

RADOVI

KNJIGA LXII

ODJELJENJE MEDICINSKIH NAUKA

Knjiga 20.

Urednik

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



Sarajevo
1977.

ALEKSANDAR NIKULIN*, EDITA GMAZ-NIKULIN i PAVLE PLAMENAC

MIKROSKOPSKE PROMJENE NA RETIKULO-ENDOTELNIM ČELIJAMA LJUDI UMRLIH U ŠOKU

(Primljeno na sjednici Odjeljenja medicinskih nauka 13. I 1977. godine)

UVOD

Promjene na ćelijama retikulo-endotelnog sistema nisu sve do novijeg vremena bile predmet intenzivnijeg proučavanja u okviru morfoloških studija u šoku. O ulozi RES-a u patogenezi ireverzibilnog šoka počelo se govoriti od Finea i njegove endotoksinske teorije. Fine (1962) ilustruje ovu koncepciju jednim eksperimentom: ako se u art. marginalis slezene normalnog psa polagano injicira E. coli-endotoksin markiran radioaktivnim fosforom (P_{32}), slezena zadržava oko 80% unesenog fosfora. Sve probe krvi uzete iz lijenalne vene kao i hogomenat slezene nisu više bili toksični. Ako se, pak, isti pokus izvede na psu koji se prethodno nalazio dva sata u šoku ili ako se u krvotok slezene prije ubrizgavanja endotoksina unese torotrast, onda slezena zadržava svega 25% unesenog endotoksina markiranog fosforom, a svi uzorci krvi iz slezinske vene kao i homogenat tkiva slezene ostaju toksični. Po Fineu, retikuloendotelne ćelije normalne slezene razaraju endotoksin u roku od tri minute, dok šokom oštećena slezena to nije u stanju učiniti niti za dva sata. Rezultati istraživanja većeg broja autora u novijem vremenskom periodu čine gotovo sigurnom pretpostavku da retikulo-endotelni sistem moramo danas shvatiti kao važan i neizbježan faktor u kompleksnom odgovoru organizma na djelovanje različitih »šokogenih« agensa.

Razmišljanja o mogućem načinu sudjelovanja RES-a u šoku praktično su nastavak ideja o hipotetskoj ulozi endotoksina u patogenezi šoka kao i o patogenezi generalizirane Shwarzmanove reakcija (GSR), koja po svojim mor-

* Institut za patologiju Medicinskog fakulteta Sarajevo, 71000 — Sarajevo

fološkim ekvivalentima nalikuje diseminiranoj intravaskularnoj koagulaciji (DIC) u ireverzibilnoj fazi šoka.

Već je Fine sa saradnicima konstatovao da endotoksini, bez obzira kojim putem prođu u krvotok, povećavaju smrtnost životinja izvrnutih šokogenom stress-u (po Belleru, 1969, čak tiše od stotinu puta). Intravenaska injekcija letalne doze endotoksina uzrokuje smrt životinje u roku od najviše 24 sata sa znacima ireverzibilnog šoka. Heparin ne može preventivno djelovati na ovo stanje. Ako se injicira jedna subletalna doza a nakon 24 sata druga također subletalna doza endotoksina, od kojih ni jedna pojedinačno ne može izazvati šok, to odmah nakon druge injekcije dolazi do pojave bezbrojnih fibrinskih kapilarnih tromba u bubrezima i do pojave tromba i fibrinskih precipitata u sudovima pluća, jetre, slezene, pankreasa itd. U bubrezima gotovo redovno nastane bilateralna kortikalna nekroza. To je klasična slika tzv. generalizirane Shwartzmanove reakcije. Prva »senzibilizirajuća« injekcija endotoksina može, međutim, biti substituirana i injekcijom tvari koje blokiraju RES, npr.: koloidalnim srebrom, torotrastom, suspenzijom čađi, tripanskim modrilom, kortizonom itd. (Thomas, 1957). GSR je praćena defibrinacijom i padom broja trombocita, te poremećajima u drugim faktorima hemostaze, nakon što je iza prve injekcije endotoksina došlo čak i do prolaznog porasta nivoa fibrinogena. Lee (1962) pretpostavlja da nakon prve (senzibilizirajuće) injekcije RES bude zasićen ili samim endotoksinom ili fibrinom, te da on više ne može vršiti čišćenje (»clearing« krvi od produkata dalje degradacije fibrinogena poslije druge injekcije. Rezultira pojava multiplog trombotičnog začepljenja kapilara sa poremećajem kapilarne perfuzije.

Patogenezu GSR i ulogu RES-a u ovom fenomenu proučavao je, između ostalih, Thomas (1957). On je pokazao da GSR može biti spriječena injekcijom heparina prije druge injekcije endotoksina. Thomas je našao da se u krvi životinja već jedan sat nakon prve injekcije endotoksina javlja jedan protein kakvog u normalnih životinja nema, a koji hladno precipitira sa heparinom. On perzistira u krvi oko četiri sata a zatim iščezava. Nakon druge injekcije endotoksina (slijedećeg dana) takav protein se opet pojavljuje, i to u još većoj količini. Po Thomasu je to jedan oblik fibrinogena i elektroforezom se od njega ne može razlikovati. Precipitat tog proteina, opran i redisolviran, grušava se u prisustvu trombina, što također podvlači njegovu fibrinogensku prirodu.

Sličan mehanizam precipitacije, ali čak i sasvim normalnog fibrinogena, Thomas je našao nakon upotrebe Polianetol-sulfonata (»Liqnoid«), što objašnjava način na koji ovaj spoj može izazvati DIC. Pokusi Thomasa potkrepljuju teoriju da GSR nastaje sukcesivnim zasićenjem RES-a produktima pretvaranja fibrinogena u fibrin, a da se nakon saturacije suvišak tog materijala počne gomilati u kapilarama — osobito bubrega — stvarajući poznatu sliku ovog fenomena. U prilog ovom govori i nalaz fibrina u RE-ćelijama jetre, prikazanog imuno-histohemijskim putem (Collins, Robbins i Mayes, 1968). Ovakvu, danas gotovo općenito primljenu, teoriju o patogenezi GSR podražavaju i Mitterayer sa Sandritterom i saradni-

cima (1972) a Sandritter (1974) još jednom podvlači istovetnost patogeneze diseminirane intravaskularne koagulacije u šoku i GSR, kao i ulogu RES-a u tim zbivanjima.

VLASTITA ISTRAŽIVANJA I REZULTATI

Cilj ovog rada je da se morfološkom metodom optičke mikroskopije analiziraju eventualne promjene koje nastaju na RE-ćelijama u stanjima šoka kod ljudi i da se te promjene evaluiraju u pogledu njihove signifikantnosti za morfološku dijagnostiku šoka.

Izvršena je mikroskopska analiza ćelija RES-a u jetri, slezeni i limfnim čvorovima u 120 slučajeva obdukcija osoba umrlih u šoku različite etiologije, upoređenih sa kontrolnom skupinom od 250 osoba umrlih od različitih drugih oboljenja uzetih iz tekućeg redoslijeda obdukcija. Od umrlih u šoku bilo je 12 slučajeva traumatskog, 26 posthemoragičnog, 38 septično-infekcijskog, 11 postoperativnog i 7 kardiogenog šoka. Nadalje je analizirano 6 slučajeva šoka nakon opekotina, 5 kod akutne nekroze pankreasa, te 5 slučajeva šoka razne druge etiologije.

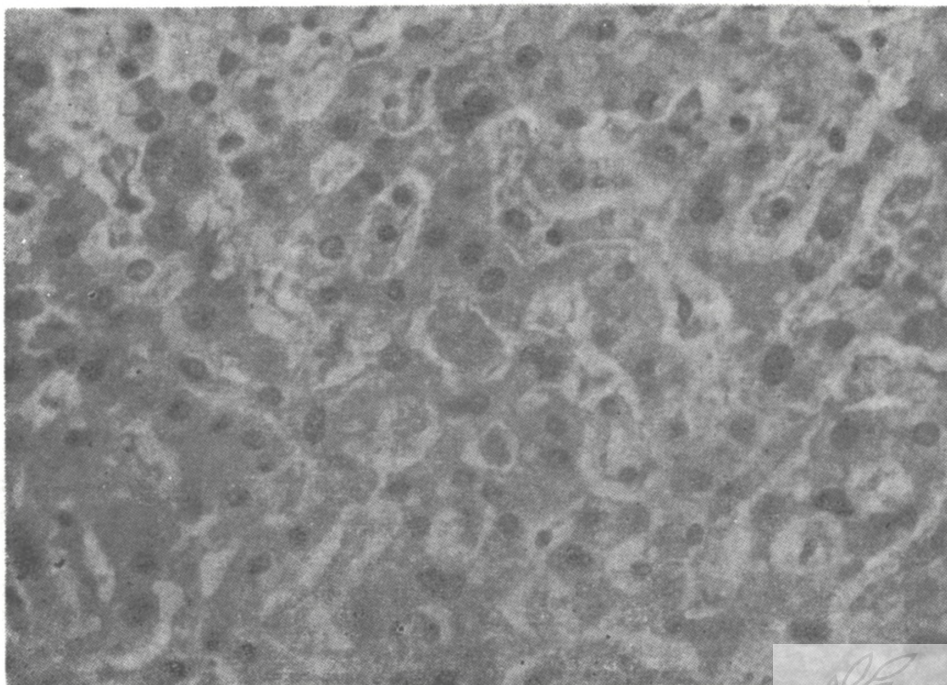
U nedostatku neke slične studije o mikroskopskim promjenama RE-ćelija u šoku, uzeli smo kao entitete za evaluaciju i komparaciju sa kontrolnom skupinom neke nalaze koji su se češće pojavljivali u našem materijalu, i to napose u šoknoj skupini. To su:

Jetra: Deskvamacija RE-ćelija u lumen sinusoida, bubrenje citoplazme RE-ćelija, vakuoliziranje citoplazme, proliferacija RE-ćelija, pojava intracelularnog fibrinskog materijala (fagocitoza fibrina) te eritrofagocitoza.

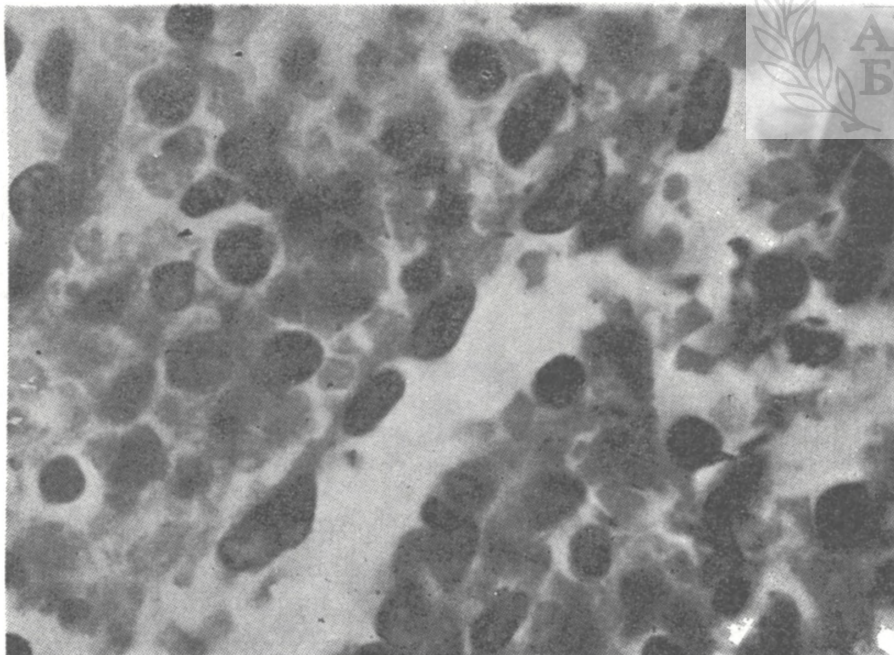
Slezena: Bubrenje protoplazme i jezgara makrofaga folikula, odnosno RE-ćelija sinusa i perisinusnog retikuluma, proliferacija makrofaga folikula i crvene pulpe, deskvamacija endotela sinusa u lumen, nekroza ćelija u folikulima, fagocitoza fibrina, fibrinski precipitati pericelularno u folikulima, odnosno u crvenoj pulpi te eritrofagocitoza.

Limfni čvorovi: Deskvamacija nabubrelih endotelinih ćelija u lumen sinusa, odnosno sinusna histiocitoza, bubrenje protoplazme folikularnih makrofaga i sinusnih endotelinih ćelija, proliferacija folikularnih i sinusnih makrofaga, nekroza u folikulima, pojava vakuola u protoplazmi makrofaga, fagocitoza fibrina, eritrofagocitoza i pericelularni precipitati fibrina oko RE-ćelija.

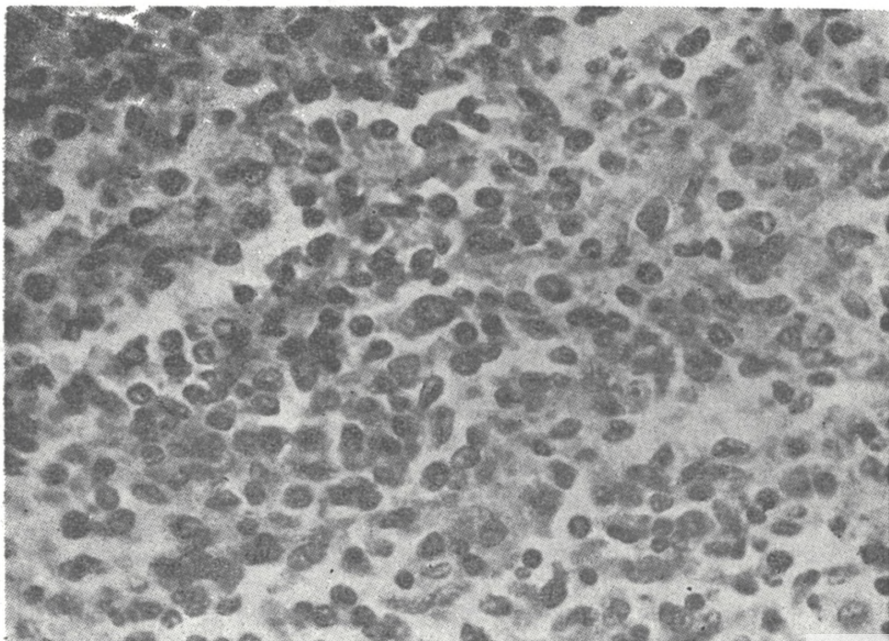
S obzirom da je cilj ovog rada upoređivanje učestalosti izvjesnih promjena ćelija RES-a, a ne morfološko-deskriptivna obrada tih promjena, poznatih inače i u nekim drugim patološkim stanjima, bilo kakvi detaljniji mikroskopski opisi će biti izostavljeni, a radi ilustracije su prikazane neke od nadležnih promjena (Slike 1 — 6).



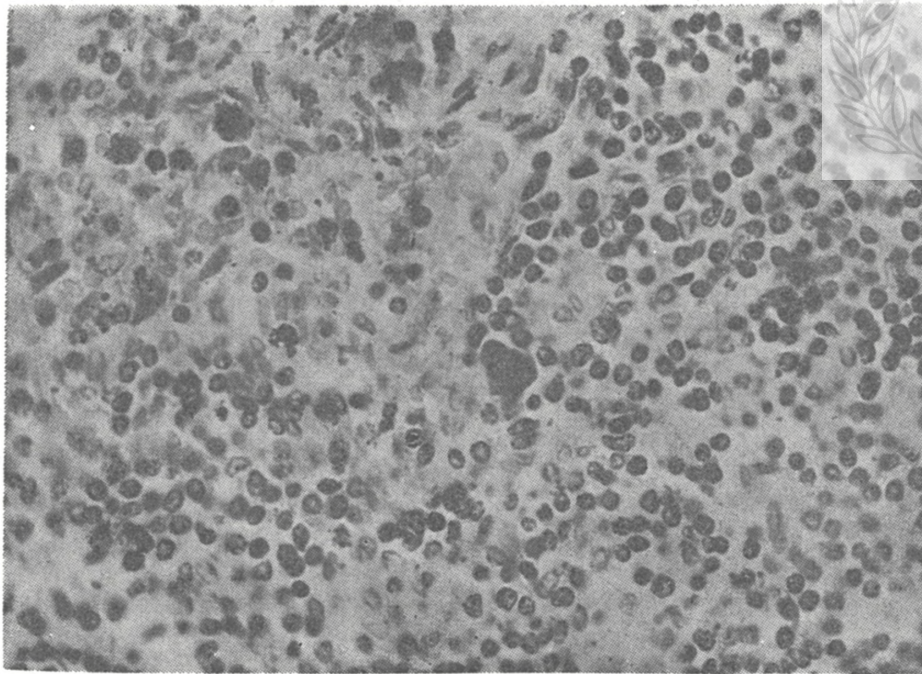
Slika 1. — Prošireni Disseovi prostori, nabrekle i vakuolizirane Kupfferove ćelije te hijalini mikrotromb u jednom sinusoidu jetre. Kardio-
geni šok. 59 god. ♂; HE, poveć. 250 x



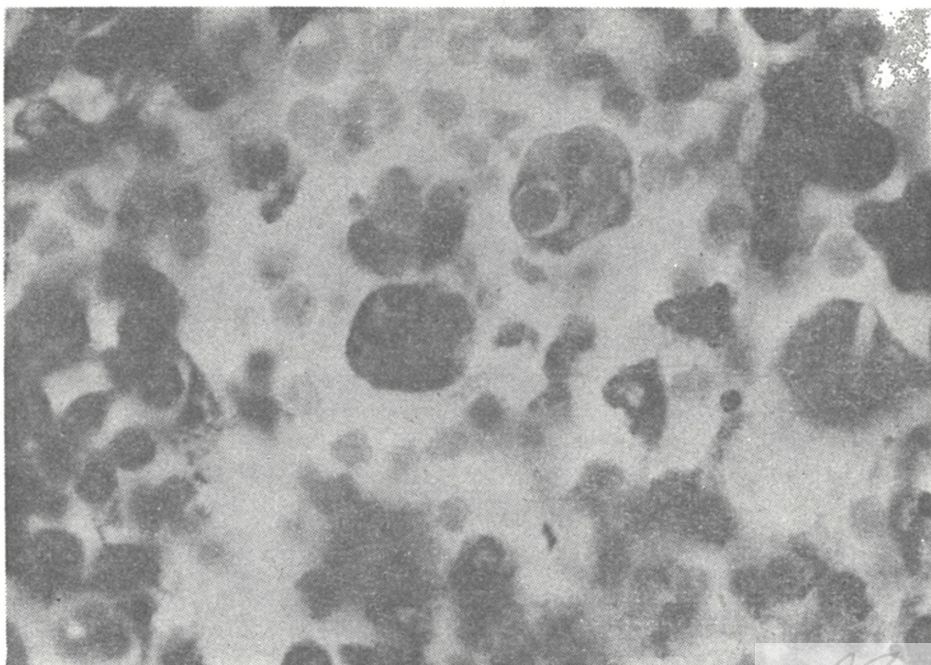
Slika 2. — Nabubrele endotelne ćelije sinusa slezene. Septično-
infekc. šok. 40 god. ♂; poveć. 1000 x



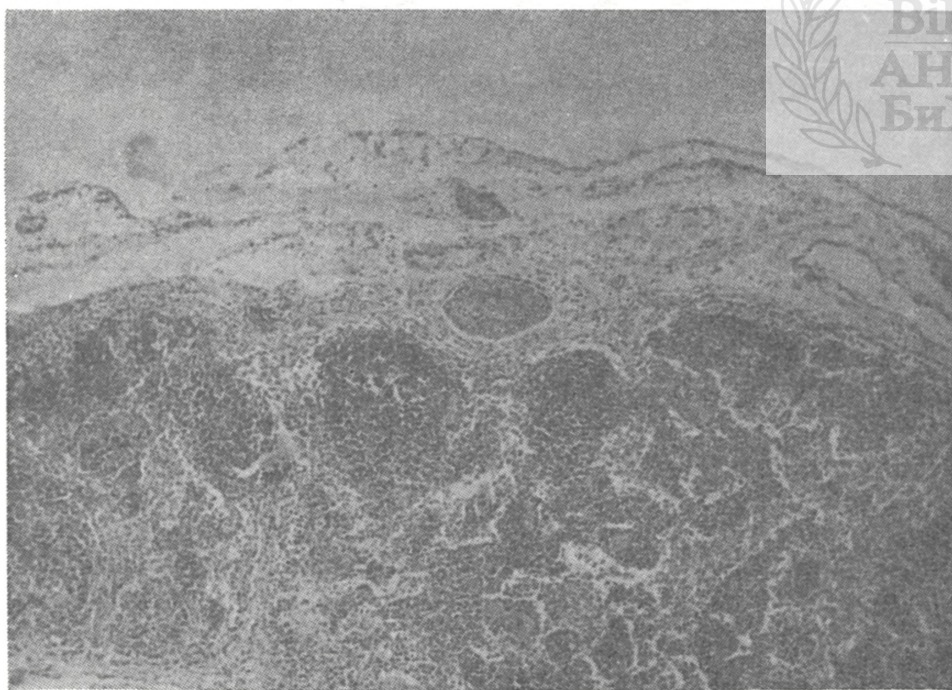
Slika 3. — Proliferacija makrofaga u slezeni sa pojačanom fagocitarnom aktivnošću. Traumatski šok. 52 god. ♂; HE, poveć. 125 x



Slika 4. — Makrofag sa fagocitovanim fragmentima eritrocita u slezeni. Traumatski šok. 57 god. ♂; Ladewig, pov. 250 x



Slika 5. — Eritrofagocitoza u makrofagnim ćelijama slezene. Sept.
— inf. šok, 9 god. ♀; poveć. 1000 x



Slika 6. — Sinusna histiocitoza limfnog čvora. Hemoragični šok. 43 god
♀; HE, poveć. 45 x

Učestalost nalaza pojedinih morfoloških promjena RE-ćelija u pojedinim vrstama šoka i upoređenje sa nalazima istih takvih promjena u kontrolnoj skupini, prikazana je u tabelama I — III. Nalazi u šoknoj skupini su prikazani i pojedinačno, za svaku vrstu šoka, i zbirno, a u kontrolnoj skupini samo zbirno, pošto u prethodnoj obradi nisu nađene signifikantne razlike pojavljivanja promjena u odnosu na postojeće bolesti u kontrolnoj skupini. U šoknoj skupini je ukupno evaluirano 114 jetri, 109 slezena, te limfni čvorovi od 97 umrlih.

Tabela I

PROMJENE RE-ĆELIJA U JETRI U ŠOKNOJ I KONTROLNOJ SKUPINI
(Šok : n = 114; Kontrola : n = 250)

Vrste promjena RE-ćelija	↓ Vrste šoka	Traumatski	Hemoragični	Sept. - infektivni	Postoperativni	Šok kod opekotina	Šok kod nekroze pankreasa	Razne vrste	Kardiogeni	UKUPNO ŠOK	UKUPNO KONTROLA
Deskvamacija u lumen sinusoida		6	11	19	5	1		2	1	45	2
Bubrenje citoplazme		7	18	28	7	6	1	2	2	71	30
Vakuolizacija citoplazme		4	18	22	8	4	3	3	2	64	6
Proliferacija RE-ćelija				1						1	
Fagocitoza fibrina		3	10	9	2	1				25	
Eritrofagija			1	2						3	

Tabela II

PROMJENE RE-ĆELIJA U SLEZENI U ŠOKNOJ I U KONTROLNOJ SKUPINI
(Šok n = 109; Kontrola n = 250)

Vrste promjena RE-ćelija	↓ Vrste šoka	Traumatski	Hemoragični	Sept. - infektivni	Postoperativni	Šok kod opekotina	Šok kod nekroze pankreasa	Razne vrste	Kardiogeni	UKUPNO ŠOK	UKUPNO KONTROLA
Deskvamacija u lumen sinusa				4						4	
Bubrenje citoplazme		8	20	23	5	5	2	3	2	68	29
Proliferacija RE-ćelija		1	9	12	1		1	1		25	9
Fagocitoza fibrina		4	13	17	4	6	2			46	1
Eritrofagocitoza		2	11	4	3	4	1			25	
Nekroze RE-ćelija		3	7	13	1	1				25	
Pericelularni fibrinski precipitati		7	17	19	3	4	2	1		53	4

Tabela III

PROMJENE RE-ĆELIJA U LIMFNIM ČVOROVIMA
U ŠOKNOJ I U KONTROLNOJ SKUPINI(Šok $n = 97$; Kontrola $n = 250$)

Vrste promjena RE-ćelija	↓ Vrste šoka	Traumatski	Hemoragični	Sept. - infektivni	Postoperativni	Šok kod opekotina	Šok kod nekroze pankreas	Razne vrste	Kardiogeni	UKUPNO ŠOK	UKUPNO KONTROLA
Laka deskvamacija u lumen sinusa			10	12	3	1	1	1	3	31	36
»Sinusna histiocitoza«	4		6	16	1	1			1	29	6
Bubrenje citoplazme			5	8	4		2		2	21	17
Vakuolizacija citoplazme					1	1				2	
Nekroze RE-ćelija				2						2	
Proliferacija RE-ćelija			6	16	1		1			24	5
Fagocitoza fibrina	3		4	15	2					24	2
Eritrofagocitoza			1	1	1					3	
Pericelularni fibrinski precipitati	3		8	9	2	1				23	5

DISKUSIJA

Upoređujući rezultate opservacija na ćelijama RES-a u slučajevima šoka i kod umrlih bez šoka, zapažene su značajne razlike u pojavljivanju pojedinih morfoloških entiteta u šoknoj i kontrolnoj skupini.

U jetri smo u 39,4% slučajeva šokne grupe našli u lumen sinusoida deskvamirane endotelne ćelije, obično nabubrele i vakuolizirane, i to najčešće u septično-infekcijskom (50%) i traumatskom šoku (50%), a nešto rjeđe u postoperativnom (45%), hemoragičnom (30%) i drugim vrstama šoka. U kontrolnoj skupini je deskvamacija endotelne ćelije nađena svega 2 puta, tj. u 0,80% slučajeva. F-testom je pokazano da se radi o signifikantnoj razlici te pojave između šokne i kontrolne skupine ($F = 2,58$; $P < 0,01$ pri graničnoj vrijednosti 1,50).

Bubrenje endotelne i Kupfferovih ćelija sinusoida našli smo u našem materijalu u 62% slučajeva šok-skupine. Najčešće u šoku nakon opekotina (100%), zatim u septično-infekcijskom (73%), postoperativnom (63%) i traumatskom (58%) te u hemoragičnom (50%), a u ostalim vrstama šoka nešto rjeđe. U kontrolnoj skupini je bubrenje nađeno u 12% slučajeva. Razlika je signifikantna ($F = 2,5$; $P < 0,01$; granična vrijednost 1,53).

Vjerujemo da deskvamacija RE-ćelija u šoku ne znači samo njihovo odbacivanje nego aktiviranje i prelazak iz sesilnog u mobilno stanje, a fenomen bubrenja smo skloni pripisati također funkcionalnom aktiviranju.

Pojavu vakuola u RE-ćelijama jetre, za koje držimo da nisu samo distrofičnog karaktera nego i odraz pojačane fagocitarne pinocitozne aktivnosti, što bismo mogli uvrstiti u fenomene II faze fagocitarne aktivnosti RE-ćelija, registrovali smo u 56% svih slučajeva šok-skupine. Najčešće su nađene u postoperativnom šoku (72%), šoku nakon opekotina (67%), septično-infekci-oznom šoku (57%), šoku nakon akutne nekroze pankreasa (60% itd. U kontrolnoj skupini je vakuolizacija *Kupfferovih* ćelija nađena u 2,4% svih slučajeva, što predstavlja visoko signifikantnu razliku između ove dvije grupe.

Upoređivanjem učestalosti pojave svih registrovanih morfoloških vidljivih reakcija RE-ćelija jetre u šok-skupini kao cjelini, te kontrolnoj skupini kao cjelini, vidi se da je razlika visoko signifikantna ($X^2 = 220,79$; $P < 0,01$; granična vrijednost 13,28).

Ovi podaci za jetru pokazuju ne samo da RE-ćelije u šoku imaju očigledno vezu sa ukupnim šoknim zbivanjima nego i da se nađeni pato-morfološki entiteti mogu sa velikom dozom pouzdanja iskoristiti u morfološkoj dijagnostici šoka, a napose onih vrsta gdje se javljaju u više od 50% slučajeva dotične šok-skupine.

Fagocitoza fibrinskog materijala je u slučajevima šok-skupine nađena u 21,9% slučajeva, a niti jednom u kontrolnoj skupini. Komparativno taj podatak ima veliku vrijednost i očigledno je ta pojava usko vezana za razvoj šoka. Činjenica da je nalazimo tek u svakom petom slučaju kompromituje, donekle, apsolutnu dijagnostičku vrijednost ove pojave, ali joj ne odriče specifičnost, posebno u prvih 5 vrsta šoka gdje je ona nađena.

U *slezini* je bubrenje makrofaga, kao izraz njihove pojačane funkcionalne aktivnosti, nađeno u šoku u 62% slučajeva, u kontroli svega u 1,6%. Proliferacija makrofaga je u šoku nađena u 23% slučajeva, a u kontroli u 3,6%. Zanimljiv je nalaz nekroze makrofaga, uglavnom u centrima folikula, koju smo tumačili kao znak krajnjeg funkcionalno-energetskog iscrpljenja (u šoku 23%, u kontroli je nije bilo). Pericelularna precipitacija fibrina, koju Bleyl i sar. (1969) tumače kao posljedicu taloženja fibrinskih monomera oko fagocitarno nepotpuno saturiranih RE-ćelija, nađena je u 48% slučajeva, u kontroli svega u 1,6%. Razlika ukupnog broja morfološki registrovanih promjena RE-ćelija između slučajeva šoka i kontrolne serije bila je u slezeni visoko signifikantna $X^2 = 294,82$; $P < 0,01$; granična vrijednost 13,28).

Fagocitoza fibrina o čijem je značaju za razvoj šoka i GSR već bilo naprijed govora, nađena je u šoku u 42% slučajeva, a u kontroli u 0,4%.

U 23% slučajeva šokne skupine našli smo u makrofagima slezene fagocitovane fragmente ili cijele eritrocite. Ni u jednom slučaju kontrolne skupine fagocitoze cijelih eritrocita nije bilo.

U šoku vjerovatno dolazi do deterioracije eritrocita uslijed djelovanja nekih agensa nastalih već u akutnoj fazi, koji djeluju slično onome što je opisano u uremiji, o trovanju taninom, bakterijskoj toksemiji, opekotinama, virusnoj infekciji (Miescher 1957, Doan 1957). Miescher također spominje eritroklastički efekat hiperstimuliranog RES-a, npr. kod hipersplenizma, a Hopfner i sar. (1972) opisali su eritrofagocitozu u ćelijama hemangio-endoteliosarkoma slezene.

Ni u jednom radu o patološkim promjenama ćelija i tkiva u šoku nismo našli da se spominje fenomen eritrofagocitoze. Očigledno je da u šoku dolazi do nekih, još nedovoljno jasnih promjena na eritrocitima, koje uvjetuju njihovo uklanjanje iz krvotoka. Mogli bismo pretpostaviti da su možda u pitanju slični (ili isti) činioci koji promoviraju i »sludge«. U pokusu je pokazano (Stuart, 1970) da se u kulturi makrofaga eritrociti prije eritrofagocitoze lijepe na površinu makrofaga poput rozete.

Vjerujemo da fenomeni povećane sklonosti ka agregaciji i aglutinaciji eritrocita, eritrofagocitoze, hemolize i postšoknih anemija stoje u određenoj vezi, a zajedničko im je oštećenje eritrocitne površine. Ćelijama RE-sistema, koje su u šoku iritirane i kao što pokazuju radovi nekih novijih autora, nakon akutne faze šoka ponekad i hiperfagocitarne, to olakšava djelovanje.

Limfne čvorove smo u ovom radu proučavali samo iz aspekta njihove pripadnosti RE-sistemu. O promjenama u njima u toku šoka gotovo da i nema podataka u literaturi. Sandritter i Lasch (1957) spominju nekroze u centru folikula i perifolikularnu pojavu fibrinskih tromba, te fagocitozu raspadnih čestica limfocita u retikularnim ćelijama.

Kako se vidi iz naših tabela, u 21% limfnih čvorova nađeno je bubrenje makrofaga a u 25% folikula i početna proliferacija retikularnih makrofaga. U 25% slučajeva smo u folikulama vidali fibrinske precipitate a također u 25% pregledanih limfnih čvorova bilo je u retikularnim ćelijama folikula i pulpe intracelularnog materijala koji se bojio pozitivno metodama za dokazivanje fibrina. U 46% slučajeva je postojala deskvamacija nabreklih sinusnih makrofaga u lumen a u daljih 30% je ona bila tako intenzivna, da je nastala slika »sinusne histocitoze«. Trombi, poglavito hijalini i fibrinsko-leukocitarni, nađeni su u sudovima limfnih čvorova dosta rijetko (9,3%). U tri slučaja nađena je eritrofagocitoza, koje u normalnim uvjetima u makrofagima limfnih čvorova ne bi trebalo biti.

Promjene na retikularnim i sinusno-endotelnim ćelijama limfnih čvorova su najintenzivnije u septičko-infekcijskom šoku i šoku nakon opekotina. One su sasvim slične promjenama na RE-ćelijama drugih organa, koje smo već opisali, te njihovo poznavanje upotpunjuje sliku morfoloških promjena na limfnim čvorovima u šoku.

Upoređenje sa kontrolnom skupinom pokazuje da u općem kvantumu morfološki zapaženih promjena RE-ćelija limfnih čvorova između šoka i kontrolnih slučajeva postoji visoko signifikantna razlika ($X^2 = 560,6$; $P < 0,01$; granična vrijednost 13,28).

Iz eksperimentalnih radova drugih autora i iz upravo iznesenih vlastitih zapažanja očigledno je da RES na određen način učestvuje u zbivanjima u šoku. Za Shwartzmanov fenomen je to donekle jasnije, isto tako i za endotoksinski šok, ali za druge vrste šoka te spoznaje su još vrlo nedovoljne.

Mora se voditi računa o dvije, kako se čini, različite aktivnosti RE-ćelija:

a) funkcija fagocitoze; b) funkcija detoksikacije i razgradnje proteina.

Izgleda da se one obje angažuju u šoku, ali na razne i nekumulativne načine, a ponekad čak i interferiraju. Halpern (1957) uspio je, npr.,

vještačkom stimulacijom povećati čistu fagocitarnu aktivnost RES-a prema stranim partikulama za 300%, ali je ireverzibilni šok kod tih istih životinja dobivao ubrizgavanjem čak i manjih doza endotoksina nego inače. U prisustvu nekoliko raznih koloida i suspenzoida u krvi, RES ima prema svakom od njih selektivan aviditet. Nakon adrenalektomije ostaje čista fagocitarna aktivnost RES-a intaktna, ali te pokusne životinje postaju znatno osjetljivije na endotoksine. Radova o ovoj problematici ima u novijem periodu više, tako npr.: Biozzi, Halpern i sar. (1957), Seeler (1969), Jenkin i Rowley (1961), Thomas (1967), Kluge i Hovig (1969), Novelli (1969), Stuart (1970) i dr.

U posljednje vrijeme se veze između RE-sistema i šoka pokušavaju razotkriti osobito metodama blokiranog i stimuliranog RES-a. Suština blokade je da RES zasićen supstancijom jedne vrste slabije vrši »clearing« te iste ali i drugih različitih materija naknadno unesenih u krvotok. Blokada RES-a ne mora biti samo fizička. Sličan efekat imaju i tvari koje inhibiraju proliferaciju ćelija, npr. kortizon, azotni plikavci ali i antilimfocitni serum (Biozzi i sar. 1957, Sheagren 1969). Altura i Hershey (1968) pokazali su da fagocitarna aktivnost RES-a biva deprimirana u eksperimentalnom traumatskom i hemoragičnom šoku. Nakon preživljenog šoka nastupa vraćanje na ishodne vrijednosti fagocitarnog indeksa, a onda paradoksalno dolazi do prolaznog perioda hiperfagocitoze, u kojem životinje postaju tolerantne prema ponovljenoj epizodi inače letalno dozirane traume, endotoksemije pa i hemoragije (Novelli 1968, 1969). Kod tih životinja su Kupfferove ćelije bile povećane i umnožene, što se vidjelo mikroskopom, osobito nakon intravitalnog bojenja sa Trypanskim modrilom.

Drugi pravac ispitivanja ponašanja RES-a u šoku je metodom stimuliranog sistema. Testirane su razne stvari bjelančevinastog karaktera (Biozzi i sar. 1957, Hershey i sar. 1966), polisaharidi (Lemperle 1967, Stoner 1968.) i dr. Neke od tih tvari su pod pokusnih životinja izazvale vidnu protekciju u traumatskom, endotoksinskom i tourniquet-šoku (Hershey i Altura 1968). Novija istraživanja na ovom području kreću se u pravcu traganja za što manje toksičnim materijama, koje bi, eventualno, mogle da se iskušaju i na čovjeku.

U ovom radu opisani morfološki nalazi na RE-ćelijama, s obzirom na njihovu signifikantnu povezanost sa šoknim stanjem, mogu se u zajednici sa drugim poznatim morfološkim ekvivalentima, uspješno iskoristiti na humanom materijalu u patološko-anatomskoj dijagnostici šoka.

ZAKLJUČAK

Mikro-morfološka proučavanja ćelija retikulo-endotelnog sistema u šoku pokazala su da ćelije tog sistema locirane u jetri, slezeni i limfnim čvorovima trpe određene promjene, kakve se ne javljaju u takvom intenzitetu i učestalosti kod ljudi umrlih o drugih oboljenja.

Promjene na RE-ćelijama nisu do sada iskorištene u mikroskopskoj dijagnostici šoka. Naša istraživanja su pokazala da su one prisutne u visokom procentu i da upoređene sa kontrolnom skupinom imaju veliku signifikantnost. Izvanredan dijagnostički značaj ima i fagocitoza fibrina u RE-makrofagima jetre, slezene i limfnih čvorova, ali je na žalost njena apsolutna učestalost premalena da bismo na taj podatak mogli redovno računati. Poseban značaj ima i nalaz patološke eritrofagocitoze, koja je, mada ne prečesto, u našem materijalu nađena isključivo u slučajevima šoka. Značaj patološke eritrofagocitoze u proučavanju šoka vidimo i u tome što ovaj fenomen ukazuje na određene, do sada malo proučavane aspekte patogeneze eritrocitnog »sludge«-a u šoku kao i hemolize i post-šokovnih anemija.

Bez obzira na mogućnost da pojedine opisane promjene RE-ćelija, izolovano gledane, mogu imati raznorodno porijeklo, njihov zbir bez sumnje predstavlja jedan od daljih kriterija za morfološku dijagnostiku šoka, a njihovo detaljnije proučavanje omogućava uvid u još neobjašnjene patogenetske mehanizme šoknih stanja.

NIKULIN, A., GMAZ-NIKULIN, E. und PLAMENAC, P.

MIKROSKOPISCHE VERÄNDERUNGEN DER ZELLEN DES RETIKULO-ENDOTHELIALEN SYSTEMS BEI IM SCHOCK VERSTORBENEN

ZUSAMMENFASSUNG

Veränderungen der Zellen des Retikulo-endothelialen Systems wurden bisher in der mikroskopischen Schock-Diagnostik nicht in Betracht gezogen. Die vorliegende Arbeit zeigt, dass neben der Schwellung und Vakuolenbildung, der Desquamation, auch perizelluläre Fibrin-Präzipitate, Fibrinphagozytose und Erythrophagozytose im Schock signifikant öfter vorkommen als bei nicht im Schock verstorbenen. Bei 120 im Schok verstorbenen verschiedener Aetiologie, verglichen mit 250 verstorbenen der Kontrollgruppe, kamen in der Leber, Milz und den Lymphknoten Veränderungen der RE-Zellen signifikant öfter vor (Mit X^2 Methode $P < 0,01$).

Die Bedeutung dieser Veränderungen für die pathogenetische Deutung einzelner Schock-Phänomene ist teilweise sehr gross. Das gilt insbesondere, für die Fibrin — und Erythrophagozytose. Letztere wurde bisher bei Schock nicht ausgewertet. Die in dieser Arbeit beschriebenen mikro-morphologischen Befunde kann man zusammen mit anderen schockbedingten Zell — und Gewebeveränderungen in der morphologischen Schock-Diagnostik erfolgreich anwenden.

LITERATURA

- Altura, B. and Herschey, S. (1968): *RES phagocytic function in trauma and adaptation to experimental shock*. Amer. J. Physiol. 215, 1414.
- Altura, B. and Herschey, S. (1968): *Influence of vesopressor drugs on reticuloendothelial phagocytic function in experimental shock*. Intermedes Proc. pp. 185—193 (Stockholm).
- Altura, B. and Herschey, S. (1968): *Patterns of RES-phagocytic function in trauma nad experimental adaptation*. Intermedes Proc., pp. 205—213 (Stockholm).
- Beller, F. (1969): *The role of endotoxin in disseminated intravascular coagulation*. In: Disseminated intravascular Coagulation, Schattauer Verl. Stuttgart.
- Beller, F. and Graeff (1967): *Deposition of glomerular fibrin in the rabbit after infusion with endotoxin*. Nature, 215 295).
- Biozzi, G., Halpern, B., Benaceraf, B. and Stieffel, C. (1957): *Phagocytic activity of the reticulo-endothelial system in experimental shock*. In: Pathophysiology of the reticuloendothelial system, Blackwell Publ. Oxford.
- Bleyl, U., Kulm W. und Graeff, H. *Retikuloendotheliale Clearance intravascularer Fibrinmonomere in der Milz*. Thromb. diathes. haemorrh. 22/1, 87—100.
- Collins, R., Robbins, and Mayes, CH. (1968): *Studies on the pathogenesis of the generalized Shwartz mann reaction*. John Hopkins Med. Journal, 122, 375.
- Doan, Ch. (1957): *The reticuloendothelial cells in Health and Disease*. In: Physiopathology of the reticulo-endothelial system. Blackwell Publ. Oxford.
- Fine, J. (1962): *Vergleich verschiedener Formen des experimentellen Schocks*. In: Schock-Pathogenese und Therapie, Springer Verl. Berlin.
- Gmaz-Nikulin, E. (1972): *Mogućnosti morfološke dijagnostike šoka*. Disertacija, Univerzitet Sarajevo.
- Halpern, B. (1962): *Der allergische Schock*. In: Schock-Pathogenese und Therapie. Springer Verl. Berlin.
- Herschey, S. and Altura, B. (1966): *Effect of pretreatment with aggregate albumin on reticuloendothelial system activity and survival after experimental shock*. Proc. Soc. exp. Biol. Med. 122, 1195.
- Jenkin, C. and Rowley, D. (1961): *The role of opsonins in the clearance of living and inert particles by cells of reticuloendothelial system*. J. Exp. Med. 114, 363.
- Kluge, T. and Hovig, T. (1969): *Ultrastructure localisation of thorotrast in the reticuloendothelial system*. Amer. J. Pathol. 54, 355.
- Lee, L. (1962): *Reticuloendothelial clearance of circulating fibrin in the pathogenesis of the generalized Shwartzmann reaction*. J. exp. Med. 115, 1065.
- Lemperle, G. (1967): *The dissimilar effects of two RES stimulants on shock*. In: The reticuloendothelial system and Atherosclerosis. Plenum Press, New York,
- Miescher, P. (1957): *The role of the reticulo-endothelial system in haematoclasia*. In: Physiopathology of the reticuloendothelial system. Blackwell Publ. Oxford.
- Mittermayer, C., Rolffs, J., Pfrieme, B., Schönbach, G., Kuth, K. und Sandritter W. (1972): *Intravital und pathologisch-anatomische Beobachtungen beim generalisierten Sanarelli-Schwartzmann-Phänomen*. Beitr. Path. Anat. 145, 149.

- Novelli, G., Pagni, E., Patumi, F., Cortesini, C., Ristori, M. (1969): *Il sistema reticulo-istiocitario nella patogenesi e nella evoluzione dello shock sperimentale*. Il Policlinico-Sez. Chir. 76, 1.
- Sandriteter, W. und Beneke, G. (1974): *Allgemeine Pathologie*, Schattauer Verl. Stuttgart-New York.
- Sandritter, W. and Lasch, H. (1967): *Pathologic aspects of Shock*. Meth. Achiev. exp Path. Vol. 3, 86, S. Karger, Basel.
- Seeler, R., Forman, E., Bolger, J., Abilgaard, Ch. and Schulman, J. (1969): *Induction of intravascular coagulation and renal cortical necrosis in rabbits by simultaneous injection of thorotrast and endotoxin*. Brit. J. Haematol. 16, 501.
- Sheagren, J., Barth, J., Edelin, J. and Malmgren, R. (1969): *Recitulo-endothelial blockade produced by antilymphocyte serum*. Lancet, Aug. 9, 207.
- Stuart, A. (1970): *The reticuloendothelial System*. E & S Livingstone, Edinburgh.
- Thomas, L. (1957): *The role of the reticulo-endothelial system in the reaction to endotoxins*. In: Physiopathology of the reticulo-endothelial system. Blackwell Publ. Oxford.

