojačanu osjetljivost homolateralnog labirinta, što je u skladu s Ewaldovim zakonom (1892). Godine 1923. Dusser, de Barence i de Kleyn to su potvrdili. Odstranjenjem lijeve hemisfere mozga eksperimentalne životinje i toplim kaloričkim stimulacijama istostranog labirinta dobili su vidljivu homolateralnu preponderanciju, koju su oni nazvali »Nystagmusbereitschaft«. Pet godina kasnije su de Kleyn i Versteegh Kobrakovom metodom ispitali 36 takovih slučajeva, a kod 11 su našli preponderanciju. Detaljno su kod

centralnih lezija razradili problem preponderancije 1942. godine Fitzgerald i Hallpike. Vršili su ispitivanja na 20 pacijenata kod kojih su centralne lezije bile dobro verificirane, kao i njihova lokalizacija (post-mortalno ili na operacionom stolu).

Taj materijal su podijelili u dvije skupine:

- I sa normalnim kaloričkim testovima,
- II sa »directional preponderance«.

U prvoj skupini je kod svih slučajeva temporalni režanj bio intaktan, a u drugoj zahvaćen patološkim procesom. Iz toga su Fitzgerald i Hallpike izveli zaključak da je usmjerena preponderancija naročito pozitivna onda kad je proces lokaliziran u temporalnom režnju.

Held (1923) i Spiegel (1932) su istraživali veze između vestibularnog sistema i temporalnog režnja. Oni su utvrdili da postoje neki oblici toničke kontrolne akcije centara u temporalnom režnju putem kortikofugalnih niti na vestibularne centre. Mnogo više je naravno poznato o kontroli očnih kretanja toničkim impulsima iz vestibularnih jezgara.

Fitzgerald i Hallpike su u svojim slučajevima našli preponderanciju i kod nekih drugih lezija centralnog nervnog sistema, no u znatno manjem opsegu nego kod onih smještenih u temporalnom režnju, što bi se moglo možda protumačiti upravo prekinućem tih kortikofugalnih niti koje od temporalnog režnja teku do nižih vestibularnih jezgara.

Cawthorne, Fitzgerald, Hallpike su ispitivali pojavu u. p. n. kod *unilateralne labirintektomije*. Oni navode da je već 1907. godine Cornelius Winkler prvi upozorio na promjene koje kod ny. nastaju nakon uništenja jednog labirinta, pa tu i nalazimo prvi nejasni opis u. p. n.

Autori su vršili svoja ispitivanja na 9 pacijenata kod kojih je bila izvršena labirintektomija. Sva devetorica su imala kompletnu gluhoću i nepodražljivost vestibularnog aparata na operiranom uhu. Kaloričko ispitivanje zdravog uha je pokazalo u. p. n. na stranu zdravog labirinta. Ova prevaga se kod sukcesivnog ispitivanja kroz idućih 17 mjeseca postepeno gubila, a da se nije nikada nakon labirintektomije potpuno vratila na normalu. Ova u. p. n. nakon labirintektomije bila je već poznata Bárányu (1906). Vrijednosti njegovih zapažanja nisu nikada bile dovedene u pitanje i još danas nam daju osnovicu za naše saznanje na tom polju. Sva su ona vršena na pacijentima koji su oboljeli od difuznog labirintitisa. Bárány je našao u. p. n. nakon rotatornih podražaja. On je to pokušao protumačiti Ewaldovim zakonom, smatrajući da eliminacija jednog labirinta oslobađa drugi labirint od njegovih veza sa centralnim nervnim sistemom i da to rezultira sa u. p. n. Bárány je nadalje smatrao da se postepeni nestanak u. p. n. može pripisati kompenzatornom procesu u centralnom nervnom sistemu. Cawthorne, Fitzgerald i Hallpike u cijelosti se slažu sa Bárányevim postavkama. Međutim su upravo kvantitativna ispitivanja ovih autora otežala razumijevanje Bárányevih objašnjenja. Ona su inkompatibilna sa Ewaldovim zakonom. Bárány na

osnovu Ewaldovih zakona tvrdi da stimulacija toplom vodom prouzrokuje ampulopetalnu limfokinezu, a hladnom vodom ampulofugalnu. Na osnovu toga Ewaldov zakon jasno postavlja tvrdnju da je fiziološki efekt toplim stimulusom znatno jači nego hladnim. Prema tome moglo bi se očekivati da je po tehnici Cawthorne, Fitzgerald i Hallpike kod podraživanja labirinta sa 30 i 44° C stimulus toplom vodom dominantniji. Međutim spomenuti autori su samo u 10% normalnih ispitanika našli predominaciju toplim stimulusom, dok su kod 90% našli dominaciju ny. hladnim stimulusom. To je prema tome u očitoj opreci sa Ewaldovim zakonom. Hallpike to pokušava objasniti posebnim centralnim mehanizmom koji bi bio odgovoran za postanak ove u. n. p.

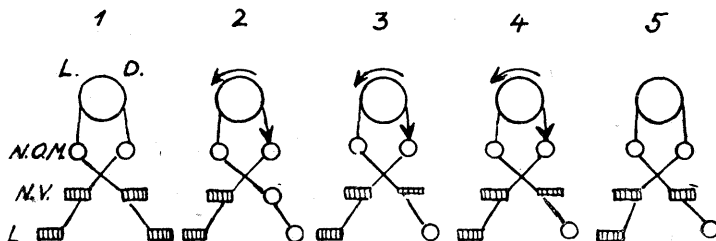
Poznato je da nakon destrukcije jednog labirinta nastaje spontani ny. u istom pravcu u kojem kasnije nastaje u. p. n. na kalorički podražaj. Objašnjenjem mehanizma tog spontanog ny. može se shvatiti i prevaga ny.

Opće je prihvaćeno stanovište da postoji stanje balansa između vestibularnih jezgara sa svake strane moždanog debla koje opskrbljuju toničkim impulsima očne mišiće preko njihovih motoričkih jezgara. Sve ove motoričke jezgre ili grupe jezgara su opskrbljene toničkim impulsima iz homolateralnog labirinta. Dvije grupe ovih impulsa su u opoziciji s obzirom na njihov efekt na položaj očnih jabučica. Destrukcija jednog labirinta dovodi do preponderancije toničkih impulsa na očne mišiće iz opozitnih vestibularnih jezgara, što dovodi do devijacije očnih jabučica (polagana komponenta ny. na istu stranu, a brza komponenta na suprotnu stranu). Dakle nakon destrukcije jednog labirinta pojavljuje se ny. na suprotnu stranu. Taj ny. i taj isti mehanizam s vremenom daje u. p. n. na kalorički podražaj opozitnog, tj. zdravog labirinta. Hallpike smatra da se smanjivanje u. p. n. kaloričkog ny. nakon unilateralne destrukcije labirinta može objasniti kompenzatornim nervnim mehanizmom koji dovodi do nestanka spontanog ny. nakon labirintektomije. Još je Bechterew god. 1883. pokazao da se ny. – ako se uništi najprije jedan, a onda nakon dužeg intervala i drugi labirint – vlada kao da je prvi labirint intaktan. Ako se međutim unište najednom oba labirinta, izostat će svaki ny. Opće stanje eksperimentalne životinje je vrlo slabo.

Poznato je da efekt labirintektomije dovodi do eliminacije toničkih impulsa koji idu iz labirinta u vestibularne jezgre iste strane. Eliminacija ovih impulsa se kompenzira porastom aktivnosti ovih jezgara. Simptomi destrukcije, recimo lijevog labirinta, postepeno se kompenziraju pojačanom aktivnošću njegovih vestibularnih jezgara. Bechterewljev ny. koji slijedi destrukciju desnog labirinta, nastaje uslijed preponderancije već kompenzirane aktivnosti lijevih vestibularnih jezgara. To je potvrđeno time da nakon destrukcije vestibularnih jezgara lijeve strane, a u isto vrijeme kod destrukcije desnog labirinta, ne nastaje Bechterewljev ny. Hallpike misli da je kompenzatorni porast aktivnosti vestibularnih jezgara na homolateralnoj strani nakon destrukcije labirinta rezultat ili samih jezgara ili maloga mozga, odnosno cerebruma.

Proces te kompenzacije sastoji se od porasta spontane aktivnosti određenog broja nukleolusa koji su odrezani od toničkih labirintalnih impulsa. To je nervni mehanizam koji je odgovoran za eliminaciju jačih poremećenja ravnoteže nakon unilateralne labirintektomije. Prema tome preponderancija kaloričkog ny. ostatak je tih poremećenja.

Zasluga je Hallpikea da je upozorio na slični tip poremećenja ny. u smislu *preponderancije* kod unilateralne labirintektomije i *lezijske temporalnog režnja*, kome se pripisuje funkcija toničkih impulsa na vestibularne jezgre opozitne strane.



Sl. 8. Shematska slika kompenzacije vestibularnog sistema nakon labirintektomije. L - labirint, NV - nukleusi vestibularisa, NOM - nukleusni okulomotorijusa, L - lijevo, D - desno. 1. Vestibularni sistem u stanju balansa, 2. Desni labirint uništen, prevaga lijevog labirinta; pol. komponenta nadesno, ny nalijevo, 3. Desne vestibularne jezgre preuzimaju funkciju razorenog labirinta; spontani ny slabije izražen, 4. Još jaća kompenzacija i 5. Potpuna kompenzacija; nema više spontanog ny.

Uslijed toga patološke promjene u temporalnom režnju mogu dovesti do prevage toničkih impulsa sa temporalnog režnja druge strane, što dovodi do homolateralnog ny., a to je jednako preponderanciji kaloričkog ny. na strani lezije temporalnog režnja.

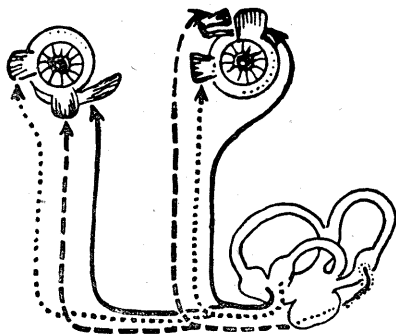
Potrebno je istaknuti da u vestibularnom živcu postoji i stalna »spontana aktivnost u mirovanju«. Ta spontana aktivnost nije samo svojstvo ampularnog živca nego je nalazimo i drugdje, npr. kod utrikularnog nerva kod riba (Löwenstein 1949), kod žaba (Ledoux 1949), kod brkova mačke (Katsuki, Chen, Takeda, 1954), kod receptora retine (Hartline 1935) itd. Njeno porijeklo nije još objašnjeno. Činjenica je da taj biološki fenomen omogućava izvor stalnih impulsa koji teku na očne i druge grupe mišića suprotne strane sa vestibularnih jezgara iste strane u mirovanju. Međutim kod stanja gdje je vestibularni aparat podražan spontana aktivnost se povećava i uzrokuje kontrakciju muskulature.

Odnos pojedinih krista i očnih mišića objasnio je Szentágothai (1955). On je dokazao da postoji veza preko tri neurona između svake kriste i pojedinih očnih mišića: I neuron je aferentni, II ide od vestibularnih jezgara do jezgara okulomotorijusa, a III je motorni.

Krista lat. pol. kanala je u vezi s nazalnim homolateralnim rektusom i s temporalnim kontralateralnim rektusom. Rezultat povećanog tonusa je horizontalni ny. na istu stranu (pol. komp. na suprotnu).

Krista super. pol. kanala je u vezi sa superiornim homolateralnim rektusom i inferiornim kontralateralnim oblikvusom; rezultat ekscitacije je vertikalni ny.

Krista post. pol. kanala je u vezi sa superiornim oblikvusom homolateralne strane i inferiornim rektusom kontralateralne strane; rezultat ekscitacije je rotatorni ny. (Sl. 9).



Sl. 9. Shematska slika odnosa pojedinih polukružnih kanala i grupa očnih mišića. Ravna linija: direktna veza između gornjeg kanala sa homolateralnim gornjim rektusom i kontralateralnim donjim oblikvusom. Točkasta linija: lat. kanala sa unutar-njim homolat. rektusom i kontralat. vanjskim rektusom. Crtime: posteriornog kanala sa homolateralnim gornjim oblikvusom i donjim kontralateralnim rektusom (Szentágothai).

Veze pojedinih polukružnih kanala i grupa mišića na vratu također su dobro poznate.

Kod destrukcije labirinta imamo ny. na zdravu stranu i devijaciju glave, tijela i ruku na bolesnu stranu. Ny. je pretežno horizontalan, što znači da je lateralni polukružni kanal dominantan nad drugim kanalima (posteriornim i superiornim).

Mnogi autori su pokušali utrikulusu pripisati svojstvo toničke aktivnosti i prema tome preponderanciju perifernog porijekla protumačiti kao izraz hipertonijske ili hipotonijske samoga utrikulusa, što bi onda dovelo do poremećaja ekvilibrija koji vlada u vestibularnom sistemu (Cawthorne, Fitzgerald Hallpike, 1942. Versteegh, 1927, Löwenstein i Sand, 1936). Međutim protiv toga govore dva važna razloga:

1. Tonički impulsi iz polukružnih kanala su jači nego iz utrikulusa i
2. kod utrikularne lezije nastaje također u. p. n., no ny. je kod nje ili vertikalni ili rotatorni, što mi u praksi kod labirintektomije gotovo nikada ne vidimo.

Prema tome možemo zaključiti da je u. p. n. patognomični znak poremećenja tonusa vestibularnog sistema. Ona se javlja kod paralize polukružnog kanala na zdravu stranu, a kod iritacije na bolesnu. To isto važi za vestibularni živac i njegove jezgre. Kod patološkog procesa u temporalnom lobusu nastane u. p. n. na stranu lezije.

Naravno da postoje u samom opisanom vestibularnom sistemu ogromne mogućnosti kompenzacija.

Spontani ny. nije u stvari ništa drugo nego manifestirana spontana u. p. n., a provocirana u. p. n. kaloričkim testom je znak latentnog ny.

Usmjerena prevaga nistagmusa kod kaloričkog testa je znak alteracije spontane aktivnosti vestibularnog sistema jedne strane koja se uvijek mora naći i kod rotatornog testa. Ako je spontana aktivnost normalna, a polukružni kanali nisu podraženi, ne nalazimo poremećenja u rotatornom testu niti nalazimo jače devijacije u statici. Tada ne možemo govoriti o u. p. n.

Za utvrđivanje u. p. n. potrebno je uvijek izvršiti: kompletni kalorički podražaj, rotatorni test, neurološko ispitivanje statike, traženje spontanog i provociranog ny.

Postavlja se sada pitanje kakva je dijagnostička vrijednost pronađene u. p. n. Možemo li na osnovu nalaza u. p. n. zaključiti da se radi o nekom centralnom ili perifernom procesu? Ima li u. p. n. i kod normalnih osoba?

Mnogi autori su se bavili tim pitanjem nadajući se da će dijagnozom u. p. n. olakšati orijentaciju u topici lezije.

U. p. n. kod normalnih osoba

Lundberg (1940) je našao na seriji od 64 normalna ispitanika kod 37 njih u. p. n. od kojih kod 80% nalijevo. Jongkees (1948) od 60 normalnih subjekata kod 17%, (13% nalijevo). Schierbeek (1951) je našao kod normalnih ljudi u. p. n. kod 20%.

Hallpike, Harrison i Slater (1951) nisu našli niti jedan slučaj u. p. n. kod 93 potpuno normalna individuuma. Aschan, Bergstedt i Stahle (1956) ispitivali su u. p. n. na tri serije normalnih individua. Oni su vršili svoja ispitivanja pod najstrožim kautelama: tačne temperature vode za ispiranje, temperature tijela i okolne atmosfere, te su mogli ustanoviti da varijacije između u. p. n. u jednom ili drugom smjeru nikada ne prelaze, što se trajanja tiče, $\pm 30''$, a to se svakako mora ubrojiti u normalne vrijednosti. Oni su također uvijek analizirali i druge vrijednosti ny. osim trajanja, kao npr. amplitudu, frekvenciju, brzinu polagane faze, no ni te analize nisu mogle potvrditi nalaz u. p. n. kod normalnih individua.

Čini nam se da su u sistemu balanse vestibularnog sistema moguća izvjesna odstupanja koja praktički nemaju nikakve vrijednosti. Naoko kontradiktorne analize pojedinih autora i stanoviti procenat u. p. n. kod

normalnih individua mogu se pripisati neuniformnim tehnikama pretraživanja, kao i greškama u tehnici. U. p. n. kod normalnih subjekata može se naći u manjem postotku, i to kao rezultat greške u tehnici ili promijenjenih patofizioloških odnosa vanjskog desnog ili lijevog uha. Kod potpuno istih endogenih i egzogenih uvjeta i savršene tehnike u. p. n. se ne javlja kod normalnih individua.

U. p. n. kod centralnih poremećaja

Carmichael, Dix i Hallpike (1954) su utvrdili da kod procesa u temporalnom režnju ili ispod njega nastaje u najvećem broju slučajeva u. p. n. Andersen, Jepsen i Kristiansen (1954), koji se služe egzaktnom metodom po Fitzgerald-Hallpiku, utvrdili su u 40% u. p. n. kod supratentorijalnih cerebralnih tumora, kod lokalnih cerebralnih vaskularnih oboljenja i kod povreda glave. U. p. n. je uvijek u njihovim slučajevima bila izražena na bolesnoj strani.

Stahle (1958) je također našao u. p. n. kod slučajeva s verificiranim centralnim lezijama. On smatra da je za prosuđivanje u. p. n. dovoljna analiza trajanja ny.

Da ispitam pojavu u. p. n. kod endokranijalnih ekspanzivnih procesa, izabrao sam grupu od 40 pacijenata kod kojih je tumor bio dokazan, te sam ih podvrgao detaljnom kliničkom o. r. l. pregledu i audiološkoj analizi na slijedeći način:

- a) O. r. l. anamneza kod koje sam naročito obratio pažnju na šumove u uhu, vrtoglavicu i smetnje ravnoteže, kao i slabljenje sluha.
- b) Spontani ny.
- c) Audiometrijski pregled.
- d) Kalorički test.

Od 40 pregledanih pacijenata s tumorom mozga

23 - nije imalo nikakvih subjektivnih smetnja u smislu vrtoglavica, šumova u uhu ili slabljenja sluha

17 - je imalo izražene smetnje

6 - spontani ny. prisutan

34 - spontani ny. odsutan

30 - akustikus normalno podražljiv

10 - akustikus slabije podražljiv

31 - pacijent je imao izraženu u. p. n.

6 - ny. druge faze

4 - jednostranu smanjenu podražljivost vestibularnog aparata

3 - normalni kalorički test

1 - jednostranu hiperpodražljivost.

Ako sada razmotrimo gore iznesene podatke, onda vidimo da u većem postotku pacijenti nisu imali nekih jačih smetnja sa strane vestibularnog aparata i akustikusa, a samo u manjem broju i kod jako manifestnih slučajeva te smetnje su bile izražene. Isto to bi se moglo reći za

spontani ny. Naročito upada u oči da je akustikus bio normalno podražljiv i u onim slučajevima kod kojih je vestibularni aparat kaloričkim testom bio izrazito patološki. Mi smo u najvećem broju naših slučajeva našli normalno podražljiv akustikus (audiometrijom), a i ukoliko je nalaz bio izvan normalnih granica, on je često bio u inkongruenciji s vestibularnim nalazom i nalazom na mozgu, te obično prouzrokovao otitisom, preziakuzijom, akustičnom traumom ili nekim drugim procesom uha.

Ono što nas ovdje najviše interesira, to je vrijednost kaloričkog testa kod tumora mozga. Mi smo na našem materijalu mogli potvrditi nalaze Hallpikea i Fitzgeralda, kao i Andersena, Jepsena i Kristiansena i našli smo u vrlo velikom postotku u. p. n., i to u najvećem broju slučajeva na stranu lezije. Od 40 pacijenata našli smo u. p. n. kod 31. Služili smo se u tom ispitivanju klasičnom metodom po Fitzgeraldu i Hallpikeu, te smo u vrlo velikom postotku u. p. n., i to u najvećem broju slučajeva kako bi rezultati bili što vjerodostojniji. Izraženo u postocima u. p. n. je nađena u 77%.

Mnogi su autori pokušali nistagmusu druge faze pridati dijagnostičku vrijednost. Na našem materijalu našli smo ny. druge faze u svega 6 slučajeva, te imamo impresiju da on nije patognomični znak nekog centralnog poremećenja.

Rezimiramo li rezultate tog ispitivanja, onda možemo zaključiti:

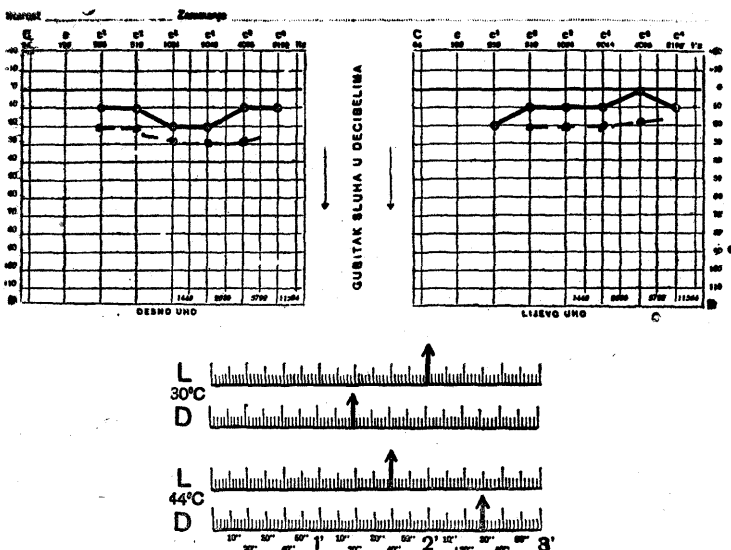
Kalorička pretraga vestibularnog aparata po Fitzgerald-Hallpikeu može nas u stanovitom broju slučajeva izraženog endokranijalnog procesa navesti na pravi put, tj. nalaz u. p. n., uz inkongruenciju sa drugim nalazima, govori nam za poremećenje tonusa vestibularnog sistema centralne geneze.

Navest ćemo nekoliko najkarakterističnijih slučajeva iz naše serije od 40 pacijenata (Sl. 10-15).

U. p. n. kod perifernih oboljenja

U. p. n. kod Ménièreove bolesti našli su mnogi autori u različitim postocima. Tako npr. de Kleyn i Versteegh (1924) u 17%, Hallpike (1943) u 21, van Deirse (1946) u 22%, Stahle (1953) ju je utvrdio kod 14 slučajeva Ménièreea zajedno sa pozicionim ny., po Nylénu tip 2 (direction - fixed). Kod svih ovih perifernih slučajeva u. p. n. je gotovo uvijek kombinirana sa jednostranim smanjenjem senzibiliteta perifernog organa na kalorički podražaj. U. p. n. je uvijek u takvim slučajevima izražena na suprotnu stranu.

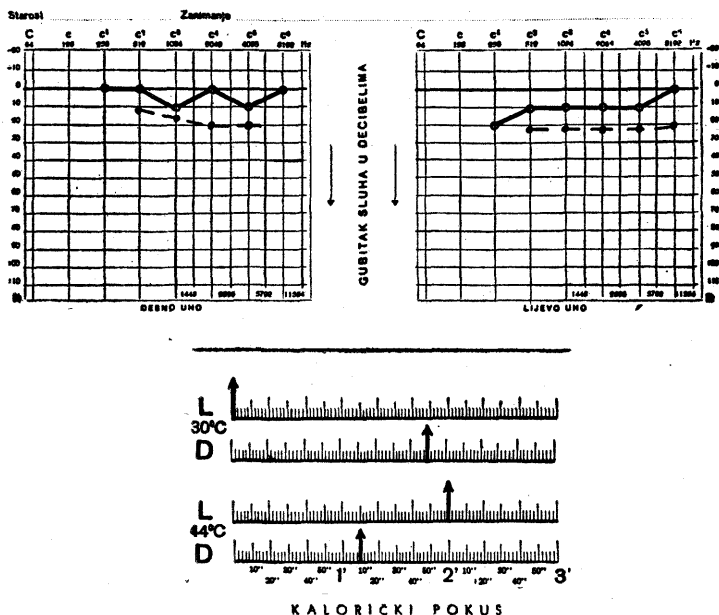
Možemo zaključiti da se u. p. n. javlja kod perifernih oboljenja u 15 do 25%, i to na suprotnu stranu od bolesnog uha, te katkada predstavlja važan patognomični znak.



Sl. 10. Pacijent F. M., 27 g. – 6 mjeseci osjeća glavobolje, vrtoglavice sa zanošenjem ulijevo, nesigurnost u hodu. Sluh nije promijenjen. Krivulja koštane vodljivosti podudara se s krivuljom zračne. Spontanog ny nema. Kaloričkim testom smo dobili izrazitu UPN nadesno. To je pobudilo sumnju na intrakranijalni proces, te smo pacijenta uputili na druge neurološke pretrage koje su dale pozitivni rezultat. Konačna dijagnoza: Tu fossae cranii posterioris.

ULOGA NISTAGMOGRAFIJE U KALORIČKOM TESTU

Egzaktna analiza nistagmusa kod kaloričkog podraživanja vestibularnog aparata može nam pružiti vrijedne podatke o podražljivosti tog organa. Subjektivno promatranje ny. daje nam premalo podataka za kvantitativnu analizu. Pomicanje očnih jabučica je suviše brzo, a katkada i jedva primjetljivo da bi se mogle izračunati osim trajanja ny. i neke druge njegove vrijednosti, kao amplituda, frekvencija itd. Stoga nije čudo da su nastojanja autora u posljednjih 30 godina išla za tim da bi pronašli neku objektivnu metodu za registraciju ny., praktički lagano izvedivu, koja nije neugodna za pacijenta i koja bi dala jasnu sliku odvijanja ny., glavnog objektivnog znaka podražljivosti polukružnih kanala.



Sl. 11. Pacijent T. S., 24 g. U anamnezi nalazimo jake glavobolje u posljednjih par mjeseci. Nikakva smetnja sa strane vestibularisa niti akustikusa. Spontanog ny nema. Audiometrija je pokazala uredan nalaz, dok je kod kaloričkog testa dobivena izražena UPN na lijevu stranu. Upućen je na neurološke pretrage, a operacijom je potvrđen tumor lijevog temporalnog režnja.

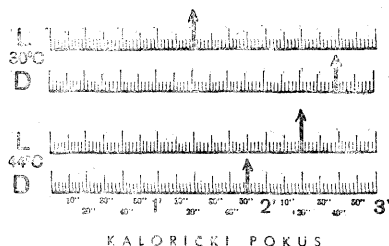
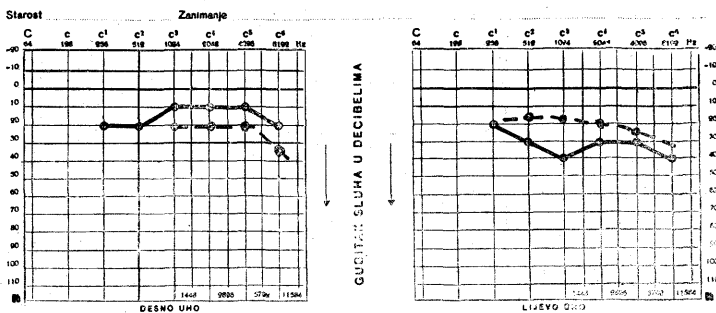
Današnje metode registracije ny. mogu se podijeliti u tri glavne skupine:

- a) mehaničke,
- b) optičke i
- c) električne.

Berlin (1891 g; citirano po Dohlmanu 1925) bio je vjerojatno prvi koji je uspio mehanički registrirati ny. pomoću stakla od ure koje je pričvrstio na korneu.

Dodge i Cline (1901) su fotografirali refleks svjetla na kornei kod ny.

Ohm (1914) je uveo mehaničku metodu pomoću polugice koju je pričvrstio na korneu i pomicanje oka registrirao kimografom. Ta me-

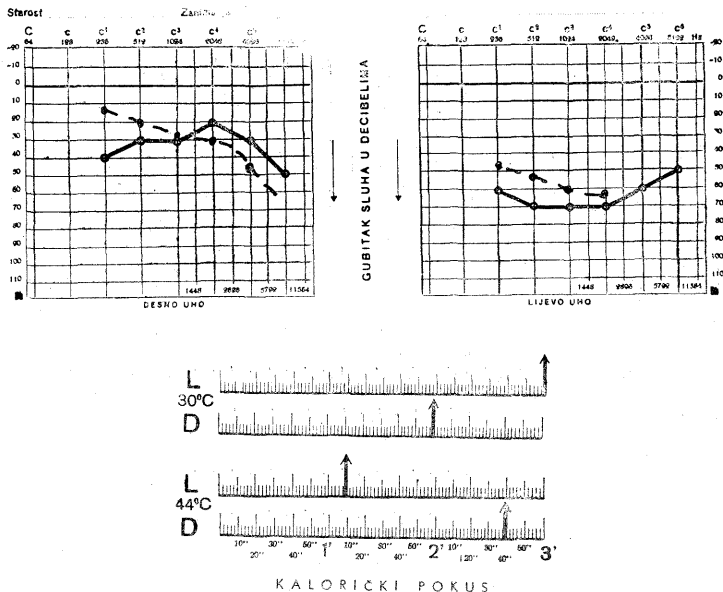


St. 12. Pacijent S. A., 33. g. U zadnju godinu dana pacijent slabije čuje na lijevo uho, ima šumove i vrtoglavice. Audiometrijski nalaz na desnomuhu je uređan za zračnu i koštanu vodljivost. Lijevo uho: zračna vodljivost pokazuje redukciju blago descendntnog tipa 20-40 db, a koštana vodljivost također lagano descendntnu redukciju. Kolorički test: izrazita preponderancija nalijevo. Neurološkim pretragama i operacijom ustanovljen je tumor velikog mozga lijeve strane.

toda nije bila općenito prihvaćena zbog velike bolnosti i čestih povreda kornee.

Buys (1924) je publicirao svoju pneumografsku metodu za pomicanje očnih jabučica. On je na korneu prislonio mali balon. Pomicanjem ocnog bulbusa došlo je do promjene pritiska zraka u balonu, što je on registrirao i tako dobio krivulju nv.

Dohlman (1925) je kombinirao mehaničku i optičku metodu tako da je na korneu pričvrstio malo ogledalce čije je refleksije onda fotografirao. Tako je dobio odlične slike ny., na osnovu kojih je izveo dalekosežne, još i danas vrijedne, zaključke.



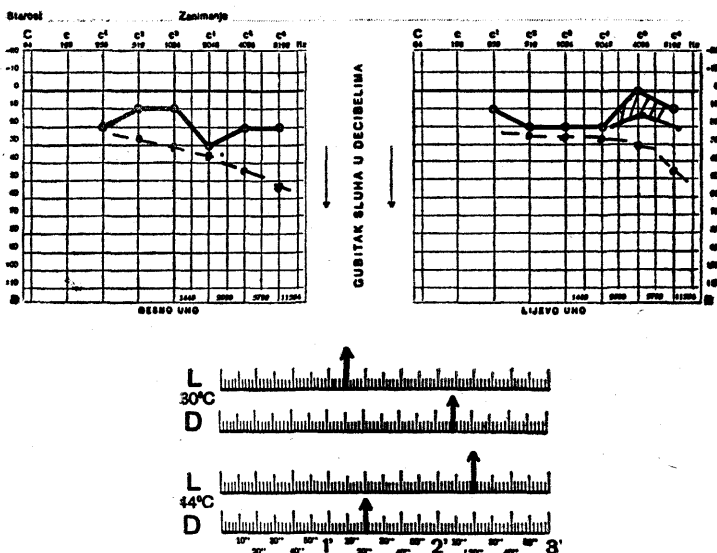
Sl. 13. Pacijent B. G., 47 g. Subjektivno slabije čuje na oba uha, ima vrtoglavice i nesigurnost u hodu. ORL pregledom ustanovili smo obostrani adhezivni otitis. Spontanog ny nema. Kalorički test je pokazao UPN nadesno sa ny druge faze. Upućen na neurološke pretrage koje su dale pozitivan rezultat. Dn.: Tu cerebri lat. dex. Ny, druge faze je trajao kod: 30° C L - 1 min., D - 1 min., - 40° C L - 2 min., D - 4 min.

Sve te mehaničke i optičke metode nisu se uspjele održati. Ukazivala se potreba za takvom metodom koja će dati apsolutno vjernu sliku ny, pod različitim vizuelnim uvjetima.

Schott (1922) i Meyers (1929) su iskoristili nalaze Bois-Reymonda koji je utvrdio da postoji razlika u električnom potencijalu između kornice i retine. Oni su pomoću pojačala uspjeli registrirati tu razliku u potencijalu kod ny. Taj princip razlike električnog potencijala bio je kasnije općenito prihvaćen i u raznim većim ili manjim modifikacijama obrađivan i publiciran po prilici ovim redoslijedom:

Mowrer, Ruch i Miller (1936) prvi su mjerili potecijal u očnim uglovima,

Fenn i Hursh (1937) su ustanovili da je taj potecijal proporcionalan očnom pomaku.



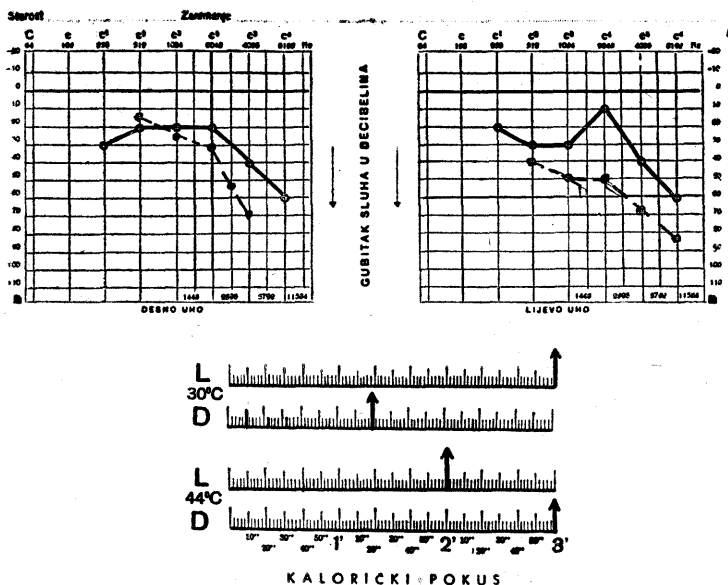
Sl. 14. Pacijent D. F., 21 g. U posljednjih par mjeseci tužio se na jake glavobolje. Nije imao nikakvih smetnja sa strane sluha, niti je imao poremećenja ravnoteže. Povremeno je osjećao laganu vrtoglavicu. Audiometrija: Na lijevom uhu krivulja zračne vodljivosti je uglavnom normalna, dok je krivulja koštane vodljivosti lagano descendentna. Na desnom uhu je analogan nalaz. Kalorički test je pokazao preponderanciju nalijevo. Neurološke pretrage su postavile sumnju na intrakranijalni proces, koji je operacijom potvrđen. »Tu cerebria.

Hoffman, Wellman i Carmichael (1939) uveli su bitemporalni odvod čime su postigli veću voltažu.

Miles (1939) je utvrdio da postoji razlika u potencijalu između jednog i drugog oka, te da emocionalna stanja utječu na potencijal za nekoliko milivolta zbog psihogalvanskih refleksa.

Groen (1953) *van Egmond* i *Tolk* (1954), te *Montandon* i *Monnier* (1955) su upotrijebili elektro-okulografiju kod kupulometrije.

Aschan, Bergstedt i Stahle (1955) prvi su dali detaljnu obradu nistagmografije u kliničkoj praksi. Oni su vršili svoja klinička i eksperimentalna ispitivanja na materijalu od preko 2.000 slučajeva sa tzv. ELEMA - mingografom (elektrokardiograf sa direktnim pisućem). Taj aparat ima tu osobinu što radi sa 900 perioda u sekundi i što se po brzini reakcije približava optičkom sistemu. Svi drugi prije spomenuti autori služili su se uglavnom elektroencefalografima (sa mehaničkim pisućima).



Sl. 15. Pacijent T. S., 60. g. U posljednjih par godina primjećuje da slabije čuje. U zadnjih par mjeseci izgubio je ravnotežu. Vuče ga na lijevu stranu. Spontanog ny nema. Pretraga akustikusa govori za prezbiakuziju. Kalorički test: UPN. Neurološke pretrage: »Tu regionis temporalis lat. dex«.

Uloga »elektronistagmografije« (ENG) u kvalitativnoj i kvantitativnoj analizi svih komponenata ny. je neprocjenjiva.

Kod detaljne analize nistagmograma u kaloričkom testu uzimaju se u obzir slijedeći momenti:

- latencija,
- trajanje,
- broj trzaja (frekvencija),
- totalna amplituda,
- brzina polagane faze (eye – speed in the slow phase).
- intenzitet.

TEHNIKA KOD NISTAGMOGRAFIJE

Spomenuli smo da se nistagmografija bazira na razlici u električnom potencijalu između korneje i retine. Kod čovjeka je na korneji pozitivan potencijal, a na fundusu negativan. Orbita funkcionira kao rotirajući dipol. Kada se očne jabučice nalaze tačno u sredini, onda se ti različiti polovi ukidaju. Kad se očne jabučice pomaknu lijevo-desno ili gore-dolje, odnosno kad rotiraju, onda dolazi do pomaka potencijala. Taj pomak potencijala se odvodi preko elektroda na pojačalo, a odatle na sistem za pisanje, i tako se bilježi pomicanje očnih jabučica s velikom preciznošću.

Razlika u metodama pojedinih autora kod nistagmografije uglavnom se razlikuje po aparaturi kojom se služe. Za nistagmografiju se danas uglavnom upotrebljavaju elektroencefalografi, elektrokardiografi s direktnim pisacem i s pretpojačalom, te elema-mingograf, koji je u stvari kardiograf, samo piše tako da baca tintu u mlazu na papir.

Henriksson (1955) je uveo metodu elektronske derivacije sa svrhom da pojednostavi nistagmografiju i da olakša čitanje nistagmograma tako da pomoću jedne diode jednostavno odreže sve brze faze, te se tako polagane faze daju brzo i lagano očitati.

APARATURA

Konstrukcija elektronskog uređaja za registraciju uvjetovana je amplitudom i frekvencijom korneo-retinalnih potencijala. Srednje vrijednosti tih signala nalaze se u području od 40 mikrovolti za svaki stupanj očne devijacije, dok je raspon frekvencija od cca 1 do 4 otklona na sekundu. U praksi je potrebno postići takvo pojačanje da se za svaki stupanj pomaka očiju dobije otklon oscillografa od 1 mm.

U pogledu frekventne karakteristike pojačala postoje dva rješenja, istosmjerno i dvosmjerno. S istosmjernim pojačalom postizava se potpuno vjerna snimka ispitivanog fenomena, ali je njegova primjena u rutinskom kliničkom radu ograničena zbog tehničkih i ekonomskih razloga.

Kompromisno rješenje su tzv. izmjenična ili RC pojačala kod kojih su pojedini stepeni vezani međusobno preko serijskog sklopa kondenzatora i otpornika. Osnovna karakteristika takvog RC sklopa je njegova vremenska konstanta. Pod tim izrazom podrazumijevamo vrijeme izraženo u sekundama koje je potrebno za pražnjenje kondenzatora preko otpornika u RC sklopu. Iz jednadžbe $t = RC$, gdje T znači vrijeme u sekundama, R otpor u omima, a C znači kapacitet u faradima, vidljivo je da će vremenska konstanta biti proporcionalna vrijednostima pojedinih elemenata takvog sklopa. Ta se konstanta pojačala određuje unaprijed, već prema očekivanoj frekvenciji fenomena koji će se registrirati.

Za razliku od istosmjernih pojačala RC pojačala unose izvjesne distorzije u dobivenu snimku. Izvor tih izobličenja je prije svega baš vremenska konstanta RC sklopova i u tom smislu treba posvetiti najviše pažnje kod konstrukcije pojačala. U manjoj mjeri dobivenoj pogrešci pridonosi nelinearnost mehaničkog oscilografa, kao i nek drugi faktori.

Veličinu pogreške možemo odrediti računskim putem, kao i naknadnim baždarenjem aparature. Pri tom možemo upotrijebiti dvije metode, i to:

1. Snimanje krivulja poznatog napona pilastog oblika kojeg dobivamo iz relaksacionog generatora, i

2. snimanje korneo-retinalnih potencija dobivenih kod optokinetičkog testa.

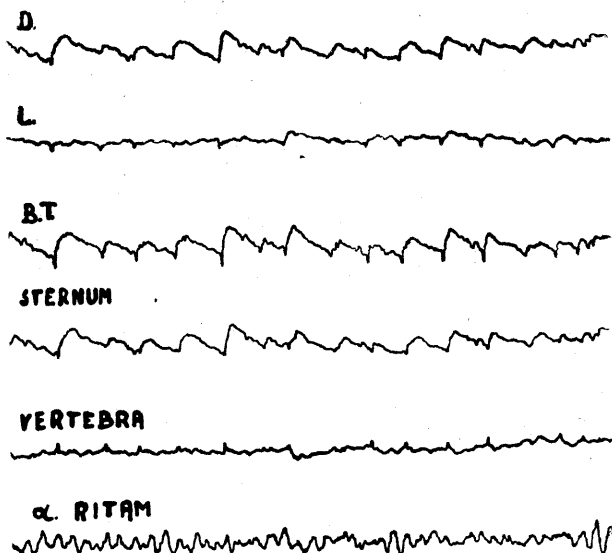
U našim pokusima snimke su dobivene na elektroencefalografu marke GRASS, tipa III D. Pojačanje signala u tom aparatu postizava se dvostrukim prepojačalom i dvostepenim naponskim pojačalom. Za pokretanje oscilografskog galvanometra postoji još jedan stepen strujnog pojačala. U svrhu što boljeg prigušenja paraz tuih potencijala, izazvanih elektrostatskim i elektromagnetskim poljima izmjenične struje od 50 herca, upotrijebljena su diferencijalna pojačala. Vremenska konstanta od 0,4 sekunde postignuta je uključivanjem RC filtera za elektrocardiografiju koji je predviđen u ovom aparatu. S takvom aparaturom počeli smo eksperimentalnu i kliničku nistagmografiju 1957. god.

Za dalje pokuse započeta je gradnja dvokanalnog uređaja kod kojeg će jedan služiti za snimanje elektrookulograma, dok će se u drugom vršiti registracija tzv. derivacione krivulje.

ELEKTRODE

U želji da registriramo horizontalni ny., postavimo po jednu elektrodu u lateralne očne uglove po prilici pol do jedan cm lateralno od lateralnog očnog ugla. Elektrode su srebrne, u promjeru od 8 mm. Mi mnogo više upotrebljavamo velike elektrode od plastične mase kojima dobivamo bolju snimku. Elektrode se ispune pastom za elektrode, a takva pasta se također namaže na onaj dio kože gdje želimo postaviti elektrodu. Koža se prije toga očisti da se skine masnoća. Tako postavljene elektrode služe za registraciju horizontalnog ny. Za registraciju vertikalnog ny. postavljamo po jednu elektrodu iznad i ispod oka. Rotatorni ny. ne možemo registrirati, a to je negativna strana nistagmografije. Elektrode se pričvrste na kožu adhezivnim flasterom ili kolodijumom. Kod snimanja horizontalnog ny. uzimamo bitemporalni odvod, jer tako dobivamo veću voltažu, dok se snimanje svakog pojedinog oka pokazalo kao nepotrebno. Treću elektrodu postavljamo na čelo radi uzemljenja. Slika je onda čišća. Ukoliko se u kući nalaze još neke druge električne instalacije, koje bi mogle interferirati s krivuljom nistagmograma, potrebno je pacijenta staviti u Faradayev kavez.

U praksi se obično snima samo horizontalni ny. sa bitemporalnim odvodom. Najčešće poteškoće u snimanju nastaju baš zbog samih elektroda, te se mora paziti da one budu čvrsto prilegnute uz kožu.

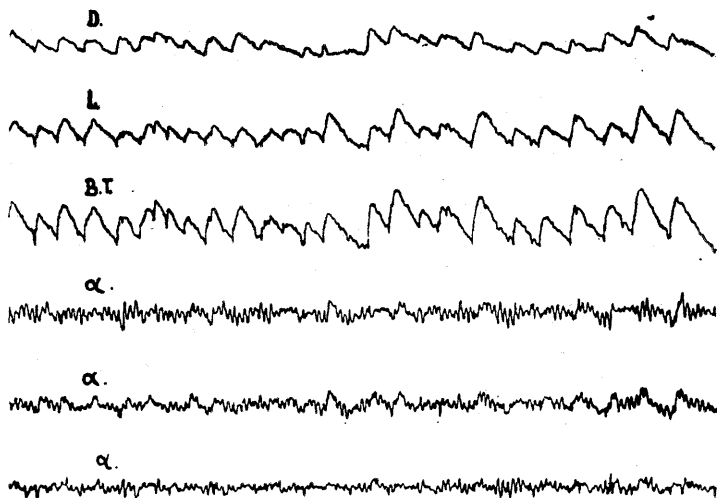


Sl. 16. Nistagmogram kod raznih odvoda. D – desno, L – lijevo, BT – bitemporalno. Odvod sa sternuma, vertebre i alfa ritam mozga.

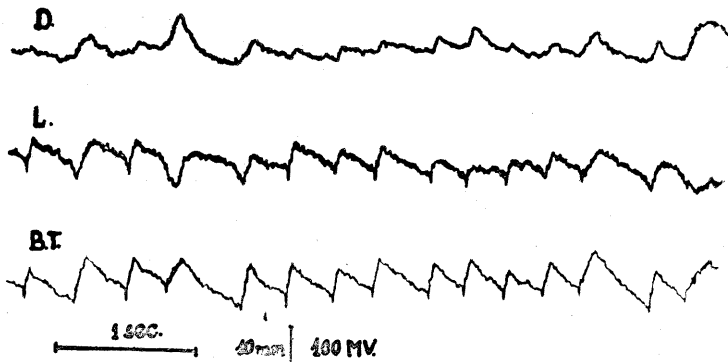
Aparaturu treba tako udesiti da uvijek kod svih snimanja otklon prema gore na nistagmogramu znači pomicanje očnih jabučica nadesno, a otklon prema dolje – pomak jabučica nalijevo.

Kalibracija

Kalibracija se vrši zato da se izmjeri pomak očnih jabučica izražen u stupnjevima i prenesen na krivulju nistagmograma. Ispitanik naizmjenice fiksira ritmički dvije tačke na udaljenosti od 3,5 m, a s razmakom od 10°. Na osnovu toga možemo podesiti pojačanje na aparatu. 10–20 mm devijacije odgovara pomaku očnih jabučica od 10°. Električni otpor na elektrodama je oko 8000–10000 Ohma i on se može kod dužeg ispitivanja promijeniti. Stoga je potrebno prije i poslije ispitivanja uvijek izvršiti kalibraciju.



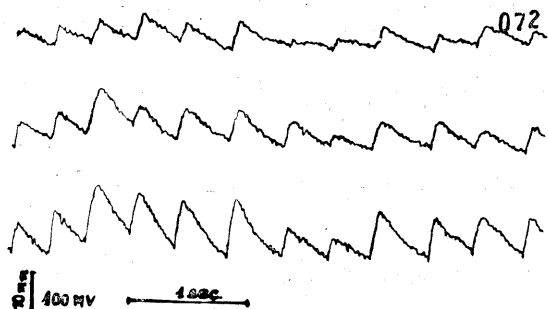
Sl. 17. Istovremeni šest-kanalni odvod: desna i lijeva strana, bitemporalna, tri odvoda alfa ritma.



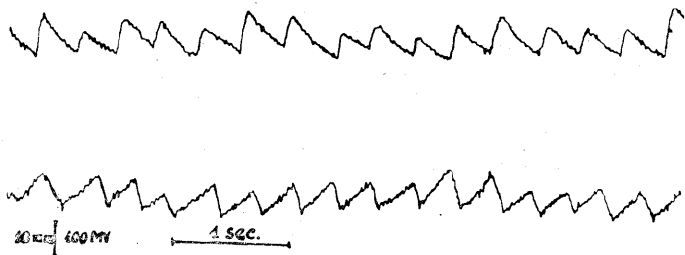
Sl. 18. Desni, lijevi i bitemporalni odvod kod kaloričkog nistagmusa. Bitemporalni odvod daje vjerniju sliku.

Greške metode

1. S aparaturom koja ima samo jedan kanal može se snimati ili horizontalni ili vertikalni ny. odvojeno. Za istovremenu registraciju oba ny. potrebno je da imamo dvokanalni instrument. Rototorni ny. se ne može registrirati opisanim aparaturama.



Sl. 19. Desni, lijevi i bitemporalni odvod. Vidi se da zadnji ima dvostruko jači otklon zbog jače voltaže.

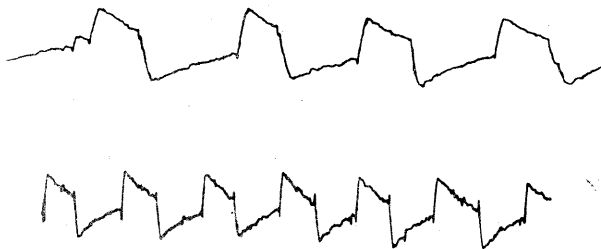


Sl. 20. Gornja krivulja - ny prema gore; desno. - Donja krivulja - ny prema dolje; lijevo.

2. Analiza polagane faze ny. je neobično važna u procjeni podražljivosti vestibularnog aparata na kalorički podražaj. Međutim, kod izmjeničnog pojačala zbog njegove male vremenske konstante doći će do brzog pražnjenja kondenzatora i polagana faza ny. kod spore frekvencije neće biti linearna. Duža vremenska konstanta daje korektniju snimku polagane faze. Smatra se da je najbolja vremenska konstanta između 1,30-3 sek.

3. Nadalje je važna brzina papira, tj. kojom brzinom papir teče po nistagmografu. Ona mora biti konstantna i poznata.

4. Kako se optokinetički stimulus može tačno izmjeriti, to možemo pomoću njega kontrolirati odvijanje brzine polagane faze i tako uočiti eventualne greške u samoj metodi. Elektronski reguliramo brzinu optokinetičkog stimulusa, a zatim upoređujemo taj poznati stimulus s brzinom polagane faze provociranog ny.



Sl. 21. Kalibracija. Gornji odvod otklon na lijevo, donji na desno.

Ako se uzmu u obzir svi pomenuti momenti, koji bi mogli dovesti do grešaka u ocjenjivanju nistagmograma, i ako se oni izbjegnu te ako je aparatura dobro uhodana s poznatim pojačanjem, vremenskom konstantom i brzinom papira, greške ne mogu biti veće od $\pm 10\%$.

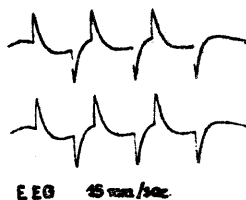
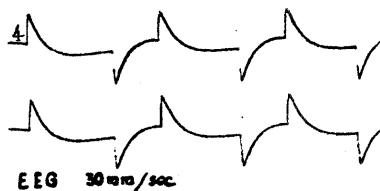
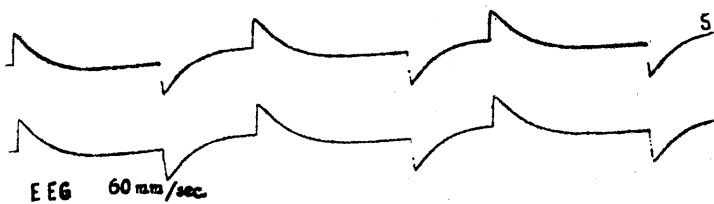
O EKSTRAVESTIBULARNIM UTJECAJIMA NA NISTAGMUS KOD NISTAGMOGRAFIJE

Labirint ima, kako smo to već rekli, direktni utjecaj na pokretanje očnih jabučica preko vestibularnih jezgara i fascikulus longitudinalisa. Na jezgre 3, 4. i 6. kranijalnog živca vrši se također indirektni utjecaj iz malog mozga i bazalnih ganglija. Polagana komponenta kod ny. je komponenta labirinta, dok je brza komponenta (koja vraća očne jabučice u prijašnji položaj) – rezultat:

1. voljnog motoričkog mehanizma čije stanice su lokalizirane u stražnjem dijelu druge frontalne vijuge,
2. okcipitalnog refleksa i

3. drugih cerebralnih utjecaja koji dosada nisu još objašnjeni.

Sve se to naravno odvija iz cerebralne hemisfere kontralateralne strane. Razumljivo je stoga da na taj nadasve komplicirani sistem, koji prolazi kroz dobar dio centralnog nervnog sistema, mogu utjecati najrazličitiji faktori. Tu isključujemo inhibitorne ili ekscitatorne utjecaje iz samog labirinta. Kako je kod nistagmografije analiza intenziteta ny. neobično važna, to nam mora biti poznato sve ono što nam na bilo koji način može mijenjati sliku ny. kod nistagmografije.



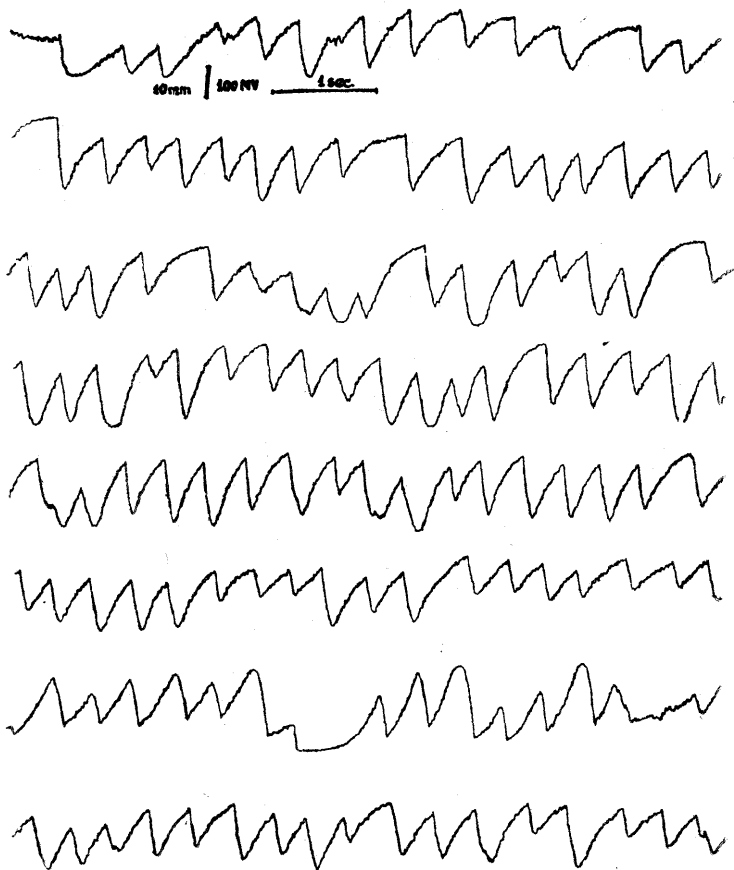
Sl. 22. Krivulje nistagmografa kod pojačanja od $100 \mu V$ kod raznih brzina papira (60, 30 i 15 mm/sec.).



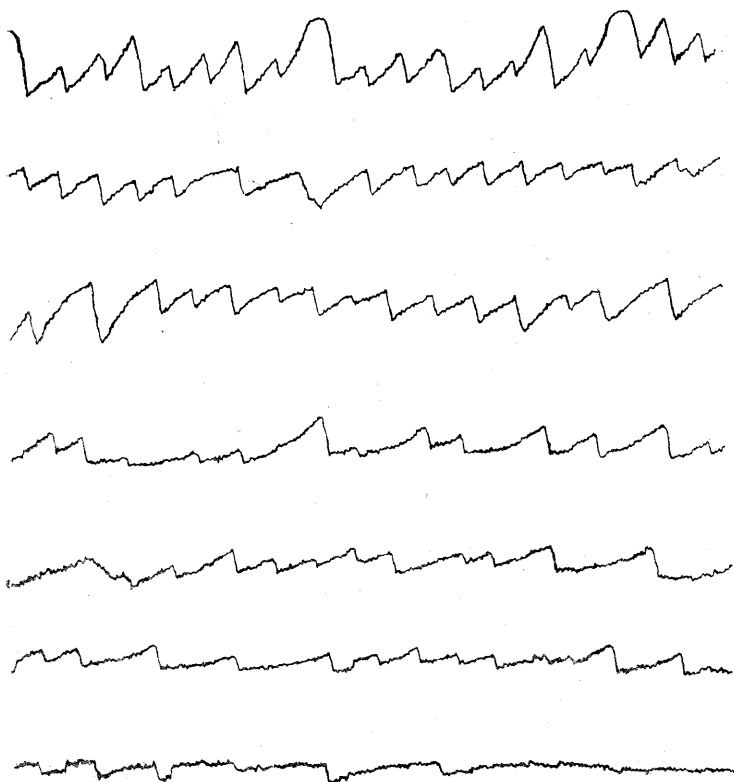
Sl. 23. Razlika na nistagmogramu kaloričkog ny kod brzine papira od 15 mm/sec. i 30 mm/sec.

Te utjecaje možemo podijeliti uglavnom na pet grupa:

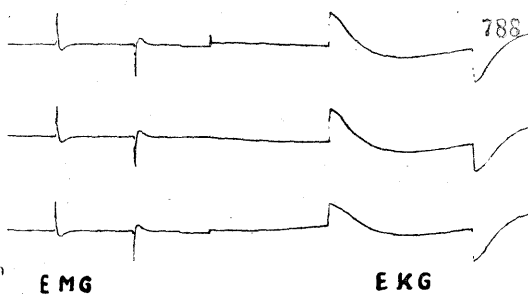
1. vizuelni fenomeni
2. akustički fenomeni
3. taktilni fenomeni
4. fenomeni uslijed aktivnosti mišića vrata i očiju
5. mentalni fenomeni
6. cerebralne električne aktivnosti



Sl. 24 a. Tipična nistagmografska krivulja.



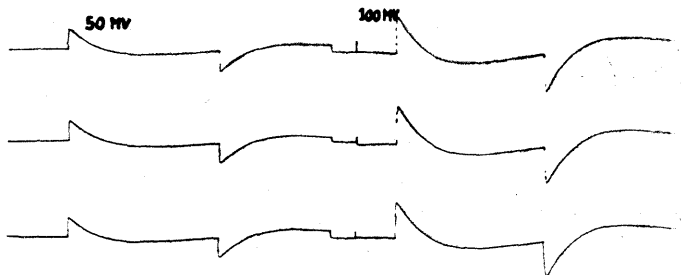
Sl. 24 b. Nistagmogram kaloričkog testa kod normalnog individua.



EMG

EKG

Sl. 25. Krivulje nistagmografa sa EMG i EKG filterom.



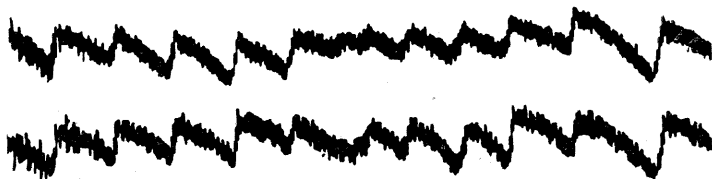
Sl. 26. Krivulje nistagmografa kod različitih pojačanja.



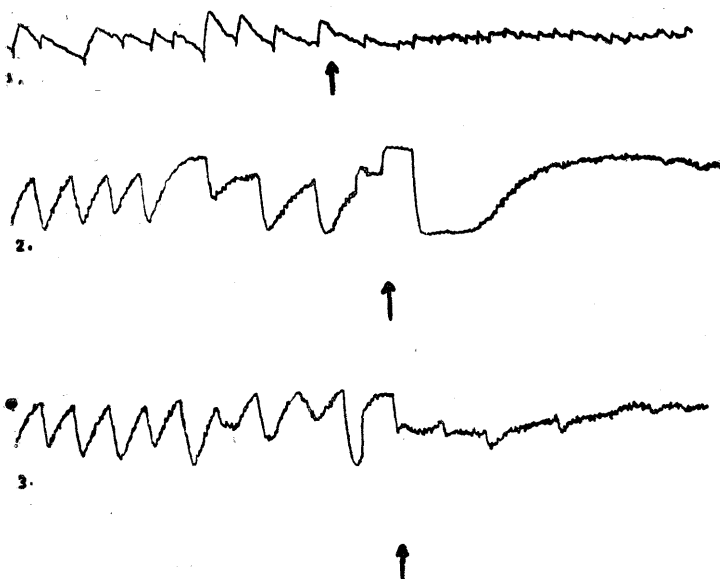
Sl. 27. Cerebralna i muskularna aktivnost koja se projicira na nistagmografsku krivulju.



Sl. 28. EKG manifestiran na krivulji nistagmograma



Sl. 29. Smetnje na nistagmogramu za vrijeme irigacije i manipulacije s pacijentom. To nam smeta u određivanju vremena latencije.



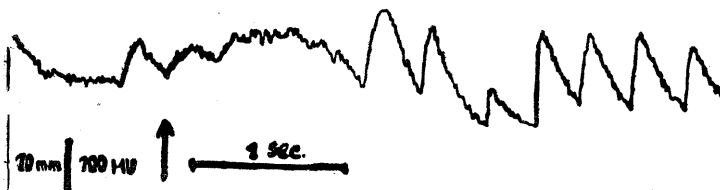
Sl. 30. Kalorički Ny.

1. Strelica označuje momenat otvaranja očiju i fiksacije na 3 m.

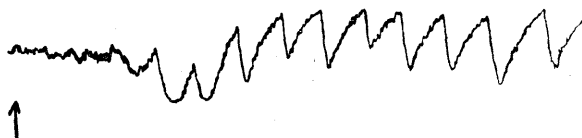
2. Strelica – početak fiksacije na 30 cm. Snimanje prije toga u polumračnoj prostoriji sa zatvorenim očima

3. Isto kao pod 2.

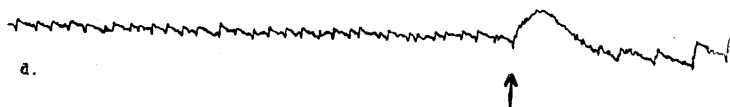
Vidljivo je da fiksacija na 30 cm ima daleko veći inhibični efekt nego fiksacija na 3 m.



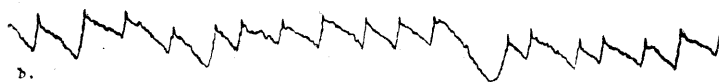
Sl. 31. Strelica pokazuje momenat akustičnog podražaja pri kraju kaloričkog ny. Nakon jedne kratke blokade ny. dobijemo znatno jače izraženi nistagmus (provokacija).



Sl. 32. Strelica označava momenat taktilnog podražaja pacijenta. Rezultat je analogan onome kod akustičkog podražaja. Dosta jaka provokacija ny. nakon kratke blokade.



a.



b.



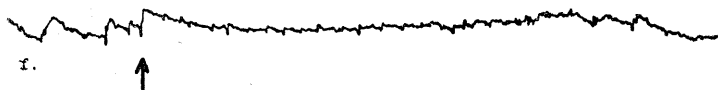
c.



a.

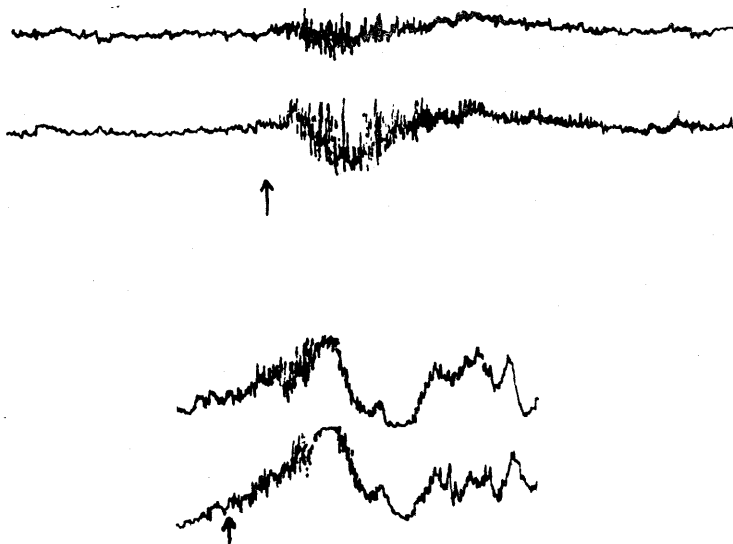


e.

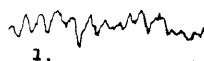


f.

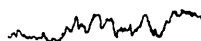
Sl. 33. a-f je nistagmogram kod kaloričnog testa. Strelice pokazuju momenat zatvaranja ili otvaranja očiju. Jasno je vidljivo koliki je inhibitorni efekt fiksacije na ny.



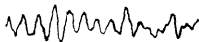
Sl. 34 a i b. Strelica pokazuje početak akta gutanja i njegove manifestacije na nistagmogramu.



1.

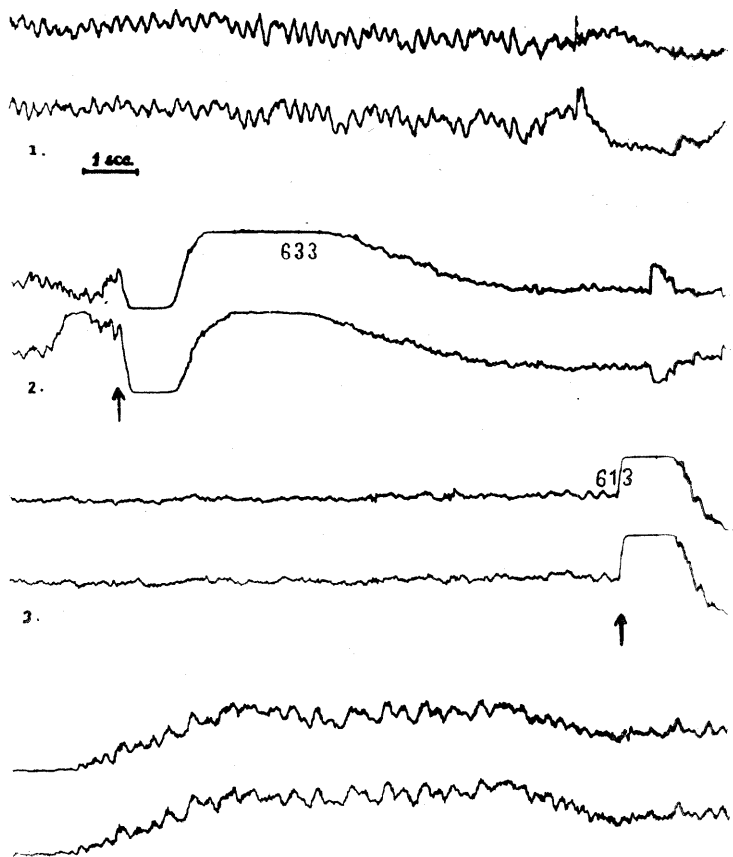


2.



3.

Sl. 36. 1. i 2. krivulje desnog i lijevog oka u mirovanju kod NG. 3. krivulje α ritma kod EEG. Kod nekih ljudi se α ritam projicira toliko naprijed da ga mogu hvatati elektrode sa lateralnih očnih uglova postavljene tamo radi NG. To nam svakako može modificirati NG krivulju.

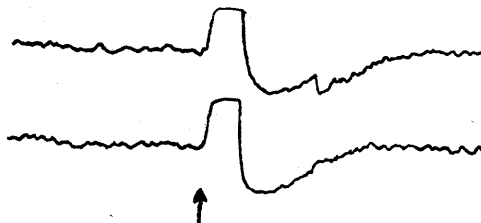


Sl. 35. Tremor kapaka kod zatvorenih očiju. 2. Otvaranje očiju. Nestanak tremora. 3. Pri kraju krivulje (strelica) ponovo zatvaranje očiju. 4. Ponovni jaki tremor koji se nije mogao kupirati niti tako da je na očne kapke stavljen flaster.

Mahony, Harlan i Bickford ispitivali su utjecaj fiksacije na ny. kod nistagmografije. Pregledali su 20 normalnih subjekata, kod kojih su kalorički podražili vestibularni aparat tako da je pacijent fiksirao jednu tačku na udaljenosti od 30 cm, kod pogleda u neizmjernost, kod nošenja Frenzelovih naočala, kod otvorenih očiju u mraku i kod zatvorenih očiju u polumračnoj prostoriji. Dobili su slijedeće rezultate:

	Amplituda	Frekvencija	Trajanje
Fiksacija na 30 cm	3.30	3.1	102 sek.
Pogled u neizmjernost	6.0	2.3	119
Frenzelove naočale	12.0	2.2	132
Otvorene oči u mraku	13.0	2.1	155
Zatvorene oči u polumraku	19.0	1.9	184

Iz te tabele se jasno vidi da amplituda raste, a frekvencija pada progresivno sa smanjenjem fiksacije. Kod zatvorenih očiju u mraku ny. je najjače izražen. Izgleda da neki dodatni cerebralni utjecaji stupaju u akciju kad se zatvore oči. Tada oči ne mogu ostati dugo u primarnoj poziciji jer su okularne motoričke jezgre pod utjecajem vestibularnih nukleusa, a bez utjecaja kore mozga u smislu stalne korekcije položaja očnih jabučica u određenom položaju. Sa mentalnom aktivnošću, kad su oči zatvorene pojačava se tendencija očiju da se vrate u primarni položaj.



Sl. 37. Strelica označuje momenat jednog treptaja očnog kapka. Krivulja je snimana kod mirovanja očnih jabučica, prije podražaja.

Utjecaj fiksacije nije samo manifestan na amplitudi ny. nego naročito u trajanju. Iz tabele se vidi da se smanjenjem fiksacije produžuje trajanje ny.

Ohm (1939), Aschan (1955) i Henriksson (1955) također su uočili važnost fiksacije kao inhibitorne funkcije na ny. kod nistagmografije. Nistagmografija je nadalje pokazala da Frenzelove naočale ne smanjuju bitno inhibitorni efekt fiksacije. Akustički i taktilni podražaji pojačavaju mentalnu aktivnost ispitanika, što izaziva kratko suprimiranje ny., naročito kad je on u inhibitornoj fazi. Moguće je da psihička aktivnost pojačava tendenciju očiju da se orijentiraju na primarnu poziciju kod zatvorenih očiju, ili je ta psihička aktivnost u interferenciji sa cerebralnom inhibicijom ny. Činjenica je da dolazi do promjena α (alfa) ritma u EEG-u kod zatvaranja i otvaranja očiju, što se također tumači mentalnom aktivnošću.

VRIJEME LATENCIJE NISTAGMUSA KOD KALORIČKOG TESTA

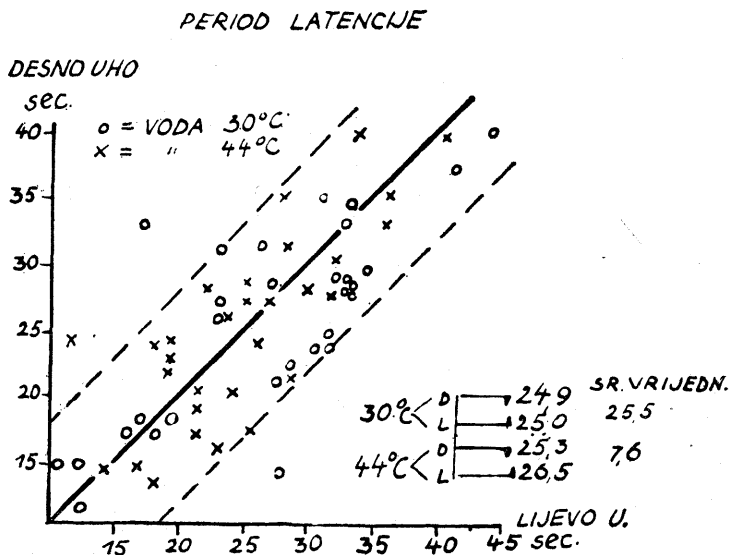
Pod vremenom latencije podrazumijevamo vremenski period od početka stimulacije kaloričkim podražajem do prvog trzaja ny., što je teoretski prva polagana faza ny., a praktički prva brza faza, jer se prva polagana faza ne može registrirati.

Mnogi autori su polagali veliku pažnju na latenciju, smatrajući da bi ona bila pomoćni faktor u dijagnostici hiperreflektiviteta ili hiporeflektiviteta polukružnih kanala. Tako npr *Bárány* (1906) u svojoj metodici podraživanja uzima u obzir latenciju, te smatra da je za hladnu vodu latencija oko 40", a za toplu 60". *Demetriades* i *Mayer* (1922) također pridaju latenciji dijagnostičku vrijednost. Normalna vrijednost latencije kod njihove metode je 15–30". *Veits* (1927), a s njim i *Arslan* naročito polažu veliku važnost na latenciju, na osnovu čega je *Veits* i izradio svoju posebnu tehniku gdje tek po svršetku izračunate latencije postavlja glavu u optimalni položaj. Smatra da se jedino tako može odijeliti fiziološka od fizičke komponente vremena latencije. *Atkinson* (1939) također ističe važnost latencije. *Rossberg* (1954) je ustanovio da ohlađivanje mastoidnog nastavka izvana znatno produžuje vrijeme latencije, dok je trajanje ny. nepromijenjeno. On je nadalje upozorio na vrlo kratku latenciju kod radikalno operiranog uha s normalnim trajanjem ny. i konačno na produženje latencije voskom zatvorenih zvukovoda. Mnogi drugi autori kao *Kobrak* (1918), *Alexander* i *Brunner* (1922), *Dohleman* (1925), *Fitzgerald* i *Hallpike* (1942) ne pridaju naročitu važnost latenciji smatrajući da ona ovisi uglavnom o strukturi temporalne kosti. *Wodak* (1953) smatra da je vrijeme latencije duže kod podraživanja toplom vodom nego hladnom. *Jongkees* (1953) uzima s velikom rezervnom vrijeme latencije u procjeni podražljivosti vestibularnog aparata, dok *Frenzel* (1954) smatra pravim fiziološkim vremenom latencije onaj period koji prođe između deflekcije kupule i prve polagane faze ny. Kod određivanja latencije kaloričkog ny. nistagmografijom *Aschan* (1955) nailazi na velike tehničke poteškoće jer sama manipulacija, koja traje oko 30" (instiliranje vode i diranje pacijenta), kvari nistagmogram. On ističe također činjenicu da je najnižu brzinu početnog ny. nemoguće mjeriti s pojačanjem koje je potrebno za više brzine.

Stahle (1956) uspio je nistagmografijom ipak pročitati vrijednosti latencije, te je našao: za 30° i 44° C da je srednja vrijednost 25" (standardna devijacija, s. d. je 7,6"). U 95% slučajeva vrijednosti leže između 10" i 40". Ovaj autor nije mogao latencijom otkriti »opadanje reakcije – response decline«, ali je kod »jednosmjerne prevage ny.« uvijek našao smanjeno vrijeme latencije. Zato smatra da vrijeme latencije može upotpuniti sliku podražljivosti labirinta i da nam katkada daje dragocjene podatke. Nalazi jako variraju kod različitih individua, ali kod svakog pojedinog latencija je konstantna (Sl. 38). *Hamersma* (1957) zatvorio je vanjski zvukovod voskom i ustanovio da je latencija

dvostruko produžena, ali da je trajanje, totalna amplituda i brzina polagane faze ny. kod tako izvedenog kaloričkog testa nepromijenjena. Stoga po njegovu mišljenju latencija nema važnosti u dijagnostici.

Da ispitamo ovisnost latencije i pneumatizacije mastoidnog nastavka, mi smo napravili seriju eksperimenata kod bolesnika sa kroničnom upalom srednjeg uha, kod kojih smo rendgenski verificirali potpuno spongioziran mastoidni nastavak. Kod svih 20 pacijenata sa spongioziranim mastoidima i sa zaliječenim bubnjićima (bez perforacije) našli smo produženo vrijeme latencije, ali normalno vrijeme trajanja ny. Time smo mogli potvrditi nalaze i drugih autora da latencija nema značenja u procjeni podražljivosti vestibularnog aparata, jer kod najrazličitijih vrijednosti latencije ostale vrijednosti ny. ostaju konstantne.



Sl. 38. Slika prikazuje period latencije (od početka ispiranja do prve faze ny) kod normalnih subjekata. Kad je odgovor jednak na obje strane, vrijednost je bliže neprekinutoj liniji, a kad je razlika od 8 sek., vrijednost je na isprekidanoj liniji. Desno su srednje vrijednosti i standardna devijacija (s. d. - 7,6). Postoji velika varijabilnost između različitih ljudi, dok su kod jednog individua vrijednosti latencija konstantne. Kraća latencija može nam pobuditi sumnju na preponderanciju (Stable).

TRAJANJE NISTAGMUSA (t)

Trajanje kaloričkog ny. je uobičajena mjera za ispitivanje osjetljivosti polukružnih kanala. Svi do sada spomenuti autori obraćaju glavnu pažnju upravo trajanju ny., ali i njihovi rezultati, kao i tehnika veoma se razlikuju, što se lijepo vidi iz poglavlja o tehnici i metodici kaloričkog podraživanja.

Za jednu kompletnu analizu kaloričkog testa potrebno je podraživanje i hladnom i toplom vodom. Sada se postavlja osnovno pitanje: koje su srednje vrijednosti t kod različitih temperatura vode, odnos t kod hladnog i toplog stimulusa, pa ovisnost t o količini vode, kao i njezinu pritisku.

T nije tako lako odrediti jer su posljednji trzaji vrlo sitni i često iregularni, te je i tu nistagmografija odigrala presudnu ulogu u određivanju kraja reakcije.

Danas je metoda FITZGERALDA i HALLPIKEA općenito prihvaćena s manjim ili većim modifikacijama, i naša dalja razmatranja bit će bazirana na toj metodi. Ti autori su (1942) našli da je t na hladni podražaj duže (srednja vrijednost 120 sek.) nego na topli podražaj (srednja vrijednost 100 sek.). Oni podražuju sa 30° C i 44° C kroz 40", oči fiksirane.

JONGKEES (1948) upotrebljava Frenzelove naočale i tako smanjuje fiksaciju koja ima inhibitorski efekt na ny. On je zato dobio povećane vrijednosti (140" za hladni i 112" za topli stimulus). HENRIKSSON (1956) vrši nistagmografiju u potpuno mračnoj prostoriji s otvorenim očima, te je dobio slijedeće srednje vrijednosti na 25 normalnih ispitanika:

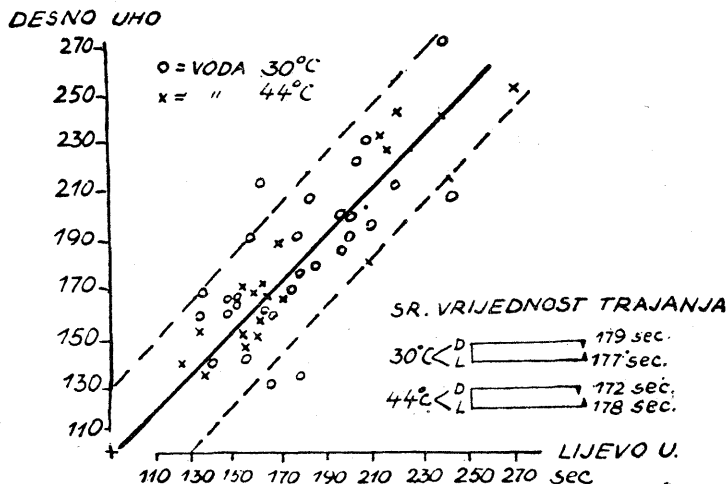
	D	160,39		D	151,04
30° C				44° C	
	L	156,60			L 152,88

Niegovom metodom je inhibitorski efekt fiksacije još više smanjen. Henriksson smatra da smanjeno t kod toplog stimulusa može biti posljedica otežanog egzaktnog mjerenja temperature vode i brzog pada temperature kod stimulusa od 44° C nego kod stimulusa od 30°. Isti autor, upotrebljavajući metodu elektronske derivacije za registraciju brze faze, može pri koncu reakcije vrlo lako odrediti posljednji trzaj ny. i tako precizno izračunati t. On podražuje kroz 40", a količina vode mu je 250 ccm. ASCHAN, BERGSTEDT i STAHLÉ (1956) služe se istom tehnikom, samo što je vrijeme podraživanja 30", a registracija se vrši u potpuno mračnoj prostoriji sa zatvorenim očima. Inhibitorski efekt fiksacije tako je smanjen na minimum. Kod takve tehnike razlike između hladnog i toplog stimulusa su vrlo male i statistički beznačajne.

	D	179 sek.		D	172 sek.
30° C				44° C	
	L	177 sek.			L 178 sek.

Ako razmotrimo gore navedene nalaze (naročito Aschana i Henriks-sona), onda vidimo da razlika u trajanju *ny.* na topli i hladni stimulus ne iznosi više od 5%, što znači da II Ewaldov zakon ne može biti primijenjen na čovjeka. Nadalje, u seriji normalnih ispitanika nije nađena u. p. n. Uloga fiksacije kao inhibitornog efekta je očita.

PERIOD LATENCIJE



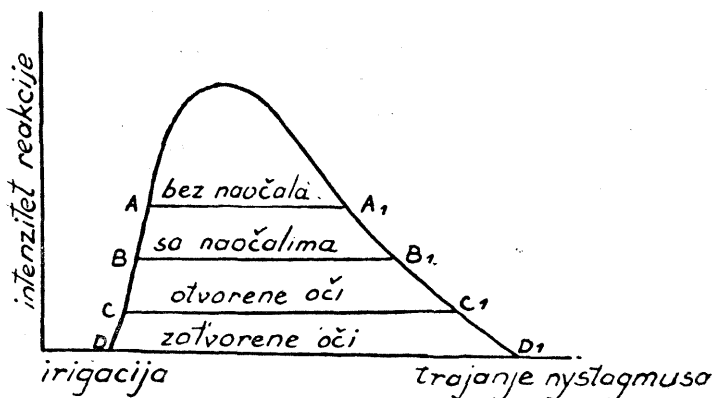
Sl. 39. Trajanje *ny.* kod 30 normalnih subjekata kaloričkim testom. Isprekidana linija pokazuje razliku od 30 sek. Vrijednosti desnog uha su na ordinati, a lijevog na apscisi. Desno su srednje vrijednosti trajanja (Stable).

BROJ TRZAJA NISTAGMUSA

(Frekvencija, *F*)

Broj trzaja *ny.* kod kaloričkog podražaja može se registrirati prostim okom, te su mnogi autori u svojim metodama preporučivali brojenje trzaja. Naročito su se za to zalagali autori DEMETRIADES i MAYER (1922). FRENZEL (1925), FISCHER (1928), GERMAN (1936) i ARSLAN (1955). STAHLE (1956) je našao da je srednja vrijednost frekvencije kod normalnih individua 185. Razlike su male i statistički beznačajne. Po mišljenju autora varijacije u broju trzaja kod različitih individua su daleko veće nego varijacije trajanja. Frekvencija se često mijenja i ovisi o raznim faktorima.

Iz gornjeg je jasno vidljivo da zbog velike varijabilnosti broja trzaja ny. kod kaloričkog testa registracija frekvencije ne može poslužiti za prosuđivanje podražljivosti organa.



Sl. 40. Dijagram pokazuje inhibitorni efekt fiksacije na kalorički Ny kod analize trajanja. A-A₁ (bez naočala), B-B₁ (sa Frenzelovim naočalima), C-C₁ (otvorene oči u mraku), D-D₁ zatvorene oči u polumraku (Stahle).

TOTALNA AMPLITUDA

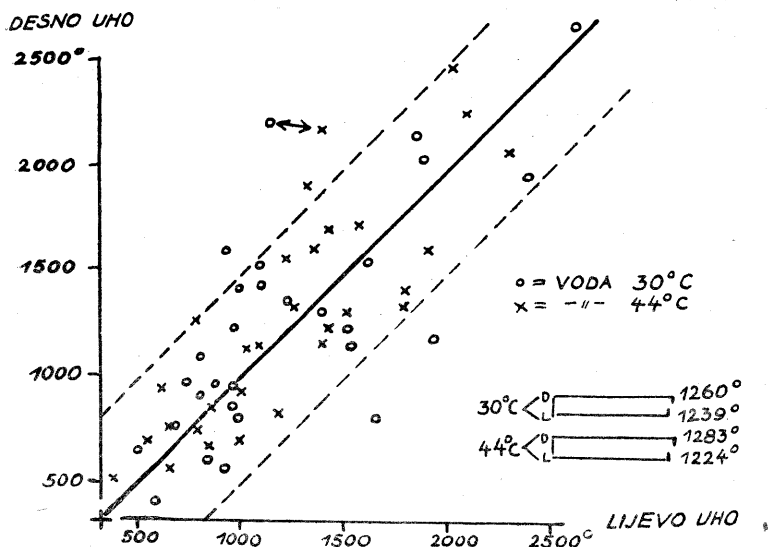
Totalna amplituda predstavlja sumu svih brzih faza kod kaloričkog ny. od prvog do posljednjeg trzaja. Srednja vrijednost po STAHLU totalne amplitude je 1250°, dok diferencije između pojedinih vrijednosti (tople i hladne vode, lijevog ili desnog uha) iznose do 500°. Mogućnost varijacije je daleko veća nego kod T, te nije nađena tendencija u. p. n.

30° C $\begin{cases} \text{D} & 1260^\circ \\ \text{L} & 1239^\circ \end{cases}$

44° C $\begin{cases} \text{D} & 1283^\circ \\ \text{L} & 1224^\circ \end{cases}$

MITTERMAIER i CHRISTIAN (1954) iznijeli su mišljenje da ni trajanje, ni frekvencija, ni amplituda same po sebi ne mogu dati pravu sliku podražljivosti vestibularnog aparata, međutim da produkt amplitude i frekvencije daje daleko više podataka. Produkt amplitude i frekvencije - $a \cdot f$ - znači angularnu devijaciju oči u jedinici vremena, za razliku od »brzine polagane faze - eye speed«, što znači angularnu devijaciju oči u jedinici vremena kad one ne bi bile prekinute brzom

fazom. Ta razlika između »eye speed« i produkta af je mala kad je brzina polagane faze mala. Kod jake vestibularne reakcije, gdje je brzina polagane faze velika, tj. gdje je polagana faza često prekidana brzom fazom, razlika između »eye speed« i produkta af je podvostručena. Do istih zaključaka su došli OHM (1939), JUNG i TÖNNIES (1948), ASCHAN, BERGSTEDT i STAHLÉ (1956), HENRIKSSON (1956) i HAMERSMA (1957).

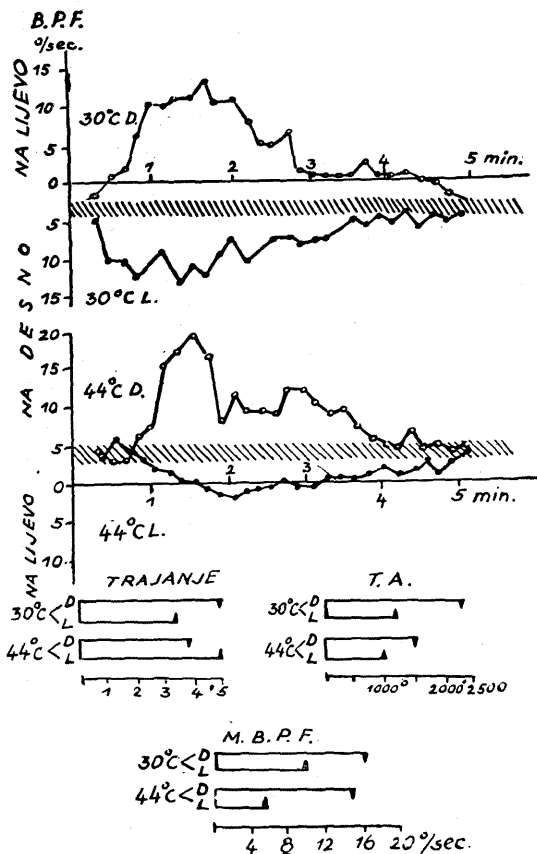


Sl. 41. Dijagram totalne amplitude kaloričnog ny. kod 30 normalnih subjekata. Isprekidana linija označuje od 500°. Desno su srednje vrijednosti (Stahlé).

INTENZITET REAKCIJE VESTIBULARNOG APARATA

Pod intenzitetom reakcije vestibularnog aparata razumijevamo totalnu devijaciju očiju za vrijeme izabranog perioda najjače reakcije. Da se može izraziti intenzitet, mora se izračunati »brzina pomaka očiju u polaganoj fazi – eye speed in the slow component«. Ako se uzme u obzir da je polagana komponenta – komponenta vestibularnog aparata (*brzina polagane faze – b. p. f. – ny. je direktan izraz devijacije kupule*), onda nam je jasno da upravo brzina polagane faze daje najviše podataka o intenzitetu vestibularne reakcije na podražaj.

DOHLMAN (1925) je dao odličnu kalkulaciju polagane faze i upozorio na njezinu dijagnostičku važnost. Isto je potvrdio LORENTE DE NÓ (1931)



Sl. 42. Pacijent sa spontananim ny. kod vestibularnog neuritisa. Crtice pokazuju nivo spontanog ny. nadesno, čija BPF iznosi 3-5° na sek. Ako kod takvog pacijenta sa spontananim ny. izvršimo kalorički test i procijenimo BPF provokacionog ny, te tu vrijednost odbijemo od vrijednosti spontanog ny, dobit ćemo pravu sliku podražljivosti tog labirinta. To je naravno jedino moguće nistagmografijom. Iz gornjeg dijagrama je vidljivo da izračunavanje totalne amplitude (TA) i maksimalne brzine polagane faze (MBPF) ima veću vrijednost nego izračunavanje trajanja. T pokazuje sliku preponderancije dok TA i BPF pokazuju smanjenu podražljivost lijevog labirinta.

GROEN (1953) je predložio kalkulaciju b. p. f. mjerenjem inklinacije pomoću nomografa. HENRIKSSON (1955) je uveo metodu elektronske derivacije, pomoću koje se režu brze komponente, a polagane se mogu vrlo brzo i lagano vizuelno odmjeriti bez specijalnog izračunavanja koje oduzima vrlo mnogo vremena. On je kod 25 normalnih ispitanika našao slijedeće srednje vrijednosti maksimalne b. p. f.

30° C	D	30,21°/sek.	44° C	D	29,66°/sek.
	L	28,53°/sek.		L	28,56°/sek.

Maksimalna b. p. f. je prema tome (srednja vrijednost) 29°/sek. Statistički obrađena standardna devijacija je 11°/sek., što zrači da je koeficijent varijacija 38%, što je upravo dvostruko nego kod t.

Iz toga bi se na prvi pogled moglo zaključiti da je varijabilnost tolika da nam ne može pružiti pravu sliku podražljivosti polukružnih kanala. Da objasni taj problem, Henriksson je podraživao uho raznim stimulima i analizirao b. p. f., te je došao do slijedećeg zaključka:

B. p. f. raste daleko brže sa povećanim intenzitetima stimula nego t.

Tabela

Br.	35° C		33° C		31° C		29° C	
	BPF	t	BPF	t	BPF	t	BPF	t
1	10	128	23	128	33	140	33	192
2	16	148	20	180	32	168	50	192
3	14	128	22	108	27	108	31	112
4	8	132	16	132	27	166	27	168
5	8	128	15	160	18	180	30	180
6	10	152	12	164	22	200	25	200
7	5	112	10	140	20	176	20	176
8	8	120	14	205	23	200	32	209
9	13	120	22	128	24	140	32	106
10	4	108	14	112	20	120	31	132
srednje	9,6	127,6	16,8	145,7	24,6	169,8	31,1	172,1

BPF – brzina polagane faze, °/sek.
t – trajanje, sek.

Iz toga se vidi da i b. p. f. i t rastu s pojačanjem stimula (snižavanjem temperature od 35° do 29° C). Razlika od 1° C vode koja se upotrebljava za irigaciju uha dovest će do četiri puta veće razlike u vrijednosti b. p. f. nego u vrijednosti t. Da upozori nadalje na veliku važnost b. p. f., Henriksson je ispitivao radikalno operirana uha kalorič-

kim testom; na operiranom uhu b. p. f. raste do visokih vrijednosti, te je obično tri puta više nego na neoperiranom, dok t gotovo nije promijenjeno, odnosno još je i kraće:

B. p. f. - 33° C	zdravo uho - 15°/sek.
	oper. uho - 55°/sek.
T. - 33° C	zdravo uho - 2 min.
	oper. uho - 1,40 min.

Ima nadalje mnogo kliničkih slučajeva kod kojih iz t. ne možemo izvući nikakav zaključak, a b. p. f. nam otkriva hipofunkciju ili u. p. n. npr.:

B. p. f.

30° C	L 20°/sek.	D 55°/sek.
44° C	L 27°/sek.	D 80°/sek.

T.

30° C	L 2,40 min.	D 2,30 min.
44° C	L 2,15 min.	D 2,15 min.

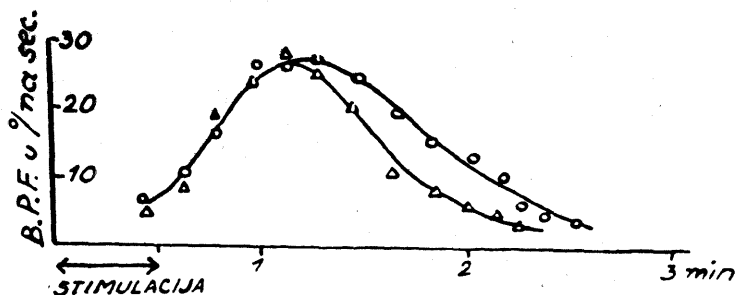
Subjektivne smetnje pacijenta bile su: tinitus, gluhoća i vrtoglavica. Ispitivanje t. kod kaloričkog podražaja pokazalo je normalni nalaz, dok je ispitivanje b. p. f. otkrilo jaku hipofunkciju lijevog labirinta i omogući postavljanje dg.: hidrops labirinta.

ASCHAN, BERGSTEDT, STAHL (1956) su našli slične vrijednosti b. p. f., te također potvrđuju najveću dijagnostičku vrijednost analiziranja b. p. f. Normalne granice leže između 5-33°/sek. Individualne varijacije su vrlo velike.

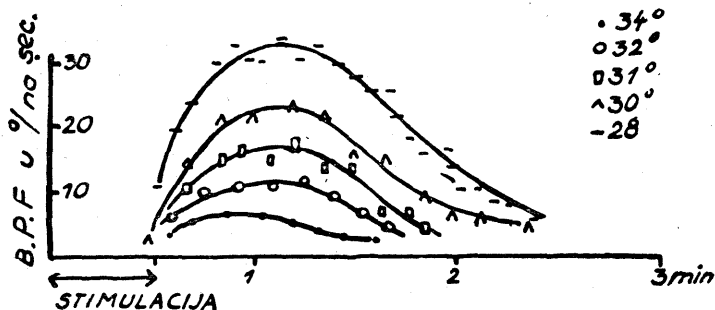
ASCHAN (1955) je ispitivao 40 normalnih individua s različitim temperaturama vode, te je došao do istih zaključaka kao i Henriksson. Postepenim povećavanjem ili smanjivanjem temperature vode kod kaloričkog testa nastaje znatno povećanje b. p. f. i znatno manje povećanje t. Autor smatra da razliku u t. između toplog i hladnog stimulusa izaziva viskozitet endolimfe. Promjena temperature vodi sa sobom pad specifične težine endolimfe, a to dovodi do promjene viskoziteta. Po Kohlrausch (1947) promjena od 1° C uzrokuje promjenu viskoziteta za 2,5%. Viskoizitet endolimfe uvjetuju proteini i druge supstancije topive u vodi. Ako se uzme u obzir da je faktor temperature 2,5% za 1° C, onda će razlika u viskoizitetu, ako se uporedi topla ili hladna stimulacija, biti otprilike dvostruka. Pojačana će mobilnost endolimfe kod tople stimulacije brže doći do prijašnjeg viskoiziteta nego kod smanjene mobilnosti (kod hladne stimulacije).

Iz do sada iznesenog jasno nam je da kod elektronistagmografije - ENG i mala greška u temperaturi može izazvati pogrešne zaključke na-

ročito kod analize b. p. f. Ako uzmemo u obzir da je b. p. f. najvjernija slika podražljivosti polukružnih kanala, a ENG je pokazala da je ona kod hladnog i kod toplog stimulusa jednaka, to znači da je devijacija kupule kod oba stimulusa bila jednaka. Smanjenje viskoziteta kod toplog stimulusa uvjetuje nešto kraće t. Budući da je ny. rezultat vestibularne stimulacije, treba ukloniti sve one smetnje koje mogu utjecati na ny. (fiksacija, zvučni, svjetlosni podražaji itd.). Ako je b. p. f. kod hladnog i kod toplog stimulusa jednaka, onda znači da nema razlike između ampulofugalne i ampulopetalne limfokineze, što znači da Ewaldov II zakon nije primjenljiv za čovjeka.



Sl. 43. Slika prikazuje vrijednost BPF. Ny kod kaloričkog testa – gornja linija 30° C, donja 44° C. Jasno je vidljivo da je maksimum brzine polagane faze ny. isti za hladni i topli stimulus, ali da kod toplog stimulusa dolazi do bržeg smanjivanja reakcije, kao i kraćeg trajanja.

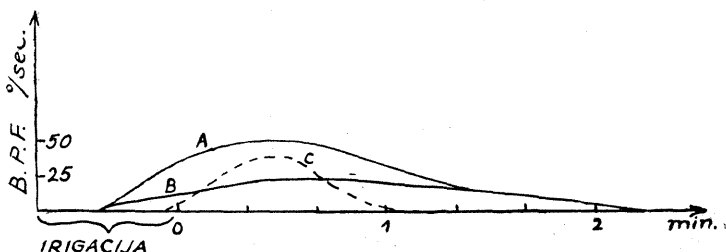


Sl. 44. Slika prikazuje različite BPF kod različitim temperatura vode (kod kaloričkog ny). (Aschan)

VESTIBULARNI »RECRUITMENT«

»Recruitment« je engleska riječ koja znači »jačanje«, »oporavljanje«, a pojam je uveden u audiologiju kod perceptivne naglušnosti gdje se pojačavanjem intenziteta zvučnog stimula na bolesnom uhu postepeno izjednači subjektivni osjećaj glasnoće sa zdravim uhom.

Taj isti pojam su AZZI, GIORDANO i SPELTA (1954) pokušali uvesti i za vestibularni organ. Ako mi istim stimulusom podražujemo zdravo uho (kalorički podražaj) i nagluho uho (hipofunkcija na akustički i kalorički podražaj), te ako u rezultatu obratimo pažnju na b. p. f. i na t, te usporedimo obje krivulje grafički, onda ćemo vidjeti da se reakcija na zdravom i na bolesnom uhu poklapa u početnoj i završnoj fazi kad je odgovor slab, a u srednjoj fazi (kad je odgovor najjači) postoji bitna razlika u b. p. f. na zdravom uhu od onog gdje je osjetni epitel oštećen. Henriksson smatra da u slučaju postojanja »recruitmenta« slabi podražaj na početku i na kraju reakcije ne bi uopće mogao izazvati ny., dok bi jaki podražaj u sredini reakcije izazvao isto tako jaki ny., kao i na zdravom uhu. To bi naročito došlo do izražaja u kalkulaciji maksimalne brzine polagane faze. To naravno nije dokaz da ne postoji »recruitment«, ali se na njega u praksi ne može računati.



Sl. 45. A. Normalna krivulja BPF zdravog uha kod kaloričkog testa. B. krivulja BPF radikalno operiranog uha kod kaloričkog testa. C. Tako bi morala izgledati krivulja B da postoji vestibularni recruitment (Henriksson).

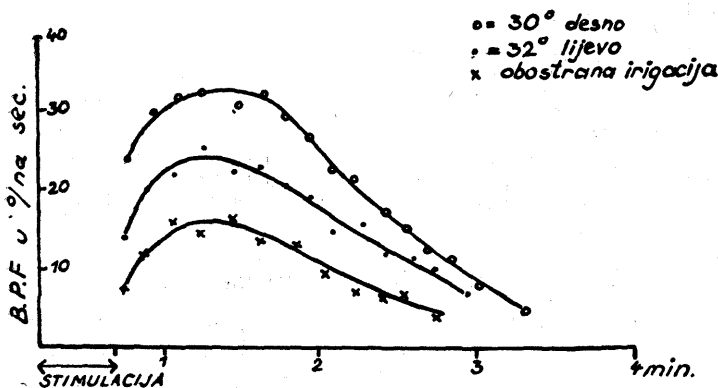
BILATERALNA KALORIZACIJA

Pod bilateralnom kalorizacijom razumijevamo istovremeno kaloričko podraživanje oba vestibularna aparata bilo istim ili različitim podražajem.

Tim problemom se naročito bavio nakon uvođenja ENG-a u rutinsko ispitivanje vestibularnog aparata ASCHAN. On je obostranom irigacijom uspio demonstrirati vrlo komplicirani centralni mehanizam koji stupa u akciju kod periferne stimulacije polukružnih kanala. Tim problemom su se prije njega bavili mnogi autori kao BÁRÁNY (1907), RUTTIN (1909),

QUIX (1921), VERSTEEGH (1925), FISCHER (1928), AUBRY (1944) i mnogi drugi. Ispitivanja tih autora su pokazala da kod jednako podražljivog vestibularnog aparata na kalorički podražaj i kod posve jednakog stimulusa, sa glavom u optimalnom položaju, nije dobivena niti subjektivna reakcija. To je po mišljenju mnogih autora, a naročito BRUNNERA (1924), koji je detaljno razradio svoju tehniku, najbolji dokaz o jednakoj ekscitabilnosti obih lateralnih polukružnih kanala. Aschan je vršio pokuse na normalnim ispitanicima s obostranim potpuno identičnim stimulusom (30°C i 44°C), te nije dobio nikakve reakcije. Ako je međutim kod slijedeće irigacije promijenio temperaturu vode, dobio je *ny.* tek kad je razlika u temperaturi između jednog i drugog uha dosegla $1,5\text{--}2^{\circ}\text{C}$. Interesantne su subjektivne smetnje koje su pacijenti kod toga navodili. Obično su imali neki čudan i nejasan osjećaj gubitka orijentacije u prostoru, te su se rijetko žalili na osjećaj okretanja. Ako su ga i imali, on je bio sasvim drugačiji nego kod običnog kaloričkog ili rotacionog testa. Nastali *ny.* je ovisio o onoj strani čija temperatura je bila udaljenija od one tijela. Važno je kod toga zabilježiti da je kod separatne irigacije (npr. D uho 30°C i L 32°C) b. p. f. dosegla $25^{\circ}/\text{sek.}$, odnosno $32^{\circ}/\text{sek.}$, a kod bilateralne (s istim temperaturama) samo $15^{\circ}/\text{sek.}$

Kad je Aschan podraživao s temperaturama različitim od one tijela (30° i 45°), dobio je sumaciju b. p. f. kod istovremene irigacije. Kod separatnih podraživanja $20^{\circ}/\text{sek.}$, a kod istovremenih bilateralnih $50^{\circ}/\text{sek.}$ To znači da kod bilateralne istovremene irigacije nastaje suma-



Sl. 46. Slika zorno prikazuje da postoji centralni mehanizam koji stupa u akciju kod bilateralne kalorizacije polukružnih kanala. Gornje dvije krivulje pokazuju razliku u BPF kod podraživanja D i L uha sa temp. koja diferira za 2°C . Donja krivulja je rezultat istovremenog kaloričkog testa na oba uha. Vidi se da je BPF kod te bilateralne kalorizacije znatno niža (Aschan).

cija reakcije, što se naročito lijepo očituje u analizi b. p. f. Kod tog pokusa subjektivne smetnje su bile daleko jače nego kod prvog, pacijenti su imali izraziti osjećaj okretanja, koji se nije mnogo razlikovao od onog kod rotacionog testa, samo što je bio znatno jači.

S istovremenom toplom i hladnom irigacijom dobijemo isti odnos devijacije u obim kupulama, kao i kod rotacionog testa; u jednoj ampuli nastaje ampulopetalna, a u drugoj ampulofugalna limfokineza, samo s tom razlikom, što kod kaloričke bilateralne stimulacije nastaje sumacija reakcije. Aschan smatra da ta sumacija ili ukidanje reakcije ovisi o centralnom mehanizmu, koji koordinira impulse što dolaze iz obih perifernih organa. Podražaj je u perifernom organu uvijek jednak, a jednom je jaka reakcija, dok je drugi puta slaba. Time naravno ne može dirigirati neki periferni mehanizam.

Smatra se dapače da ampulopetalni stimuli imaju svoj vlastiti centralni odvod, a ampulofugalni opet svoj, kojim teku do koordinacionog centra. Ako bi uslijed nekog intrakranijalnog procesa došlo do pormećenja te koordinacije, onda bi bilateralna kalorizacija mogla dati dragocjene podatke o topici lezije.

OPADANJE REAKCIJE - o. r.

(Response decline)

»Response decline« znači: reakcija opada (odgovor slabi). To je termin dobro poznat u engleskoj literaturi, a upotrebljava se za progresivno smanjenje reakcije vestibularnog aparata na ponavljani podražaj.

Ako uzmemo u obzir da potpuno kaloričko ispitivanje vestibularnog aparata zahtijeva četiri ispiranja (dva hladnom i dva toplom vodom), a da se često tome mora dodati i još dva kod neuspjelog testa, ili kod nepodražljivosti labirinta na uobičajene temperature vode, onda je razumljivo da možemo očekivati bilo kumulaciju reakcije bilo njezino opadanje. Poznajući zakonitosti pod kojima se opadanje reakcije (o. r.) ili kumulacija javlja kod kaloričke metode po Fitzgerald-Hallpikeu, možemo odrediti tačno vrijeme potrebne pauze između pojedinih podraživanja kako bismo izbjegli bilo o. r. bilo kumulaciju. O. r. je često spominjano u literaturi, naročito kod rotacionih testova i kod kaloričkih maksimalnih testova. Kod minimalnih testova - Kobrak, - o. r. nije nikad zapaženo i može se jedan test nadovezivati na drugi bez veće pauze. Većina autora, međutim, smatra da je minimum vremenske razlike između pojedinih irigacija najmanje 5 minuta (Hallpike, Hood, Griffith, Jung itd.). GROEN i JONGKEES (1949) su ustanovili da je dovoljna pauza između pojedinih irigacija 6 minuta pod uvjetom da temperatura vode, kojom se podražuje, ne prelazi 10° C od one tijela.

MITTERMAIER (1952) bio je prvi koji je taj problem proučavao pomoću nistagmografije i analizirao druge komponente ny. osim trajanja. On je naročito mogao zapažati o. r. kod totalne amplitude, a ne toliko

kod t. On smatra da razlog tom o. r. može biti umor labirinta ili funkcionalna kondicija centara. STAHLER (1956) je vršio seriju ispitivanja o. r. po metodi F. H. samo sa skraćenim vremenom podraživanja (30"), te je našao da kod pauze od 10' između pojedinih podraživanja ne nastaje statistički značajno o. r. Nije našao promjene u trajanju i frekvenciji, no u totalnoj amplitudi je opazio postepeno smanjenje sa svakom irigacijom.

Podražaj toplom vodom obično se vrši iza podražaja hladnom i to u praksi bez potrebne pauze. Smanjena reakcija na topli podražaj po metodi F. H. često je uzrokovana greškom u tehnici i tako izazvanim o. r. Mittermaier je našao mnogo jače o. r., ali on upotrebljava i jači podražaj (17° C). Po metodi F. H. dovoljna je pauza od 10 minuta između svake irigacije. Ako se topli stimulus upotrijebi prije hladnog, o. r. je jače izraženo. To se može protumačiti vaskularnom reakcijom. Iz tog razloga se preporuča prvo hladni stimulus.

Mi smo ispitali opadanje reakcije na pet normalnih ispitanika, kod kojih smo po F. H. tehnici našli potpuno normalnu podražljivost. Te ispitanike smo podvrgli svakodnevnom kompletnom testu kroz dvadeset dana. Mogli smo primijetiti da je kod većine ispitanika došlo do jakog o. r. tako da je zadnji dan kod nekoliko ispitanika vestibularni aparat na kalorički test bio sasvim nepodražljiv. Poslije toga smo učinili prekid od mjesec dana i ponovo podvrgli naše ispitanike kaloričkom testu, te smo kod svih našli normalne nalaze.

To nam nedvojbeno dokazuje da kalorički test po F. H. može izazvati response decline, ukoliko se to često ponavlja, no da te promjene ne moraju biti ireverzibilne.

KALORIČKI TEST KOD BOLESNIKA SA SPONTANIM NISTAGMUSOM U TEST POZICIJI

Kad se pacijent postavi u optimalni položaj za kaloričko podraživanje horizontalnog polukružnog kanala (ležeći položaj, glava podgnuta za 30°), onda se često može vidjeti spontani ny., koji znatno otežava orijentaciju o podražljivosti polukružnih kanala. Vizuelnom analizom ny. ne možemo procijeniti što je spontani ny., a što je superponirani ny. izazvan kaloričkim podražajem.

Nistagmografija naročito kod zatvorenih očiju otkriva nam slabe spontane ny., koje bi inače mogli vizuelnom analizom previdjeti i omogućava nam odrediti stupanj podražljivosti vestibularnog aparata. Nistagmografijom, drugim riječima moguća je diferencijacija između *spontanog* i *provociranog* ny. kalkulacijom intenziteta ny. prije i poslije kalorizacije. Ny. u stanovitom položaju tijela često i nije pravi spontani ny., nego tzv. pozicioni ny., koji je naročito jak poslije pomicanja tijela u određeni položaj. Stoga treba uvijek čekati neko vrijeme da pacijent leži u optimalnoj poziciji prije ispitivanja kako bi se iz-

bjegao eventualni pozicioni ny. To je ujedno razlog da pacijent za vrijeme samog podraživanja bude miran i da ne mijenja položaj kako se ne bi izazvao neki pozicioni ny. Ovo je ujedno jedan od glavnih prigovora tehnici kaloričkog podraživanja po Veitsu.

POREMEĆENJE RITMA NISTAGMUSA KOD KALORIZACIJE (Dysrhythmia)

Poremećenja ritma ny. mogu se vidjeti dosta često kod slučajeva koji su suspekti na neku centralnu leziju, a to se očituje jakom nepravilnošću ritma s velikim pauzama, u kojima nema nikakvog znaka ny. Takvo izrazito poremećenje ritma ima dijagnostičko značenje samo onda ako je sam test izveden lege artis (s pauzama po 10 min. između svake irigacije). Neposredno podraživanje jednog uha nakon drugog može i kod normalnih individua izazvati disritmiju. Disritmija kod normalnih osoba vjerojatno je znak interferencije ny. sekundarne faze prvog uha i provociranog ny. drugog uha.

Osobe s izrazitom disritmijom postkaloričkog ny. obično pokazuju jako patološki elektroencefalogram.

NISTAGMUS DRUGE FAZE (Secondary Phase Nystagmus)

Ny. druge faze je onaj ny., koji se pojavljuje nakon što je ny. provociran podražajem (kaloričkim, rotatornim ili optokinetičkim) završio, i to uvijek u suprotnom smjeru od primarnog ny. Između ny. prve i druge faze je veća ili manja pauza. Npr.: Poslije podraživanja desnog uha hladnim stimulusom nastaje ny. nalijevo koji traje dvije minute. Nakon pauze od 30 sek. pojavljuje se ny. nadesno, koji traje četiri minute. To je ny. druge faze. Da li je taj sekundarni ny. centralne ili periferne geneze, nije još definitivno objašnjeno. THORNTON (1932) je u nekim slučajevima našao ny. druge faze obično s pauzom od pol do dvije minute poslije svršetka primarne faze. Taj ny. je trajao oko pet minuta. Vrlo je značajno da promjenom položaja glave nije mogao utjecati na smjer sekundarnog ny., što po njegovu mišljenju govori za centralnu genezu. Analogna mišljenja iznijeli su FISCHER i WODAK (1922), te BUYS (1924) i MITTERMAIER (1950). JONGKEES i GOEN (1946) na osnovu kalkulacije Schmalza o provodljivosti temperature kroz temporalnu kost postavili su slijedeću hipotezu: val temperature kod jakog podražaja prodire duboko u temporalnu kost te zahvaća medijalni dio lateralnog polukružnog kanala, dok je lateralni dio već zadobio svoju normalnu temperaturu. To onda uvjetuje ny. u obratnom smjeru nakon stanovitih pauza. BOENNINGHAUS je izradio svoju tehniku podraživanja

vestibularnog aparata tzv. kaloričkim dvofaznim testom. Najprije podražuje uho u »pessimum« poziciji sa 17° C, a nakon pauze od 20' ponovno ispire u »optimum« poziciji vodom od 37° C. Ako na taj način izazove ny. druge faze, on se više ne da mijenjati (pravac) promjenom položaja glave. Tim svojim testom imitira situaciju kao kod rotatornog stimulusa, a poznato je da kod rotatornog stimulusa ny. druge faze nastane relativno češće. Po mišljenju mnogih autora postkalorički ny. druge faze je centralne geneze.

ASCHAN (1955) nije našao sekundarni postkalorički ny. kod metode po FH, ali je zato kod istovremene bilateralne kaloričke stimulacije s različitim temperaturama u velikom broju slučajeva našao ny. druge faze. Ako uzmemo u obzir da kod takve stimulacije dolazi do centralno uvjetovane kumulacije efekta, onda je razumljivo da je i ny. druge faze uvjetovan centralno. Isti autor je optokinetičkim podražajem također izazvao ny. druge faze koji prema tome nema veze sa stimulacijom kupule i koji je sigurno uslovljen centralno.

Važno je napomenuti da ny. sekundarne faze kod kaloričkog testa traje znatno duže (do 5 min.) nego kod rotatornog testa.

KUMULACIONI EFEKT

Opazeno je da kod kompletnog kaloričkog testa po FH često dolazi do kumulacije kada ne učinimo dovoljno veliku pauzu između pojedinih irigacija. Većina autora smatra da je najmanja dopuštena pauza 6', dok se najčešće preporuča 10'.

Da ispitamo te vrijednosti, uzeli smo grupu ispitanika kod kojih je prethodno kalorički test vestibularnog aparata dao normalne vrijednosti. Deset ispitanika smo zatim ponovo izvrgli testu po FH, ali s pauzama po 10 min. između pojedinih irigacija, a drugih 10 smo ispitali po FH tako da je jedna irigacija neposredno slijedila drugu, i to najprije hladnom, a onda toplom vodom.

Dobiveni rezultati su pokazali da je prva grupa imala iste vrijednosti kod prvog i kod drugog testa, dok je druga grupa pokazivala izraziti kumulacioni efekt. Ako uzmemo srednju vrijednost, onda vidimo da je od četiri testa (hladnom – lijevo – desno, toplom – lijevo – desno) zadnji bio za 30 sek. duži od prvog. Paralelno s kumulacionim efektom, koji se tako jasno odrazio na t imali smo i jaki kumulacioni efekt na vegetativnom sistemu u smislu mučnine i nagona na povraćanje.

ZAKLJUČAK

U našoj literaturi osim u standardnim udžbenicima nisam mogao naći detaljnijih podataka o kaloričkom podraživanju vestibularnog aparata te sam bio mišljenja da za takav rad postoji objektivna potreba.

Kalorički test, premda nije fiziološka metoda, ipak se danas najviše upotrebljava u kliničkom i eksperimentalnom ispitivanju labirinta. Njegova prednost leži u tome što možemo podraživati pretežno po jedan labirint zasebno, i to tako da izazovemo ampulopetalnu ili ampulofugalnu limfokinezu, tj. ny. na homolateralnu ili kontralateralnu stranu.

Jačina podražaja kod kaloričkog testa dade se precizno mjeriti.

Važna je određena terminologija da ne bi došlo do pogrešnih upotreba raznih termina kojima ovo područje upravo vrvi. Termini kao »directional preponderance« česte su prevedeni na naš jezik kao direktna preponderancija, što je naravno sasvim krivo. Uveli smo termin »usmjerena prevaga nistagmusa«.

Kod kaloričkog testa mogu se interpolirati najrazličitiji faktori o kojima kod kliničkog i eksperimentalnog rada moramo voditi računa. To su ekstralabirintalni, labirintalni, retrolabirintalni i okularni faktori.

Reakcije kod kaloričkog testa možemo podijeliti na subjektivne i objektivne.

Testove dijelimo na minimalne i maksimalne.

Od velikog broja kaloričkih testova danas je od većine evropskih autora prihvaćena metoda Fitzgerald-Hallpikea s manjim ili većim modifikacijama, a u Americi Kobrakova metoda. Mi isključivo upotrebljavamo metodu po Fitzgerald-Hallpikeu. Upoređujući razne metode, dolazimo do zaključka da se osnovno pravilo u fiziologiji »jači podražaj – jaća reakcija« ne može primijeniti na kalorički test. Također, da se fiziološki procesi kod kaloričkog testa ne mogu interpretirati sasvim matematski.

Postoji velika potreba standardiziranja i uniformiranja termičkih stimulacija vestibularnih aparata jer su rezultati raznih metoda različiti, pa se ne mogu upoređivati dobivene vrijednosti.

Vazodilatacija krvnih žilica glave, naročito vanjskog uha, ima stanoviti utjecaj na trajanje kaloričkog nistagmusa, kao i na njegovu latentiju, no varijacije u fiziološkim uvjetima nisu značajne.

Ispitivanja električnih odgovora ampule semicirkularnog kanala na kalorički podražaj su dokazala: ispravnost Bárányeve hipoteze o djelovanju hladnog i toplog stimulusa na polukružne kanale, modifikaciju fizikalnih odnosa u ampuli polukružnog kanala kod kaloričkog testa i principijelnu neispravnost Veitsove tehnike.

Analiza subjektivnog osjećaja kod kaloričkog testa može nam u većini slučajeva pomoći u procjeni podražljivosti vestibularnog aparata i ukazati na podražaj otolitčkog aparata i vegetativnog sistema.

Usmjerena prevaga nistagmusa je patognomonički znak poremećanja tonusa vestibularnog sistema, kod paralize polukružnog kanala na zdravu stranu, kod iritacije na bolesnu, a to isto važi za vestibularni živac i njegove jezgre. Kod patološkog procesa u temporalnom lobusu često nastane u. p. n. na stranu lezije. U. p. n. je znak alteracije spontane aktivnosti vestibularnog sistema jedne strane koja se uvijek mora naći i kod kaloričkog i kod rotatornog testa. Kod 40 pacijenata s verificiranim intrakranijalnim tumorskim procesom našli smo u. p. n. kod 31

pacijenta. Na osnovu toga došli smo do zaključka da potpuna kalorička pretraga vestibularnog aparata po Fitzgerald-Hallpikeu može u stanovitom broju slučajeva endokranijalnog procesa navesti na sumnju i postulirati dalje neurološke pretrage.

Elektronistagmografija nam omogućuje detaljnu kvalitativnu i kvantitativnu analizu ny. kod kaloričkog testa: latenciju, trajanje, frekvenciju, totalnu amplitudu, brzinu polagane faze. Sliku nistagmograma mogu smetati razni ekstravestibularni utjecaji (vizuelni fenomeni, akustički, taktilni, fenomeni uslijed aktivnosti mišića vrata i oči, mentalni fenomeni i cerebralne električke aktivnosti).

Latencija kod kaloričkog testa nema veće važnosti u dijagnostici podražljivosti vestibularnog aparata, osim u iznimnim slučajevima gdje nam može pobuditi sumnju na u. p. n. Ispitali smo 20 pacijenata, koji su imali potpuno spongiozirane mastoide, te smo ustanovili kod svih produženo vrijeme latencije, no sa normalnim trajanjem nistagmusa.

Trajanje nistagmusa ovisi o fiksaciji koja ima jaki inhibični efekt. Razlika u trajanju na topli i na hladni stimulus ne iznosi više od 50%, što znači da II Ewaldov zakon ne može biti primijenjen na čovjeka.

Registracija frekvencije nam ne daje mnogo podataka o podražljivosti vestibularnog organa jer postoje velike individualne varijabilnosti.

Mogućnost varijacija kod totalne amplitude je daleko veća nego kod trajanja. Produkt amplitude i frekvencije (a f) daje nam mnogo više podataka.

Najviše podataka o podražljivosti vestibularnog aparata daje nam kod nistagmografije analiza brzine polagane faze. B. p. f. nistagmusa je direktni izraz devijacije kupule. Analiza b. p. f. kod velikog broja normalnih individua pokazala je nistagmografijom da je ona i kod hladnog i kod toplog stimulusa jednaka, što znači da je devijacija kupule kod oba stimulusa jednaka. Nema bitnijih razlika u ny. između ampulofugalne i ampulopetalne limfokineze.

Vestibularni recruitment nije se mogao dokazati.

Kaloričkim testom, ukoliko se on ponavlja, može se izazvati response decline – opadanje reakcije.

Disritmija kod kaloričkog testa na nistagmogramu govori za centralno poremećenje.

Nistagmus II faze je najvjerojatnije centralno uvjetovan, no nema neko veće dijagnostičko značenje.

Kumulacioni efekt ispitao sam na 20 normalnih ispitanika. Kod ponavljanog testa bez pauza između pojedinih ispiranja, dobio sam povećanje trajanja nistagmusa sa svakim ponovnim testom. Kumulacioni efekt bio je naročito manifestan na vegetativnom sistemu.

Nadam se da je rad: »Kaloričko podraživanje vestibularnog aparata« skromni prilog poznavanju fiziologije i klinike unutarnjeg uha na našem jeziku. Svjestan sam da se ovdje susrećemo sa suviše mnogo nepoznatih faktora, jer vrtoglavica kao subjektivni simptom ne ovisi samo o vestibularnom aparatu. Do danas nemamo metode kojom možemo isključiti sudjelovanje vegetativnog sistema u vestibularnoj reakciji i

provjeriti utjecaj dubokog senzibiliteta na labirint. Sve dotle dok ta dva faktora, a i mnoge druge, ne budemo mogli sasvim isključiti, te vestibularni aparat ispitivati u bestežinskom prostoru, moramo se služiti što jednostavnijim metodama kod podraživanja vestibularnog aparata, jer ćemo se na taj način manje izložiti greškama i krivim tumačenjima dobivenih rezultata.

LITERATURA

- 1 Aldred P., Hallpike C. S., Ledoux A. J. - *Physiol.*, 98, 446, 1940;
- 2 Altmann F., Waltner J. G. - *Ann. of Otol.*, 56, 684, 1947;
- 3 Andersen H. C. - *Acta Oto-Lar.*, 44, 568, 1954;
- 4 Andersson S., Gernandt B. - *Acta Oto-Lar.*, suppl. 116, 10, 1954;
- 5 Arnvig J. - *Acta Oto-Lar.*, 35, 453, 1947;
- 6 Arslan M. - *Rev. Laryngol.*, 55, 79, 1934;
- 7 Arslan M. - *Studi di Fisiologia e di Fisiopatologia dell'Apparato vestibolare*, - Soc. Coop. Tipog., Padova, 1949;
- 8 Arslan M. - *Acta ORL Belg.*, 4, 224, 1950;
- 9 Arslan M. - *Rev. Laryngol.*, suppl. 298, 1951;
- 10 Arslan M. - *Rev. Laryngol.*, suppl. 302, 1951;
- 11 Arslan M., Cambrelin G., Crabbé F., Hallpike C. S., Portmann G., van Egmond A. A. - *Rev. Laryngol.*, suppl. 298, 1951;
- 12 Arslan M. - *Ann. d'Oto-Laryngol.*, 71, 113, 1954;
- 13 Arslan M. - *Acta Oto-Lar.*, suppl. 122, 1956;
- 14 Aschan G., Stahle J. - *Acta Oto-Lar.*, 46, 91, 1956;
- 15 Aschan G., Bergstedt M., Stahle J. - *Acta Oto-Lar.*, suppl., 129, 1956;
- 16 Aschroft D. W., Hallpike C. S. - *J. of Laryngol.*, 49, 450, 1934;
- 17 Aubry M., Pialoux P., Bouchet J. - *Annales d'Oto-Lar.*, 71, 531, 1954;
- 18 Azzi A., Giordano R., Spelta O. - *Acta Oto-Lar.*, 43, 352, 1953;
- 19 Bárány R. - *Monatsschr. Ohrenheilk.*, 40, 193, 1906;
- 20 Barré J. A. - *Rev. d'Oto-neuro-ophtal.*, 16, 419, 1938;
- 21 Bekesy von G. J. - *Am. Acou. t. Soc.*, 24, 399, 1952;
- 22 Belanger L. F. - *Science*, 118, 520, 1953;
- 23 Bleeker J. D., de Vries H. L. - *Acta Oto-Lar.*, 37, 289, 1949;
- 24 Brünings W. - *Zeitschr. f. Ohrenheilk.*, 63, 201, 1911;
- 25 Buys E., Hennebert C. - *Comment interroger l'appareil vestibulaire de l'oreille*, Baillière, Paris, 1909;
- 26 Buys E. - *Rev. Oto-neuro-ophtal.*, 2, 641, 1924;
- 27 Cambrelin G. - *Acta Oto-Lar.*, 43, 290, 1953;
- 28 Caneghem van D. - *Acta ORL Belg.*, 4, 478, 1950;
- 29 Caneghem van D. - *Acta Oto-Lar.*, 46, 186, 1956;
- 30 Carmichael E. A., Dix M. R., Hallpike C. S. - *Bran*, 77, 345, 1954;
- 31 Carmichael E. A., Dix M. R., Hallpike C. S. - *Brit. Med. Bull.*, 12, 146, 1956;
- 32 Cawthorne T. - *Ann., Roy. Coll. Surg.*, 4, 342, 1949;
- 33 Cawthorne T. - *Ann. of Otol.*, 63, 480, 1954;
- 34 Cawthorne T. - *Brit. Med. Bull.*, 12, 143, 1956;
- 35 Cawthorne T., Dix M. R., Hallpike C. S., Hood J. D. - *Brit. Med. Bull.*, 12, 131, 1956;
- 36 Cawthorne T., Fitzgerald G., Hallpike C. S. - *Bran*, 65, 138, 1942;
- 37 Citron L., Exley D. - *Proc. Roy. Soc. Med.*, 50, 697, 1957;
- 38 Coppeé G., Ledoux A. J. - *Physiol.*, 114, 1951;
- 39 Crabbé F. - *Acta ORL Belg.*, 4, 342, 1950;
- 40 Crabbé F. - *L'Appareil Vestibulaire*, A. Aubin, P. U. F., 1956, 1;
- 41 Crabbé F., Cambrelin G., Portmann G. - *Laryngol. suppl.*, 297, 1951.

- 42 Crabbé F., Vanderveken R., Lauwers H., Vanderveken J. - Acta ORL Belg., 10, 111, 1956, i 11, 397, 1957;
- 43 Debain J. J. - L'Appareil Vestibulaire, A. Aubin, P. U. F., 1956, 271;
- 44 Dix M. R., Hallpike C. S., Hood J. D. - Proc. Roy. Soc. Med., 41, 516, 1948;
- 45 Dix M. R., Hallpike C. S., Harrison M. S. - Brain, 72, 241, 1949;
- 46 Dohlman G. - Acta Oto-Lar., suppl. 5, 1925;
- 47 Dohlman G. - Acta Oto-Lar., suppl. 9, 53, 1926;
- 48 Dohlman G. - Acta Oto-Lar., 23, 50, 1935;
- 49 Dohlman G. - L'Appareil Vestibulaire, A. Aubin, P. U. F., 1956, 316;
- 50 Dohlman G., Henriksson N. G., Andren G. - Acta Oto-Lar., 46, 323, 1956;
- 51 Egmond van A. A. - Proc. IVth Internat. Congr. ORL., London, 1949, 517;
- 52 Egmond van A. A. - Rev. Laryngol., suppl. 304, 1951;
- 53 Egmond van A. A. - Nederl. Tsch. Geneesh. 95, 1, 1951;
- 54 Egmond van A. A., Groen J. J., Jongkees L. B., Hulk J. J. - J. Laryngol., 62, 63, 1948;
- 55 Egmond van A. A., Groen J. J., Jongkees L. B. - J. Laryngol., 63, 299, 1949;
- 56 Egmond van A. A., Groen J. J., Jongkees L. B. - J. Physiol., 110, 1, 1949;
- 57 Engstrom H. - Acta Oto-Lar., 40, 5, 1951;
- 58 Eyck van M. - Arch. Internat. Physiol., 57, 102, 1949;
- 59 Eyck van M. - Acta ORL Belg., 4, 233, 1950;
- 60 Eyck van M. - Acta Oto-Lar., 43, 303, 1953;
- 61 Eyck van M. - Acta Oto-Lar., 44, 456, 1954;
- 62 Eyck van M. - Acta Oto-Lar., 46, 279, 1956;
- 63 Fitzgerald G., Hallpike C. S. - Brain, 65, 115, 1942;
- 64 Frenckner P., Preber L. - Acta Oto-Lar., 46, 207, 1956;
- 65 Frenzel H., - Praxis, 4, 193, 1954;
- 66 Frenzel H., - Arch. Ohren- usw. Heilk., 168, 269, 1956;
- 67 Groen J. J., Jongkees L. B. - J. Physiol., 107, 1, 1948;
- 68 Groen J. J., Jongkees L. B. - J. Laryngol., 62, 236, 1948;
- 69 Groen J. J., Jongkees L. B. - J. Laryngol., 62, 231, 1948;
- 70 Groen J. J. - Laryngoscope, 67, 894, 1957;
- 71 Gušić B. - Otologija praktičnog liječnika, Zagreb 1957;
- 72 Hallpike C. S. - J. Laryngol., 70, 15, 1956;
- 73 Hallpike C. S. - L'Appareil Vestibulaire, A. Aubin, P. U. F., 1956, 361;
- 74 Hamersma H. - The Caloric Test. A nystagmographical study. Gebr. Juten. Bergen-op-Zoon, 1957;
- 75 Hennebert P. E. - Acta ORL Belg. 4, 171, 1950;
- 76 Henriksson N. G. - Acta Oto-Lar., 45, 25, 1955;
- 77 Henriksson N. G. - Acta Oto-Lar., 45, 120, 1955;
- 78 Henriksson N. G. - Acta Oto-Lar., 45, 120, 155;
- 79 Huizinga E. - Pflügers Arch., 224, 569, 1930;
- 80 Huizinga E. - Acta ORL Belg., 4, 171, 1950;
- 81 Huizinga E. - Rev. Laryngol., suppl. 275, 1951;
- 82 Huizinga E. - Acta Oto-Lar., 44, 487, 1954;
- 83 Huizinga E., de Vries H. L., Vrolijk J. M. - Acta Oto-Lar., 39, 372, 1951;
- 84 Jongkees L. B. - Arch. Otolaryng., 48, 402, 1948;
- 85 Jongkees L. B. - Internat. Course Vestibul. Examin., Utrecht, 1953, 34;
- 86 Jongkees L. B. - Groen J. J. - J. Laryng., 61, 529, 1946;
- 87 Jongkees L. B., Hulk J. - Acta Oto-Lar., 38, 274, 1950;
- 88 Jongkees L. B., Hulk J. - J. Laryngol., 63, 225, 1949;
- 89 Jongkees L. B., Klijn J. A. - Acta Oto-Lar., 46, 314, 1956;
- 90 Kleyn de A. P., Magnus R. - Pflügers Arch. 186 61, 1921;
- 91 Kobrak F. - Arch. Ohren- usw. Heilk., 156, 30, 1949;
- 92 Kobrak F. - Acta ORL Belg. 4, 392, 1950;
- 93 Ledoux A. - Acta Biol., 4, 457, 1941;
- 94 Ledoux A. - Acta ORL Belg., 3, 335, 1949;
- 95 Ledoux A. - Acta ORL Belg., 4, 216, 1950;
- 96 Ledoux A. - Acta ORL Belg., 4, 229, 1950;
- 97 Ledoux A. - Acta Neurol. et Psychiatr. Belg., 9, 529, 1952;

- 98 Ledoux A. - Acta Oto-Lar., 46, 290, 1956;
- 99 Ledoux A. - L'Appareil Vestibulaire, A. Aubin, P. U. F., 1956, 141;
- 100 Löwenstein O., Sand A. - J. Physiol., 99, 89, 1941;
- 101 Mayer E. H. - Zeitschr. f. Hals-, usw. Heilk., 46, 2, 1939;
- 102 Milojević B. - Naša iskustva sa kupulometrijom. Radovi Med. Fak., Zagreb, Vol. VIII, Fasc. 2.
- 103 Mittermaier R. - Acta Oto-Lar., 44, 574, 1954;
- 104 McNally W. J. - Ann. of Otol., 56, 514, 1947;
- 105 Montandon A. - Ann. d'Oto-Laryng., 71, 839, 1954;
- 106 Mygind S. H. - Acta ORL Belg., 4, 181, 1950;
- 107 Nager F. - Proc. IVth. Internat. Cong. ORL, London, 1949, 185;
- 108 Nylén C. O. - Acta Oto-Lar. suppl., 15, 1931;
- 109 Portmann G., Portmann M., Barjon H. - Acta Oto-Lar., 44, 532, 1954;
- 110 Portmann M., Desclaux J., Bramarie R., Daleas R. - Rev. Laryngol., 75, 685, 1954;
- 111 Quix F. H. - Les methodes d'examen de l'organe vestibulaire. - Vigot, Paris, 1929;
- 112 Šerčer A. - Otolaringologija - Propedeutika, Zagreb, 1951;
- 113 Schuknecht H. F., Davison R. C. - Arch. of ORL, 63, 513, 1956;
- 114 Steinhäusen W. - Zeitschr. Laryngol. usw., 26, 29, 1953;
- 115 Szentágothai J. - Neurophysiol., 11, 445, 1948;
- 116 Veits C. - Zeitschr. f. Hals- usw. Heilk., 29, 368, 1931;
- 117 Versteegh C. - Acta Oto-Lar., 11, 393, 1927;
- 118 Vries de HL., Vrolyk J. M. - Acta Oto-Lar., 43, 80, 1953.

Iz Otorinolaringološke klinike Medicinskog fakulteta

Sveučilišta u Zagrebu.

Predstojnik: akademik prof. dr. Branimir Gušić

Primljeno na sjednici Odjela za medicinske nauke 19. XII 1962.

SADRŽAJ

<i>Kogoj Fran</i>	
Histološke promjene u Impetigo herpetiformis	5
<i>Grčević Nenad</i>	
O »astrocitomima maloga mozga«	13
<i>Allegretti Nikša</i>	
Da li posljedice zračenja mogu nastati zbog autoimunoloških procesa u organizmu?	45
<i>Hahn Arpad i Keler-Bačoka Mira</i>	
Djelovanje raznih tireostatskih spojeva na oksidativnu aktivnost P-Phenilendiamin oksidaze (ceruloplazmina) u serumu	63
<i>Milojević Boško</i>	
Kaloričko podraživanje vestibularnog aparata	69

