

LJUBOMIR BOŽOVIĆ

## OPĆI SINDROM ADAPTACIJE (SELYE)

Referat ukratko prikazuje normalni tok općeg sindroma adaptacije i patološke devijacije, koje mogu nastati zbog abnormalnog mehanizma tog procesa. Prikazana je u glavnim crtama problematika stimulacije hipofize, uloge vitamina C u adrenokortikalnoj aktivnosti i utilizacije kortikoida. Konačno je iznesena kritika Selyeove teorije, kako je zastupaju drugi autori. Prikaz je orijentiran na fiziologiju rada i ima svrhu da upozna stručnjake, koji se bave pitanjima industrijske medicine, sa Selyevom teorijom.

U pojmu žive materije uključena su dva osnovna svojstva: reprodukcija i adaptacija. Reprodukcija osigurava održavanje vrste, a adaptacija omogućava život individua. Bez mogućnosti prilagođivanja život individua bio bi u svakidanoj borbi za egzistenciju ugrožen. Rad kao glavna aktivnost ljudi dovodi u prvom redu organizam u takve situacije, u kojima se bez adaptacije ne bi mogao održati. Porcd prilagođivanja samom radu mora se organizam prilagoditi raznim agensima, s kojima dolazi u kontakt u procesu rada. Prema učinku možemo grubo podijeliti agense na specifične i nespecifične. Prvi izazivaju specifične reakcije u određenim dijelovima tijela. Tako će pri teškom mišićnom radu hipertrofirati određena grupa mišićne mase ili će izvršavanje organizma sniženom parcijalnom tlaku kisika, na velikim visinama, izazvati porast broja eritrocita, dok će neki toksin stimulirati stvaranje specifičnih anti-tijela. No osim tih promjena nastat će pod istim uvjetima i takve promjene, koje su više manje zajedničke djelovanju mnogih agensa. Drugim riječima: svaki agens ima pored specifične komponente još i nespecifični učinak. Općenito se, čini se, više studiraju pojave pod kutom specifičnosti, i zato je obradba nespecifičnih promjena donekle zapostavljena. Bilo je, međutim, u medicini nekoliko velikih pokušaja sistematizacije nespecifičnih reakcija i više manje je svaki takav sistem ostavio nauci nešto novo. Sjetimo se samo C. BERNARDA i njegova shvaćanja »milieu interieura« ili CANNONA i teorije održanja hemostaze. Jedan je od takvih pokušaja sinteze i sistematizacije nespecifičnih reakcija SELYEOVA teorija pod imenom Opći sindrom adaptacije (1). Centralno značenje u njegovoj teoriji ima kora nadbubrežne žlijezde. To svakako nije slučajno, ako uzmemo u obzir, da suvremena medicina ima istaknut endokrinološki aspekt. Baza SELYEOVE teorije su mnogobrojni eksperimentalni podaci, pa će ovaj referat pored dosad stečenih iskustava na ljudima sadržavati većim dijelom materijal dobiven na

pokusnim životinjama. U referatu će biti prikazan samo mali dio svega, što je do danas napisano o općem sindromu adaptacije, jer je literatura s tog područja, možemo reći, ogromna.

### *Opći sindrom adaptacije*

Ovaj sindrom nastaje, ako na organizam dugo djeluje neki podražaj, i on se definira kao suma svih nespecifičnih sistemskih reakcija na djelovanje podražaja. Osnovno je, da su mnogim agensima zajedničke razne morfološke, funkcionalne i biokemijske promjene, bez obzira na specifični učinak podražaja. Sindrom je nazvan *općim* zato, što podražaj djeluje na velike dijelove tijela i reakcije su generalizirane. Reakcija je *adaptivna*, jer omogućava organizmu, da održi konstantnost unutar-njeg miljea, odnosno homeostaze. Na koncu su sve individualne manifestacije sindroma povezane i djelomično zavisne jedna od druge, pa se zbog toga cjelokupna reakcija nazivlje *sindrom*. SELYE je podijelio čitav sindrom u tri dijela, koji vremenski slijede jedan iza drugoga. Ta podjela, kao i mnoge druge, ne daje neke oštre granice među pojedinim dijelovima, ali nam pomaže da bolje razumijemo situaciju u organizmu u toku pojedinih vremenskih intervala. Dijelovi općeg sindroma adaptacije nižu se ovako: 1. stadij »alarm reakcije«, 2. stadij rezistencije i 3. stadij iscrpljenja.

Prije detaljnijeg opisa ovih stadija treba reći nešto općenito o podražajima, koji provociraju reakciju. U prvom redu podražaj treba da djeluje na veće dijelove tijela. Kad organizam dođe u izvanredne okolnosti, gdje na njega djeluje neki novi podražaj, onda on doživljava devijaciju od normalnog stanja. SELYE to novo stanje u organizmu naziva *stress*, ako se devijacija manifestira u većim dijelovima tijela. Termin *stress* nije po znanju referenta preveo ni jedan narod, pa će i u ovom referatu biti dalje upotrebljavan u originalnom obliku. *Stressor* je svaki agens, koji u organizmu može izazvati *stress*. Među *stressore* se mogu uvrstiti mnogi agensi, s kojima organizam u toku života dolazi u dodir. Spomenut ćemo nekoliko *stressora*, da bismo bolje ilustrirali pojam. *Stressori* su na pr. mišićni rad, hladnoća, toplota, intenzivne emocije, otrovi u atmosferi ili hrani, dugotrajno izvrgavanje solarnom zračenju, zračenja svake vrste, velik gubitak krvi, bolesti, glad i t. d. Kako se iz ovoga malog niza vidi, ljudi su u životu i radu često izvrgnuti djelovanju *stressora*. Pita se uopće, ne postoji li neki potrebnii optimum kontakta sa *stressorima*, bez kojeg nije moguć normalan razvitak i funkcija organizma.

»Alarm reakcija« je prvi stadij općeg sindroma adaptacije. Ako organizam iznenada izvrgnemo podražajima, kojima on nije kvantitativno ni kvalitativno prilagođen, onda dolazi do niza nespecifičnih pojava u organizmu, koje sve zajedno nazivamo »alarm reakcija«. Ovaj stadij je najviše studirani dio općeg sindroma adaptacije, pa mnogi zbog toga ova dva pojma zamjenjuju. Prema vremenskom pojavljivanju pojedinih simptoma »alarm reakcija« je podijeljena na dvije faze.



Prva faza je nazvana »šok-faza«. Naznačena je jače ili slabije, već prema intenzitetu, trajanju i kvaliteti *stressora*, koji je uzrokuje. Tako na pr. mišićni rad uzrokuje kratkotrajnu i slabu šok-fazu, dok kod opekline ona traje dugo i vrlo je jaka. Karakterizirana je ukratko ovim simptomima: hipotermija, hipotonija, depresija funkcije nervnog sistema, smanjeni tonus mišića, hemokoncentracija, poremećenje permeabilnosti kapilara, nagla razgradnja bjelančevina ili t. zv. »katabolički impuls«, hipokloremija, hiperkaliemija, porast i, poslije, pad krvnog šećera, pa akutne gastrointestinalne erozije. Ako je *stressor* jak i djeluje dugo, organizam se ne će oporaviti iz šoka i doći će do smrti. Treba osobito istaknuti nezavisnost nabrojanih pojava od kore nadbubrežne žlijezde, jer u toku ove faze već ima promjena, koje su direktno povezane s povećanim lučenjem njenih hormona, no te promjene se bez obzira na vrijeme njihova pojavljivanja uključuju u slijedeću fazu »alarm reakcije«. To su specijalno promjene u krvnoj slici, t. j. leukocitoza s limfopenijom i eozinopenijom. Danas nema definicije šoka, koja bi na zadovoljavajući način obuhvatila sve naprijed spomenute simptome, nego se sve definicije, koje postoje, osnivaju samo na pojedinima od ovih simptoma i zbog toga su nepotpune. Zna se naime, da ne moraju u šoku biti prisutni svi simptomi. Zato SELYE općenito naziva šokom stanje, koje se iznenadno i brzo razvija, a rezultat mu je intenzivno i opće oštećenje organizma. Treba istaći, da je šok-faza pasivni dio »alarm reakcije«, t. j. da još nisu potpuno mobilizirani regulatorni uređaji organizma i da, prema tome, nije realizirano održavanje homeostaze. Dalje treba još jednom istaknuti činjenicu, da šok-faza ne mora biti uvijek potpuno jasno izražena, a to vrijedi osobito za djelovanje relativno blagih *stressora* svakidanjeg života. Iza šok-faze dolazi aktivni dio »alarm reakcije«, i ovdje se već jasno vidi, da su regulatorni uređaji organizma uspješno mobilizirani.

Drugu fazu »alarm reakcije« nazivamo »faza protivšoka«, i na njoj ćemo se malo dulje zadržati, jer su elementi te faze bitni za shvaćanje sindroma adaptacije i problematike, koja stoji s njim u vezi. U prvom redu ubrajamo ovamo povećano lučenje hormona kore nadbubrežne žlijezde. Po kemijskoj konstituciji to su steroidi, a zbog toga, što ih luči kora, nazivaju se kortikosteroidi. Izolirano je iz kore oko 28 kortikosteroida, no biološki ih je aktivno samo sedam (2). Osim kemijskih razlika kortikosteroidi, ili, kako ćemo ih dalje kratko nazivati, kortikoidi, pokazuju značajne razlike prema svom fiziološkom djelovanju. S obzirom na fiziološki kriterij dijelimo ih na tri grupe. Prijelaz iz jedne u drugu grupu nije oštar, pa zbog toga svi autori ne priznaju podjelu, koju ćemo iznijeti. U prvu grupu ulaze t. zv. mineralokortikoidi, nazvani tako po svom djelovanju na metabolizam natrija i kalija. Sintetski predstavnik ove grupe je dezoksikortikosteron. Druga grupa ima glukoneogenetski učinak, t. j. potpomaže nastajanje ugljikohidrata iz bjelančevine, pa se ti hormoni zbog toga nazivaju glukokortikoidima. Predstavnik te grupe je kortizon, 17-hidroksi-11-dehidro-kortikosteron.

Treća vrsta kortikoida su tvari, koje secernira kora nadbubrežne žlijezde, a imaju androgena svojstva. Općenito se vrlo malo zna o sekreciji ovih hormona, a još manje o kompliciranim ravnotežama, koje vladaju u žlijezdi i lučenju pojedinih grupa kortikoida. U »alarm reakciji« aktivnost kore raste preko normalnih granica. Ima nekoliko indirektnih kriterija, koji ukazuju na tu povećanu aktivnost. Ako na pr. u pokusu sa štakorima u toku ove faze štakore žrtvujemo, onda ćemo moći pomoću nekih indikatora na samoj žlijezdi ustanoviti, kakav je bio stepen njezine aktivnosti u toku života. Od duljeg povećanja aktivnosti dolazi do hipertrofije žlijezde, a to možemo ustanoviti vaganjem organa. Hipertrofija se razvija relativno brzo, pa je tako na pr. kod štakora dovoljno 12 sati teškog mišićnog rada, da se žlijezda realno poveća. Realno zato, što se hipertrofija ne može pripisati samo hiperemiji, nego postoji stvarno gomilanje protoplazme. Ne hipertrofira medula žlijezde, nego samo kora. Međutim zbog hiperemije i nestajanja lipoidnih tvari iz kore dolazi do promjene boje žlijezde, koja je sada za razliku od normalne žućkasto-bijele crvenkasto-smeđa. Histološka pretraga pokazuje zbog toga mjesto normalne sudanofilije smanjenu količinu lipoida u kori, specijalno u vanjskim dijelovima *zonae fasciculatae*. Pod pretpostavkom, da varijacije u sadržaju lipoida teku paralelno s promjenama u sekreciji hormona, svako nestajanje sudanofilnih tvari znači lučenje rezervi hormona u krv, drugim riječima aktiviranje žlijezde. Sudanofilija nestaje prije, negoli žlijezda hipertrofira, pa je prema tome histološki kriterij osjetljiviji od anatomskog. Najosjetljiviji su indikatori aktivnosti žlijezde promjene u njezinom biokemijskom sastavu. Važna karakteristika s obzirom na biokemijski sastav žlijezde je velika količina askorbinske kiseline i holesterina. Ni jedan organ u tijelu, osim *corpus luteum*, nema tako visoku koncentraciju ovih tvari. Danas se holesterin sve više smatra prethodnikom kortikoida, a za askorbinsku kiselinu je vrlo vjerojatno, da ima važan utjecaj u aktivnosti kore. Ako se na pr. kod štakora prati koncentracija ovih tvari u toku alarm-reakcije, tada se može registrirati, da ona naglo pada i dostiže minimum za holesterin za otprilike 6 sati, a za askorbinsku kiselinu za otprilike 1 ili 4 sata od početka djelovanja *stressora*. Sve dosad spomenute pretrage vrše se u razini nadbubrežne žlijezde, pa se prema tome mogu izvoditi samo na pokusnim životinjama. Za ljude postoje osim nekih mogućnosti, koje ćemo kasnije spomenuti, još i laboratorijske pretrage urina, t. j. određivanje količine izlučenih kortikoida i njihovih metabolita.

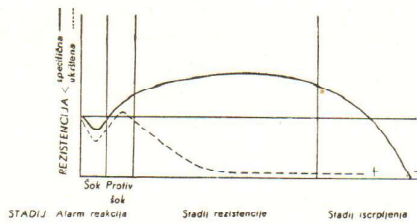
Pitanje, kako dolazi do aktiviranja nadbubrežne žlijezde, najuspješnije je proučeno u metodici inhibicije toga procesa, pa će taj put i ovdje biti ukratko izložen. Proces se može inhibirati hipofizektomijom. U prednjoj hipofizi je identificiran jedan proteohormon, koji stimulira adrenalne žlijezde i nazvan je adreno-kortikotrofni hormon ili kako se općenito skraćuje АСТН. Na koji način *stressor* povećava lučenje АСТН nije potpuno objašnjeno (o tome će biti govora kasnije), a isto



tako nije objašnjen drugi mehanizam kočenja sekrecije ACTH. Ovaj drugi mehanizam kočenja sastoji se u injiciranju kortikoida normalnim životinjama. Paralelno s hipersekrecijom ACTH, dakle i kortikoida, involuiraju timus i limfatično tkivo. Involicija zavisi od prisutnosti nadbubrežne žlijezde, a to dokazuje činjenica, da kod adrenalektomiranih životinja *stressor* ne može izazvati involuciju timusa. Isto to dokazuje i činjenica, da injiciranje kortikoida adrenalektomiranim životinjama izaziva involuciju timusa. Prema tome je ta involucija rezultat povećanja koncentracije kortikoida u perifernoj krvi. Interesantno je napomenuti, da su najpotentniji u tom pogledu glukokortikoidi. Već prije navedene varijacije u krvnoj slici mogu se također postići injekcijom kortikoida adrenalektomiranim životinjama. Na toj se činjenici bazira relativno jednostavan klinički test funkcije kore nadbubrežne žlijezde. Osnova testa je značajan pad eozinofila izazvan injekcijom adrenalina ili ACTH. Osim ovih agensa mogu pad eozinofila izazvati kod normalnih ljudi i životinja svi *stressori*, a isto tako i egzogeni kortikoidi (3). Osim navedenih učinaka aktiviraju glukokortikoidi retikuloendotelijalni sistem (pojačana fagocitoza i stvaranje antitijela) pa zatim svojim glukoneogenetskim djelovanjem stavljaju organizmu na raspoloženje potrebne količine ugljikohidrata, a sve to podiže obrambenu moć organizma. Vrlo je vjerojatno, da glukokortikoidi imaju još neka djelovanja u obrambenom smislu, no ta zasad još nisu istražena. Inače se u toku »faze protivšoka« pojavljuju obratni simptomi od onih, koje smo imali u šoku. Tako na pr. raste krvni tlak, postoji hiperglikemija i hiperkloremija, povećava se volumen krvi i t. d. No svi ti simptomi su isti u idućem stadiju, samo su nešto manje istaknuti, i u stvari su znak uspješne obrane organizma u situaciji *stressa*.

Prolongirano djelovanje *stressora* na organizam uzrokuje razvoj sljedećeg dijela sindroma adaptacije, t. zv. *stadij rezistencije*. Kratko ga definiramo kao sumu svih nespecifičnih sistemskih reakcija uzrokovanih produljenim izvirgavanjem organizma podražajima, kojima je on već adaptiran. Karakteristika ovog stadija je ta, da je povećana otpornost prema određenom *stressoru*, dok je otpornost prema svim drugim *stressorima* smanjena. Ova stečena otpornost prema specifičnom *stressoru* raste u toku stadija rezistencije i postiže u njemu maksimum, dok t. zv. ukrštena rezistencija, t. j. otpornost prema drugim *stressorima* pada. Porast otpornosti i pad ukrštene otpornosti vidi se iz *slike 1.*, gdje su ove promjene prikazane za cijeli sindrom adaptacije. Ne zna se mnogo o mehanizmu stjecanja otpornosti, ali je sigurno, da kortikoidi značajno potpomažu ovaj proces. Inače su, kako je već prije rečeno, mnoge morfološke i metaboličke promjene obrnute od promjena u prvom dijelu alarm-reakcije. U nadbubrežnoj žlijezdi se gomilaju lipidne tvari, timus se vraća na početnu težinu, a simptomi šoka su nestali. Općenito se može reći, da je stadij rezistencije relativno slabo proučen i vrlo se malo zna na pr. o odnosu lučenja mineralokortikoida i glukokortikoida u ovom stadiju. Taj primjer je naveden zbog neobične važnosti ove ravnoteže za SELYEOVU teoriju, kako ćemo vidjeti kasnije.

Sl. 1. Shematski prikaz promjena specifične i ukrštene otpornosti (isprekidana linija) u toku općeg sindroma adaptacije. Urijeme je naznačeno na apscisi, a stupanj otpornosti na ordinati. Paralelna crta s apscisom predstavlja normalu. Razabire se, da je specifična otpornost u prvom dijelu alarm-reakcije subnormalna, kasnije dostiže u stadiju rezistencije maksimum i konačno u završnom stadiju pada ispod normale, kada »stressor« na koji je organizam već dio adaptiran, uzrokuje smrt. Dok se stječe specifična otpornost, ukrštena je otpornost uglavnom smanjena.



(Po SELYE, H.: *Stress, Acta Inc., Montreal, 1950*)

Nakon dugotrajnog djelovanja *stressora* razvija se, istina postepeno, slika *stadija iscrpljenja*. Organizam, iako je prilagođen određenom *stressoru*, ipak nije sposoban da zadrži stečenu adaptaciju i konačno zbog postepenog smanjivanja otpornosti umire. U stadiju iscrpljenja su promjene vrlo slične promjenama u »šok-fazi« (gubitak lipoida iz kore nadbubrežne žlijezde, involucija timusa i limfnih žlijezda, gastrointestinalne ulceracije i t. d.), kao da se ponavlja »šok-faza«, ali sada organizam nije sposoban da je preživi, t. j. iscrpljene su rezervne mogućnosti. Ostaje utisak, da tijelo posjeduje izvjesni kvantum *adaptacione energije* i da se ta količina u stalnom naporu troši, da bi se konačno potpuno iscrpla. Unicelularni organizmi pokazuju načelno isti tok stjecanja i gubitka otpornosti na *stressor*, pa je to prema tome opći kvalitet žive materije. Više o adaptacionoj energiji danas još ne znamo.

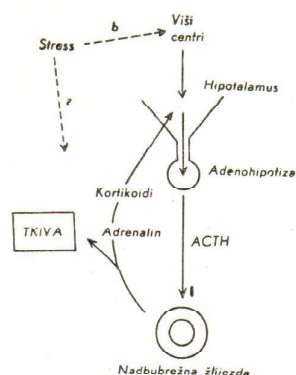
Na koncu treba istaknuti, da se vrlo malo zna o faktorima, koji pomažu organizmu u uspješnom odupiranju *stressoru*. Kako je već naprijed rečeno, kortikoidi imaju značajnu ulogu u mehanizmu adaptacije. Proces adaptacije se odigrava načelno u tri faze, s karakterističnim i sličnim simptomima za prvi i treći stadij, dok su simptomi drugog stadija obrnuti od ovih. Kako god čudno zvučalo, ipak je istina, da isti *stressor* može jednom izazvati hiperglikemiju i alkalozu, a drugi puta hipoglikemiju i acidozu. Prema tome se ni promjene u toku adaptacionog sindroma ne mogu promatrati izolirano, nego ih treba uočavati u njihovu vremenskom redu i slijedu. Simptome treba promatrati i u vezi sa *stressorima*, koje je individuum prije doživio. Ako se tako ne čini, dolazi do kontradiktornih nalaza, koje često nalazimo u literaturi. Trofazičnost reakcije je najosnovnija karakteristika općeg sindroma adaptacije, a činjenica, da *stressori* uzrokuju dijametralno suprotne efekte, već prema tome, na kojem stepenu svojeg života je individuum zatečen, neobično je važna za shvaćanje mnogih varijacija u reakciji organizma, koje su donedavna bile smatrane beznačajnima.



### *Nešto iz problematike sindroma adaptacije*

U vezi s opisanom reakcijom postoje mnogi problemi, kojih rješenje bi sigurno pomoglo shvaćanju mehanizma adaptacije. Tako na pr. nije jasno, na koji način *stressor* stimulira hipofizu. SELYE drži, da promjene u biokemijskom sastavu krvi djeluju u smislu hipersekrecije ACTH. Određenije se misli, da bi to mogli biti metaboliti, koji nastaju u šoku tokom proteolize. Iako ova hipoteza nije isključena, ipak za nju nema skoro nikakvih eksperimentalnih podataka (koji metaboliti i kakve promjene u sastavu krvi?). Neke druge teorije pretpostavljaju također promjene u sastavu krvi, ali ih definiraju mnogo točnije. LONG (4) sa svojom školom misli, da je adrenalin svim *stressorima* zajednička supstancija, koja stimulira hipofizu. Ako se naime spriječi sekrecija adrenalina, onda se modificira tečaj alarm-reakcije. Kod životinja s demeduliranim nadbubrežnim žlijezdama, t. j. bez glavnog izvora adrenalina, ne izazivaju više blagi *stressovi* pad koncentracije askorbinske kiseline u nadbubrežnim žlijezdama. Nasuprot tome jaki *stressori* izazivaju i kod tako prepariranih životinja hipersekreciju ACTH pa, prema tome, i pad askorbinske kiseline. Samo što je latencija ove druge reakcije mnogo dulja nego kod normalnih životinja. Na osnovu ovakvih eksperimenata i studija vremenskih relacija pretpostavlja LONG dva mehanizma kontrole sekrecije ACTH, i to: a) brzi autonomni, zavisan od reflektorne sekrecije adrenalina i b) spori metabolički, nezavisan od sekrecije adrenalina, koji se, dakle, ne može spriječiti demeduliranjem ili denerviranjem nadbubrežne žlijezde. Prvi mehanizam pretpostavlja, da je koncentracija adrenalina u krvi regulator sekrecije ACTH, dok drugi mehanizam nije moguće objasniti u okviru LONGOVE teorije. Druga teorija, koju je postavio SAYERS (5) polazi, međutim, s pretpostavke, da hipofiza reagira na koncentraciju kortikoida u perifernoj krvi, a ne na adrenalin. Smanjivanje koncentracije kortikoida aktivira hipofizu, a, obratno, ako ima previše kortikoida u periferiji, dolazi do depresije lučenja ACTH. Adrenalne žlijezde atrofiraju pri prolongiranom davanju ekstrakta kore nadbubrežne žlijezde ili aktivnih kristaliničnih steroida. Isto tako kristalinični steroidi ili ekstrakt inhibiraju hipertrofiju nadbubrežne žlijezde, do koje normalno dolazi, ako na životinje djeluje dulje vremena *stressor*. Ovi efekti tumače se tako, što injiciranjem kortikoida normalnoj životinji u bazalnim uvjetima povećavamo koncentraciju ovih tvari u periferiji i time smanjujemo lučenje ACTH, koji je potreban za održavanje normalne strukture i veličine adrenalnih žlijezda. Zbog smanjenog lučenja ACTH žlijezda atrofira. Kada kortikoide dajemo životinjama u uvjetima *stressa*, onda organizmu dižemo otpornost egzogenim hormonima i činimo nepotrebnom endogenu mobilizaciju, t. j. ACTH se ne luči u većim količinama od normalnih, i time je spriječena hipertrofija adrenalnih žlijezda. Na osnovu takvih pokusa i zaključivanja misli SAYERS, da *stressor* povećava utilizaciju kortikoida u perifernim tkivima, a to dovodi do smanjivanja njihove koncentracije u krvi. Hipofiza reagira na smanjenu koncentraciju povećanom sekre-

cijom ACTH. *Stressor* dakle uzrokuje relativni hipokortikoidizam, a taj kompenzira hipofiza do eukortikoidizma stimulacijom adrenalnih žlijezda. Adrenalin, prema SAYERSU, stimulira hipofizu isto tako povećanjem utilizacije kortikoida u tkivima, a ne direktnim djelovanjem na hipofizu ili hipotalamičke centre. Neki autori nisu uspjeli reproducirati SAYERSOVE eksperimente, pa je i njegova teorija uprkos svojoj logičnosti dobila protivnike. Ako se i prihvati ova teorija, ipak ostaje neriješeno pitanje, da li razina kortikoida djeluje na stanice adenohipofize direktno ili preko hipotalamusa. Pokusi, u kojima je izvedena transplantacija hipofize u prednju očnu komoru, idu u prilog stajalištu, da adrenalin stimulira direktno stanice adenohipofize. Transplantati, naime, reagiraju na *stressor* isto kao i hipofize, koje imaju normalne anatomske odnose s hipotalamusom. No fiziološko značenje ovih eksperimenata je sumnjivo, jer uprkos normalnoj reakciji na *stressor* ipak transplantirane hipofize nisu mogle spriječiti atrofiju nadbubrežnih žlijezda zbog hipofizektomije. Prema tome podražaji, koji bi bili za normalnu hipofizu dovoljni, nisu kadri da stimuliraju bazalnu sekreciju ACTH iz transplantata. Ako se međutim hipofiza transplantira ispod



Sl. 2. Ujerojatni mehanizam kontrole sekrecije ACTH. Pod optimalnim uvjetima bazalnu sekreciju kontrolira hipotalamus preko portalnog optoka krvi hipofize. Prema vrsti »stressa« može se bazalna sekrecija povećati a) zbog smanjivanja koncentracije kortikoida ili povećanje količine adrenalina u krvi i b) preko hipotalamusa iz viših centara živčanim putem. U uvjetima »stressa« mogu smanjenje koncentracije kortikoida ili adrenalin vjerojatno direktno stimulirati stanice adenohipofize na hipersekreciju ACTH.

(Po HARRIS, G. W.: B. M. J., 2 [1951] 627)

hipotalamusa i omogućiti revaskularizacija portalnim optokom krvi, dakle uspostavljanje veze između hipofize i hipotalamusa, onda nadbubrežne žlijezde ne atrofiraju. Iz ovoga se zaključuje, da je za bazalnu sekreciju prijeko potrebna normalna anatomska relacija hipofize i hipotalamusa. HARRIS (4) je uspio direktnim podraživanjem *tuber cinereum* ili *corpus mamillare* aktivirati hipofizu i nadbubrežne žlijezde. Na osnovu tih pokusa HARRIS je dao shemu, koja prikazuje sve navedene odnose i pokušava ujediniti shvaćanje o sekreciji ACTH (sl. 2). Koncentracija kortikoida u krvi je prema njemu fini regulator bazalne sekrecije ACTH, ali ne direktnim djelovanjem na stanice hipofize, nego preko hipotalamusa, slično kao što je respiratorni mehanizam u osnovi zavisen od nervnog sistema, a modificira ga koncentracija CO<sub>2</sub> u krvi. U uvjetima



*stressa* moguća je osim ove i čisto humoralna regulacija, t. j. direktnim djelovanjem adrenalina na stanice adenohipofiza. Iz svega naprijed navedenog se vidi, da ova problematika nije definitivno riješena, ali treba ipak još jedamput istaknuti, da je centralna točka tog problema utilizacija hormona, o kojoj se danas zna još vrlo malo.

Razmatrajući utilizaciju hormona spomenut ćemo još jedan interesantan fenomen. Prije navedena mogućnost inhibiranja hipertrofije adrenalnih žlijezda davanjem kortikoida nije nimalo čudna, jer na taj način organizmu dajemo specifične tvari i činimo nepotrebnom endogenu mobilizaciju tih istih tvari. No identičan fenomen se postiže, ako organizam zasitimo askorbinskom kiselinom, t. j. jednom tvari, koja nije hormon i nije specifična. Taj fenomen je zapažen kod životinja izvrgnutih hladnoći i toploti i životinja tretiranih formalinom. Vjerojatno se, dakle, radi o općenitom fenomenu, koji vrijedi za sve *stressore*, pa se zbog toga može pretpostaviti, da je mehanizam inhibiranja hipertrofije adrenalnih žlijezda askorbinskom kiselinom u svim uvjetima *stressa* jednak. Znamo da adrenalne žlijezde imaju visoku koncentraciju askorbinske kiseline i da promjene aktivnosti žlijezde u akutnom *stressu* idu paralelno s varijacijama koncentracije te tvari. Ako se u pokusima izvedenim s askorbinskom kiselinom obrati pažnja na timus, onda se vidi, da bez obzira na spriječenu hipertrofiju adrenalnih žlijezda timus ipak involuira. Involucija timusa zavisi od koncentracija kortikoida u perifernoj krvi, i zbog toga hipertrofija adrenalnih žlijezda i promjene na timusu u akutnom *stressu* pokazuju izraziti paralelizam. Taj paralelizam je u pokusima s askorbinskom kiselinom disociiran. Kod životinja, koje nisu izvrgnute *stressoru*, nego su samo tretirane askorbinskom kiselinom, timus ne involuira, pa se prema tome isključuje direktni učinak vitamina C na timus. Ostaje kao jedna od pretpostavki, da je titar kortikoida u krvi životinja tretiranih askorbinskom kiselinom, kod kojih je inhibirana hipertrofija adrenalnih žlijezda, ipak visok, a to pokazuje i involucija timusa. Dok ne pođe za rukom dokazati direktnom metodom, kolika je zaista koncentracija kortikoida u krvi, mora se zaključiti prema promjenama na timusu, da injicirana askorbinska kiselina na neki način olakšava sintezu kortikoida u nadbubrežnoj žlijezdi i time povisuje njihovu koncentraciju u krvi. Budući da je sinteza olakšana, žlijezda ne hipertrofira. To je samo pretpostavka o mehanizmu djelovanja askorbinske kiseline, koja bi mogla objasniti mnogo toga iz problematike otpornosti organizma i uloge vitamina C u otpornosti prema *stressorima*, kad bi bila eksperimentalno potvrđena.

Jedan od najzanimljivijih problema fiziologije nadbubrežne žlijezde je pitanje, koliko se hormona izlučuje dnevno u krv. Zna se, da je žlijezda vrlo dobro opskrbljena krvlju, t. j. da kroz nju u jedinici vremena prolazi relativno mnogo krvi. S punim pravom se zbog toga očekuje vrlo živ metabolizam, a prema tome i značajna sekrecija hormona. MARTA VOGT (6) je uspjela dokazati u venoznoj krvi adrenalnih žlijezda velike količine hormona, dok ih s istom metodom u arterijskoj

krvi nije mogla utvrditi. Prema njenim računima iz ovako izvedenih eksperimenata izlučuju nadbubrežne žlijezde psa, teškog 10 kg, dnevno količinu kortikoida sadržanu u 250 ccm dobrog tvorničkog ekstrakta ili, prevedeno u vrijednost žlijezdanog tkiva, količinu, koju dobivamo ekstrakcijom 17 kg nadbubrežnih žlijezda. Iako su te brojke vrlo visoke i najviše, koje su dosada opisane, ipak se i drugi autori načelno slažu s MARTOM VOGT, t. j. daju vrijednosti, koje se kreću u okviru navedenih veličina. Prema jednom takvom računu čovjek prema svojoj težini izlučuje dnevno 350 mg kortizona (2). Treba uočiti činjenicu, da žlijezda magazinira vrlo malo hormona, ali je zato produkcija i sekrecija velika. Zbog toga postaje aktualno kemijsko određivanje kortikoida u krvi, a problematično je svako procjenjivanje sekrecije iz adrenalnih žlijezda metodama određivanja kortikoida u urinu, kao što se to danas vrši. U urinu naime nalazimo samo nekoliko mg aktivnih kortikoida ili njihovih metabolita, t. j. vrlo malen procenat količine, koju pretpostavljamo, da nadbubrežne žlijezde dnevno izlučuju. Određivanje u urinu je problematično i zbog toga, što se vrlo malo zna o barijerama, koje te tvari treba da prođu, dok stignu u urin. Sve dok se ne bude raspolagalo boljim metodama, mora se ipak pretpostaviti, da količina kortikoida ili njihovih metabolita u urinu reflektira sekreciju nadbubrežne žlijezde. Ako to pretpostavimo, moramo se složiti s hipotezom brze utilizacije hormona u tkivima. Je li degradacija hormona kore usko povezana s njihovom funkcijom ili je to samo slučajan i od funkcije nezavisan fenomen? To je svakako problem od osnovnog značenja, ali sve dok se ne nađe neko rješenje, mora se izraz utilizacija upotrebljavati bez ikakvog impliciranja veze između degradacije i funkcije.

#### *Bolesti adaptacije*

Dosad je prikazan normalni tečaj općeg sindroma adaptacije. Detaljniji studij procesa adaptacije pokazao je, da može doći do skretanja ovog procesa i da kao rezultat skretanja mogu u organizmu izvrnutom duljem djelovanju *stressora* nastati izvjesna važna oštećenja. Kako znamo, istovremeno, kad nastaju ova oštećenja, postoji hiperfunkcija nadbubrežne žlijezde, pa je SELYE pretpostavio, da su vjerojatan uzrok oštećenja kortikoidi, koje, prema njemu, u to vrijeme nalazimo povišene u perifernoj krvi. Budući da je u ovoj etapi razvoja hipoteze o sindromu adaptacije od svih kortikoida stajao na raspoloženju u većim količinama samo sintetski dezoksikortikosteron acetat (DOCA), učinjen je pokušaj, da se hiperdoziranjem tog spoja dobiju ista oštećenja kao ona, koja su zapažena kod štakora izvrnutih duljem djelovanju *stressora*. Životinje, koje su dulje vremena živjele u hladnoći, dobivale su hipertoniju s nefrosklerozom i »hijalinozom« arterija. Izraz »hijalinoza« upotrebljava SELYE kao oznaku stanja, koje je karakterizirano odlaganjem hijalina, drukčije rečeno fibrinoidnog materijala u mnogim organima, specijalno u kardiovaskularnom sistemu i vezivnom tkivu. SELYE smatra, da eksperimentalna »hijalinoza« nastaje djelovanjem hormona

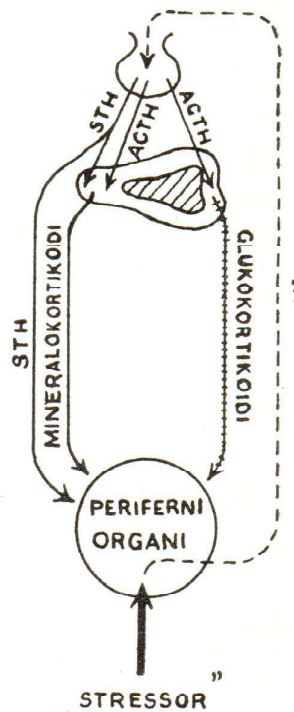


bubrega, t. j. da se radi o intoksikaciji organizma ovim hormonima i da zbog intoksikacije dolazi do takve promjene u metabolizmu bjelančevina, koja uzrokuje konačno odlaganje hijalina. Iste promjene, koje su na nekim životinjama zapažene u hladnoći, uspio je SELYE reproducirati hiperdozirajući DOCA. Ovaj spoj ima izrazito mineralokortikoidno djelovanje, iako nije sigurno, da li je on fiziološki sastavni dio sekreta nadbubrežne žlijezde. Samo jedan autor (5) je uspio da ga izolira iz žlijezde, pa nije vjerojatno, da se normalno pojavljuje u organizmu. Međutim je on odigrao važnu ulogu u terapiji i eksperimentalnim radovima s područja sindroma adaptacije. SELYE je zaključio, da i kod životinja izvrgnutih *stressoru* može doći do endogenog hiperdoziranja mineralokortikoidima i da kao rezultat takvog skretanja u sekreciji hormona kore nastaju prije navedena oštećenja organizma. Osim spomenutih lezija pokazivale su životinje tretirane DOCA-om na srcu promjene slične promjenama kod reumatizma (Aschoffovi čvorići), zatim upale zglobova i pojačanja alergičnih fenomena. Zbog prigovora, da DOCA normalno ne dolazi u organizmu, pokušao je SELYE reproducirati iste pokuse s dezoksikortizonom, koji se smatra sastavnim dijelom sekreta adrenalnih žlijezda. Tim spojem su dobivena u načelu ista oštećenja kao sa DOCA-om, specijalno u bubrezima. Jasno je, da se nakon tih pokusa odmah postavilo pitanje, na koji način se može inhibirati nastajanje patoloških lezija. Rezultati liječenja ljudi kortizonom naveli su SELYEA, da izvede veliku grupu eksperimenata, gdje su bila aplicirana zajedno oba spoja, t. j. DOCA i kortizon. Kortizon je izraziti glukokortikoid, i ako se daje paralelno sa DOCA-om, onda se sprečava utjecaj posljednjeg, osim u bubrezima, gdje se promjene još pojačavaju. Isti učinak kao kortizon ima ACTH, a to nije čudno, jer ga većina autora smatra izrazitim stimulatorom sekrecije glukokortikoida, pa su prema tome u eksperimentu sa ACTH opet odgovorni ovi hormoni za sprečavanje pojava, koje izaziva DOCA. U vezi s takvim djelovanjem ACTH postavilo se pitanje, koji princip hipofize stimulira hipersekreciju mineralokortikoida pri abnormalnom procesu adaptacije. Pokušalo se sa t. zv. liofiliziranim hipofizama (LAP), koje sadržavaju u sebi razne hormone hipofize, reproducirati pokuse sa DOCA-om. LAP je na normalnim životinjama bio efektivan, dok je na adrenalektomiranim životinjama ostao bez učinka, što ide u prilog stajalištu, da se kod djelovanja LAP-a radi o endogenoj mobilizaciji mineralokortikoida. Nepoznati faktor, koji se nalazi u tako priređenim hipofizama, a ima mineralokortikotrofno djelovanje, SELYE je nazvao faktorom »X«. Radi identifikacije tog faktora izvršeni su pokusi s elektroforetski čistim hormonom rasta ili t. zv. somatotrofnim hormonom (STH) i ustanovilo se, da bi taj mogao biti identičan s faktorom »X«. Pošlo je naime za rukom injiciranjem STH; istina samo u prisutnosti ACTH, reproducirati oštećenja, koja inače daje DOCA (7). Osim što ima mineralokortikotrofna svojstva, čini se da STH djeluje i periferno u smislu lezije tkiva, kao što je to shematski prikazano (sl. 3.).

Nešto detaljnije se treba zadržati na oštećenjima bubrega s obzirom na značenje ovog organa u etiologiji hipertonijske bolesti. Već je rečeno, da DOCA »hijalinizira« glomerule i nešto kasnije bubrežne kanaliće. U histološkoj analizi se vidi, da tubularna struktura nestaje i prelazi u solidnu masu, koja mjesto normalne eozinofilije pokazuje izrazitu bazofiliju. Ukratko, bubrežna struktura postaje slična endokrinom tkivu (»endokrini nefron«). Slične promjene na bubregu nastaju, ako suzimo bubrežnu arteriju prema metodi GOLDBLATTA ili ako se načini zahvat prema SEYLEU na aorti između polazišta obiju bubrežnih arterija radi produkcije »endokrino bubrega«. Pri tim operacijama nastaje hipertonijska bolest s nefrosklerozom u bubregu, koji nije tretiran. Bitno je također djelovanje DOCA-a, da suzuje krvno korito bubrega, zbog čega se smanjuje filtracija, a povećava endokrina aktivnost nefrona. Endokrina funkcija bubrega sastoji se u secerniranju presoričkih tvari. Bubrežni nefron osim sposobnosti da producira te tvari ima i sposobnost njihova inaktiviranja. Čini se, da DOCA, još prije nego izazove histološke promjene, direktnim djelovanjem na kanaliće povećava sekreciju presoričkih tvari, a da paralelno s nastajanjem histoloških promjena opada sposobnost bubrega, da inaktivira te tvari. Konačno se može reći, da mineralokortikoidi pojačavaju presorički efekt bubrega na taj način, što stimuliraju produkciju presoričkog principa i istovremeno onesposobljuju kontramehanizme, zbog čega u početku dolazi do funkcionalne vazokonstrikcije s porastom perifernog otpora i povišenjem krvnog tlaka. Kad zbog prolongiranog djelovanja DOCA-a nastanu arteriosklerotične promjene (specijalno *periarteritis nodosa* i »hijalinoza«), onda konačno postoji permanentno povećanje perifernog otpora i permanentno povišenje krvnog tlaka. Ovdje

Sl. 3. »Stressor« djeluje na stanice perifernih tkiva i uzrokuje na dosad nepotpuno razjašnjen način (humoralni ili živčani medijator?) hipersekreciju ACTH, a u izvjesnim uvjetima vjerojatno i povećano lučenje STH. ACTH stimulira produkciju glukokortikoida, kojih efekt na tkiva je općenito inhibitoran, t. j. smanjuje reakcije tkiva. STH djeluje direktno na tkiva pojačavajući njihove reakcije, a vjerojatno i preko adrenalne žlijezde svojim mineralokortikotropnim svojstvom. Sposobnost STH da stimulira sekreciju mineralokortikoida zavisi od prisutnosti ACTH, koji održava normalnu strukturu i funkciju adrenalne žlijezde. Patološke lezije bi prema ovoj pretpostavki bile rezultat poremećene ravnoteže u sekreciji mineralokortikoida i STH s jedne strane i glukokortikoida i ACTH s druge strane.

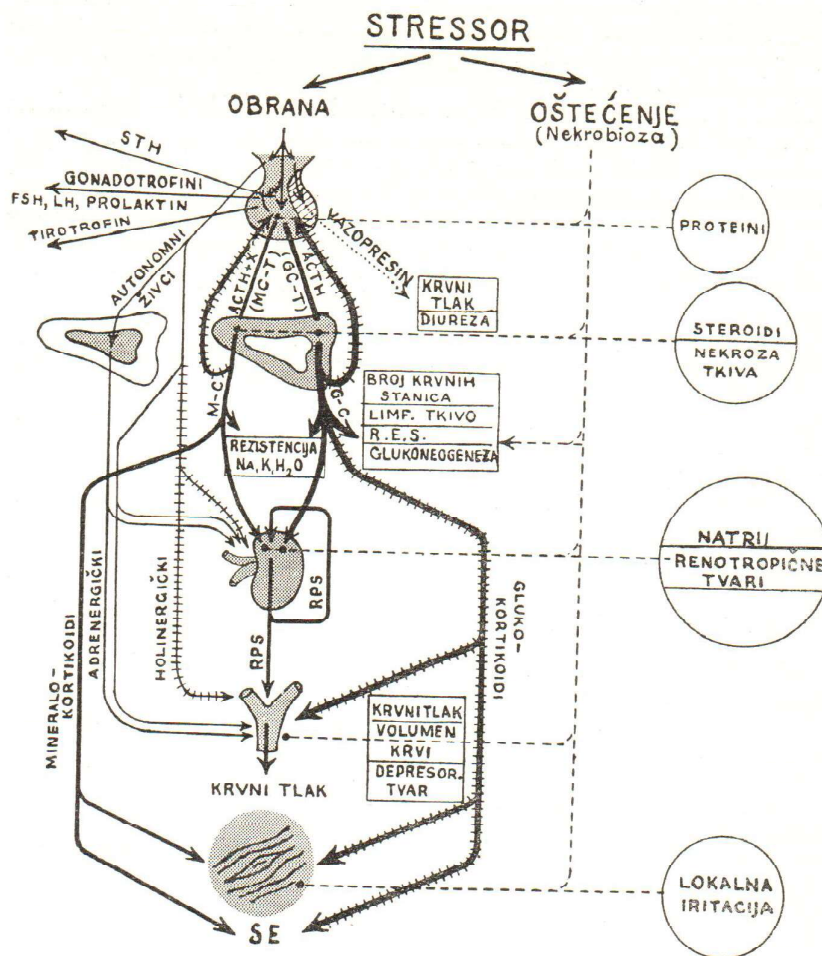
(Po SEYLE, H.: B. M. J., 1 [1951] 263)





treba napomenuti, da DOCA povisuje krvni tlak i kod nefrektomiranih životinja, dakle i tamo, gdje je isključeno djelovanje preko bubrega. To je vjerojatno uzrokovano povećanjem volumena krvi, koje nastaje kao posljedica učinka DOCA-a na metabolizam minerala i vode. Zasad još nije jasna uloga glukokortioda u razvoju eksperimentalne hipertenzije. Zna se samo, da izvjesne doze mogu u razini bubrega djelovati sinergistički s DOCA-om. Čini se, da zavisi od nekih uvjeta (»kondicionirajući faktori«), hoće li glukokortikoidi kod životinja tretiranih velikim dozama DOCA-a uzrokovati pad ili porast krvnog tlaka. Opisani odnosi sumarno su prikazani na općenitoj shemi sindroma adaptacije (sl. 4.). Faktor »X«, kako je već prije rečeno, može biti da je identičan sa STH.

Bilo je govora o inhibiciji procesa »hijaliniziranja«, no postoje i druge metode, pomoću kojih se može smanjiti osjetljivost životinja na djelovanje DOCA-a. Poznato je, da natrij senzibilizira štakore na djelovanje mineralokortikoida. Isto tako mogu se oni senzibilizirati unilateralnom nefrektomijom. Obrnuto, smanjenje količine natrija u dijeti otežava razvoj »hijalinoze«. Nije jasno, kojim mehanizmom djeluje unilateralna nefrektomija. Da li se radi o smanjenju bubrežne mase pa prema tome i o sniženju sposobnosti inaktiviranja presoričkih tvari ili se radi o smanjenju sekrecije glukokortikoida. Na osnovu histološke analize misle neki autori na ovo drugo, jer se ustanovilo, da kod unilateralne nefrektomije dolazi do oštećenja odgovarajuće adrenalne žlijezde u zoni fascikulati. Ta zona smatra se izvorom glukokortikoida, pa bi se ovom operacijom smanjivala sekrecija endogenih glukokortikoida, a to bi potenciralo djelovanje injiciranog DOCA-a. Manjak bjelančevina u dijeti sprečava uzrokovanje »hijalinoze« u situaciji *stressa* ili liofiliziranim ekstraktima hipofize, dok nema efekta na promjene izazvane DOCA-om. Nije potpuno jasan ovaj učinak bjelančevina, ako se ne radi o smanjenoj produkciji proteohormona hipofize zbog nedostatka ishodnih tvari. Iz ovoga kratkog niza faktora, koji modificiraju tečaj općeg sindroma adaptacije, vidi se, da oni, iako nisu njegov integralni dio, ipak uvjetuju polimorfizam reakcije. Endogeno oslobođeni proteini ili, bolje rečeno, amino-kiseline mogu u šok-fazi djelovati isto kao i proteini dovedeni hranom. U ovoj fazi mogu se osloboditi natrij ili neki iritirajući metaboliti pa također djelovati kao senzibilizatori. Sigurno je, da intenzitet i kvalitet t. zv. »endogenog uvjetovanja« zavisi od rezerva metabolita i od brzine, kojom se oni pojavljuju u krvi, a to je opet posljedica kompliciranih utjecaja naslijeđa, pripadnosti određenoj vrsti, toka života individua, stanja prehrane i t. d. Osim navedenih načina reakcije, mogu je pojedini *stressori* modificirati svojim specifičnim djelovanjem. Kao primjer navodi SELYE, da *stressori*, koji osim općeg utjecaja na organizam još specifično oštećuju bubrege, mogu senzibilizirati organizam na mineralokortikoide. Jasno je, da ti t. zv. kondicionirajući faktori vrše svoj utjecaj u pojedinim razinama mehanizma sindroma adaptacije i time smanjuju ili povećavaju efikasnost pojedinih komponenata reakcije. Ako faktori zahvataju više periferno,



Sl. 4. Odnosi u toku sindroma adaptacije. Specijalno prikazan utjecaj t. zv. kondicionirajućih faktora u raznim visinama sistema. Shema se bazira na eksperimentalnim i kliničkim činjenicama dosad obuhvaćenim SELYE-ovom teorijom. Faktor »X« vjerojatno je identičan sa STH. Sedimentacija eritrocita označena sa S. E. Inhibitorna djelovanja prikazana su precrtanim linijama

(Po SELYE, H.: Stress, Acta Inc., Montreal, 1950)

slika postaje šarolikija, pa je prema tome polimorfizam sindroma rezultat selektivnog uvjetovanja reakcije raznim endogenim i egzogenim faktorima. Iako do danas nije opsežno proučeno pitanje t. zv. kondicionirajućih faktora, ipak shvaćanje njihove uloge ima bitno značenje



za prihvaćanje koncepcije o bolestima adaptacije, jer bez toga ne bismo mogli sebi predstaviti, da isti agens pogoduje razvoju reumatičnog artritisa, nodoznog periarteritisa, alergičnih stanja, izvjesnih tipova dijabetesa, hipertonijske i t. d.

Navedene bolesti ubraja SELYE u bolesti adaptacije i smatra ih na osnovu prije navedenih pokusa rezultatom abnormalnog procesa adaptacije, bolje rečeno endogenog hiperdoziranja kortikoidima. Klinička medicina dala je značajne priloge, koji se mogu shvatiti kao indikatori ispravnosti SELYEOVE koncepcije. Dugo se već zna, da DOCA može povisiti krvni tlak. Pacijenti, koji umiru s hipertonijskom, pokazuju u nadbubrežnoj žlijezdi gomilanje lipoida, a to prema nekim autorima smatramo znakom hiperaktivnosti žlijezde za života. Poznato je, da se natrij i bjelančevine ne preporučuju hipertoničarima, pa je iz toga kao terapijski pokušaj proizašla KEMPNEROVA dijeta bogata ugljikohidratima, a s malim sadržajem natrija. Među najjače argumente za svoju teoriju ubraja SELYE terapijske uspjehe postignute s kortizonom i ACTH pri artritisu, astmi, urtikariji, periarteritisu i t. d., dakle kod bolesti, koje prema SELYEU nastaju zbog djelovanja ekscesivnih količina mineralokortikoida na tkiva.

Prikazani su samo najbitniji elementi teorije o bolestima adaptacije bez iznošenja SELYEOVE klasifikacije tih oboljenja, i to zbog toga, što je klasifikacija još vrlo hipotetična.

#### *Kritika sindroma adaptacije*

Ako bi se izostavilo navođenje barem nekih kritičkih zamjerki upravljenih na SELYEVU koncepciju, referat ne bi bio potpun. Kritika drugih autora je ozbiljna i sigurno će korigirati i neke osnovne postavke SELYEOVE teorije.

SELYE tvrdi, da u situacijama *stressa* postoji ekscesivna produkcija hormona kore nadbubrežne žlijezde. Svi se slažu, da je produkcija hormona u tom momentu povećana, t. j. da je žlijezda hiperaktivna, ako je isporidimo s produkcijom u normalnim, optimalnim uvjetima. No problematično je, da produkcija kortikoida ne ide ukorak s potrebama tkiva, t. j. da se producira više nego što je potrebno, tako da organizam biva prezasićen ovim hormonima i da je endogeno hiperdoziran. Prema SAYERSU dolazi u *stressu* do hipersekrecije kortikoida zbog toga, što su potrebe u periferiji veće, ali čim se potrebe zadovolje, sekrecija se normalizira. Moglo bi se, dakle, reći sa stajališta adrenalne žlijezde, da postoji ekscesivna produkcija hormona, no istovremeno sa stajališta periferije nema hiperdoziranja. Drugim riječima, o hiperaktivnosti adrenalne žlijezde ne može se govoriti, ako se organizam promatra kao cjelina, dakle zajedno s periferijom, gdje hormoni djeluju. S istim količinama hormona mogu periferna tkiva biti u stanju hipokortikoidizma, eukortikoidizma i hiperkortikoidizma, već prema potrebama i utilizaciji hormona u stanicama tkiva. SELYE dalje supponira priličnu inerciju hipofize i adrenalnih žlijezda, ili bolje rečeno, kada je sistem

jednom pokrenut, onda obje žlijezde produciraju velike količine hormona dulje nego je to organizmu potrebno. Ta inercija bi uzrokovala u stadiju rezistencije endogeno hiperdoziranje sa svim posljedicama na zglobovima, kardiovaskularnom i renalnom sistemu. Nasuprot tome ima dosta eksperimentalnih podataka, koji idu u prilog mišljenju, da je reakcija hipofize brza i da je time omogućeno naročito efektivno prilagođivanje sekrecije potrebama organizma i održavanje uniformnog stanja eukortikoidizma.

Dokazi SELYEOVE koncepcije su izazivanje patoloških lezija DOCA-om ili liofiliziranim hipofizama, zatim patologija Cushingova sindroma, pa pojava bolesti adaptacije kod životinja izvrnutih djelovanju hladnoće. Drugi autori navode, da nije moguće uniformno postići patološke lezije injiciranjem velikih doza DOCA-a, nego da se time samo blago oštećuju bubrežni kanalići i da nema nikakvih promjena na vaskularnom sistemu glomerula, mjesto opisane nefroskleroze i teške »hijalinoze«. Neki opet zapažaju, da DOCA ne oštećuje srce. Zna se, da SELYE baš zbog uniformnijeg reproduciranja rezultata senzibilizira životinje na djelovanje DOCA natrijem i unilateralnom nefrektomijom. Da li takvi zahvati reproduciraju realne životne uvjete, pa makar i ekstremne kao u *stressu*, to je pitanje, koje ostaje momentano bez odgovora. Što se tiče oštećenja zapaženih kod životinja, koje su dulje vremena živjele u hladnoći, misle neki na osnovu patološko-anatomskih nalaza, da su ta oštećenja posljedica infekcije, a ne djelovanja ekscesivnih količina mineralokortikoida. Uz to su patološke promjene tako rijetke u većoj grupi životinja, na koje djeluje hladnoća, da ih je teško pripisati zajedničkom mehanizmu. Jednom riječi, SELYE nije dao konačne dokaze, da kronično izvrgavanje *stressorima* izaziva bolesti slične čovječjem periarteritisu, miokarditisu ili artritisu mehanizmom preko nadbubrežnih žlijezda.

Zatim se SELYEU prigovara, da DOCA nikad normalno ne dolazi u organizmu, pa je neopravdano svako zaključivanje na osnovu pokusa provedenih s tim spojem. Nema definitivnih dokaza, da DOCA-a nema u organizmu, ali se sigurno zna, da adrenalna žlijezda izlučuje hormone s mineralokortikoidnim svojstvima, koji mogu vjerojatno izazvati iste lezije kao DOCA. Što se tiče prigovora, da se mineralokortikoidi nikada ne izlučuju u tako velikim količinama, kakve u pokusima aplicira SELYE, taj prigovor otpada, ako se sjetimo, kolike količine hormona secerniraju adrenalne žlijezde prema računima MARTE VOGT. U tom smislu govori činjenica, da za to, da se izazove remisija artritisa, treba primijeniti doze kortizona u količini od oko 100 mg.

Zna se, da izlučivanje kortikoida u urinu nije u većini slučajeva abnormalno kod t. zv. bolesti adaptacije, pa je prema tome teško zamisliti, da te bolesti prati poremećenje u sekreciji hormona kore. Svakako da je to prigovor SELYEU, ali bolesti adaptacije mogu biti i rezultat poremećene ravnoteže izlučivanja glukokortikoida i mineralokortikoida, t. j. one mogu nastati zbog relativnog hipokortikoidizma.



Primjer, da reakcija organizma često zavisi od koncentracije kortikoida u krvi, je eksperiment, gdje se injekcijom formalina u zglobov izaziva brza i intenzivna upala zgloba. Ako se naime životinje prije injekcije formalina tretiraju kortizonom ili АСТН-ом, efekt izostaje. Možemo zamisliti, da isto tako zbog relativnog hipokortikoidizma neki agens izaziva kod ljudi razvoj patološke lezije. Relativni hipokortikoidizam može nastati zbog povećane utilizacije hormona u tkivima, a da se pri tome taj fenomen ne mora odraziti u promjeni količine izlučenih hormona u urinu.

Prema YOUNGU (2) kortizon ne utječe direktno na toksin ili na patogeni agens, nego smanjuje reakciju stanica na štetne podražaje. Ova pretpostavka ima osnovno značenje, jer se time uvodi nova mogućnost, da kortikoidi pomažu stanicu u njenom odupiranju abnormalnim uvjetima, koje joj postavlja promijenjena unutarnja sredina. Na taj način se modificira tvrdjenje C. BERNARDA o važnosti održanja homeostaze i pretpostavlja se, da je važnije održati konstantnost uvjeta u samoj stanici za njeno normalno funkcioniranje. To se, prema YOUNGU, vjerovatno regulira na taj način, što je unutrašnjost stanica hipotalamusa u direktnom kontaktu s krvlju kao dijelom unutarnje sredine. Na taj način ovi centri reguliraju endokrinu aktivnost u cilju održanja konstantnosti uvjeta u stanici, a ne u krvi. S tog stajališta postoji opasnost, da krivo zaključujemo o situaciji u stanicama analizirajući najlakše dohvatljivi dio unutarnje sredine – krv. Takvo shvaćanje nije sasvim oprečno SELYEOVU o važnosti antagonizma mineralokortikoida i glukokortikoida, jer se i po njemu mogu prvi shvatiti kao tvari, koje pojačavaju reakcije stanice na promjene unutarnje sredine, a ne kao tvari, koje direktno oštećuju stanice.

Iznijeli smo samo nekoliko kritičkih zamjerki SELYEOVOJ teoriji, a to ne znači, da ih nema više; ali samo ove pripadaju u okvir ovog referata.

Na kraju referata treba još jednom istaknuti činjenicu, da su neke postavke SELYEOVE koncepcije problematične i kontradiktorne s iskustvom. No i sam SELYE to uvijek navodi, ali smatra, da »vrijednost naučne teorije ne zavisi toliko od njene točnosti, koliko zavisi od njene plodnosti«. Sigurno je, da će SELYEOVA teorija imati važan utjecaj na shvaćanje procesa adaptacije. Da li je bolje adaptiran onaj organizam, koji na isti podražaj pokazuje manje promjene unutarnje sredine, negoli onaj, kod kojega su te promjene veće? Ako je tako, onda studij endokrine regulacije održavanja homeostaze predstavlja osnovni biološki problem, koji zadire u sve discipline biologije, pa i medicine. Ne moraju se svi složiti sa SELYEOM u detaljima njegove teorije, no ipak se mora priznati, da su njegove ideje o ulozi nadbubrežne žlijezde u procesima adaptacije neobično intenzivno dotakle jedan osnovni problem biologije. Gledana s ovog stajališta, koncepcija općeg sindroma adaptacije sigurno će potaknuti još mnoge radove, kojih će konačni rezultat biti ispravno shvaćanje problema adaptacije. Prema mišljenju

referenta bi bilo važno, da se fiziologija rada bavi problemima obuhvaćenim SELYEOVOM teorijom, jer ljudi najviše dolaze u uvjete *stressa* baš u toku rada. Čovjek često radi u uvjetima visokog ili niskog atmosferskog tlaka, u ekstremnim temperaturama, u atmosferi, u kojoj ima toksičnih plinova, u stanju živčane napetosti, a konačno je i sam teški mišićni rad *stressor*, kojemu se organizam mora adaptirati. Listajući fiziologije rada i sporta referent nije mogao zapaziti, da se problem adaptacije radu i problem treninga uspješno obrađuju sa stajališta moderne endokrinologije. Zbog toga ovaj referat velikim dijelom bazira na eksperimentalnim podacima, manje na kliničkim iskustvima, a skoro ništa na podacima dobivenim iz literature fiziologije rada.

Literatura, na kojoj je baziran referat, uglavnom je rezime skupnih referata o ovoj temi.

*Zavod za fiziologiju Medicinskog fakulteta,  
Z a g r e b*

#### L I T E R A T U R A

1. *Selye, H.*: The Physiology and Pathology of Exposure to Stress, Montreal, 1950.
2. *Young, F. G.*: B. M. J., 2 (1951) 1535.
3. *Thorn, G. W., Forsham, P. H. and Emerson, K.*: The Diagnosis and Treatment of Adrenal Insufficiency, Springfield, Charles C. Thomas, 1949.
4. *Harris, G. W.*: B. M. J., 2 (1951) 627.
5. *Sayers, C.*: Physiol. Rev., 30 (1950) 241.
6. *Uogt, M.*: B. M. J., 2 (1950) 1242.
7. *Selye, H.*: B. M. J., 1 (1951) 263.

#### S U M M A R Y

##### GENERAL ADAPTATION SYNDROME (SELYE)

The author briefly shows the normal course of the general adaption syndrome as well as the pathological deviations that may occur because of the abnormal mechanism of this process. The problems of the stimulation of pituitary, the role of vitamin C in adrenocortical activity and the utilization of corticoides are described in main lines. At the end the author sets forth a critical appraisal of SELYE's theory as put forward by other authors. The article has been written for the purposes of occupational physiology and purports to acquaint experts in industrial medicine with SELYE's theory.

*Department of Physiology,  
Faculty of Medicine,  
Z a g r e b*