

Otrovanje meprobamatom

Već je 20 godina otkako je sintetiziran 2-metil-2-N-propil-1,3-propanediol dikarbamat ili meprobamat kao jedan od najčešće propisivanih trankvilizera. Nije stoga čudo da su i otrovanja meprobamatom prilično česta. Pa ipak, smrtna otrovanja su relativno rijetka. Prvi put ih je u literaturi zabilježio Powel sa sur. 1958. g. [New Engl. J. Med., 259 (1958) 716] kada su uzete količine iznosile 12 odnosno 20 grama. Relativno malen broj smrtnih otrovanja vjerojatno je posljedica relativno visoke smrtne doze (LD_{50} za štakore iznosi 1600 mg na kg tjelesne težine); smatra se da je meprobamat četiri do pet puta manje otrovan od barbiturata računajući težinske odnose. Otrovanja meprobamatom su u svijetu već češća od otrovanja barbituratima. Tako je National Clearinghouse of Poison Control Centers objavio 1965. g. da je broj otrovanja meprobamatom za tu godinu nadmašio broj otrovanja sekobarbitalom, pentobarbitalom ili fenotiazinima. Te je godine od 464 slučaja otrovanja čistim meprobamatom bilo samo 3 smrtna. Međutim, ma kako se broj otrovanja meprobamatom povećavao malo je podataka o razini meprobamata u krvi koju bi trebalo smatrati opasnom. Isto tako malo je podataka o najefikasnijem načinu liječenja tj. o relativnoj vrijednosti forsirane diureze, peritonealne dijalize odnosno hemodijalize.

Maddock i Bloomer su opisali jednostavnu plinsko-kromatografsku metodu za određivanje meprobamata u biološkim tekućinama, pa su je upotrijebili – kako nedavno pišu u časopisu Clinical Research – za uspoređivanje fizikalnih fenomena i simptoma otrovanja s razinom meprobamata u plazmi kod kliničkih slučajeva otrovanja. Tu metodu su primjenjivali i kod kontrole djelotvornosti različitih načina terapije npr. da odrede koliko se peritonealnom dijalizom ili hemodijalizom može iz tijela izlučiti meprobamata. Rezultati tih ispitivanja su pokazali da se po razini nadenog meprobamata može stupnjevati težina intoksikacije: ako nađena količina prelazi 10 mg na 100 ml riječ je o vrlo teškoj intoksikaciji; ti su rezultati, osim toga, pokazali da se kod neliječenih bolesnika meprobamat brzo metabolizira, a da peritonealna dijaliza i hemodijaliza znatno potpomažu eliminaciju iz tijela.

Maddock i Bloomer su iste godine objavili i svoja iskustva u liječenju otrovanja meprobamatom. Oni su skupili laboratorijske i kliničke podatke od 10 otrovanih meprobamatom, i to dozom koja je varirala od 1,6 do 30 g, i podatke od zdravih dobrovoljaca kojima je bila davana peroralna doza od 2,4 g. Kod svih je ispitanika određivan meprobamat u krvi i u času uzimanja krvi izvršen klinički i neurološki pregled. Od 10 otrovanih 2 su bila samo somnolentna, 4 su bila u lakoj komi, a 4 u dubokoj. Među onima koji su bili u dubokoj komi bio je dječak od 16 godina koji je ubrzo nakon primitka u bolnicu i umro, a razina meprobamata u krvi mu je bila 17,4 mg na 100 ml. Općenito je prema iskustvu Maddocka i Bloomera dubina meprobamatske kome proporcionalna koncentraciji meprobamata u plazmi, pa je određivanje meprobamata očito najbolji indikator težine intoksikacije. Takva korelacija je dosada u literaturi objavljena samo u dva bolesnika: kod jednog je u dubokoj komi koncentracija meprobamata u plazmi iznosila 21,5 mg na 100 ml plazme, a koma je trajala 39 sati, dok je drugi bolesnik bio također u dubokoj komi kod 20 mg na 100 ml; kod njega je koma trajala 36 sati, a probudio se iz kome 6 sati nakon primijenjene hemodijalize. Slične koncentracije i slično trajanje kome bilježe sada i Maddock i Bloomer: 20,8 mg meprobamata na 100 ml plazme i 22,2 mg na 100 ml, a trajanje kome iznosilo je 26 odnosno 35 sati.

Zanimljivo je da Jenis, Payne i Goldbaum uopće ne citiraju radove Maddocka i Bloomera makar su u najnovije vrijeme objavili u istom časopisu (The Journal of the American Medical Association) jedan slučaj otrovanja meprobamatom sa smrtnim ishodom nakon oporavka i »lucidnog intervala«. Njihova je bolesnica imala koncentraciju meprobamata u krvi od 14,4 mg na 100 ml, a u času smrti 16,5 mg na 100 ml. Posebno je zanimljivo da je ta bolesnica umrla iznenada i neočekivano nakon što se već očito počela oporavljati od uzete količine od 20 g (50 tableta po 400 mg) meprobamata. Da bi objasnili taj neočekivani ishod Jenis i sur. ukazuju na nekoliko važnih činjenica iz farmakologije i toksikologije meprobamata. Meprobamata je relativno netopljiv u vodi, ali je stabilan u razrijeđenim kiselinama i lužinama pa ga ni želučani sok ni crijevni sokovi ne denaturiraju. Ne akumulira se u masnom tkivu niti u jetri, bubrezima, slezeni ili mozgu. Međutim, nakon peroralnog davanja meprobamata markiranog s radioaktivnim ugljikom (^{14}C) postoji stalno visoka specifična aktivnost u želučanom soku što bi ukazivalo na sporo želučano pražnjenje. Resorpcija kroz tanko crijevo i kroz cekum je brza i zapravo potpuna jer se samo 5–10% peroralno uzete doze izlučuje u fecesu. Oko 1% meprobamatomovog ^{14}C se izlučuje kroz pluća, a 89% do 94% kroz urin. Jenis i sur. tumače recidiv kome u njihove bolesnice relativnom netopljivošću meprobamata u želucu i njegovim djelovanjem na relaksaciju mišića gastrointestinalnog trakta. Tim je djelovanjem bilo po njihovu mišljenju omogućeno duže zadržavanje otrova u želucu, zbog čega je naknadno opet došlo do resorpcije. Da bi ta pretpostavka mogla biti tačna govori po njihovu mišljenju činjenica što su kod obdukcije pronašli još 25 g meprobamata u želucu.

Uspješno liječenje otrovanja meprobamatom peritonealnom dijalizom objavili su Mouton i Cohen u American Journal of Medical Sciences u kliničkom prikazu suicidalnog otrovanja 16-godišnjeg mladića koji je uzeo 20 g preparata. Ti su autori mjerili količinu izlučenog meprobamata prije i poslije dijalize pa su našli vrijednosti od 929 mg odnosno 1375 mg poslije dijalize. Kod tog je bolesnika početna koma već sutradan nakon primjene dijalize nestala.

Maddock, R. K., Bloomer, H. A.: Meprobamate Overdosage, J. A. M. A., 201 (1967) 999. – Jenis, E. H., Payne, R. J., Goldbaum, L. R.: Acute Meprobamate Poisoning, J. A. M. A., 207 (1969) 361. – Mouton, D. E., Cohen, J. R.: Meprobamate Poisoning: Successful Treatment with Peritoneal Dialysis, Amer. J. Med. Sci., 253 (1967) 706.

D. DIMOV

Značenje kadmija u medicini rada i javnom zdravstvu

U geosferi i u biosferi kadmij se nalazi u tragovima zajedno s cinkom. Koncentracija kadmija u zemlji, vodi, zraku i hrani ovisi o geografskim razlikama na koje utječu prirodna nalazišta u zemlji i umjetna kontaminacija koju stvara čovjek. Kadmij je nađen u atmosferi [Carrol, R. E. J.; J. A. M. A., 198 (1966) 267] u pitkoj vodi i kišnici [Schroeder, H. A.: J. A. M. A., 195 (1966) 81; Morris, J. N., Crawford, M. D., Heady, J. A.: Lancet 1 (1961) 860; McCallum, G. J., Woodward, R. N.: Nature, 209 (1966) 69], u pšenici i različitim vrstama brašna, u kavi i čaju [Schroeder, H. A.: Circulation, 35 (1967) 570] te u raznom povrću [Schroeder, H. A., Balassa, J. J.: Science, 140 (1963) 819]. Kadmij ipak nije esencijalan element, jer nema nikakve biološke funkcije; naprotiv, danas se definitivno zna da je taj metal vrlo štetan po ljudsko zdravlje ne samo kod radnika koji su neposredno u kontaktu s kadmijem nego i kod ostale populacije. Svi spomenuti izvori kadmija doprinose, naime, kumulaciji tog metala u tijelu s porastom životne dobi. K tome treba pribrojiti i takav neobičan izvor kao što je u zubarskoj protetici izrada nekih kruna iz kojih slabe kiseline mogu otopiti kadmij [Ewing, J. E., Beutman, D.: J. prosth. Dent., 18 (1967) 140].

Kumulacija nekog metala kroz godine može se pretpostaviti kao uzrok neke bolesti koja se razvija sa starenjem. Za kadmij je ustanovljeno da u tijelu progresivno kumulira sa starenjem [Schroeder, H. A.: J. Chron. Dis., 14 (1961) 236], a da ga kod poroda uopće nema [Perry, H. L. et al.: J. Chron. Dis., 14 (1963) 259]. Zbog toga je vrlo

zanimljivo da hipertenzivni bolesnici imaju veće koncentracije kadmija u bubrezima nego ostali bolesnici; isto je tako statistički dokazano – tvrdi Morgan – da bolesnici u geografskim područjima gdje je više kadmija u hrani imaju i više oboljenja od hipertenzije. Razumljivo je, dakle, da je bilo od velike važnosti istražiti distribuciju kadmija u tijelu naročito s obzirom na retenciju i akumulaciju.

Već je otprije upotrebom radioaktivnog kadmija nađeno da se nakon supkutane injekcije kadmij resorbira s mjesta injekcije u krv, ali se vrlo brzo iz krvi opet »čisti«. Upotrebom istog izotopa sada su Lucis, Lynk i Lucis proučavali distribuciju kadmija ^{109}Cd kod istih životinja nakon supkutane injekcije kroz period od 14 dana. Našli su da se izotop prvenstveno deponira u bubregu, jetri i pankreasu. Međutim, četiri sata nakon injekcije kadmij se pojavio u stijenci i u sadržaju tankog crijeva, dok se koncentracija u stijenci i sadržaju debelog crijeva istom postepeno povećavala kroz 24 sata, a zatim kroz još duže vrijeme opet postepeno smanjivala. Želudac je u stijenci koncentrirao i zadržavao kadmij, ali ga je u sadržaju želuca bilo samo u tragovima. Kadmij je brzo nestajao iz plazme, ali se sve više povećavala njegova koncentracija u krvnim stanicama. Kad su Lucis i Lucis uspoređivali i distribuciju i cinka i kadmija, koji stalno prate jedan drugoga, našli su da jetra i bubrezi više koncentriraju kadmija nego cinka, dok sva druga tkiva više uzimlju cinka nego kadmija. Zanimljivo je da se mogu uzgojiti miševi čiji su testisi manje osjetljivi na kadmij i miševi koji su više osjetljivi na kadmij. Kadmij inače uzrokuje kod tih životinja eksperimentalnu testikularnu nekrobiozu. Kod cinka nema tih razlika u osjetljivosti, pa se cink kod svih miševa jednako koncentrira u testesima. Misli se da predominantna akumulacija kadmija u jetri i bubrezima nastaje zbog nekog specifičnog mehanizma. Nedavno je ustanovljeno [Pulido, P., Kägi, J. H., Vallec, B. L.: *Biochemistry*, 5 (1966) 1768] da jetreno i bubrežno tkivo čovjeka sadrži jedan specifični protein niske molekularne težine nazvan metalotionein, koji ima veliki afinitet prema kadmiju. Pristupio takvog proteina može staviti u pogon neki sekvestracijski mehanizam, koji zaštićuje organizam od štetna djelovanja kadmija.

Nema djelotvornog mehanizma kojim se kadmij izlučuje iz tijela, pa je upravo zbog toga nalaz kadmija u bubregu i jetri odraz ekspozicije i akumulacije tokom života, ako se, razumije se, isključe bolesti tih organa odnosno izvrše korekcije s obzirom na starost osobe. Ako je ekspozicija kadmiju doista povezana s nastajanjem hipertenzije ili drugih kardiovaskularnih bolesti onda bi trebalo kod tih bolesti očekivati veće količine kadmija u organima. Prva opažanja o tome koja su objavili već 1961. g. Perry i sur. [Perry, H. M. i sur.: *J. Chronic Dis.*, 14 (259) 1961] stečena su kod pripadnika različitih etničkih grupa primljenih u bolnicu zbog posve različitih bolesti. Najviše vrijednosti kadmija u tkivima bile su nađene kod bolesnika orijentalnog porijekla, makar su odrasli Amerikanci u bubrezima ipak imali najviše vrijednosti. Međutim, kasnije je Schroeder našao visoke prosječne vrijednosti kadmija u bubregu kod američkih bolesnika koji su umrli od hipertenzije [Schroeder, H. A.: *J. Chronic Dis.*, 18 (1965) 647] što je čak neko vrijeme bilo podloga hipotezi kako kadmij uzrokuje »esencijalnu« hipertenziju.

Industrijski radnici s kroničnim otrovanjem kadmijem izlučuju dnevno u mokraći 1 do 3,2 g proteina na litru za razliku od zdravih mladih ljudi koji izlučuju dnevno u prosjeku 133 mg proteina. Količina proteina koju izlučuju otrovani kadmijem nije ni u kakvom odnosu prema istodobno izlučivanom kadmiju. Kad počne kadmijaska proteinurija kod otrovanih radnika onda se obično prvo pojavljuju u mokraći samo alfa i beta globulini, a kasnije se javlja i albumin. U teškim je slučajevima elektroforetski sastav kadmijске proteinurije sličan elektroforetskom sastavu normalnog seruma s razlikom što se alfa globulini ne mogu odijeliti u jasne alfa₁ i alfa₂ frakcije. Globulini su obilnije prisutni nego albumini. Prema histološkim i funkcionalnim ispitivanjima, uključujući i nalaz aminoacidurije i glikozurije, kod kroničnog otrovanja kadmijem je očito oštećen tubularni sistem bubrega makar nije vjerojatno da je proteinurija posljedica samo tog djelovanja kadmija na tubule, jer histološki lezije ne izgledaju dostatno teške a osim toga nema katalazurije ni alkalne fosfatazurije. S druge strane, budući da se kadmij izlučuje glomerularnom filtracijom, proteinurija bi mogla biti posljedicom i promjena izazvanih pasażom kadmija kroz glomerule. Za razliku od drugih stanja

abnormalne glomerularne filtracije kao što su to nefritis ili nefrotički sindrom, kod kojih je albumin u mokraći sličan po veličini molekule albuminu u serumu (a tako je i kod živine proteinurije kod otrovanja živom), kod otrovanja kadmijem mokraćni proteini sedimentiraju svi zajedno za vrijeme ultracentrifugiranja pa imaju molekularnu težinu negdje između 20.000 i 30.000. Unatoč velike razlike u molekularnoj težini između mokraćnih albumina i serumskih albumina kod otrovanih kadmijem [Smith, J. C., Wells, R. A., Kench, J. E.: Brit. J. industr. Med., 18 (1961) 70] nisu nađene značajnije razlike u njihovom sadržaju na aminokiselinama. Kad su Kench i sur. davali kunićima i psima opetovano intravenske injekcije kadmijeva klorida proteini u mokraći imali su sličan sastav proteinima kod humane intoksikacije, jedino je kod tih životinja albuminska frakcija sadržavala i niskomolekularnu i normomolekularnu vrstu. Ti niskomolekularni albumini bili su izolirani i iz peritonealnog dijalizata nefrektomiranih otrovanih majmuna a isto tako i iz seruma tih otrovanih majmuna 3-5 tjedana prije pojave proteinurije. Ti neobični albumini bili su nazvani »minialbumini«. Čini se vjerojatnim da ti proteini nastaju u ekstrarenalnim tkivima, a prelaze u mokraću istom kasnije kada bude oštećena renalna tubularna reapsorpcija djelovanjem kadmijevih iona u glomerularnom filtratu. Svi minialbumini koji su do sada bili analizirani naliče jedan drugome po sastavu u aminokiselinama, a u upoređenju s normalnim serumskim albuminom manjka im lizin i cistin. U minialbuminima otrovanih životinja nema ni onih ostataka triptofana kao u normalnim albuminima majmuna. Minialbumini stvaraju agregate koji oblikuju molekule normalne veličine (mol. težine od 66.000) pa i veće (sve do 170.000) u medijima s niskim sadržajem soli uključujući fiziološke tekućine.

Adams, Harrison i Scott su promatrali proteinuriju izazvanu kadmijem u jednoj tvornici alkalnih akumulatora kod 19 radnika u periodu od 12 godina. Rezultati njihova promatranja pokazuju da ima ljudi koji mogu kroz dugo vrijeme imati proteinuriju koja se ne povećava, a da u većini slučajeva ne dođe niti do ozbiljnijeg oštećenja glomerularne filtracije. Štaviše, ljudi koji otiđu u mirovinu nemaju izraženiju bolest bubrega nego oni koji ostaju na poslu, a većina i prestaje izlučivati višak kadmija u mokraći. Prema tome opažanja tih autora ne potvrđuju tvrdnje Bonnella, Kazantzisa i Kinga [Bonnell, J. A., Kazantzis, K., King, E.: Brit. J. industr. Med., 16 (1959) 135] te Bonnella, Rossa i Kinga [Bonnell, J. A., Ross, J. H., King, E.: Brit. J. industr. med. 17 (1960) 69], da oštećenje bubrega progredira i nakon prestanka ekspozicije kadmiju. Pa ipak, oštećenje bubrega se ne može omalovažiti, jer ono može, kao što su u jednom slučaju upravo i pokazali Adams, Harrison i Scott, dovesti i do osteomalacije zbog koje nastupi raniji invaliditet. Kod tog je njihovog bolesnika osteomalacija bila posljedica teškog generaliziranog defekta tubularne reapsorpcije za kojeg se i inače znade da izazivlje osteomalaciju, što se, uostalom zbog toga i nazivlje »Fanconijevim sindromom odraslih«. Takva vrsta lezije kosti kod kroničnog trovanja kadmijem bila je opisana već 1942. god. [Nicaud, P., Lafitte, A., Gros, A.: Arch. mal. prof. 4 (1942) 192]. Adams, Harrison i Scott su naročitu pažnju poklonili izlučivanju niskomolekularnih proteina i enzima upravo zato što se kroz dugo godina smatralo da je niskomolekularna proteinurija najvažnija manifestacija kroničnog oštećenja bubrega izazvanog kadmijem. Niskomolekularne proteine određivali su imunokemijski. Klirensi i koncentracije u mokraći niskomolekularnih enzima (lizozima i ribonukleaze) su prema riječima tih autora jednako vrijedni indeksi niskomolekularne proteinurije. Niskomolekularna proteinurija redovito prati teško oštećenje bubrežne funkcije, ali je inače tako rijetka da je u uvjetima ekspozicije kadmiju njezino prisustvo gotovo od dijagnostičke vrijednosti za prepoznavanje bubrežne bolesti uzrokovane kadmijem. Bolje je kao enzim određivati lizozim, osobito za rutinsku dijagnostiku, jer ga je lakše odrediti, varijacije su mu šire. Kod ljudi ekspaniranih kadmiju koncentracije lizozima i ribonukleaze u mokraći bile su normalne, ako je test sa sulfosalicilnom kiselinom bio negativan; bile su, međutim, gotovo uvijek povišene ako se u urinu našlo 10 mg/100 ml mokraće (ili više), a odnos prema općoj koncentraciji proteina u mokraći bio je direktan. Slično tome elektroforetski izgled sa trideseterostrukim koncentracijama proteina u mokraći nije se mogao razlikovati od normalnog ako se sa sulfosalicilnom kiselinom nije mogao dokazati protein u mokraći.

Kendry i Roc pretpostavljaju da se opasnost od ekspozicije kadmiju može protegnuti, i na opću populaciju, pa da i osobe koje ne dolaze u profesionalni kontakt s kadmijem mogu inhalirati ili ingerirati kadmija u količinama dostatnim da izazovu toksične učinke. Jedan od načina da se povisi ekspozicija kadmiju je pušenje cigareta. Nandi, Jick, Slone, Shapiro i Lewis su našli da čak 70% kadmija što ga sadrži duhan u cigaretama prelazi u dim. Kadmijev dim se lako topi u lagano kiselom mediju tako da se kadmij u plućima brzo resorbira i prelazi u sistemnu cirkulaciju; prema tome sveukupni sadržaj kadmija u plućima nije pokazatelj toksičnih učinaka. Uostalom, već je prilično dugo poznato da se kod radnika koji umiru od otrovanja kadmijem nađu male količine kadmija u plućima. Lokalni učinak kadmija na plućima karakteriziran je difuznim emfizemom koji se ne proteže do periferije pluća; u subpleuralnom području se, naime, obično vidi tanki sloj normalnog plućnog tkiva. Histološki se može naći fibroza, a preostala alveolarna septa su također normalna. Kadmijski emfizem nije u povezanosti s bronhitisom, nema produkcije sputuma, a nema ni vlažnih hropaca. Ti nalazi ukazuju, čini se, na propadanje tkiva na razini alveole, a to bi se i očekivalo prema veličini čestica. Točni mehanizam nije poznat, ali se moglo raditi o ometanju aktivnosti enzima alfa₁-antitripsina što dovodi do propadanja tkiva, kako je to nedavno ustanovio Holden. Uostalom ima pretpostavka po kojima je katkada emfizem posljedica digestije plućnog tkiva proteolitičkim enzimima.

Kadmij koji se iz cigareta brzo resorbira u krvnu struju dođe ubrzo i u jetru. Lewis, Lyle i Miller su ustanovili da su u vodi topljivi proteinski ekstrakti iz jetara bolesnika umrlih od kroničnog bronhitisa sa ili bez emfizema imali srednju vrijednost koncentracije kadmija tri puta veću nego što je bila u bolesnika umrlih od drugih bolesti. Učinak kadmija iz cigareta na plućno tkivo ovisio bi o njegovoj koncentraciji u pogodenoj alveoli i o popuštanju nekog obrambenog mehanizma, što bi dovelo do trajnih promjena u alveolarnoj membrani. Ta je alveolarna membrana, kako je poznato, sposobna da se fagocitozom povećava, povećava se i proliferacija površinskih stanica što onda uzrokuje zadebljanje alveolarnih stijenki i obliteraciju zračnih prostora. Ta reakcija alveolarne stijenke nastaje kao posljedica direktnog iritativnog učinka toksina, pa je i ograničena samo na ono mjesto na kojemu je i došlo do djelovanja uzročnika.

Kadmij stimulira ili inhibira brojne enzimске sisteme. Tako su Vallee i sur. [Vallee, B. L., Riordan, J., F., Coleman, J. E.: Proc. Natr. Acad. Sci. U. S., 49 (1963) 109] našli da kadmijevi ioni povećavaju aktivnost esteraze karboksipeptidaze, a da je peptidazna aktivnost tog enzima potpuno inhibirana kadmijevim ionima. Dixon i Webb (Dixon, M., Webb, E. C.: Enzymes, II, izdanje, str. 423, Academic Press, New York, 1964) su ipak našli da fosfopiruatnu hidratazu i dekarboksilazu aktiviraju kadmijevi ioni. Weber i Reid su određivali učinak velikih količina kadmija u hrani (412–4120 ppm) u obliku kadmijeva acetata na miševu u rastu kao i učinke na neke enzime. Našli su zaostajanje u tjelesnoj težini, poremećenje probave bjelančevina i masti kao i smanjenje resorpcije fosfora. Ustanovili su i povećani mortalitet tih miševa, što je bilo u direktnoj ovisnosti o količini kadmija u hrani. Već kod količina kadmija od 412 ppm došlo je do povećane aktivnosti malične dehidrogenaze i glukoza-6-fosfat dehidrogenaze u jetri i mišiću srca. Osim toga male količine kadmijevog acetata uzrokovale su smanjenje koncentracije limunske kiseline u kosti. Sasvim niske koncentracije (1–10 ppm) kadmija u hrani nisu imale djelovanja ni na tjelesnu težinu niti na probavu bjelančevina i masti.

Morgan, J. M.: Tissue Cadmium Concentration in Man, Arch. Intern. Med., 123 (1969) 405. – Lucis, O. J., Lynk, M. E., Lucis Ruta: Turnover of Cadmium 109 in Rats, Arch. Environ. Health., 18 (1969) 307. – Lucis, O. J., Lucis Ruta: Distribution of Cadmium 109 and Zinc 65 in Mice of Inbred Strains, Arch. Environ. Health, 19 (1969)

334. - *Leading Article*: Cadmium and Metabolism of Albumin, *Lancet*, 1 (1968) 133. - Adams, R. G., Harrison, J. F., Scott, P.: The Development of Cadmium-Induced Proteinuria, Impaired Renal Function, and Osteomalacia in Alkaline Battery Workers, *Quarterly Journal of Medicine*, 38 (1969) 425. - Kendrey, G., Roe, F. J. C.: Cadmium Toxicology, *Lancet*, 1 (1969) 1206. - Nandi, M., Slone, D., Jick, H., Shapiro, S. Lewis, G. P.: Cadmium Content of Cigarettes, *Lancet*, 2 (1969) 1329. - Lewis, G. P., Lyle, H., Miller, S.: Association between Elevated Hepatic Water-soluble Protein-bound Cadmium Levels and Chronic Bronchitis and/or Emphysema, *Lancet*, 2 (1969) 1330.

T. BERIĆ i D. DIMOV