

NAUČNO DRUŠTVO NR BOSNE I HERCEGOVINE

RADOVI

KNJIGA IV

ODJELJENJE MEDICINSKIH NAUKA

Knjiga II



SARAJEVO
1956

UTICAJ OPŠTIH, EKSTRATERAPEUTSKIH FAKTORA NA PROGNOZU TUBERKULOZNIH MENINGITISA LEČENIH TUBERKULOSTATIČKIM SREDSTVIMA

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

Do pre kratkog vremena, samo pre 8 godina, pitanje prognoze tuberkuloznog meningitisa (t. m.) bilo je potpuno bespredmetno: svaka publikacija u kojoj se tretiralo ovo pitanje završavala se konstatacijom o stoprocentno letalnoj prognozi.

Pronalazak streptomicina iz osnova menja kliničku sliku, pa prema tome i prognozu tuberkuloznog meningitisa. U međuvremenu, međutim, pokazalo se, u toku mnogobrojnih iskustava, da prognoza t. m. ne zavisi samo od terapijske tehnike, već da u tome odlučuje čitav kompleks faktora, i to:

- 1) doba starosti deteta,
- 2) vreme terapijske intervencije,
- 3) stanje bolesnika, specijalno njegovog sensorijuma,
- 4) simultanost meningitisa sa milijarnom tuberkulozom,
- 5) inicijalne promene u cerebrospinalnom likvoru,
- 6) masivnost tuberkulozne infekcije,
- 7) stanje alergije na tuberkulin,
- 8) antecedencija infektivnih oboljenja koja prouzrokuju anergiju.

Pitanje prognoze t. m., prema tome, može se pravilno posmatrati samo onda ako se, pored osnovnog terapijskog faktora, uzmu u obzir i napred navedeni ekstraterapijski faktori. Pošto razni autori pripisuju različitu vrednost navedenim faktorima, od interesa je da se vidi kako izgleda njihova prognostička vrednost na osnovu izučavanja našeg materijala.

U ovoj studiji iznećemo samo rezultate uticaja ekstraterapijskih faktora na prognozu tuberkuloznog meningitisa, a na osnovu nalaza konstatovanih prilikom prvih pregleda bolesnika, dakle, pre početka terapije; u drugoj idućoj studiji analiziraćemo uticaj terapijskih faktora, tj. uticaj lečenja tuberkulostatičkim sredstvima (tehnika davanja, doziranje i kombinovanje pojedinih antibiotika).

Ovaj rad predstavlja našu prvu analizu tuberkuloznih meningitisa, pošto smo namerno odustali od preranog objavljivanja rezultata koje smo postigli. To je učinjeno iz razloga što se rezultati lečenja takve bolesti kao što je tuberkulozni meningitis — koja je



ranije imala stoprocentno smrtno završetak, a sada postala više ili manje izlečiva — utoliko pravilnije mogu procenjivati ukoliko protokne više vremena od početka lečenja.

Kao osnovicu za ovaj rad služio nam je materijal Dečije univerzitetske klinike u Sarajevu: od 162 slučaja tuberkuloznog meningitisa, lečenih u vremenu od 1-IV-1948 do 31-VII-1953 god.; dakle, u toku od 5 godina i 2 meseca.

Da bismo imali tačan pregled stanja bolesnika, izvršili smo anketu kod roditelja one dece koja su napustila kliniku, tražeći od njih da nam se dete ponovo donese na pregled ili da nam se odgovori je li još živo, i u kakvom je fizičkom i psihičkom stanju.

Po završenoj anketi 1 novembra 1953 godine ustanoviti smo ovo stanje:

1) za 14 dece ili 7.9% (od ukupno lečenih 176) nismo dobili podatke ni da su još živa ni da su umrla, jer je upitnik vraćen sa naznačenjem da je adresa nepoznata. Ove bolesnike, prema tome, nećemo dalje uzimati u obzir, pošto ne znamo gde ih možemo svrstati u preživele ili u umrle.

2) za 162 bolesnika (ili 92.1%), saznali smo definitivan ishod bolesti, zato ćemo u daljoj analizi uzimati u obzir samo one bolesnike o kojima imamo sigurne podatke.

3) Od 162 bolesnika za čiji ishod bolesti smo doznali umrlo je 96, a to je 59.2%. Ovaj procenat letaliteta mogao bi biti znatno niži, da smo iz svog obračunavanja izuzeli moribundne i komatozne bolesnike, što čine poneki autori, kao i one koji su primili neznatne količine streptomicina i koje su roditelji odneli kući na svoju odgovornost.

I Doba starosti kao prognostički faktor

Doba starosti ima primordijalnu ulogu kako u genezi tako i u uspehu lečenja tuberkuloznog meningitisa. S jedne strane, t. m. je, relativno uzevši, utoliko češće oboljenje ukoliko je dete mlađe, a s druge, težina oboljenja se povećava sa smanjivanjem doba starosti, tako da u dojenčeta dostigne svoj najveći stepen.

U našem materijalu deca do tri godine starosti sačinjavaju glavni kontingent tuberkuloznih meningitisa. Od ukupno 162 bolesnika 97 ili 59.9% su deca ispod tri godine a među njima 10.2% su dojenčad, a 48.9% deca u drugoj i trećoj godini života. Ostatak od 65 dece su iznad tri godine starosti, i to 37 (23%) između 4 i 6 godina, a 28 (17.1%) od 7 do 14 godina.

Nasuprot navedenim činjenicama, kontingent dece u prve tri godine života iznosi na primer u streptomicinskim centrima Belgije samo 38% svih lečenih tuberkul. meningitisa. (Nameche). Ovaj faktat najbolje ukazuje na ogroman broj bolesnika najranijeg doba starosti, u materijalu naše klinike, tj. u onom vremenu kada je tuberkulozni meningitis najmanje izlečiv.

Među bolesnicima klinike za infektivne bolesti u Beogradu računajući zajedno decu i odrasle, deca do tri godine čine 22% svih lečenih tuberkuloznih meningitisa (Todorović).

U svim centrima za lečenje tuberkul. meningitisa, bilo u inostranstvu, bilo u zemlji, rezultati lečenja su sasvim drukčiji kod dojenčeta i malog deteta nego kasnije. Ovu činjenicu pokazuje i naš materijal.

Od ukupno 14 lečenih bolesnika u prvoj godini života, umrlo je 12 ili 85,7%, a od ukupno 73 lečena bolesnika u drugoj i trećoj god. života umrlo je 50 ili 68,5%. Naprotiv, od ukupno 72 lečena bolesnika između 4—14 godina umrlo je 34 ili 47,2%, što znači gotovo dvaput manje nego u dobu dojenčeta.

Ima nekoliko pretpostavki kojima se pokušava da objasni ovako težak tok tuberkul. meningitisa u prvim godinama života. Misli se da se u to vreme tuberkulozni meningitis teže dijagnostičira (usled čega bolesnici dolaze kasno na lečenje) ili, da je uzrok u masivnoj infekciji koja se tada javlja (koja je većinom intrafamilijarna i trajna) ili, najzad, da na lošu prognozu utiče nesavršenost mladog organizma dojenčeta u stvaranju imuniteta.

Vreme terapijske intervencije kao prognostički faktor

Prognoza tuberkuloznog meningitisa umnogome zavisi od proširenosti meningealnih lezija u momentu kad počinje lečenje a ova proširenost, uglavnom, zavisi od vremena koje protekne između početka bolesti i početka lečenja.

Svi autori naglašavaju važnost faktora „zastarelosti oboljenja“. Po mišljenju Debréa, koji je izučavao materijal u Hospital des Enfants malades u Parizu, dve trećine bolesnika od tuberkuloznog meningitisa prežive ako lečenje otpočne u toku prve nedelje oboljenja; dok, naprotiv, dve trećine letalno završe, ako lečenje počne posle treće nedelje računajući od početka bolesti.

Prema podacima Namechea iz Belgije, procenat preživelih je 57,8% ako je bolesnik od tuberkuloznog meningitisa upućen na lečenje najdalje 10 dana od početka bolesti. Naprotiv, procenat preživelih je znatno niži, samo 26,6%, u slučajevima koji su upućeni na lečenje 10 i više dana poslije početka bolesti.

Slične podatke imamo i od Lorbera, koji navodi letalitet od 88,2% i to onih bolesnika koji su podvrgnuti lečenju posle dve nedelje od početka bolesti. Kod jedne druge grupe bolesnika, gde je lečenje počelo u toku prve i druge nedelje bolesti, letalitet je bio znatno niži, 47,8%.

Naš materijal takođe jasno pokazuje uzajamnu vezu između blagovremenosti upućivanja tuberkuloznog meningitisa na lečenje i ishoda terapije.

Od 66 bolesnika između 0—14 godina koji su podvrgnuti lečenju u prvoj nedelji oboljenja umrlo je 33,5% što pokazuje bolji rezultat od prosečnog letaliteta naših bolesnika.

Ukoliko protekne više vremena između pojave oboljenja i početka lečenja prognoza se pogoršava u neverovatno brzim srazmerama. Tako, od 52 bolesnika koja su upućena na lečenje u kliniku u drugoj nedelji oboljenja, umrlo je 65,3%, što znači da se smrtnost

kod ovih bolesnika, u upoređenju sa prvom grupom, povećala za 100%.

Još je gora prognoza kad lečenje tuberkuloznog meningitisa počne u toku treće nedelje od oboljenja. Letalitet u ovoj kategoriji bolesnika bio je 88,8%, što daleko premaša procenat prosečne smrtnosti naših bolesnika.

Među našim bolesnicima ima i takvih koji su primljeni u četvrtoj nedelji oboljenja, tj. u vreme kad su već ad exitum i gde nikakvo lečenje ne može imati efekta. Takvih bolesnika bilo je 8; kod njih je letalitet bio 100%, kao što se to moglo i očekivati. Prijem u kliniku tuberkuloznih meningitisa u četvrtoj nedelji oboljenja nije bio uslovljen nikakvim terapijskim razlozima, već jedino činjenicom da nismo mogli vraćati kući takve bolesnike koji bi umrli na putu.

Zakašnjenje u terapijskoj intervenciji naročito ima katastrofalnih posledica kad se radi o dojenčetu. U prvoj godini života, kao što smo videli, svaki tuberkulozni meningitis ima vrlo tešku prognozu. Letalitet je veliki i kad se dojenče uputi na lečenje u prvoj nedelji oboljenja: 50% kod dojenčeta prema 33,3% u svim dobima starosti ukupno.

Kod dojenčadi, čije je lečenje počelo u toku druge nedelje bolesti, letalitet je iznosio 83,3%, dok je smrtnost, kao što je napred pokazano, bila 65,3% u ostalim slučajevima, uzevši sva doba starosti ukupno.

U dobu dojenčeta izgledi na izlečenje se katastrofalno pogoršavaju kad se sa terapijom počne u trećoj nedelji oboljenja. To pokazuje i naš materijal iz koga se vidi stoprocentni letalitet dojenčadi čije je lečenje započeto u trećoj nedelji oboljenja. Ovo predstavlja znatnu razliku prema letalitetu od 88,8% ukupno uzevši svu decu čije je lečenje takođe počelo u trećoj nedelji bolesti.

Sve gore navedene činjenice ukazuju na ogromnu važnost rane dijagnoze tuberkuloznog meningitisa. Međutim, rana dijagnoza nije nimalo jednostavan problem jer se ne radi samo o kliničkoj već i o laboratorijskoj dijagnozi. Koliko je rana dijagnoza tuberkuloznog meningitisa komplikovana, naročito za praktičnog lekara, najbolje pokazuju podaci *Namechea*, prema kojima su samo 50,3% t. m. blagovremeno upućivali na lečenje u streptomocinske centre u Belgiji, zemlji visokog higijenskog standarda, sa gustom saobraćajnom mrežom i dovoljnim brojem lekara i sanitetskih ustanova. Pitanjem rane dijagnoze t. m. bavi se i *Weingärtner* koji konstatuje, na osnovu 300 slučajeva, da je sa dijagnozom bilo zakašnjeno u 127 slučajeva, ili 42,3%. I u našoj zemlji problem rane dijagnoze tuberkuloznog meningitisa bio je više puta postavljan kao nešto što je vrlo aktuelno i od najveće važnosti.

Prognostički značaj stanja bolesnika pre početka terapije

Stanje u kojem se nalazi bolesnik pre početka lečenja ima veliki prognostički značaj za sva oboljenja. Međutim, za bolesnika, obolelog od tuberkuloznog meningitisa inicijalno stanje ima ogroman, takoreći, sudbonosni značaj.

Od samih početaka rada na lečenju t. m. naročito je konstatovano da od stanja svesti umnogome zavisi povoljan ili nepovoljan ishod bolesti. Zato se tuberkulozni meningitisi svrstavaju u dve različite grupe sa sasvim različitom prognozom. U prvu grupu spadaju oni bolesnici koji su primljeni sa normalnim senzorijumom, a u drugu takvi čiji je senzorijum pomućen u većem ili manjem stepenu: somnolencija, torpor, stupor, koma.

Svi autori naglašavaju ozbiljnost prognoze kod obolele dece dovedene u somnolentnom ili komatoznom stanju. Tako, *Ružička* navodi smrtnost dece u 57% slučajeva koja su dovedena u besvesnom stanju, dok je prosečna smrtnost njegovih bolesnika samo 38%. Slične podatke imamo i kod drugih autora (*Lorber, Bernard*).

Među našim bolesnicima veliki je broj dece koja su primljena u polusvesnom ili besvesnom stanju, što ukazuje na činjenicu da se veoma kasno upućuju bolesnici u našu kliniku. Od 162 bolesnika, primljeno je u polusvesnom ili besvesnom stanju (somnolencija, torpor, stupor, koma) 57 ili 35,1%. Interesantno je zabeležiti da je u materijalu *Bernardovom* od 150 slučajeva, bilo samo 18% bolesnika sa poremećajem senzorijuma.

Upoređenje smrtnosti naših bolesnika koji su imali poremećaj senzorijuma sa onima koji su imali normalan senzorijum pokazuje ogromnu ugroženost prve grupe. Od 57 bolesnika sa somnolencijom, torporom, stuporom i komom umrlo je 50 ili 87,7%. Od drugih 105 bolesnika koji nisu imali nikakve poremećaje senzorijuma, umrlo je 46 ili 43,8%.

Prognostički značaj simultanog oboljenja od tuberkuloznog meningitisa i milijarne tuberkuloze

Prognoza t. m. uvek se pogoršava kad se istovremeno utvrde znaci milijarne diseminacije, bez obzira na doba starosti. Ovu asocijaciju t. m. i milijarne tuberkuloze najčešće sretamo u prve tri godine života. Ovo potvrđuje i naš materijal u kome tri četvrtine bolesnika (75%), kod kojih je utvrđena asocijacija t. m. sa milijarnom tuberkulozom, spadaju u prve tri godine života, dok samo jedna četvrtina spada na kasnija doba detinjstva.

Među našim bolesnicima od t. m. bilo ih je 23 kod kojih su otkriveni znaci i milijarne diseminacije, što predstavlja 37% od svih slučajeva tuberkul. meningitisa.

Od ova 23 slučaja 17 ili 73,9%, završilo se letalno, dok je samo 6 bolesnika preživelo, tj. 26,1%. Od drugih 139 bolesnika kod kojih se nisu zapažali znakovi milijarne diseminacije, umrlo je 73, ili 52,3%, dok je preživelo 66, ili 47,1%.

Sve napred izloženo pokazuje veliki prognostički značaj udruživanja t. m. i milij. tuberkuloze.

Slično iskustvo vidimo i kod *Debrea*, koji je konstatovao kod svojih bolesnika, gde su bili udruženi t. m. i milijarna tuberkuloza 61% smrtnosti, dok je opšta smrtnost njegovih bolesnika iznosila 45%. Interesantno je napomenuti da *Nameche* nije konstatovao tako

jak letalan utacaj milijarne tuberkuloze kao što je konstatovao Debré i kao što pokazuje naš materijal. U materijalu Namechea smrtnost je bila 61,4% kad je t. m. bio udružen sa milijarnom tuberkulozom, a 55,7% u slučajevima samog meningitisa, što predstavlja minimalnu razliku u letalitetu jedne i druge grupe.

Inicijalne promene u cerebrospinalnom likvoru kao prognostički faktor

Prognostička vrednost prvih nalaza u cerebrospinalnom likvoru bila je dosada izučavana od mnogih autora (*Cathala, Herve, Debré, Ružička, Tasovac*), a ovo je pitanje izučavano i u Dečjoj klinici u Sarajevu (*Stojkov*).

Cathala zaključuje da su prognostički elementi koje daje prva lumbalna punkcija često nedovoljni, teški za tumačenje i bez sigurne vrednosti. Ipak isti autor smatra da likvor u kome preovlađuju polinuklearni elementi imaju oni bolesnici kod kojih postoji simultano oboljenje od t. m. i milijarne tuberkuloze. Kod ovih bolesnika, kao što smo videli iz ranijih izlaganja, t. m. ima ozbiljniju prognozu nego kod bolesnika gde se bolest razvija bez pojava milijarne diseminacije.

I pored neslaganja u mišljenju u pogledu na prognostičku vrednost citološkog nalaza u likvoru prilikom prve lumbalne punkcije, ipak se mnogi autori slažu u tome da se broj polinuklearnih elemenata — koji se stalno nalaze u likvoru t. m. — povećava ukoliko patološki proces više evoluirao, a naročito ako je udružen sa milijarnom tuberkulozom.

Gornje navode potvrđuju i naša ispitivanja koja su pokazala letalitet od 61,4% kod bolesnika koji su prilikom pregleda likvora imali preko 10% polinuklearnih elemenata: nasuprotno tome letalitet je bio samo 40% kod bolesnika sa polinukleozom ispod 10%.

Ni u pogledu prognostičke vrednosti inicijalne hiperalbuminoze cerebrospinalnog likvora ne vlada saglasnost. Dok naprimer *Debré* pridaje veliku važnost hiperalbuminozi likvora, dotle *Cathala* i *Hervé* nisu tako ubeđeni, mada i oni smatraju da znatno povećanje belančevine u likvoru od samog početka bolesti ima nepovoljan prognostički značaj.

Analizirajući svoje slučajeve mi smo utvrdili da je letalitet bolesnika bio 41,1% kod kojih je inicijalna hiperalbuminorahija bila umerena (od 25 mg% do 50 mg%); s druge strane, letalitet je bio 77,1% u onim slučajevima t. m. kod kojih se u samom početku bila konstatovana visoka hiperalbuminorahija (preko 50 mg% pa do 1,0 gr% ili još više).

U pogledu prognostičke vrednosti inicijalne glikorahije mišljenja su takođe podeljena. *Hervé*, naprimer, nalazi isti procenat hipoglikorahije kod bolesnika koji su umrli od t. m. (61%), kao i kod onih koji su bili izlečeni (62%). Na osnovu toga *Hervé* misli da se ne može izvući određen prognostički zaključak iz početnih vrednosti glikorahije. Slično gledište ima i *Nameche*.

Nasuprot navedenim gledištima, *Debré* pridaje inicijalnoj hipoglikorahiji vrlo veliku prognostičku vrednost. Ovaj je autor utvrdio da je letalitet njegovih bolesnika bio 65%, ako je inicijalna glikorahiji bila ispod 20 mg%, a samo 24% kad je nivo glikorahije prelazio 45 mg%.

I u našem materijalu nalazimo razlike u letalitetu dece sa smanjenim šećerom u likvoru (ispod 40 mg%) i dece kod koje je šećer bio u približno normalnim granicama. Letalitet je, naime, bio 62,1% kod dece prve kategorije, a 50% u drugoj kategoriji.

Što se tiče inicijalnih promena u sadržaju hlora u likvoru, ni u ovom pitanju nema potpune saglasnosti. Prema našim ispitivanjima — koja nisu obuhvatila sve bolesnike — ne postoje razlike u letalitetu dece sa smanjenim hlorom u likvoru i one sa normalnim vrednostima hlora. (50% u prvoj grupi, 48% u drugoj grupi).

Prognostički značaj masivnosti tuberkulozne infekcije

Pronalazak izvora tuberkulozne infekcije, što ima ogroman značaj za suzbijanje tuberkuloze, nije jednostavan u našim prilikama. Uzrok teškoćama delimično leži u tome što se pojam tuberkuloze često identifikuje sa pojmom teške ftize, a pri tom se malo misli na potencijalnu infekcioznost lakših procesa; pored toga, naši se ljudi još ustručavaju da govore o svom tuberkuloznom oboljenju, čemu su uzrok mnoge predrasude u pogledu tuberkuloze. U navedenim činjenicama treba tražiti glavne uzroke da se izvor infekcije bacilom tuberkuloze kod nas otkriva u relativno vrlo ograničenom broju slučajeva.

Prema jednoj našoj ranijoj publikaciji iz Dečje klinike u Beogradu mogli smo ustanoviti izvor infekcije u 47,9% tuberkulozne dojenčadi, dok je kod 52,1% bio nepoznat. Kod bolesnika sa poznatim izvorom infekcije tuberkuloza je bila intrafamilijarna u 91,3% slučajeva, i to uglavnom dobijena od bolesne majke ili oca. Iz bolesničkog materijala Dečje klinike u Sarajevu, koji se odnosi na svu tuberkuloznu decu u prve tri godine života, izvor infekcije je mogao biti utvrđen samo kod 19,5% dok je kod ostalih 80,5% bio nepoznat. U onim slučajevima gde se zna izvor infekcije, slično podacima iz Dečje klinike u Beogradu — ovaj je intrafamilijarni u 95% slučajeva.

Martisching nalazi, prilikom izučavanja 192 slučajeva tuberkulozne dojenčadi, intrafamilijarnu infekciju u 86,5% a ekstrasfamilijarnu samo u 13,5% slučajeva. Ovaj autor takođe naglašava veliku važnost intrafamilijarne infekcije, što se takođe vidi i u našem materijalu.

Kod naša 162 bolesnika mogli smo pronaći izvor infekcije samo u 32,7% slučajeva dok je u 67,2% slučajeva ostao nepoznat. Među bolesnicima kod kojih smo otkrili izvor infekcije bilo ih je 67,2% inficirano u porodici, dok je 32,8% inficirano van porodice.

Do vrlo interesantnih podataka došli smo kad smo ispitali letalitet u napred pomenute dve kategorije dece, dece koja su infi-

cirana u porodičnoj sredini i dece koja su inficirana izvan porodice. Naime, od ukupno 29 umrle dece 20 ili 68,1% spada u grupu intrafamilijarno inficiranih, dok samo 9 ili 31% spada u grupu ektrafamilijarno inficiranih.

Naši podaci, kao što se vidi, očito pokazuju veliku ugroženost, a prema tome i mnogo veći letalitet onih bolesnika koji su intrafamilijarno bili inficirani nego onih koji su inficirani van porodičnog kruga. Izgleda nam da se u slučajevima kad se radi o intrafamilijarnoj infekciji ne može govoriti o većoj virulenciji Kochovog bacila, nego jedino o većoj (produžnoj ili stalnoj) izloženosti uticaju infekcije — dakle o masivnosti infekcije.

Napred navedene nalaze uporedili smo sa onima koje je nedavno izneo Debré u svojoj najnovijoj analizi iz 1953 g. Pomenuti autor je upoređivao letalitet bolesnika oboljelih od tuberkuloznog meningitisa ispitujući da li je infekcija bila masivna (intrafamilijarna) ili epizodična (ekstrafamilijarna). Autor smatra da je infekcija masivna kad se može lako otkriti i kad za nju znaju roditelji, dok je ona epizodična, dakle nemasivna, kad se izvor infekcije ne može pronaći i kad za nju roditelji ne znaju.

Debré konstatuje smrtnost u 49% slučajeva gde je izvor infekcije bio poznat, dakle masivan, a samo 32% gde izvor infekcije nije pronađen što znači da je bio nemasivan, epizodičan.

Mada se donekle radi o raznim kriterijama u Debreovoj i našoj analizi, rezultati nam se ipak podudaraju u konstataciji da je dete veoma ugroženo od intrafamilijarne tuberkulozne infekcije.

Stanje alergije na tuberkulin kao prognostički faktor

Po teoriji Pirquea u organizmu inficiranom bacilima tuberkuloze stvaraju se takozvani ergini, tj. produkti slični antitelima. Kada ergini dođu u dodir sa tuberkulinom stvaraju se apotoksini koji na mestu tuberkulinske probe prouzrokuju zapaljivu reakciju tkiva. Prema tome, alergija je jedno kompleksno stanje u kome istovremeno ima i preosetljivosti i izvesnog stepena imuniteta.

Međutim, ima stanja u kojim se ne može izazvati alergična reakcija tuberkulinom i pored svih drugih dokaza da se sigurno radi o tuberkulozi. Jedno od tih stanja jeste i tuberkulozni meningitis i milijarna tuberkuloza u poslednjim nedeljama oboljenja. Zato, sasvim je logično upitati se da li postojanje ili nepostojanje alergije na tuberkulin u samom početku bolesti, ima izvesnu prognostičku vrednost za dalji tok ove bolesti.

Naša ispitivanja su pokazala da smo imali 136 bolesnika (83,9%) koji su pozitivno reagovali na tuberkulin, dok je 26 (15,1%) imalo negativnu tuberkulinsku reakciju.

Procenat letaliteta u ove dve grupe naših bolesnika bio je vrlo različit: od 136 bolesnika od tuberkul. meningitisa, koji su pozitivno reagovali na tuberkulin, umrlo je 77 (56,6%); a od 26 bolesnika koji su negativno reagovali, umrlo je 19 (73%).

Naše iskustvo, na osnovu izloženih činjenica, govori da se i ispitivanje alergije na tuberkulin može iskoristiti u slučaju t. m. ne samo u dijagnostičke nego i u prognostičke svrhe. Jasno je da se u ovom slučaju u ispitivanju alergije mora ići do kraja, završavajući intrakutanom reakcijom i najmanjim razrjeđenjem tuberkulina.

Prognostički značaj antecese infekтивnih oboljenja koja izazivaju anergiju

Odnos između izvesnih infekтивnih bolesti, od kojih je dete bolovalo neposredno pred pojavljivanje tuberkuloznog oboljenja, i razvika tuberkuloznog procesa odavno je poznat; ovo naročito važi za takozvane bolesti koje anergiziraju kao što su pertusis, morbilli, a donekle i gripa.

U našem materijalu naišli smo na relativno velik broj bolesnika kod kojih je anamnestički ustanovljeno oboljenje od morbilla i pertussisa pred izbijanje tuberkuloznog meningitisa. Od 162 bolesnika 58, ili 35,8%, ili je imalo pertusis ili morbile unazad 6 meseci pre konstatovanja tuberkul. meningitisa. Od ovih 58 slučajeva, gde su infekt. bolesti koje anergiziraju prethodila tuberkul. meningitisu, umrlo je 34 ili 58,6% dok je letalitet u kontrolnoj grupi bio 59,5%.

Međutim, kad se izučavaju zasebno smrtni slučajevi gde su meningitisu prethodili morbilli, a zasebno oni kojima je prethodio pertusis, onda se vidi nešto nepovoljnija prognoza kod dece koja su ranije imala pertusis (letalitet 64,6%), nego u onim slučajevima gde su meningitisu prethodili morbilli (letalitet 56,1%). Ne smatramo da navedenim razlikama u letalitetu treba pridavati naročitu važnost, pošto se radi o malom broju posmatranih slučajeva, što može biti uzrok greškama u procenjivanju.

Naše analize, prema tome, nisu mogle pokazati u pogledu prognoze neku naročito izraženu uzročnu vezu između onih slučajeva tuberkul. meningitisa gde nailazimo u neposrednoj anamnezi na oboljenja od pertussisa i morbilla i onih gde to nije konstatovano.

DISKUSIJA

Kad se pitanje prognoze tuberkuloznih meningitisa posmatra u celini, mora se konstatovati da je primena tuberkulostatičkih sredstava — i ništa drugo — iz osnova promenila prognozu ove bolesti, koja je ranije bila stoprocentno letalna. Prema tome, terapija antibioticima prvenstveno odlučuje o prognozi oboljenja, pod pretpostavkom da je ona ispravna.

Ali kad se prognoza svakog pojedinog slučaja uzme individualno, ili pak prognoza jedne grupe sličnih slučajeva, onda ishod bolesti varira prema izvesnim faktorima koji su različiti za svaki pojedini slučaj ili za svaku pojedinu grupu sličnih slučajeva. Ovi su faktori ekstraterapeutske prirode i toliko su karakteristični da je njihov uticaj konstatovan od samih početaka antibiotičkog lečenja t. m.

Samo se tim eksaterapeutskim faktorima može objasniti da lečenje jedne grupe bolesnika od t. m. tuberkulostatičkim sred-

stvima — uvek pod pretpostavkom da je ispravno — daje relativno dobre uspehe (letalitet oko 20%), dok su kod druge grupe bolesnika uspesi vrlo mali (letalitet oko 80%). Sve što je napred izloženo pokazuje da svaki oblesnik od t. m. ima strogo individualnu prognozu.

Moglo bi se postaviti pitanje koji od opštih, ekstraterapeutskih faktora ustanovljenih prilikom prvih pregleda pre početka lečenja ima naročiti — donekle prioritetni — prognostički značaj: doba starosti, vreme terapijske intervencije, stanje senzorijskog bolesnika, simultanost t. m. sa milijarnom, promene u cerebrospinalnom likvoru, masivnost infekcije, stanje alergije, infektivne bolesti koje izazivaju anergiju.

Izučavanje našeg materijala dozvoljava zaključak da zakašnjenje u terapijskoj intervenciji predstavlja najnepovoljniji prognostički faktor. Ovo je sasvim razumljivo kad se uzme u obzir da ekstenzija tuberkuloznih lezija na centralnom nervnom sistemu prvenstveno zavisi od vremena koje protekne između početka bolesti i početka lečenja. Zakašnjenje u lečenju — koje ima nepovoljne reperkusije i u slučaju svakog drugog oboljenja — ima kod tuberkuloznog meningitisa svoju specifičnost; naime, u ovoj bolesti vrlo lako dolazi do prekida u slobodnoj cirkulaciji cerebrospinalnog likvora — blokade — koja sprečava da se tuberkulostatička sredstva prenose do mesta lezija. I frekvencija ovih blokada prvenstveno zavisi od vremena koje protekne između prvih znakova bolesti i početka terapijske intervencije.

Odmah iza zakašnjenja lečenja dolazi u pogledu prognostičkog značaja, doba starosti bolesnika. Nepovoljno dejstvo ovog faktora naročito se ispoljava na dojenčetu. Ovo je uslovljeno ne samo dijagnostičkim teškoćama i neotpornošću organizma u to doba starosti, već i činjenicom da kod dojenčeta lakše dolazi do blokade cerebrospinalnih puteva, kao i time da se tada češće javlja asocijacija tuberkul meningitisa sa milijarnom tuberkulozom.

Doba dojenčeta je takođe onaj period života u kom je kontakt između izvora infekcije i inficiranog deteta najintimniji, te je tada i prilika za masivnu kontaminaciju najveća. Ovim se delimično mogu objasniti tako česti slučajevi udruživanja t. m. sa milijarnom tuberkulozom.

Što se tiče poremećaja senzorijskog, oni se takođe češće javljaju kod mlađe dece (naročito kod dojenčadi) nego kod starije. Uostalom poremećaji senzorijskog jesu i jedan od važnih znakova blokade likvora usled već uspostavljenog arahnoiditisa, što je isto tako posledica lečenja koje nije početo u pravo vreme.

U pogledu promena u likvoru, prema našem iskustvu, najveću prognostičku vrednost treba pripisati hiperalbuminuriji a zatim hipoglikuriji i hiperpolinukleosi.

Najzad nesumnjivi prognostički značaj imaju i inicijalne promene u alergiji na tuberkulin koje su rezultanta delovanja nekoliko napred navedenih prognostičkih faktora.

Pogrešno bi bilo kad bi se zaključilo da navedeni faktori, uzeti svaki za sebe pojedinačno, mogu služiti kao definitivno merilo za

prognozu tuberkuloznog meningitisa. Ovi se faktori mogu procenjivati samo kao kompleks činilaca povezanih međusobom na taj način da oni kao što smo videli, ili proističu jedan iz drugoga ili se istovremeno kombinuju jedan sa drugim.

Najteži je slučaj, na primer, kad se kombinuje zakašnjenje u izvođenju terapijske intervencije sa mladim dobom deteta. U ovom slučaju prvi ionako vrlo nepovoljan prognostički elemenat pojačava negativan uticaj drugog elementa. Ako se, uz sve napred navedeno, kod bolesnika otkriju i klinički znaci milijarne tuberkuloze, onda se dejstvo ovog faktora još nepovoljnije prognostički odražava. Usto, kao što znamo, dojenče je najčešće masivno-intrafamilijarno inficirano. Na taj način dolazi do neke vrste kumulacije više nepovoljnih prognostičkih elemenata kod jednog te istog bolesnika.

Poznavanje ekstraterapeutskih prognostičkih faktora ima značaj iz sledećih razloga:

da se odmah, od samog početka, odredi pravo mesto lečenja, jer nije svejedno da li će se najvažniji period lečenja, početni, sprovesti u kakvom visoko kvalifikovanom centru ili u nekom slabo opremljenom bolničkom odeljenju;

da se što pre ustanovi kojim će se putem unositi tuberkulostatička sredstva, jer nije irelevantno da li će se ona unositi samo na jedan način (lumbalno) ili na drugi (lumbalno i suboccipitalno) ili eventualno na treći (lumbalno, suboccipitalno i ventrikularno);

da se takođe od početka lečenja odredi adekvatna kombinacija pojedinih antibiotika (svi istovremeno ili naizmenično) kao i njihova odgovarajuća doza;

najzad, od važnosti je i to da se roditeljima sa što je moguće većom verovatnoćom, predloži izgledi na ishod bolesti, što može imati vrlo važan psihološki efekat.

REZIME

Iako terapijska intervencija pomoću tuberkulostatičkih sredstava — streptomycinom paraaminosalicilnom kiselinom, hidrohid izonikotinskom kiselinom — predstavlja glavni faktor u prognozi tuberkuloznih meningitisa, postoje još mnogi drugi faktori koji deluju da uspeh ove terapijske intervencije bude vrlo varijabilan. Samo se na taj način može objasniti da se letalitet bolesnika od tuberk. meningitisa lečenih tuberkulostatičkim sredstvima kreće od 20% do 80% prema raznim grupama bolesnika, pod pretpostavkom da je lečenje u svim grupama bilo besprekorno.

Ti drugi, ekstraterapeutski, faktori jesu: 1) doba starosti deteta; 2) vreme terapijske intervencije; 3) stanje bolesnika, a specijalno njegovog senzitiviteta; 4) simultanost meningitisa sa milijarnom tuberkulozom; 5) inicijalne promene u cerebrospinalnom likvoru; 6) masivnost tuberkulozne infekcije; 7) stanje alergije na tuberkulin; 8) antecedensija infektivnih oboljenja koje stvaraju anergiju.

Pošto se značaj napred navedenih ekstraterapeutskih prognostičkih faktora različito procenjuje, smatrali smo za potrebno da ih

proučimo na osnovu našeg materijala t. m. uzimajući u obzir samo prve preglede, tj. pre početka lečenja tuberkulostatičnim sredstvima.

1. Doba starosti deteta. Ocenjivanje prognoze svakog t. m. zavisi od toga da li se radi o dojenčetu, malom ili školskom detetu. Ovo pokazuje i naš materijal sa letalitetom od 85,7% bolesnika u prvoj godini života, 68,5% u drugoj i trećoj godini, a samo 47,2% u vremenu između 4-te i 14-te godine života.

2. Vreme terapijske intervencije. Koliki je ogroman prognostički značaj ovog faktora najbolje pokazuju sledeći podaci: kod bolesnika primljenih na lečenje u toku prve nedelje bolesti letalitet je bio 33,3%, kod primljenih u drugoj nedelji bolesti 65,3%, kod primljenih u trećoj nedelji bolesti 88,8%, a kod primljenih u četvrtoj nedelji bolesti 100%.

Zakašnjenje terapijske intervencije naročito ima katastrofalnih posledica kad se radi o dojenčetu. Tako je kod dojenčadi, čije je lečenje počelo u prvoj nedelji bolesti, letalitet bio 50% (prema 33,3% za svu decu ukupno); kad je lečenje započeto u drugoj nedelji bolesti, letalitet je bio 83,3% (prema 65,5% za svu decu ukupno); a kad je lečenje započeto u trećoj nedelji bolesti letalitet je bio 100% (prema 88,8% za svu decu ukupno).

3. Stanje senzorijuma bolesnika. Naše iskustvo jasno je pokazalo da bolesnici koji pri prvom pregledu pokazuju znake somnolencije torpora, stupora ili su u komi imaju mnogo manje izgleda da se izleće nego oni sa normalnom svesću. Tako je letalitet naših bolesnika od t. m. bio 87,7% u slučajevima koji su primljeni na lečenje sa poremećajima senzorijuma (somnolencija, torpor, stupor, koma), dok je bio dva puta manji, 43,8%, kod onih sa normalnom svesću.

4. Simultanost meningitisa sa milijarnom tuberkulozom. Ovaj faktor utiče vrlo nepovoljno na evoluciju t. m. Kod naših bolesnika kod kojih su istovremeno utvrđeni t. m. i m. t. letalitet je iznosio 73,9% dok je smrtnost onih bolesnika kod kojih se t. m. razvijao bez vidljivih znakova milijarne tuberkuloze iznosilo 53,9%.

5. Inicijalne promene u cerebrospinalnom likvoru. Mišljenja su podeljena o značaju ovog prognostičkog faktora mada promenama u likvoru niko ne poriče značaj.

Naše iskustvo je pokazalo da je letalitet mnogo veći (77,1%) bolesnika kod kojih je prilikom prvog pregleda likvora nađeno više od 50 mg % belančevine, dok je znatno niži, 41,1% kod bolesnika sa albuminozom likvora između 25 mg % i 50 mg %.

Ispitivanja da li promene u citološkoj formuli likvora, ustanovljene prilikom prve lumbalne punkcije, mogu poslužiti u prognostičke svrhe, pokazala su da je letalitet manji (40%) onih bolesnika čiji je procenat polinuklearnih elemenata bio ispod 10%, a znatno veći (61,4%) onih sa procentom polinukleara preko 10% i više.

Što se tiče hlora, naši rezultati nisu bili toliko ubedljivi ni u dovoljnom broju da bi se na osnovu njih mogli izvući meritorni zaključci.

6. Masivnost tuberkulozne infekcije. Način infekcije (naročito kad je ona intrafamilijarna) pokazao se kao faktor koji se takođe može upotrebiti u prognostičke svrhe. U slučaju naših tuberkuloznih meningitisa letalitet dece je iznosio 68,9% kad su ona bila inficirana intrafamilijarno (gde je infekcija svakodnevna i masivna usled stalnog kontakta), dok je bio 31,1% kad je infekcija bila ekstrapamilijarna (koja je obično povremena i manje masivna).

7. Stanje alergije na tuberkulin. Nedostatak alergične reakcije na tuberkulin može se takođe iskoristiti u prognostičke svrhe. Letalitet naših bolesnika kod kojih je alergija na tuberkulin bila ugašena, iznosio je 73%, dok je kod bolesnika koji su pozitivno reagovali na tuberkulin iznosio 56,8%.

8. Antecesorija infektivnih oboljenja koja anergiziraju. Prema našem iskustvu postoji izvesna razlika u letalitetu bolesnika kod kojih nailazimo u anamnezi skoro 6 meseci pre pojave t. m. na morbile (58,6%) i onih kod kojih je pertusis prethodio oboljenju (64,6%). Ovi brojevi ne govore naročito u prilog prognostičkog značaja antecesorije infektivnih oboljenja koja anergiziraju, pošto je prosečni letalitet naših bolesnika bio približno isti (59,2%).

* * *

Navedeni faktori, uzeti svaki za sebe pojedinačno, ne mogu služiti kao definitivno merilo za prognozu tuberkuloznog meningitisa. Oni se mogu procenjivati samo kao kompleks činilaca povezanih međusobno na taj način da oni ili proističu jedan iz drugoga ili se istovremeno kombiniraju jedan sa drugim.

Činjenica da ekstraterapeutske faktori ponekad mogu odlučujući uticati na prognozu tuberkuloznog meningitisa nameće rezervisanost u procenjivanju rezultata lečenja tuberkuloznog meningitisa raznim terapeutskim sretstvima i u različitim terapeutskim ustanovama. Zato je potrebno pre definitivnih zaključaka o uspehu jedne metode lečenja u pojedinim ustanovama utvrditi ukoliko su ovi ekstraterapeutske faktori uticali na statističke rezultate lečenja u pozitivnom ili u negativnom smislu.

Milivoje SARVAN:

Effect of general, extratherapeutic Factors in Prognosis of Tuberculous Meningitis Treated with Tuberculostatic Aids

S U M M A R Y

Though the therapeutic intervention by tuberculostatic means — streptomycin, paraaminosalicylic acids, hydracid isonicotinic — is generally accepted as the chief factor in prognosis of tuberculous meningitis, yet a number of other additional factors are also involved, which are responsible for the most variable results of this therapy. It is only in this way that the heavy lethality rate can be accounted for, which — in cases of tuberculous meningitis treated tuberculostatically — ranges from 20% to 80% according to various groups of patient, on the assumption that the course of treatment was faultless in all the groups concerned.

The general, extra-therapeutic, factors are: (1) Age of child, (2) Time of therapeutic intervention, (3) Condition of patient, particularly that of his sensorium, (4) Simultaneity of meningitis with milary tuberculosis, (5) Initial changes in cerebrospinal liquor, (6) Massiveness of tuberculous infection, (7) Condition of allergy to tuberculin, (8) Antecedence of anergising infectious diseases.

The significance of the above mentioned extratherapeutic prognostic factors being variously interpreted by various authors, we have felt it necessary to study these factors on the basis of our material relative to tuberculous meningitis, taking into consideration the first examinations only, i.e. those before the start of actual treatment with tuberculostatic aids.

(1) Age of child. Estimation of prognosis in individual cases of tuberculous meningitis depends on whether we are concerned with children in the first year of the life, young children, or those of school age. This fact is clearly borne out by our material, the lethality rate being 85,7% in patients of the first year, 68, 5% of the second and third years, and only 47,2% in those between the fourth and fourteenth years of age;

(2) Time of therapeutic intervention. How great is the prognostic importance of this factor is best to be seen from the following data: in patients admitted for treatment in the course of the first week of illness, the mortality rate was 33,3%, in those admitted in the second week of illness 65,3%, in the third 88,8%, and in those of the fourth week 100%.

Delay in therapeutic intervention may have disastrous consequences particularly in cases of children in the first year of the life. Thus in this age where the treatment had begun in the first week of illness, the lethality rate was 50%, in the second week 83,3%, and in the third week 100%.

(3) Condition of the patients' sensorium. Our experience shows that patients who, at the time of their first examination, exhibit sign of somnolence, torpor, stupor, or are in coma, have far fewer chances of recovering than those with normal consciousness. Thus the lethality rate in our patients was 87,7% in cases of those who on admittance had been found to suffer from disorders of the sensorium (somnolence, torpor, stupor, coma), while the percentage was smaller by half (43,8%) in those with normal consciousness.

(4) Simultaneity of meningitis with milary tuberculosis. This factor exerts a most damaging influence upon the evolution of tuberculous meningitis. Our data show a lethality rate of 73,9% in patients with an established tuberculous meningitis contemporaneous with milary tuberculosis, whereas the rate is 53,9% in patients where the tuberculous meningitis was developing without clinical signs of milary tuberculosis.

(5) Initial changes in cerebrospinal liquor.

Our experience has shown that the lethality rate is much higher (77,1%) in patients with whom, at the time of the first examination of liquor, the quantity of albumen found exceeded 50 mg%, whereas the latter is considerably lower (41,1%) in patients with albuminose of liquor below 50 mg%.

The differences in mortality rate, though existing, are smaller in patients with initial hypoglycorachia (below 45 mg %) and those with normal glycorachia; in the former the mortality rate was 62,6%, and in the latter 50%.

As to chlore, our results were not convincing enough for warrantable inferences to be made.

Investigations with the object of deciding whether changes in cytologic formula of liquor — established at the time of the first lumbar puncture — could serve for prognostic purposes, resulted in showing that the lethality rate was lower (40%) in patients with the percentage of polynuclear elements below 10%, while being considerably higher (61,4%) in those with polynuclear percentage over 10%.

(6) Massiveness of tuberculous infection. The nature of infection itself has proved to be an additional factor that can be used for prognostic purposes. Our data concerning tuberculous meningitis show a lethality rate of 68,9% in cases of children infected intra-familially (where the infection is quotidian and massive due to continuous contact), while in those

infected extra-familially (the infection usually being temporary and less massive) the rate was 31,1%.

(7) Condition of allergy to tuberculin. Insufficiency of allergic reactions to tuberculin can also be used for prognostic purposes. In our patients with extinct allergy to tuberculin, the lethality rate was 73%, whereas in those with positive reactions to tuberculin the rate was 56,8%.

(8) Antecedence of anergising infectious diseases. According to our experiences there is a certain difference in the lethality of the patients in whose anamnesis (at the latest six month before the occurrence of t.m.) we find morbilli (58,6%) and those with whom pertussis was the preceding disease (64,6%). These numbers are not specially in favour of the prognostic meaning of antecedence of anergising infectious diseases, as the lethality in the control group of the patients was approximately the same (59,5%).

It would be incorrect to conclude that the quoted factors, taken each separately, can serve as a definite measure for a prognosis of tuberculous meningitis. These factors can be estimated only as complex of factors mutually joined so that they proceed one from another or that they simultaneously combine one with the other.

Knowing the general, extratherapeutic, prognostic factors has a special meaning because of the following reasons:

1. That from the beginning the right place for treatment can be decided upon, as it is not the same if the most important period of treatment, the initial one — will take place in a highly qualified institution or in a not sufficiently furnished hospital department.

2. That it can be decided, as soon as possible, which way the tuberculostatics will be given, as it is not irrelevant if they will be introduced only lumbally or lumbally and suboccipitally or eventually lumbally, suboccipitally and ventricularly.

3. That from the beginning the adequate combination of individual antibiotics and their corresponding dose can be prescribed.

4. Finally, it is important that the parents should be acquainted with, as far as possible, all likely perspectives of the disease, as this is of great psychological significance.

Milivoje SARVAN:

L'influence des facteurs généraux, extrathérapeutiques, sur le pronostic des méningites tuberculeuses traitées par des moyens tuberculostatiques.

R É S U M É

Bien que l'intervention thérapeutique par des moyens tuberculostatiques — streptomycine, l'acide paraaminosalicylique, l'hydrozide de l'acide isonicotinique — représente le facteur principal dans le pronostic des méningites tuberculeuses, il y a encore d'autres facteurs rendant le résultat de cette intervention bien variable. Ce n'est que de cette façon qu'on peut expliquer que la létalité des méningites tuberculeuses traitées par des moyens tuberculostatiques va de 20% à 80% suivant les groupes différentes de malades, en supposant que le traitement soit irréprochable dans tous les groupes.

Ces facteurs extrathérapeutiques sont: 1. l'âge de l'enfant, 2. le moment de l'intervention thérapeutique, 3. l'état du malade, en premier lieu celui de son sensorium, 4. la simultanéité de la méningite et de la tuberculose miliaire, 5. les modifications initiales dans le liquide céphalo-rachidien, 6. la massivité de l'infection tuberculeuse, 7. l'état d'allergie à la tuberculine, 8. l'antécédence des maladies infectieuses anergisantes.

Différents auteurs évaluant de façon différente l'importance des facteurs sus-mentionnés, nous avons cru utile de les examiner, en nous basant sur notre propre matériel clinique de méningites tuberculeuses, en tenant compte uniquement des premiers examens, c'est à dire avant le traitement par des moyens tuberculostatiques.

1. L'âge de l'enfant. Notre expérience montre que le pronostic de meningite tuberculeuse dépend, dans une grande mesure, de l'âge de l'enfant (nourrisson, petit enfant ou enfant plus âgé). Chez nos malades la léthalité était de 85,7% lorsqu'il s'agissait de nourrissons, de 68,5% pour les enfants de deux et trois ans, tandis qu'elle n'était de 47,2% pour l'âge entre 4 et 14 ans.

2. Le moment de l'intervention thérapeutique. L'importance énorme de ce facteur pour le pronostic est caractérisée notamment par les données suivantes: la léthalité des malades admis au traitement pendant la première semaine de la maladie n'était que 33,3%; chez ceux admis dans la seconde semaine 65,3%; chez ceux admis dans la troisième semaine 88,8%; chez ceux admis dans la quatrième semaine de la maladie elle était

Une intervention thérapeutique tardive a des conséquences désastreuses 100%.

ses surtout pour les nourrissons: chez ceux où l'on applique le traitement dans la première semaine de la maladie la léthalité est de 50%; si l'on applique le traitement dans la seconde semaine la léthalité s'élève à 83,3%; si l'intervention a lieu dans la troisième semaine la léthalité est de 100%.

3. L'état du sensorium du malade. Notre expérience indique que les malades montrant au premier examen des signes de somnolence, de torpeur, de stupeur, ou se trouvant dans le coma, ont beaucoup moins de chance de guérir que ceux dont le sensorium est normal. La léthalité de nos malades dont le sensorium était troublé (somnolence, torpeur, stupeur, coma) était de 87,7%; elle était deux fois moins élevée (43,8%) chez ceux à sensorium normal.

4. La simultanéité de la meningite et de la tuberculose miliaire. Ce facteur exerce aussi une influence défavorable sur l'évolution de la meningite. Nos malades ont montré une léthalité de 73,9% dans les cas de simultanéité de la méningite et de la miliaire. La léthalité n'était que de 53,9% chez les malades ne montrant pas de signes cliniques de tuberculose miliaire.

5. Les modifications initiales dans le liquide céphalo-rachidien. Notre matériel clinique a montré que la léthalité était bien supérieure (77,1%) chez les malades où l'on trouva, au premier examen, plus de 50 mg % d'albumine; elle était bien moins élevée (41,1%) chez les malades ayant moins de 50 mg % d'albumine.

En ce qui concerne la valeur de pronostic du glucose, notre expérience est la suivante: la léthalité était de 62,6% chez les malades ayant une hypoglycorachie (au dessous de 45 mg %), alors qu'elle n'était que de 50% chez ceux dont la glycorachie a été normale.

Quant au chlore, nos résultats ne sont pas de nature à pouvoir donner des conclusions.

En examinant si les modifications initiales dans la formule cytologique du liquide céphalo-rachidien pourrait contribuer au pronostic, on a constaté que la léthalité était moins élevée (40%) chez les malades ayant un pourcentage d'éléments polynucléaires inférieur à 10%; la léthalité était plus élevée (61,4%) chez ceux montrant un pourcentage de plus de 10%.

6. La massivité de l'infection tuberculeuse. Le mode d'infection s'avère comme un facteur qu'on peut utiliser pour le pronostic. La léthalité de nos malades était de 68,9% chez ceux à infection intrafamiliale (c'est à dire quotidienne et massive), tandis qu'elle n'était que 31,1% lorsque l'infection était extrafamiliale (généralement épisodique et moins massive).

7. L'état d'allergie à la tuberculine. Le manque de réaction d'allergie à la tuberculine peut être aussi employé pour s'orienter dans le pronostic. Nos malades qui ne réagissaient pas à la tuberculine montraient une léthalité de 73%; chez ceux réagissant, elle n'était que de 56,8%.

8. Antécédents des maladies infectieuses antérieures. Nous avons pu établir une légère différence entre la léthalité des malades chez qui la méningite a été précédée (au plus de six mois) par la rougeole (58,6%) et celle de ceux dont la maladie a été précédée par la coqueluche (64,6%). Les chiffres sus-mentionnés ne parlent pas cependant en faveur de l'importance, au point de vue du pronostic, de l'antécédence des maladies infec-

teuses anérgisantes, puisque la létalité est semblable (59,5%) dans le groupe de malades qui ont servi de contrôle.

Il serait faux de conclure que les facteurs mentionnés, en les prenant chacun à part, pourraient servir de criterium définitif pour déterminer le pronostic de la m.t. Ces facteurs ne pourraient être pris valablement en considération que sous la forme d'un complexe de faits reliés entre eux, soit qu'il découlent l'un de l'autre, soit qu'il se combinent simultanément les uns aux autres.

La connaissance des facteurs extratherapeutiques du pronostic de la m.t. a une importance particulière pour les raisons suivantes:

1. Pour déterminer, dès le début, le lieu le plus indiqué pour le traitement, car il n'est pas indifférent que la période initiale du traitement, la plus importante, soit passée dans un centre bien qualifié ou dans un service de l'hôpital n'étant pas suffisamment équipé.

2. Pour fixer, aussi tôt que possible, la voie la plus appropriée pour l'introduction des moyens tuberculostatiques, car il importe de décider à temps si on les appliquera exclusivement par voie lombale, ou bien lombale et subocciputale, ou enfin par voie lombale, subocciputale et éventuellement ventriculaire.

3. Pour choisir, dès le début, la combinaison adéquate des antibiotiques de même que leur dose appropriée.

4. Enfin, il est important aussi que les parents puissent être avertis, d'après des données permettant une probabilité maximum, quant à l'issue de la maladie, ce qui a un effet psychologique signifiant.

Милвоје САРВАН:

Einfluss allgemeiner-nichttherapeutischer Faktoren auf die Prognose der mit Tuberkulostatika behandelten tuberkulösen Meningitis

ZUSAMMENFASSUNG

Wenn auch die therapeutische Intervention mit Hilfe tuberculostatischer Mittel, — Streptomycin, Paraaminosalizylsäure, Hydrazid der Isonikotinsäure, — den Hauptfaktor für die Prognose der tuberkulösen Meningitis darstellt, so bestehen doch noch viele andere Faktoren, die den Erfolg der Behandlung sehr variabel gestalten. Nur so lässt es sich erklären, dass sich die Letalität infolge tuberkulöser Meningitis, die mit tuberculostatischen Mitteln behandelt wurde, je nach den verschiedenen Gruppen von Patienten, zwischen 20 und 80% bewegt, wobei vorausgesetzt wird, dass die Behandlung in allen Gruppen eine einwandfreie war.

Diese extratherapeutischen Faktoren sind:

1. Altersstufe des Kindes,
2. Zeitpunkt der therapeutischen Intervention,
3. Zustand des Kranken, besonders seines Sensoriums,
4. Gleichzeitiges Auftreten von Meningitis und miliarer Tuberkulose,
5. Veränderungen im zerebrospinalen Liquor bei der ersten Lumbalpunktion,
6. Massives Auftreten der tuberkulösen Infektion,
7. Stärkegrad der Allergie gegenüber Tuberkulin,
8. Vorhergehen von infektiösen Krankheiten, die Anergie verursachen.

Da die Bedeutung der vorstehend erwähnten extratherapeutischen Prognosefaktoren von verschiedenen Autoren unterschiedlich bewertet wird, halten wir es für notwendig, diese Faktoren auf Grund unseres Materials an tuberkulösen Meningitisfällen zu erforschen, indem wir nur die Erstuntersuchungen berücksichtigen, d.h. diejenigen vor Beginn der Behandlung mit tuberculostatischen Mitteln.

1. Die Altersstufe des Kindes

Die Bewertung der Prognose eines jeden Falles von tuberkulöser Meningitis hängt davon ab, ob es sich um einen Säugling, ein Kleinkind oder um ein Schulkind handelt. Das zeigt auch unser Material mit einer Letalität von

85,7% bei Kranken im ersten Lebensjahr, 68,5% im zweiten und dritten Lebensjahr und von nur 47,2% im Alter von 4—14 Jahren.

2. Der Zeitpunkt der therapeutischen Intervention

Von welcher ungeheurer Bedeutung dieser Faktor für die Prognose ist, zeigen am besten folgende Angaben: bei Patienten, die zur Behandlung während der ersten Krankheitswoche aufgenommen wurden, betrug die Letalität 33,3%, bei jenen, die in der zweiten Krankheitswoche aufgenommen wurden, 65,3%, bei denjenigen der dritten Krankheitswoche 88,8%, und bei Aufnahmen während der vierten Krankheitswoche 100%.

Die Verspätung der therapeutischen Intervention hat besonders katastrophale Folgen, wenn es sich um Säuglinge handelt. So betrug bei Säuglingen, deren Behandlung in der ersten Krankheitswoche einsetzte, die Letalität 50%; wurde die Behandlung in der zweiten Krankheitswoche begonnen, so betrug die Letalität 88,8%, und wenn sie in der dritten Woche stattfand, 100%.

3. Zustand des Kranken, besonders seines Sensoriums

• Unsere Erfahrung hat gezeigt, dass Patienten, die bei der ersten Untersuchung Zeichen von Somnolenz, Torpor, Stupor zeigen oder sich im Koma befinden, viel weniger Aussichten auf Heilung haben, als diejenigen mit normalem Bewusstsein. So betrug die Letalität unserer an tuberkulöser Meningitis erkrankten Patienten 87,7% bei denjenigen, die schon mit Störungen des Sensoriums (Somnolenz, Torpor, Stupor, Koma), eintrafen, während die Letalität um die Hälfte geringer war, nämlich 43,8%, bei denjenigen mit normalem Bewusstsein.

4. Gleichzeitiges Auftreten von Meningitis und miliarer Tuberkulose

Dieser Faktor hat einen ungünstigen Einfluss auf die Entwicklung der tuberkulösen Meningitis. Bei unserm Material besteht eine Letalität von 73,9% bei Patienten, bei denen gleichzeitig tuberkulöse Meningitis und miliäre Tuberkulose festgestellt wurden, während die Letalität 53,9% betrug bei Patienten, bei denen sich die tuberkulöse Meningitis ohne klinische Anzeichen von miliarer Tuberkulose entwickelte.

5. Veränderungen im zerebrospinalen Liquor bei der ersten Lumbalpunktion.

Die Meinungen über die Bedeutung dieses Prognosefaktors sind geteilt, obschon die Bedeutung der Liquorveränderungen an sich niemand bestreitet.

Untersuchungen, ob Veränderungen in der zytologischen Formel des Liquors, die bei einer ersten Lumbalpunktion festgestellt wurden, zu prognostischen Zwecken dienen können, zeigten, dass die Letalität geringer (40%) ist bei Patienten, deren Prozentsatz an polynuklearen Elementen unter 10% beträgt, und höher (61,4%) bei Patienten mit einem Prozentsatz der Polynuklearen von über 10% und darüber.

Unsere Erfahrung zeigte, dass die Letalität viel grösser ist (77,1%) bei Patienten, bei denen anlässlich der ersten Untersuchung des Liquors mehr als 50 mg% Eiweiss gefunden wurde, während die Letalität (mit 41,1%) bedeutend niedriger liegt bei Kranken mit Albuminwerten des Liquors unter 50 mg%.

Geringer sind die Unterschiede der Letalität, obschon sie bestehen, bei Patienten mit anfänglicher Hypoglykorachie (unter 40 mg%) und Patienten mit normaler Glykorachie: bei ersteren beträgt die Letalität 62,6%, bei den anderen 50%.

Was das Chlor anbelangt, so waren unsere Ergebnisse nicht so überzeugend, dass sich auf Grund dieser massgebliche Schlüsse ziehen liessen.

6. Massives Auftreten der tuberkulösen Infektion.

Die Art der Infektion zeigte sich als ein Faktor, der sich ebenfalls zu Zwecken der Prognose verwerten liess. In unseren Fällen von tuberkulöser Meningitis betrug die Letalität 68,9% bei den Kindern, die intrafamiliär infiziert waren, (wobei die Infektion alltäglich und massiv infolge des ständigen Kontaktes vonstatten geht), während sie 31,1% betrug, wenn die Infektion extrafamiliär geschah, (die gewöhnlich vorübergehend und weniger massiv ist).

7. Stärkegrad der Allergie gegenüber Tuberkulin.

Der Mangel an allergischer Reaktion gegenüber Tuberkulin lässt sich ebenfalls zu prognostischen Zwecken ausnützen. Bei unseren Patienten, deren Allergie gegenüber Tuberkulin erloschen war, betrug die Letalität 73%, während sie 56,8% bei jenen betrug, die auf Tuberkulin positiv reagierten.

8. Vorhergehen von infektiösen Krankheiten, die Anergie verursachen.

Nach unserer Erfahrung besteht ein gewisser Unterschied in der Letalität der Patienten, bei denen wir in der Anamnese (längstens bis zu sechs Monaten vor der Erkrankung (Morbillen) (58,6%) oder Pertussis (64,6%) als vorangehende Erkrankung nachweisen konnten.

Die eben angeführten Zahlen sind nicht so ausgesprochene Werte, als dass sie mit Bezug auf den prognostischen Einfluss vorangehender anergisierender infektiöser Krankheiten Rückschlüsse gestatten würden, denn die allgemeine Letalität aller bei tuberkulöser Meningitis behandelten Kinder ist ungefähr die gleiche, nämlich 59,2%.

Die Tatsache, dass extratherapeutische Faktoren zuweilen die Prognose der tuberkulösen Meningitis entscheidend beeinflussen, legt uns eine gewisse Zurückhaltung auf, wenn wir die Behandlungsergebnisse der tuberkulösen Meningitis auf Grund verschiedener therapeutischer Mittel an den verschiedenartigsten Behandlungsanstalten abschätzen wollen. Man muss daher, vor dem Ziehen endgültiger Schlüsse über den Erfolg einer Behandlungsmethode erst einmal feststellen, wie weit diese extratherapeutischen Faktoren die statistischen Behandlungsergebnisse positiv oder negativ beeinflusst haben.

Die Kenntnis der extratherapeutischen Prognosefaktoren hat Bedeutung aus folgenden Gründen:

1. dass man von Anfang an den richtigen Ort der Behandlung bestimmt, denn es ist nicht gleichgültig, ob man der wichtigsten Behandlungsperiode, der anfänglichen, an einem hochqualifizierten Zentrum oder in einer unzureichend ausgestatteten Krankenabteilung einsetzt;

2. dass man möglichst bald feststellt; auf welchem Wege (oral, parenteral, lumbal, subokcipital, ventricular) man die tuberkulostatischen Mittel verabreicht; und dass man die adäquaten Kombinationen der einzelnen Antibiotika verordnet.

3. Schliesslich ist auch das von Wichtigkeit, dass man den Eltern mit höchstmöglicher Wahrscheinlichkeit die Aussichten auf den Ausgang der Krankheit vor Augen führt, was einen sehr wichtigen psychologischen Effekt haben kann.

LITERATURA

1. Bernard: *Excerpta Medica — Pediatrics*, Vol. 7. № 7. 1953
2. Cathala: *Le Nourrisson* № 5. 1952
3. Debré, Thieffry, Brissaud: *La streptomycine*, Paris 1948
4. Debré: *Meningite tuberculeuse et tuberculose miliare d l'enfant*, Paris 1953
5. Hervé: *Gritères liquidiens dans la meningite tuberculeuse*, Paris 1952
6. Lorber: *Proc. Soc. Med. G. B.* Vol. 44 № 1, 1951
7. Martischinig: *Die Tuberkulose im Säuglingsalter*, Wien 1952
8. Nameche: *XIV congres des pediatres de langue francaise* Bruxeus 1953
9. Ruzicka: *Streptomycin und die Behandlung haematogener Tuberkuloseformen*, Wien, 1949
10. Sarvan: *Pitanja u vezi sa primenom streptomicina u pedijatrijati*, Med. Arhiv, br. 1, 1949
11. Sarvan: *Tuberkuloza deteta u prve tri godine života*. Med. Arhiv br. 1, 1951
12. Stojkov: *Medicinski arhiv* br. 1, 1954
13. Tasovac: *Citologija cerebrospinalnog likvora u tuberkuloznom meningitisu — Srpski Arhiv* br. 3—4, 1951
14. Todorović: *Saopštenje na naučnom sastanku lekara Crne Gore*, Cetinje, 1953
15. Weingartner: *Deutsch. Gesundheitswesen*, № 4. 1952

(Dečja klinika Medicinskog fakulteta u Sarajevu)