

AKADEMIJA NAUKA I UMJETNOSTI BOSNE I HERCEGOVINE

RADOVI
KNJIGA LVII

ODJELJENJE MEDICINSKIH NAUKA

Knjiga 19.

Urednik
SEID HUKOVIĆ,
redovni član Akademije nauka i umjetnosti
Bosne i Hercegovine



SARAJEVO
1975.

JOSIP JEŽIĆ*, MEHMEDALIJA IBROVIĆ i DESANKA BILENJKI

**NEKA RAZMATRANJA O ETIOPATOGENEZI ENDEMSKE
NEFROPATIJE KOD LJUDI I VEZIKALNE HEMATURIJE KOD
GOVEDA****

(Skupni prikaz)

(Primljeno na sjednici Odjeljenja medicinskih nauka 14. I 1975. god.)

»The evolution of the orthograde posture entailed a structural revolution in all parts and systems of the body, from the crown of the head to the soles of the feet«.

Sir Arthur Keith

U V O D

Već sami nazivi obiju bolesti, i endemske *nefropatije* ljudi i vezikalne *hematurije* goveda, ukazuju na jednu zajedničku karakteristiku — tropizam, predilekciju za urotelijalni trakt. Međutim, i jedna i druga bolest su, istovremeno, i teške alteracije zdravstvenog stanja čitavog organizma. Samo kod hematurije je bilo osamljenih mišljenja da je bolest izrazito lokalnog karaktera u vidu lezija mokraćnog mjehura. Danas je, ipak, i tu prevladala teza da se radi o trovanju sa bujadi, dakle, o jednoj peroralnoj intoksikaciji čitavog organizma sa snažnim lezijama koštane srži, i u pravilu, u većini slučajeva, s poremećajima u koagulaciji krvi. Na žalost, etiologija endemske nefropatije je mnogo nejasnija, pa ni jedna od više postavljenih hipoteza o uzrocima nije

* 7100 — Sarajevo, Hasana Brkića 18.

** Ovaj rad je iz problematike Odabrana poglavlja komparativne patologije i ambientologije, sužen i produbljen na geokemobiološke korelacije nekih bolesti ljudi i životinja u Bosni i Hercegovini. Finansiran je iz sredstava Akademije nauka i umjetnosti BiH i Republičke zajednice za naučni rad u Sarajevu.

Posebno zahvaljujemo dru Momiru Macanoviću na čitanju rukopisa i na vrlo vrijednim napomenama koje nam je stavio.

općenito usvojena. Fatalna je karakteristika i jedne i druge bolesti da u nekim regionima svršavaju u vrlo velikom procentu sa rakom, kancerom, sa dvije još neobjašnjene razlike: kancer se kod ljudi lokalizira skoro isključivo na bubrežima a kod životinja na mokraćnom mjehuru.

Suprotni slučajevi su vrlo rijetki. Na cca 50 obdukcija hematuričnih goveda našli smo, pored lezija mokraćnog mjehura, svega dva puta malignome na jednom bubregu. (Ježić, Ibrović, Gavez i sar., usmeno) Maligne promjene na mjehuru ljudi u vezi sa nefropatijom su apsolutno rijetke.

S druge strane, malignizacije se i kod jedne i druge bolesti javljaju samo u nekim dobro omeđenim regionima, dok ih u drugim regionima nikako nema.

Lezije na bubrežima kod nefropatije nalazimo redovno na intersticijama i membranama, a nema ih na bubrežnom parenhimu. I lezije hematurije goveda nalaze se redovno na sluznicama i završecima krvnih sudova na mjehuru.

U stvari, ovo su samo fragmenti, detalji, zaista krupnih fundamentalnih pitanja i humane i animalne patologije. Nauka stoji pred zagonetkom uzrokovanja i razvojnih mehanizama bolesti, a operativa je nemoćna u terapiji i preventivi. Uvjerivši se u velike ekološke, kliničke i morfološke sličnosti hematurije i nefropatije, rodila se nada da bi ovakva usporedna proučavanja mogla ubrzati neka korisna rješenja. Pri tom nam se učinilo da bi — tumačenje ove očite predilekcije, neke vrste tropizma za urotelijalni trakt, moglo dati ključ za rješavanje uzrokovanja bolesti. To je neposredna motivacija ovoga rada.

(Sticajem prilika i mogućnosti za objavljivanje naučnih radova dešava se u našem slučaju, da će ovaj predhodni dokumenat biti objavljen znatno kasnije iza njegovog djelimičnog korišćenja u tumačenju etiopatogeneze jedne i druge bolesti.)

ZAŠTO KOD NEFROPATIJE TUMORI PIJELUMA I URETERA PRETEŽU TUMORE BUBREŽNOG PARENHIMA I MOKRAĆNOG MJEHURA?

U nekoliko svojih posljednjih publikacija S. Petković, šef Urološke klinike Medicinskog fakulteta u Beogradu, (29, 30, 31, 32) obilno je dokumentirao pitanje postavljeno u naslovu ove glave. Na osnovu iznimno velike kazuistike, Petković ovo, nesumnjivo vrlo interesantno pitanje stavlja u prvi red.

»Doživjeti to sada da u jednoj kući dva člana obole od tumora pijeluma ili uretera, a prije rata za dvadesetak godina rada naše klinike zapažena su samo 3 tumora pijeluma i 2 tumora uretera jeste nešto pred čim zastajemo zapanjeni. A taj porast počinje 1953/54. godine.

Što više, u posljednje vrijeme imamo više tumora pijeluma nego tumora bubrežnog parenhima, što ne postoji nigdje na svijetu. U prvoj periodu od 22 godine bila su svega 3, odnosno 2 tumora pijeluma i uretera, kako smo upravo rekli, a sada ih ima u svega 10 godina 142, odnosno 78. Ukupno 5 prema 220. *Približno ocijenjena, učestalost tumora pijelu-*

ma i uretera u regionima endemske nefropatije se kreće od 100 do 200 puta više nego u ostalim dijelovima naše zemlje. To nije ni slučajnost ni bolja dijagnostika«, veli S. Petković. Drugi dio istraživača se ne slaže da je pojava malignoma karakteristična za tok nefropatije, jer, po njihovim iskustvima, malignomi spadaju u rijetnost kod nefropatije, te ne prelaze učestalost malignoma toga kraja. Što više, upravo zbog ovih razlika u malignizaciji, javljaju se mišljenja i pitanja da li su nefropatije registrirane npr. u Rumunjskoj i Bugarskoj identične bolesti. Naša iskustva iz animalne patologije sa hematurijom govoda daju vrlo jednostavna tumačenja ove pojave. *Maligne alteracije i kod jedne i kod druge bolesti se javljaju samo u nekim regionima, dok ih u drugim nema nikako.*

IMUNE POJAVE U BUBREŽNIM MEMBRANAMA

Mi bismo ovdje pokušali tumačiti neke od ovih pojava isključivo postojećim rezultatima drugih istraživača. U tom smislu citiramo najprije američke istraživače Krakower-a i Greenspon-a (20). Utvrđeno je da bubrezi sadrže specifični antigen. Antiserum proizveden tim antigenom je nefrotoksičan i u stanju je da proizvede glomerulonephritis izvanredne podudarnosti sa spontanim oboljenjima ljudi. Dokazano je s više strana da je ovaj antigen lociran u korteksu bubrega a da ga nema u srži — meduli bubrega. Jodni izotopni globulin, spremljen iz »antimaus nefrotoksičkog seruma«, lokalizirao se prvenstveno u korteksu. Tim redom misli je ustanovljen i porast i produženo postojanje radioaktivnosti u glomerulima. Autori su izradili postupak za dobivanje većih količina izoliranih glomerula iz renalnog korteksa pasa. 400.000 glomerula, ako ih inokuliramo kunićima, bilo je u stanju da proizvedu vrlo potentni nefrotoksički serum. Sve druge sastavine korteksa nisu bile kadre da to proizvedu. Komplikiranom tehnikom dobivena su tri antigena iz glomerularne bazalne membrane, zatim iz endotelijalnih i epitelijalnih stanica. Čitavi glomeruli i parietalna kapsula; zatim izolirana stanica i sve stanice glomerula su pokazale jednaki stepen antigenosti, dok jezgre i citoplazmatski nucleoproteini nisu djelovali kao nefrotoksični antigeni.

Bazalna membrana je bila antigenski 20 puta jača od kombiniranih visceralnih, epitelijalnih i endotelijalnih stanica glomerula, proračunato na vlažnu težinu, a 50 puta aktivnija na bazi sadržaja nitroгена.

Ni morfološki ni eksperimentalno nije bilo moguće odvojiti celularni citoplazmatski sloj koji se nalazi ispod bazalne membrane. Stoga je zaključeno da je nefrotoksički antigen rasut u bazalnoj membrani. Odatle je urotelijalna membrana pijeluma i uretera toliko burnije reagirala od parenhima.

Autoimune pojave u bubrežnim lezijama

Kako smo već rekli na drugom mjestu, infektivne osnove, uzroci, endemske nefropatije su po našem mišljenju isključene. Ali u ovako dugoročnoj asimptomatskoj fazi, kao što je nalazimo kod nefropatije,

mi ne možemo, niti smijemo pustiti iz vida, da se u deset godina »inkubacije«, odnosno u deset godina života dotičnog pacijenta, u zahvaćenoj sredini moglo dogoditi mnogo toga što bi imalo značenja i u ovoj tako skrotoj patogenezi. Nije teško pretpostavljati da su, npr. izvanredno toksički sojevi strepto i — stafilokoka, kao i toksini nekih pljesni (aflatoksin, ochramycin A), izvršili i lezije bubrega, koje su mogle pogodovati i razvoju kasnijeg procesa. Antistreptolizini i antistafilolizini bi mogli biti dobri indikatori starijih procesa. Ovako stanje vanjskih infektivnih lezija ne opravdava, međutim, potpuno zanemarivanje nultarnjih imunih procesa na koje nas tako odlučno upozoravaju savremeni pokušaji transplantacije organa. Na ove pojave nam je skrenula pažnju jedna publikacija i disertacija koju je upravo obranio u Engleskoj mladi sarajevski istraživač Momir Macanović (24, 25), pa damo odatle nekoliko citata.

Protivtijela protiv glomerularne bazalne membrane u cirkulaciji

Posebnim postupkom glomerularna bazalna membrana je kemijski ataširana na crvena krvna zrnca. Takav antigen se pokazao jako osjetljiv u hemaglutinaciji sa kuničevim antiserumom protiv humanih glomerularnih membrana. Titar je u pojedinim slučajevima dosegao i 1/500.000.

U pokusu *inhibicije migracije leukocita* pokazala se očita razlika među pacijentima sa proliferativnim glomerulonephritisom i drugom grupom bolesti. Ova reakcija iz periferne krvi *in vitro* može se uzeti kao laboratorijski test za celularni imunitet *in vitro*. Međutim, autori misle da nije isključeno da se izvjesna količina protivtijela javi i u toku kultivacije. Očito je da su savremena iskustva s čitavim kompleksom autoimuniteta još uvijek dosta oskudna i površna, pa je teško stvarati neke čvrste zaključke. Bilo je slučajeva da su nađeni vrlo niski titri upravo kod bolesnika kod kojih su imunofluorescentni nalazi govorili za nefritise na bazi ovih imunskih procesa. Ovo je tim interesantnije što su oba ova fenomena od značenja, ili bi bar mogli biti od značenja, i na nekim susjednim područjima. Dobra je i slijedeća napomena autora. U ovakvim autoimunim veoma kroničnim procesima su velike i mogućnosti vezanja antigena i protivtijela u tijelu. To samo po sebi znači veoma slabe koncentracije protivtijela u serumu, pa time i velike teškoće otkrivanja, detekcije ovih pojava.

Sve nam ovo sugerira da i ovim imunitarnim komponentama, kao potencijalnom faktoru bubrežnih lezija, posvetimo više pažnje nego dosada. Naslućuje se da bismo ovim imunskim pojavama i procesima možda mogli dati određena značenja etiopatogenetskih faktora. Iako je to još diskutabilno, *ima puno nade da bismo ovim putem mogli tragati za detekcijom izvjesnih znakova asimptomatske faze bolesti, što bi moglo biti od vanrednog interesa za pokušaje liječenja u ranom stadiju nefropatije, pod uvjetom da su imunski procesi na bilo koji način vezani na nefropatiju, bilo kao uzroci bilo kao efekti drugih uzroka.*

I kad ne bismo raspolagali i drugom dokumentacijom za utvrđeni tropizam etiopatogenetskih faktora za urotelijalni trakt, skoro da bi ova dva eksperimentalna rezultata koja dajemo na osnovu literature bila dovoljna.

**ETIOPATOGENEZA ENDEMSKE NEFROPATIJE
NIJE VIŠE NEPOZNATA**

Iz spiska literature uz ovu raspravu može se vidjeti da je jedan od nas (Ježić J., 9/17) u posljednjih nekoliko godina, što sam, što sa saradnicima, iznio više fragmenata iz okvira etiopatogeneze i nefropatije i hematurije. Iz tih fragmenata složena su slijedeća saopćenja:

»Vezikalna hematurija goveda — novi, dosad nekorišćeni model i supstrat za eksperimentalno proučavanje endemske nefropatije«,

»Novi pogledi na etiopatogenezu endemske nefropatije«,

»Genetske faktore možemo isključiti iz etiopatogeneze endemske nefropatije«,

»Vektorska i sinkancerogena uloga atmosferskih, površinskih silaznih voda u zemljištu okućnica i uloga vode za piće u uzrokovanju i razvoju balkanske nefropatije« i

»Preorijentacija i rekonstrukcija sistema poljoprivredne proizvodnje kao odlučni zahvat u zaštiti ugrožene djece i prvi korak likvidaciji balkanske endemske nefropatije u zahvaćenim domaćinstvima«.

Prvo saopćenje je već štampano a druga dva se nalaze u štampi. Za posljednja dva se čeka završna redakcija čim bude objavljen dugoročni »zeleni plan« unapređenja stočarske proizvodnje. Nekoliko drugih saopćenja je u pripremi.

Autor prijedloga za preorijentaciju i rekonstrukciju gospodarenja u individualnim domaćinstvima koja su zahvaćena nefropatijom vjeruje da će se akcija suzbijanja nefropatije moći u potpunosti uklopiti u »zeleni plan«.

Naša obrada pojave predilekcije nefropatije i hematurije za urotelijalni trakt je, u stvari, jedan fragment dokumenata za nova shvaćanja etiopatogeneze. Nejednake mogućnosti za objavljivanje naučnih saopćenja učinile su da ovo saopćenje kasni, pa ćemo ovdje samo ukratko dati nekoliko misli iz publikacije o novim pogledima na etiopatogenezu.

Balkanska endemska nefropatija je, po tim shvaćanjima, multifaktorijalno, veoma dugoročno, subkliničko, progresivno trovanje proizvodima vrtova i okućnica pogođenih domaćinstava. Dovoljan je jedan dobar ekološki, epidemiološki, epizootiološki i socioekonomski snimak terena da se dođe do ovog zaključka.

U susretu dvaju procesa iz daleke prošlosti naše planete, u našem slučaju isključivo na Balkanu, u susretu glaciofluvijalne erozije i rezidua nekadašnjeg kontinentalnog mora Parathetis-a, opet isključivo na sjevernim obroncima južnih planina, javlja se nefropatija u društvu čitavoga reda biopatogenetskih pojava ali samo na obali

bivšeg mora, na morskom dnu, opet samo ako je na kopnenoj strani te obale bilo endemske strume i vezikalne hematurije. (Mi smo se složili sa Cliffordom Wilsonom (44) da se kliničkim, patofiziološkim i drugim analizama bolesnika bez epidemioloških posmatranja, teško može doći do rezultata, ali smo tome dodali da se ni samom obradom nefropatije bez više drugih pojava u sredini u kojoj se bolest javlja jedva može naći put suzbijanja. U našim prilikama i mogućnostima nije nam preostalo ništa drugo nego objavljivati fragmente iz ovog kompleksa da bismo došli do dokumentacije za naše prijedloge prekida sadašnje operativne pasivizacije i prijelaza u akciju suzbijanja).

Tako su se radioaktivne rezidue mora srele sa radiomimetskim djelovanjima biljaka sa deficitarnom fotosintezom, karakterističnom za sjeverne i istočne pristranke na kojima je fotosinteza bila isključivo pod indirektnim, tangencijalnim zračenjem Sunca. Pod radiomimetikom se podrazumijevaju djelovanja nekih biljaka, droga i kemijskih spojeva, koja su po svojim efektima na ljudima i životinjama jednaka ili posve srodna sa efektima radijacija, a da sami ne pokazuju ni traga radioaktivnosti ni pred najosjetljivijom aparaturom za detekciju radijacija. *Sinergetski efekti radijacija i radiomimetika su dominantni faktor i uzrokovanja i lokalizacije nefropatije na urotelijalni trakt.*

Sav ovaj sticaj kompleksa uzročnih faktora, koji je doveo do predilekcije hematuričnih procesa za urotelijalni trakt, mogu sami po sebi da tumače i tropizam procesa endemske nefropatije za urotelijum. Isti uzroci uzrokuju jednake ili slične efekte kod ljudi i životinja.

BUBREŽNI RAHITIS ILI OSTEOMALACIJA

Notorno je poznato da sunčano zračenje ima bitnog značenja za metamorfozu vitaminske sirovine provitamina D u djelatni vitamin D. Ipak je slabije poznato da u tom procesu do visokokvalitetnog i djelatnog vitamina D učestvuju i bubrezi. Stoga bismo ovdje samo kratko upozorili na jedno novije saopćenje o tome. A. Norman (27) u Science News 1972. o tome kaže: Godinama se držalo da jednostavno uzimanje vitamina D omogućuje crijevima apsorpciju dovoljnih količina kalcija za kasnije taloženje u kostima. Sada se zna da taj put nije tako jednostavan i kratak.

Peroralno primljenu »sirovinu« D vitamina jetra pretvara u metabolit označen kao »25-hydroxy vitamin D«. To je nešto aktivniji, ali još uvijek nepotpun vitamin D. Ovaj jetreni vitaminski metabolit pretvaraju bubrezi u »1—25 dihydroxy vitamin D«. To je tek biološki puno aktivni vitamin D, poznat pod nazivom vitamin D₃. Njegovim posredovanjem crijeva apsorbiraju kalcij 5—50 puta bolje. Rahitis i osteomalacija su debalansi kalcija i fosfata uz nedostatak vitamina D. To kod mladih životinja vodi do rahitisa, do izostajanja normalnog okoštavanja, a kod starijih do osteomalacije. Osteoblasti grade koštane stanice, osteoklasti ih razgrađuju. Osteoporoza je proces gdje osteoklasti substituiraju osteoblaste, pa osteoklazija dominira. Stoga se kod osteoporoze povećavaju koštane šupljine. Kod osteofibroze supstituiraju fibro-

blasti osteoblaste. Kostii postaju vezivne, žilave, deformiraju se, postaju slatinaste, mogu se rezati nožem. Osteodistrofija fibrosa je osteopatija kod koje nedovoljno osteoblastično obnavljanje kostiju organizam kompenzira pojačanim bujanjem fibroblasta, što u krajnjoj liniji opet vodi do omekšanja kostiju. Oboljenje bubrega zahvata glomerule ili tubule. Evo što o bubrežnom rahitisu kaže poznati patofiziolog i hematolog L. Heilmeyer (6). Glomerularni oblik bolesti bubrega je nazivan bubrežni ostitis fibrosa generalisata. U tom slučaju bubrezi gube sposobnost zadržavanja kationa, pa tako dolazi do jake acidoze krvi i tkivnih sokova. Posljedica je pojačano lučenje kalcija iz kostiju. Ako kalcij nije izlučen iz krvi, on neutralizira nastalu kiselost. Ista forma promjena se javlja i kod tubularnih insuficiencija. Kod hiperaminoacidurije, u tipu Fanconi-Lignac, dolazi do odlaganja cystina u tkivo i do lučenja većih količina cystina, lysina i arginina. To vodi do oštećenja bubrega sa albuminurijom i glukosurijom. U novom shvatanju etiopatogeneze, o čemu smo upravo govorili, među efektima deficitarne fotosinteze, osim radiomimetike, javlja se i slabija produkcija bjelančevina u korist ugljikohidrata i kvalitetna deterioracija bjelančevina, kojima nedostaje nekoliko aminokiselina. Dakle, još jedan argumenat u korist novog shvatanja etiopatogeneze nefropatije.

RADIOAKTIVNOST I RADIOMIMETIKA KAO DOMINANTNI FAKTORI PREDILEKCIJE ZA BUBREGE

Predilekcija radioaktivnih zračenja za bubrege i koštanu srž je dobro poznata i općenito usvojena. Suprotno tome, radiomimetika još nije dobila svoje građansko pravo ni u fizici, ni u biologiji, pa ni u patologiji. Iako je iperit još u skoro svježem sjećanju kao bojni otrov iz prvog svjetskog rata, a brojni su citostatici upravo iz ove oblasti, interesantno je da vrlo malo i dobrih stručnjaka zna da su to upravo predstavnici radiomimetike. Međutim, u efektima djelovanja radiomimetike očito nema razlike prema radioaktivnosti, pa ćemo mi našu dokumentaciju vaditi isključivo iz iskustava sa radioaktivnošću. S obzirom na nediskutabilnost efekata radijacija možemo biti kratki.

Stoga ćemo ovdje iznijeti samo dva saopćenja iz početaka tih zapažanja i novinsku vijest da su te pojave registrirali i naši istraživači. Na to ćemo na kraju dodati i jedno rezimirano autoritativno mišljenje. Dou BOLLIGER i HARTMAN (cit. po Patersonu i Kunkleru i saradnicima) su već 1927. god. upozorili da kod radijacija često dolazi do oštećenja bubrega, pa su na osnovu svojih zapažanja označili bubrege kao abdominalni organ najjače osjetljiv na radijaciju. Prije toga je dominiralo mišljenje da su bubrezi prema radijaciji veoma rezistentni. Na žalost, ova nova saznanja dosta teško prodiru u širu stručnu javnost. Tako Desjardins (cit. po Patersonu) još 1934. god., dakle sedam godina poslije predhodnog saopćenja, svrstava bubrege u organe vrlo rezistentne protiv zračenja.

Kunkler F. B. i saradnici (22), te Paterson R. (28) su studirali oštećenja bubrega u slučajevima klinički indiciranih radioaktivnih zračenja seminoma testisa. Iako bubrezi nisu bili direktno zračeni,

ipak su bili jako oštećeni. Što je kod toga bilo i karakteristično i tragično, oštećenja su se često javljala i poslije godinu dana. Anemija karakterizirana brzim napredovanjem je bila prominentni znak ovog sindroma. Prvotno se mislilo na aplaziju koštane srži, pa je time bila zanemarena pažnja na bubrege. Svi ti pacijenti su imali i albuminuriju raznog stupnja. Skoro redovno su nalažena u mokraći pojedinačna crvena krvna zrnca, ali je rijetko zabilježna prva hematurija. Urea je u mokraći bila niska a u krvi povišena. Neki bolesnici su umirali već za nekoliko mjeseci, najčešće uslijed kardijalnih poremećaja ili zbog hemoragija u mozak. U jednoj grupi nije bilo vidljivih kliničkih simptoma, ali su laboratoriji otkrivali albuminuriju, hipertenziju i poremećaje bubrežnih funkcija. Histološki su dokazane promjene bubrega u tipu maligne nefroskleroze a ne nefritisa. Paterson je posmatranja vršio na 50 zračenih osoba. 22 bolesnika su pokazala reakcije na zračenja, a 6 ih je umrlo. Među znakovima se ističu opća slabost, teško disanje, glavobolja, povišen krvni tlak, albuminurija, povećanje uree u krvi i jača sekundarna anemija renalnog tipa. Bilo je očito da su zračeni bolesnici trpjeli od teške renalne insuficijencije. Istraživači se slažu da je stupanj oštećenja zavisio o ukupno primljenim dozama, bilo odjednom bilo u više navrata. Isto tako je konstatirano da su oni koji nisu svršili letalno trebali dugo vremena za oporavak. Za anemiju kažu Kunkler i saradnici da je bila apsolutno refrakтерна na svaku terapiju osim transfuzije krvi.

Paterson pridaje ovim reakcijama veliko značenje. On smatra upravo povećanu osjetljivost bubrega na zračenje fundamentalnom konstatacijom. Preporuča najveću opreznost kod zračenja ove regije, jer su putevi za metastaziranje malignih pojava izvanredno povoljni sve do pluća.

Smatrajući da su ova ranija iskustva dovoljna za našu diskusiju spomenut ćemo još, samo kuriozitetu radi, jedno saopćenje u vidu novinske vijesti (do originala nismo mogli doći) iz naše zemlje, da se vidi da su i naši istraživači došli do sličnih konstatacija. »Politika« od 3. X 1971. godine donosi sa Radiobiološkog kongresa u Baškom Polju slijedeću vijest koju je novinar označio senzacionalnom. D. Panov i V. Višnjčić iz Instituta za medicinu rada u Beogradu su ispitivali na eksperimentalnim životinjama da li radon i njegovi raspadni produkti mogu uzrokovati rak na plućima radnika u nekim rudnicima. Na opće iznenađenje oni su dobili oštećenja bubrega.

Na radioaktivnost u etiopatogenezi endemske nefropatije od naših stručnjaka, doduše teorijski ali iz jednog izrazitog novijeg otkrića žarišta nefropatije, skreće pažnju Artonović V. (1), geolog Tehn. fakulteta u Nišu. Po njegovom mišljenju, čestice radioaktivnih elemenata se zadržavaju u bubrežima i polako ali dugotrajno zrače bubrege, razarajući taj organ i čitav organizam. Mi posebno upozoravamo na ovu činjenicu, koju nismo dovoljno podvlačili jer smo je smatrali sasvim razumljivom. Iako su u centru naše pažnje bubrezi, ne smijemo puštati iz vida koliko je ovakvim snažnim iradijacijama oštećen čitav organizam. Mi Artonovića posebno ističemo jer se njegova iskustva odnose na granični pojas sa Bugarskom, u kojoj su gotovo sva saopćenja koncentrirana na radioaktivnost.

I naša je strana endemskog regiona, istočna Srbija, s te strane poznata po brojnim radioaktivnim izvorima i banjama, ali i nalazima i ležištima radioaktivnih rudača. Uostalom, tu je i okolina Kalne i planina Mačkatica gdje se još uvijek ispituju mogućnosti bogatijih nalaza radioaktivnih ležišta. Šteta da naši stručnjaci nisu još stigli da i s ove strane obrade ovaj vrlo interesantni region. Osobito kad bi to povezali sa radiomimeticima na koje nas veoma podsjećaju saopćenja M. Ivića (8) sa istog univerziteta o Aristolochiji. Uostalom, morfološke promjene na bubrezima nefropatičara podsjećaju na trovanja teškim metalima, pa to vjerovatno i podržava sumnju na olovo kroz čitavo vrijeme ovih traganja za uzrocima nefropatije. Od obilne druge literature citirat ćemo ovdje još samo Luxton-a R. W. iz velikog djela Straus M. B. i Welt L. G.: Diseases of the kidney (38) »Poznat je radijacioni nefritis kad bubrezi dođu u terapeutsko polje dubokih X-zračenja. Kod životinja su dokazane promjene na bubrezima poslije totalne iradijacije i poslije nuklearnih detonacija. Do radijacionog nefritisa dolazi kod čovjeka najčešće poslije rutinskih abdominalnih i profilaktičnih zračenja, zatim kod tretiranja malignoma ovarija ili iradijacija malignih masa u blizini bubrega, ali i kod iradijacija toraksa i lumbalne regije. Efekti na bubrezima su akutni, kronični, asimptomatska proteinurija, benigne i maligne hipertenzije. Znakovi se javljaju najčešće poslije pola do jedne godine i veoma se podudaraju sa simptomima nefropatije. *Među ostalim je i kontrakcija bubrega, njihovo kvrčenje, koje može težinu bubrega od prosječnih 300 grama smanjiti poslije više godina na ciglih 100 grama*«. A upravo ovo se izvanredno podudara sa nefropatijom. Eto još jednog razloga zašto smo mi ovim pojavama dali dominantno značenje.

KONCENTRACIJA SUPKLINIČKIH DOZA U VISOKOTOKSIČKE NOKSE

Moramo priznati bugarskim istraživačima da su vrlo opširno i sistematski vršili biokemijske analize savremenim metodama svih supstrata na koje se opravdano sumnjalo da bi mogli kriti bar neki uzročni faktor. Tu su uzeti uzorci zemljišta, voda, biljni proizvodi, mokraća i krv bolesnika, post mortem organi. Rezultati tih analiza su više nego impresivni. Uzećemo samo radove Karamikha jlove et coll. (18) i Makarova et coll. i više izvještaja A. Puchleva (33, 34). U tim supstratima su dokazani uran, radij, radon, torij, polonij, olovo, zatim srebro, kadmij, cink, krom, mangan, barij, kalaj, aluminiij, kobalt, nikal, bakar, kalij, stroncij, fosfor i dr. i to sve sa velikim varijacijama doza većih od kontrolnih (aluminiij, krom, nikal, kalaj) do izrazito supkliničkih, kao uran i ostali radioaktivni elementi i niz drugih. Isto tako, nemamo razloga da unaprijed osporavamo i ne prihvatamo njihovu jednoglasnu tezu da se svi nalazi ovih, u velikom procentu potencijalnih etioloških faktora, nalaze skoro redovno u granicama dopustivih količina. Prema bugarskim i internacionalnim (SZO, svjetska zdravstvena organizacija) standardima, po mišljenju bugarskih istraživača, ne bismo smjeli ovdje tražiti uzroke endemske nefropatije. Prije naših primjedaba na mogućnosti kumuliranja ovih sićušnih doza sinergetizmom i

koncentracijom, neka nam bude dopuštena jedna konstatacija koja se upravo nameće. Sasvim jasne korelacije među nekoliko bolesti nefropatskih regiona (struma, hipofunkcija tireodije, vezikalna hematurija) sa endemskom nefropatijom su vrlo oštro ograničene sa svih strana, pa su se upravo nametali ekološki, epidemiološki, epizootiološki, socio-ekonomski aspekti proučavanja i interdisciplinarno postavljanje problema sa apriornim odbacivanjem esnafsko-medicinskog ograničavanja. Sama endemska struma sa novom etiopatogenezom u glaciofluvijalnoj eroziji (J. Ježić, Šegota, Pokrajčić, 9) i pozitivni eksperimenti na životinjama Stěfánova i saradnika (37), Ivanova (7), ukazivala su na faktore sredine. Geografska i geomedicina obećavale su ovdje više, ali su od strane ovih tako opširnih istraživanja, bile posve zanemarene. Odatle nam se ovdje, kao prvo nameće pitanje mogućnosti namnožavanja, akumulacije, koncentracije supkliničkih doza u više toksičke nokse. Evo nekoliko misli u tom smjeru. Sve oaze nefropatije se nalaze u zemljišnim depresijama, na najnižim nadmorskim visinama. Nikako ih nema u nefropatičnom području na uzvišenijim terenima, a još manje na susjednim pristrancima planina, možda svega desetak metara višim. Samim tim je pružena mogućnost koncentracije u tim ljevkastim depresijama. Tome se odmah priključuje fiziološki poznata činjenica da biljke nemaju fizioloških mehanizama selekcije među tvarima koje su otopljene u tečnostima oko korijenja. Kumulativna djelovanja su poznata i u fizici već samom činjenicom da tvari i energije djeluju samo kanalizirane, a tu su nam probavni trakt, krvni sudovi, koštana srž i bubrežna kapilarna građa kao naručeni fiziološki mehanizmi kumulacije. Dodamo li ovom mogućnosti sinergetizma među pojedinim elementima i djelovanjima, mnogi bi nam ovi biokemijski nalazi izašli u novom svjetlu. Farmakologija dobro poznaje pojavu kumulativnih djelovanja, a poznate su i razlike velikih akutnih doza i dugoročnih malih doza i, u vezi s time, određene afinitete za neka tkiva i organe, za mjesta manje otpornosti, ili za sićušne, mikroskopske lezije. Pteridium aquilinum, jedan dokazani radiomimetik daje sasvim drugu sliku u akutnim trovanjima (Tunkl B. i coll. (41, 42), Gorišek J. i Maržan B. (5) nego u kroničnim sitnim dozama, gdje su mu djelovanja skoro nevidljiva dok ne dođe do ireverzibilnih katastrofalnih efekata. Upravo poučno, kao školski primjer, može nam ovdje pomoći sinergetsko djelovanje radioaktivnih zračenja »u dopustivim dozama prema inter. standardima« sa radiomimetskim djelovanjima, koje i naši i bugarski istraživači posve ignoriraju.

Mi ćemo se još vratiti na pojave koncentracije u vezi sa ulogom voda u etiopatogenezi nefropatije. U slijedećem dajemo samo dva podatka u vezi sa našom temom tropizma za urotelijalni trakt.

KONCENTRACIJA TALOŽENJEM U MOKRAĆNOM MJEHURU GOVEDA

Polazimo od općenito usvojene pretpostavke da do trovanja goveda dolazi ispašom i hranom sa malaksalih zemljišnih čestica koje su uglavnom bez agrotehničke obrade kontinuirano korišćene na jednak

način, dubrene isključivo ekskrementima životinja dok pasu. Zimska ishrana na oskudnom sijenu dopunjena je kukuruzovinom, komušinom i suhom bujadi, više kao prostirkom nego kao krmivom. Mnogo je raspravljano kako dolazi do oštećenja krvnih sudova, kapilara i arteriola, na ventralnoj stijenci mokraćnog mjehura. Dugo se držalo da opće trovanje organizma hematogenim putem uzrokuje i ove promjene na sluznici mjehura. Kad bi se radilo o hematogenom djelovanju procesi ne bi bili ograničeni isključivo na donju, ulegnutu stranu mjehura, već bi se javili i na gornjoj i na postranim stijenkama. S time u vezi je postavljena sumnja da je vaskularizacija ventralnog dijela pogodnija i za ovu lokalizaciju. Međutim je Arnautović I. (2) dokazao da u vaskularizaciji nema razlike među zdravim i bolesnim životinjama.

Naši saradnici Bevanđić M. i Ibrović M. (3) jedan anatom drugi kliničar, studirali su ovu pojavu u mjehuru a ne u bubrežima, iako je sumnja u mokraću bila već usvojena. Njihov cilj je, pored toga, bio da odgovore i na pitanje zašto hematurije nema i kod drugih životinja. Bubrezi su kod hematurije rijetko pogođeni, prema našim iskustvima u posljednje vrijeme u užem regionu (istočna Bosna) možda svega nekoliko procenata. Sve ostalo se odigrava na ventralnoj stijenci mjehura, s time da u nekim regionima dolazi razinjerno često i do malignih alternacija na istom mjestu. Spomenutim istraživačima je potpunoma uspjelo dokazati da se proces kod goveda razvija na horizontalno položenom mokraćnom mjehuru, na udubljenoj ventralnoj strani, taloženjem i izvjesnim zadržavanjem specifično težih toksičkih supstancija iz mokraćne. Anatomska građa i vodoravni položaj mjehura četveronožnih životinja omogućuje svim dijelovima bubrega protok mokraćne bez mogućnosti da dođe do zadržavanja. Odatle je ova predilekcija za mjehur a ne za bubrege.

FILOGENETSKI ASPEKTI NA ČOVJEKOVE BUBREGE

Polazimo od iskustvene i eksperimentalne činjenice da je otpornost prema radioaktivnim zračenjima obratno razmjerna filogenetskoj starosti vrsta, organa, tkiva, stanica i sokova. U tom smislu su acelularna živa bića (mikrobi) najotporniji jer su se pojavili na Zemlji najmanje milijardu godina prije živih bića mnogostanične građe. Sa filogenetskom mladošću rasla je i osjetljivost na nuklearna zračenja, pa bi koštana srž i krv među organima, a čovjek među vrstama živih bića, bili najosjetljiviji. (Na pitanje u parlamentu za vrijeme II sv. rata da li bi život na našoj planeti bio uništen kad bi Sovjeti i SAD odjednom sučili sve rezerve nuklearnog oružja, *Winston Churchill* je, na njemu svojstven način, odgovorio odlučno sa: »Ne«. Ali je odmah dodao: »Vrlo je vjerovatno da bi posve uništeni bili biljni i životinjski svijet i ljudski rod, pa bi ostali samo mikrobi. Iz njih bi se kroz milione i milijarde godina obnavljao život, pa bi možda došlo i do pojave novog sretnijeg ljudskog roda«.

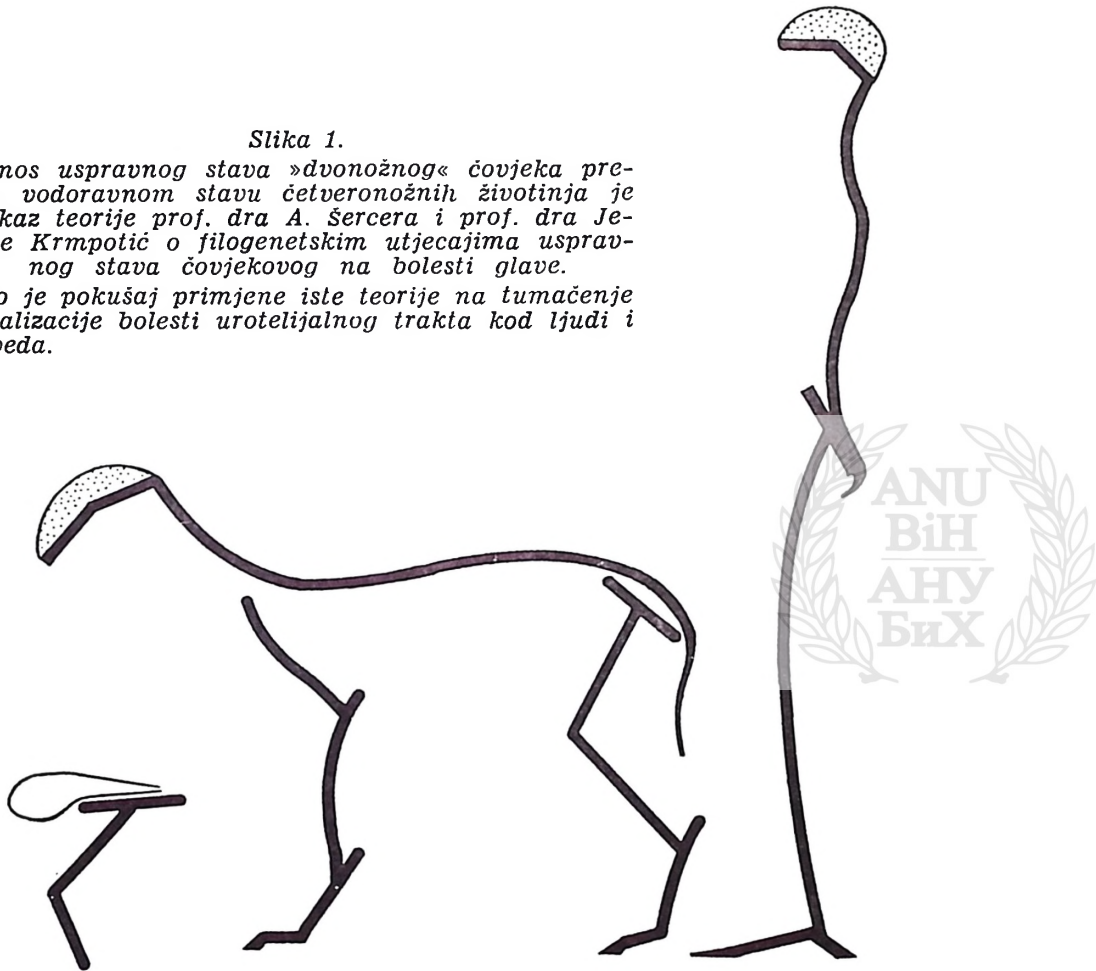
U ovom dosta mučnom studiju nije nam filogeneza slučajno pala na um. Jedan od nas je skoro prije 20 godina uzeo filogenezu kao osnovicu za sistematizaciju mikroba, međusobno i prema ostalim svjetovima živog svijeta.

Čovjek (*Homo sapiens*) je filogenetski daleko mlađi od goveda (*Bos taurus*) i, prema tome, općenito osjetljiviji. Mjehur je općenito mlađi od bubrega, a time i osjetljiviji. To se slaže za goveda, jer kod hematurije strada više mjehur nego bubrezi, kako kažu veterinari znano iz animalne patologije. Međutim, kod čovjeka je obratno: više stradaju bubrezi, pa moramo tražiti dopunska objašnjenja. Postavlja se,

Slika 1.

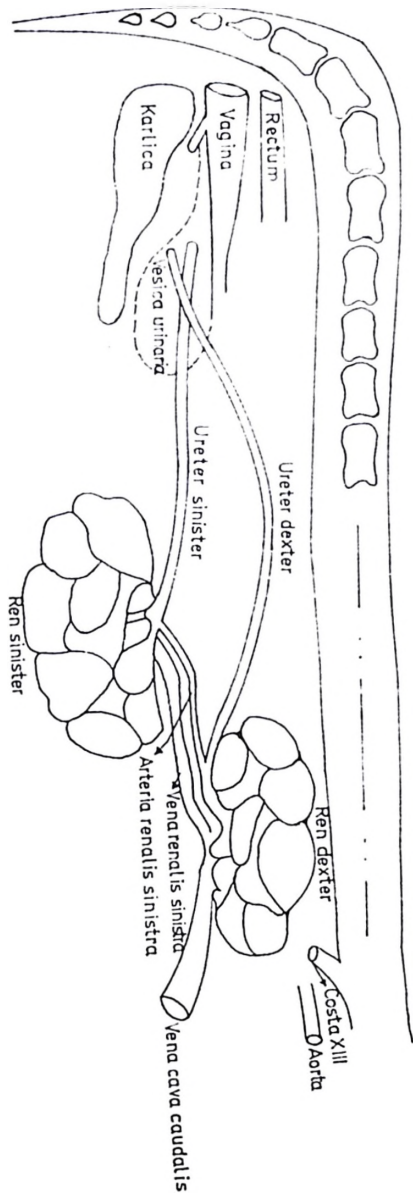
Odnos uspravnog stava »dvonožnog« čovjeka prema vodoravnom stavu četveronožnih životinja je prikaz teorije prof. dra A. Šercera i prof. dra Jelene Krmpotić o filogenetskim utjecajima uspravnog stava čovjekovog na bolesti glave.

Ovo je pokušaj primjene iste teorije na tumačenje lokalizacije bolesti urotelijalnog trakta kod ljudi i goveda.



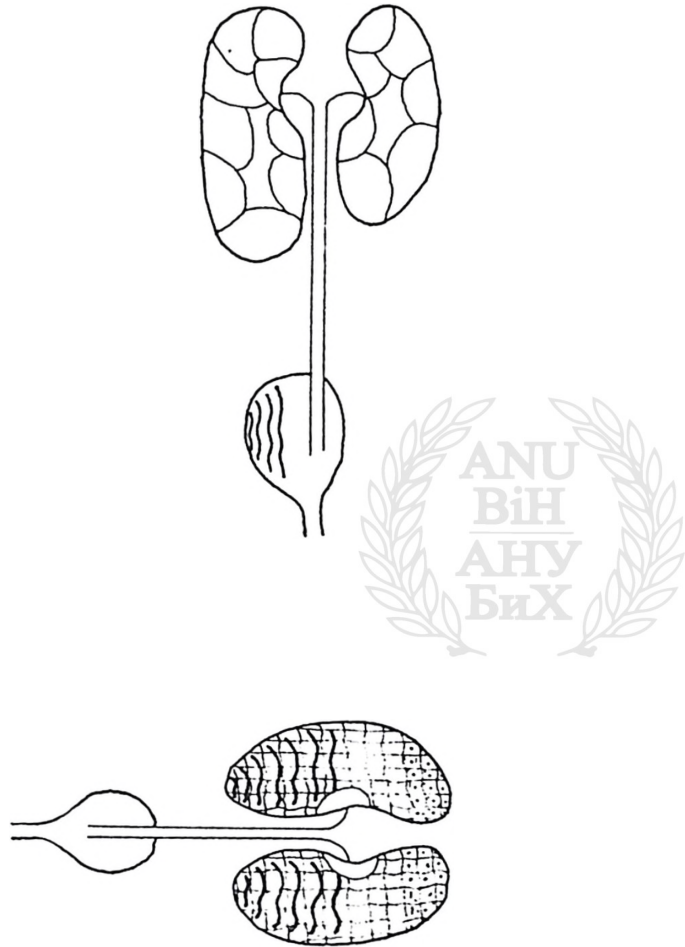
prema tome, pitanje: može li nam uspravni stav čovjeka pomoći u ovom tumačenju? Polazimo od teorije Šercer A. i Krmpotić Jelene (39, 40), pa ovdje podsjećamo na novije interesantno tumačenje Jelene Krmpotić-Nemanić (21), koja svojom dvostrukom specijalnošću anatomija i otorinolaringologija na sretan način povezuje statiku anatomije sa dinamikom klinike. Evo što ona kaže u svom članku u »Enciclopedia moderna«, 1971.

Citiramo: »Čitav niz deformacija i oboljenja recentnog čovjeka posljedica su prijelaza čovjeka u toku filogenetskog razvitka iz horizontalnog položaja četveronožca u uspravan dvonožni položaj. Velik



Slika 2.

Bubrezi kod goveda leže u fiziološkom položaju razvoja vrste kroz milione godina.



Slika 3.

Ovakav položaj bubrega i mjehura je vjerovatno uvjetovao da se bubrežna bolest ljudi javlja na bubrežima i ureferima, a vrlo rijetko na mjehuru, dok kod goveda redovno na donjoj sljenci mokraćnog mjehura i vrlo rijetko na bubrežima.

dio organa i dijelova organizma uspješno se prilagodio tim novim statičkim i dinamičkim uvjetima, dok je kod drugih ta adaptacija bila nedovoljna».

»Kad se četveronožac postavi u vertikalni položaj odupirući se na stražnje ekstremitete, mijenjaju se statički uvjeti i on samo neprestanim balansiranjem i radom muskulature može za neko relativno kratko vrijeme održati taj zanj neprirodan položaj«. »Četveronožac je, poslije svoga uspravljanja u dvonožca, pretrpio niz promjena na svom skeletu, ligamentima i muskulaturi kao izraz adaptacije na nove statičke i dinamičke uvjete«. Dodajemo još samo jednu konstataciju Jele Krmpotić: »Odnos ličnog i cerebralnog dijela lubanje kod četveronožca je prilično jednak ili prevladava lični dio. Redukcijom ličnog dijela kod čovjeka na otprilike 1/4 cjelokupnog volumena došlo je do mogućnosti da se cerebralni dio proširi«.

Iako su neke stavke Sercer-Krmpotićeve teorije osporavane, mi smo uvjereni da u našoj kolekciji »grade« za predilekciju obiju bolesti za urotelijalni trakt ne bismo bili kompletni bez ovog faktora. Neki fragmenti ovog kompleksa govore sami za sebe. Kad se čovjek uspravio na dvije noge, došlo je ne samo do morfološke nego i do funkcionalne desadaptacije i bubrega i mjehura. Mjehur je došao u okomit položaj u kome je moglo dolaziti do taloženja nekih težih primjesa samo kratko vrijeme, između dva mokrenja, i to samo na samom izlazu uretre. To je suprotno stanju kod četveronožaca. Kako smo u tekstu spomenuli, mi smo upravo ovim taloženjem u mjehuru mogli tumačiti pretežne pojave hematurije na mjehuru. Bubrezi su izgubili adaptaciju na vodoravni položaj kroz milione godina. Mišljenja smo da je veoma složeni sastav bubrega, u kome dominiraju kapilarni konvoluti krvnih sudova i građa nefrona i glomerula s nizom kapsula i membrana sa izvodnim kanalima pijeluma i uretera, upravo stvorena za stagnacije protoka i taloženja. Međutim, neki internisti i fiziolozi konzultirani i upoznati s ovom tendencijom korišćenja filogeneze kategorički su osporili te mogućnosti. Kapilarni bubrežni sistem pod snažnim jednomjernim pritiskom krvnog toka, navodno, održava taj pogonski pritisak u svim dijelovima ovog velikog konvoluta kapilara i kanala. Mislim da je ova teza neodrživa, a zato ima dvije grupe protivdokaza.

Blizu 200 l krvi prođe svakog dana ovim sistemom. Tu djeluju hidrostatske snage kroz glomerularne kapilare ovisno o propusnim, permeabilnim karakteristikama glomerularne membrane. Pretpostavlja se da ova membrana ima tri serijski poredana sита. Misli se da je ova propusnost prilično stalna, pa se količina filtracije mijenja samo promjenama hidrostatskog pritiska, koji je opet ovisan o alteracijama pritiska renalne perfuzije i rezistencije aferentnih arteriola. To je teorijska dokumentacija prema J. Gilmore (4). Praktički i iskustveno, ovo izlaganje je demantirano jednostavnom činjenicom da se olovo u pravilu luči i manifestira svoja trovanja kroz bubrege. (S o m o g y i s a r. 36). S druge strane, nije to jedini slučaj trovanja koje prolazi kroz bubrege. Mogu li bubrezi u takvoj situaciji ostati bez oštećenja? Pogotovu je to nemoguće u žarištima nefropatije pod djelovanjem brojnih, veoma dugoročnih, ali povremeno i akutnijih, veoma štetnih faktora. Pri tom je

u dosadašnjim diskusijama, iz jednostavnog razloga nepoznavanja stvari, posve zanemaren faktori radijacija i pararadijacija, koji su poznati po svojim dugoročnim efektima i po svom tropizmu za bubrege.

Navešćemo samo dva primjera. Radonić, Radošević i Zupanić (cit. po Sinđiću) nalaze u nefropatičnim bubrezima arterio-i arteriolosklerozi sa jakim suženjem lumena. Sinđić (35) ističe učestale nalaze kristala kalcijevih oksalata kao posljedicu renalne acidoze zbog oštećenja donjih dijelova nefrona. U vezi s time, možda baš ovdje treba citirati da je veličina glomerularne filtracije uveliko ovisna i o starosti, pa poslije četrdesete godine pada za 30—50%. Za naše shvatanje etiopatogeneze nefropatije navodimo veće učešće kukuruza u ishrani za vrijeme rata i neposredno poslije toga. To je namirnica kojoj nedostaju neke aminokiseline i neki vitamini, a slaba je i u bjelančevinama. Staro je iskustvo da sam pelagra faktor može naborati kožu do pravih ragada. Pretpostavimo slične efekte na intimi krvnih sudova ili na bazalnim membranama. A takvih faktora ima u hrani nefropatičara mnogo.

ZAVRŠNA RAZMATRANJA

Zbog štednje prostora unijeli smo dio ove završne riječi u kratki sadržaj na kraju ovog prikaza. Vjerujemo da smo ovim skupnim prikazom dali dosta »građe« za tropizam obiju bolesti za urotelijalni trakt. Međutim, u konačnom tumačenju ima jedna ozbiljna praznina, ali mi ne mislimo ni ići dalje s jednostavnog razloga što smo došli i do nekih fundamentalnih pitanja etiopatogeneze kancera, a to prelazi naš primarni zadatak. Konstatacije malignih pojava u Bugarskoj i u našoj zemlji nisu rijetke, dok ih rumunjski istraživači demantuju. Dosta je upozoriti na nalaze Petkovića a ovdje spomenuti saopćenje Puhleva (l. c.), Kovačevića (19), Vasić, Jenšterle, Jelić, Kočevski (43) da su skoro kod polovine obduciranih slučajeva nefropatije (48,8%) našli polipe, papilome, papilokarcinome i karcinome pijeluma, uretera i mokraćnog mjehura.

Lambrev, Atanasov Petrińska-Venkovska (23) komentarišu slične svoje nalaze incidencije neoplastičkih hyperplazija te kažu da se ne radi o koincidenciji nefropatije i neoplazija nego o realnoj manifestaciji dvaju patoloških fenomena na zajedničkoj bazi. Mišljenje S. Petkovića (l. c.) na tako obilatnom materijalu kao što je njegov se relativno malo razlikuje. »Nalazimo se pred čudnom zagonetkom u našoj medicini. Jedno degenerativno oboljenje je vrlo često praćeno jednim neoplastičnim oboljenjem. Čak izgleda da je i agens isti, samo se degeneracija razvija na parenhimnom organu, a neoplazija na izvodnim kanalima. Vjerovatno jedinstven slučaj«.

Stoga ovim završavamo naš skupni prikaz ovih fragmenata iz kompleksa endemske nefropatije.

JEŽIĆ, J., IBROVIĆ, M. und BILENJKI, D.

EINIGE BETRACHTUNGEN ÜBER DIE ETIOPATHOGENESIS DER ENDEMISCHEN NEPHROPATHIE BEIM MENSCHEN UND DER VESICALEN HÄMATURIE BEIM RIND

ZUSAMMENFASSUNG

Obwohl beide Krankheiten allgemeiner Übereinstimmung nach Krankheiten des ganzen Organismus vorstellen, ist die Prädisposition einer Lokalisation auf den urotelialen Trakt ganz augenscheinlich. Von reichlichen Erfahrungen und Erkenntnissen in der Tierhämaturie ausgehend und einer ganz neuen, auf diesem Wege formulierten These über die grundlegenden Ursachen und die Entwicklung der Hämaturie folgend, sind die Autoren in der Lage, auch ihre Auffassung über die Nephropathie auf folgende Weise zu resümieren. (Diese Arbeit wurde begonnen, als wir noch diese neu formulierte Ansichten über die Etiopathogenese der Nephropathie nicht besaßen.)

Daher bedeutete die Arbeit daran eigentlich ein Sammeln von Material und Dokumentation, aber nicht bloss über das Phänomen des Tropismus im urotelialen Trakt, sondern für ein endgültiges Zusammenfassung neuer Auschaunungen über die Ursachen und den Entwicklungsmechanismus der Krankheiten. Erst durch eine vergleichende Formulierung dieser Auschaunungen in einigen Mittelungen für die Öffentlichkeit gelang es uns, das gesammelte Material in eine besser formulierte Einheit zu verbinden.

Die unerwartet grosse Empfindlichkeit der basalen Membranen im Blut- und glomerularen kapillaren Nierensystem wurde Jahrzehnte hindurch von den toxischen Schädigungen der Produkte aus dem eigenen Feld und Hausgarten irrtümlich und lädiert. Diese Gärten liegen in scharf begrenzten Erddepressionen, und von ihnen wird der ganze Bedarf (manchmal bis 80%) des Haushaltes in den pflanzlichen Lebensmitteln gedeckt. Auf diese Art wurden diese Menschen durch ihre Behausung und ihre Ernährungsweise zur biochemischen Photographie der Residua des ehemaligen kontinentalen Meers und der Oberflächenanschwellungen, die von den nördlichen Abhängen der einst glazialen Gebirge die herabfliessenden Gewässer mit sich brachten.

Eine dominante Rolle in dieser Vergiftung spielen die synergetischen, radioaktiven Einwirkungen eben dieser Residua der einstigen Meere und die radiomimetische Effekte der defizitären Photosynthese der Pflanzen, die unter der indirekten, beschatteten Bestrahlung der Sonne auf physikalisch, chemisch und biologisch degradierten Böden der einst glazialen Erdoberfläche wachsen. Die Domination dieser noch ungenügend bekannten radioaktiven und radiomimetischen Einwirkungen spricht ganz von selbst für eine Prädisposition für den urotelialen Trakt.

Es ist unzweifelhaft bewiesen, dass Erkrankungen an Nephropathie ausschliesslich im Gürtel des einstigen Meeresufers erscheinen, aber nur wenn an der dem Festlande zugewandten Seite mehrere Fälle

der endemischen Struma und der vesicalen Hämaturie heute noch festgestellt werden können. In der Konzentration und der Vereinigung dieser heterogenen, subklinischen pathogenen Einwirkungen spielt das herabfließende Gebirgswasser und die Gravitation eine entscheidende vektorische und synkanzerogene Rolle. Die Gravitation ermöglicht Schichtdifferenziation der schädlichen Elemente. Spezifisch schwerere und schwerer löslichen Elemente sinken in niedrigere Erdschichten, während die spezifisch leichteren und leichter löslichen Bestandteile in die fruchtbringende Erdoberfläche emporgehoben werden.

In diesem Sinne müssen wir auch der philogenetisch bedingten vertikalen Lage der Niere des Menschen eine bestimmende Rolle in der Entstehung der Nephropathie zuerkennen.

BIBLIOGRAFIJA

1. Aritonović, V.: Hipoteza o prouzrokovaču endemske nefropatije. Zbornik Tehn. fakulteta, 233, 235, Niš 1966.
2. Arnautović, I.: Vaskularizacija mokraćnog mjehura. Veterinaria, Sarajevo 1959.
3. Bevandić, M., Ibrović, M.: Anatomske faktori predilekcije goveda i mokraćnog mjehura za vezikalnu hematuriju. Kongres anatomia, Beograd 1971.
4. Gilmore, J. P.: Renal physiology. Baltimore, 1972.
5. Gorišek, J., Maržan, B.: Veränderungen des Blutbildes u. d. Blutgerinnung bei mit Adlerfarn (*Pteridium aquilinum*) vergifteten Kälbern. WtM., Wien, 1965, 530—538
6. Heilmeyer, L.: Lehrbuch d. speziellen pathologischen Physiologie. Fischer, Jena, 1960.
7. Ivanov, X.: Discussion. Symp. Sophia 1965. 226—228.
8. Ivić, M.: Kancerogeno djelovanje biljke *Aristolochia clematitis*. The problems of aetiology of endemic nephropathy. Acta fac. medic. Niš 1970.
9. Ježić, J., Šegota, T., Pokrajčić, B.: Glaciofluvijalna erozija u prošlosti naše planete kao primarni faktor pandemičnosti i endemičnosti hipofunkcije tireoideje ljudi i životinja. ANUBiH, Radovi XXXVII., 14, 85—132, 1969.
10. Ježić, J.: Aetiopathogenetische Korrelation zwischen der Struma des Menschen und der Haematurie der Rinder. Zwei heteromorphe Krankheiten unter dem einheitlichen aetiologischen Aspekt zweier komplementärer Hypothesen. Vitalstoffe, Zivilisationskrankheiten, Hannover 1969., 204—205.
11. Ježić, J.: Radiomimetischer Einfluss gewisser Pflanzen auf die Krebsentstehung bei Rinderhämaturie. Protectio vitae. Stuttgart 1971. pp63-66.
12. Ježić, J.: New aspects on the etiopathogenesis of Balcan endemic Nephropathy. Ref. II. Symp. on end. Nephropathy. Sofia 1972.
13. Ježić, J.: Die endemische Nephropathie des Balkans im Lichte der vergleichenden Pathologie. Protectio vitae, Frankfurt 1972.
14. Ježić, J.: Radiomimetics — a dominant factor in the endemic nephropathy etiopathogenesis. II. symp. Sofia 1972.

15. Ježić, J.: Supplements to the knowledge of pigmentation mechanism with endemic nephropathy. II. symp., Sofia 1972.
16. Ježić, J.: Vezikalna hematurija goveda — novi dosad nekorišćeni model i substrat za eksperimentalno proučavanje endemske nefropatije. Veterinaria, Sarajevo 1974, 5—15.
17. Ježić, J.: Novi pogledi na uzrokovanje i razvoj endemske nefropatije. Rukopis 1975.
18. Karamikhailova, E. et coll.: Radioactivity of Waters and Soils... Symp. end. neph., Sofia, 1965, 192—195.
19. Kovačević, A.: Endemska nefropatija i neoplazme gornjih urinarnih puteva. Simpozijum. Niš 1967.
20. Krakower, A. Cecil, Grenspon S. A.: Localisation of the nephropathy, V. 51, 629—639, Chicago 1951.
21. Krmpotić-Nemanić Jelena: Cijena uspravnog stava i dominantnog položaja čovjeka u prirodi. Enc. moderna, Zagreb 1971.
22. Kunkler, P. B., Farr, R. F., Luxton, R. W.: The limit of renal tolerance to X-rays. Hospital and Holt radium institute. 190—201, Manchester 1951.
23. Lambrev, S. et coll.: On tumours of the urinary tract in endemic nephropathy. Symp. Sophia 1965. 186—191.
24. Macanović, M., Evans, D. J., Peters, D. K.: Alergic response to glomerular basement membrane in patients with glomerulonephritis. The Lancet, V II, 207—210, London 1972.
25. Macanović, M.: Dissert. The Lancet, 1972.
26. Makarov, V., et coll.: Isledvane na biologični materijali... na mikroelementi. Zbornik endem. neph., Niš 1967, 158—163.
27. Norman, A.: Sc. News, V. 101, 406, Washington 1972.
28. Paterson, R.: Renal damage from radiation during treatment of seminoma testis. Fac. of radiologists, 3—7, Edinburgh, 1951.
29. Petković, S., Mutavdžić, M.: Korelacija endemske nefropatije i karcinoma gornjih mokraćnih puteva. Simpozijum. Niš 1967.
30. Petković, S.: Endemska nefropatija i tumori gornjeg urotelijuma (pijeluma i uretera). Simp. endem. nephropatija, SANU, 77—86, Beograd 1970.
31. Petković, S.: Tumori pijeluma i uretera u regionima endemske nefropatije ANUBiH, Radovi XLVIII., 17, 107—122, 1972.
32. Petković, S.: Klasifikacija tumora bubrega i mokraćnih puteva. II. seminar iz nefrologije. Galenika, Beograd 1974, 487—495
33. Puhlev, A.: Endemska nefropatija u Bugarskoj. Srpski arhiv, V. 92, 713—721, Beograd 1960.
34. Puchlev, A.: La nephropatie endemique en Bulgarie. Simp. nephropathie, 15—27, Beograd 1964.
35. Sinđić, M.: Rezultati dosadašnjih patoanatomskih istraživanja endemske nefropatije. Simp. nephropath., Beograd 1970, 187—202.
36. Somogyi, J. C.: Biological interrelations and nutrition. Karger, Basel 1970.
37. Stefanov, G. et coll.: Hygienic studies on the etiology of endemic nephropathy. II. symp. Sophia, 1972.

38. Strauss, M. B., Welt, L. G.: Diseases of the kidney. Little et Brown, Boston 1971.
39. Šercer, A., Krmpotić, J.: La transformation de la base cranienne au cours de la vie. Revue de laryngologie. 323—381, Bordeaux 1960.
40. Šercer, A., Krmpotić, J.: Contribution à la connaissance de l'otospongiose. Revue de laryngologie, 933—938, Bordeaux 1960.
41. Tunkl, B., Aleraj, Z., Orlić, N., Audi, S.: Veter. glasnik 1962., 615.
42. Tunkl, B., Aleraj, Z., Orlić, N.: O terapiji goveda kod trovanja sa bujadi. Veter. glasnik 1963, 945—947.
43. Vasić, V., Jenšterle, J., Jelić, B., Kočevski, S.: Slučaj bilateralne polipoze, papilomatoze uretera kod endemske nefropatije. Simpozijum. Niš 1967.
44. Wilson, C.: The Balkan Nephropathy. »Ciba« Symp., London 1967.

