

Patogeni učinci sunčevih zraka

Davno su već poznata dva glavna patološka djelovanja sunčevih zraka na ljudsku kožu: izazivanje raka kože i preranog starenja kože. Jedna i druga patološka pojava na koži može se relativno lako spriječiti. Kligman tvrdi da je i »stara« koža zapravo oboljela koža i da se učinak starenja tj. djelovanje samog vremena može ipak bar djelomično spriječiti. Treba se samo sjetiti da melaninska zaštita kože Crnaca znatno odgađa starenje njihove kože pa Crnci u podmaklim godinama izgledaju obično mnogo mlađi nego njihovi »bijeli« vršnjaci. Naročito je upadno starenje kože kod mornara, poljoprivrednika i drugih zvanja kod kojih je ekspozicija suncu duga i obilna. Anatomska i biokemijska proučavanja pokazuju da kod prolongirane ekspozicije suncu nastaju znatne anatomske promjene u koži. Suncem oštećena koža ima, naime, znatno umnoženu masu osnovne supstance, povišeni elastin, a sniženi kolagen. Histološki epidermis je atrofičan s mnogo abnormalnih stanica u nepravilnom rasporedu. Najizrazitije su, međutim, strukturne promjene u kutisu: jako umnažanje elastičnih vlakana i smanjenje kolagena. Nakon dugogodišnjih razmimoilaženja danas je nedvojbeno ustanovljeno da je jako umnažanje neke supstancije koja daje pozitivnu reakciju na elastična vlakna zapravo posljedica umnoženog elastina; to se zaključilo na temelju morfološkog izgleda, proučavanja na elektronskom mikroskopu, na temelju enzimske osjetljivosti, topljivosti i na temelju fizičkih karakteristika. Zbog svega toga je i prihvaćen naziv »elastosis solaris« umjesto dotadašnjeg »elastosis senilis«. Ranija istraživanja o oštećenju kože suncem bavila su se uglavnom promjenama u terminalnim ili uznapredovalim fazama, a tkivo koje se pretraživalo dobivalo se uglavnom od kože staraca. Ima, međutim, i radova kod kojih je uključeno i ispitivanje kože mlađih odraslih ljudi npr. od 25. do 33. godine života. Ustanovilo se da gotovo trećina mlađih pokazuje promjene koje se mogu klasificirati kao umjerene, pa čak i teške. Kligman u svom proučavanju ranog destruktivnog učinka sunčevog svjetla na ljudsku kožu proučava problem uglavnom s dva aspekta: 1) štetni učinci sunčevog svjetla započinju rano pa mogu biti već i teški u 20. godini života; 2) u terminalnoj fazi dolazi do izvanredno opsežne dezorganizacije veziva kao posljedice dugog procesa stvaranja i propadanja pretežno elastičnog tkiva. Ispitanici koje je proučavao Kligman bili su bijelci svih uzrasta i šest staraca Crnaca iznad 70. godine života. Kod svih je autor vršio biopsiju kože. Ispitanici ispod 18. godine života potjecali su iz jednog zavoda za umobolne u kojemu su veliki dio vremena ljeti provodili na suncu. Autor je našao da degenerativne promjene u koži započinju ranije nego što se misli, pa dezorganizacija fibrozno tkiva može nastati već i u mladoj dobi. Zapravo, pokazalo se da nema normalne kože ni kod jedne osobe iznad 40 godina života. Promjene u elastičnom tkivu koje započnu u mladosti progrediraju više ili manje stalno dok ekspozicija traje. Kod svih osoba koža glutealnih predjela pružala je zanimljivi kontrast, jer ni u jedne osobe ma kako joj bila koža lica patološki promijenjena, nije bilo znatnijih promjena. U koži lica šest starih Crnaca elastična hiperplazija bila je znatno manja nego kod bijelaca; kod mlađih Crnaca elastične hiperplazije Kligman nikad nije našao. Zrake koje najviše oštećuju kožu nalaze se unutar »eritemičkog spektra« između 290 i 310 m μ . Tih zraka koje bi mogle uzrokovati eritem nema mnogo prije 10 sati niti poslije 15 sati.

Posljednjih godina bazična su istraživanja došla do nekih temeljnih saznanja o utjecaju ultravioletnog svjetla na dezoksiribonukleinsku kiselinu (DNK). Kod mikroorganizama ultraljubičasto svjetlo pod stanovitim uvjetima uzrokuje oštećenje nukleinskih baza sa stvaranjem pirimidinskih dimera, ali se ta ozljeda brzo reparira

procesom ekscizijske reparacije koji uključuje eksciziju dimera i reparaciju defekta novim stvaranjem nukleinske kiseline u kratkim lancima koji se međusobno povezuju enzimatskom aktivnošću polinukleotidne ligaze. Danas se može reći da ultravioletna lezija stanice sisavaca uzrokuje stvaranje dimera ali ipak još uvijek ostaje nejasno na koji se način ta ozljeda reparira. Postoje znakovi neprogramirane sinteze DNK u interfazi jezgara nakon ultraljubičastog ozračivanja što se gotovo grafički prikazano može vidjeti u autoradiogramima učinjenim u kulturama fibroblasta markiranih tricijum-timidinom. Normalno samo mali broj stanica koje su u fazi DNK sinteze preuzimlju tricijum-timidin pa izgledaju gusto natrpane srebrenim zrcima razvijenog autoradiograma, ali nakon ozračivanja ultraljubičastim svjetlom gotovo sve stanice preuzimlju tricijum-timidin; sada, međutim, jezgre izgledaju samo lagano markirane tako da to ide u prilog pretpostavci da se male količine DNK sintetiziraju za vrijeme svih faza staničnog ciklusa i to kao dio fenomena reparacije.

Epstein, Fukuyama i Epstein su taj fenomen opazili i *in vivo* u ljudskoj koži ozračenju ultraljubičastim svjetlom. Nakon intradermalne injekcije tricijum-timidina autoradiogrami su otkrili oskudno markiranje iznad jezgara dobro diferenciranih stanica granularnog i Malpighijevog sloja te bazalnih stanica. Jako markiranje se pojavilo iznad nekih stanica bazalnog sloja, ali je njihov broj bio smanjen u usporedbi s normalnim neozračenim tkivom. Zanimljivo je da je oskudno markiranje bilo zapaženo i iznad fibroblasta i svih drugih stanica kože sve do razine izvodnih kanalića žlijezda lojnica, dakle u dubini od oko 0,5 mm. To točno odgovara dubini u kojoj se još zbiva aktinička elastoza što navodi na pomisao da ultraljubičasto svjetlo možda direktno napada kožni metabolizam kronično oštećujući DNK i na taj način omogućuje rast i invaziju malignih mutacija u epidermu.

Ove su godine Epstein, Fukuyama, Epstein i Reed iznijeli još jednu mogućnost kada su našli istom tehnikom i s pomoću kemijskih podataka da fibroblasti iz kultura dobiveni od bolesnika sa kseroderma pigmentozum ne repariraju DNK oštećenu ultraljubičastim zračenjem. Budući da je ta rijetka nasljedna bolest povezana s preranim starenjem kože i s multiplim malignomima kože pretpostavlja se da upravo manjak reparacije dovodi do malignih mutacija. Ispitivanja *in vivo* i *in vitro* koje su vršili isti autori, međutim, pokazuju da se neprogramirana sinteza DNK zbiva nakon ultraljubičastog zračenja kod mnogih sindroma povezanih sa starenjem kože i karcinomom kože. U najnovije vrijeme se misli da ti bolesnici nemaju jedan enzim, endonukleazu, koja cijepa DNK u blizini oštećenog područja, a potrebna je za reparaciju. Oštećenje X-zrakama dovodi do cijepanja DNK lanca tako da nije za reparaciju potrebna ekscizija. Fibroblasti iz kulture jednog bolesnika sa kseroderma pigmentozum inkorporirali su tricijum-timidin nakon ozračivanja X-zrakama, ali ne i nakon ozračivanja ultraljubičastim zrakama, što bi značilo da bolesnici mogu izvršiti reparativnu replikaciju nakon prekida lanca ali ne nakon oštećenja baze.

Kligman, A. M.: Early Destructive Effect of Sunlight on Human Skin, J. A. M. A., 210 (1969), 2377. - Epstein, W. L., Fukuyama, K., Epstein, J. H.: The Early Effects of Ultraviolet Light on DNA Synthesis in Human Skin in Vitro, Arch. Derm., 100 (1969), 84. - Epstein, J. H., Fukuyama, K., Epstein, W. L., Reed, W. B.: An in Vivo Study of a Defect in DNA Synthesis in Xeroderma Pigmentosum (XP), J. Clin. Invest., 48 (1969) 23a.

D. DIMOV

Suvremeni nazori u liječenju otrovanja barbituratima

Danas je već svagdje u svijetu prihvaćeno konzervativno liječenje otrovanja barbituratima tj. napuštena je primjena analeptika. Ta se otrovanja, dakle, liječe ili samo suportivnim mjerama, tj. održavanjem vitalnih funkcija, ili dijalizama, ili forsiranom dijurezom. Međutim, prije svakog pristupa liječenju potrebno je 1) odrediti stupanj intoksikacije prema stanju svijesti, i 2) odrediti vrstu uzetog barbiturata prema duljini njegova djelovanja. Stanje svijesti obično se klasificira u stupnjeve od 0 do IV i to ovako: oznaku 0 dobivaju slučajevi kod kojih dominira pospanost, ali se bolesnik

može probuditi i odgovara na postavljena pitanja; oznakom I označuju se bolesnici u komi koji reagiraju na bolne podražaje trzajem i kod kojih su svi refleksi prisutni; 3) stupnju II pripadaju bolesnici koji su u komi pa ne reagiraju na bolne podražaje; kod tih je većina refleksa prisutna, a nema ni znakova respiratorne ili cirkulatorne depresije; 4) stupnjem III su označeni bolesnici u komi kod kojih su svi ili većina refleksa ugasla, ali još uvijek nemaju depresije disanja ili krvotoka; 5) konačno, stupnju IV pripadaju bolesnici kod kojih su svi refleksi nestali, a uz to su i jasno izraženi znakovi respiratorne i cirkulatorne depresije s cijanozom i šokom ili s oba ta simptoma.

Prema duljini djelovanja barbiturate dijelimo na one duga djelovanja, ako im djelovanje traje 6 ili više sati (npr. fenobarbital ili Luminal, barbital ili Veronal), na barbiturate srednjeg djelovanja ako im djelovanje traje 3 do 6 sati (npr. amobarbital ili Amytal, butobarbital ili Butisol) te na barbiturate kratka djelovanja, ako im djelovanje traje manje od 3 sata (npr. pentobarbital ili Nembutal, sekobarbital ili Seconal). Kemijski se međusobno svi ti barbiturati razlikuju po postranim lancima koje čine radikali R_1 i R_2 , tako npr. fenobarbital ima kao R_1 radikal etilnu, a kao R_2 radikal fenilnu skupinu, barbital ima oba radikalna etilna, amobarbital ima R_1 etilnu, a R_2 izoamilnu skupinu itd.

Barbiturati metaboliziraju u prvom redu dezaktivacijom postranih lanaca u jetri, a manjim se dijelom izlučuju nepromijenjeni kroz bubreg. Barbiturati kratka djelovanja metaboliziraju brzinom od oko 2,5% na sat, a oni duga djelovanja brzinom od 0,7% na sat. Zbog toga barbiturati duga djelovanja izazivlju dugotrajnije kome s višim razinama u serumu. Kao posljedica njihova sporog metabolizma veći se dio tih spojeva izlučuje kroz bubreg. Lokalna koncentracija barbiturata u serumu u neliječeni bolesnika iznosi 3,5 mg na 100 ml za barbiturate kratka djelovanja, a 8 mg na 100 ml za one duga djelovanja. Razina barbiturata u serumu predstavlja indirektno mjerilo sveukupnih barbiturata u tijelu, što je opet funkcija resorpcije, depoziranja u tkivima, brzine razgradnje i brzine izlučivanja. Pretpostavlja se da kod bolesnika otrovanih barbituratima kretanje barbiturata u serumu (tj. njihova krivulja opadanja) i klirensa u mokraći može biti indeks koji objektivno pokazuje rezultate liječenja.

Sa stajališta intoksikacija barbiturati srednjeg djelovanja npr. amobarbital, ponašaju se slično onima duga djelovanja, a oni dugog i srednjeg djelovanja se terapijski razlikuju od onih kratka djelovanja. Kod dugih i srednjih je dulji vremenski razmak između ingestije i šoka te anoksije. Upravo u tom produženom intervalu treba da bude liječnička intervencija prikladna i djelotvorna. Tada je, naime, liječnikov problem suportivna njega komatozna bolesnika. Kod barbiturata s kratkim djelovanjem je vremenski razmak između uzimanja otrova i smrti relativno kratak, pa je problem uglavnom u suzbijanju hipotenzije i anoksije.

Ingerirani barbiturati se brzo resorbiraju i kroz želudac i kroz tanko crijevo, ali općenito nekoliko faktora utječe na brzinu prolaza derivata barbiturne kiseline kroz biološke membrane. Svi derivati barbiturne kiseline su slabe kiseline koji imaju svoje disocijacijske konstante. Kad je ta konstanta gotovo jednaka fiziološkom pII već će i male promjene u pH, unutar fizioloških granica, znatno mijenjati odnos između ioniziranog i neioniziranog barbiturata. Kod toga je važno da biološke membrane pokazuju selektivnu permeabilnost za neionizirane derivate barbiturne kiseline, a ti neionizirani oblici barbiturata imaju jaču topljivost u mastima. Poznato je da svaki derivat barbiturne kiseline ima svoju karakterističnu topljivost u mastima. Za derivate koji su manje topljivi u mastima, kao npr. fenobarbital, uglavnom stupanj ionizacije određuje topljivost u mastima i permeabilnost kroz membrane. Pentobarbital je pak jako topljiv u mastima, ali je njegova brzina prolaza kroz biološke membrane u biti ograničena brzinom dolaska do membrane. Tkiva koja odijeljuju krv i mozak ponašaju se kao i druge membrane s obzirom na selektivnu permeabilnost za neionizirane derivate barbiturata. Stupanj centralnog depresivnog djelovanja barbiturata ovisi o koncentraciji barbiturata u mozgu, a ne u krvi, pa opetovana određivanja barbiturata u krvi daju samo grubu orijentaciju da li će razlika u koncentraciji voditi k daljem produblivanju kome ili ne.

Nema još uvijek konačne odluke o stavu prema ispiranju želuca kod otrovanja barbituratima, pa i tu treba spomenuti nekoliko osnovnih suvremenih saznanja. Visoki aciditet želučanog soka pogoduje zadržavanju barbiturata u neioniziranom obliku. Razlika u koncentraciji vodikovih iona u želučanom sadržaju i krvi potiče resorpciju barbiturata favoriziranjem prisustva neioniziranog, u masti topljivog oblika. Promptna ionizacija i redistribucija resorbirana barbiturata kao i normalno pražnjenje želuca jasno pokazuju da će biti slabe koristi od ispiranja, ako se ono ne provede unutar nekoliko sati od uzimanja otrova. Što se tiče davanja analeptika danas je, čini se, ipak prevladao stav skandinavske škole koja već dugi niz godina upozoruje da je povoljno djelovanje stimulatora centralnog nervnog sistema zabilježeno samo kod laganih otrovanja, koja bi preživjela i bez analeptika. Naprotiv, prema toj školi, a i mnogim kasnijim potvrdama, analeptici kod teških intoksikacija ne samo što nemaju utjecaja na dubinu i trajanje kome nego čak i povisuju letalitet, jer su okrivljeni za izazivanje aritmija, jakog povraćanja i hiperpireksija. Adekvatna ventilacija pluća smatra se da je od primarne važnosti kod liječenja otrovanja barbituratima ne samo zbog potreba izdašne oksigenacije nego i sa stajališta koncentracije vodikovih iona, jer se danas sve više ukazuje na činjenicu da za vrijeme hiperkapnije barijera krv-mozak postaje jače propusna za mnoge medikamente.

Terapija forsiranom dijurezom zasniva se na davnom zapažanju da se barbiturati više izlučuju ako je povišena i količina izlučene mokraće. Budući da barbiturati pak stimuliraju lučenje antidiuretskog hormona, a dovode i do hipovolmije pa i do hipotenzije, čini se da samo davanje vode neće potaknuti ni podržavati diurezu. Zbog toga se u novije vrijeme ističe vrijednost osmotskih diuretika, posebno manitola, ureje i trometamina (trishidroksimetil aminometana, THAM). Budući da se manitol smatrao vrlo dobrim diuretikom za otrovanja barbituratima potrebno je istaknuti radove koji upozoruju na oprez kod njegove upotrebe. Tako su prošle godine (1968) Morgan, Bennett i Polak proučavajući posljedice upotrebe manitola kod otrovanja barbituratima našli da se u dozama koje su potrebne, vrlo mnogo manitola retinira, a to može biti opasno jer manitol dovodi do ćelularne dehidracije i ekstracelularne hiperhidracije. Ti su autori zabilježili čak i slučaj edema pluća i oligurije zbog manitola. Neki autori tvrde da manitol ima i depresivno djelovanje na respiraciju, pa čak da dovodi i do povišenja koncentracije vodikovih iona u cirkulaciji, što bi sve bilo nepovoljno upravo kod otrovanja barbituratima. Opasnost od manitola bila bi otklonjena, kažu spomenuti autori, kad njegova doza za kontaminiranu infuziju ne bi prešla 300 g, ali se u praksi s tom restrikcijom često ne može održavati poželjna brzina otjecanja mokraće. Preostaje, dakle, zaključuju Morgan i sur. da se kliničar ili odrekne diuretskog liječenja ili da upotrijebi neki drugi diuretik. Valja, međutim, naglasiti da ureja ima slabije djelovanje na pomak tekućine i elektrolita, jer ima veću permeabilnost kroz tkiva. Optimalna količina mokraće kod forsirane diureze iznosi 10-12 litara u 24 sata. Posve je razumljivo da takav gubitak tekućine i elektrolita mora biti nadoknađen usklađenom primjenom tekućine i elektrolita.

U novije vrijeme se preporuča i alkalinizacija, jer je opaženo da blaga sistemna alkalozia dovodi do jačih razlika u koncentraciji vodikovih iona između intracelularne, ekstracelularne i cerebrospinalne tekućine, čime se snižuje koncentracija barbiturata u mozgu, a povećava nepropustnost barijere krv-mozak; najvažnije je, međutim, da alkalinizacija mokraće pojačava izlučivanje barbiturata kroz bubrege i to naročito onih s dugim djelovanjem koji se primarno i izlučuju kroz bubrege. Ako je, naime, mokraća alkalna, neionizirani intratubularni barbiturat se pretvara u ionizirani, relativno neprolazan oblik pa je time znatno smanjena pasivna difuzija barbiturata natrag kroz tubule. Za alkalinizaciju se upotrebljavaju natrijev laktat, natrijev bikarbonat te već spomenuti diuretik THAM, koji ima i alkalinizirajuća svojstva, ali je ipak, čini se, manje djelotvoran od ostala dva; THAM, naime, brzo ulazi u stanice pa i tamo dovodi do pada koncentracije vodikovih iona za razliku od bikarbonata, koji tako lako ne ulazi u stanice pa bolje odražava razliku u koncentraciji vodikovih iona s obje strane membrane što pogoduje sniženju koncentracije barbiturata u mozgu. Osim toga, THAM djeluje depresivno na ventilaciju, a može izazvati hipoglikemiju koju nije lako prepoznati kad je već i tako bolesnik u komi. Valja

posebno naglasiti da alkalinizacija može imati uspjeha samo kod otrovanja barbituratima duga djelovanja čija je pK vrijednost u blizini 7,2, a nema nikakva djelovanja kod barbiturata kratka djelovanja čije se pK vrijednosti kreću oko 7,9.

Liječenje dijalizama uključuje hemodijalizu i peritonealnu dijalizu. O učincima ekstrakorporalne dijalize ima već dosta stečenih iskustava, jer su i eksperimenti na životinjama i rezultati liječenja otrovanih ljudi pokazali da se tom dijalizom može ukloniti znatna količina barbiturata duga djelovanja. To znači da je frakcija barbiturata koja je u serumu vezana na bjelančevine stalno u ravnoteži sa slobodnom frakcijom. Nije posve sigurno da li hemodijaliza i kod otrovanih barbituratima kraća djelovanja (npr. fenobarbital i amobarbital) ima veće značenje u kliničkom liječenju ali se zna da se 25% odnosno 35% tih spojeva može dijalizom ukloniti. Čini se, naime, da najnovija iskustva dokazuju da se i kod barbiturata kratka djelovanja hemodijalizom postižu lijepi uspjesi, jer se klirens barbiturata povećava za četiri puta u toku 8-satne primjene hemodijalize. Hadden i sur., međutim, ističu da skupa primjena hemodijalize u sebi uključuje i opasnost: dosta visok letalitet (12,5–35%) zbog srčanog aresta zabilježen je kod otrovanih liječenih hemodijalizom. O učinku peritonealne dijalize ima manje objavljenih podataka, ali je, čini se, i djelotvornost tog načina liječenja mnogo manja. Tako je npr. vrijednost klirensa od 12,6 ml na minutu za fenobarbital samo trećina do šestina vrijednosti klirensa, koji se dobije s ekstrakorporalnom dijalizom, pa čak nešto manja i od one koja se dobije alkalnom osmotskom diurezom. Dodavanjem albumina u dijaliznu tekućinu znatno se poboljšava djelotvornost peritonealne dijalize makar još nije posve razjašnjeno utječe li na tu djelotvornost vezanje barbiturata na albumine ili promjena pH dijalizata. Pokušava se povisiti djelotvornost peritonealne dijalize i s alkalinizacijom dijalizata dodavanjem THAM-a, ali o tome još nema dostatno uvjerljivih podataka. Glavni nedostatak metoda dijalize je prema mišljenju mnogih autora u tehničkim zahtjevima dijalize koji ometaju ispravnu konzervativnu njegu otrovanih. Već i potreba da za vrijeme dijalize otrovani leži isključivo na leđima, a ne kao što bi trebalo da mijenja položaj odnosno da leži na boku tj. u položaju koji je najsvrsishodniji i za izdašnu ventilaciju i za neometanu trahealnu drenažu. Kad se racionalno razmotre sve prednosti i loše strane dijalize, treba po mišljenju Haddena i sur. zaključiti da je kod otrovanja prohodnosti dišnih putova s upotrebom endotrahealnih i traheostomnih tubusa, a dijalize rezervirati za bolesnike koji uz otrovanje imaju oštećenu jetru ili bubrege.

Prema današnjim nazorima najdjelotvornije liječenje otrovanja barbituratima je brižno podržavanje vitalnih funkcija ili tzv. intenzivna njega. Hadden i sur. nazivlju taj način liječenja »agresivna suportivna njega« (»aggressive supportive care«), vjerovatno da bi što jače istaknuli aktivna nastojanja oko programirane i sistematski provedene opće njege i stroge specifične brige za optimalno održavanje vitalnih funkcija. Oni tvrde da je jedino takav način liječenja doista smanjio letalitet. Intenzivna njega otrovanih barbituratima po tim autorima uključuje: 1) permanentno i sistematsko promatranje bolesnika s usredotočenom pažnjom na i najmanje promjene u vitalnim znakovima, na dubini kome i ravnotežu tekućine i elektrolita; 2) održavanje prohodnosti dišnih putova s upotrebom endotrahealnih i traheostomnih tubusa, po potrebi i s pomoću mehaničkih aparata za disanje već prema rezultatima analize plinova u krvi; 3) prevenciju respiratornih infekcija s čestim okretanjem bolesnika, te s čestom aspiracijom sekreta; liječenje infekcija respiratornog trakta treba poduzeti što ranije, ali uz pomoć antibiograma; 4) održavanje sistoličkog krvnog tlaka iznad 90 mm Hg s pomoću infuzija, a po potrebi i s pomoću medikamenata; 5) prevenciju nekroze zbog pritiska, oštećenja oka i infekcija mokraćnog trakta striktno sterilnom kateterizacijom, i 6) izbjegavanje analeptika. Osmotska diureza i alkalinizacija indicirani su kod otrovanja kod kojih se očekuje dugotrajna koma, a dijalize kod otrovanja kod kojih su zatajili ili su oštećeni prirodni mehanizmi izlučivanja barbiturata.

Setter, Mahcr i Schreiner su nedavno analizirali uspjeha liječenja 173 slučajeva otrovanja barbituratima, pa zaključuju da otrovanja barbituratima kratka djelovanja uzrokuju dublju komu s težim komplikacijama nego otrovanja fenobarbitalom. Kad nije bilo pupilarnog refleksa na svjetlo, prognoza je bila obično loša, dok je prisustvo kornealnog refleksa većinom prognostički bilo povoljno. Odbacujući terapiju

analepticima ti autori tvrde da analeptici prekidaju prirodni tok bolesti kod otrovanja barbituratima i »škode kliničkom rasuđivanju«, pa »ne smanjuju niti morbiditet, a niti letalitet«. U njihovoj analizi forsirana diureza povećavala je izlučivanje fenobarbitala, ali je imala slabije djelovanje kod sekobarbitala ili pentobarbitala. Hemodijaliza je bila djelotvornija od bilo koje modifikacije peritonealne dijalize ili diureze; uporednim stupnjevanjem djelotvornosti tih vrsta liječenja prema vrijednostima klirensa barbiturata, dobili su vrijednosti od 30, 4 i 8. U grupi otrovanih koju opisuju ti autori letalitet je iznosio 12,7%. Faktori koji su pridonosili smrtnom svršetku bili su: velika doza, kasni početak svrsishodna liječenja, poodmakla dob bolesnika i kardio-pulmonalne komplikacije.

Hadden, J., Johnson, K., Smith, S., Price, L., Giardina, E.: Acute Barbiturate Intoxication, Concepts of Management, J. A. M. A., 209 (1969), 893. – *Morgan, A. G., Bennett, J. M., Polak, A.*: Mannitol Retention During Diuretic Treatment of Barbiturate and Salicylate Overdosage, Quart. J. Med., 37 (1968), 589. – *Henderson, L. W., Merrill, J. P.*: Treatment of Barbiturate Intoxication. With a Report of Recent Experience at Peter Bent Brigham Hospital, Ann. Int. Med., 64 (1966), 876. – *Setter, J. G., Maher, J. F., Schreiner, G. E.*: Barbiturate Intoxication. Evaluation of Therapy Including Dialysis in a Large Series Selectively Referred, Arch. Int. Med., 117 (1966), 224.

D. BERIĆ i T. BERIĆ

Otrovanje arsinom

U posljednje vrijeme je objavljeno nekoliko kazuističkih prikaza o otrovanju arsinom u različitim zemljama (Danskoj, SAD i Vel. Britaniji) sa svega 19 slučajeva, pa je tim povodom potrebno u kratkom prikazu osvrnuti se na ta opasna otrovanja.

Anthonisen i sur. su u Danskoj objavili u posebnom suplementu Acta medica scandinavica od 1968. g. 14 slučajeva otrovanja arsinom koja su se zbila 1965. godine u rafineriji metala »Paul Bergsøe i sinovi« u Glostrupu. U uvodu tog prikaza autori ukratko iznose historiju otrovanja arsinom do danas, pa spominju da je od 1815. g. do 1928. g. zabilježeno u svjetskoj literaturi 247 slučajeva otrovanja, od toga 20 smrtnih. De Palma je 1969. g. u tablici prikazao broj otrovanja od 1937. do 1964. godine: bilo je 52 otrovanja sa 12 smrtnih ishoda. Arsin nastaje ili redukcijom arseničkih spojeva s pomoću vodika ili hidrolizom arsenida. Kao primjer prvog nastajanja spominje se u literaturi slučaj dvaju britanskih podmornica za vrijeme prvog svjetskog rata kada je čitava posada tj. 27 odn. 28 ljudi bila otrovana arsinom nastalim redukcijom iz olovnih ploča akumulatora. Smatra se da je hidroliza arsenida uzrokom stvaranja arsina u rafinerijama kositra i drugih metala, pa je u topionicama i rafinerijama u posljednje vrijeme i zabilježen najveći broj slučajeva otrovanja arsinom. Nedavno su (1964. g.) u Skandinaviji opisani i slučajevi otrovanja arsinom i fosfinom kod uskladištenja ferossilicija na brodovima. Slučajevi otrovanja koje sada opisuju Anthonisen i sur. otkriveni su bili krajem ožujka 1965. g. kada se 5 bolesnika javilo u jednu bolnicu u Kopenhagenu, a 9 u jednu u Glostrupu. Budući da su svi imali istu kliničku sliku, a radili su i u istoj tvornici odmah se posumnjalo na profesionalno otrovanje, makar je zbog njihovih različitih radnih mjesta u istoj tvornici postojala i sumnja da se možda radi o neprofesionalnom otrovanju. Ubrzo se po analizi procesa produkcije postavila sumnja na arsin ili stibin ili na kombinaciju obih otrova. U urinu se određivao arsen po Gutzeitovoj metodi pa su se našle povećane količine. Uzrok otrovanja tj. nastajanja arsina u opasnoj količini nije se mogao u prvi mah utvrditi pa su autori razmatrali svaku od pretpostavljenih mogućnosti, koje bi se mogle očekivati u rafineriji metala koja producira olovo, olovne slitine, Babbittov metal (4 dijela bakra, 8 dijelova antimona i 24 ili 96 dijelova kositra), metal za lemljenje, metale za oružje, bronzu, mjed, aluminijevc i cinkove slitine. Te tri mogućnosti su bile: 1. Pražnjenje bačava koje sadrže olova iz baterija. Iz tih otpadaka se pravi antimonsko olovo, ali to olovo sadrži i 0,2 do 0,5% arsena, a, osim toga, i ostatke sumporne kiseline, pa je moguće da se reakcijom između te kiseline i željezne bačve ili drugih metala, stvori nešto vodika; nije, međutim, vjerojatno da bi se stvorile veće količine arsenovodika.

Konačno otvaranje i pražnjenje tih bačava se vrši na otvorenom zraku, na mjestu i udaljenom od onih mjesta gdje su radili otrovani radnici. 2. Talenje metalnih otpadaka u odjelu za izradu metala za lemljenje. U tom je odjelu 12 kotlova za talenje pa ako u otpadku ima arsena lako je moguće da se stvori arsin kad se vlažni otpaci ubace u kotao. Međutim, u tom se odjelu radilo dan prije nego što je došlo do otrovanja, a tako duga latencija do pojave otrovanja nije moguća. Osim toga, samo su se dvojica otrovanih u tom odjelu zadržala i to samo na dvije minute što bi bilo prekratko vrijeme da nastave otrovanje. Konačno, pokazalo se kasnije da otpaci nisu uopće sadržavali arsena. 3. Obrada troske nastale rafiniranjem metala. Troska koja nastaje kao nusprodukt rafiniranja bijelog metala i metala za lemljenje mora se obraditi tako da se ukloni iz nje arsen i antimon. Rafiniranje se vrši tako da se otopljenoj slitini doda aluminij pa da se tako stvori aluminijev arsenid i aluminijev antimonid; ti spojevi ostanu na površini lebdjeti pa se »oberu« kao troska, koja može sadržavati i do 10% arsena odnosno antimona. Prije daljnje obrade troska se pohrani u bačve. Valja istaknuti da se iz aluminijeva arsenida u dodiru s vodom lako stvara arsin, pa je zbog toga potrebno prethodno uskladištenje; proces miješanja smije se pak obavljati samo za suha vremena. Međutim, u ovom je slučaju ugljena prašina koja je bila upotrebljena za miješanje bila pohranjena na otvorenom pa je lako mogla sadržavati veće ili manje količine vode, što je kasnije i bilo potvrđeno. Prema svemu tome, dakle, čini se da je za nastajanje ove epidemije otrovanja arsinom bio doista kriv taj tzv. Behrov proces rafinacije metala.

Anthonisen, Nielsen, Pedersen i Raaschou opisuju kliničku sliku promatranu za vrijeme ove epidemije, ali kao ilustrativne prikazuju samo tri slučaja i to jedan blagi, jedan umjereni i jedan vrlo teški slučaj. Bolesnik s blagom slikom, inače najstariji iz čitave grupe, imao je samo nauzeju i dijareju pa je i bio zaprimljen u bolnicu samo zbog toga što se u tom času već znalo za epidemiju, a tražili su se i daljnji »sumnjivi« slučajevi. Od objektivnih nalaza taj je radnik imao samo neznatnu povišenu alkalnu serumsku fosfatazu. Svi su drugi nalazi u tog radnika bili normalni. Ipak, terapijski je dobivao manitol za pojačanje diureze i to kroz prvih nekoliko dana. Drugi bolesnik bio je zaprimljen u bolnicu zbog jačih teškoća: 29 sati prije primitka osjetio je na radnom mjestu jaku nauzeju, zimicu i parestezije u rukama, zatim opetovano povraćanje, kasnije i sa primjesom krvi, te s vodenim proljevastim stolicama. Žutica je bila manifestna 20 sati prije primitka u bolnicu. Kod dolaska bolesnik je bio u teškom stanju, s vrlo jako izraženom žuticom, oligurijom i sve jačom azotemijom. Zbog toga se već sutradan kod njega započelo hemodijalizom, ali je oligurija ipak persistirala čak 40 dana, tako da je bolesnik bio ukupno 10 puta podvrgnut hemodijalizi. Bolesnik je sveukupno boravio u bolnici oko mjesec dana, ali je za to vrijeme imao više interkurentnih pojava (stafilokokna sepsa, proljevi, holecistitis). Godinu dana kasnije je holecistektomiran. Treći bolesnik je primljen zbog glavobolje, povišene temperature, grčeva u trbuhu, žutice, tamnog urina. Bilirubin je bio povišen, a isto tako i koncentracija kreatinina u serumu te SGOT i SGPT; postojala je i jaka hemoglobinurija. Liječenje je provedeno forsiranom diurezom (!) nakon čega su se laboratorijski nalazi brzo normalizirali. Kod većine bolesnika su bili prisutni znakovi hemolize, povišena temperatura i abdominalni grčevi. Dva su bolesnika imala simptome sa strane centralnog, a jedan sa strane perifernog živčanog sistema. Zanimljivo je da je unatoč česte hemolize samo jedan bolesnik imao oliguriju, pa se po tome klinička slika ovih bolesnika razlikuje od one koja je poznata iz klasičnih opisa otrovanja arsinom. Makar je, naime, većina bolesnika pokazivala simptome intravaskularne hemolize ipak su definitivne znakove smanjene funkcije bubrega imala samo četvorica. Samo jednom zabilježena oligurija trajala je neobično dugo, a isto su tako vrlo dugo trajali i znakovi oštećenja renalne funkcije kod spomenuta 4 bolesnika od kojih je jedan, čini se, ipak ima preegzistentnu kroničnu nefropatiju. Kod 3 bolesnika izvršena biopsija bubrega pokazala je različite količine hemoglobinskih cilindara u tubulima i duktusima. Zaostala anemija koja inače u akutnoj fazi dominira slikom otrovanja nađena je samo kod jednog bolesnika kod kontrolnih naknadnih pregleda. Ta je anemija nalikovala pernicioznoj jer su nađeni i megaloplasti u koštanoj srži, a i drugi su laboratorijski znakovi govorili za tu vrstu anemije.

Koristeći istu kazuistiku Pederson, Ladefoged, Winkler, Baunøe i Munck su mjerili renalnu cirkulaciju i to 7 puta u 2 bolesnika s akutnom arsinomskom nefropatijom, od

kojih je jedan imao »akutnu oliguričnu renalnu insuficijenciju« dok je drugi imao »samo umjereno snižene renalne funkcije«. Renalna cirkulacija krvi bila je ispitivana tehnikom ispiranja sa X-133 i metodom razrjeđenja boje. Vrijeme renalne cirkulacije bilo je određivano za eritrocite markirane sa Cr-51 i za albumin markiran jodom-131 metodom vanjskog brojenja. Ta su ispitivanja pokazala da je renalna cirkulacija kod akutnog otrovanja arsenom na 15-30% od normale, dok je istodobno prosječno vrijeme cirkulacije kroz bubrege bilo produženo, a vaskularni volumen smanjen. Čini se da su hemodinamske promjene bile proporcionalne stupnju hemolize, a zaostajale su duže vrijeme nakon primarne lezije bubrega.

U jednoj kemijskoj tvornici u New Jerseyu sintetizirao se natrijev kiseli metan-arsenat, relativno netoksični herbicid, i to na taj način da se metilklorid dovodio u reakciju s natrijevim arsenitom. Ta se reakcija odvijala pod tlakom u tanku izrađenom od nehrđajućeg čelika. Jednog dana je zbog neke tehničke greške valjalo zaustaviti rad mješalice prije završene reakcije i tank isprazniti. Kod toga je zaostao na dnu tanka kruti zaostatak pa su se dva radnika s pomoću aluminijskih ljestvica spustila u tank da izvide situaciju. Kod toga su se u tanku zadržala samo kratko vrijeme, ali je aluminijska ljestvica ostala i dalje u tanku. Prvi je radnik opazio čim se spustio u tank oko uporišta aluminijske ljestvice stvaranje mjehurića pa se sagnuo da to izvidi bolje, ali je iznenada kod toga osjetio tresavicu pa je ubrzo po stepenicama izašao iz tanka. Međutim, zimica je persistirala, a pojavio se i osjećaj prženja na tabanima koji mu se polagano širio prema cijelom tijelu. Zbog jake slabosti napustio je posao, ali je jedva mogao hodati. Smješten je u hitnu sobu tvorničkog stacionara gdje je dobio sredstvo za umirenje, makar je već u tom času imao i mučninu, povraćanje i grčeve u trbuhu. Kad je stigao kući imao je i dalje sve te simptome, a sutradan još i anuriju, pa je vraćen u tvornički stacionar, a od tamo upućen u bolnicu. Kod prijema u bolnicu bio je dezorijentiran, ikteričkih sklera i posebne brončane boje kože, trbuh je bio mekan, ali bolan na palpaciju. Kateterizacijom nije dobiven urin. Primijenjena je ekssangvinotransfuzija pa je ubrzo slobodni hemoglobin koji je kod dolaska iznosio 2500 mg⁰/₀ spao na 625 mg⁰/₀. Dalje je liječen opet ekssangvinotransfuzijom zatim peritonealnom dijalizom, ali je još nekoliko dana ostao anuričan, i tek mu se postepeno senzorijski počeo bistrirati. Bolesnik je za čitavo vrijeme bio ekscitiran, osobito kod prekida dijalize pa je dobivao velike količine sedativa. Tek je 13. dana imao diurezu od 275 cc., a od 15. dana je trebalo zbog visoke hiperkalijemije započeti terapiju za eliminaciju kalija; istom je 20. dana diureza prešla 1000 cc u 24 sata. Inače je u toku hospitalizacije imao česte mučnine, povraćanje, perikardijalno trenje. Zanimljivo je da je autor tog prikaza, de Palma, zabilježio kod tog bolesnika i pojavu Meesovih linija na noktima, što je sigurno prvi put u literaturi spomenuto kod otrovanja arsinom. Otpušten je iz bolnice 54. dana nakon ekspozicije, ali je još i tada imao bolove, hipestezijske, i osjećaj prženja na nogama što autor pripisuje perifernoj neuropatiji, također dosada neopisanoj kod otrovanja arsinom. I nakon 6 mjeseci su u blagom obliku još uvijek persistirali znakovi perifernog neuropatije. Drugi radnik je sišao u tank nakon što ga je prvi napustio, da bi nastavio njegov posao pregleda nastale štete zbog zaustavljanja reakcije. I taj je opazio mjehuriće oko gumenog uporišta ljestvice. On je ostao u tanku oko 3 minute, a 3 sata kasnije je opazio da mu je mokraća vrlo tamna. Kod kuće je imao mučninu i povraćanje, te zimicu. Kod primitka u bolnicu i taj je imao žuticu i brončano obojenu kožu i osjetljiv trbuh. Liječen je bio diuretikom manitolom i s dvije ekssangvinotransfuzije, zatim BAL-om 200 mg šest puta. Za čitavo vrijeme boravka u bolnici imao je normalnu diurezu i normalne neurološke nalaze, ali je imao slabost, anemiju, prolazne edeme i gastrointestinalne smetnje. I kod njega autor naglašuje pad slobodnog hemoglobina u krvi nakon ekssangvinotransfuzije. Nakon što je bio obolio i ovaj radnik, nitko više nije htio ući u tank, ali je treći radnik samo na pola ušao, ostajući na ljestvicama odakle je gumenim crijevom i vodom ispirao dno tanka. Kod toga se stvarala vodena para kojoj je radnik bio izložen oko 15 minuta. Niti pumi sat nakon započeta posla opazio je da mu je mokraća neobično tamna, a kod dolaska kući osjetio je napadaje vrućine i hladnoće, grčeve u trbuhu; mučninu i povraćanje; sutradan je njegova žena opazila da je žut, a on je opet imao taman i oskudan urin. Nakon primitka u bolnicu dobio je i taj radnik ekssangvinotransfuziju te BAL 200 mg svaka 4 sata u svemu 6 puta, a zatim je započeta peritonealna dijaliza. Idućih dana bio je ekscitiran halucinirao je, imao je hiporefleksiju ali i klonus (sic!). Devetog dana opet se počelo

s peritonealnom dijalizom zbog hiperkalijemije, a zbog istog razloga se primjenjivala i terapija anionskim izmjenjivačem. Istom je 19. dana bolesnik počeo izlučivati velike količine mokraće. Druga faza boravka u bolnici bila je karakterizirana anemijom, progresivnom slabošću, gubitkom težine. Prije otpusta iz bolnice, 54. dana bolesti, imao je neurološke ispade u obliku hipestezije, fotofobije, bolova u zglobovima te područja anestezije na stopalima. Pojavio se i akneiformni osip na leđima i nadlakticama. U tabelarnom pregledu autor prikazuje kretanja ureje, kreatinina i kreatinin klirensa za sva tri bolesnika; iz tih se tablica vidi da su prvi dvije vrijednosti postale opet normalne istom 3 mjeseca nakon ekspozicije. Vrijednosti arsena u krvi spale su kod sve trojice već nakon druge ekssangvinotransfuzije. Dijalizična tekućina sadržavala je arsen samo u tragovima, ali je izlučivanje arsena u mokraći bilo povećano bar još mjesec dana nakon akutne epizode otrovanja.

Analizirajući način na koji je došlo do stvaranja arsina u prikazanim slučajevima tj. u tanku de Palma zaključuje da je spuštanjem aluminijskih ljestvica u tank stvorena mogućnost prisustva svih triju potrebnih komponenta da dođe do stvaranja arsina. To su: 1) arsen u natrijevom arsenitu odnosno finalnom produktu natrijevom kiselom metan-arsenatu, 2) voda ili kiselina, 3) aluminij ili drugi alkalni metal npr. cink ili kositar. Da se umjesto aluminijskih ljestvica u tank spustila drvena ljestvica manjkala bi jedna potrebna komponenta pa očito do stvaranja arsina ne bi bilo došlo. Mehanizam nastajanja arsina kod toga je vjerojatno elektrolitički, jer se u prisustvu metala u ovom slučaju aluminija, oslobađao vodikov ion koji je smjesta reagirao s arsenom.

Pišući o mehanizmu nastajanja hemolize de Palma ističe da je arsin jaki reduens koji hemolizira eritrocite vezajući se na njihov hemoglobin unutar stanice kao i na membranu eritrocita. Arsin reducira glutation i lipoičnu kiselinu dakle supstancije koje održavaju integritet i strukturu eritrocita. Zbog te redukcije mijenja se odnos kalija i natrija, pa višak natrija ulazi u eritrocit, stanica bubri, a hemoglobin izlazi iz eritrocita; sam obris eritrocita ostaje netaknut što se očituje prisustvom tzv. sjena eritrocita. Makar je za nastajanje anurije očito odgovoran mehanizam opstrukcije tubula raspadajnim produktima hemoglobina, treba i po mišljenju de Palme misliti i na direktno oštećenje arsinom. Muchrcke i Pirani su naime, prošle godine (1968) opisali slučaj otrovanja arsinom kod kojega su našli u bubregu biopsijom fokalnu intersticijalnu fibrozu i niski klirens kreatinina još i dvije godine nakon akutnog otrovanja arsinom. U terapiji otrovanja de Palma naglašuje vrijednost ekssangvinotransfuzije kao hitne terapije, slabiju vrijednost BAL-a, te potrebu peritonealne dijalize ili hemodijalize kod anurije ili hiperkalijemije. Muchrcke i Parini navode podatak po kojemu je otrovanje arsinom vrlo opasno i 100% smrtno ako dođe do anurije. Njihov izvor za takvu tvrdnju potječe, međutim, iz vremena prije upotrebe hemodijalize.

Najnoviji prikaz otrovanja arsinom upravo su objavili Hocken i Bradshaw u British Journal of Industrial Medicine. Otrovan je bio metalurški radnik koji je sišao u odvodni kanal jedne tvornice da ga otčepi. Bio je snabdjeven motkom i galvaniziranim kablčićem. U kanalu je došlo do stvaranja dimova, ali se radnik u njemu ipak zadržao preko 2 sata. Neposredno po izlasku je povraćao i imao teško disanje sa simptomima podražaja gornjeg respiratornog trakta i očnih spojnica. Kasnije su svi ti simptomi nestali, ali je nekoliko sati poslije osjetio jaku zimicu i opazio da mu je mokraća jako krvava. Kasnije je u više navrata povraćao, a sutradan je opazio da je žut pa je primljen u bolnicu. Kod primitka je bilo ustanovljeno ne samo da ima žuticu nego i posebnu tamnu cijanozu. Od ostalih patoloških nalaza zabilježeni su varikoziteti vena na obim potkoljenicama, bilateralne krepitacije na plućima, lagano povećana jetra, povišena ureja (115/100 ml), masivna proteinurija i jaka hemoglobinurija. Hemoglobin u krvi iznosio je totalni 11,7 g na 100 ml, a slobodni 2,5 g na 100 ml. Svi sero-flokulacijski jetreni testovi bili su abnormalni. Snimka pluća pokazivala je perihilarnu kongestiju, a kasnije, kad je bolesnik imao i edeme, vidjela se i efuzija. Jedan mjesec nakon otrovanja serumska alanin-aminotransferaza bila je normalna, a tako isto i SGOT i SGPT, dok je još i 4 mjeseca nakon otrovanja bio patološki nalaz globulina u krvi (4,3 na 100 ml). Kasnije su gama globulini bili vrlo niski, 1,6 g na 100 ml. Flebitis koji je postojao kod primitka ubrzo je nestao. Elektrokardiogram nije ni jednom u toku boravka u bolnici pokazivao patološke promjene, što je protivno nekim ranijim nalazima. Peritonealna dijaliza kod ovog bolesnika bila je započeta kada se ureja od već spomenute vrijednosti od 115 mg/100 ml povisila na 300 mg/100 ml, što je ujedno

bilo popraćeno pogoršanjem kliničke slike otrovanja, 72 sata nakon primitka u bolnicu. Kasnije su bile izvršene još tri tjedne peritonealne dijalize kod svake sa 40×1 litrom. Četiri dana nakon pete dijalize ureja je počela opadati, a klirens kreatinina je dosegao minimalnu vrijednost od 1,8 ml/min., kod kreatinina u serumu od 15,2 mg na 100 ml; pet mjeseci nakon otrovanja kreatinin klirens je iznosio 85 ml/min, a serumski kreatinin 2,0 mg na 100 ml. Sposobnost koncentracije mokraćne nije se mogla ispitivati za vrijeme akutne faze intoksikacije, ali je 4 mjeseca nakon otrovanja bolesnik imao polakizuriju i nikturiju; vasopresinski test je pokazao da koncentrira samo do 605 mosm sa specifičnom težinom od 1014. Standardni kratki test acidifikacije urina učinjen pet mjeseci nakon ekspozicije dao je minimalni pH urina od 5,1. Biopsija bubrega kod tog bolesnika bila je izvršena pet mjeseci kasnije zbog očito zaostalog oštećenja bubrega koje više ne bi spadalo u poznatu i uobičajenu sliku akutne renalne insuficijencije zbog opstrukcije tubula. Histologija je pokazala neupalnu intersticijalnu fibrozu, inaktivnu po svom karakteru, s disproporcionalno malim oštećenjem glomerula. Taj se nalaz uglavnom slaže s onim što su ga dvije godine prije bili objavili Muehrcke i Pirani ispitivanjima histoloških promjena s pomoću elektronskog mikroskopa.

Fallentin, B., Frost, J., Grut, A.: Arsine Poisoning in Metal Refining Plant. Environmental Studies, Acta med. scand., Suppl. 496, 1968. — Anthonisen, P., Nielsen, B., Pedersen, K., Raaschou, F.: Arsine Poisoning in Metal Refining Plant. Clinical Picture and Treatment in Arsine Poisoning, ibidem, Suppl. 496, 1968. — Pedersen, F., Ladefoged, J., Winkler, K., Bauno, B., Munck, O.: The Renal Circulation in Arsine Poisoning, ibidem, Suppl. 496, 1968. — Muehrcke, R. C., Pirani, C. L.: Arsine-Induced Anuria. A Correlative Clinicopathological Study with Electron Microscopic Observations, Ann. int. med., 68 (1968) 853. — De Palma, A.: Arsine Intoxication in a Chemical Plant. Report of Three Cases, J. Occup. Med., 11 (1969) 582. — Hocken, A. G., Bradshaw, G.: Arsine Poisoning, Brit. J. industr. Med., 27 (1970) 56.

D. DIMOV