

NAUČNO DRUŠTVO NR BOSNE I HERCEGOVINE

RADOVI

KNJIGA IV

ODJELJENJE MEDICINSKIH NAUKA

Knjiga II



SARAJEVO
1956

SUPERFICIJALNA TRIHOFITIJA KAPILICIJA KOD ODRASLIH

(Primljeno na sjednici Odjeljenja medicinskih nauka 31. III. 1955)

E. I. Grin

Superficialna trihofitija kapilicija kod odraslih smatra se rijetkom pojavom i ta okolnost općenito se ističe kao karakteristična u patologiji dermatomikoza.

Sporadični slučajevi spominju se još i u starijoj literaturi (Pellizzari, Hebra, Sabouraud i dr.), ali su to u pravilu samo pojedinačni slučajevi koji se navode baš zato što su izuzeci (Miescher¹).

Fox i Folwiles², dajući pregled dermatomikoza kapilicija kod odraslih iz svjetske literature (1925 god.), iznose 50 opisanih i 3 vlastita slučaja, a 1936 god. Maschkilleisson³ je sakupio iz svjetske literature svega 606 publiciranih slučajeva (mikrosporiije i trihofitije) koji su se odnosili na oboljele preko 16 godina starosti. Osim toga, Maschkilleisson navodi još 53 slučaja koja je sam zapazio kod osoba starijih od 18 godina.

Slična zapažanja ograničenog broja dermatomikoza kapilicija kod odraslih postoje iz Kine, Japana i drugih zemalja.

U posljednje vrijeme obratio je Pipkin⁴ (1952 god.) tome problemu veću pažnju u Americi, gdje je na osnovu provedene ankete evidentirao prema podacima sakupljenim od 106 učesnika ankete iz raznih predjela SAD svega 258 slučajeva dermatomikoza kapilicija kod odraslih (pretežno trihofitije). Tom prilikom daje opis tih oboljenja koja je sam utvrdio poslije puberteta još kod 57 osoba.

Poznato je da se razvojem puberteta pojavljuje očita tendencija kod djece da dođe do spontanog izlječenje superficijalne trihofitije kapilacija, što u pravilu i nastupa do 16 g. života. Međutim, iz još nedovoljno razjašnjenih uzroka, ali vjerojatno zbog disfunkcije polnih hormona, kod izvjesnog broja oboljelih ne nastupa spontano izlječenje poslije puberteta. Pored toga se događa, iako rjeđe, da izvjesne osobe kada su eksponirane infekcije, premda su prešle pubertet, ipak budu inficirane. Na taj način susrećemo superficijalnu trihofitiju kapilicija i kod oraslih, ali prema našim ispitivanjima toga problema to nije izuzetak, kako se općenito još smatra, nego je to redovna i stalna pojava koja je od većeg značaja nego što se obično pretpostavlja.

U kome su opsegu raširena ta oboljenja kod odraslih, odnosno poslije puberteta, kao stalna pojava u populaciji gdje vlada trihofitija endemično nije još dosada sistematski proučeno i opisano. Zato iznosimo naša ispitivanja sa terena, jer ona daju najverniju sliku prirodnog neuplivanog toka oboljenja i uticaja epidemioloških faktora sredine.

Podaci na kojima se zasnivaju naša ispitivanja potječu od sistematskog pregleda cijeloga stanovništva u sjeveroistočnom dijelu Bosne, gdje su dermatofitije kapilicija raširene endemično.

Govorićemo ovdje samo o površinskim trihofitijama kapilicija a ne i o dubokim, koje smo također nalazili, ali u rijetkim sporadičnim slučajevima, kao infekciju u pravilu animalnog porijekla.

Dosada je sistematski pregledano 117.350 stanovnika i utvrđeno 5,585 slučajeva sa dermatomikozom kapilicija. Od toga broja bilo je sa superficijalnom trihofitijom kapilicija 3.026 slučajeva.

Dijagnoza se zasnivala na kliničkoj slici koja je redovno potvrđena mikroskopskim nativnim preparatom (u 20% soluciji kalijeve lužine) a često i kulturom na Sabouraudovoj podlozi maltoze-agara.

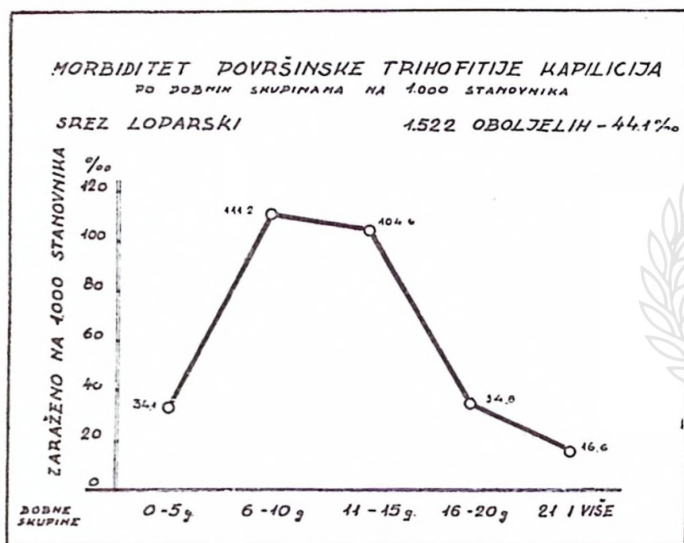


Tabela I

Ponajprije provešćemo analizu superficijalne trihofitije kapilicija što se tiče starosti zaraženih u jednom od sistematski pregledanih srezova.

Na tab. I prikazan je grafikon morbiditeta trihofitije kapilicija prema dobnim skupinama u Loparskom srezu.

Iz toga grafikona jasno se razabire da je najveći broj oboljelih među djecom od 6 do 15 godina starosti i da se prema tome trihofitija kapilicija s pravom naziva dječjom bolešću (Bloch⁵). Dalje, u starijim godinama morbiditet postepeno opada, ali se zadržava na značajnoj visini i poslije puberteta. U populaciji dobne skupine od 16 do 20 godina morbiditet je još uvijek 34,8 na 1.000 stanovnika —

gotovo u jednakom opsegu kao kod djece do pet godina starosti (34,1%). Poslije 20 godine života morbiditet se smanjuje (16,6‰), ali ne iščezava.

Analogno stanje našli smo i u drugim sistematski pregledanim područjima. Ukoliko su i nađene izvjesne fluktuacije morbiditeta u pojedinim naseljima, odnos oboljelih prema dobnim skupinama stanovništva ostao je ipak uglavnom nepromjenjen.

Evidentno je, prema tome, da poslije puberteta, odnosno 16 godine starosti, morbiditet superficijalne trihofitije kapilicija predstavlja značajnu kliničku i epidemiološku činjenicu o kojoj se ne može govoriti u klasičnom smislu kao o rijetkoj i izuzetnoj pojavi.

Značaj te činjenice postaje još očigledniji kada se prikažu podaci koji pokazuju koliki broj od skupine oboljelih stvarno otpada na osobe poslije puberteta, što je učinjeno na tab. II.

Trihofitija kapilicija s obzirom na starost oboljelih u Loparskom srezu

Starost	Broj oboljelih	%
0—5	200	13,9
6—10	461	31,8
11—15	452	31,2
16—20	143	8,7
21 i više	266	14,4
Svega	1.522	100,0

Tab. II

Ako dosadašnja klinička zapažanja, koja se odnose ponekad i na srazmjerno dosta veliki broj oboljelih, pokazuju znatno manje učestće infekcija poslije puberteta (Pipkin⁴ 4,9‰, Bernstein i Bichowsky⁶ 0,5‰), to dolazi vjerojatno zbog toga što su ti pregledi obuhvatili obično samo odabrane skupine i pojedinačne slučajeve koji ne daju sliku stvarnog stanja zaraženosti u populaciji. Osim toga, bez aktivnog pronalaženja zaraženih mnogi ostaju nezapaženi zbog često vrlo oskudnih subjektivnih i kliničkih simptoma površinske trihofitije kapilicija kod odraslih.

Naša sistematska ispitivanja utvrdila su kao konstantnu pojavu da se u populaciji gdje postoji superficijalna trihofitija kapilicija kod djece pojavljuju kao pravilo analogna oboljenja i kod odraslih. Učestalost infekcije poslije puberteta u takvoj sredini zavisi prvenstveno od trajanja endemije i intenziteta kolektivne i individualne ekspozicije kao i od veličine rezervoara parazita. U sredini gdje endemija traje duže vremena i gdje postoji jaka ekspozicija infekciji s obzirom na nehigijenske navike i loše uslove života našli smo obično i veći broj oboljelih kod odraslih. Takav primjer dajemo na tab. III koja pokazuje stanje na području Korajske općine:

Raširenost trihofitije kapilicija po dobnim skupinama u Korajskoj općini

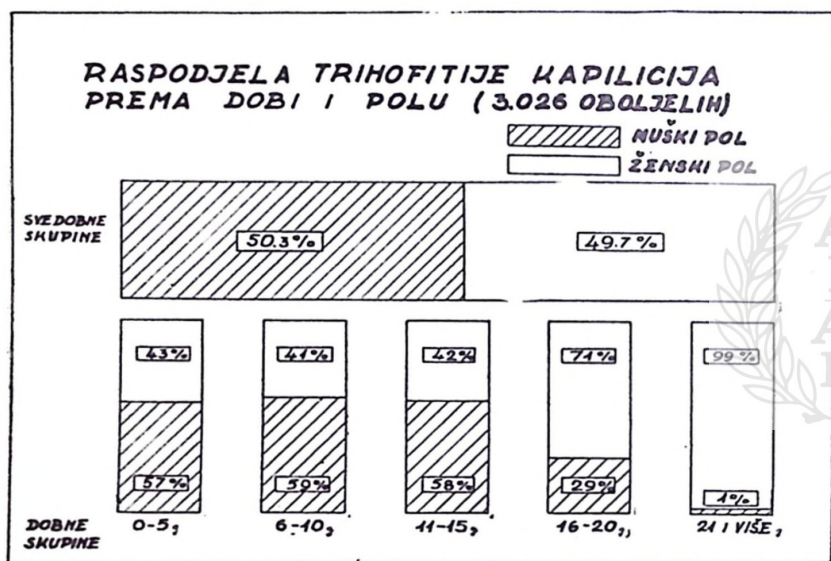
Starost	Broj oboljelih	%
0—5	45	18,3
6—10	62	25,3
11—15	50	20,4
21 i više	54	22,1
16—20	34	13,9
Svega	245	100,0

Tab. III

Presjek stanja zaraženosti u jednom određenom području što se tiče oboljenja kod odraslih nije statičan, nego se mora posmatrati kao dinamična pojava koja je uslovljena kako trajanjem i razvojem endemije tako i uplivom raznih faktora okoline (promjenjeni uslovi života, medicinska intervencija i dr.). Zbog toga mogu da nastanu dosta izražene fluktuacije u pogledu učestalosti trihofitije kapilicija kod odraslih ne samo u raznim predjelima nego i u istima kada se promatraju u raznim vremenskim periodama endemije.

Pored konstantne pojave superficijalne trihofitije kapilicija poslije puberteta mogli smo utvrditi da postoji i njihova konstantna raspodjela s obzirom na pol oboljelih.

Zapaženo je već i prije kod sporadičnih slučajeva superficijalne trihofitije kapilicija kod odraslih da često oboljevaju žene, a rijetko muškarci. Maschkilleisson³ naročito ističe da su njegovi slučajevi trihofitije kapilicija kod odraslih koje je evidentirao (53) pripadali ženskom polu, a Pipkin⁴ također opisuje najveći broj slučajeva kod ženskoga pola.

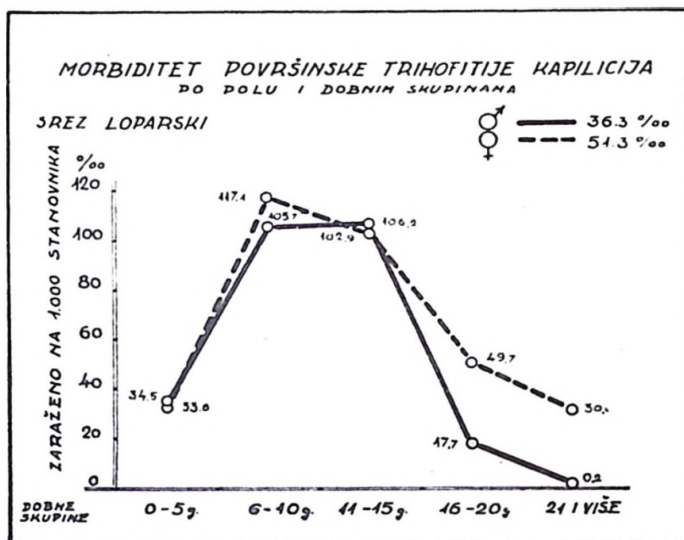


Tab. IV

Naša ispitivanja u tome pogledu utvrdila su da zaraženi u dobnoj skupini od 16 do 20 godina pripadaju u pretežnom broju slučajeva ženskome polu, a poslije 20 godine starosti da su gotovo isključivo oboljele samo žene. Ta je pojava vrlo karakteristična i stalna u našim zapažanjima i zbog toga smatramo da je ona od temeljnog značaja za upoznavanje patogeneze dermatomikoza kapilicija uopće, a napose njihove pojave poslije puberteta. Tab. IV pruža jasnu sliku toga stanja.

U dobnoj skupini od 16—20 godina starosti bilo je među oboljelima 29% muškoga i 71% ženskoga pola, dok je poslije dvadesete godine starosti otpadalo na oboljele ženskoga pola 99%.

Kada prikazemo morbiditet trihofitijom kapilicija s obzirom na pol oboljelih i njihovu starost u jednom sistematski pregledanom području (na 1.000 stanovnika), kao što je učinjeno na tab. V (Loparski srez), tada se dobije sasvim pouzdan odgovor o navedenom učešću ženskoga pola poslije puberteta u tim oboljenjima.



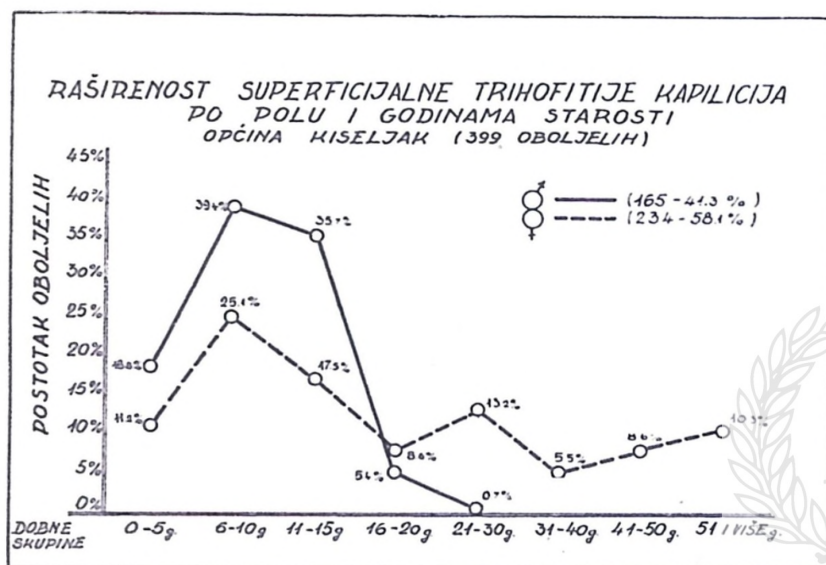
Tab. V

Nismo mogli da utvrdimo da postoji granica starosti do koje se pojavljuju trihofitije kapilicija kod odraslih. Najstarija žena koju smo dosada evidentirali sa trihofitijom kapilicija imala je 84 godine. Također nismo vidjeli da opada broj oboljelih ženskog pola u starijim godištim poslije puberteta. Analizu koju smo izvršili u tome pogledu u jednoj općini Tuzlanskog sreza (općina Kiseljak) pokazuje da postoji čak uspon u broju oboljelih žena u trećem deceniju i da se zatim, poslije izvjesnoga pada, taj broj opet povećava prema starijim godištim, ali nam ne izgleda da su te razlike od većeg značaja (vidi tab. VI).

Što se tiče raširenosti trihofitije kapilicija s obzirom na pol do puberteta, nismo vidjeli da po pravilu postoji neka određena i stalna razlika. Opće usvojeno mišljenje da više obolijevaju muška nego li ženska djeca (zbog duge kose i zato teže mogućnosti infekcije) nije prema našim ispitivanjima stalna pojava i ne odgovara za endemično zaraženo područje kao cjeline barem u sjeveroistočnom dijelu Bosne kada se sistematskim pregledom obuhvate svi oboljeli i dobije presjek stanja zaraženosti.

Utsaljeno mišljenje da više obolijevaju muška nego li ženska djeca nastalo je vjerovatno zato jer su se takva zapažanja zasnivala uglavnom na izabranim skupinama djece ili stanovništva, a ne na sistematskim pregledima cijelog stanovništva, iz kojih potječu naši

podaci. Tu smo mogli da zapazimo da do puberteta ne postoji određena ili stalna razlika u pogledu pola oboljelih kada trihofitija kapilicija ima svoj prirodni razvoj širenja u porodici bez znatnijeg upliva vanjskih faktora. Fluktuacije koje smo u pojedinim ograničenim predjelima zapažali mogle su se svesti na upliv sredine i na različite socijalno-ekonomske i higijenske uslove života. Veći broj ženske djece sa trihofitijom kapilicija obično smo vidjeli u zabačenijim i manje naprednim naseljima, dok u porodicama sa boljim uslovima života nije bilo rijetko da su više oboljela muška djeca. Moguće je da su te razlike bile razlogom zašto se ponekad u literaturi nailazi na opise epidemija trihofitije kapilicija gdje preovladavaju ženska djeca (Sabouraud).



Tab. VI

Na osnovu naših zapažanja možemo, prema tome, da zaključimo da se konstantna razlika što se tiče pola oboljelih pojavljuje tek poslije puberteta i da se vjerovatno radi o općoj zakonitosti u patologiji superficijalne trihofitije kapilicija, što bi još trebalo da se ispita i u drugim područjima gdje one vladaju u endemičnom obliku.

Da se dobije jasnija slika o epidemiološkim faktorima koji utiču na infekciju kod odraslih, ispitali smo raširenost i kretanje trihofitije u porodici.

Ispitano je 636 porodica i utvrđeno da je u više od polovice (58,9%) zaraženih porodica obolio samo jedan član porodice i to najčešće dijete. Dalje smo utvrdili da progresivno opada postotak porodica u kojima je zaraženo više osoba: u 24,5% zaraženih porodica oboljela su dva člana, u 10,3% bila su inficirana 3 člana, u 4,7% četiri člana a 5 ili više zaraženih osoba u porodici bilo je u 1,6% (vidi tab. VII).

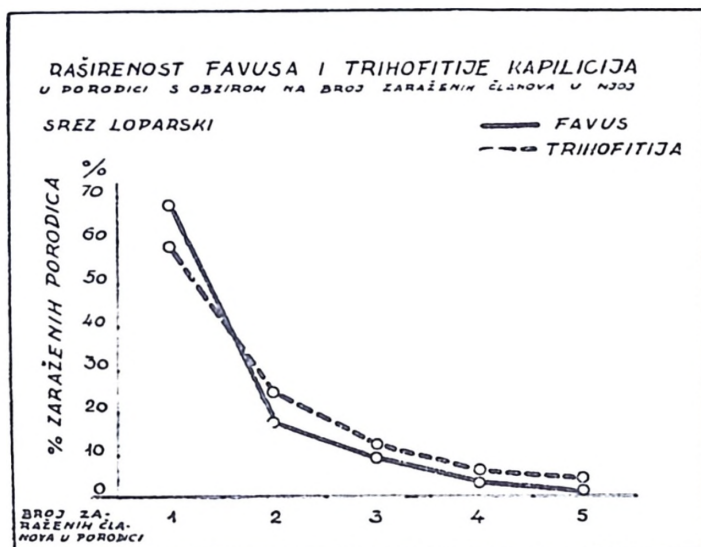
Raširenost trihofitije kapilicija u porodici
(ispitano 636 zaraženih porodica)

Broj zaraženih porodica	Broj zaraženih osoba u porodici	
375	1	58,9
156	2	24,5
65	3	10,3
30	4	4,7
10	5 i više	1,6

Tab. VII

Iz toga proizlazi da je kontagioznost trihofitije kapilicija u porodici srazmjerno dosta velika, ali da je ipak pretežan broj porodica u kojima je zaražen samo jedan član. Razumljivo je da se i druge okolnosti moraju uzeti u obzir za pravilnu ocjenu ovih podataka (veličina porodice, trajanje oboljenja, higijenske navike i sl.), ali oni pokazuju presjek stanja u endemično zaraženim predjelima i zato su od značajne epidemiološke vrijednosti.

Kada uporedimo trihofitiju kapilicija sa favusom u pogledu na njihovu raširenost u porodici kao indeks kontagioznosti, tada se može potvrditi činjenica da je favus manje kontagiozan nego li trihofitija, ali ta razlika nije tako izrazita kako bi se očekivali prema općem naziranju toga problema (tab. VIII).



Tab. VIII

Radi upoznavanja problema porodične zaraženosti superficijalne trihofitije kapilicija u odnosu na infekciju kod odraslih izvršili smo analizu u 173 porodice. Ta analiza dala je sljedeće rezultate: u 69,3% zaraženih porodica oboljela su samo djeca, u 16,4% istovremeno sa djecom (jedno ili više) i majka, dok je u 13,8% zaraženih porodica

bila zaražena samo majka. Sasvim rijetko se susreće porodica u kojoj je zaražen samo otac (0,5%) a niti jednom nije nađena porodica u kojoj bi bila zaražena oba roditelja ili samo otac i dijete.

Iz ove analize, koja je od osnovnog praktičnog značaja, možemo zaključiti da na prvom mjestu nastaje infekcija u porodici između same djece, a na drugom iz odnosa majke i djeteta, što i odgovara najčešćem kontaktu i ekspoziciji infekcije u porodičnom životu. Karakteristično je nadalje da je relativno dosta visok postotak zaraženih porodica u kojima je oboljela samo majka, što dovodi do zaključka da infekcija kod odraslih potječe vrlo vjerojatno dobrim dijelom iz dječje dobi kada je ona zadobivena, jer se mora pretpostaviti da za infekciju majke, uzevši u obzir uslove života na selu, dolazi na prvom mjestu porodica kao vrelo infekcije.

Analogno gledište zastupa i Maschkilleisson na osnovu anamnestičkih podataka i čestih onihomikoza koje su nastale kod odraslih sa trihofitijom kapilicija još u njihovom djetinjstvu, pretpostavljajući uzročnu vezu između oboljenja nokata i kapilicija. Mi nismo mogli da utvrdimo određenu patogenetsku vezu ili pravilnu koincidenciju onihomikoza sa trihofitijom kapilicija kod odraslih.

Jasno je da oboljela majka može da bude za djecu značajno vrelo infekcije, i u porodicama u kojima su pored majke zaražena i djeca moramo pretpostaviti da je u pravilu primarno vrelo infekcije bila majka, a ne dijete, ukoliko infekcija djeteta nije nastala izvan porodice. Ako nalazimo ipak izvjestan broj porodica u kojima majka nije prenijela infekciju na druge članove porodice, prvenstveno djecu, tu okolnost možemo, pored ostalog, protumačiti činjenicom da su kod odraslih kliničke manifestacije oboljenja često slabo razvijene i zato relativno siromašne infekcioznim materijalom, ali one predstavljaju svakako rezervoar parazita i potencijalno žarište infekcije koje se ne smije potcjenjivati. Mi još ne znamo tačno od kolikog je značaja takav preostali rezervoar infekcije i za recidive i nove infekcije koje se javljaju kod djece ako je u porodici preostala zaražena majka i nema sumnje da ovome pitanju, na osnovu naših utvrđenih činjenica, treba pokloniti ozbiljnu pažnju, naročito u predjelima gdje su žarišta trihofitije endemična.

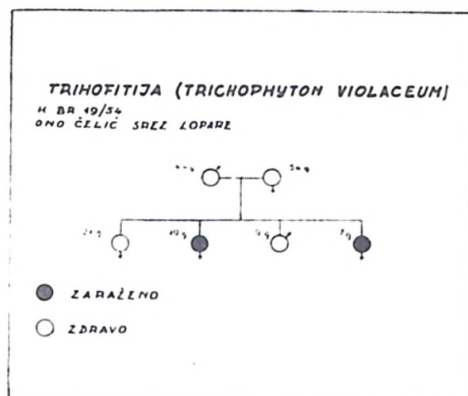
Raširenost trihofitije kapilicija u porodici prikazaćemo još na nekoliko primjera.

Spomenuto je već da su najčešće porodice u kojima su zaražena samo djeca. To nisu uvijek najmlađa djeca ili djeca po redoslijedu starosti, ali izvjesna pravilnost ipak postoji u tome što su odrasla muška djeca obično pošteđena od infekcije.

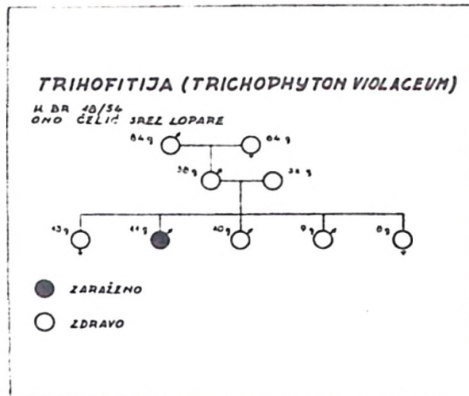
Tab. IX prikazuje porodicu u kojoj je obljelo dvoje djece, a tab. X porodicu u kojoj je od 9 članova zaraženo samo jedno dijete premda bolest traje već nekoliko godina. U obje porodice izoliran je kod zaražene djece *trichophyton violaceum*.

U takvim slučajevima moramo pretpostaviti da postoji ne samo kod odraslih nego i kod izvjesne djece rezistentnost prema infekciji, te ona ne obole i pored toga što vlada u porodici česta i dugotrajna ekspozicija. Ta se pojava mogla zapaziti u dosta velikom broju porodica u kojima postoje takvi uslovi života da bi se zbog obilnog

rezervoara parazita i intenzivne ekspozicije kroz dulji period vremena moralo očekivati da će infekcija zahvatiti veći broj članova porodice nego što se to stvarno događa. Analogno tome vidimo da



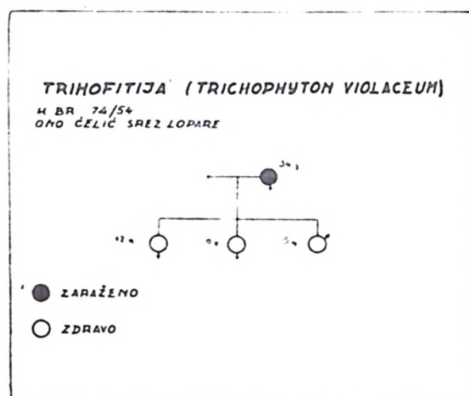
Tab. X



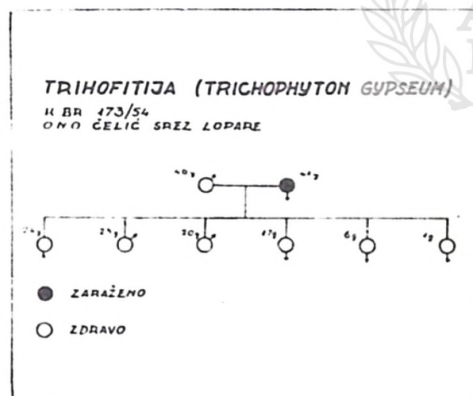
Tab. IX

i u kolektivima oboli samo izvjestan broj djece i ako epidemija traje dugo vremena uz uslove života koji pružaju veliku mogućnost infekcije.

Kligman⁷ je naročito obradio to pitanje i uspio da demonstrira u eksperimentu pomoću inokulacije kapilicija kod djece i odraslih sa infekcijskim materijalom mikrosporije (*microsporon audouini* i *canis*) da kod izvjesnog broja djece, a osobito kod odraslih, postoji rezistentnost prema infekciji, ali ta pojava nije još dovoljno razjašnjena.



Tab. XI



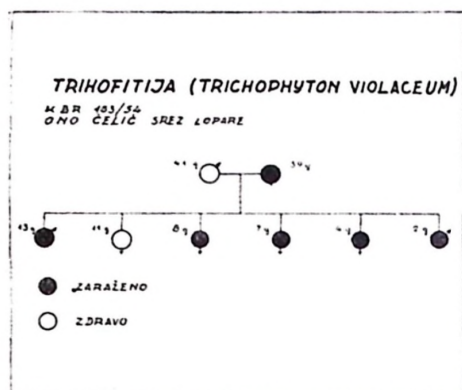
Tab. XII

U dalje dvije porodice koje su prikazane na tab. XI i XII vidimo da je zaražena samo majka. Kod jedne izoliran je sa kapilicija *trichophyton gypsum* a kod druge *trichophyton violaceum*. Kod obje majke oboljenje traje dulje vremena ali je infekcija ostala u porodici izolirana.

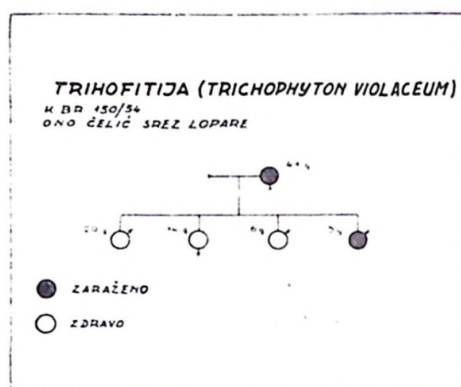
Češće se međutim događa da su u porodicama u kojima je oboljela majka također zaražena i djeca. Nekoliko takvih karakteri-

stičnih primjera dajemo na tab. XIII do XV. U sve tri porodice izoliran je *trichophyton violaceum*.

Iz ovih primjera jasno razabiremo da superficijalna trihofitija kapilicija ima raznoliku sliku raširenosti u porodici koja se može djelomično protumačiti epidemiološkim faktorima sredine i najbližeg

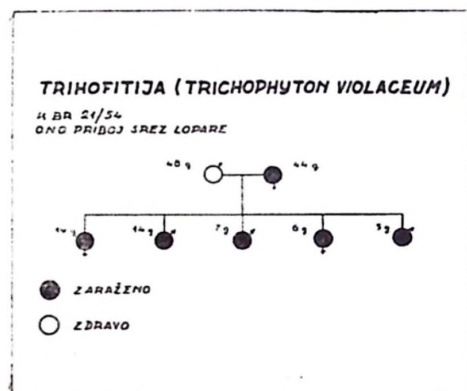


Tab. XIII



Tab. XIV

međusobnog kontakta u porodici s obzirom na ekspoziciju infekcije, a djelomično biološkim odnosno fizikokemiskim faktorima koji uslovljavaju podesno tlo za razvoj patogenih gljivica prvenstveno kod djece, ali i kod odraslih pretežno ženskoga pola.



Tab. XV.

izražene. Uglavnom se vidi samo blago perutanje sa manjim ili većim brojem odlomljenih dlačica i crnih tačkica („black dot”) pored dlaka normalnog izgleda (vidi sliku br. 1 i br. 2). Te su promjene osim toga ograničene obično na jedno ili više manjih žarišta a rijetko u većem opsegu ili takvom intenzitetu kako se u pravilu manifestira oboljenje kod djece.

Katkada su klinički simptomi kod trihofitije odraslih tako neznatni da se jedva i zapažaju i tek vrlo pažljivi pregled i mikroskopski preparat omogućuju ispravnu dijagnozu. Parazitirana dlaka sa takvog mjesta ne razlikuje se po izgledu i mikroskopskoj slici



Sl. 1 — Trihofitija kapilicija kod žene od 22 g.



Sl. 2 — Trihofitija kapilicija („black dot”) kod žene od 31 god.

od dlake koja potječe od djeteta sa mnogo izraženijim manifestacijama (vidi sl. 3).

Također nismo mogli zapaziti nikakve razlike u morfološkom izgledu kulture kod iste vrste trihofitije na Sabouraudovoj podlozi maltoze-agara bilo da se radi o djetetu ili odraslom (sl. 4). Tako isto nismo mogli zapaziti bilo kakvu razliku s obzirom na mikroskopsku morfologiju kulture.

U eksperimentu inokulacijom infektivnog materijala na zamorca nismo našli neku izrazitiju razliku da li je inokulacija izvršena kulturom koja je izolirana sa kapilicija odraslog ili djeteta.

U tu svrhu proveli smo kutanu inokulaciju utrljavanjem dobro usitnjene kulture u sterilnom fiziološkom rastvoru NaCl na ca 2×3 cm velikom dijelu kože na leđima zamorca, koja je prethodno bila ošišana i blago izgrebena.

Inokulirali smo 4 zamorca (3 sa tr. violaceum i 1 sa tr. gypseum) a kod dva je inokulacija uspjela. Jedan od njih je inokuliran sa desne strane leđa 4 nedelje starom kulturom tr. violaceum sa maltoze-agara, koja je izolirana sa kapilicija žene od 60 godina, a na lijevoj strani učinjena je analogna inokulacija sa kulturom tr. violaceum iste starosti koja je izolirana od djeteta od 12 godina. Kod drugog zamorca učinjen je identičan eksperimenat sa kulturama tr. gypseum. Jedna kultura odnosila se na ženu od 43 godine a druga na dijete od 6 godina.

Kod oba zamorca nakon 7 dana bile su promjene dosta jasno razvijene sa edemom kože, inflamacijom, perutanjem i sitnim krasticama na inokuliranim mjestima. Mnogo izrazitije su bile promjene kod zamorca inokuliranog kulturama tr. gypseuma nego li tr. violaceuma, ali nije postojala bitna razlika u tome da li je kultura iste vrsti gljivica potjecala od odrasle osobe ili djeteta (Sl. 5 a i b).

U nativnom preparatu dlake inokuliranih zamoraca našli smo elemente gljivica. Spontana involucija inokuliranih mjesta nastupila je kod zamorca inficiranog tr. violaceum poslije 10 dana, dok su kod zamorca inokuliranog tr. gypseum još nakon 15 dana promjene na oba inokulirana mjesta djelomično još postojale.

Ovi eksperimenti također pokazuju da se kod trihofitije kapilicija kod odraslih ne radi o promijenjenoj virulenciji patogenih gljivica, nego o nedovoljno razvijenoj lokalnoj rezistenciji kapilicija.

Ne postoje zasada činjenice koje bi ukazivale na izvjesne vrste trihofitije kao specifične prouzrokovaoče površinske trihofitije kapilicija kod odraslih. Kod naših slučajeva najčešće smo izolirali trichophyton violaceum. Od 323 kulture koje se odnose na oboljele poslije 16 godina starosti rastao je trichophyton violaceum u 91,7%, ali najčešće smo istu vrstu trihofitije našli i kod djece koja pripadaju istom predjelu kojem i odrasli. Od drugih vrsta najčešće je nađen trich. gypseum.

Dosada smo izolirali 1.298 kultura* od oboljelih sa trihofitijom vlasišta (bez obzira na dob oboljelih) i našli u 95,6% trichophyton

* Izvjestan broj kultura izoliran je u Centr. mikol. stanici u Zagrebu (prof. Čajkovac).

violaceum. Ta vrsta trihofitije najčešća je u našoj zemlji (Milošević⁸, Arandelović⁹, Čajkovac¹⁰, Bril¹¹ i dr.) i ne možemo je smatrati kao specifičnu za odrasle iako se u literaturi navodi da kod ove vrste trihofitije oboljenje češće ostaje i poslije puberteta (Langeron i Vanbreuseghem). Međutim to isto vrijedi i za druge vrste trihofitije koje su endemično raširene. U jugozapadnoj Americi i Kaliforniji, gdje je najraširenija vrsta trihofitije tr. crateriforme (Pipkin), nađena je ta vrst ne samo kod djece nego i kod odraslih.

Možemo, prema tome, zaključiti da vrsta superficijalne trihofitije kapilicija koju nalazimo kod odraslih odgovara u pravilu istoj vrsti koju nalazimo i kod djece u dotičnom kraju i da nije vjerojatno da postoje specifični sojevi trihofitije koji bi bili naročito patogeni za odrasle.

Sudeći po kliničkoj slici trihofitije kapilicija kod odraslih, koja se najčešće pojavljuje u mnogo blažem obliku nego li kod djece do puberteta, ponekad sa promjenama koje su gotovo na granici subkliničke infekcije, moramo pretpostaviti da se u takvim slučajevima razvila samo parcijalna rezistencija prema parazitskom životu patogenih gljivica i koja nije bila dovoljna da dođe do spontanog izlječenja, odnosno da spriječi infekciju.

Kao što su klinički tako su i subjektivni simptomi kod superficijalne trihofitije kapilicija odraslih slabije izraženi nego li kod djece, zbog čega infekcija često ostaje nezapažena. Zato su i anamnestički podaci obično negativni ili nepouzdati i rijetko smo mogli da dobijemo jasnu sliku o trajanju infekcije, odnosno da li se u pojedinačnim slučajevima radi o infekciji koja je nastala u djetinjstvu i poslije puberteta nije spontano iščezla ili se radilo o zarazi koja je stvarno nastala tek u odrasloj dobi.

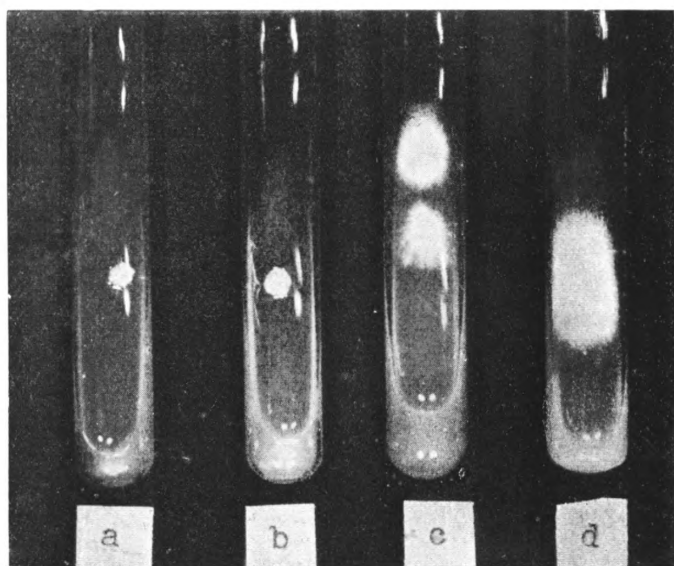
Na osnovu epidemiološke analize raširenosti trihofitije u porodici ipak moramo doći do zaključka da se kod trihofitije kapilicija odraslih prvenstveno radi o oboljelima, koji nose svoju infekciju još od djetinjstva i kod kojih su poslije puberteta preostale promjene samo u blažem obliku.

Razlog zbog kojega se površinska trihofitija kapilicija pojavljuje i kod odraslih, iako u manjem broju nego li kod djece, nije još posve razjašnjen. Tumačenje da do infekcije dolazi vjerojatno zbog disfunkcije endokrinog sistema može se smatrati da je ostalo u biti nepromijenjeno, iako zapažanja u tome pogledu nisu jedinstvena. Maschkilleisson³, naprimjer, nalazi redovno hipofunkciju polnih žlijezda kod oboljelih poslije puberteta, dok Pipkin⁴ u svome opširnom zapažanju nije mogao da utvrdi takav odnos u smislu smetnji menstruacije ili generativne funkcije. Naša ispitivanja također nisu mogla da utvrde neku zakonitost u tome pogledu.

Rothman, Smiljanić, Shapiro i Weitkamp¹³ nalaze u svojim ispitivanjima sastava masti ekstrahiranih iz kose odraslih i djece da se otpornost prema patogenim gljivicama kod odraslih zasniva na masnoći dlake (frakcija slobodnih masnih kiselina), koja je kod odraslih redovno više fungistatična nego li kod djece (naročito prema microsp. Audouini), ali i ova pojava može da bude vezana indirektno sa funkcijom endokrinog sistema.



Sl. 3 — *Trichophyton endothrix* (violaceum) sa kapilicija odraslog (320 $\times$)



Sl. 4 — Kultura *trichophyton violaceum* sa kapilicija
a) djeteta i b) odraslog i *trich. gypseum* c) djeteta
i d) odraslog



Sl. 5a — Promjene na koži zamorca 7 dana
poslije inokulacije kulturom tr. gypseum kod
djeteta od 12 god.



Sl. 5b — Promjene na koži zamorca 7 dana
poslije inokulacije kulturom tr. gypseum kod
žene od 43 god.

To pitanje nije dakle još dovoljno ispitano, ali je dosta očito da postoji izvjesna direktna ili indirektna veza između hormonalne funkcije, vjerovatno androgenih hormona, i pojave gljivičnih oboljenja kapilacija kod odraslih. Za to shvaćanje govori i činjenica da se trihofitija kapilacija kod odraslih susreće u pretežnom broju samo kod ženskoga pola.

Naša ispitivanja s obzirom na odnos polnih hormona i trihofitije kapilacija poslije puberteta još su u toku i biće naknadno objavljena.*

E. I. GRIN

RINGWORM OF THE SCALP IN ADULTS CAUSED BY TRICHOPHYTON

S U M M A R Y

In the literature of the subject, the incidence of the ringworm of the scalp in adults is held to be infrequent. The relevant descriptions until now have mainly been concerned with sporadic cases and summarized reports on the instances recorded.

Our investigations were carried out in the north-eastern part of Bosnia, an area where the disease is endemic and widespread. A systematic examination was made of the entire population of the region. As a result, of a total of 117,350 people subjected to a thorough examination 3,026 individuals were found to be affected with the ringworm of the scalp. The diagnosis was based on the clinical picture which was regularly checked up by means of microscope findings in a 20%. Potassium hyroxide preparation, and frequently by cultures on Sabouraud's medium of maltose agar.

Thanks to the above systematic examinations we have succeeded in establishing the fact that among a population where the children are found to be affected with the ringworm of the scalp caused by Trichophyton, analogous affections constantly occur in the adults as well.

Influence of age is shown on the basis of data collected in one of the systematically examined districts. In the 16—20 year group 34.8‰ of the people proved affected with the disease, compared with 17‰ in the group 20 and over. In some of the restricted areas (Koraj) the rate of incidence of the disease in the 16 and over group was found to be 36% of the total number of those affected by it.

Analogous condition subject to certain fluctuations of morbidity-dependent on duration of the epidemic, intensity of the exposure and size of the parasite reservoir — was also found in the other systematically examined regions.

Evidently, our data go to show that the incidence of the ringworm of the scalp in adults caused by Trichophyton represents a most significant clinical and epidemiologic fact which can hardly be termed, in the classical sense, a rare and exceptional phenomenon.

Besides the permanent occurrence of the ringworm of the scalp in adults in the endemic areas, the existence of a constant sex ratio in people infected with the disease after puberty came to be recognised as well. Up to the age of puberty no such distinction could be established in the systematically exa-

* Dosadašnji rezultati ispitanih mokraća (Farmakološki institut med. fakulteta u Sarajevu — prof. Stern) pokazuju da su kod žena poslije puberteta sa trihofitijom kapilacija androgeni hormoni izrazito smanjeni prema normalnim vrijednostima. Ta ispitivanja se nastavljaju.

mined population, whereas after the age of puberty the sex ratio was found to be constant.

In the 16—20 year group 71 p.c. of those affected with the disease were women; the rate, however, rose up to 99 p.c. in the higher age groups. This law governing the spread of the disease, which appears to be of very great significance for the pathogenesis of the ringworm of the scalp caused by *Trichophyton*, was found to prevail uniformly in the whole area.

As regards the spread of the disease in so far as individual members of families are concerned, the results showed that there was one infected member each in 58 p.c. of families affected by the disease, and two, three, four, and five or more infected members in 24,5%, 10,3%, 4,7%, and 1,6% of families respectively.

Further analyses concerning the relationship between the affected family members disclosed the fact that in 69.3 p.c. of the families only the children were infected; in 16,4 p.c. of the families both children and mother had the disease; in 13.8 p.c. of the families only the mother, and in 0.5% only the father was infected.

The relatively high percentage of families where the mother was infected only, suggests that the infection found in adults originates, as a rule, from the one occurring in childhood. Moreover, this fact indicates that in a family where both mother and children are afflicted, it is the mother that should be regarded as the primary source of infection rather than the children.

Clinical and subjective symptoms of the ringworm of the scalp caused by *Trichophyton* are as a rule much less pronounced in adults than in children up to the age of puberty. Hence the infection often passes unnoticed, the anamnesis data frequently being negative.

Neither the appearance of infected hairs nor their microscopic pictures were such as to enable us to differentiate between those of a child with strongly marked changes and those of an adult showing only slight signs of the disease. Nor could we observe any difference in morphological appearance of a culture of the same kind of *Trichophyton* in Sabouraud's medium of maltose agar to enable us to conclude whether the culture had been isolated from a child or an adult. The same holds good in respect of the microscopic morphology of the culture. Guinea-pigs cutaneous inoculated with infected material equally failed to give any indication of whether the culture (*Trichophyton violaceum*, *Trichophyton gypseum*) originated from the scalp of a child or of an adult.

These investigations go to show that it is not the changes in virulence of pathogenetic fungi nor any specific kind of *trichophyton* ringworm particularly pathogenetic in adults that we are concerned with here; it is rather the insufficiently developed local resistance of the scalp to the infection.

As regards the fungi isolated from the scalps of adults in our material, by far the most frequent was found to be the *Trichophyton violaceum* (91.7%), the rest consisting largely of the *Trichophyton gypseum*. The same species were found and isolated in people infected before puberty, which might lead to the conclusion that the kind of ringworm met with in adults corresponds to the one found in children from the given area.

The age limit for the occurrence of the disease in adults could not be determined, the oldest woman found infected being in the eighties.

A complete explanation of the occurrence of the disease in adults has not been found as yet; it is probable however that it may be due to lack of resistance to infection brought about owing to disfunction of androgenous hormones, which is capable of showing itself in a direct way or otherwise. Our investigations to this effect are still going on, and the results are to be published later.*

* The preliminary results in this respect have shown so far a clear reduction of androgenous hormones in urines of afflicted women after puberty in comparison to normal values.

LA TRICHOPHYTIE SUPERFICIELLE DU CUIR CHEVELU CHEZ LES ADULTES.

R E S U M É

La trichophytie superficielle du cuir chevelu chez les adultes était décrite dans la littérature médicale comme une maladie d'apparition très rare. Les descriptions apparues jusqu'à présent, ont traités en général des cas sporadiques, ou bien des rapports qui étaient faits sur les cas singuliers.

Nous recherches étaient faites sur le terrain du Nord-est de la Bosnie, où il y avait des cas endémiques des dermatophyties du cuir chevelu. Les examens étaient faits d'une manière systématique sur la population entière. On avait examiné 117.350 d'habitants, et on avait constaté qu'il y avait 3026 malades de la trichophytie superficielle du cuir chevelu. Le diagnostic était fondé sur le tableau clinique et sur les résultats d'examinations microscopiques, qui étaient faites sur la préparation native (dans 20% de hydroxyde de potassium) et très souvent sur le milieu d'épreuve de Sabouraud.

Durant cette campagne systématique on pouvait constater, que chez la population, où il y avait des trichophytie superficielle du cuir chevelu chez les enfants, il y avait constamment des maladies analogues chez les adultes.

On cite des résultats obtenus d'un district, où on avait trouvé 34,8 pro mille infectés par la trichophytie superficielle en âge de 16—20 ans, et parmi la population plus âgée de 20 ans 16,6 pro mille infectés. Dans certaines régions limitées on avait trouvé le pourcentage de 36% des malades (en rapport avec le nombre total) appartenant à l'âge après 16 ans (Koraj).

On avait trouvé un état pareil dans les autres régions mais avec certaines fluctuations de la morbidité, qui étaient soumises à la durée de l'endémie, de l'intensité, de l'exposition et de la grandeur du réservoir des champignons pathogènes.

En se basant à nos résultats on pouvait constater que la trichophytie superficielle du cuir chevelu chez les adultes présentait un fait important autant au point de vue clinique que au point de vue épidémiologique et on ne peut plus parler dans le sens classique du mot, d'une rare et exceptionnelle apparition chez les adultes. À côté de cette apparition constante de la trichophytie superficielle du cuir chevelu chez les adultes dans la région où il y avait des trichophyties à une manière endémique, on pouvait constater également une distribution constante au point de vue du sexe des malades. Jusqu'à la puberté on n'avait pas vu une différence en ce qui concerne le pourcentage des malades au point de vue du sexe, mais après la puberté cette différence était constante.

Dans la groupe de la population de l'âge de 16 à 20 ans les femmes étaient le plus souvent infectées (71%), mais dans la groupe plus âgée de 20 ans on avait trouvé uniquement des femmes infectées (99%). On avait rencontré partout ce phénomène, où on avait mené la campagne, et on est d'avis qu'il aurait pu jouer dans la pathogenèse une rôle importante.

Quant à la propagation de la trichophytie superficielle du cuir chevelu dans le cadre d'une famille, on pouvait constater qu'il y avait 58,9% des familles infectées avec un seul membre malade. En 24,5% on trouvait 2 membres malades, en 10,3% 3 membres malades, en 4,7% 4 membres malades et en 1,6% il y avait 5 ou plus des membres malades.

En faisant l'analyse du rapport des membres malades dans le cadre de famille, on avait constaté qu'il y avait seulement d'enfants comme les malades en 69,3% de familles infectées, en 16,4% dans le même temps à côté d'enfants les mères étaient aussi malades, tandis que en 13,8% de familles infectées on avait trouvé seulement les mères malades et en 0,5% seulement des pères.

Ce pourcentage relativement assez haut de familles infectées dans les quelles on voit seulement la mère malade suggère que l'infection chez les adultes tire son origine par la règle de l'enfance. À part ça, ce fait nous montre que dans les familles dans lesquelles on voit à côté de la mère les

enfants malades, on peut bien considerer la mère comme une source primaire de l'infection, mais pas les enfants.

Les symptomes de la trichophytie superficielle du cuir chevelu chez les adultes, autant cliniques que subjectifs, sont en regle moins exprimés que chez les enfants jusqu'à la puberté. Pour cela l'infection restait très souvent inapparente, et les resultats d'un interrogatoire sont negatifs.

On ne pouvait pas voir une difference quant à l'aspect macroscopique et microscopique du poil provenant d'enfants avec les manifestations fortes de la maladie ou bien d'adultes avec les manifestations faibles. Egalement on ne pouvait pas voir la difference en culture sur le milieu de Sabouraud, ca veut dire en aspect morphologique, entre les cultures d'enfants ou bien d'adultes. Dans l'experience avec l'inoculation cutanée du materiel infectif sur les cobayes on ne pouvait non plus remarquer la difference en culture (soit *Trichophyton violaceum* ou *Trichophyton gypsum*) provenant d'enfants ou bien d'adultes.

Ces recherches nous montrent qu'il ne s'agit pas chez la trichophytie superficielle du cuir chevelu d'une virulence variable des especes de trichophytons pathogenes, ou bien d'une espece specifique qui aurait pu être surtout pathogene pour les adultes, mais qu'il s'agit d'une resistance locale insuffisamment developpée envers l'infection.

Quant aux especes des trichophytons pathogenes de nos materiels du cuir chevelu d'adultes, le plus souvent on avait rencontré le *Trichophyton violaceum* (91,7%), le reste de 8,3% était présenté le plus souvent par le *Trichophyton gypsum*. Les memes especes des trichophytons pathogenes on avait isolé chez les malades avant l'arrivée de la puberté. Sur ce fait on pouvait conclure que la trichophytie superficielle du cuir chevelu chez les adultes était la meme qu'on la trouve chez les enfants dans la meme region.

On ne pouvait pas trouver une limite en age jusqu'à laquelle la trichophytie superficielle du cuir chevelu chez les adultes pouvait apparaître. La plus vieille femme chez laquelle nous avons trouvé la trichophytie, avait 84 ans.

La cause qui influence, que la maladie apparait chez les adultes, n'est pas encore connue. Il s'agit probablement d'une manque de resistance locale envers l'infection grace aux dysfonctions d'hormones androgenes, soit directement ou bien indirectement manifestées. Nos experiences sur ce point sont au courant, et on va les publier plus tard*

E. I. GRIN

OBERFLÄCHLICHE TRICHOPHYTIE DER BEHAARTEN KOPFHAUT BEI ERWACHSENEN.

ZUSAMMENFASSUNG

Die oberflächliche Trichophytie der behaarten Kopfhaut bei Erwachsenen wird in der Literatur als eine seltene Erscheinung beschrieben. Die bisherigen Beobachtungen beziehen sich hauptsächlich auf sporadische Fälle und Sammelreferate publizierter einzelner Fälle.

Unsere Untersuchungen wurden im Gebiet von Nordost Bosnien wo die Pilzkrankungen der behaarten Kopfhaut endemisch vorkommen, durchgeführt. Insgesamt wurden bis jetzt 117.350 Einwohner untersucht und darunter 3.026 Kranke mit Trichophytie der behaarten Kopfhaut vorgefunden. Die Diagnose wurde auf Grund der klinischen Veränderungen, welche regelmäßig durch mikroskopischen Befund (im nativen Präparat mit 20% Kalilauge) ergänzt wurde, gestellt und meistens auch durch kulturellen Nachweis am Sabouraud-Nährboden (Maltose-agar), bestätigt.

Mit diesen systematischen Untersuchungen konnte festgestellt werden dass in der Bevölkerung, wo Kinder an Trichophytie der behaarten Kopfhaut

* Les résultats préliminaires dans les cas respectifs, ont montrés jusqu'au maintenant une claire réduction d'hormones androgenes dans l'urine des femmes malades après la puberté, en comparaison des valeurs normales.

erkrankt sind, konstant analoge Erkrankungen auch bei Erwachsenen vorkommen.

Es werden Resultate aus einem der systematisch untersuchten Bezirke angegeben, wo in der Bevölkerungsgruppe von 16—20 Jahren 34,8 pro mille mit der Trichophytie des Kapillitiums behaftet waren, und in der Bevölkerungsgruppe über 20 Jahren 16,6 pro mille. In einigen kleineren Gebieten betrug der Prozentsatz der Erkrankten über 16 Jahre sogar 36% aller erkrankten Fälle (Koraj).

Analoge Verhältnisse wurden auch in anderen systematisch untersuchten Gebieten festgestellt und gewisse Fluktuationen der Morbidität, welche beobachtet wurden, konnten vom Dauer der Epidemie, der Intensität der Exposition und dem Umfang des Reservoirs an Parasiten, abhängig gemacht werden.

Auf grund unserer Resultate erscheint es klar, dass die oberflächliche Trichophytie der behaarten Kopfhaut bei Erwachsenen ein sehr bedeutsames klinisches und epidemiologisches Vorkommen darstellt, worüber man nicht im klassischen Sinn als von einer Ausnahme und seltener Erscheinung sprechen kann.

Neben der Regelmässigkeit der oberflächlichen Trichophytie des Kapillitiums bei Erwachsenen in endemisch verseuchtem Gebiete, konnten wir auch eine konstante Verteilung bezüglich des Geschlechtes der Erkrankten nach der Pubertät feststellen. Bis zur Pubertät eine Gesetzmässigkeit in bezug auf die Geschchtsverteilung der Erkrankten konnte nicht festgestellt werden, aber nach der Pubertät war dies stets der Fall.

In der Gruppe von 16—20 Jahren waren unter den Kranken vorwiegend Frauen (71%) befallen, und nach dem 20. Lebensjahr fasst ausschliesslich Frauen (99%). Diese Regelmässigkeit, die für die Pathogenese der Trichophytie des Kapillitiums sehr bedeutsam erscheint, trat in Erscheinung im ganzen endemisch verseuchtem Gebiete.

In bezug auf die Verbreitung der oberflächlichen Trichophytie des Kapillitiums in der erkrankten Familie, konnte man feststellen, dass in 58,9% nur ein Mitglied, in 24,5% zwei, in 10,3% drei, in 4,7% vier und in 1,6% fünf oder mehr Mitglieder infiziert waren.

Wenn wir die verwandtschaftlichen Beziehungen der Erkrankten innerhalb der Familie analysieren, so konnten wir feststellen, dass in 69,3% der infizierten Familien nur die Kinder krank waren. In 16,4% waren gleichzeitig Kinder und die Mutter krank, in 13,8% nur die Mutter, und in 0,5% nur der Vater.

Der relativ hohe Prozentsatz der infizierten Familien, wo nur die Mutter erkrankt war, spricht für die Voraussetzung, dass die Infektion, die wir bei Erwachsenen vorfinden, meistens in der Kindheit entstanden ist. Ausserdem, weist uns diese Tatsache darauf hin, dass man in den Familien, wo neben der Mutter auch die Kinder erkrankt sind, die Mutter und nicht die Kinder als primäre Quelle der Infektion zu betrachten sei.

Die klinischen und subjektiven Erscheinungen der oberflächlichen Trichophytie des Kapillitiums bei Erwachsenen sind in der Regel viel weniger ausgebildet als bei Kindern bis zur Pubertät. Deshalb bleibt auch die Erkrankung vielmals unbemerkt und sehr oft ohne anamnestischen Angaben.

Wir konnten keinen Unterschied weder im Aussehen des infizierten Haares noch im mikroskopischen Bild, wonach man schliessen könnte, ob es sich um ein Kind mit sehr ausgeprägten Veränderungen oder um einen Erwachsenen mit geringen Manifestationen handelt, feststellen. Gleichfalls konnte man keinen Unterschied im morphologischen Aussehen zwischen der Kultur der gleichen Species am Sabouraud-Nährboden vorfinden, stammte sie von einem Kind oder von einem Erwachsenen. Dasselbe gilt für die mikroskopische Morphologie der Kultur. Im Experiment am Meerschweinchen bei kutaner Innokulation konnte ebenfalls kein Unterschied festgestellt werden, stammte die Kultur von einem Kinde oder einem Erwachsenen (Trich. violaceum, Trich. gypseum).

Die Untersuchungen beweisen dass es sich bei der Trichophytie des Kapillitiums Erwachsener nicht um eine veränderte Virulenz der pathogenen Pilze, oder um eine spezyfische Art der Trichophytie die besonders für Er-

wachsene pathogen wäre, handelt, sondern um eine ungenügend entwickelte lokale Resistenz der behaarten Kopfhaut gegenüber der Infektion.

In unserem Material konnten wir bei infizierten Erwachsenen in überwiegender Zahl der Fälle *Trichophyton violaceum* feststellen — 91,7%, der Rest bezug sich vorwiegend auf *Trichophyton gypseum*. Die gleichen Gattungen der *Trichophytie* wurden meistens auch bei Kindern isoliert, so dass man daraus folgern kann, dass die gleichen Gattungen der Pilze, welche bei Erwachsenen vorkommen, entsprechen den bei den Kindern in demselben endemisch verseuchten Gebiet.

Wir konnten eine Altersgränze bis zur welchen die *Trichophytie* des *Kapillitiums* bei Erwachsenen vorkommt, nicht feststellen. Die älteste erkrankte Frau war im Alter von 84 Jahren.

Der Grund, warum die Erkrankung in gewisser Anzahl der Fälle auch bei Erwachsenen vorkommt, ist nicht vollkommen geklärt. Wahrscheinlich handelt es sich um einen Mangel an lokaler Resistenz des *Kapillitiums* gegenüber der Infektion, entstanden durch gestörte Funktion der androgenen Hormone, die sich auf direktem oder indirektem Wege auswirkt. Unsere Untersuchungen in dieser Hinsicht sind noch im Gange und werden nachträglich veröffentlicht werden.*

L I T E R A T U R A

1. Miescher, G.: *Jadassohn Hdb. d. Haut u. Geschlechtskr.* 1928, Bd. XI — 411
2. Fox, H. a. Fowlkes, R. W.: *Arch. Dermat. a. Syphil.* 1925, 11 — 466
3. Maschkilleisson, L. N.: *Dermatol. Wchschr.*, 1936, 102 — 765
4. Pipkin, J. L.: *Arch. Dermatol. a. Syphil.*, 1952, 66 — 9
5. Bloch, B.: *Jadassohn Hdb. d. Haut u. Geschlechtskr.*, 1928, Bd. XI. — 300
6. Cit. po Miescheru — *Jadassohn Hdb. Bd. XI — 1928, — 411*
7. Kligman, A. M.: *The Jour. of Investig. Dermat.*, 1952, 18 — 231
8. Milošević, S.: *Glas. Centr. hig. zav.*, 1938, XXI — 277
9. Arandelović, A.: *Higijena*, 1950, 1—2 — 21
10. Čajkovac, Š.: *Higijena*, 1950, 4 — 311
11. Bril, M.: *Med. pregl.* 1950, 6 — 1
12. Langeron M., a. Vanbreuseghem: *Precis de Mycologie*, 1952, Paris
13. Rothman, S., Smiljanič, A. M., Shapiro, A. L. a. Weitkamp: *The Jour. of investig. Dermatol.*, 1947, 8 — 81

(Centralni kožno-venerični dispanzer u Sarajevu)

* Die vorläufigen Untersuchungen haben klar ergeben dass bei erkrankten Frauen nach der Pubertät die androgenen Hormone im Urin stark reduziert sind im Vergleich zu normalen Werten.