

PATOFIZIOLOGIJA I KLINIKA SATURNIZMA

T. BERITIĆ i M. ŠARIĆ

Institut za medicinska istraživanja i medicinu rada u Zagrebu

(Primljeno 10. II 1962)

U okviru općeg prikaza patofiziologije i klinike saturnizma autori iznose rezultate desetgodišnjih kliničkih i eksperimentalnih istraživanja Instituta za medicinska istraživanja i medicinu rada, provedenih na području profesionalnih otrovanja olovom. Naročito su istaknuta klinička iskustva stečena proučavanjem hematoloških metoda dijagnostike saturnizma i proučavanjem bubrežnih funkcija u toku otrovanja, zatim laboratorijska iskustva u određivanju normalnih vrijednosti olova u krvi, u ocjeni i modifikaciji metoda određivanja porfirina u mokraći, te eksperimentalna iskustva o proučavanju djelovanja olova na neuromuskularni aparat.

Trovanje olovom je još uvijek kod nas jedno od najčešćih profesionalnih trovanja. U posljednjih 10 godina samo je u našoj ustanovi liječeno preko 100 teških slučajeva saturnizma, a zabilježeno više stotina slučajeva prekomjerne apsorpcije olova između više tisuća radnika pregledanih zbog ekspozicije olovu. Upravo to razlikovanje između stanja povišene apsorpcije olova i kliničkog otrovanja olovom ima u medicini rada golemo značenje. Dokaz prisustva olova u organizmu nije, naime, dovoljan za postavljanje dijagnoze trovanja; treba dokazati da je olovo svojim djelovanjem izazvalo bolest. A za to je potrebno tačno poznavanje patofiziologije i klinike trovanja olovom.

ULAZ, OPTOK, IZLUČIVANJE I ODLAGANJE OLOVA

Dva su glavna puta ulaska olova i njegovih anorganskih spojeva u tijelo: kroz respiratorni trakt – inhalacijom pare, dima i prašine, i kroz gastrointestinalni trakt – ingestijom različitih olovnih spojeva. Ulaz kroz intaktnu kožu od praktične je važnosti jedino kod ekspozicije organskom spoju, olovnom tetraetilom. U medicini rada gotovo isključivo dolazi u obzir put kroz respiratorni trakt.

Temperature koje su blizu tačke vrelišta olova (1629° C) stvaraju opasne koncentracije olovnih para u zraku, ali i kod nižih temperatura

može doći do opasnih ekspozicija, jer se rastaljeno olovo lako oksidira na površini, pa kad se izlijeva, miješa ili na bilo koji način pokreće u prisustvu zraka, različite količine sitno raspršenog olovnog oksida dolaze u radnu atmosferu. Još češća je ekspozicija olovnoj prašini nastaloj od sićušnih čestica metalnog olova ili olovnih spojeva (1).

Svaki je čovjek eksponiran minimalnim količinama olova, jer ga redovno prima u hrani i piću. Osim toga, u gradovima se još unose u tijelo i stanovite količine olova inhalacijom, jer u atmosferi obično ima olova iz sagorjelog »etiliziranog« benzina, a kod nas na selu još i povećanom ingestijom, jer se seosko pučanstvo služi još uvijek posuđem s glazurom od olova. Ta »normalna« ekspozicija olovu ne prelazi, međutim, prema *Keheue* (1), 0,15 mg u 24 sata za inhalaciju, a 0,3 mg na dan za ingestiju. Od te se količine vrlo mali dio inhaliranog, a samo 1/10 ingestiranog olova resorbira, a sve se ostalo izlučuje ili direktno kroz gastrointestinalni kanal kod ingestije ili opet preko jetre i žuči kroz isti kanal nakon inhalacije, ili kroz bubrege i mokraću nakon bilo kojeg puta resorpcije u tijelu. Međutim, jedan izvanredno mali dio ostaje konstantno u krvnom optoku. To je dio koji se može mjeriti, a nazivamo ga »normalnom vrijednosti olova u krvi«. Ta vrijednost nije za sve zemlje jednaka, pa je naš Institut izvršio analizu (2) krvi kod 195 zdravih osoba (100 muškaraca i 95 žena) iz Zagreba i okolice, koje u svom zvanju nisu dosada bile eksponirane olovu. Rezultati tih analiza su pokazali da normalne vrijednosti iznose kod nas do 60 mikrograma na 100 ml krvi. *Aub* i suradnici (3) tvrde da je to olovo uglavnom u plazmi (80%), a manjim dijelom (20%) u eritrocitima, ali novija istraživanja dokazuju obrnuto, naime, da je 95% olova u eritrocitima (1). *Kench* i suradnici (4) tvrde da se olovo, neposredno nakon ulaska u krvni optok, adsorbira na lipoidno-proteinsku membranu eritrocita.

Međutim, ipak nije riješeno u kakvom je spoju olovo koje se po tijelu transportira. *Aub* i suradnici (3) drže da se olovo u krvi vrlo brzo i lako veže uz organsku fosfatnu grupu koje, u odnosu prema olovu, vrlo mnogo ima u krvi. Iako je tako stvoreni fosfat malo topljiv, on se ipak ne taloži, jer je visoko dispergirano kao koloidalni olovni fosfat. Kad se olovo u prisustvu dinatrijeva kisela fosfata obori ono je u obliku triolovne soli, ali ta se u neutralnoj ili lagano kiselj otopini polagano pretvara u sekundarni olovni fosfat ($PbHPO_4$). Ta olovna sol stvara se uvijek pod uvjetima ravnoteže, ali je u lagano alkalnom mediju ekstracelularnih tekućina stabilni oblik tercijarna sol $Pb_3(PO_4)_2$. Vjerojatno je da se olovo taloži u kostima upravo u obliku tog triolovnog fosfata koji je kod fiziološkog pH netopljiv i relativno inertan (3).

Za vrijeme odlaganja olova u kostima kalcij je oslobođen iz kalcijeva fosfata i nadomješten olovom. Budući da se u procesu odlaganja u kost olovo ponaša slično kalciju, bili su metabolički odnosi između deponiranja olova i kalcija predmet istraživanja dugi niz godina. Upravo se navršila stota obljetnica otkada je *Gusserow* 1861. god.

(5) prvi ukazao na sličnost između deponiranja olova i kalcija u skeletu; *Gusserow* je pretpostavio da bi promjene u metabolizmu čitavog organizma mogle na sličan način utjecati na razdiobu olova i kalcija između kosti i krvi. Od tog vremena gotovo bezbrojna istraživanja stalno potvrđuju slično biološko ponašanje olova i kalcija. Tako je npr. poznato da vitamin D i dihidrotahisterol povećavaju apsorpciju i olova i kalcija iz gastrointestinalnog trakta, da visok sadržaj kalcija i fosfora u hrani pogoduje taloženju i kalcija i olova u kostima (6), da se velikim dozama vitamina D i parathormona može mobilizirati iz kosti kalcij, ali i olovo, isto tako kod čovjeka (7) kao i kod životinje (8). Osim toga *Sobel* i *Burger* (9) su na životinjama pokazali da je razina olova u krvi znatno pod utjecajem razine fosfora u krvi. Međutim, samo olovo, čini se, nema utjecaja na metabolizam kalcija ili fosfora. Mehanizam taloženja olova u kostima vjerojatno je ipak drugačiji nego mehanizam taloženja kalcija u kostima, i to zbog razlike u topljivosti spojeva koji se talože. Olovni fosfat, je, naime, mnogo manje topljiv od olovnog karbonata, dok je kalcijev fosfat topljiviji od kalcijeva karbonata. Prema tome će onaj mehanizam koji djeluje da se obori glavni dio kalcija u kostima, kao kalcijev fosfat (topljivija sol) vrlo uspješno oboriti olovo u obliku olovnog fosfata, dakle vrlo netopljive soli. Istraživanja *Sobela* (9) i drugih o biokemijskom ponašanju olova dovela su do zaključka da se deponiranje olova u kostima i mobilizacija olova iz kosti upravlja vlastitim mehanizmom i vlastitim sistemom: olovo – fosfor – vitamin D. Djelovanje tog sistema ravna se po istim zakonima kao djelovanje sistema kalcifikacije, ali to ne znači da ide uvijek u istom pravcu. Djelovanje kalcija na deponiranje olova je u biti kompetitivno, tj. oslobođenim fosforom olovo se koristi za deponiranje olovnog fosfata, kao što čini kalcij za deponiranje kalcijeva fosfata. Vjerojatno zato kod štakora hrana s visokim kalcijem i niskim fosforom izaziva brzu mobilizaciju olova iz kosti (9).

Pod normalnim uvjetima olovo odloženo u kostima u netopljivom obliku može dugo ostati inaktivno, ali kad alkaliničnost opada, kao kod acidoze, ravnoteža se pomiče prema topljivijim solima, tako da se olovo oslobađa i uzrokuje akutne simptome otrovanja (3, 9).

TOKSIČNO DJELOVANJE OLOVA

»Normalna« koncentracija olova u krvi je rezultanta fizioloških procesa resorpcije, mobilizacije i eliminacije. Tu koncentraciju podnosi organizam bez ikakvih uočljivih manifestacija. Međutim, kad dođe do povećane ekspozicije, povećane resorpcije ili vrlo jake mobilizacije olova iz depoa u kostima, nastaje niz patofizioloških zbivanja. U prvom redu se proporcionalno povećava izlučivanje olova u stolici, a zatim se povećava i koncentracija olova u tkivima, u krvi i mokraći (1). Dok nor-

malne količine olova u krvi ne mogu ugroziti zdravlje, povećane koncentracije će izazvati toksični učinak. Razumije se da je za taj učinak potrebna određena količina topljivog olovnog spoja, jer samo ionizirano olovo djeluje toksički (10).

Danas je vjerojatno da je toksično djelovanje atoma olova, kao i drugih metala, izazvano u prvom redu »biokemijskom lezijom« – oštećenjem staničnih enzima. Prema tome je olovo sistemni otrov, koji bez sumnje napada mnoga tkiva i organe. Međutim, klinička iskustva stečena u svijetu i kod nas, ukazuju da je s praktičkog stalajišta važno poznavanje patofiziologije djelovanja olova samo na neke organe i organske sisteme: 1. na krv i krvotvorne organe, 2. na neuromuskularni aparat i centralni nervni sistem, i 3. na bubrege.

Djelovanje olova na krv i krvotvorne organe. Davno je poznato da su krvne promjene najmarkantnija manifestacija trovanja olovom. Skup tih krvnih promjena, poznat pod imenom »olovna anemija«, i danas se još uvijek intenzivno proučava, jer još uvijek nije potpuno razjašnjen mehanizam hematotoksičkog djelovanja olova. U hematologiji sigurno nema slična primjera da se neka anemija poznate etiologije svrstava u toliko različitih tipova. U literaturi se za olovnu anemiju mogu naći tvrdnje da je i hipokromna i normokromna, isto tako da je i normocitna, makrocitna i mikrocitna, a decenijima je već neriješeno pitanje da li da se olovna anemija ubroji među hemolitične anemije ili ne. S pravom se, dakle, još donedavna moglo govoriti da je kod olovne anemije poznata jedino – etiologija (11).

Danas je, međutim, neosporno da je olovna anemija posljedica primarne dishemopoeze, a tek sekundarno i hemolize, tj. da olovo ometa na specifičan način sintezu hemoglobina, pa anemija izazvana olovom može poslužiti upravo kao model za grupu anemija koju je *Heilmeyer* nedavno nazvao »sideroahrestične anemije« (20). Zbog spriječene sinteze hemoglobina kod tih anemija ne dolazi, naime, ni do korištenja željeza (grčki »ahrestos« znači neupotrebljen, neiskorišćen).

Potrebno je, mislimo, ukratko prikazati put kojim se došlo do saznanja da olovo inhibira biosintezu hemoglobina i vlastita morfološka zapazanja koja su iz kliničkih iskustava potvrdila eksperimentalne dokaze da je olovna anemija egzogena sideroahrestična anemija u kojoj su se našla u igri dva teška metala – željezo i olovo.

Garrodovo upozorenje (12) da kod otrovanja olovom postoji izrazita porfirinurija dovelo je postepeno do uvjerenja, da je povišeno izlučivanje porfirina najraniji (13) i najsigurniji biokemijski znak oštećenja organizma olovom, pa je prema tome bilo opravdano pretpostaviti da su i krvne promjene najraniji znak toksičkog djelovanja olovom. S druge strane, nakon *Behrendtova* saopćenja da se kod trovanja olovom može naći »izvanredno mnoštvo zrnastih eritrocita« (14), ubrzo je postalo jasno da su bazofilne punktacije eritrocita od neprocjenjive dijagnostičke vrijednosti kao najraniji morfološki znak hematotoksičkog

djelovanja olova. Prema tome je očito da su krvne promjene kod trovanja olovom upravo za medicinu rada od najvećeg značenja. Zbog toga se u našoj ustanovi već od njezina osnutka počela proučavati hematologija trovanja olovom ne samo radi problema klinike nego i radi prevencije profesionalnog saturnizma (23). Neosporno je, naime, da hemopoeza kod trovanja olovom prolazi čitav lanac biokemijskih i morfoloških promjena počevši od poremetnja metabolizma porfirina do promjena u strukturi eritrocita.

Pojava slobodnih porfirina je prva karika u lancu tih zbivanja. Kao što je poznato, porfirini su crveno-violetne boje posebnih bioloških (fotosenzibilizirajućih) i biokemijskih (katalitičkih) svojstava i naročite sposobnosti da s metalima prave tzv. kompleksne soli (15). Takve kompleksne soli porfirina sa željezom u spoju s bjelančevinama su kromoproteidi, od kojih su najvažniji hemoglobin, mioglobin, citokrom i katalaza. Na ovom mjestu nas, razumije se, zanima u prvom redu hemoglobin. Iz kemijskog sastava hemoglobina razabira se da je osnovna struktura porfirina porfin, koji se sastoji iz 4 pirolova prstena vezana pomoću 4 metenska ($-\text{CH}$) mosta. Na 8 ugljikovih atoma u tom osnovnom spoju – porfinu – može doći do zamjene vodikovih atoma. Ako se vodikovi atomi zamijene alkilnim skupinama, nastaju porfirini. Kod porfirina u hemoglobinu su vodikovi atomi na ugljikovim atomima 1, 3, 5, 8 zamijenjeni metilnim skupinama (CH_3), na ugljikovim atomima 2 i 4 divinilnim skupinama ($-\text{CH}=\text{CH}_2$), a na ugljikovim atomima 6 i 4 propionskim kiselinama ($-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{COOH}$). Prema tome je taj porfirin u hemoglobinu, nazvan inače protoporfirin 9 ili najjednostavnije hem, kemijski 1, 3, 5, 8-tetrametil, 2, 4-divinil porfin, 6, 7-dipropionska kiselina. Već prema broju i razmještaju različitih supstituiranih grupa razlikuju se i različiti porfirini i njihovi izomeri. U prirodi su poznati samo izomeri tipa I i III.

Kod trovanja olovom zanimaju nas uglavnom protoporfirini i koproporfirin tipa III i uroporfirin tipa I. Istraživanja o metabolizmu porfirina u zdravlju i bolesti pokazala su, naime, da kod trovanja olovom, za razliku od drugih anemija, postoji obilato izlučivanje koproporfirina u mokraći, i to uglavnom izomera tipa III, a u eritrocitima izrazito nakupljanje protoporfirina i koproporfirina. Opisane su čak i stanice koje sadržavaju u sebi slobodnog porfirina, nazvane fluoresciti (16), jer pod fluorescentnim mikroskopom fluoresciraju.

Teoretski bi patološko izlučivanje koproporfirina III moglo rezultirati ili iz abnormalne razgradnje ili iz abnormalne sinteze hemoglobina. Budući da su *Kark* i *Meiklejohn* pokazali da se kod trovanja olovom razgradnja hemoglobina odvija normalnim putem (18), vjerojatno je da je stvaranje slobodnog porfirina u eritrocitima u vezi s poremećenom sintezom hemoglobina pa je prema tome izlučeni koproporfirin kod trovanja olovom anaboličkog, a ne kataboličkog porijekla. To je u potpunosti u suglasnosti s *Rimingtonovom* encimskom teorijom biosinteze

hemoglobina (17). Prema toj teoriji, mehanizam biosinteze porfirina, a prema tome i hemoglobina kontrolira niz vrlo kompliciranih encimskih sistema. Različite vrste porfirija nastaju zbog encimskih blokova na različitim mjestima u lancu sinteze hemoglobina. Izlučivanje jednoga ili više porfirina, kao i vrsta izlučenog porfirina, ovisi o mjestu na kojem je došlo do bloka. Blok na mjestu ugradnje željeza u porfirinski prsten bio bi odgovoran za porfirinuriju kod trovanja olovom.

Rimington (19) i *Vannotti* (30), neovisno jedan od drugoga, postavili su već 1938. god. teoriju po kojoj olovo sprečava ugradnju željeza u porfirinski prsten. Ta je teorija zbog očite suprotnosti s hemolitičkom teorijom, koju je dugo vremena podržavao autoritet *Auba* i njegove škole (3), bila mnogo puta napadana čak i do najnovijeg vremena (tako npr. zbog povišenog nalaza urobilinogena u fecesu otrovane zamorčadi *Baikie* (21) tvrdi da »hemoliza igra važnu ulogu u anemiji kroničnih otrovanja olovom«). *Aub* i suradnici držali su, naime, da je hematotoksični učinak olova posljedica djelovanja na eritrocite u perifernoj krvi, pa da olovo tobože ne djeluje na koštanu srž (3). Međutim, bilo je i prije klasičnog djela *Auba* i suradnika opažanja o promjenama koštane srži kod trovanja olovom, ali su to bila opažanja uglavnom na životinjama i na vrlo malom broju ljudi. U radovima s našeg Instituta pokazano je po prvi puta sistematski i kod većeg broja ljudi otrovanih olovom da olovo izaziva niz morfoloških promjena u eritroblastima koštane srži. Naše je radove ubrzo zatim potvrdio *Moeschlin* (10) u Švicarskoj. *McFadzean* i *Davis* (24) su na temelju citoloških istraživanja 1949. god. također došli do zaključka da je primarno hematotoksično djelovanje olova na eritroblaste koštane srži. Mi smo u našim morfološkim opažanjima o koštanoj srži kod kliničkog saturnizma ukazali na fenomene kočenja zreljenja eritroblasta (kariorekse, aberacije kromosoma, poliploidija) u inače vrlo obilnoj eritroblastičkoj hiperplaziji. Poznato je da je povećani broj retikulocita u perifernoj krvi odraz te eritroblastičke hiperprodukcije. Zbog toga je postalo jasno da se i brojenje retikulocita može upotrijebiti kao gruba ali vrlo brza orijentacija za utvrđivanje stanja srži, pa smo tu metodu češće upotrijebili u brzim terenskim ispitivanjima i odabiranjima eksponiranih radnika.

Zanimljivo je da su naša morfološka opažanja sasvim u skladu s ranijom pretpostavkom *Karka* i *Meiklejohna* (18) da se upravo na tom kočenju zreljenja mogu približiti biokemijska zbivanja morfološkim zbivanjima u hemopoezi za vrijeme trovanja olovom; ti autori misle da bi »pojava bazofilno punktiranih eritrocita mogla biti izraz kočenja zreljenja hemoglobina, zbog čega bi došlo do nakupljanja porfirinskih produkata u stanici«. Oni, dakle, smatraju da bi i porfirinurija i bazofilne punktacije eritrocita mogle biti izraz istog metaboličkog poremećenja, pa da su bazofilne punktacije eritrocita u stvari porfirin »do-

voljno kemijski izmijenjen da je mogao promijeniti i svoj morfološki izgled».

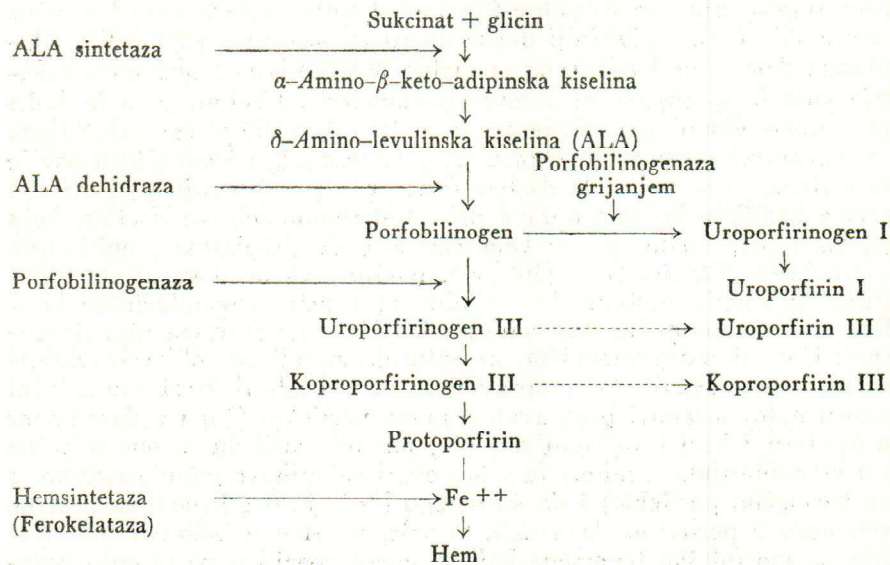
Po porijeklu i citokemijskom sastavu može se smatrati da je bazofilna supstancija punktiranih eritrocita ostatak citoplazmatske bazofilne supstancije (26). Najvažniji dokaz da su te bazofilne granulacije citoplazmatskog, a ne kariogenog porijekla je negativna Feulgenova reakcija koja je specifična za dezoksiribonukleinsku kiselinu, a ta je, kako je poznato, glavni sastojak jezgre, a ne bazofilne citoplazme. Uostalom, istraživanja koja su vršili *Dustin* (27), *Thoma* (28) i *Sano* (29) u novije su vrijeme jasno pokazala da bazofilne punktacije duguju svoj afinitet prema bazičkim bojama upravo prisustvu ribonukleinske kiseline, koja je, kako je poznato, glavni kemijski sastojak citoplazme i nukleolusa eritroblasta. Štaviše, *Sano* (29) je u novije vrijeme pokazao da bazofilne punktacije nastaju zbog vitalne agregacije ribonukleinske kiseline oko mitohondrija. Bazofilne punktacije u eritrocitima nisu doduše specifične ni patognomonične za saturnizam, ali su toliko karakteristične za to trovanje da su opravdale vrlo velik broj istraživanja. I mi smo u našoj ustanovi proučavali njihovo porijeklo (23) i njihov odnos u perifernoj krvi i koštanoj srži (26) pa smo našli da su one prisutne i u eritroblastima u mitozu (a i to govori za njihovo citoplazmatsko, a ne kariogeno porijeklo) i da su mnogo brojnije u eritrocitima koštane srži nego u perifernoj krvi (22). Štaviše, mi smo u koštanoj srži ukazali na morfološke fenomene koji se mogu opaziti u nastajanju bazofilnih punktacija (»košarasta ili mrežasta citoplazma bazofilno punktiranih eritroblasta«) (22).

Kench i suradnici zaključuju da olovo dvostruko toksički djeluje na hemopoezu: 1. da sprečava normalno zrenje eritroblasta u koštanoj srži, što dovodi do stvaranja bazofilno punktiranih eritrocita koje vrlo brzo razgrađuje retikuloendotelni sistem i 2. sprečava sintezu hemoglobina u eritroblastima vjerojatno općim djelovanjem olova na encimatsko stvaranje porfirina i drugih intermedijata. Taj mehanizam potvrđen je u najnovije vrijeme (31) zaslugom *Brigite Hilger* u Švedskoj i *Heilmeyerove* škole u Njemačkoj, jer je pošlo za rukom pokazati da je doista i sama sinteza porfirina u svojim najranijim fazama poremećena tako da dolazi i do vrlo obilnog nakupljanja i izlučivanja delta-aminolevulinske kiseline, jednog od najranijih prethodnika porfirina. Do danas je, naime, utvrđen lanac sinteze hemoglobina, prema shemi koju prikazuje *Rimington* (32).

Da se zbivanja u tom lancu odvijaju nesmetano, bez ikakvog zastoja u bilo kojoj njegovoj karici brinu se posebni fermenti koji kataliziraju svaku od sukcesivnih kemijskih reakcija. Za nas je pri razmatranju djelovanja olova na biosintezu hemoglobina od naročite važnosti *Goldbergov* ferment nazvan hemsintetaza ili ferokelataza. Inhibicijom tog fermenta ne dolazi do ugradnje željeza u porfirinski prsten, tj. ne do-

Shema biosinteze hema

(po Rimingtonu)

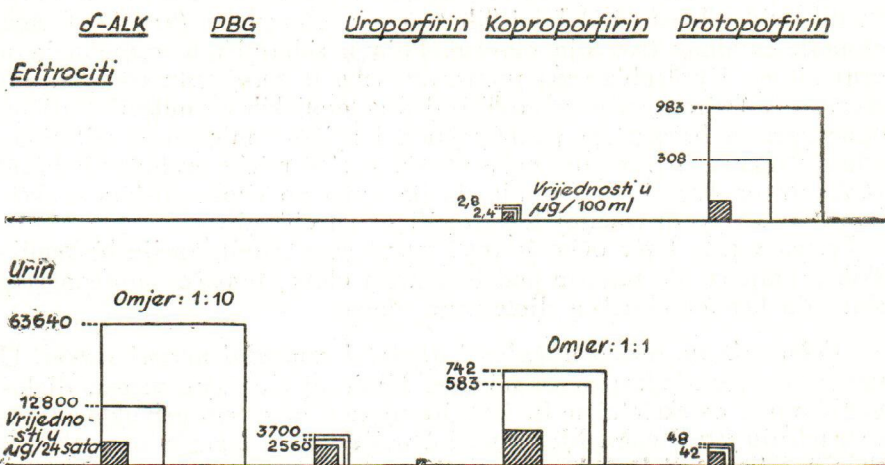


lazi do sinteze hema ili, drugim riječima, ne dolazi do stvaranja helata sa željezom. Međutim, osim te inhibicije hemsintetaze, inhibirana je i dehidraza delta-aminolevulinske kiseline («ALA dehidraza»), zbog čega ne dolazi do stvaranja porfobilinogena već se delta-aminolevulinska kiselina izlučuje iz tijela upravo u enormnim količinama. Na sl. 1 *Heilmeyer* (31) pokazuje da to izlučivanje može iznositi i 63.000 gama pa čak i 150.000 gama u 24 sata.

Za dokazivanje spriječene biosinteze porfirina može poslužiti određivanje delta-aminolevulinske kiseline u mokraći, kao što za dokazivanje inhibicije hemsintetaze služi određivanje protoporfirina u eritrocitima i koproporfirina III i uroporfirina I u mokraći. Osim toga, za dokazivanje inhibicije hemsintetaze vrlo jasno mogu poslužiti i spomenuta hematološka ispitivanja pojave krvnih stanica sa slobodnim ili neupotrebljenim željezom, tj. sidrocita i sideroblasta.

Mada do danas nije još sasvim razjašnjen mehanizam spriječene sinteze hemoglobina zbog djelovanja olova, ipak je, čini se, najvjerojatnija pretpostavka da olovo direktno blokira ALA-dehidraza i hemsintetazu. Vrlo je zanimljivo a i odlučno saznanje da su upravo dva najvažnija fermenta u lancu sinteze hema, hemsintetaza i dehidraza delta-aminolevulinske kiseline, tiolski fermenti, tj. sadržavaju obilato SH skupine.

PORFIRINI U 2 SLUČAJA SATURNIZMA / Po Heilmeyeru /



Neosporno je da trovanje olovom obično dovodi do anemije i do visokog sadržaja porfirina u koštanoj srži, kako su to ponavljano ustanovili autori iz *Vannottijeve* i *Watsonove* škole (30, 33), i unatoč jakoj proliferaciji eritroblasta. Prema tome se s patofiziološkog stajališta može prihvatiti hipoteza da se kod saturnizma radi o nedovoljnoj sintezi hemoglobina, kod koje nije upotrebljeno željezo.

Vannottijev (30) zaključak, da je stvaranje porfirina zapravo posljedica poremećenog metabolizma hemoglobinskog željeza, danas nije razumije se, više održiv. Međutim, eksperimentalna istraživanja *Vannottija* i njegovih suradnika dokazala su nedvojbeno da se kod trovanja olovom povisuje razina serumskog željeza, da se željezo nakuplja u koštanoj srži, a zatim i u drugim organima. Ni ta eksperimentalna istraživanja nisu bila provjerena na većem broju kliničkih otrovanja olovom, pa smo u radovima u našem Institutu već od 1953. godine promatrali kretanje serumskog željeza kod kliničkog trovanja olovom. Mi smo našli da je u fazi akutnih manifestacija trovanja, dakle u fazi najjačih morfoloških promjena u koštanoj srži i u fazi najjačeg izlučivanja porfirina i serumsko željezo značajno povišeno (34).

Vannotti i njegovi suradnici (30) pokazali su u eksperimentima na životinjama da je u koštanoj srži moguće pokazati vrlo jako nakupljanje nehemoglobinskog željeza pa su pretpostavljali da eritroblasti u koštanoj srži vjerojatno sadržavaju ne samo obilje porfirina nego i obilje željeza koje nije upotrebljeno u sintezi hemoglobina. Pošto je *Grüne-*

berg prije 20 godina pokazao (35) da se to »slobodno« željezo može i morfološki prikazati u eritrocitima pomoću reakcije berlinskog modrila, našao je Case (36) da su »siderociti« povećani kod osoba koje dolaze u kontakt s olovom. Kasnije su *McFadzean* i *Davis* (24, 38) opisali siderocite i sideroblaste kod kliničkih trovanja olovom, a *Pirrie* (38) kod eksperimentalnog trovanja olovom. Pojavu siderotičnih granulacija u eritrocitima i eritroblastima proučavali smo u našoj ustanovi (39, 40) naročito s obzirom na morfološki izgled siderotičkih granulacija, njihov odnos prema bazofilnim punktacijama i njihov smještaj u eritroblastima. Naša su istraživanja pokazala da se siderotičke granulacije bitno razlikuju od bazofilnih granulacija ne samo po citokemijskim reakcijama nego i po drugačijoj lokalizaciji u eritroblastima.

Prema svemu tome očito je da i morfološke manifestacije biokemijskih promjena, što nastaju pod utjecajem olova, tumače patofiziološka zbivanja hematotoksičkog djelovanja olova.

Djelovanje na neuromuskularni aparat i centralni nervni sistem. U vezi s neuromuskularnim ispadima u kliničkoj slici saturnizma, djelovanje olova na skeletni mišić i periferni živčani sistem privuklo je veliku pažnju istraživača. Međutim, još uvijek postoje značajne razlike u shvaćanjima da li je »olovna paraliza« rezultat primarne lezije mišića ili živca.

Teorija o primarnom oštećenju nervnog tkiva temelji se uglavnom na zapažanjima o morfološkim promjenama u različitim dijelovima nervnog sistema u toku trovanja olovom. Pored hemoragija (41) i degenerativnih promjena perifernih živaca uz atrofiju terminalnih vlakana (42), neki autori opisuju i oštećenja u spinalnoj moždini. Tako su *Hyslop* i *Kraus* (43) držali da je zahvaćen čitav donji motorni neuron. Prema tim autorima, olovo uzrokuje oštećenja tipa pravog neuronitisa.

Mišljenja u kojima se zastupa primarna mišićna lezija osnivaju se u početku isto tako na zapažanju morfoloških promjena. Opisuju se masna degeneracija mišića, degenerativni miozitis (45), proliferacija jezgara i granularna degeneracija (3).

Primjena fizioloških i biokemijskih metoda istraživanja – do kojih je došlo kasnije – dala je, međutim, snažnu podršku teoriji o primarnom oštećenju mišića. S tim u vezi treba spomenuti radove *Reznikoffa* i *Auba* (46), koji su na temelju registracije akcionih potencijala mišića i živaca došli do zaključka da olovo oštećuje mišić, a da živac pri tome ostaje nepovrijeđen. *Steimanovi* (47) dokazi o inhibiciji resinteze fosfokreatina u olovom »otrovanom« mišiću govore isto tako u prilog primarnoj mišićnoj leziji.

Na proučavanju patofiziološkog mehanizma olovne paralize radilo se i u našem Institutu. Ispitivano je djelovanje olova na sinaptičku transmisiju (48). Zapaženo je da slobodni ioni olova u koncentraciji od 5–40 milimol/l izazivaju djelomičnu, a katkada i potpunu blokadu sinaptičke transmisije. Budući da se pri tome smanjuje lučenje acetil-

holina, a ganglijske stanice ostaju osjetljive na egzogeni acetilholin, izveden je zaključak da olovo djeluje uglavnom na terminalne završetke preganglijskih vlakana. Olovo u spomenutim koncentracijama ne djeluje na nervnu kondukciju. Istraživanja su dalje pokazala da ioni kalcija djeluju antagonistički te da se blokada transmisije izazvana olovnim ionima može ukloniti dodatkom kalcijevih iona perfuzionoj otopini.

Olovo, vjerojatno, stvara čvršće komplekse s bjelančevinama nego kalcij, i na taj način istiskuje ione kalcija s faktora sličnog encimu koji posreduje pri iznošenju acetilholina iz stanice. Na taj način olovo vjerojatno izaziva sinaptičku blokadu.

U Institutu su vršeni pokusi i s obzirom na djelovanje olova na mišić. Polazna tačka bilo je zapažanje *Bacqa* i suradnika (49–51) koji su utvrdili da olovo na vrlo osjetljivom preparatu žabljeg mišića rektusa abdominis mijenja reakciju na acetilholin (10^{-6} do 10^{-7} g/ml) ili na kalij (10–20 miliM K) u tom smislu što čini mišić nesposobnim za relaksaciju poslije kontrakture. Prema mišljenju tih autora, radi se o Lundsgaardovom efektu, pa je nesposobnost relaksacije protumačena inhibicijom nekih glikolitičkih enzima ili nekih enzima iz Krebsova ciklusa.

Pokusi u Institutu vršeni su s nižim koncentracijama olova (24–97 miliM). Primijećeno je da već u najnižim djelotvornim koncentracijama olovo smanjuje submaksilarne toničke kalijeve kontrakture, a povećava toničke acetilkolin-kontrakture. Prema tome, olovo vjerojatno djeluje u isti mah na membranu mišićnih vlakana u cjelini i na dijelove u blizini nervnih završetaka. Olovo djeluje u spomenutim koncentracijama samo kad se aplikacija olova vrši uz istovremeno izazivanje kontraktura.

Dodatna istraživanja vršena su dodavanjem kalcija u otopini. Povećanje koncentracije kalcija u otopini (0,25–10 miliM Ca) ne sprečava vezanje olova na poziciji gdje izaziva nesposobnost relaksacije, ali suzbija izražavanje tog efekta. Zbog brzine kojom djeluju kalcijevi ioni izraženo je mišljenje da se efekt olova na mišić ne može objasniti promjenama u metabolizmu ugljičnih hidrata, a vjerojatno ni sprečavanjem resinteze fosfokreatina, nego nekim promjenama u membrani mišićnih vlakana. Budući da su pokusi vršeni na mišiću žabe, koji se po mnogim svojstvima razlikuje od vlakana skeletnih mišića sisavaca, ta se opažanja ne mogu jednostavno generalizirati, iako neki općeniti zaključci o djelovanju olova možda vrijede u oba slučaja (52).

Među neurotoksičke manifestacije saturnizma *Moeschlin* (10) ubraja i olovnu koliku – najčešću kliničku manifestaciju saturnizma. Zbog velikog značenja kolika kod trovanja olovom, vršena su brojna istraživanja o djelovanju olova na glatku muskulaturu probavnog trakta.

Općenito se smatra da su kolike uzrokovane izraženim konstrikcijama u tankom crijevu. Ali, način na koji olovo vrši taj učinak nije sasvim

jasan. *Aub* i suradnici (3) iznijeli su tri mogućnosti: a) direktna stimulacija mišićnih vlakana olovom, b) stimulacija vagusa preko njegovog centra u meduli, nervnih stanica, ili njihovih završetaka c) inhibicija nekog dijela simpatičke inervacije crijeva.

Zapažanja različitih autora kreću se uglavnom u tim okvirima. Tako, na primjer, *Wassermann* (53) tumači djelovanje olova na glatku muskulaturu inhibicijom simpatičkih nervnih impulsa zbog degenerativnih promjena simpatičkih ganglija; *Grünberg* (54) smatra da pored djelovanja na simpatičke nerвне završetke u mišiću treba imati na umu i centralni učinak olova na vagus.

Postavljena je i hipoteza da olovo utječe na permeabilnost mišićnih stanica te time poremećuje ionsku ravnotežu, koja igra važnu ulogu u funkciji glatkih mišića kao i autonomnog nervnog sistema (55).

Treba iznijeti još jedno mišljenje koje čitavom tom problemu prilazi s drugog aspekta. *Carrié* u Njemačkoj (56) i *Spühler* (57) u Švicarskoj smatraju da je u pojavi abdominalnih kolika od odlučne važnosti porfirinopatija. Prema toj hipotezi trovanje olovom u svojim gastrointestinalnim i nervnim manifestacijama bilo bi zapravo egzogena porfirija poznate (olovne) etiologije.

Patofiziološka zbivanja koja u kliničkoj slici saturnizma dovode do simptoma od strane centralnog živčanog sistema vrlo su slabo istražena. To su, istina, izvanredno rijetke manifestacije profesionalnog saturnizma, ali se u obliku olovne encefalopatije još uvijek javljaju kod djece, a katkada i kod alimentarnih trovanja olovom kod odraslih.

Poremećenja cerebralnih funkcija uzrokovana toksičnim djelovanjem olova veoma variraju u stupnju. Kod svih oblika trovanja olovom može se pojaviti nemir, razdražljivost, slabo pamćenje i nesposobnost koncentracije, ali su kod prave olovne encefalopatije jasno izražene konfuzije, halucinacije, delirij, manija, konvulzije i koma. Brojne su teorije koje pokušavaju objasniti nastanak tih simptoma. (58). Nekada se olovna encefalopatija dovodila u vezu s arteriosklerozom, nefritisom i hipertenzijom, jer se smatralo da olovo može biti etiološki faktor u nastajanju tih bolesti (59). *Aub* i suradnici (3) su smatrali da se radi o primarnoj afekciji meninga pa su predložili naziv »olovna meningoencefalopatija«. Međutim, u novije vrijeme se sve više prihvaća gledište (58) da su cerebralne lezije uglavnom ovisne o vaskularnim oštećenjima; možda se radi i o vaskularnim spazmima cerebralnih arterija, koji uzrokuju lokalne ishemije. Uostalom, vrlo promjenljivo, prolazno i šaroliko javljanje simptoma koje je već istaknuo *Tanquerel des Planches* (60), kad je zabilježio da se »simptomi mijenjaju od jutra do mraka«, ide najviše u prilog vaskularnoj genezi olovne encefalopatije. Konačno, za vrijeme akutne encefalopatije nerijetko se nađe i povišenje arterijskog krvnog tlaka (59). *Hay* (58) smatra da alkoholičari predisponiraju pojavi olovne encefalopatije, a s time se slažu i naša klinička iskustva (61, 62). Anatomske supstrate olovne encefalopatije ne

pokazuje karakterističnih promjena. Najčešće se opisuje hiperemija meninga, atrofija i edem mozga (63). Nedavno su *Trelles* i suradnici (64) našli da su patološko-anatomske lezije pretežno »meningovaskularne«, ali i teška neuronalna oštećenja malog i velikog mozga. U likvoru se može naći povišen broj stanica (limfocita) (59), mada je *Hay* (58) u prikazu vlastitog slučaja našao likvor bez stanica. *Trumper* i *Cantarov* (65) citiraju autore koji su našli jako povišenje olova u likvoru kod bolesnika s neurološkim manifestacijama (220–493 gama/100 ml).

Djelovanje olova na bubrege. U fiziologiji i patofiziologiji saturnizma vrlo je zanimljiv problem djelovanja olova na bubrege. Taj je problem predmet istraživanja i rasprave već više od stotinu godina. Pitanje je značajno u prvom redu zato što ekspozicija olovu nije izgubila na aktualnosti. To osobito vrijedi za našu zemlju u kojoj je ne samo radnik nego i seljak često ugrožen olovom. Štaviše, bilo je situacija kad je problem olova i bubrega bio postavljen u oštrom obliku.

Kao primjer može poslužiti epidemija kronične nefropatije u Queenslandu u Australiji negdje između 1920–1935. god. Vjerovalo se da je ta epidemija u vezi s povećanom ekspozicijom olovu (66, 67). Neki od australskih autora (68) stoje još uvijek na tom stajalištu.

Poznato je da se i u nekim krajevima naše zemlje javlja u endemskom obliku jedno osobito oboljenje bubrega – primarno kroničnog tipa – kojega etiologija nije jasna. Neki autori koji su se bavili tim problemom (69–72) postavili su tvrdnju da je i ta nefropatija uzrokovana olovom. Iako je ta postavka vrlo daleko od toga da bude dokazana, treba istaknuti da se i u jednom krupnom problemu naše nacionalne patologije pojavilo kao aktualno pitanje djelovanje olova na bubrege.

Navodi iz literature, koji se odnose na problem olova i bubrega, pokrivaju široki raspon između dvije krajnosti. Na jednoj je strani mišljenje da olovo uopće ne oštećuje bubrege. To stajalište zastupaju neki noviji autori, osobito američki (73–77). Nasuprot tome stoji uvjerenje da olovo dovodi do teških organskih lezija bubrega. S time u vezi stvoren je i posebni nozološki pojam »olovni bubrege« (Bleiniere, nephropathia saturnina) (78–82).

Ta dva ekstrema, koja su sigurno rezultat različitih uvjeta promatranja i različitog pristupanja istom problemu, u najnovije vrijeme su donekle približena. Uvođenje klirens-metoda u dijagnostici oboljenja bubrega, primjena biokemijskih ispitivanja, proučavanje izlučivanja aminokiselina u mokraći u eksperimentu i kod osoba izloženih olovu i sl., omogućili su bolji uvid u zbivanje u bubregu pod djelovanjem olova. Sada se smatra kao sigurno da olovo može oštetiti bubrege. Oštećenja su funkcionalne prirode i uglavnom tranzitorna, ali u određenim uvjetima (dugotrajna i visoka ekspozicija) čini se da oštećenja mogu prerasti i u trajna – organska.

Š obzirom na patogenezu oštećenja, literatura isto tako obiluje šarenilom. U eksperimentima na životinjama opisuju se: slika interesticijal-

nog nefritisa (83), bubrežnih vaskularnih lezija (81) pa manje ili više izraženih tubularnih oštećenja (85). Što se tiče zapažanja na ljudima, većina autora stoji na stajalištu da su vaskularna oštećenja najvažnija (78–80, 82–88), premda se opisuju i miješana oštećenja (87) pa i glomerulitis (86, 87). Drugi, opet, smatraju da intoksikacija olovom dovodi pretežno do tubularnih lezija degenerativnog karaktera (41, 89). Ni najnovija istraživanja provedena uz pomoć suvremenih laboratorijskih metoda nisu još definitivno riješila pitanje vrste bubrežnih lezija izazvanih olovom.

Ispitivanjem parcijalnih funkcija bubrega primjenom klirens-metoda talijanski autori *Crepet* i suradnici (91, 94) došli su do zaključka da olovo pogađa bubrege dvojako: ili oštećenjem glomerularne membrane, a to dovodi do smanjenja permeabilnosti za vodu i soli, ili smanjenjem dovoda krvi aferentnim kapilarima, a s time u vezi volumena filtracije ili veličine cirkulacije. *Radulescu* i suradnici (92) nalaze smanjenu glomerularnu filtraciju naročito u vrijeme olovnih kolika. Budući da nije opažen porast rezistencije perifernih krvnih žila, ti autori smatraju da je djelovanje olova na krvne žile izrazito nefrotropno. Prema mišljenju *Radulesca* i suradnika, teška akutna intoksikacija olovom dovodi do oštećenja bubrežnog parenhima. Autori smatraju mogućim i pojavu intersticijalnog nefritisa, koji bi bio uzrokovan djelovanjem olova na pojačanu permeabilnost krvnih žila.

Baldi i *Sbertoli* (93), smatraju da su uspjeli utvrditi prijelaz funkcionalnih lezija bubrega – izazvanih olovom – u organske. Prema tim autorima, ponavljani angiospazam, koji je utvrđen u toku intoksikacije olovom (93), u početku reverzibilan, postaje kasnije trajan. Prve organske promjene svodile bi se, navodno, na fibrinoidnu nekrozu aferentnih arteriola, a to konačno dovodi do nefroskleroze sa skvrčenjem bubrega.

Primjenjujući biokemijske metode ispitivanja *Dolowitz* i suradnici (95) su utvrdili znatno smanjenje korištenje kisika u bubregu pod djelovanjem olova. Na osnovu toga oni zaključuju da je olovo protoplazmatski otrov s djelovanjem na proteinski dio encima. *Goldblatt M. W.* i *Goldblatt J.* (96) također smatraju da olovo interferira u staničnom disanju, i to u fazi dehidrogenacije.

Proučavanjem aminoacidurije kod osoba izloženih olovu *Clarkson* i *Kench* (97), pa *Vera Wilson* i suradnici (98) ukazuju na poremećenu reapsorpciju u stanicama bubrežnih tubula, odnosno na tubularna oštećenja izazvana djelovanjem olova.

Zahvaljujući relativno velikom broju trovanja olovom liječenih u našoj ustanovi, imali smo i mi prilike da promatramo djelovanje olova na bubrege. Podaci o tome su objavljeni (99, 100). Naša zapažanja govore također u prilog tome da olovo oštećuje bubrege. Promjene, međutim, nisu uvijek istovrsne, pa nije opravdano da se govori o »nephropathia saturnina« kao kliničkom i pato-anatomskom nozološkom entitetu. Prema našem mišljenju, lezije bubrega uzrokovane olovom uglav-

nom su funkcionalne prirode i tranzitorne, ali postoji vjerojatnost da olovo može u uvjetima dugotrajne i visoke ekspozicije dovesti i do organskih lezija bubrega.

U slučajevima funkcionalnih oštećenja bubrega iskustva stečena na našim bolesnicima upućuju na već citirana mišljenja iz literature, da se radi o poremećenoj intrarenalnoj cirkulaciji uzrokovanoj spastičkim djelovanjem olova na krvne žile bubrega, i direktnom toksičkom ili indirektnom hipoksičkom efektu na tubule.

U opsežnim monografijama o trovanju olovom (3, 65) mogu se naći podaci o djelovanju olova na neke druge organe i organske sisteme, ali je patofiziologija tog djelovanja nedovoljno proučena pa s praktičkog stajališta nema značenja u medicini rada.

KLINIČKA SLIKA SATURNIZMA

Olovo je sistemni otrov, pa njegov toksični učinak može ometati funkcije gotovo svih organa. Ipak, različite manifestacije toksičnog djelovanja olova mogu se prema vrsti izazvanih simptoma grupirati u tri klinička tipa saturnizma: gastrointestinalni, neuromuskularni i encefalopatički. Tip kliničkih manifestacija vjerojatno određuje dužina i stupanj ekspozicije, a možda i razni drugi faktori (dob, spol, stanje ishranc, alkoholizam itd.). I prema našim iskustvima najčešći je gastrointestinalni tip koji vrlo često prati ostala dva tipa, tako da se obično govori o miješanom tipu (101).

Mada kliničke manifestacije trovanja olovom imaju svoje karakteristike, one ipak nisu specifične. Zbog toga je za dijagnozu trovanja olovom potrebno poznavati ne samo tipove trovanja, nego i opće simptome djelovanja olova.

Opći simptomi djelovanja olova. Opće simptome obično dijelimo na kliničke i laboratorijske. Opći klinički simptomi su slabost, malaksalost, umor, razdražljivost, bolovi u mišićima i zglobovima, nesanica, bljedilo i olovni rub. Većina je tih simptoma, međutim, zajednička drugim morbidnim stanjima. Ni olovno bljedilo, koje se nekad opisivalo kao »olovni kolorit« specifičnog izgleda, nije specifičan znak. Olovno bljedilo je naročito upadno za vrijeme akutnih manifestacija djelovanja olova, a vjerojatno je posljedica vazokonstrukcije, jer obično hemoglobin ne pada toliko da bi »olovna anemija« mogla sama protumačiti olovno bljedilo.

Jedini specifični i patognomonični znak djelovanja olova je olovni rub na gingivi. Pozitivni nalaz odlaganja olova u gingivi ujedno je i najjednostavnija potvrda o ekspoziciji olovu, pa nije čudo da se općenito smatra olovni rub za najdragocjeniji etiološki putokaz kod bilo koje kliničke manifestacije saturnizma. U našoj kazuistici našli smo olovni rub čak kod polovice od sveukupnog broja teških slučajeva satur-

nizma (52 od 105 bolesnika imali su pozitivan nalaz). Kod većine od tih bolesnika (30) izvršena je biopsija gingive pa je kod njih nalaz olovnog ruba bio i histološki potvrđen.

Kadgod je sadržaj olova u pojedinim organima dovoljno visok, dolazi na rubu gingive do odlaganja vrlo sitnih čestica pigmenta olovnog sulfida koje se vide prostim okom kao plavkasto-sivkast rub na dijelu gingive koji se nalazi sasvim uz rub. Među svim teorijama koje pokušavaju protumačiti nastajanje olovnog ruba, a koje su prikazane i u radu s našeg Instituta (102), čini se da je ipak najvjerojatnija ona po kojoj olovo dospjeva u rub gingive kroz krvni optok (3) i tu se spaja sa sumporovodikom stvorenim iz razgradnih produkata bjelancevina nastalim pod utjecajem bakterijske flore. Zbog toga *Kehoe* (1) pretpostavlja da stvaranju olovnog ruba pogoduje bakterijska invazija gingive. Čestice olovnog sulfida vide se kao subepitelijalne nakupine tamnosmeđeg ili crnkastog pigmenta. Budući da olovni rub nastaje i nakon eksperimentalnog trovanja životinja injekcijama olovnog spoja (3), očito je da taj nalaz ukazuje na (povećanu?) cirkulaciju olova u krvi (101). Prema tome, mi držimo da taj nalaz vrijedi gotovo isto toliko koliko i nalaz povišenog olova u krvi. Međutim, olovni rub je, isto tako kao i povišena koncentracija olova u krvi, samo znak prisutnosti olova, ali ne trovanja olovom.

Zbog velikog dijagnostičkog značenja olovnog ruba potrebno je taj nalaz razlikovati od endogenih ili drugih egzogenih pigmentacija gingive. Kongenitalne melanotičke pjege se rijetko vide na lingvalnoj strani, a predilekciono mjesto za prvu pojavu olovnog ruba je krajnji lingvalni rub gingive u visini molarnih i premolarnih zuba (1). Pigmentacije kod Addisonove bolesti su difuzne i ne nalaze se samo na gingivi nego i na koži i drugim sluznicama. Međutim, razlikovanje olovnog ruba od bizmutovog nije uvijek lako. *Lane* (103) tvrdi da je bizmutov rub tamniji od olovnog.

Laboratorijski nalazi kod trovanja olovom su od velike vrijednosti u postavljanju dijagnoze saturnizma. Gotovo sve biokemijske promjene, o kojima je bilo riječi u patofiziologiji saturnizma, postale su nastojanjima medicine rada upotrebljive u laboratorijskoj dijagnostici saturnizma.

Najistaknutije mjesto među tim nalazima zauzima patološko izlučivanje porfirina. To je najraniji i najsigurniji znak patološkog djelovanja olova. Osim toga, relativno jednostavni laboratorijski postupak koji omogućava brzo određivanje porfirina u mokraći izrađen je u našoj ustanovi (104). Istim postupkom su u našoj ustanovi vršena ispitivanja o odnosu koncentracije olova u krvi i koproporfirina u mokraći (105). Prema našim iskustvima (101) već nalaz iznad 10 gama na 100 ml urina govori za djelovanje olova, ali su redovno ti nalazi kod ekspaniranih ljudi mnogo viši, a kod kliničkog otrovanja dosežu i do 800 gama/100 ml.

U američkoj literaturi (106, 107) pridaje se obično veće značenje određivanju olova u mokraći. Međutim, *Belknap* (108) također u SAD, kaže da nijedan stručnjak neće dijagnosticirati trovanje olovom samo iz povišenog nalaza olova u mokraći, čak ako ti nalazi dosežu i vrijednosti od 300–500 gama na litru urina. »U takvom se slučaju može samo reći da ta osoba ima abnormalne količine olova u mokraći i da se taj nalaz često vidi kod radnika otrovanih olovom«. Gornja granica normale iznosi 0,08 mg ili 80 gama na litru (109).

Ni određivanje olova u krvi nema bitnog značenja za postavljanje dijagnoze saturnizma, jer patološka plumbemija ne prati intoksikaciju tako redovno kao patološka porfirinurija (101). I Reinl (110) se slaže da nivo olova u krvi ne govori o stupnju otrovanja; kod povišenja ne mora biti otrovanja, a otrovanje može biti u toku i kod normalnih vrijednosti. U našoj ustanovi za određivanje olova služimo se vlastitom modificiranom ditizonskom metodom koju su izradili *Weber, Voloder i Vouk* (111). Po toj metodi utvrđene (2) su i već spomenute »normalne vrijednosti« za naše pučanstvo, koje iznose do 60 gama/100 ml.

Pravo dijagnostičko značenje pretraga na sadržaj olova u biološkom materijalu najbolje ističe zaključak što ga daje 1943. god. *Kehoe* kao predsjednik Komiteta za trovanje olovom: »Saturnizam se ne može dokazati analizama na olovo bez obzira da li je ono nađeno u krvi, mokraći ili u čitavu tijelu« (107).

Uz patološku porfirinuriju najvažniji su laboratorijski nalazi iz pretraga krvi. Već je spomenuto značenje bazofilno punktiranih eritrocita u patofiziologiji trovanja olovom. Dijagnostičko značenje tog morfološkog fenomena postavilo ga je među najvrednije hematološke nalaze u medicini rada. Bazofilne punktacije se kod djelovanja olova javljaju, naime, i prije anemije (26, 112) ili već kod neznatne anemije, čak već i nekoliko sati nakon ekspozicije čovjeka olovu (112). Nalaz bazofilno punktiranih eritrocita bez anemije upravo je karakterističan znak za djelovanje olova, budući da i druge, neolovne anemije mogu već same po sebi imati bazofilno punktirane eritrocite (26). U vrlo malom broju mogu se te mlade patološke stanice naći i kod zdravih ljudi pa je medicina rada postavila granice između »normalnih« i »patoloških« nalaza. Te su vrijednosti za svaki laboratorij drugačije, što zavisi o izvježbanosti laboranta i od metode pretrage. Bojadisanjem metilenskim modrilom otkriva se veći broj bazofilno punktiranih eritrocita nego bojadisanjem po *May-Grünwald-Giemsi*, a isto tako se u tamnom polju nađe više takvih stanica nego u svijetlom polju (101). U našoj ustanovi postavili smo gornju granicu 1.000 bazofilno punktiranih eritrocita na 1 milijun eritrocita, ako je razmaz bojadisan metilenskim modrilom po *Hammelu* (101). Kod kliničkog saturnizma nalaze se redovno mnogo veće vrijednosti, čak i do 100.000 bazofilno punktiranih eritrocita na milijun eritrocita.

Povišen broj bazofilno punktiranih eritrocita redovno prati i povišen broj retikulocita, tako da kod kliničkog otrovanja olovom nismo nikada

našli normalne vrijednosti retikulocita već uvijek povišene. Njihovo povišenje ide uvijek paralelno s povišenjem broja bazofilno punktiranih eritrocita (26). Taj se nalaz, po našem mišljenju, može upotrijebiti i kao screen-test za vrlo brzo otkrivanje abnormalne ekspozicije, jer se brojenje retikulociteta može izvršiti u nekoliko minuta. U jednom te-renskom radu naše ustanove (114) poslužili smo se tom izvanredno brzom metodom kojom smo uspjeli na samom radilištu izdvojiti grupu radnika koju smo odabrali za dalje pretrage u pravcu otkrivanja abnormalne ekspozicije olovu.

U kliničkom radu u našoj ustanovi služimo se redovno i određivanjem serumskog željeza kao i brojenjem siderocita u perifernoj krvi i sideroblasta u koštanoj srži. Obje te metode, međutim, ne prelaze za sada okvire istraživačkog rada.

Klinički tipovi saturnizma. Kako je već istaknuto, gastrointestinalni tip saturnizma je najčešći i zbog toga i najvažnija manifestacija intoksikacije olovom. To je i najstariji poznati tip otrovanja, kojega je glavni simptom – kolika – davala više puta i ime samom otrovanju, onda kada se i nije znalo da je olovo uzrok bolesti (*Colica Pictonum* i *Morbus colicus Damnoniorum*) (113).

Već to historijsko ime ovog kliničkog tipa saturnizma jasno ukazuje da je olovna kolika najupadnija i najkarakterističnija manifestacija otrovanja. U našim opažanjima kolika je bila glavni simptom otrovanja kod 94 bolesnika. Olovna kolika je akutni napadaj grčevitih bolova difuzno po trbuhu, koji su obično najjače izraženi u donjem dijelu trbuha, ispod pupka i katkada tik iznad simfize (101). Koliku gotovo uvijek prate, a često joj i prethode tvrdokorne opstipacije, često i mučnina, a katkada i povraćanje. Usto postoji jak foetor ex ore, meteorizam, oligurija sa čestim tjeranjem na mokrenje. Za vrijeme kolika, a često i prije njihove pojave bolesnici se tuže na gubitak apetita, a katkada i na metalni okus u ustima (101).

Slika olovnih kolika vrlo je impresivna. Bolesnike iscrpljuju žestoki bolovi pa zbog toga i opće stanje izgleda teško. Budući da ta slika vrlo nalikuje na sliku akutnog abdomena, potrebno je tačno poznavati diferencijalnu dijagnozu između olovnih kolika i akutnog abdomena. Nerijetko se, naime, događa da bolesnici u vrijeme olovnih kolika dospiju na kirurški odjel bolnice, gdje ih kirurzi, nenavikli na sliku tog tipa saturnizma a pod dojmom dugotrajnog i potpunog sistiranja stolice, podvrgnu laparatomiji. Štaviše, hiperbilirubinemija i subikterus često se mogu naći kod oba stanja. I kod trovanja olovom i kod akutnog abdomena dominira abdominalna bol. Međutim, kod saturnizma se redovno nađe normalna sedimentacija eritrocita, normalna temperatura, samo vrlo rijetko leukocitoza, puls je normalne frekvencije, katkada i bradikardan, gotovo uvijek dobro punjen, a tlak krvi je redovno povišen. Smatramo da je upravo ta razlika u krvnom tlaku najodlučnije diferencijalno-dijagnostičko pomagalo.

Na ovom mjestu treba istaknuti značajnije krvnog tlaka kod otrovanja olovom, jer je to pitanje bilo predmet mnogobrojnih istraživanja, a i neslaganja. *Ugdortchik* (115) je 1935. god. objavio zapažanja o povezanosti hipertenzije s kroničnom ekspozicijom olovu, ali je *Belknap* (73) sistematskim proučavanjem tog problema došao do zaključka da se radnici eksponirani olovu ne razlikuju s obzirom na učestalost hipertenzija od radnika koji nisu eksponirani, a *Reinl* (110) među 894 radnika otrovana olovom nije našao ni jedan slučaj hipertenzije. *Teleky* (116) je također držao da duga ekspozicija olovu može dovesti do arterijske hipertenzije. Problem hipertenzije kod radnika eksponiranih olovu obrađivali su za vrijeme rada u našoj ustanovi *Jamnicky* i suradnici (117). Ni njihova ispitivanja, provedena na radnicima tvornice akumulatora, nisu pokazala da bi kod ekspozicije olovu trebalo očekivati učestaliju pojavu povišenog tlaka. Uostalom, pitanje duge ekspozicije neminovno se komplicira s problemom hipertenzije kod starijih dobnih skupina. Ipak taj problem nije do kraja riješen.

Neuromuskularni tip saturnizma danas se vrlo rijetko dijagnosticira. Samo je 7 bolesnika među našim slučajevima saturnizma bolovalo od te manifestacije trovanja olovom. Ali je ona, čini se, kod nas ipak češća nego u drugim zemljama jer *Reinl* (110) spominje da je među 894 otrovanja olovom u Zap. Njemačkoj poslije II svjetskog rata, bilo samo 5 slučajeva klijenuti. Olovna klijenut je gotovo redovno posljedica jake i duge ekspozicije, pa se obično navodi da je to tipičan fenomen kroničnog saturnizma (65). Olovna klijenut nastaje postepeno i ima dugotrajan tok, a pogađa u prvom redu onu mišićnu grupu koja je radom najviše opterećena. Zbog toga je pogođena ekstenzorna muskulatura podlaktice, ruku ili prstiju u inervacionom području n. radijalisa (101). To je tzv. klijenut radijalnog tipa. U početku se ta klijenut očituje kao opadanje grube snage što sâm bolesnik obično još ne opaža, ali kod pokusa izvođenja dorzalne fleksije zaostaje fleksija na (jače) pogođenoj ruci (»slabost ekstenzora«). Rjeđi je tzv. nadlaktični tip kod kojeg je pogođena muskulatura ramena, a onemogućeno dizanje ruku. Zanimljivo je da je među našim bolesnicima 5 imalo olovnu klijenut nadlaktičnog tipa, a 2 klijenut radijalnog tipa, ali je s obzirom na trajanje i stupanj ekspozicije upravo ta činjenica karakteristična: svih 5 bolesnika s nadlaktičnim tipom pripada grupi neprofesionalnih trovanja s vrlo teškom slikom koja je bila posljedica jake, a kod nekih i dugotrajne ekspozicije, dok samo 2 preostala bolesnika s radijalnim tipom pripadaju grupi profesionalnih otrovanja s kraćom i vjerojatno lakšom ekspozicijom. Najrjeđe je zahvaćena muskulatura u inervacionom području n. peroneusa. Među našim bolesnicima 2 su imala i taj tip klijenuti zajedno s ramenim tipom (kvadriplegija).

U diferencijalnoj dijagnozi neuromuskularnog tipa saturnizma treba uzeti u obzir i alkoholni polineuritis, to više što oba egzogena otrova često djeluju istodobno. Svih 5 naših bolesnika s ramenim tipom olovne klijenuti bili su alkoholičari. Budući da su kod njih trovanja nastala

vinom koje je sadržavalo olovo, teško je bilo odlučiti da li olovne klinjenuti kod njih treba pripisati eventualnom sinergističnom djelovanju alkohola ili samo većoj količini olova koje je obilno otopljeno u alkoholnom piću (101). Međutim, za razliku od alkoholnog, olovni motorički »polineuritis« je redovno bezbolan i nema ispada senzibiliteta, lokaliziran je bar u početku, gotovo uvijek na gornjim ekstremitetima. Teško je olovni polineuritis razlikovati od polineuritisa u toku akutne porfirije.

Encefalopatički tip saturnizma je kod odraslih najrjeđi tip trovanja olovom, ali i najopasniji, jer često dovodi do smrti. Kod djece je mnogo češći, a i kod žena je češći nego kod muškaraca. Među našim bolesnicima bila su, međutim, 3 muškarca i 1 žena, pa se, razumije se, zaključci na tako malom broju ne mogu dati. Smrtno su završili ta žena i 1 muškarac. Koliko su djeca osjetljivija od odraslih pokazuju primjeri iz literature (64) u kojima su kod jednake ekspozicije čitavih obitelji djeca oboljela od (smrtnih) encefalopatija, a odrasli od drugih (lakših) tipova trovanja. U kliničkoj slici olovne encefalopatije nema ništa specifično, a ni karakteristično, jer se manifestacije vrlo brzo mijenjaju. U početku se zapaža pospanost, umor, glavobolje, vrtoglavice, a zatim dolazi do konvulzivnog, komatoznog ili delirantnog toka s halucinacijama i različitim cerebralnim ispadima. Klinička slika može nalikovati brojnim drugim oboljenjima centralnog živčanog sistema: hipertenzivnoj encefalopatiji, uremiji, idiopatskoj epilepsiji, neuroleuesu, pelagri bez kutanih manifestacija, Wernickeovoj encefalopatiji, delirijum tremensu, cerebralnom tumoru, encefalitisu, meningitisu pa i nekim drugim intoksikacijama koje pogađaju centralni živčani sistem. Međutim, olovna encefalopatija je gotovo uvijek popraćena drugim znakovima saturnizma, najčešće kolikama, što bitno olakšava dijagnozu. Razumije se da su u tim slučajevima i laboratorijski nalazi pozitivni. Među našim bolesnicima 2 su pokazivala sliku delirantne encefalopatije, 1 komatozne, a 1 konvulzivne.

Vrlo je teško postaviti dijagnozu tzv. kronične encefalopatije kod koje se u blažem obliku može ispoljiti jedan dio navedenih simptoma. Mi smatramo da nije uopće moguće postaviti dijagnozu, ako kod takvih oblika encefalopatija nema dovoljno anamnestičkih, kliničkih i laboratorijskih podataka (101). Često nailazimo da se takva dijagnoza postavlja per exclusionem što je po našem mišljenju neispravno uopće u dijagnostici otrovanja, a naročito kod kroničnih olovnih encefalopatija.

Dugogodišnje promatranje i proučavanje kliničke slike saturnizma daje nam, mislimo, pravo da izostavimo u ovom prikazu niz neprovjerenih podataka o olovu kao etiološkom faktoru mnogih bolesti (arterioskleroze, olovne hemoragije, olovnog endarteritisa, olovnog gastritisa, olovnog peritonitisa itd.). Smatramo da se samo pravilnom ocjenom ekspozicije olovu, svrsishodnom upotrebom laboratorijskih nalaza i tačnim poznavanjem kliničke slike otrovanja mogu izbjeći krive dijagnoze i mnoge zablude u nazorima o intoksikaciji olovom.

Literatura

1. Kehoe, R. A.: Industrial Lead Poisoning, u Patty, F. A.: Industrial Hygiene and Toxicology, Interscience, New York-London, 1949.
2. Vouk, V. B., Voloder, K., Weber, O. A. i Purec, Lj.: Arh. hig. rada, 6 (1955) 277.
3. Aub, J. C., Fairhall, L. T. Minot, A. S. i Reznikoff, P.: Lead Poisoning, Williams and Wilkins Company, Baltimore, 1926.
4. Kench, J. E., Gillam, A. E. i Lane, R. E.: Biochem. J., 36 (1942) 385.
5. Gusserow, A.: Arch. f. path. Anat., 21 (1861) 443.
6. Hofmann, A. F. i Smiley, J. D.: Am. J. Med., 27 (1960) 147.
7. Hunter, D. i Aub, J. C.: Q. J. M., 90 (1927) 123.
8. Flinn, A.: J. industr. Hyg., 15 (1933) 156.
9. Sobel, A. E. i Burger, M.: J. Biol. Chem., 212 (1955) 105.
10. Moeschlin, S.: Klinik und Therapie der Vergiftungen, Thieme, Stuttgart, 1959.
11. Garta, I.: Wien. klin. Wschr., 61 (1949) 610.
12. Garrod, A. E.: J. Physiol., 13 (1892) 598.
13. Maloof, C. C.: Arch. Industr. Hyg., 1 (1950) 296.
14. Behrendt, N.: Dtsch. med. Wschr., 42 (1899), 254.
15. Beritić, T.: Arh. hig. rada, 1 (1946), 3.
16. Watson, C. J.: Porphyrin Metabolism, u Duncan, G. G.: Diseases of Metabolism, III izd., Saunders, Philadelphia and London, 1953.
17. Rimington, C.: Acta med. Scand., 143 (1952), 177.
18. Kark, R. i Meiklejohn, A.: J. Clin. Invest., 21 (1942) 91.
19. Rimington, C.: C. R. Lab. Carlsberg, 22 (1938) 454.
20. Heilmeyer, L.: Dtsch. med. Wschr., 84 (1959), 1761.
21. Baikie, A. G.: Blood, 9 (1954), 461.
22. Beritić, T. i Vandekar, M.: Blood, 11 (1956) 114.
23. Beritić, T.: Arh. med. rada, 3 (1948) 224.
24. McFadzean, A. i Davis, L.: Quart. J. Med., 18 (1949) 57.
25. Kench, J. E., Lane, R. E. i Varley, H.: Biochem. J., 51 (1952) 9.
26. Beritić, T.: Arh. hig. rada, 8 (1957) 97.
27. Dustin, P.: Sang, 15 (1944-1945) 341.
28. Thoma, K.: Klin. Wschr., 28 (1950) 215.
29. Sano, S.: Acta haemat. jap., 18 (1955) 626.
30. Vannotti, A. i Delachaux, A.: Iron Metabolism and its Clinical Significance, Frederick Muller Ltd, London 1949.
31. Heilmeyer, L. i Clotten, R.: Münch. med. Wschr., 103 (1961) 789.
32. Rimington, C.: Brit. Med. Bull., 15 (1959) 19.
33. Prader, A.: Schw. med. Wschr., 78 (1949) 273.
34. Beritić, T., Hahn, A., Hauptmann, E. i Keller, M.: II. Sastanak hig. rada, Zagreb, 1953.
35. Grüneberg, H.: Nature, 148 (1941) 114.
36. Case, R. A. M.: J. Path. Bact., 57 (1945) 271.
37. McFadzean, A., Davis, L.: Glasgow med. J., 28 (1947) 237.
38. Pirrie, R.: J. Path. Bact., 64 (1952) 211.
39. Beritić, T., Grgić, Z., Širec, A.: XII. Int. Congr. Occup. Hyg. Helsinki 1957.
40. Beritić, T., Grgić, Z.: Neobjavljeni podaci (u štampi).
41. Goadby, K. W., Goodbody, A.: Lancet, 2 (1909) 988.
42. Flury, F.: Blei, u Heffter, A. i Heubner, W.: Handbuch der experimentellen Pharmakologie, vol. 3., J. Springer, Berlin, 1934.
43. Hyslop, G. H., Kraus, W. M.: Arch. Neur. Psychiat., 10 (1923) 444.
44. Legge, T. M., Goadby, K. W.: Lead Poisoning and Lead Absorption, London, 1912.
45. Friedländer, C.: Arch. f. path. Anat., 75 (1879) 24.
46. Reznikoff, P., Aub, J. C.: Arch. Neur. Psychiat., 17 (1927) 444.

47. Steiman, S. E.: Am. J. Physiol., 126 (1939) 261.
48. Kostial, K., Vouk, V. B.: Brit. J. Pharm., 12 (1957) 219.
49. Bacq, Z. M.: Bull. Acad. Roy. Med. Belg., 7 (1942) 108.
50. Bacq, Z. M.: Experientia, 2 (1946) 349.
51. Leconte, J. et al.: Arch. Internat. Physiol., 56 (1948) 63.
52. Lorković, H., Kostial, K.: Saopćenje na III sastanku stručnjaka za higijenu rada, Zagreb, 1958.
53. Wassermann, E.: Arch. f. exper. Path., 79 (1916) 383.
54. Grünberg, E.: Virch. Arch., 27 (1930) 372.
55. Minot, A.: Physiol. Rev., 18 (1938) 554.
56. Carrié, C.: Die Porphyrine, G. Thieme, Leipzig, 1936.
57. Spühler, O.: Schw. med. Wschr., 70 (1940) 369.
58. Hay, W.: Brit. J. Industr. Med., 7 (1950) 177.
59. Blackman, S. S. Jr.: Bull. Johns Hopk. Hosp., 61 (1937) 1.
60. Tanquerel des Planches, L.: Traité des maladies de plomb, ou saturnines, Paris, 1839.
61. Beritić, T., Fališevac, J.: Arch. Toxicol., 16 (1956) 8.
62. Beritić, T., Šarić, M.: Neobjavljeni podaci (u štampi, 1962)
63. Grogg, E.: Schw. Arch. f. Neurol. u. Psychiat., 64 (1949) 3.
64. Trelles, O., Polack, F., Guerra, G.: Rev. neuro-psiquit., 19 (1956) 293.
65. Trumper, A., Cantarow, M.: Lead Poisoning, Williams and Wilkins, Baltimore, 1944.
66. Murray, R. E.: Plumbism and chronic nephritis in young people in Queensland, Commonwealth of Australia, Department of Health Service Publication, 2 (1939).
67. Cilento, R. W.: Commonwealth of Australia: Interim report of an official inquiry into chronic nephritis of Queensland with special reference to plumbism in childhood (1932).
68. Henderson, D. A.: M. J. Australia, 1 (1958) 376.
69. Danilović, V. et al.: S. A., 85 (1957) 1115.
70. Danilović, V. et al.: Press. Méd., 65 (1957) 2039.
71. Danilović, V. et al.: Brit. Med. J., 1 (1958) 67.
72. Danilović, V. et al.: S. A., 86 (1958) 1409.
73. Belknap, E.: J. Ind. Hyg. Toxicol., 18 (1936) 380.
74. Mayers, H. R.: J. Occup. Med., 3 (1947) 77.
75. Humperdinck, K.: Arztl. Forschung, 2 (1948) 119.
76. Johnstone, R.: Occupational Medicine and Industrial Hygiene, Mosby, St. Luis, 1948.
77. Greenfield, J., Gray, I.: Am. Heart J., 39 (1950) 430.
78. Lancereaux, E.: Arch. gen. med., 2 (1881) 641.
79. Leyden, A.: Deutsch. med. Wschr., 13 (1883) 185.
80. Gayler, J.: Zur Histologia der Schrumpfnieren nach chronischer Bleivergiftung. Inaug. Dissert., Tübingen, 1887.
81. Oliver, T.: Lead Poisoning, H. K. Lewis, London, 1913.
82. Volhard, F., Fahr, T.: Die Brightsche Nierenkrankheit, Julius Springer, Berlin, 1914.
83. Charcot i Gambault: Arch. physiol. norm. et pathol., 1 (1881) 126.
84. Hoffa, A.: Ueber Nephritis saturnina, Inaug. Dissert. Wagner Freiburg 1883.
85. Jores, L.: Ziegler's Beitr. f. Pathol. Anat., 31 (1902) 183.
86. Brogsitter, M., Wodarz, H.: Deutsch. Arch. f. klin. Med., 139 (1922) 120.
87. Bataglia, F.: Il Policlinico, 34 (1927) 154.
88. Aiello, C.: Med. Lav., 22 (1931) 145.
89. Vallery-Radot, P., Derot, M.: Paris Med., 42 (1930).
90. Beithker, K.: Med. Welt, 36 (1929) 1292.
91. Crepet, M. et al.: Fol. Medica, 3 (1958) 181.
92. Radulescu, J. C. et al.: Arch. mal. prof., 18 (1957) 125.
93. Baldi, G., Sbertoli, C.: Med. lavoro, 48 (1957) 533.

94. *Crepet, M., Gobbato, F.*: *Med. lavoro*, 45 (1954) 523.
95. *Dolowitz, D. et al.*: *J. Ind. Hyg. Toxicol.*, 19 (1937) 93.
96. *Goldblatt, M. W., Goldblatt, J. u Merewether, E. R. A.*: *Industrial Medicine and Hygiene*, Vol. 3., Butterworth, London, 1954.
97. *Clarkson, T. W., Kench, J. E.*: *Biochem. J.*, 62 (1956) 361.
98. *Wilson, V. K. et al.*: *Lancet*, 2 (1953) 65.
99. *Radošević, Z., Šarić, M., Beritić, T. Knežević, J.*: *Arh. hig. rada* 9 (1958) 253.
100. *Radošević, Z. et al.*: *Brit. J. industr. Med.*, 18 (1961) 222.
101. *Beritić, T., Fleischhacker, M.*: *Lij. vjes.*, 77 (1955) 367.
102. *Njemirovskij, Z.*: *Arh. hig. rada*, 4 (1953) 500.
103. *Lane, R. E.*: *Brit. J. industr. Med.*, 6 (1949) 125.
104. *Weber, K., Ruždić, I.*: *Experientia*, 7 (1951) 354.
105. *Weber, O., Valić, F.*: *Arh. hig. rada*, 4 (1953) 511.
106. *Johnstone, R.*: *Occupational Diseases*, Saunders, Philadelphia and London, 1942.
107. *Kehoe, R. A.*: *Committee on Lead Poisoning*, Am. Publ. Hlth. Ass. 1943.
108. *Belknap, E. L.*: *J. A. M. A.*, 139 (1949) 818.
109. *Griffith, J., Jonnes, R.*: *Ann. Int. Med.*, 28 (1948) 187.
110. *Reinl, W.*: *Dtsch. med. Wschr.*, 84 (1959) 1748.
111. *Weber, O., Voloder, K., Vouk, V. B.*: *Arh. hig. rada*, 3 (1952) 29.
112. *Albahary, C.*: *Sang*, 16 (1944/5) 341.
113. *Beritić, T., Stahuljak, D.*: *Lancet*, 1 (1961) 669.
114. *Šarić, M., Kosoković, S., Zorica, M., Beritić, T.*: *Lij. vjes.*, 81 (1959) 803.
115. *Vigdortchik, N. A.*: *J. industr. Hyg.*, 17 (1953) 1.
116. *Teleky, L.*: *J. industr. Hyg.*, 19 (37) 1.
117. *Jamnicki, A. et al.*: *Arh. hig. rada*, 4 (1954) 14.

Summary

PATHOPHYSIOLOGY AND CLINICAL ASPECTS OF SATURNISM

In addition to a general review of the pathophysiology and clinical aspects of saturnism the authors put forth the results of clinical and experimental studies carried out at the Institute for Medical Research, incorporating the Institute of Industrial Hygiene, in the field of occupational lead poisoning in the last ten years. Special emphasis is given to clinical experience acquired by the study of hematological methods for the diagnosis of lead poisoning and the analysis of kidney functions in the course of poisoning; to laboratory experience based on the determination of normal lead values in the blood and the evaluation and modification of methods for the determination of porphyrine in the urine; and finally to experimental experience relating to the effect of lead on the neuromuscular system.

*Institute for Medical Research,
incorporating the Institute of
Industrial Hygiene, Zagreb*

*Received for publication
March 5, 1962*