



# SCRIPTA MEDICA

STRUČNI  
ČASOPIS  
LJEKARA  
BOSANSKE  
KRAJINE

GODINA XXI — BROJ 3/4 — 1986.

Septembar/Decembar  
1986.

Broj 3/4  
Godina XXI

# SCRIPTA MEDICA

STRUČNI ČASOPIS LJEKARA BOSANSKE KRAJINE



Banjaluka, 1986.

SCRIPTA MEDICA  
Stručni časopis ljekara Bosanske krajine

Vlasnik i izdavač:

Podružnica Društva ljekara Banjaluka, SOUR Medicinsko-Fakultetski centar,  
Banjaluka

Glavni i odgovorni urednik

Branko Pikula

Redakcioni odbor

Kastelic Zvonimir      Pišteljić Dušan  
Batančev Branka      Hadžikarić Nedim  
Novkinić Medžid

Lektor za engleski jezik

Karahasanović Adnana

Tehnički urednik

Duško Vlajnić

Adresa uredništva: Scripta medica, Kliničko bolnički centar, Banjaluka

Štampa: NIGRO »Glas«, Banja Luka

Časopis izlazi četiri puta godišnje. Pretplata 1.000 dinara za ustanove, a 500 dinara  
za pojedince. Žiro-račun 10500-678-773, Podružnica društva ljekara Banjaluka



SADRŽAJ — CONTENTS

PREGLEDNI ČLANAK — REVIEW ARTICLE

- Hadžikarić N.*: Biomehanika nastanka zatvorene kranio-cerebralne povrede  
Biomechanics of closed craniocerebral injuri 5

RADOVI — RESERCH REPORTS

- Ostojić Lj., Ostojić Z. i Karagić Z.*: Utjecaj 1,25-Dihidroksi-holekalciferola na histomorfometrijske parametre indukcijom stvorene kosti u štakora  
1,25-Dihydroxycholecalciferol effect on induction formed bone histomorphometric parameters in rat 17
- Sefić M., Pišteljić A., Ramljak A., i Martinović S.*: Ovisnost pojave dijabetične retinopatije  
Diabetic retinopathy dependence 23
- Škrbić R., Zubović J.*: Veličina glomerularne filtracije u odnosu na godine starosti  
Glomerular filtration rate and aging 29
- Bukara M.*: Neravnotežno vezivanje i mjesta za rekombinacije unutar glavnog kompleksa tkivne podudarnosti u miša  
Unbalanced binding and recombination loci withen tissue compatibility main complex in the mouse 35
- Savjak D., Lukač S., Mujezinović V.*: Adenoza prostate — morfološki granična lezija  
Adenosis of the prostate — morphologically borderline lesion 43
- MEDICINSKA TEHNOLOGIJA — MEDICAL TECHNOLOGY
- Borčić Z., Hadžikarić N.*: Nuklearna magnetna rezonanca  
Nuclear magnetic resonance 49





## BIOMEHANIKA NASTANKA ZATVORENE KRANIOCEREBRALNE OZLJEDE (istorijat i aktuelna saznanja)

NEDIM HADŽIKARIĆ

Za uspješno rješavanje problema koje svaka kranIOCerebralna ozljeda postavlja pred ljekare različitog profila, počev od ljekara opšte prakse pa sve do neurologa i neurohirurga neophodno je u prvom redu temeljno poznavanje biomehanike nastanka ovih povreda.

Neosporno je da suštinu kranIOCerebralne ozljede čini ozljeda nervnog tkiva, a ne pogravnine i koštanih elemenata glave.

U radu je dat povjesni pregled shvatanja nastanka kranIOCerebralne ozljede od Hipokrata do danas.

Posljednjih decenija su razni istraživači, na eksperimentalnim modelima, životinjama i humanom materijalu otkrili niz zakonitosti u nastajanju i rasporedu cerebralnih ozljeda kod kranIOCerebralne traume.

Obrađena su izuzetno važna otkrića mehanizma nastanka kortiko-subkortikalnih »coup — contre — coup« lezija mozga.

Sumarno je prikazan veoma značajan napredak u istraživanju mehanizma nastanka i rasporeda lezija centralnih struktura mozga koje su kod akceleracijsko — deceleracijske traume pri centroaksijalnom dejstvu sile svrstane pod pojam »unutrašnje cerebralne traume« (11).

### Povjesni pregled problematike kranIOCerebralne ozljede

Ogroman porast, prava »epidemija«, traumatizma uzrokovana savremenim uslovima života i rada, veoma je aktuelizirao mnoga neriješena pitanja etiologije, patologije, patofiziologije, kliničke slike i terapije ozljeđenih sa kranIOCerebralnom traumom.

Još su Hipokrat, Galen i Celzus opisivali simptome potresa mozga (8, 13, 27). Fallopija (1550) opisuje promjene na mozgu nastale traumom glave koje će se kasnije nazvati »contre — coup«. Ambroise Parré (1575) analizira potres mozga i podrazumijeva pod tim izrazom traumatski uzrokovane, kratkotrajne ispade moždanih funkcija bez preloma kostiju lubanje, odvajajući ovaj termin od kontuzije mozga sa dugotrajnim simptomima poremećaja moždanih funkcija.

(1, 13, 20, 27). *Boirell* (1677) i *Littre* (1705) uvode pojmove *commotio cerebri*, *contusio cerebri*, *compressio cerebri* (13).

Francuski naučnik *Petit* (1774) usvojivši i razradivši terminologiju *Boirellai Littre-a*, definitivno postavlja temelje klasičnoj kliničkoj klasifikaciji zatvorenih kraniocerebralnih ozljeda razlikujući tri osnovne forme: komociju, kontuziju i kompresiju mozga. Istovremeno on postavlja teoriju vibracione traume moždanog tkiva ukazujući na mogućnost vibracije nervnih elemenata mozga, što dovodi do molekularnih promjena tkiva mozga i kliničke slike komocije mozga (30). Od toga vremena pa sve do danas mehanizam nastanka ozljede mozga u traumi glave pobuđuje interes veoma velikog broja istraživača. *Felizet* (1873), *Duret* (1878), *Courville* (1942) (3, 4, 13, 24, 25) objašnjavaju nastanak kraniocerebralne ozljede, to jest ozljede na strani udara, protivudara i na drugim mjestima, a posebno u zidovima Akveduktusa Silvija i četvrte moždane komore, udarom likvorskog vala nastalog pod uticajem primarnog dejstva traumatizirajuće sile (45). *Genewein* (1923) postavlja teoriju uzajamnog udara mozga i lubanje (25). Po toj teoriji mozak, kao čvrsto tijelo, prilikom udara u glavu, pomjera se u pravcu udara kontuzujući se o zid lubanje na suprotnoj strani. Teorija udarnih valova objašnjava tzv. »contre — coup« lezije, to jest, kontuziona žarišta kortiko-subkortikalnih masa mozga na suprotnom polu od mjesta udara, pojavom udarnog vala koji se rasprostire kroz mozak i dostiže maksimalnu silu na suprotnom polu od udara.

*Denny-Brown* i *Russel* (1941) ispitujući patogenezu i partofiziologiju kraniocerebralnih ozljeda u eksperimentima došli su do zaključka da, kod iznenada zaustavljene glave u pokretu, na strani protivudara nastaje zona negativnog tlaka koja dovodi do povreda moždanog tkiva. Oni su prvi ukazali na važnost sile ubrzanja u nastajanju kraniocerebralnih ozljeda. Tako je uveden pojam »akceleracijsko-deceleracijska trauma« mozga kod koje je naglasak pravo na deceleraciji jer je to momenat nastajanja negativnog tlaka. Ova istraživanja su predstavljala osnov modernom objašnjenju »contre-coup« lezija mozga (4).

*Gross* je (1958) na eksperimentalnim modelima pokazao da promjene veličine tlaka u lubanjskoj duplji, u prvom redu sniženje tlaka, dovode do poremećaja u ravnoteži tlaka unutar sitnih krvnih sudova i moždanog tkiva, pri čemu dolazi do raskida kapilara i moždanih struktura u kojima se stvaraju mikrošupljine koje po prestanku dejstva sile ubrzanja nestaju. Ovaj proces traje vrlo kratko i mjeri se mikrosekundama (25).

Eksperimentima na majmunima *Pudenz* i *Schelden* su 1946. godine, otkrivajući kretanja mozga poslije dejstva sile, dokazali da mozak prilikom traume glave biva podvrgnut složenim, valovitim, povratnim pokretima koji su naročito izraženi na pokretljivim dijelovima mozga, tj. njegovim perifernim dijelovima, dok u isto vrijeme fiksirani dijelovi mozga (moždano stablo) ostaju nepokretni i traumatiziraju se ovim savijanjem.

*Sellier* i *Unterharnscheidt* 1963 i 1965 (31) svojim eksperimentalnim radovima uz pomoć precizne aparature, dokazali su, da kod dejstva tupe sile na mozak, osnovnu ulogu imaju dvije veličine: brzina i ubrzanje. Upotrebljavajući modele lubanja ispunjena tečnošću, mjerili su oscilografski, tlak na strani udara i na suprotnoj strani modela. Pokazali su da se razlika između tlaka na mjestu udara (dejstva sile) i na suprotnom polu pojavljuje samo kao funkcija ubrzanja ili usporenja koje djeluje na model. Oni posebno naglašavaju da

mehaničko dejstvo na mozak proizvodi prije svega, negativni tlak. Pomenutim radovima oni su izdiferencirali slijedeća tri tipa kraniocerebralne ozljede:

a) difuzna translacijska trauma uzbranje (akceleracijsko-deceleracijska trauma), slobodno pokretna glava udara u veliku masu ili velika masa udara u slobodno pokretnu glavu pri čemu glava dobija ubrzanje. Na taj način se stvaraju uslovi za kretanje mozga prema mjestu udara, dok se unutar lubanjske duplje, na suprotnom polu od mjesta udara javlja negativni tlak. U ovom slučaju na mjestu dejstva sile (udarca) je moguća impresija, kompresija, penetracija i nerkoza, a na suprotnim polu, zbog dejstva negativnog tlaka, rasprskavanje kapilara, krvnih žilica i oštećenja tkiva mozga.

b) Impresijska (lokalna) trauma, javlja se pri udaru, na fiksiranu ili ne fiksiranu glavu, malog predmeta, koji najčešće posjeduje veliku kinetičku energiju. To na mjestu udara u lubanju, ugiba (utiskuje) kosti glave, pa se na tom mjestu znatno povisi tlak. Po prestanku dejstva ovakve cile ugnuti (utisnuti) dio lubanje se vraća u prvobitno stanje, pa je i u ovom slučaju, na taj način, na mjestu udara moguća tranzitorna pojava negativnog tlaka. Pri ovakvom dejstvu sile na mjestu udara se, dakle, javljaju oštećenja mozga ne samo kao posljedica povišenog tlaka, nego i kao posljedica sekundarnog javljanja negativnog tlaka (Gooss, 1978).

c) kompresijska trauma je trauma koja nastaje prolaskom projektila kroz lubanju, pri čemu intrakranijalni tlak može dostići 20—40 atmosfera (24). Radovi ove dvojice autora i njihova proučavanja fizikalnih procesa koji se događaju u lubanjskoj duplji u toku djelovanja traume na glavi, dokazuju da je patogeneza kraniocerebralnih ozljeda ponajprije fizikalni problem. Patomorfološka slika kraniocerebralne ozljede isključivo zavisi od fizikalnih procesa koji nastaju u lubanjskoj duplji i koji su specifični za svaki mehanizam traume.

Kada bi lubanja bila pravilno geometrijsko tijelo (kugla) onda bi najveći dio pitanja u vezi sa nastankom kraniocerebralne ozljede bio riješen radovima *Sellier-a i Unterharnscheidt-a* (31). Patomorfološki verificirani fenomeni kontuzije i laceracije moždanog tkiva, hemoragija, i nerkoze, javljaju se samo onda kada jačina sile, koja se prenosi na mozak, prelazi izvjestan limit potreban da dovede do ovakvih promjena (10, 11, 20). Na taj način, veličina i raspored primarnih lezija moždanog tkiva kod traume glave i mozga zavisiće od jačine sile koja djeluje na glavu i mozak.

Lubanja ima nepravilan, dijelom sferičan oblik. Postoje razlike u debljini i elasticitetu njenih kostiju, nepravilnosti njenog dna (prednja, srednja i zadnja lubanjska jama), neravnine njene unutrašnje površine. Šupljina lubanje podijeljena je u tri međusobno povezana odjeljka falksom i tentoriumom. Mozak koji ispunjava lubanjsku duplju, povezan je preko dure za švod lobanje arahnoidalnim granulacijama i mostovnim venama, za dno lubanje hipofizom, moždanim deblom i velikim krvnim sudovima. Glava i mozak su ekscentrično fiksirani za vratnu kičmu. Svi ovi elementi imaju veoma veliku važnost u mehanizmu nastanka kraniocerebralne ozljede.

Ni jedan od suvremenih istraživača kraniocerebralne ozljede ne zanemaruje važnost gore nabrojanih faktora u nastanku ozljede glave i mozga, ali svi bez razlike, najveću važnost pridaju uslovima pod kojima se odigrala trauma glave. Izvanredne zasluge za otkrivanje ovih zakonitosti imaju Denny-



-Brown (1941), Gross (1958), Lindenberg i Freytag (1960), Sellier i Underharnscheidt (1963) i drugi.

## Osnovne klasifikacije postavke kraniocerebralnih ozljeda

Klasifikacija kraniocerebralnih ozljeda još uvijek je predmet širokih diskusija među različitim istraživačima i školama. Uvodno, treba naglasiti da potpune i sveobuhvatne klasifikacije kraniocerebralnih ozljeda još uvijek nemamo. Najčešće su: patoanatomska, klinička, po mehanizmu nastanka (7, 8, 17, 21, 22, 26, 27, 28, 29, 30).

Prema kliničkim kriterijumima razlikuju se dvije temeljne skupine akutnih kraniocerebralnih ozljeda: otvorene i zatvorene.

U otvorene kraniocerebralne ozljede ubrajaju se sve one kod kojih je došlo do prekida kontinuiteta mekog oglavka ili sluznica lubanjskih sinusa.

»Otvorene« kraniocerebralne ozljede dijele se dalje, prema tome da li je dura povrijeđena ili ne, na penetrantne i nepenetrantne. Penetrantne bi bile takve kraniocerebralne ozljede kod kojih je prekinut kontinuitet dure mater. Otvorene nepenetrantne ozljede bi imale očuvanu duru i primarnom obradom rane mekog oglavka postale bi zatvorene kraniocerebralne ozljede (28). Zatvorene kraniocerebralne ozljede bi po ovoj klasifikaciji imale očuvan kontinuitet mekog oglavka i pomenutih sluznica (13, 21, 22, 27, 28, 30).

Već iz ovog kratkog izlaganja pomenute klasifikacije, koja je još uvijek u veoma širokoj kliničkoj upotrebi, vidljive su njene mnoge slabe strane. Najvažniji kriterij ove klasifikacije je, po našoj ocjeni, mogućnost prodora infekcije izazvana u subduralni prostor. Nije nam namjera odricati ovoj klasifikaciji njenu praktičnost i upotrebljivost, posebno za kliničara, ali neophodno je primijetiti da ona ne govori o težini kraniocerebralne ozljede i veoma malo o suštinskom događaju u moždanom tkivu. Dalja podjela zatvorene kraniocerebralne ozljede također izaziva mnoga neslaganja i rasprave.

Klasična podjela, kojoj je začetnik *Petit* (1774) na komociju, kontuziju i kompresiju mozga (*commotio, contusio et compressio cerebri*) sve češće je podvrgavana kritici. Nakupljanjem novih činjenica o patomorfologiji, patofiziologiji i klinici traumatiziranog mozga, postalo je veoma teško, često i nemoguće, u okviru ove, *Petitove* klasifikacije smjestiti veoma raznolike oblike zatvorene traume glave i mozga. Zadnjih decenija, se stoga razlikuju a) komociono-kontuzioni sindrom koji obuhvata i komociju i kontuziju mozga i moždanog debla b) kompresivni sindrom koji obuhvata sve akutne i kronične forme intrakranijalnih traumatskih hematoma i akutni traumatski edem mozga. Neki autori predlažu dopunu ove posljednje podjele tzv. »hipotenzivnim sindromom mozga« (24). Postavlja se pitanje izdvajanja ovog sindroma kao samostalne forme zatvorene ozljede glave, jer se po svemu sudeći, analogno komociono-kontuzionom sindromu i ovaj »hipotenzivni sindrom« može javljati samo sa komocijom ili kontuzijom mozga. Postoje opravdani prigovori podjele komocije mozga na tri stupnja (lakši, srednji i teški), koji navode da bi ovakva podjela mogla biti zamka za maskiranje »lakših kontuzija mozga«. Najzad, kontuziono-komocioni sindrom, kao ozljeda koja uz kratkotrajan poremećaj moždanih funkcija (kako se to opisuje kod komocije mozga) sadrži u sebi još

i elemente anatomskog oštećenja moždanog tkiva (lokalizovanog ili difuznog), također se podvrgava kritici, i predlaže da se izbací iz upotrebe, jer objedinjava dva kvalitativno različita sindroma (24). U praksi, međutim, teško je prihvatiti da uz kontuziju nema i istovremeno komocije mozga.

Pod »zatvorenom kranio-cerebralnom ozljedom« se u novije vrijeme podrazumijeva takva ozljeda glave i mozga kod koje je dura mater ostala intaktna, pa su tako ostali nepromijenjeni intraduralni odnosi mozga, a mozak ostao sačuvan od neposrednih vanjskih uticaja, prema tome, uključujući i slučajeve sa otvorenom-nepenetrantnom ozljedom glave i mozga po pomenutoj klasifikaciji.

### Akceleracijsko-deceleracijska trauma glave i mozga

U Parizu je 1766 godine Kraljevska hirurška akademija ponudila nagradu »za postavljanje teorije protivudara u povredama glave i posljedicama koje mogu iz toga nastati« (20). Od tada su ove lezije postale predmetom veoma velikog broja eksperimentalnih istraživanja, izučavanja na humanom materijalu i teoretskih studija.

*Denny-Brown i Russel* (4), a zatim i mnogi kasniji istraživači (*Lindenberg, Gross, Grčević i drugi*) su na eksperimentalnim modelima i humanom materijalu otkrili važnost i učvrstili pojam »akceleracijsko-deceleracijske traume glave«.

Slijedeći rezultate njihovih istraživanja trauma glave se prije svega dijeli na dvije velike grupe:

a) grupa u kojoj glava miruje: ona je nepokretna, fiksiran objekt u momentu kada se traumatizira.

b) grupa u kojoj je glava u trenutku traumatiziranja slobodno pokretna ili se ona sama kreće, a traumatizirajući faktor miruje.

Svaka od ove dvije grupe ima i niz mogućih podgrupa, ali svakoj ovoj grupi »pripada« određeni tip traume.

Sušтина traumatiziranja u prvoj grupi je da se oštećenje mozga događa na samom mjestu (udara) dejstva sile, pod njenim direktnim djelovanjem. Ovdje se ne uključuju drugi, sekundarni, mehanizmi koji bi širili dejstvo sile na druge dijelove mozga udaljene od mjesta djelovanja traumatizirajuće sile. Tako nastaje impresija lubanje na samom mjestu udara, a kao posljedica ovog nastaje kompresija mozga u dijelu koji se nalazi ispod mjesta udara, što može izazvati kontuziju moždanog tkiva na tom mjestu. Ako je sila djelovanja veoma jaka, a masa traumatizirajuće sile mala (projektil) nastati će penetrirajuća rana koštanog oklopa i moždane supstance.

Druga grupa, koja je mnogo češća od prve, ima više podgrupa. Suščina traumatiziranja u ovoj grupi je u tome, da usljed mobilnosti glave u koju udara pokretna traumatizirajuća sila, ili usljed udara pokretne glave u traumatizirajući faktor koji miruje ili kombinacijom ove dvije osnovne situacije, dolazi osim »lokalnog« traumatizirajućeg djelovanja na mjestu sudara glava — traumatizirajući objekt, do uključivanja sekundarnih fizikalnih mehanizama i stvaranja tzv. »kavitacionog efekta« unutar lubanjske duplje što dovodi do povreda mozga na mjestima udaljenim od mjesta djelovanja sile. Sekun-

darni fizikalni mehanizmi među kojima je veoma važan pomenuti kavitacioni efekt izazvan akceleracijsko-deceleracijskim pomjeranjima mozga, dovode, dakle do ozljeda moždanog tkiva udaljenih mjesta djelovanja traumatizirajuće sile.

Mehanizam nastanka »primarnih« i »sekundarnih« lezija moždanog tkiva (coup i contre-coup) i pored velikog broja dosadašnjih istraživanja, predmet je daljnjih studija i o njemu još uvijek postoje izvjesna neslaganja. Ipak, svi se autori slažu da nema contre-coup lezija moždanog tkiva kod kranio-cerebralnih ozljeda nastalih djelovanjem sile na fiksiranu (nepomičnu) glavu (1, 2, 3, 4, 5, 6, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 20, 23, 26, 31), navodeći da je osnovni razlog odsustvo kretanja mozga (akceleracije mozga) unutar lubanjske duplje. Kako su to pokazali eksperimenti Selliera i Underharnscheidt-a i istraživanja i analize Lindenberga i drugih autora, osnovni uslov za nastupanje udaljenih lezija moždanog tkiva, tj. povrede tipa »contre-coup« je da je glava mobilna ili u kretanju. Pri procjeni nastanka ovakvih oštećenja moždanog tkiva neophodno je uzeti u obzir ranije pomenute osobenosti lubanje i ovojnice, način fiksacije mozga u lubanji, a posebno i fizikalna svojstva i njegovih šupljina. Mozak je polutečna masa sastavljena od sistema centralnih šupljina ispunjenih tečnošću i dvije fizikalno različite vrste tkiva, različite čvrstoće: bijele i sive mase (18). Nepobitno je dokazano da veoma veliku važnost ima smjer djelovanja sile na pokretnu glavu ili glavu u kretanju, jer od toga zavisi dalji prenos energije na moždano tkivo, kao i koje će sile više djelovati: translacijske ili rotacijske (1, 2, 4, 9, 12, 15, 17, 19, 20, 23, 26, 31). Dejstvo sile na slobodno pokretnu glavu uzrokuje dvije glavne forme traumatiziranja mozga: — linearnom translacijom akceleracije mozga ako osovina dejstva sile ide središnjom (anteroposteriornom) osovinom lubanje i — rotacijskom akceleracijom kada sila dejstvuje tangencijalno. U najvećem broju slučajeva ova dva načina transmisije sile i traumatiziranja moždanog tkiva djeluju istovremeno, pa su patomorfološke, a time i kliničke posljedice takvog dejstva jako raznolike (1, 2, 10, 11, 16, 20, 24, 26, 31). Osnovni mehanizam nastanka »coup-contre-coup« lezija mozga sastoji se u sljedećem: djelovanjem traumatizirajuće sile na pokretnu glavu ili glavu u pokretu, na mjestu dejstva će se u momentu traume formirati utisnuće lubanje koje će biti većeg ili manjeg obima (stepena) u zavisnosti od jačine sile i njene veličine. Istovremeno, glava kao cjelina bit će potisnuta dejstvom sile u istom smjeru u kojem sila djeluje. Ovo će dovesti do toga da mozak, u lubanjskoj šupljini, za djelić sekunde, nastavi kretanje prema sili, što zajedno sa lokalnim utisnućem lubanje prema unutra dovodi do smirujućeg efekta i sabijanja mozga na mjestu dejstva sile. Jednovremeno se sa ovim događajem, usljed pomjeranja mozga prema sili, a lubanje kao cjeline u pravcu u kojem sila djeluje, javiće se negativni tlak na polu koji je suprotan od dejstva sile. U mozgu će nastati oštećenja na oba pomenuta pola. Oštećenje na mjestu dejstva sile naziva se »coup«, a lezija nastala na suprotnom polu »contre-coup« lezija mozga. Glava koja trpi silu potresa se u cijelosti (10, 11). Prenošenje dejstva sile, obimom lubanje, njenom šupljinom i sadržajem vrši se linerano tzv. »lineranom translacijom sile« u odnosu na mjesto i pravac udara sile. Usljed toga se na suprotnom polu od dejstva sila pojavi, kako je naprijed opisano, najprije polje negativnog tlaka unutar kojeg dolazi do rastezanja moždanog tkiva. Ovo rastezanje kortiko — subkortikalnih struktura mozga dovodi do prskanja celularnih elemenata mozga i njihovih veza i pojava sitnih »šupljinica«.

U tkivu mozga također dolazi do istezanja najsitnijih krvnih sudova i kapilara i njihovih prskanja uz ekstravazaciju tečnosti i uobličjenih krvnih elemenata. Ozljede nastale na ovakav način na suprotnom polu od mjesta udara nazvane su »contre-coup« lezije. Mnogi autori (Gurdijan, Lindenberg, Grčević i drugi) smatraju da se ovoj sili negativnog tlaka pridružuje i sila naknadnog pozitivnog tlaka pomjeranjem mozga prema suprotnom polu (od mjesta udara) i udarom u lubanju na tom mjestu. Neslaganja još uvijek postoje o tome koji je od ova dva momenta važniji u nastanku contre — coup ozljede, ali je nesumnjivo da oba učestvuju u njenom stvaranju.

Lindenberg postavlja oštru razliku između veličine i opsega coup-contre-coup lezija kod udarca u nepokretnu, ali pokretljivu glavu i kod dejstva sile na glavu u kretanju (pad). On tvrdi da su u drugom slučaju obimnije »contre-coup« ozljede zbog toga, što kod glave u kretanju, mozak nešto zaostaje iza lubanje, pomjerajući se prema nazad, pa se na taj način na onoj strani koja je u pravcu kretanja glave i koja će doći u direktan konflikt sa silom, nakuplja cerebrospinalna tečnost formirajući tako jedan amortizirajući likvorski jastuk koji u trenutku dejstva sile (sudara) značajno ublaži sabijanje mozga i direktno dejstvo sudara mozak-lubanja. Na kontralateralnoj strani od dejstva sile u likvorski jastuk je tanji nego normalno, pa je ta strana mnogo izložena dejstvu snage »contre-coup«.

Ovim promjenama, nastalim gore opisanim prenosom sile »linearnom translacijom«, kod svake povrede mobilne glave pridružuju se i veoma izražene, ali mnogo manje proučene sile tzv. »rotacijske akceleracije«. Ove sile rotacijske akceleracije nastaju, usljed akscentrične fiksacije glave u atlantookcipitalnom zglobu. Udarac na mobilnu glavu ovoj uvijek daje rotacijsku akceleraciju oko dvije osovine: jedne koja je okomita i prolazi kroz atlantookcipitalni zglob i druge koja prolazi kroz ravan koronarne suture. Dejstvom ove rotacijske akceleracije nastaju slični fizikalni mehanizmi unutar lubanje kao i kod linearne translacijske akceleracije mozga, ali su mjesta lezija moždanog tkiva manje određena i jako zavise od mnogih faktora. Dejstvo rotacijske akceleracije sumira se sa dejstvom linearne akceleracije na mjestu »contre-coup« lezija, ali uzrokuje i druge povrede na mjestima svog maksimalnog djelovanja. Ova vrsta akceleracije mozga je uzrok često »neočekivanih« ozljeda na bazi mozga: klizanjem mozga ili udarom o neravnine poda lubanje, a također i na mjestima gdje mozak dolazi u koliziju sa rubovima durálnih pregrada lubanje. Falks i tentorium mogu, dakle, biti važan sudjelstvujući faktor u nastajanju ozljeda, ali ih mogu i ublažiti jer predstavljaju elastične pregrade koje su nesumnjivo u stanju amortizirati dio i linearne i rotacijske akceleracijske sile. Neophodno je također računati da snaga sile može preći granicu elasticiteta kosti, pri čemu nastaju frakture lubanje koje mogu biti uzrokom posebnih oštećenja i na konveksitetu i na bazi mozga (11, 20, 25).

Zaključno se mora napomenuti da je svaki od pomenutih faktora nastalan. Svaka pojedinačna trauma glave je proizvod kombinacije dejstva svih pomenutih faktora, ona je rezultat njegovog agonističkog ili antagonističkog djelovanja. Dokazano je međutim, da postoje određeni tipovi ozljeda moždanog tkiva kod djelovanja traumatizirajućih sila sličnog karaktera, smjera i uslova (Lindenberg, Grčević), što je još uvijek predmet širokog interesovanja i istraživanja.

## Unutrašnja cerebralna trauma

Istraživanju tipičnih distribucija lezija moždanog tkiva kod određenog tipa traume posvećena je zadnjih decenija velika pažnja. Većina ovih proučavanja posvećena su međutim, obliku i rasporedu površnih-kortikosubkortikalnih ozljeda, moždane mase. Tek u posljednje vrijeme distribuciji lezija dubljih moždanih struktura poklanja se dužna pažnja. Posebne zasluge na ovom području imaju radovi *Lindenberga i Grčevića* (20, 9).

Ozljede dubokih moždanih struktura, mehanizam njihovog nastanka, njihova patomorfološka raspodjela u mozgu, kao i klinička slika posebno su interesantne pa ćemo ih nešto detaljnije opisati.

*Grčević i Jakob* su 1965. godine prvi puta ustanovili pojam »unutrašnje cerebralne traume« a njegovu definitivnu patomorfološku raspodjelu postavio je *Grčević* svojim radovima 1976. i 1977. godine. Još ranije, u slučajevima akceleracijsko-deceleracijske traume glave, zapazili su mnogi istraživači promjene u unutrašnjim centralnim dijelovima mozga. Ovi nalazi uglavnom su analizirani kao sporedni jer je njihov značaj potiskivala zagonetka nastanka i makroskopski obim lezija tipa »coup-contre-coup«. Zadnjih decenija, međutim, sazrelo je saznanje o velikoj važnosti ovakvih povreda moždanog tkiva najprije zbog njihove lokalizacije i učestalosti. *Grčević* je pod pojmom unutrašnje cerebralne traume definisao patomorfološki uzorak centroaksijalnog oštećenja mozga koji se konstantno pojavljuje kod zatvorene traume glave akceleracijsko-deceleracijskog tipa, a u svim slučajevima u kojima je (udarac) sila ubrzanja djelovala u anteroposteriornom ili posteroanteriornom smjeru (9, 10, 11). Za bolje razumijevanje biomehaničkih procesa u mozgu, kod akceleracijsko-deceleracijske kraniocerebralne ozljede *Grčević* uvodi pojam »totalne traume mozga« (11), mozak pri traumi tipa ubrzanja zadobije »totalnu ataku« u kojoj su zahvaćene sve njegove strukture počev od polulopti, preko centralnih partija sa ventrikularnim sistemom do stabla i produžene moždine. Kao što »totalna trauma mozga« nastaje kod dejstva akceleracijsko-deceleracijske sile u fronto, odnosno okcipito aksijalnom smjeru, tako će ona nastati i, pri dejstvu sile u laterolateralnom smjeru ali uzorak lezija u tom slučaju ne možemo nazvati »unutrašnjom cerebralnom traumom«.

Upravo u sklopu ove »totalne traume« nastaju funkcionalne i patoanatomske ozljede centralnih partija koje su zbog svoje konstantnosti, raspodjele i važnosti struktura koje zahvaćaju, od najvećeg značaja.

Nastanak povreda tipa unutrašnje cerebralne traume objašnjava se tzv. centralnim kavitacionim efektom: u trenutku djelovanja sile na slobodno pokretljivu glavu ili glavu u kretanju, kada ta sila djeluje u anteroposteriornom smjeru lubanja, čiji je oblik ovoidan, deformiše se i »spljoštava« pri čemu se anteroposteriorni dijametar skraćuje a laterolateralni izdužava. Mozak je prisiljen da prati promjenu oblika i dijametara lubanje. U središtu mozga, duž njegove centralne osovine postavljene u anteroposteriornom smjeru, stvara se zona negativnog pritiska (centralni kavitacioni efekt). Upravo u tom svom dijelu, kako je poznato, mozak ima razvijen sistem šupljina koji čine oba lateralna i treći ventrikl ispunjeni likvorom. Također, su tu takve moždane strukture kao što je korpus kalozum, forniks, tela horioidea, tenija fornixis, septum pelucidum i paraventrikularno postavljeni talamus i bazalna ganglija.

Pomenute sile negativnog tlaka, dovode do deformacije ventrikularnog sistema, laterolateralnog razvlačenja korpus kalozuma i strukture koje su za njega vezane. Zbog negativnog tlaka, prema već ranije opisanom mehanizmu, dolazi do patomorfološki vidljivih promjena na dijelovima mozga u tom području. Nastaje tako prekid sitnih krvnih žilica i kapilara, ektravazacija krvi, nekroza tkiva, pucanje tkiva i sl. Ove promjene se ne dešavaju samo na »veznim elementima« između dvije hemisfere mozga, nego i na zidovima ventrikularnog sistema stvarajući tako tipičan uzorak lezije koji je Grčević, unutar pojma unutrašnje cerebralne traume nazvao »periventrikularni kompleks« (18).

Neosporno je da se moderni neurohirurg danas sve češće suočava sa situacijom kada bolesniku, za njegov spas, nije potrebna dekompresijska tehnika (operacija i odstranjenje hematoma, kontuzija i sl.), nego prije svega duboko razumijevanje biomehanike lezija moždane substance. Očito je da ovo mora biti prvi korak u shvatanju posttraumatske bolesti mozga.

Ako je svaka akceleracijsko-deceleracijska trauma mozga u fizikalnom smislu »totalna trauma mozga«, jer mozak doživljava »totalnu ataku«, ako je opet, akceleracijsko-deceleracijska trauma zastupljena u oko 99% slučajeva traume glave i mozga, ako takva trauma uvijek u sebi uključuje i translacijsko i rotacijsko djelovanje sila, što je sve nepobitno dokazano radovima niza istraživača, onda, slijedeći ovu koncepciju moramo očekivati da svaka akceleracijsko-deceleracijska povreda glave i mozga, kod koje sila djeluje u centro-aksijalnom smjeru, a prelazi određeni limit, osim drugih, mora imati i elemente »unutrašnje cerebralne traume«.

Obzirom na fiziološku i patofiziološku važnost područja na kojem je raspoređen tipičan uzorak »unutrašnje cerebralne traume« neizbježne su određene kliničke manifestacije kao posljedica ovih patomorfoloških promjena pa sve više kliničara posvećuje svoje interesovanje i istraživanja ovom aspektu zatvorene kraniocerebralne ozljede.

## SUMMARY

### BIOMECHANICS OF CLOSED CRANIOCEREBRAL INJURY

(Historical survey and current approach)

Nedim Hadžikarić

In order to manage any craniocerebral injury it is necessary for a doctor of any speciality, starting from general practitioner up to neurologist and neurosurgeon, to have a thorough knowledge of biomechanics of occurrence of such injuries. It is unquestionable that craniocerebral injuries are basically injuries of the nervous tissue, not of the scalp and head skeleton.

A historical review of how craniocerebral injury occurs, from Hippocrates up to now, is presented in this paper. In last few decades various investigators have discovered on experimental models, animals and human material a number of regularities in occurrence and distribution of cerebral injuries in craniocerebral trauma.

Essential discoveries of mechanism of occurrence of corticosubcortical »coup-contre-coup« brain lesions are here considered.

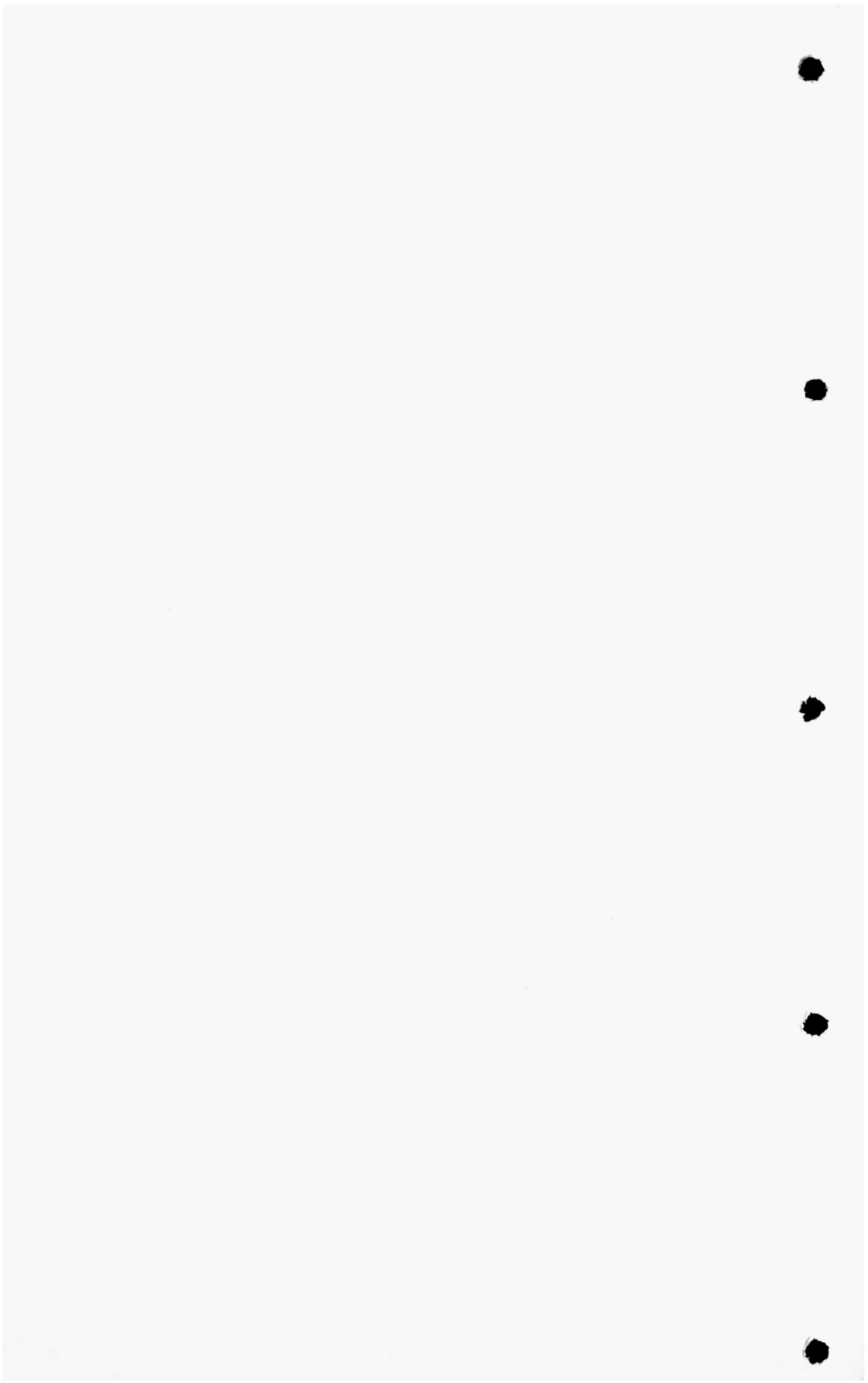
Significant improvement in exploration of the mechanism of occurrence and distribution of central brain structure lesions that are in accelerating — decelerating trauma at centroaxial force action classified as »internal cerebral trauma« (11) is summarised in this paper.

### LITERATURA

1. Adams J. H.: The neuropathology of head injuries. Hdbk. Clin. Neurol. Vinken and Druyn, North-Holland Publ. Co. Amsterdam, Vol. 23, p 35—36, 1975.
2. Arhangelskij V. V.: Patogenez i patologoanatomičeska karakteristika čerepno-mozgovoj travmi. U: Rukovodstvo po hirurgii, tom IV, ch II, medgiz, Moskva, p 17—46, 1963.
3. Courville C. B.: Coup-contrecoup mechanism of craniocerebral injuries. Arch. Surg. 45: 19—43, 1942.
4. Denny-Brown D., Russel W. R.: Experimental cerebral concussion. Brain 64: 93—164, 1941.
5. Čemalović-Boko Z.: Inicijalna lokalizacija traume glave i kasni posttraumatski cerebralni simptomi. Zbornik V Kongresa neurologov in psihijatrov Jugoslavije, Portorož, p 14—17, 1976.
6. Čeramilac A.: Patologija mehaničkih povreda, Medicinska knjiga, Beograd—Zagreb, 1973.
7. Ercegovac N.: (Trauma glave i mozga — poglavlje 3) U: Hirurgija centralnog nervnog sistema. Ed. Kostić S.: Medicinska knjiga, Beograd—Zagreb, p. 465—503, 1976.
8. Glavan I.: Živčane bolesti, Medicinska knjiga, Beograd—Zagreb, 1963.
9. Grčević N.: Korelativna anatomija i mehanizam nastanka oštećenja kod »unutrašnje cerebralne traume«, Zbornik V Kongresa neurologov in psihiatrov, Jugoslavije, Portorož, p. 27—30, 1976.
10. Grčević N.: Predavanje za slušaoce postdiplomskog studija iz neurologije, Zagreb, 1976.
11. Grčević N.: Unutrašnja cerebralna trauma, Disertacija, 1977.
12. Gurdjian: E. S.: Cerebral contusiones. Reevaluation of the mechanism of their developoment J. of Trauma, 16: 35—52, 1976.
13. Irger I. M.: Neurokirurgija, Medicina, Moskva, 1971.
14. Jovin M. Biro M.: Tranzitorni psihički poremećaji u boksera. Zbornik V Kongresa neurologov in psihijatrov, Jugoslavije, Portorož, p. 22—26, 1976.
15. Kušej M.: Primarne in sekundarne okvare moždanskega debla pri kranio cerebralnih poškodbah, Zbornik predavanja III Kongresa neurokirurgov Jugoslavije, Ljubljana, p. 175—177, 1970.
16. Lindenberg R.: The mechanism of cerebral contusions. Arch. Path. 69: 440—469, 1960.
17. Lindgren S. O.: Acute severe head injuries. Acta Chir. Scand. 254: 1—49, 1960.
18. Lingren S. O.; Rinder L.: Decompression in percussion concussion: effects on »concusive response« in rabbits. J. Trauma 7: 493—499, 1967.
19. Lindgren S. O.: Experimental studies of mechanical effects in head injuries. Acta. Chir. Scand. Suppl. 360, 1966.
20. Lindenberg R.: Trauma of menings, Vol. 2. Mc Grow-Hill, New York, p. 1705—1765, 1971.
21. Nagulčić I.: Akutne zatvorene povrede mozga. Neurologija, Lek Ljubljana, p. 239—249, 1969.

22. *Nagulić I.*: Neurohirurgija, Institut za stručno usavršavanje zdravstvenih radnika, Beograd, 1975.
23. *Ommaya A. K., Grubb R. L., Naumann R. A.*: Coup and contre-coup injuri: Observations on the mechanics of visible brain injuries in the rhesus monkey. *J. Neurosurg.* 35: 503—517, 1971.
24. *Raudam E. I., Tikk M. A., Mgagi M. A., Murashov E. V.*: Patogeneza i patofiziologija čerepno-mozgovoje travme. Rukovodstvo po nejtrotavmatologiji. Vol. I. Ch. II. p. 43—83, Medicina, Moskva, 1978.
25. *Romodanov A. P., Mihailovski V. S.*: Klinika, dijagnostika i lečenje zakrtoje čerepno-mozgovoje travme. Rukovodstvo po nejtrotavmatologiji. Vol. I. Ch. V., p. 253—263, Medicina, Moskva, 1978.
26. *Rowbothman G.-F.*: Acute injuries of the head, 4 th. Ed. Livingstone, Edinburgh, 1964.
27. *Samotokin B. A.*: Voprosi klasifikacii čerepno-mozgovoje travme. Rukovodstvo po nejtrotavmatologiji. Vo. I., Ch. III. p. 96—106, Medicina, Moskva, 1978.
28. *Stančić-Rokotov F., Jeličić I., Peruško E.*: Suvremeni stav u dijagnostici i lečenju akutnih kranicocerebralnih ozljeda. IX postdiplomski tečaj iz kirurgije, Medicinska naklada, Zagreb, p. 157—179, 1973.
29. *Tumskoj V. A.*: Klinika zakrtoje čerepno-mozgovoje travme. U: Rukovodstvo po hirurgiji. Tom. IV. Ch. IV, Medgiz, Moskva, p. 59—69, 1963.
30. *Ugrjumov V. M., Zotov U. V.*: Klinika, dijagnostika i lečenje tjaželoje zakrtoje čerepno-mozgovoje travme. Rukovodstvo po nejtrotavmatologiji, Vol. I. Ch. VII, p. 276—305. Medicina, Moskva, 1978.
31. *Unterharnscheidt F., Sellier K.*: Mechanics and pathomorphology of closed brain injuries. Head Injury. Conference Proceedings. Ed. Caveness, Walker, Lippincot. Philadelphia. p. 321—341, 1966.





## UTJECAJ 1,25-DIHIDROKSIHOLEKALCIFEROLA NA HISTOMORFOMETRIJSKE PARAMETRE INDUKCIJOM STVORENE KOŠTI U ŠTAKORA

LJERKA OSTOJIĆ, ZDENKO OSTOJIĆ, ZDENKA KARAGIĆ

**Pod djelovanjem 1,25-dihidroksiholekalciferola mezenhimalno tkivo urasta mnogo intenzivnije na krajevima ugrađenog cilindra.**

**Nakupine novostvorene kosti s povećanom količinom osteoprogenitornih ćelija i osteoblasta uočavaju se ranije kod cilindara u životinja tretiranih sa 1,25-dihidroksiholekalciferolom.**

**Centralni dijelovi demineraliziranog cilindra izrazitije su osificirani kod životinja kontrolne skupine.**

Djelovanje D vitamina na kost sastoji se u poticanju crijevnog prenosa kalcijevih jona, mobilizaciji kalcijevih jona iz kosti i povećanju koncentracije fosfora u krvnoj plazmi (1). Vitamin D hormon nalazi se u osteoblastima i hondroblastima, ali njegova distribucija još nije u potpunosti proučena.

Proteinski receptor za vitamin D hormon u kostima vrlo je sličan receptoru koji se nalazi u citosolu crijevnih vilusnih ćelija (5). Selektivnost koštanih receptora za metabolite vitamin D hormona ista je kao u vilusnim ćelijama crijeva, a isti je i mehanizam djelovanja.

Formiranje nove kosti indukcijom perivaskularnih ćelija ili djelovanjem ćelija s naslijeđenim osteogenetskim potencijalom i kombinacijom oba procesa proučavano je na transplantatima raznih vrsta tkiva (6). Nakon sedmogodišnjeg istraživanja implantata koštanog matriksa pripremljenog na različite načine i tretiranog različitim enzimima za odstranjivanje nekolagenskih proteina koštanog matriksa, došlo se do zaključka da je BMP (bone morphogenetic protein) tkivno specifičan nekolagenski protein, odgovoran za indukciju nove kosti.

Dekalcinirani koštani matriks ima izrazitu sposobnost indukcije nove kosti na mjestima izvan skeleta (7). Matriksom inducirana nova kost veoma je pogodan laboratorijski model za istraživanje rane osteogeneze.

Cilj ovoga rada je da se odredi vremenski slijed pojave različitih vrsta tkiva u intramuskularnih implantata pod djelovanjem 1,25-dihidroksiholekalciferola.

## Materijal i metode

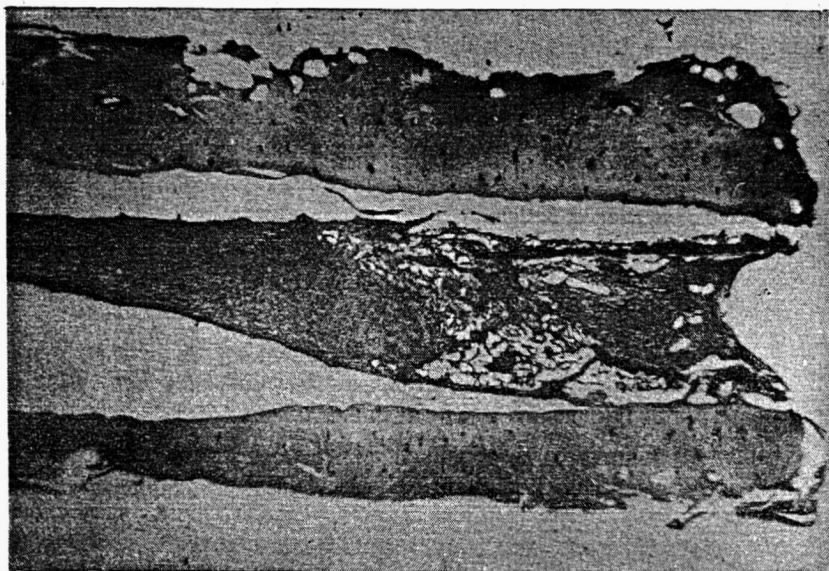
Aktivni koštani implantati pripremljeni su od 50 tibija i 50 femura štakora soja Fisher, mužjaka, prosječne tjelesne težine 215 grama, starih 4 do 5 mjeseci. Kosti su očišćene od mekog tkiva, odvojeni su središnji dijelovi dijafiza u dužini od 1,0 centimetar, a uzorci su nakon toga demineralizirani u otopini natrijeva citrata, 90% mravlje kiseline i destilirane vode (1:1:2). Za primaoce odabrano je 40 mužjaka soja Fisher dobi od 4 do 5 mjeseci, prosječne tjelesne težine 215 grama. U prednje trbušne mišiće svake životinje ugrađena su dva cilindra demineraliziranog koštanog matriksa. To vrijeme implantacije označeno je kao nulti dan eksperimenta. Životinje su podijeljene u dvije grupe i tretirane na slijedeći način:

- a) kontrolna grupa (n = 15): samo propan-1,2-diol, i. p. 1 ml,
- b) pokusna grupa (n = 25):  $10^{-8}$  g 1,25-dihidroksihoлекаlциферола, i. p.

Od petog do tridesetog dana eksperimenta žrtvovana je svakodnevno po jedna životinja iz pokusne grupe, a svaki drugi dan iz kontrolne grupe. Žrtvovanje je provedeno pomoću predozirane eterske anestezije. Implantati su vađeni i demineralizirani. Demineralizirani preparati fiksirani su i dehidrirani na uobičajen način, a potom ukalupljeni u metakrilat. Rezovi debljine 10 mikrona načinjeni su pomoću Jung K mikrotoma i bojeni su metodom prema Goldner-u i osteohromnim bojenjem prema Villanuevi. Histološke pretrage pripremljenih preparata vršene su pomoću Mikroskopa Leitz Dialux 20.

## Rezultati istraživanja

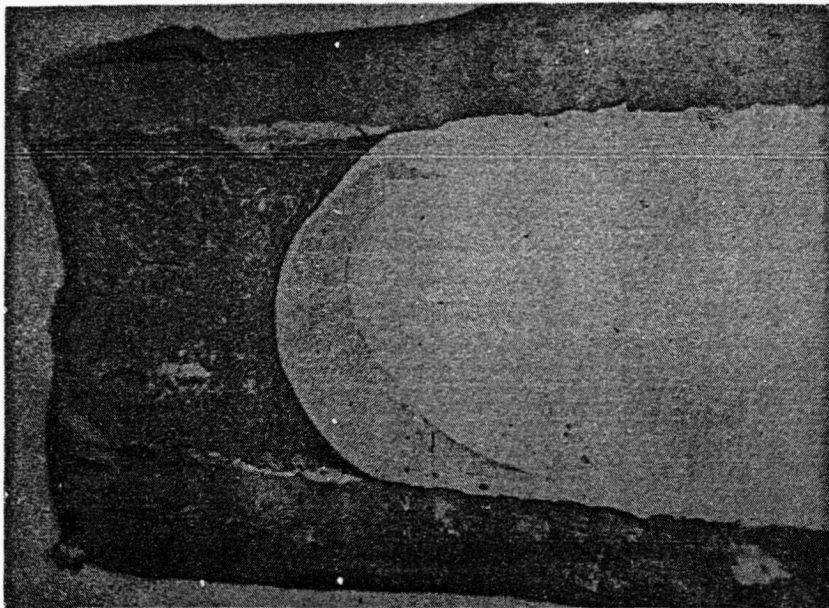
Treći dan nakon implantacije demineraliziranog koštanog cilindra, meko tkivo urasta u postojeće šupljine matriksa, kao što su stari vaskularni kanali i defekti nastali u pripremi uzoraka. Mezenhimalno tkivo u cilindrima kon-



Urasli mezenhim u starom medularnom kanalu

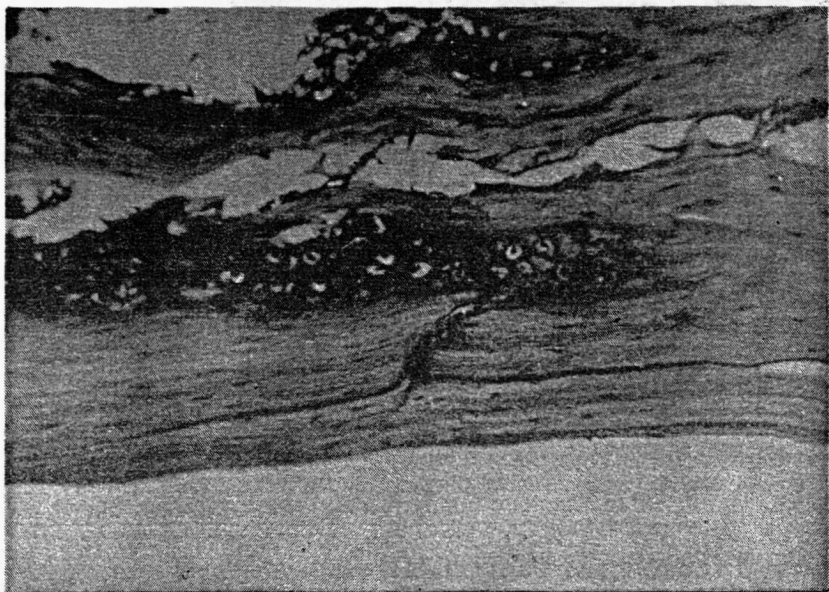
trolne skupine životinja raspoređeno je čitavom dužinom starog medularnog kanala.

Mezenhimalno tkivo u životinja tretiranih sa 1,25-dihidroksiholekalciferolom prisutno je samo na krajevima ugrađenog cilindra.



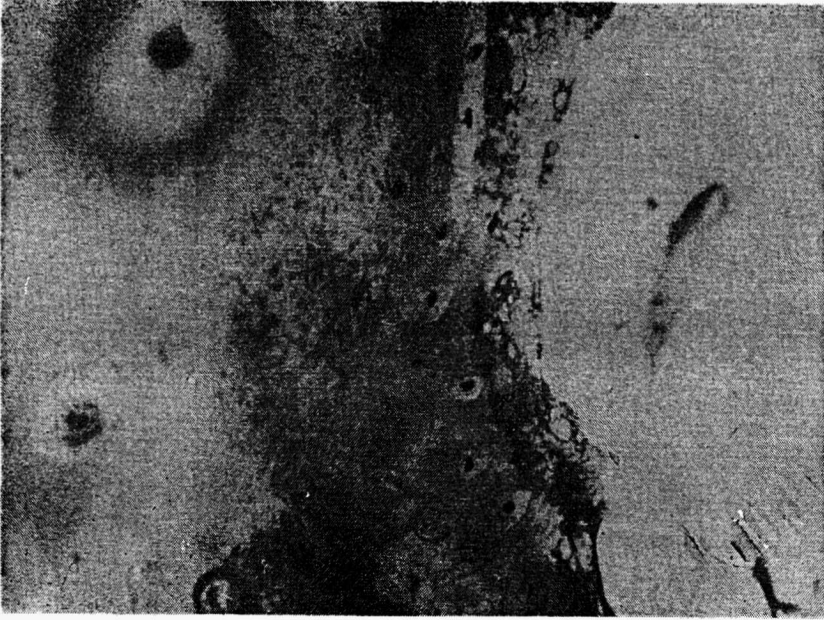
*Urastanje mezenhimalnog tkiva sa krajeva cilindra u medularni kanal*

Sedmog dana nakon implantacije uočavaju se nakupine hrskavičnih ćelija u šupljinama starog matriksa i između ćelija mezenhima.



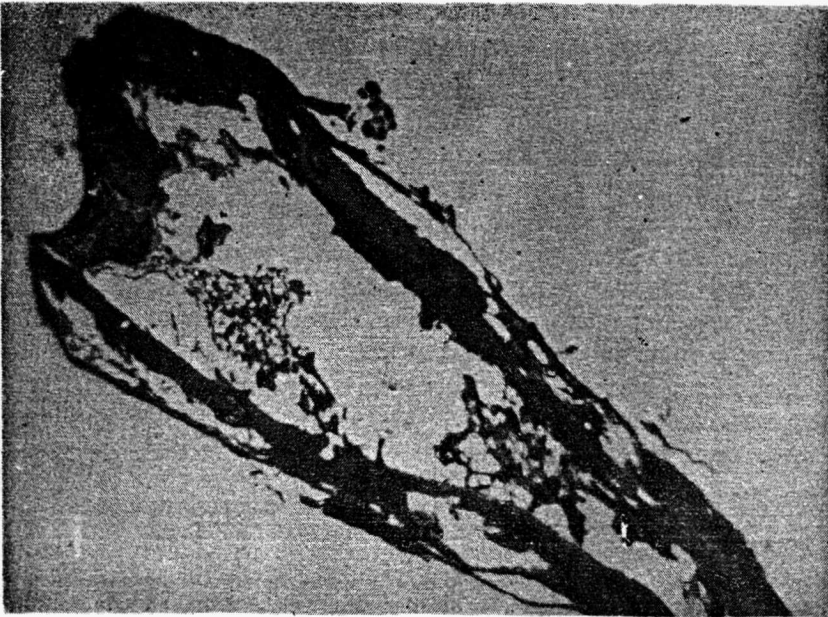
*Nakupine hrskavičnih ćelija u šupljinama starog matriksa*

Vrlo brzo nakon pojave hondroblasta hrskavični matriks počinje osificirati i vide se nakupine mladih osteocita.



*Mladi osteociti smješteni uz rub medularnog kanala*

Uporodo sa osifikacijom odvija se i proces rezorpcije u svim dijelovima starog matriksa.



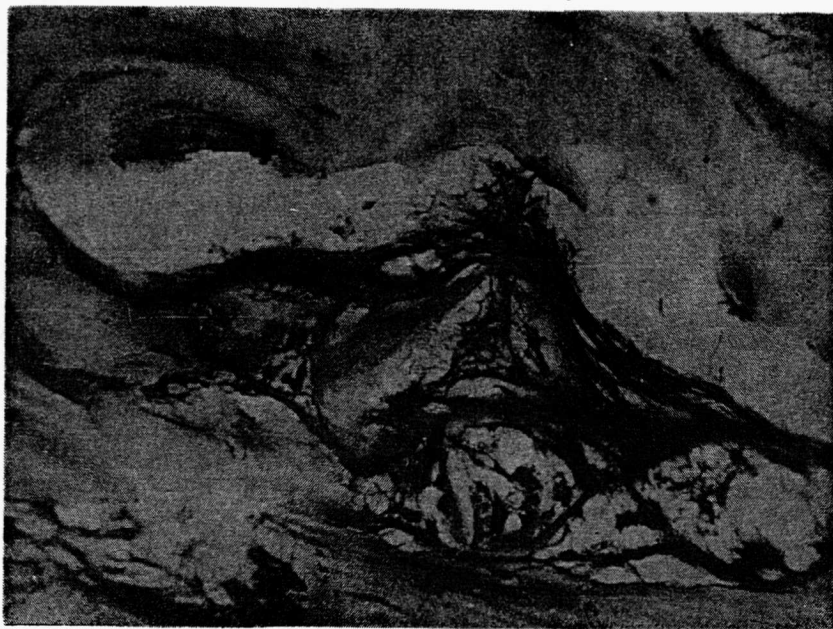
*Izražen proces rezorpcije u starom matriksu*

nu  
svo  
tom  
vita  
mul  
tinj  
pin  
kos  
sila  
na

1

grow

Krajnji rezultat rane osteogeneze su trajektorije novostvorene kosti.



*Trajektorije novostvorene kosti*

## Diskusija

Istraživanja djelovanja hormona D vitamina na ektopičnu kost induciranu demineraliziranim matriksom, uz potpuno pridržavanje farmakokinetičkih svojstava metabolita, pokazala su da 1,25-dihidroksiholekalciferol ima inhibični utjecaj na količinu stvorenog mezenhimalnog tkiva (4). Ovaj metabolit vitamina D može selektivno poticati aktivnost osteoblasta ne povećavajući simultanu koštanu resorpciju (2). Ukupna količina novostvorene kosti u životinja tretiranih metabolitom vitamina D nešto je manja nego u kontrolne skupine i raspoređena je samo na krajevima cilindra (3). Model stvaranja nove kosti izvan skeleta omogućuje proučavanje stvaranja kosti bez uobičajenih sila koje djeluju na skeletnu kost i daje mogućnost ocjene utjecaja tih sila na konačno oblikovanje kosti (8).

## SUMMARY

### 1,25-DIHYDROXYCHOLECALCIFEROL EFFECT ON INDUCTION FORMED BONE HISTOMORPHOMETRIC PARAMETERS IN RAT

Ljerka Ostojić, Zdenko Ostojić i Zdenka Karagić

Under the effect of 1,25-dihydroxycholecalciferol the mesenchymal tissue in-growth was more intense at the end of built-in cylinder.

Newly composed bone formations with enlarged quantity of osteoprogenitory cells and osteoblasts were earlier recognisable in cylinders of animals treated with 1.25-dihydroxycholecalciferol.

Ossification was more distinct in central parts of demineralised cylinder in animals from the control group.

#### LITERATURA

1. Gray D. H., Speak K. S.: The control of bone induction in soft tissues. Clin. Orthop., 143:245, 1979.
2. Irwing J. T., Le Bolt S. A., Schneider E. L.: Ectopic bone formation and aging. Clin. Orthop., 154:429, 1981.
3. Ostojić Lj.: Demineralizirani koštani matriks inducira oblikovanje nove kosti u intramuskularnih implantata. Folia anatomica Iugoslavica, vol. 14/1, 77-85, 1984.
4. Sampath T. K., Reddi A. H.: Dissociative extraction and reconstitution of extracellular matrix components involved in local bone differentiation. Proc. Natl. Acad. USA, 78:7599, 1981.
5. Simmons D. J., Whiteside L. A., Whiteson S. W.: Biorhythmic profiles in the rat skeleton. Metab. Bone Dis. Rel. Res. 2:49, 1979.
6. Syftsted G. T., Urist M. R.: Growth hormone dependant matrix-induced heterotopic bone formation. Proc. Soc. Exper. Biol. Med., 163:226, 1980.
7. Urist M. R.: Bone formation by autoinduction. Science, 150:893, 1965.
8. Urist M. R., Mikulski A., Lietze A.: Solubilised and insolubilised bone morphogenetic protein (BMP). Proc. Natl. Acad. USA, 76:1928, 1979.

## OVISNOST POJAVE DIJABETIČNE RETINOPATIJE

MUSTAFA SEFIĆ, ALEKSANDAR PIŠTELJIĆ, ALIJA RAMLJAK  
i SELMAN MARTINOVIĆ

Iz našeg ispitivanja je vidljivo da postoji određena korelacija između pojave dijabetične retinopatije i dužine trajanja šećerne bolesti, kao i visine nivoa šećera u krvi, ali kod toga sigurno igraju važnu ulogu i drugi faktori. To znači da je etiopatogeneza retinopatije multifaktorijalna. Nadalje smo ustanovili da u više od polovine naših bolesnika (72%) postoji oštećena oštrina vida zbog promjena na krvnim žilama retine uzrokovanim dijabetesom, te 13% slučajeva povišenog intraokularnog tlaka.

Najveći problem šećerne bolesti je dijabetična retinopatija budući da ona obično uništava funkciju vida. Nerijetko bolesnik doživljava krajnje razarajuće stadije koji mogu dovesti do socijalne ili apsolutne sljepoće.

Naša želja je bila da ustanovimo u kojoj se životnoj dobi dijabetična retinopatija češće javlja, kod kojeg spola, zatim, da li na njenu pojavu imaju utjecaja dužina trajanja osnovne bolesti i visina nivoa šećera u krvi. Također smo ispitivali kakvo je stanje funkcije vida, stepen promjena na krvnim žilama retine, te koliko je bolesnika imalo povišen intraokularni pritisak.

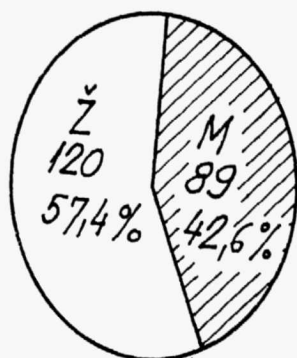
### Materijal i metode

U ispitivanje smo uključili 209 bolesnika i bolesnica koji su bolovali od šećerne bolesti i za posljedicu imali promjene na fundusu oka. U svakog bolesnika smo registrovali spol, dob, dužinu trajanja dijabetesa, visinu glukoze u krvi, krvni pritisak, holesterin, i lipoproteine u krvi, te izvršili detaljan oftalmološki pregled koji je uključivao vidnu oštrinu, pregled prednjeg segmenta na biomikroskopu, pregled zadnjeg segmenta i mjerenje oftalmotonusa aplanacionim tonometrom po Goldmann-u. Laboratorijske analize smo vršili uobičajenim rutinskim metodama.

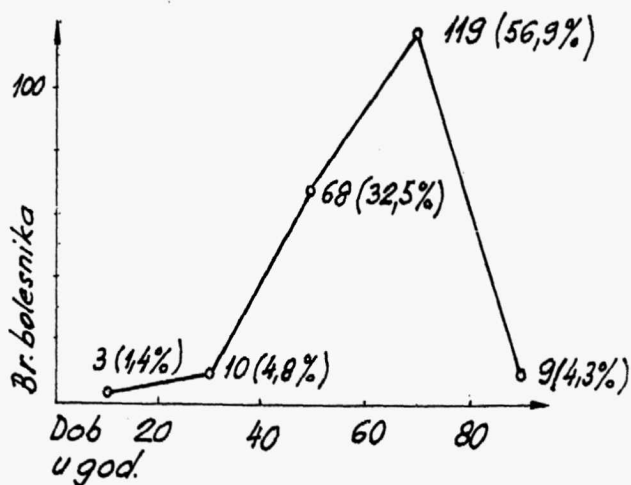
### Rezultati

Na grafikonu br. 1 smo prikazali broj bolesnika u odnosu na spol, a na grafikonu br. 2 ovisnost učestalosti dijabetične retinopatije u odnosu na dob.



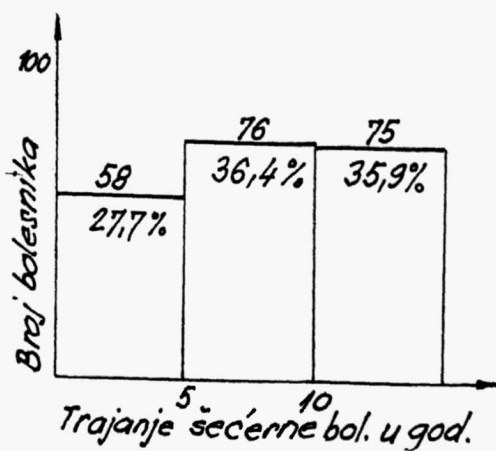


Grafikon 1

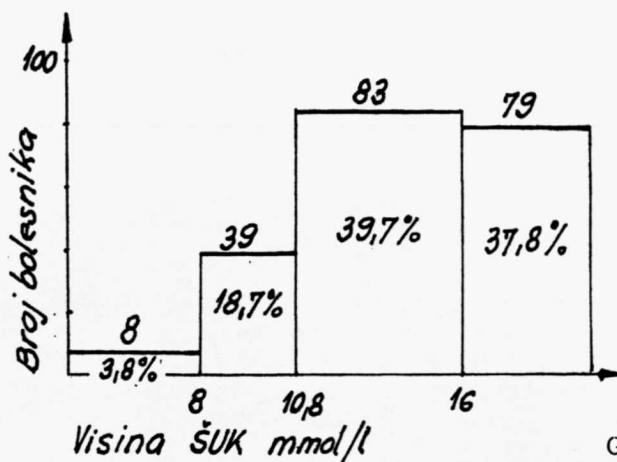


Grafikon 2

Grafikon br. 3. prikazuje pojavu dijabetične retinopatije u odnosu na trajanje šećerne bolesti, a grafikon br 4 njenu eventualnu povezanost s visinom nivoa šećera u krvi.

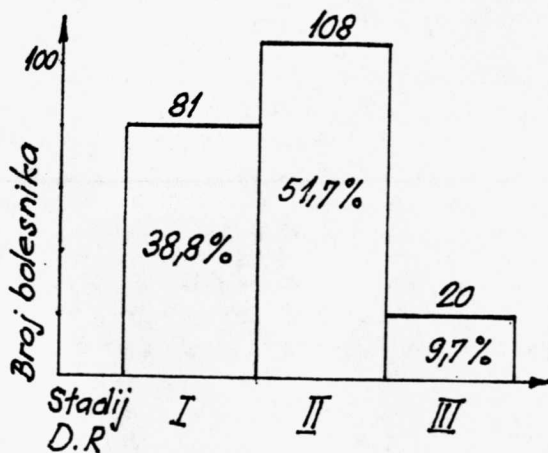


Grafikon 3

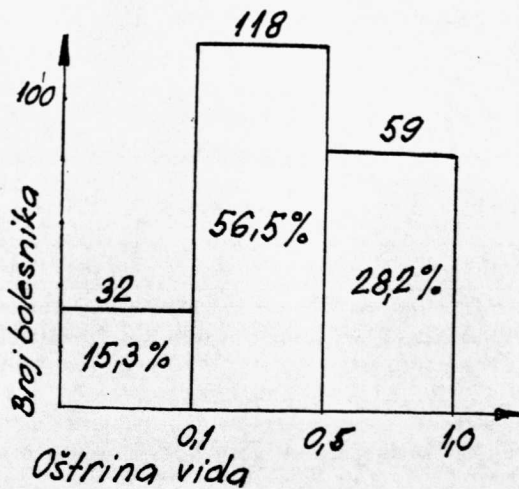


Grafikon 4

Grafikon br. 5 odnosi se na vrstu-stadij promjena na krvnim žilama reține naših bolesnika, a grafikon br. 6 na stanje oštine vida.



Grafikon 5



Grafikon 6

Vršeći ispitivanja na bolesnicima, među ostalim promjenama našli smo povišen intraokularni tlak iznad 3,5 kPa u 27 (13%) bolesnika, zatim hiperholesterinemiju u 39 (18%), lipoproteinemiju u 32 (15%), povišen krvni pritisak u 68 (33%) te dijabetičnu kataraktu u 24 (11%) naših bolesnika.

## Diskusija

Ispitivali smo pojavu najteže vaskularne komplikacije šećerne bolesti — dijabetičnu retinopatiju. Iz naših rezultata vidi se da je pojava dijabetične retinopatije češća u starijoj životnoj dobi kod ženskog spola, s tim da se preko 80% takvih bolesnika regrutuje između 40 i 80 godina života. Prije te životne dobi retinopatija je rjeđa pojava. To, uostalom, odgovara i učestalosti dijabetesa uopšte (8, 17).

Što se tiče dužine trajanja šećerne bolesti i pojave retinopatije dobili smo rezultate koji ukazuju da je retinopatija učestalija ako osnovna bolest traje duže od pet godina. Za očekivati je da će se angiopatija, ne samo na retini nego uopšte u organizmu, češće i jače razvijati ako šećerna bolest duže traje. Tako postoje mišljenja da je retinopatija direktno vezana za dužinu trajanja samog dijabetesa (9). Čupak (3) smatra ako dijabetes traje manje od 10 godina, da se retinopatija pojavljuje u 5—10% oboljelih; nakon 10 do 15 godina javlja se prosječno u 50% dijabetičara, a poslije 15 godina trajanja osnovne bolesti povećava se na oko 80%. Iako i naši rezultati govore u prilog ovom mišljenju, nismo sigurni da *a priori* bez određene rezerve možemo prihvatiti ovo shvatanje, jer, kako objasniti pojavu retinopatije u mlađih dijabetičara koja se pojavila već nakon nekoliko godina postojanja bolesti. S druge strane, imamo bolesnike sa šećernom bolesti koja traje godinama, a nemaju promjena na retini. Prema tome, trajanje šećerne bolesti ima sigurno utjecaja na pojavu retinopatije, ali sigurno je da u njenom nastajanju i drugi faktori igraju određenu ulogu.

Iz grafikona br. 3 vidi se da se dijabetična retinopatija rjeđe pojavljuje kada je nivo šećera u krvi ispod 8 mmol/l, iako većina autora (5, 11, 16, 18) ne smatraju da je visina nivoa šećera u krvi bitan faktor u nastanku retinopatije. Objasnjenje za naše rezultate nismo mogli naći, iako smo u ranijem ispitivanju primijetili ovisnost pojave retinopatije o visini glukoze u krvi (12).

Ako obratimo pažnju na stepen promjena na krvnim žilama retine naših bolesnika, vidjećemo da se u velikoj većini radilo o I i II stepenu promjena bez znakova proliferacije. Ovi naši nalazi govore ne u prilog činjenici da proliferativnih promjena danas ima relativno manje, već da ih ima manje u našem materijalu zbog toga što, vjerovatno, znatan broj teških bolesnika nije bio obuhvaćen našim ispitivanjem (nepokretnost bolesnika, rjeđe kontrole i dr.).

Dijabetična retinopatija sve više potiskuje glaukom, traumu, uveitis i kongenitalna stanja s vrhova statistika o uzrocima sljepoće i time dobiva ne samo medicinsko već i socijalno značenje (10, 13). Slijepih osoba zbog retinopatije imali smo 4 (2%), a sa vidnom oštrinom ispod 0,1 32 (15%). Sorsby (14) nalazi da je uzrok sljepoće dijabetična retinopatija u 7%. Stanić (15) u 10%, a Drinčić (4) u 5% slijepih lica. U SAD 1930. godine dijabetes je bio uzrok sljepoće u svega 1% slučajeva, dok je u 1960. godini uzrokovao 15%

novootkrivenih sljepoća (19). To se objašnjava činjenicom da, prije nego je otkriven insulin 1922. godine, dijabetičari nisu dovoljno dugo živjeli da bi se razvila retinopatija i sljepoća.

Jedan od najvećih problema dijabetesa je glaukom, koji se sve češće sreće u oftalmološkim ambulantama i uz dijabetičnu retinopatiju predstavlja najčešći uzrok sljepoće, posebno u razvijenim zemljama (1, 6, 7, 13). Povišeni intraokularni tlak iznad 3,5 kPa smo našli u 27 (13%), što se uglavnom slaže sa podacima drugih (2, 15). Naime, poznato je da se u dijabetičara češće javlja povišeni intraokularni pritisak nego u zdravih osoba, kao i to da među bolesnicima koji boluju od glaukoma ima više dijabetičara nego u zdravoj populaciji.

Promjene u lensu u smislu katarakte imalo je 11% (24) naših bolesnika što predstavlja znatno češću pojavu nego u običnoj populaciji. To je, svakako, bilo u vezi za osnovnom bolesti koja pogoduje pojavi zamućenja lensa.

## SUMMARY

### DIABETIC RETINOPATHY DEPENDENCE

Mustafa Sefić, Aleksandar Pišteljić, Alija Ramljak i Selman Martinović

From our investigation it is evident that there is a certain correlation between the incidence of diabetic retinopathy and duration of diabetes as well as blood sugar level, although, undoubtedly, other factors also play an important role. It means that etiopathogenesis of retinopathy is multifactorial. We have also discovered in over half our patients (72%), visual acuity deterioration due to changes on retinal blood vessels caused by diabetes so as 13% of cases with increased intraocular pressure.

## LITERATURA

1. *Barrie T.*: Current options in management: proliferative diabetic eye disease. *Trans Ophthalm. Soc. U. K.* 103, 125—132, 1983.
2. *Coarjts B.*: Glaucoma in the diabetes. *Int. Ophthalm. Clinics.* 3, 627—635, 1963.
3. *Čupak K.*: Diabetes i oko. *Diabetes i oko, SNL, Zagreb,* 1,7—18, 1981.
4. *Drinčić V.*: Epidemiologija dijabetične retinopatije i njen udeo u nastanku slepila u SR Srbiji. *Savremeno u oftalmologiji (Bgd).* 1, 195—197, 1985.
5. *Džodžo-Kukoč R.*: Retinopathia diabetica. *Jug. Oft. Arh.* 1, 81—86, 1963.
6. *Ghafour I. M., Allan D., Foulds W. S.*: Common causes of blindness and visual handicap in the West of Scotland. *Br. J. Ophthalmol.* 63, 209—213, 1983.
7. *Kontić, Dj., Cvetković D., Hentova-Senčanić P., Dodić-Stepanović V.*: Neovaskularni glaukom kao komplikacija dijabetesa. *Savremeno u oftalmologiji (Bgd).* 1, 225—231, 1985.
8. *Mirilov M., Devečerski A., Filipović J., Kavarić M., Medveček M., Plaženski A., Skrabalo Z., Ukmata H.*: Epidemiology of diabetes mellitus in Yugoslavia. *Diabetologia Croatica. Supl.* 1, 7—15, 1978.

9. *Mooney A.*: Diabetic retinopathy — A chalange. *Br. J. Ophthalmol.* 47, 513—520, 1963.
10. *Mosier A., Piero E. D., Gheewala S. M.*: Anterior retinal cryotherapy in diabetic vitreous hemorrhage. *Am. J. Ophthalmol.* 100, 3, 440—444, 1985.
11. *Pišteljić A., Sefić M.*: Pojava dijabetične retinopatije s obzirom na visinu šećera u krvi i dužinu trajanja dijabetesa. *Dijabetes i oko, SNL, Zagreb*, 1, 175—180, 1981.
12. *Sefić M., Pišteljić A., Ramljak A.*: Occurrence and relevant factors of diabetic retinopathy. *SOE Proceedings (Helsinki)* 1, 303—304, 1985.
13. *Shorb R.*: Anaemia and diabetic retinopathy. *Am. J. Ophthalmol.* 100, 3, 434—436, 1985.
14. *Sorsby A.*: The incidence and causes of blindness in England and Wales. *Reports on Public Health and Medical Subjects*. No 14, HMSO, London, 1966.
15. *Stanić R.*: Ispitivanje odnosa dijabetesa i glaukoma. *Disertacija, Zagreb*, 1982.
16. *Stanković I., Dergenc S., Ljubojević V.*: Klinika i patogeneza dijabetične retinopatije. *Acta Ophthal. Iug.* 4, 400—406, 1970.
17. *Škrabalo Z.*: Komplikacije šećerne bolesti. *Diabetologia Croatica. (Supl. I)* 6, 143—151, 1977.
18. *Striga M.*: Vidna i sistemna prognoza dijabetične retinopatije. *Anali Klin. bol. »Dr M. Stojanović«* 37, 84—91, 1975.
19. *Winter F.*: Diabetic retinopathy. *JAMA* 174, 143—146, 1960.

## VELIČINA GLOMERULARNE FILTRACIJE U ODNOSU NA GODINE STAROSTI

RANKO ŠKRBIĆ, ILIJA ZUBOVIĆ

U ispitanika sa urednom renaknom funkcijom starosne dobi od 15—30 godina, GFR u prosjeku iznosi 120 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>. U sljedeće dvije decenije GFR opada za po 7 ml/min/deceniju u odnosu na prethodnu deceniju.

U šestoj i sedmoj deceniji veličina GFR opada u odnosu na prethodnu deceniju za po 14 ml/min/deceniju. Za osmu deceniju nemamo dovoljan broj ispitanika, ali nam postojeći rezultati govore da je veličina glomerularne filtracije za 7 ml/min manja nego u prethodnoj dobnoj skupini. U pacijenata koji imaju značajno povišenu vrijednost GFR, a pri tome ne postoje znaci lezije bubrega, treba ispitati hormonski status, prije svega hormon rasta i glukagon.

Veličina glomerularne filtracije — glomerular filtration rate (GFR) je značajan parametar u različitim renalnim i ekstrarenalnim oboljenjima. U svakodnevnom radu uzima se da normalna vrijednost, odnosno referentna vrijednost GFR, prema većini autora iznosi oko 125 ml/min Guyton (1) iznosi da je veličina glomerularne filtracije oko 125 ml/min. Prema Harperu (3) ta vrijednost je 120 ml/min. Frohlich (2) se još više ograđuje, te ističe da GFR iznosi od 100—140 ml/min./1,73 m<sup>2</sup>, te da se ta vrijednost održava do 40 godina starosti, a poslije toga se smanjuje za 1 ml/min./1,73 m<sup>2</sup>/godinu.

Cilj rada je da proučimo vrijednosti GFR u odraslih ispitanika u različitim godinama starosti u kojih anamnestički, laboratorijski i klinički nisu nađeni znaci renalne lezije, te da dobijene rezultate uporedimo za rezultatima ovih i ostalih autora.

### Materijal i metode

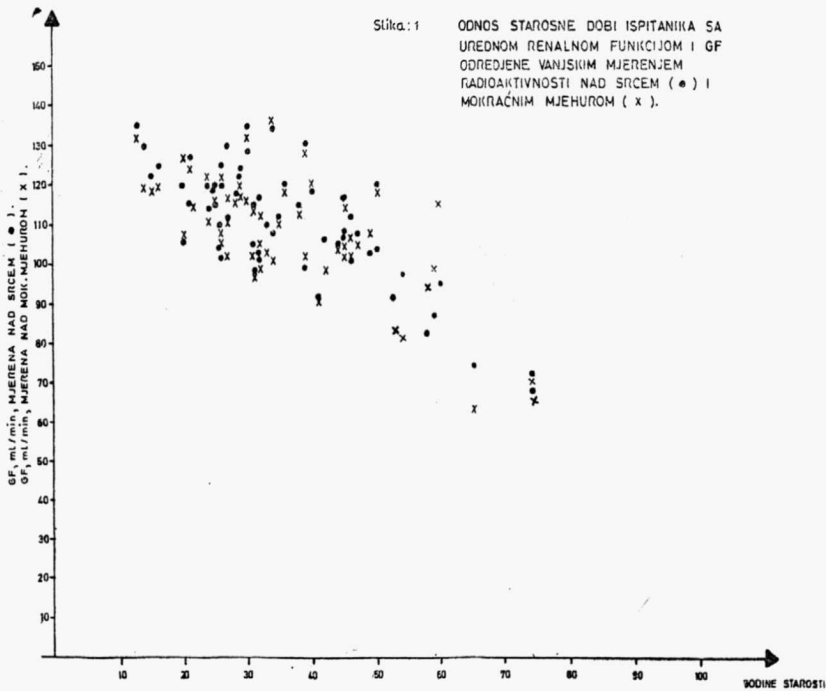
GFR smo odredili u osoba starosne dobi od 15—74 god. starosti. Broj ispitanika je 56, pri čemu su muškarci i žene zastupljeni u podjednakom omjeru. Kriterij izbora ispitanika je da anamnestički, laboratorijski i klinički nije bilo znakova renalne lezije. Pri tom smo se u izboru ispitanika rukovodili sljedećim parametrima: krvni pritisak, urea, šuk, urin, a po potrebi: scintigrafija, radioreografija, rendgenografija bubrega.

GFR smo odredili eksternim mjerenjem radioaktivnosti klirens supstance nad srcem i mokraćnim mjehurom metodom koja se primjenjuje u Zavodu za nuklearnu medicinu KBC-a u Banja Luci. Ovo je vlastita modifikacija metode koja se sastoji u istovremenom registrovanju iščezavanja klirens sup-

stance iz krvi nakon jednokratnog i. v. injiciranja test doze radionukleida EDTA-Cr<sup>51</sup>, mjerenjem radioaktivnosti nad srcem kao reprezentantom plazmatskog klirensa i nakupljanja klirens supstance u mokraćnom mjehuru, mjerenjem aktivnosti nad mokraćnim mjehurom. Određivanje GFR na ovaj način dobro korelira sa GFR određenom standardnom metodom, koja zahtijeva vađenje više uzoraka krvi (5).

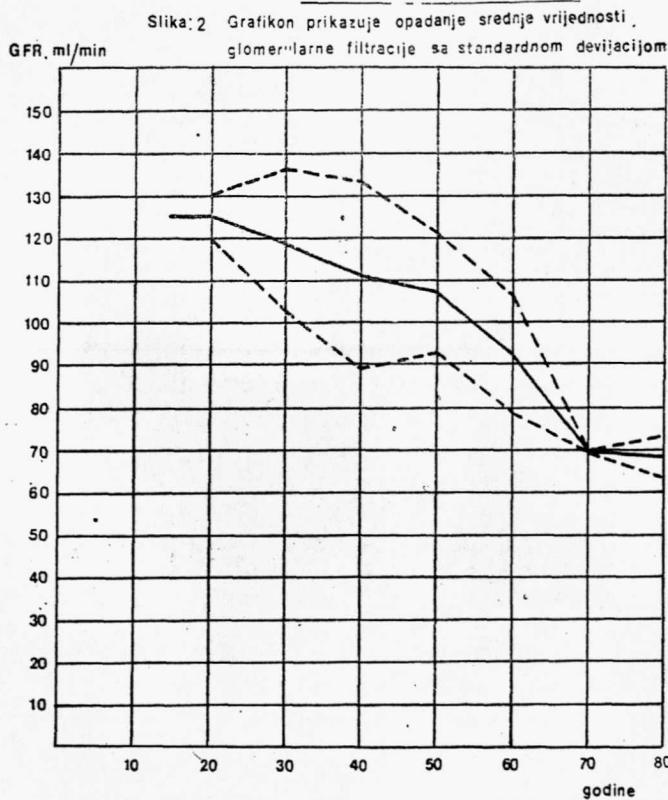
## Rezultati

U grupi ispitanika od 15—20 godina našli smo da srednja vrijednost GFR iznosi 125 ml/min. U grupi ispitanika od 20—30 godina srednja vrijednost GFR iznosi 118 ml/min, a od 30—40 godina GFR je 112 ml/min. U petoj deceniji srednja vrijednost GFR je 107 ml/min, a u šestoj deceniji ta vrijednost pada na 93 ml/min.



U sedmoj deceniji kao i u osmoj deceniji imamo značajniji pad vrijednosti GFR. Kod ispitanika starosne dobi od 60—70 godina imamo veličinu GFR od 69 ml/min, a od 70—80 godina, vrijednosti od 68 ml/min. Međutim, u starijim skupinama imali smo mali broj ispitanika te se ovi rezultati

moraju uzeti sa rezervom, ali i pored toga pad vrijednosti GFR i u ovim skupinama je očigledan. Dobijene vrijednosti izrazili smo i u procentima, te smo dobili slijedeće rezultate: U trećoj deceniji GFR opada za 5,6% u odnosu na veličinu GFR od 125 ml/min koliko ona iznosi u drugoj deceniji.



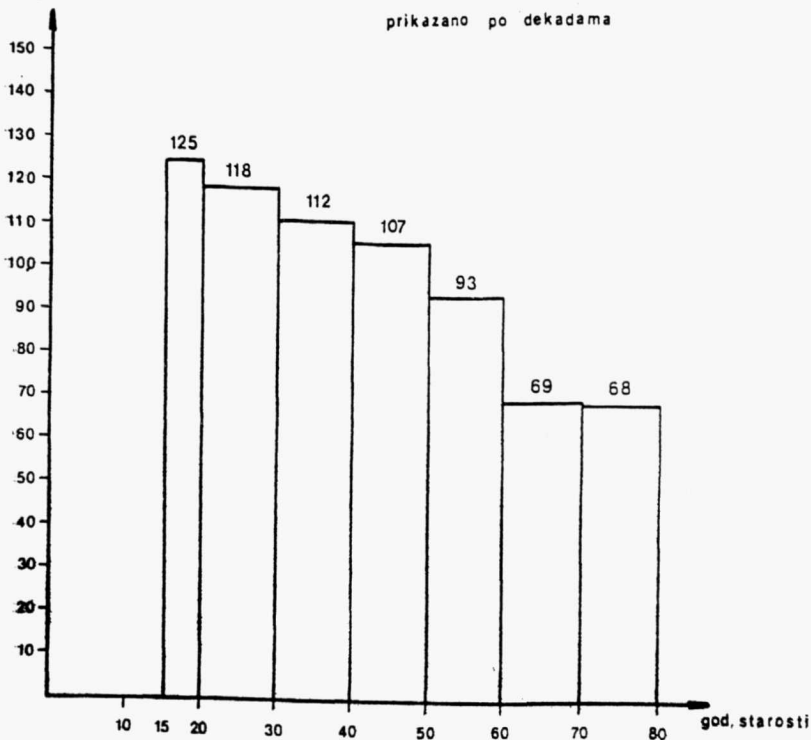
U četvrtoj deceniji GFR opada za 10,4%, u petoj deceniji za 14,4%, a u šestoj deceniji za 25,5% u odnosu na početnu vrijednost. Vrijednost GFR u sedmoj deceniji je za 44,8% manja od početne vrijednosti, a u osmoj deceniji za 45,5%. Prema tome opadanje vrijednosti glomerularne filtracije u svakoj deceniji sa starenjem je očigledno.



GFR, ml/min

Slika 3 Opadanje srednje vrijednosti GFR

prikazano po dekadama



### Diskusija

U naših pacijenata sa urednim renaknim statusom našli smo opadanje GFR sa starenjem. Naši rezultati se slažu sa rezultatima *Guytona* (1) da je veličina GFR 125 ml/min, međutim, u našem istraživanju samo skupina ispitanika od 15—20 godina ima ovu vrijednost od 125 ml/min. Već kod naredne skupine ispitanika od 20—30 godina bilježimo pad glomerularne filtracije na 118 ml/min, ili izraženo u procentima GFR opada za 5,6%, a u sljedećoj, odnosno četvrtoj dekadi na 112 ml/min ili za 10,4%. Izračunavanjem srednje vrijednosti GFR u periodu od 15—30 godine starosti dobijamo da veličina GFR iznosi 121 ml/min te iz praktičnih razloga možemo uzeti da se GFR do 30 godina znatnije ne mijenja i da iznosi 120 ml/min.

Ovi rezultati dobro koreliraju sa rezultatima *Harpera* (3) i *Frohlicha* (2).

Od 30 godina mi bilježimo pad GFR u prosjeku za 7 ml/min/deceniju, što znači da je u četvrtoj deceniji veličina GFR = 120—7, a u petoj deceniji GFR = 120—(2x7), odnosno 113—7. Ovi rezultati se donekle slažu sa rezultatima *Sampsona* (4), *Frohlicha* (2) koji ističe da veličina GFR od 40 godina opada za 1 ml/min/godinu.

Međutim, ovu formulu možemo primjeniti samo do 50 godina jer prema našim rezultatima GFR opada od 50—70 godina u prosjeku za 1,5—2 ml/min/godinu, poslije čega se ovaj pad znatno usporava ne prelazeći veličinu GFR od 65 ml/min, što se slaže sa rezultatima *Wardenera* (6) prema kome je GFR u 90-oj godini u odnosu na početnu vrijednost prepolovljena.

U toku ovih ispitivanja našli smo i dva ispitanika u kojih su vrijednosti GFR bile znatno povišene. Oba su bila starosne dobi između 55 i 60 godina, a vrijednosti glomerularne filtracije su bile veće od 155 ml/min. Ovako visoke vrijednosti GFR mogu biti u vezi sa latentnim dijabetesom. Sampson (4) je u ovih pacijenata našao povišene vrijednosti glukagona. Glomerularna filtracija je takođe povišena u pacijenata koji imaju akromegaliju.

## SUMMARY

### GLOMERULAR FILTRATION RATE AND AGING

Ranko Škrbić i Ilija Zubović

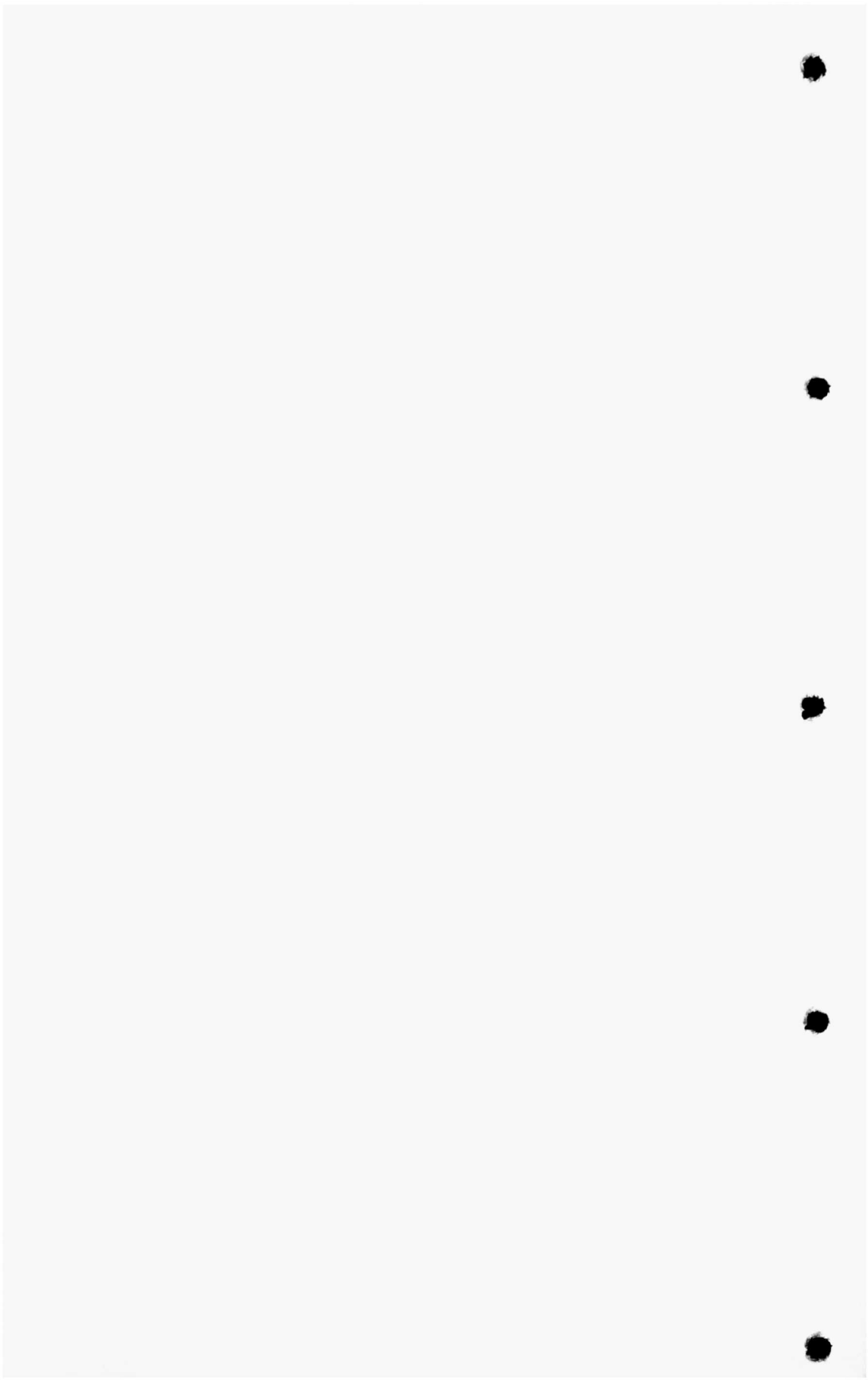
In tested subjects with normal renal function, aged 15–30 years, GFR was approximately 120 ml/min/1.73 m<sup>2</sup>. In the following two decades GFR decreased by 7 ml/min/decade compared to the preceding decade.

In the sixth and seventh decades GFR decreased by 14 ml/min/decade compared to the preceding decade. Although the number of investigated subjects in the eighth decade was insufficient it was evident from the results that glomerular filtration rate decreased by 7 ml/min compared to the preceding age group.

In patients with marked GFR elevation and no signs of renal lesions hormonal status should be tested, particularly growth hormone and glucagon.

## LITERATURA

1. Guyton A.: Medicinska fiziologija, Medicinska knjiga, Beograd—Zagreb, 446, 1981.
2. Frohlich E.: Patofiziologija, Institut za stručno usavršavanje i specijalizaciju zdravstvenih radnika Beograd, Beograd, 307—308, 1982.
3. Harper H.: Pregled fiziološke hemije, Savremena administracija, Beograd, 705, 1982.
4. Sampson W., Macleod M., Houston A.: The influence of age and plasma glucagon on renal clearances of DTPA-Tc-99 m, Urological Research, 8, 1—4, 1980.
5. Zubović I.: Istovremeno određivanje veličine glomerularne filtracije iz uzoraka plazme i eksternih mjerenja radioaktivnosti, Radiologica Iugoslavica, 18 (4), 331—334, 1984.
6. Wardener E.: The Kidney. An outline of normal and abnormal structure and functiona, fourth edition, Churchill Livingstons, Edinburgh and London, 27—102, 1973.



## NERAVNOTEŽNO VEZIVANJE I MJESTA ZA REKOMBINACIJE UNUTAR GLAVNOG KOMPLEKSA TKIVNE PODUDARNOSTI U MIŠA

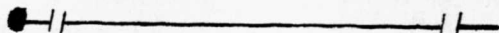
BUKARA MIRJANA

Tkivo presađeno u genetski različitog primaoca biva odbačeno imunološkim mehanizmima. Proces odbacivanja posredovan je antigenima tkivne podudarnosti koji su kontrolirani genima tkivne podudarnosti (12). Antigeni se dijele na jake i slabe prema intenzitetu imunološke reakcije koju izazivaju. Geni koji određuju jake antigene nalaze se zajedno u jednoj nakupini, u miša, na 17. kromosomu, a u čovjeka na šestom (6). Geni u toj nakupini zovu se glavnim kompleksom gena tkivne podudarnosti, u miša H-2, a u čovjeka HLA (8). Pokazalo se da antigeni određeni genima glavnog kompleksa tkivne podudarnosti nisu važni samo zato što izazivaju jak imunološki odgovor (što je najveća zapreka uspješnom presađivanju tkiva i organa), već su uključeni i u samu srž imunološkog prepoznavanja i sudjeluju u svim fazama imunološke reakcije (12).

Glavni kompleks gena tkivne podudarnosti u miša podijeljen je u šest područja (4) koja su označena slovima K, I, S, D, Q i T1a (slika 1). U tim područjima smještene su najmanje tri razreda gena koji se razlikuju u strukturi i funkciji i označavaju se kao:

- geni razreda I koji određuju antigene uključene u prepoznavanje ciljnih stanica u reakcijama stanične citotoksičnosti,
- geni razreda II određuju antigene uključene u međusobno prepoznavanje i komuniciranje limfatičnih stanica,
- geni razreda III koji određuju serumske bjelancevine i sastojke komplementa (5).

MIŠICI KROMOSOM 17

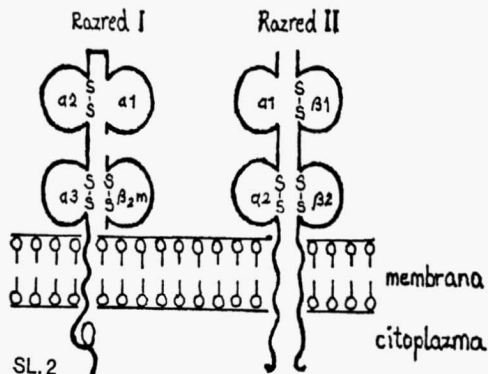


Lokusi	K	A <sub>β</sub> A <sub>α</sub> E <sub>β</sub> E <sub>α</sub>	(C <sub>1</sub> S <sub>1</sub> P <sub>1</sub> BF) (DL)			
Razred	I	II	III	III	II	I
Područja	K	I	S	D	Qa	T1a

SL. 1

U ovom radu predmet proučavanja su geni razreda II.

Molekule razreda II označene su kao Ia antigeni i određene su genima smještenim u I području kompleksa H-2 (5). Antigenske molekule razreda II, I-A i I-E sastavni su dijelovi stanične membrane (2) i građene su od dva

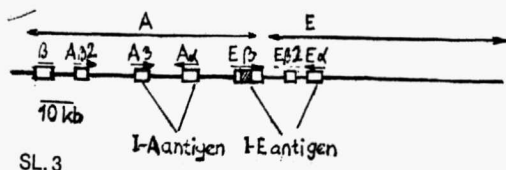


SL. 2

združena polipeptidna lanca  $\alpha$  i  $\beta$  (slika 2) koji sadrže četiri funkcionalne proteinske domene (11). Organizacija polipeptidnog lanca u domenama odgovara organizaciji eksona i introna u genu, svaka strukturna domena određena je posebnim eksonom (kodirajućim dijelom gena) (1). Oba gena za  $\alpha$  i  $\beta$  polipeptidni lanac imaju posebne eksone za vodeći peptid, transmembranski dio, citoplazmatski dio i eksone koji određuju spoljnje domene (1). Analizom genomske knjižnice visoko srođenog laboratorijskog soja BALB/c (15) pokazano je šest gena razreda II:  $A\beta$ ,  $A\alpha$ ,  $E\beta$  i  $E\alpha$  kao i još dva nedovoljno karakterizirana gena ili pseudogena  $A\beta_2$  i  $E\beta_2$  (16) (slika 3).

Glavno obilježje gena iz glavnog kompleksa tkivne podudarnosti je visok stupanj polimorfizma i heterozigotnosti na tim lokusima što ih odjeljuje od drugih lokusa u genomu (15). Polimorfizam lokusa razreda II bilo je moguće proučavati samo do određenih razmjera jer je njihova serološka analiza bila onemogućena zbog nedostatka odgovarajućih seruma. Razvoj tehnologije rekombinacijske DNA omogućio je dalja proučavanja. Cijepanje gena odgovarajućim enzimima (restriktivnim endonukleazama) pokazuje raspored mutiranih mjesta unutar odabranog dijela DNA.

Te mutacije proizvode alele na datom lokusu. Uspoređujući polomljene dijelove DNA određuje se stupanj alelske varijacije tj. polimorfizam alela, gdje su aleli definirani kombinacijom ulomaka DNA dobivenih upotrebom tri enzima za svaki gen razreda II kompleksa H-2 (3).



SL. 3

## Materijal i metode

Testirani su visoko srođeni laboratorijski i divlji sojevi miševa, ukupno 75 haplotipova, upotrebljavajući tehnologiju rekombinacijske DNA. Prvo je izolirana DNA iz bubrega miša visoke molekulske mase, probavljena s tri restrikcijske endonukleaze: Bst EII, Eco RI, Bam HI. Probavljeni dijelovi DNA bili su odijeljeni preparativnom elektroforezom, potom denaturirani i preneseni na nitrocelulozni papir metodom po Southernu (14). Nitrocelulozni filteri hibridizirani su sa radioaktivno obilježenom DNA-probom za gene razreda II ( $A\beta$ ,  $A\alpha$ ,  $E\beta$ ,  $E\alpha$ ), te oprani tri puta prije autoradiografije.

## Rezultati i diskusija

Analizom testiranih sojeva uočene su sasvim određene i uvijek iste kombinacije alela na lokusima  $A\beta$ ,  $A\alpha$  i  $E\beta$  u različitim H-2 haplotipovima, koje se tako nepromijenjene u cjelini naslijeđuju. Vrlo rijetko dolazi do cijepanja tog bloka. Ti lokusi razreda II H-2 kompleksa nalaze se u tzv. neravnotežnoj povezanosti.

Unutar 75 analiziranih sojeva bilo je moguće sačiniti devet skupina koje nose različite kombinacije alela na lokusima  $A\beta$ ,  $A\alpha$  i  $E\beta$  (tablica 1). Sojevi unutar jedne skupine ne razlikuju se na lokusima  $A\beta$ ,  $A\alpha$  i  $E\beta$ ; jedina razlika među njima unutar razreda II H-2 kompleksa može biti na lokusu  $E\alpha$ , koji varira više ili manje neovisno od tog bloka (tablica 1). Sojevi koji nose spomenute neravnotežno vezane lokuse su:

1. BNS 570, B10.BUA16, B10.BUA19, B10.BUA1, B10.LIB18, B10.KPA44
2. B10.STC77, B10.CHR51, B10.KEA5, B10.P, B10.CAA2
3. ISL1025, RTB987, CTC695
4. B10.DRB62, B10.WOA105, B10.SNA57, B10.KPA42, B10.KPA132
5. BNK26, B10.STA62, RTB985, B10.WR7, B10.WOA1
6. B10.KPB128, B10.GAA37
7. B10.STA39, B10.LIB55, B10.STA10, B10.STA12
8. B10.PL, B10.NZW
9. B10.MOL1, B10.SNA70, B10.CHA2 (tablica 1, uokvireni dijelovi u tablici).

Istu kombinaciju alela na lokusima  $A\beta$ ,  $A\alpha$  i  $E\beta$  (tablica 1) nose populacije iz različitih geografskih područja, što ukazuje na zajedničko porijeklo. Tako se u trećoj skupini nalaze tri soja porijeklom iz geografski udaljenih područja: iz Izraela (ISL1025), SR Njemačke (RTB987) i Škotske (CTC695) s identičnom kombinacijom alela (tablica 1) *abc*, *aac*, *aaa*, na lokusima  $A\beta$ ,  $A\alpha$  i  $E\beta$ . U petoj skupini sojevi porijeklom iz SAD (B10.STA62, B10.WR7, i B10.WOA1) i SR Njemačke, područje Rottenburga (RTB985), te područje Wendelsheima (BNK26) dijele istu kombinaciju alela na lokusima  $A\beta$ ,  $A\alpha$  i  $E\beta$ : *bbc*, *aac*, *aaa* (tablica 1).

Očuvanje određene kombinacije alela na lokusima razreda II govori u prilog postojanja tješnje veze tih lokusa. Podržavanje te kombinacije alela od strane selekcijskog tlaka vjerojatno predstavlja u prirodi prednost u preživljavanju, jer pruža mogućnost boljeg imunološkog odgovora.

Najučestalije mjesto unakrsnog spajanja unutar područja razreda II H-2 kompleksa nalazi se unutar E $\beta$  gena (15). Unakrsno spajanje veoma se rijetko dešava između A $\beta$  i A $\alpha$  ili pak između A $\alpha$  i E $\beta$  gena (7, 9, 13). Velika učestalost spajanja genetskog materijala unutar malog dijela DNA ukazuje na postojanje »vrućih tačaka«. Ta mjesta za rekombinaciju mogla bi postojati unutar E $\beta$  gena kao što je postavio Steinmetz (15) i između gena K i A $\beta$  kompleksa H-2 (10)

Analiza sačinjenih skupina 1, 2, 3, 5, 7 i 9 u kojima se nalaze sojevi koji nose neravnotežno vezane lokuse A $\beta$ , A $\alpha$  i E $\beta$  ukazuje na moguća mjesta rekombinacije. Svi sojevi nose samo po jedan alel na neravnotežno vezanim lokusima. Lokusi K i E $\alpha$  razlikuju se odnosno javljaju se u više alelskih oblika (tablica 1).

Prva skupina od šest sojeva nosi istu kombinaciju alela na neravnotežno vezanim lokusima A $\beta$ , A $\alpha$  i E $\beta$ : *aaa*, *aaa*, *aaa* (tablica 1). Lokus K tih sojeva javlja se u tri alelska oblika određena serološki: *w50*, *w16* i *d* (tablica 1). Lokus E $\alpha$  ima također tri alelska oblika u tim sojevima: *aaa*, *aba*, i *bba* (tablica 1).

U trećoj skupini nalaze se tri soja (ISL1025, RTB987, CTC695) sa identičnom kombinacijom alela na lokusima A $\beta$ , A $\alpha$  i E $\beta$ : *abc*, *aac*, *aaa* i posve različitim alelima na lokusima K i E $\alpha$ . Na lokusu K javljaju se tri alela: *w55*, *w76*, *w7*, određena serološki (tablica 1). Lokus E $\alpha$  ima također tri posve različita alela: *bba*, *aba*, i *baa* (tablica 1).

Veliki broj alela na lokusima K i E $\alpha$  ukazuje na mogućnost unakrsnog spajanja dijelova 17. kromosoma između lokusa K i A $\beta$ , te između lokusa E $\alpha$  i E $\beta$  kompleksa H-2, gdje bi lokusi K i E $\alpha$  potjecali iz genetskog materijala jednog roditelja, a neravnotežno vezani lokusi A $\beta$ , A $\alpha$  i E $\beta$  iz genetskog materijala drugog roditelja.

Tablica 1: Aleli gena razreda II glavnog kompleksa tkivne podudarnosti u miša

Soj	H-2 haplotip	K alel	A $\beta$ alel	A $\alpha$ alel	E $\beta$ alel	E $\alpha$ alel
BNS570	w50	w50	aaa	aaa	aaa	aaa
B10.BUA16	w22	w16	aaa	aaa	aaa	aba
B10.BUA19	w22	w16	aaa	aaa	aaa	aba
B10.BUA18	w20	w16	aaa	aaa	aaa	aba
B10.BUA1	w16	w16	aaa	aaa	aaa	aba
B10.KPA44	w24	d	aaa	aaa	aaa	bba
B10.D2	d	d	aaa	aab	abb	bba
B10.KEA2	w9	w9	aaa	aac	abb	bba
GRL 1048	w54	w54	aaa	bac	aac	bba
B10.RIII	r	r	aaa	ba.	aaa	bba
GPC51	w53	w53	aaa	aac	bad	bab
WPA76	w79	w79	aaa	aac	aba	bba
B10.STC77	w14	dv	aab	bab	acc	baa
B10.CHR51	w18	dv	aab	bab	acc	baa
B10.KEA5	w5	dv	aab	bab	acc	bba
B10.P	p	p	aab	bab	acc	bba
B10.CAA2	w11	fp	aab	bab	acc	bba
B10.Q	q	q	aab	ba.	aaa	bba
GPC882	w52	w52	abc	bac	acc	bba
GRL1043	w72	w72	aad	aac	aae	bbb
RTB962	w74	w74	abc	bab	baa	bba

Soj	H-2 haplotip	K alel	A $\beta$ alel	A $\alpha$ alel	F $\beta$ alel	E $\alpha$ alel
ISL1025	w55	w55	abc	aac	aaa	bba
RTB987	w76	w76	abc	aac	aaa	aba
CTC695	w41	w7	abc	aac	aaa	baa
W12A	w40	dv	abd	aac	abb	baa
B10.CAS1	w23	w23	aad	cac	aaa	aba
GRL 74	w46	w46	a.a	aab	aab	baa
FYB616	w48	w48	aca	aab	aab	.ba
B10.SM	v	v	ada	aac	aaa	aba
B10.DRB62	w10	v	ada	aac	aaa	aba
B10.WOA10f	w10	v	ada	aac	aaa	aba
B10.SNA57	w10	v	ada	aac	aaa	aba
B10.KPA2	w1	v	ada	aac	aaa	aba
B10.KPA132	w1	v	ada	aac	aaa	aba
BNT69	w67	w67	bda	aac	aaa	bba
ERY560	w49	w49	bba	aab	adc	aba
RTB991	w80	w80	bbc	aab	aad	aba
B10.M	f	f	bbc	aab	a.d	bba
B10	b	b	bbc	aac	bda	bab
BNK26	w43	w27	bbc	aac	aaa	bh-
B10.STA62	w27	w27	bbc	aac	aaa	bba
RTB985	w75	w75	bbc	aac	aaa	bba
B10.WR7	wr7	w7	bbc	aac	aaa	bba
B10.WOA1	w7	w7	bbc	aac	aaa	bba
GPC881	w70	w70	bbc	aac	aac	bba
B10.STC90	w15	w15	bbe	aac	aaa	bba
B10.KPB128	w19	s	bcc	aab	aaa	aba
B10.GAA37	w21	s	bcc	aab	aaa	aaa
B10.S	s	s	bcc	aab	baa	bab
B10.T7WF	w6	w6	bcc	aab	aac	aaa
B10.STA39	w25	w3	bcc	aac	bae	aba
B10.LIB55	w13	w13	bcc	aac	bae	aaa
B10.STA10	w13	w13	bcc	aac	bae	aaa
B10.STA12	w13	w13	bcc	aac	bae	aaa
THG629	w77	w77	bcc	cac	aba	bba
GZA687	w51	w51	bcc	cac	aaa	baa
OBL984	w44	w44	bcc	aac	aad	baa
B10.GAA20	w4	w4	ccc	aac	aae	aa4
WRS 36	w42	w27	cbe	aab	aad	aaa
B10-WB	j	j	cbe	bac	aac	baa
WLA 76	w78	w78	ccc	cac	bba	baa
CRO 33	w68	w68	bed	aab	acc	bbb
HOV162	w47	w3	bef	aac	a.c	bba
B10.SAA48	w3	w3	dba	bab	bdc	aba
B10.PL	u	u	ecg	aab	aaa	bba
B10.NZW	z	u	ecg	aab	aaa	bba
ISL 1054	w45	w45	fca	aac	aaa	b.a
B10.MOL1	w12	k	fcf	aac	aad	bba
B10.SNA70	w8	k	fcf	aac	aad	aba
B10.CHA2	w26	q	fcf	aac	aad	aaa
B10.BR	k	k	fcf	aac	bad	bba
GPC885	w71	w71	fac	aac	acc	aba
B10.CAS2	w17	w17	caa	bac	baa	bab
GPC 32	w69	w69	cab	aab	acd	aab
ISL 1007	w73	w73	fef	aac	aaa	bba

Poredak slova u alelima gena razreda II kompleksa H-2 odgovara probavama s restrikcijskim endonukleazama Bst EII, Eco RI, Bam HI.



## Zaključak

Lokusi razreda II glavnog kompleksa tkivne podudarnosti u miša: A $\beta$ , A $\alpha$  i E $\beta$  prave blok u vezivanju i neravnotežno se vezuju.

Ista kombinacija alela na tim lokusima javlja se u geografski udaljenim populacijama što može ukazivati na zajedničko porijeklo.

Lokus E $\alpha$  varira neovisno od tog bloka, što ide u prilog pretpostavci da se mjesto za rekombinaciju nalazi između lokusa E $\alpha$  i E $\beta$ . Drugo mjesto za rekombinaciju unutar H-2 kompleksa nalazilo bi se između lokusa A $\beta$  i K. Pri tom neravnotežno vezani lokusi A $\beta$ , A $\alpha$  i E $\beta$  potjecali bi iz genetskog materijala jednog, a lokusi E $\alpha$  i K iz genetskog materijala drugog roditelja.

## SUMMARY

### UNBALANCED BINDING AND RECOMBINATION LOCI WITHIN TISSUE COMPATIBILITY MAIN COMPLEX IN THE MOUSE

Bukara Mirjana

The class II loci of the tissue compatibility main complex in the mouse: A $\beta$ , A $\alpha$  and E $\beta$  are causing the block in binding and bind unbalanced.

The same allelic combination on the loci is found in geographically distant populations thus indicating their common origin.

E $\alpha$  locus varies regardless of that block which speaks in favour of assumption that the place of recombination is found between E $\alpha$  and E $\beta$  loci. Second place for recombination within H-2 complex would be found between A $\beta$  and K loci. Thus unbalancedly bound A $\beta$ , A $\alpha$  and E $\beta$  loci would have originated from genetic material of one parent but E $\alpha$  and K loci from genetic material of the other parent.

## LITERATURA

1. Auffray C., Lillie J. W., Arnot D., Kappes D., and Strominger J. L.: Isotypic and allotypic variation of human class II histocompatibility antigen  $\alpha$ -chain genes, *Nature*, 308, 327-333, 1984.
2. Benoist C. O., Mathis D. J., Kanter M. R., Williams V. E., and McDevit H. O.: Regions of allelic hypervariability in the murine A $\alpha$  immune response gene, *Cell*, 34, 169-177, 1983.
3. Bukara M., Vincek V., Figueroa F., and Klein J.: How polymorphic are class II loci of the mouse H-2 complex? *Immunogenetics*, 21, 569-579, 1985.
4. Hood L., Steinmetz M., and Malissen B.: Genes of the major histocompatibility complex of the mouse, *Ann. Rev. Immunol.*, 1, 529-568, 1983.
5. Kaufman J. K., Auffray C., Korman A. J., Shackelford D. A., and Strominger J.: The class II molecules of the human and murine major histocompatibility complex, *Cell*, 36, 1-13, 1984.
6. Klein J.: *Biology of the mouse histocompatibility-2 complex. Principles of immunogenetics applied to a single system*, Springer-Verlag, New-York, 1975.

7. Klein J., and Figueroa F.: Polymorphism of the mouse H-2 loci, *Immunol. Rev.*, 60, 23—57, 1981.
8. Klein J.: The histocompatibility-2 complex (H-2). The mouse in biological research, Ur. Foster H. L., Small J. D., Fox J. G., New York Acad. Press, 119—158, 1981.
9. Klein J., Figueroa F., and David C. S.: H-2 haplotypes, genes and antigens: Second listing II. The H-2 complex, *Immunogenetics*, 17, 553—596, 1983a.
10. Kronenberg M., Malissen B., and Eisen H. N.: Genes, structures and function of T lymphocyte antigen receptors, *Immunol. Today*, 6, 281—286, 1985.
11. Larhammar D., Hammerling U., Denaro M., Lund T., Flavell R. A., Rask L., and Peterson P. A.: Structure of the murine immune response I-A locus: Sequence of the I-A $\beta$  gene and an adjacent  $\beta$ -chain second domain exon, *Cell*, 34, 179—188, 1983.
12. Marušić M.: *Imunološko prepoznavanje*, Jumea, Zagreb, 1981.
13. Singh S. H., Wakeland E. K., Vučak I., Nagy Z., and Klein J.: An H-2 haplotype possibly derived by crossing-over between the (A $\alpha$  A $\beta$ ) duplex and the E $\beta$  locus, *Immunogenetics*, 14, 273—280, 1981.
14. Southern E. M.: Detection of specific sequences among DNA fragments separated by gel electrophoresis, *J. Mol. Biol.*, 98, 503—517, 1975.
15. Steinmetz M., Minard K., Horvat S., McNicholas J., Frelinger J., Wakow C., Long E., Mach B., and Hood L.: A molecular map of the immune response region from the major histocompatibility complex of the mouse, *Nature*, 300, 35—42, 1982a.
16. Steinmetz M., and Hood L.: Genes of the major histocompatibility complex in the mouse and man, *Science*, 222, 727—733, 1983.



## ADENOZA PROSTATE — MORFOLOŠKI GRANIČNA LEZIJA

DRAGUTIN SAVJAK, LUKAČ SANJA i MUJEZINOVIĆ VAHDETA

1. Učestalost jake adenoze je niska (1,2% u našem uzroku), ali morfološka sličnost ove benigne lezije sa dobro diferenciranim karcinomom prostate, daje jakoj adenozu izvjestan dijagnostički značaj.

2. Po uočavanju područja infiltrativnog rasta iz okvira voluminoznih agregata sitnih, međusobno gusto zbijenih pojedinačnih žljezda obložnih jednoređnim epitelom, treba: (A) Pažljivo tragati za elementima izražene stanične atipije (krupne, pleomorfne, hiperkromatične jezgre, visok NC/ omjer). (B) Učiniti serijsku histološku pretragu operativnog isječka, tragajući za izraženom tkivnom atipijom (kribriformno-papilarni i/ili solidni epiteini proliferati).

3. Ako se ovako isključe elementi izražene tkivne i stanične atipije, uočenu promjenu treba smatrati benignom i eventualno je označiti terminom adenozu.

Nodularna hiperplazija i karcinom su dijagnoze koje najčešće služe u komuniciranju patologa i kliničara kod oboljevanja prostate. Bitno različite terapijsko-prognostičke implikacije ovih dijagnoza ne otkrivaju dileme koje, ponekad, prethode odluci patologa za jednu od njih.

Morfološki parametri ne omogućavaju uvijek pravilno predviđanje biološkog ponašanja (3, 8, 10), te je u patologiji hiperplastičko-neoplastičkih procesa mnogih organa, pa i prostate, utemeljena oblast morfološki graničnih lezija. Brown 1983. godine piše: »Svi organi u tijelu imaju promjene koje neki patolozi dijagnosticiraju kao benigne, a drugi kao maligne. Ove promjene uključuju jaku displaziju naprema karcinomu in situ cerviksa, papilomatozu naprema intraduktalnom karcinomu dojke, intestinalne polipe sa atipijom naprema intestinalnim polipima s fokalnim karcinomom i adenomatoznu hiperplaziju naprema dobro diferenciranom adenokarcinomom endometrija. Međutim, histologija ni jednog organa tako širok opseg interpretacija kao histologija prostate.« (2)

Brown 1982. godine prvi koristi termin *adenozu* da bi označio »displastičku glandularnu proliferaciju koja (A) pokazuje *blagi nuklearni pleomorfizam* žljezda prostate i/ili (B) *atipičnu strukturu rasta* prostatičnih žljezda«. (1) On razlikuje blagu, umjerenu i jaku adenozu poglavito na temelju porasta intenziteta infiltrativnog rasta žljezda.

Nalaženje adenoze uz karcinom u istoj prostati generira hipoteze o preneoplastičkoj prirodi adenoze (1, 2) i zadržava problem uglavnom u sferi

teoretskih razmatranja. Praktični aspekt problema adenoze, kao morfološki granične lezije, javlja se pri diferenciranju jake adenoze od dobro diferenciranog karcinoma prostate, gdje se dijagnostička odluka poglavito temelji na subjektivnoj procjeni detalja tkivne i stanične morfologije.

Cilj ovoga rada je utvrđivanje učestalosti jake adenoze u operativno odstranjenim prostatama s patohistološkom dijagnozom nodularne hiperplazije ili karcinoma, odnosno, isticanje problema morfološki graničnih lezija prostate u rutinskoj patohistološkoj dijagnostici.

## Materijal i metode

U Zavodu za patologiju KBC Banjaluka učinjena je revizija patohistoloških preprata tkiva 160 prostate, koje su tokom 1984. i 1985. godine operativno odstranjene (otvorena prostatektomija ili TURP) na Kirurškoj klinici istog centra.

Broj tkivnih isječaka se kretao od 5—15 po operativnom preparatu (najčešće dimenzija 2 x 1 cm.). Preparati su bojeni samo HE metodom.

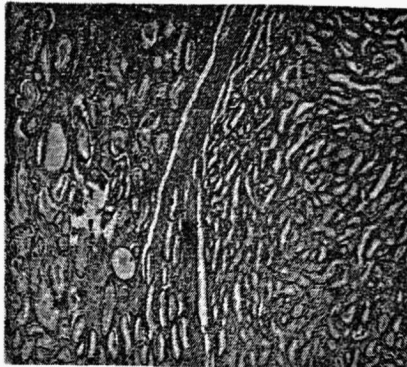
Kod 154 pacijenta prethodno je postavljena dijagnoza nodularne hiperplazije, a kod 6 je dijagnosticiran karcinom. Starost pacijenata se kretala od 49 do 88 godina, prosječno 68,5 godina.

Pri reviziji su registrirane sljedeće promjene: glandularna i stromalna hiperplazija, upala, metaplazija epitela, atrofične promjene, jaka adenozna i stupanj diferencijacije karcinoma prema M. D. Anderson metodi stupnjevanja.

Temelj za dijagnozu jake adenoze bila je Brown-ova definicija: »1. Prilično dobro ograničeni lobulusi žljezda prostate, koje mogu pokazivati blagi nuklearni pleomorfizam, uključujući i nukleole, i/ili 2. Tkivo prostate pokazuje široka polja infiltrirajućih žljezda, obloženih cilindričnim epitelom sa citološki benignim jezgrama.« (1)

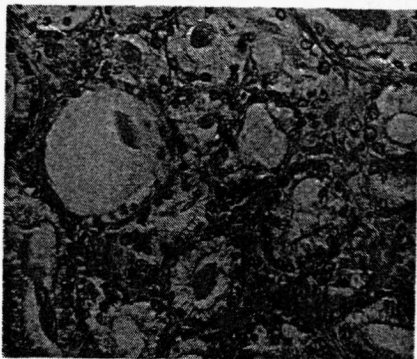
## Rezultati

U 5 prostata nađen je karcinom (dva su bila 1., a tri 2. stupnja diferencijacije), a u preostalih 155 prostata su obavezno nalažena žarišta nodularne hiperplazije (87 prostata sa glandularnom i 68 sa glandularno-stromalnom hiperplazijom).



Slika 1

Žarišta jake adenoze nađene su u 2 prostate, u oba slučaja uz žarište glandularne hiperplazije. Jedan slučaj jake adenoze prethodno je dijagnosticiran kao dobro diferencirani karcinom, a drugi obuhvaćen dijagnozom glandularne hiperplazije. U oba slučaja su uočena krupna žarišta (do 1 cm u promjeru) dijelom dobro ograničenih, dijelom infiltrirajućih sitnih žljezda (slika 1.), koje je oblagao jednoređan cilindričan epitel s predominacijom benignih jezgri. Blaga stanična atipija očitavala se u različitoj kromaciji i veličini jezgri, uz rijetku pojavu nukleolusa (slika 2.). Žarišta jake adenoze nisu uočena u prostatama s karcinomom.



Slika 2

Učestalost jake adenoze u našem uzorku je, dakle, 1,2%. Najčešći uzgredni nalaz u tkivu benignih prostata je bila prosta ili cistička atrofija žljezda (82 prostate), žarišta akutne ili kronične upale uočena su u tkivu 65 prostata, dok su žarišta pločastoslojevitog metaplastičkog epitela (18 prostata) najčešće nalazena uz infarcerirane čvorove.

## Diskusija

Za razliku od opsežnog kliničkopatološkog istraživanja morfološki graničnih lezija u drugim organima (dojka, uterus, debelo crijevo, koža), o analognim promjenama u tkivu prostate postoji znatno manji broj radova. (1, 2, 4, 5, 6, 12). Na tom polju smatramo značajnim radove Brown-a (1, 2), koji definiše granične lezije prostate, označavajući ih terminom adenoz. Jaka adenoz je dominantan problem patohistološke dijagnostike prostatičnih lezija. Rezultati prospektivnih i retrospektivnih kliničkopatoloških istraživanja ukazuju da se biološki benigne lezije granične morfologije često dijagnosticiraju kao maligne. (1)

Pojedinačni elementi tkivne i stanične (nuklearne) atipije nisu opredjeljujući za dijagnozu karcinoma prostate. To prvenstveno vrijedi za infiltrativni karakter rasta žljezda, koji je čest kod adenoze, a može se uočiti i u lobularnoj formi glandularne hiperplazije. (2) Nadalje, nalazjenje žljezdanih struktura uz nerve samo po sebi ne znači malignitet — tzv. »perineuralna invazija« se opisuje i u normalnom tkivu prostate. (7) Nukleolusi se mogu naći u jezgrama normalnih, hiperplastičkih i displastičkih stanica, iako su najkrupniji i najbrojniji u malignom tkivu. Međutim, *izraženija stanična atipija* (krupna, hiperkromatična jezgra, visok N/C omjer, polimorfizam jezgri i stanica)

zajedno sa tkivnom atipijom (infiltrativni karakter rasta, perineuralna invazija, kribriiformno-papilarna struktura staničnih proliferata) su temelj za dijagnozu maligniteta. (1, 2, 5, 6, 7)

U tkivu karcinoma prostate 1. stupnja diferencijacije (M. D. Anderson sustav gradiranja) nađe se tek manji broj od pobrojanih elemenata tkivne i stanične atipije. Sitne, najčešće gusto zbijene tubuloalveolarne žljezde imaju infiltrativni karakter rasta, a jednorodni epitelni omotač pokazuje bar neki od elemenata stanične atipije.

Provokativna razlika u učestalosti latentnog (incidentalnog) karcinoma prostate (14—50% svih obduciranih muškaraca starijih od 50 godina) i morbiditeta od karcinoma prostate (36 na 100 000 muškaraca u SAD) ukazuje na nizak maligni potencijal lezija s morfološkim atributima maligniteta. (9, 11) Latentni karcinom i jaka adenozna imaju histološki izrazito uniformnu strukturu, dok se u klinički manifestnom karcinomu pored sitnih žljezda sa jednorodnim epitelom u pravilu uočavaju i polja sa kribriiformno-papilarnom ili solidnom strukturom staničnih aglomerata.

Brown uočava žarišta jake adenoze u 2,1% prostata bez karcinoma. (1) Obzirom na zanemarljivo mali broj karcinoma u našem uzorku, smatramo da učestalost jake adenoze koju smo dobili (1,2%) praktički odgovara učestalosti te promjene u benignim prostatama.

Nismo evidentirali učestalost blage i umjerene adenoze jer: (A) smatramo da samo jaka adenozna predstavlja diferencijalno dijagnostički problem prema dobro diferenciranom karcinomu prostate, i jer su (B) žarišta blage i umjerene adenoze, kao promjene malog volumena, mogle ostati u patohistološki neispitanim dijelovima tkiva.

## SUMMARY

### ADENOSIS OF THE PROSTATE — MORPHOLOGICALLY BORDERLINE LESION

Dragutin Savjak, Lukač Sanja i Mujezinović Vahdeta

1. The incidence of severe adenosis is low (1.2% in our sample) but morphologic likeness between this benign lesion and well differentiated prostate carcinoma gives severe adenosis certain diagnostic significance.

2. After discovering the site of infiltrative growth over the limits of voluminous aggregates of small dense clusters of separate glands with one-layer epithelial lining, the following should be performed:

(A) Look closely for the elements of marked cellular atypia (large, pleomorphic, hyperchromatic core, high N/C rate).

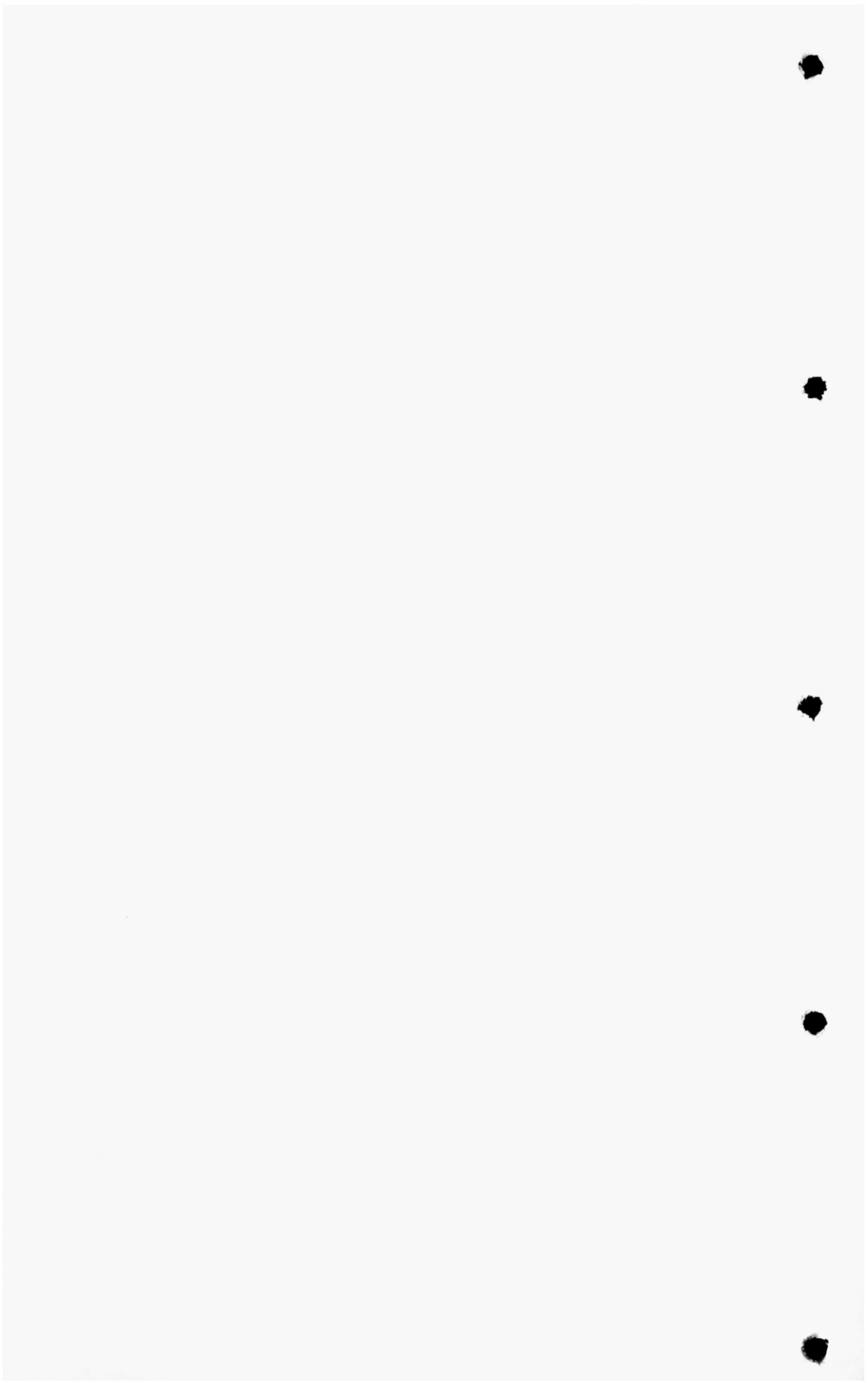
(B) Perform a serial histologic surgical biopsy test to search for marked tissue atypia (cribriform-papillary and/or solid epithelial proliferates).

3. If the elements of marked tissue and cellular atypia are ruled out in this way, the observed change should be considered benign and it is possible to designate it by the term adenosis.

## LITERATURA

1. *Brown N. B.*: Adenosis of the prostate: A dysplastic lesion that can be confused with prostate adenocarcinoma. *Cancer* 49, 827—833, 1982.
2. *Brown N. B.*: Interpretation of the prostate biopsies. Raven Press, New York, 1983.
3. *Decosse J. J.*: Precancer—an overview. *Cancer Surveys* 2, 347—359, 1983.
4. *Johnson J. R.*: Histological diagnosis and prognosis in patients operated upon for prostatic Obstruction. *Acta Chir. Scand.* 286, 1—25, 1982.
5. *Kastendieck H., Altenahr E., Husselmann H., Bressel M.*: Carcinoma and dysplastic lesions of the prostata. A histomorphological analysis of 50 total prostatectomies by step-section technique. *Z. Krebsforsch.* 88, 33—54, 1976.
6. *Miller A., Seljehd R.*: Cellular atypia in the prostate. *Scand J. Urol. Nephrol.* 5, 17—21, 1971.
7. *Mostofi F. K., Price E. B.*: Tumors of the male genital system. Armed Forces Institute of Pathology, Washington D. C. 177—215, 1975.
8. *Park W. W.*: The histology of borderline cancer. Springer-Verlag, Berlin Heidelberg New York, 1980.
9. *Robbins S. L.*: Patologijske osnove bolesti, Školska knjiga, Zagreb, 1979.
10. *Rywlin A. M.*: Terminology of premalignant lesions in light of the multistep theory of carcinogenesis. *Hum. Pathol.* 15, 806—808, 1984.
11. *Thackray A. C.*: Carcinoma of the prostate, in Symmers Systemic Pathology, volume 4. Churchill-Livingstone, Edinburgh London New York, 1978.
12. *Totten R. S., Heinemann M. W., Hudson P. B., Sproul E. E., Stout A. P.*: Microscopic differential diagnosis of latent carcinoma of the prostate, *Arch. Pathol.* 55, 131—141, 1983.





## NUKLEARNA MAGNETNA REZONANCA (N M R)

ZLATKO BORČIĆ, NEDIM HADŽIKARIĆ

**Rad je prikaz nuklearne magnetne rezonance kao nove dijagnostičke metode koja u svijetu ulazi u sve veću upotrebu. Posebno su prikazani tehnički principi rada NMR-e o čemu se u široj medicinskoj javnosti za sada malo zna. Navedene su osnove dijagnostičkih mogućnosti i vjerovatan razvoj NMR-e.**

Karakteristika svake progresivne djelatnosti bilo kojeg profila jest periodično prezentiranje svojih dostignuća čovječanstvu. Korištenjem, ona postaju standardi nekih područja, u nekim potiskuju ili nedopunjuju do tada uvriježena sredstva i metode, a ponekad otvaraju potpuno nove mogućnosti.

Znanstveno-tehnološki razvoj na području medicinske tehnologije i opreme, te uloženi naponi i postignuti rezultati predstavljaju poticaj za daljnja istraživanja, posebno u oblasti medicinske dijagnostike u kojoj je u posljednjih dvadesetak godina zabilježen veliki napredak.

Poseban interes na tom području pobuđuje tehnika nuklearne magnetne rezonance (NMR) koja, kao sinteza fundamentalnih znanja fizike i tehnološki visoko razvijene aparature, postaje sve savršenije oruđe dijagnostike.

NMR je jedan od vizualizacionih dijagnostičkih sistema koji se po svojim karakteristikama nalazi između klasičnog rentgena, sonografskog sistema, kompjuterizirane tomografije, mesmernih sistema, nuklearne medicine — SPECT, PET, PETT.

*Bloch i Purceli* su istovremeno 1946. godine otkrili fenomen nuklearne magnetne rezonance na kojem se bazira današnji N. M. R. vizualizacioni sistem, za koje otkriće su 1952. godine dobili Nobelovu nagradu. Otkrili su da svako atomsko jezgro (ona jezgra koja imaju neparan broj nukleona — protona ili neutrona) smješteno u magnetno polje i stimulirano radio — valovima specifične frekvencije, odašilje dio apsorbirane energije u formi radio-valova. Ti radio-valovi predstavljaju N. M. R signal.

Danas N. M. R. sisteme koriste u većem broju razvijenih zemalja Evrope, a uskoro se očekuje i početak njegove eksploatacije i u Jugoslaviji. Razlog što se navedeni sistem ne primjenjuje u većem opsegu, jest visoka cijena koštanja opreme (oko 2.000.000 US \$) te potreba osiguranja posebnih uvjeta smještaja.

Magnetna rezonanca koristi magnetna svojstva jezgara bazirana na činjenici da protoni i neutroni (nukleoni) posjeduju intrinzični angularni moment ili spin. Ako jezgro sadrži neparan broj nukleona imaće neto-spin koji će u prisutnosti atomskog električnog punjenja magnetizirati jezgro, koja stvara magnetno polje i ponaša se kao sićušni bar — magnet. Kada se tkivo postavi u jako magnetno polje (koje stvara magnet NMR sistema), atomska jezgra dolaze u međusobno paralelan ili antiparalelan položaj u odnosu na vanjsko polje, stvarajući obimnu tkivnu magnetizaciju. Ako se kroz takvo tkivo propusti radiofrekvencija (RF) određene podesne frekvencije, jezgra se zakreću za  $90^\circ$ , stojeći perpendikularno u odnosu na glavno polje. Kada RF ekscitacija nestane jezgra će se vratiti u svoju uravnoteženu distribuciju stojeći paralelno u odnosu na glavno polje. Rezultat tog zbivanja je emisija rezonantnih RF signala, pri čemu svako jezgro emitira jedan signal. To je izvor MR informacije.

Larmor frekvencija je RF — signal kojim specifični element u okviru magnetnog polja može biti selektivno pobuđen. Signal je specifičan u odnosu na načinu magnetnog polja za svakog ispitivani element, tako da primjerice kako vodik, tako i natrij, fosfor i drugi elementi imaju u istom polju drugačiji RF signal. Vodik je, zbog raširenosti u tkivima i jakog signala, najviše upotrebljavan.

Iz izloženog je vidljivo da MR slike daju anatomske informacije u formi sličnoj CT scanner-ima, ali prava vrijednost N. M. R. tehnike je u senzitivnosti za otkrivanje suptilne kemijske promjene u bolesnom tkivu. Za generalizaciju ovakvih informacija koriste se tri različite kategorije MR tehnike — standardna protonska vizualizacija, multinuklearna vizualizacija i MR spektroskopija in vivo.

Danas je MR vizualizacija uglavnom usmjerena na vodik zbog njegove velike koncentracije u organizmu. On je, kao primarni sastojak vode i masti, vrlo pogodan za delimitiranje mekog tkiva i njegovu vizualizaciju. Kako je specifično magnetno ponašanje vodika (i drugih namagnetiziranih elemenata) zavisno od njegove kemijske, lokalne okoline, protonska vizualizacija može dati informacije o kemijskom sastavu tkiva. Multinuklearna vizualizacija se odnosi na MR ispitivanje biokemije tkiva. Razvijaju se i sistemi za whole — body multinuklearnu vizualizaciju koji daju mogućnost rutinskog kliničkog istraživanja specifičnih metaboličkih procesa s kemijskim i prostornim (specijalnim) kodiranim slikama.

Magnetna rezonanca je pokazala izvanrednu efikasnost u dijagnosticiranju poremećaja kičme i kičmene moždine. Također se jasno vide diskus hernija, nervni korijenovi i epiduralno masno tkivo oko nervnih korijenova. Kod diferencijalne dijagnostike ovih oboljenja magnetna rezonanca se pokazala superiornijom od CT-a i mijelografije. Kongenitalni poremećaji kičmene moždine, primjerice Chiarijeva malformacija i meningomijelokela otkrivaju se uspješno pomoću MR, a to je ujedno i najosjetljivija metoda dijagnosticiranja siringomijelije. Kod dijagnosticiranja fraktura kičme, frakturom oštećena koštana srž otkriva se pomoću smanjenog intenziteta signala uzrokovanog sekundarnim krvarenjem.

S MR se mogu praviti snimci u više ravni (tri dimenzije) što pruža jedinstvenu mogućnost vizualizacije srca i vaskularnih struktura. Teškoće kod vizualizacije srca zbog kontrakcija miokarda umanjene su uvođenjem tzv. »gejting« metode, tehnike koja omogućava snimanje srca i njegovih dijelova

bez smetnji vezanih za srčanu akciju. Pojedinačne anatomske strukture su jasno vidljive, a srčani zalisci se jasno ocrtavaju. Varijacije intenziteta signala koriste se kod ispitivanja protoka krvi u aorti i drugim krvnim žilama.

Pomoću MR se mogu utvrditi i potvrditi aneurizme, aortna disekcija, zadebljenja perikarda i prikradni izljevi, perikardne ciste, hipertrofija komora, preležani infarkt miokarda, neoplazme srca te razne vrste urođenih srčanih oboljenja.

U dijagnosticiranju oboljenja grudnog koša MR se primjenjuje u otkrivanju anomalija u medijastinumu, omogućavajući da se zahvaćenost limfnih žlijezda malignom neoplazmom razlikuje od proširenih krvnih žila. Za sada, međutim, magnetna rezonanca nije uspješna metoda za otkrivanje sitnih lezija u plućima. Što se tiče njene usporedbe s mamografijom ističe se kao prednost mogućnost dobivanja snimaka u više dimenzija.

Pregled intraabdominalnog i interakralnog sadržaja s MR može, u nekim slučajevima, biti vrlo koristan obzirom da su jasno vidljive šupljine ispunjene tekućinom kao primjerice ciste bubrega ili pankreasa, no za sada je vizualizacija pankreasa neprecizna zbog respiratornih pokreta. Ohrabruje ipak mogućnost određenja stadija abdominalne neoplazme.

Identifikacija neoplastičnih oboljenja u karlici pomoću MR olakšana je usljed prisustva okolnog sloja masnog tkiva. Također ohrabruju rezultati ispitivanja prostate zbog mogućnosti MR da otkrije sitne neoplazme.

Kod pregleda koštano-mišićnog sistema korisna je primjena MR obzirom da se medularna šupljina kosti i okolno tkivo jasno vide, dok se međutim kortikalna kost teško otkriva jer ne daje signal MR. Dijagnosticiranje koštanih neoplazmi znatno je poboljšano zbog izvanredne ekspozicije promjena u mekim tkivima.

Posebno je značajna mogućnost otkrivanja tumora koji su zahvatili glavne krvne sudove čak i bez upotrebe kontrasta. Također je unaprijeđeno rano dijagnosticiranje ishemične nekroze i osteomijelitisa, a MR je pokazala efikasnost kod ispitivanja ligamenata, tetivnih ovojnica i drugih struktura mekih tkiva.

Navedeni podaci su prilog stavu da razvoj i primjena magnetne rezonance (MR) predstavlja revolucionarni prodor u dijagnostičkoj vizualizaciji. Za razliku od CT-a, kod MR se ne koristi jonizirajuće zračenje, mogući su višestruki presjeci (tri dimenzije), a također je osjetljivija od CT naročito za snimanje intrakranijalnih lezija, posebno u fosi posterior i na bazi mozga.

Uz postojeće PET (pozitronska emisijska tomografija) sisteme koji se koriste za ispitivanje in vivo, otkrivanje regionalnih (tkivnih) promjena kvantitativna proralunavnja i vizualizacije radnje, MR će svojim mogućnostima nadopuniti i usavršiti navedene sisteme.

Kao i svaka metoda, tako i MR ima nedostatke. To su: predugo trajanje snimanja, prostorne konture dobivene MR su relativno slabije od kontura dobivenih CT-om, teško razlikovanje malignih neoplazmi od edema, teže otkrivanje kalcifikacije MR u odnosu na CT, nemogućnost korištenja MR u prisutnosti metalnih naprava (pr. metalne vaskularne štipaljke, pesmejkere i sl), te nerijetka pojava klaustrofobije za vrijeme ispitivanja magnetnom rezonancom zbog strukturalnih karakteristika instrumenata.

NMR ima veliku mogućnost primjene u medicinskoj praksi. To ne znači da treba zapostaviti dosadašnje vizualizacione metode kao ultrazvuk, kompj-

teriziranu digitalnu radiografiju, nuklearnu radiologiju, interventnu radiologiju, klasičnu radiologiju ili već spominjani CT.

Uz pomenute metode NMR već na današnjem nivou razvoja omogućava dijagnosticiranje i prikaz takvih promjena o čijoj vizuelizaciji do njenog otkrića nismo mogli ni pretpostavljati. Nesumnjivo je da treba očekivati njeno dalje tehničko usavršavanje a pogotovo uvećavanje znanja i sposobnosti tumačenja nalaza. Zasigurno ćemo uskoro upoznati nove mogućnosti upotrebe ovog sistema, najvjerovatnije ne samo na planu vizuelizacije već na nivou tumačenja metaboličkih i kemijskih promjena u tkivu, spektroskopskih analiza itd.

### SUMMARY

#### NUCLEAR MAGNETIC RESONANCE (NMR)

Zlatko Borčić i Nedim Hadžikarić

Nuclear magnetic resonance as a new diagnostic method which is already widely employed in the world is presented in this paper. Technical principles of NMR operating, still obscure to general medical public, are particularly presented. Nuclear magnetic resonance major diagnostic possibilities and its future prospects are stated.

### LITERATURA

1. Jacobson H. G., Leeds H. E.: Diagnostic Radiology JAMA YU 1985. godište 1, broj 4, 454-458.
2. SIEMENS — For realible diagnosis — Siemens imaging systems.
3. Serafimov K.: Primena savremene elektronike u hirurgiji, Acta Chir. Yugosl. Suppl. 1 (31-47) 1984.
4. Koops W.: MR Compendium 1986, Published by Philips Medical Systems Division, Rotterdam, 1986.
5. Wehrli F. W.: Introduction to Fast — Scan Magnetic Resonance, Medical System Group, General Electric Company, Milwaukee, 1986.
6. Margulis A. R.: The Present and Future of Magnetic Resonance, Newer Imaging Modalities in Diagnostic Radiology, Sarajevo 1987 — predavanje.
7. Lovrinčević A.: MR — Where we are — Present and Future Newer Imaging Modalities in Diagnostic Radiology, Sarajevo 1987 — predavanje.
8. Baleriaux D.: MRI of Neuroradiology — Future Prospect, Newer Imaging Modalities in Diagnostic Radiology, Sarajevo 1987 — predavanje.

