

A - 73288
ARH

Mitte müügiks.

Autorilt.

Eraldine äratõmme ajakirjast EESTI ARST 1936, nr. 3.

739 DOTS. HELENE LIIDEMAA
RAAMATUKOGU

(Tartu ülikooli farmakoloogia-instituudist. Juhataja: prof. G. Barkan.)

Eksperimentaalne uurimus joodravi küsimusele veresoonehaigustuste puhul.

Georg Barkan.

Paljud jõupingutused olid juba ammust ajast sihitud joodravi eksperimentaalsete aluste leidmisele mittelueetiliste veresoonehaigustuste puhul. Siinjuures tekkis omapärane olukord, mis sõltus üheltpoolt sellest, et toimed, milliseile otsiti eksperimentaalseid tõestusi, olid arstide arvates väga vaieldavad, kuna teiselt poolt eksperimentaalsed tulemused osutusid sama vastupidiseiks või vähemalt oma tõlgitsuses kahtlasiks. Nii näis siis peagu, et arst vastavalt joodravi kohta omandatud seisukohale võis välja otsida eksperimentaalsest meditsiinist tõestusi joodi tagasitõrjumiseks või soovitamiseks.

Vasturääkivail tulemusil vanemas kirjanduses, mis käsitlesid peamiselt jodiide, ei taha ma lähemalt peatuda (vrd. B ü r g i ¹). Rohkearvulised katsed jälgivad peamiselt ägedaid toimeid vereringesse. Kuid rohkeist katseist ei leitud, et jood oleks mõjutanud ühtlaselt või kindlasti südametegevust või vererõhet ja veresoone laiust. Samuti ei leidnud tõendust arvamuse, et jood põhjustab aterosklerootiliste seisundite puhul vereviskoossuse vähenemist, mis võimaldab vere kergemat voolamist.

Siinkohal olgu mõeldud mõne aasta eest avaldatud G u g g e n h e i m e r'i ja F i s h e r'i ² töödele, milles nad uskusid lahendanud olevat joodravi küsimuse veresoonte aterosklerootiliste funktsioonihäirete suhtes. Ka nende autorite katsed käsitlevad ägedaid toimeid, olgugi et suurema peiteajaga. Kuid need erinevad oluliselt varemate uurijate kat-

2
Tartu Ülikooli
Raamatukogu

ARHIIVKOGU

217943

i 20701949

seist toimivaina leitud dooside suuruse poolest. Autorid leidsid isoleeritud elundeil ja kogu loomel, et joodnaatrium lahjenduses 1:100 000 ja 1: mitmele miljonile põhjustas vahel pärjsoonte ja perifeersete veresoonte laienemist ja vererõhke langust. Neis leidudes osutus hämmastavaks, ning kõigile seniseile teadumusile vasturääkivaks, et jood kõrgemas kontsentratsioonis ka Guggenheimer'i ja Fisher'i katseis ei avaldanud ägedaid veresoonetoimeid. Need tekivad alles mainitud kontsentratsioonipiires ja muutuvad isegi tugevamaks kontsentratsiooni vähenemisega.

Guggenheimer'i ja Fisher'i üllatavaid andmeid kontrolliti hiljem mitmelt poolt. Need järelekatsumised käsitlesid osalt samu või sarnaseid katseobjekte, osalt teisi eksperimentaalseid korraldusi. Freund'i ja König'i³, Mancke⁴, Ostermann'i⁵, Barkan'i ning Prikk'i⁶, Kochmann'i⁷, Liebe⁸ kui ka Barkan'i ning Kingisepp'a⁹ katseist selgub kindlal kujul, et Guggenheimer'i ja Fisher'i andmed vähimate joodi-kontsentratsioonide laiendavast toimest pärjsoontesse ja perifeerseisse veresoonisse ning vererõhke languse kohta pole igatahes üldiselt maksvad.

Muidugi täheldasid mõned mainitud autoreist vahetevahel veresoone laiendamist jodiidi toimel, kuid puudus igasugune seaduspärasus, mida oleks võinud oletada Guggenheimer'i ja Fisher'i andmete põhjal. Kochmann kui ka Liebe juhivad küll tähelepanu võimalusele, et patoloogiliselt muutunud veresooned reageerivad teisiti kui terved ja et viimaste tundlikkus jodiidi vastu võib olla suurem. Säärast oletust ei saa kahtlemata eitada, kuid arvan, et farmakoloogia ei saa sellega praktilist terapeuti palju aidata. Niisugune oletus peaks kuidagiviisi tõestatav olema katsete varal inimesel. Kuid just need lahkumineked joodravi tulemuste suhtes veresoonehaiguste puhul inimesel on algul mainitud ja teada mitmesuguste arstiliste järeleküsimiste põhjal (vrd. Schwalbe¹⁰, Masing¹¹). Teisest küljest senini puuduvad veel katsed, milliste kohta lootusi andis Koch-

man n⁷, jooditoime kohta soojaverelisel, kelle veresooned on eksperimentaalselt kahjustatud.

Nagu ma juba ühes varemases töös¹² mainisin, on arstlike teadumuste põhjal väga küsitav, kas terapeutiline jooditoime aterosklerootiliste seisundite puhul esineb üldse „akuutse“ ehk, farmakoloogiliselt paremini väljendatult, „dünaamilise“ toime mõttes. Isegi kui mõnede joodidooside kohta läheks korda akuutseks katses kindlaks teha veresooneelaienemisi, ei püsiks säärane efekt aterosklerootiliste seisundite ravi puhul kindlasti mitte esiplaanil. See oleks vaevalt enam kui soovitud kõrvaltoime. Sellele juhivad tähelepanu ka need arstid, kel on joodravis suured teadumused ja seda pooldavad täiesti (vrd. näit. K ü h n¹³).

Täie õigusega valiti viimasel ajal joodiprobleemi eksperimentaalsel töötlemisel uus uurimistee. See viib, nagu ma juba mõne aasta eest rõhutasin¹², palju enam sinna, kus võib loota probleemi lahendamist.

Ateroskleroosi põhjustavad muutused on ju lõppude lõpuks patokeemilist laadi. Seepärast osutub lähedaseks mõtte, eksperimentaalselt katsutada, kas jood ei kutsu esile ainevahetuse teel toimeid, millel võiks olla ka terapeutiline siht.

Küsimus, kas joodraviga võib soodsalt mõjustada anatoomilisi veresoone muutusi ateroskleroosi puhul, on ainult siis eksperimentaalselt käsitletav, kui läheb korda esile kutsuda sääraseid veresoone muutusi loomal.

Mitmesuguste eksperimentaalsete veresoonesklerooside hulgas on esiplaanil kodujänese kolesteriinisöötmisskleroos (vrd. näit. A n i t s c h k o w¹⁴). Muutused, mis tekivad neil loomil nädalateviisi kolesteriinõlisegudega püsivalt söötmisel, sarnanevad suurel määral inimese arterilubjastusega. Primaarseks muutuseks on sel puhul intimarasvastus tõelise ateroskleroosi mõttes. Mõned autorid on arvamusel, et siin on tegemist enam kui juhusliku sarnasusega ja et inimese ateroskleroos on samuti kolesteriinskleroos. Sest ka inimese veresoone-ateromatoosi puhul täheldati häireid kolesteriinima-

jaskluses ja vere kolesteriini tõusu. Kuigi küsimus pole veel lõplikult lahendatud, omab siiski selle eksperimentaalse arterihaigustuse mõjustatavus joodravi varal põhjapaneva tähtsuse. On Liebig'i¹⁵ teeneks, et ta esimesena teostas sääraseid katseid. Ta näitas, et need raskeimad veresoone muutused, mis tekivad kodujäneseil kolesteriinlinaõli lisandamisest toidule, jäävad ära suurel arvul juhtudest kas täiesti või peagu täiesti, kui loomi samaaegselt ravida *dijodyl*'i teatud annuseiga.

Tulemusi saavutati ainult siis, kui joodraviga alati varakult ning see teostati katkestamatult. Kui joodipreparaati anti alles 3.—4. nädalast alates või andmist katkestati kas või ajutiselt, ei saadud kindlasti tõkestada intimamuutuste arengut. Tulemus sõltus veel joodi doosimise teatud kõrgusest. Liebig kordas oma katseid samade tulemusiga 3 aastat hiljem. Ka mitmed teised autorid avaldasid katseid, mis kaugeleulatavalt tõendasid Liebig'i andmeid (Seel ja Creuzberg¹⁶, Turner ja Khayat¹⁷, Ungar¹⁸).

Kõigil juhtudel oli tegemist mitte joodi terapeutilise teravistustoimega juba olemasolevaise patoloogilisesse muutusesse, vaid kaitsetoimega, mida võib täheldada ainult siis, kui jood tuleb tarvitusele üheaegselt kahjustava teguriga juba algul või varasemais staadiumes. Nii siis, siin on tegemist — see olgu eriti rõhutatud — hoopis millegi muuga kui varemalt otsitud *akutsede* jooditoimega südamesse ja veresoonesse, mida nii vähe veenvalt võidi tõendada loomaeksperimendi varal.

Joodi kaitsetoime suhtes kodujänese kolesteriinateromaatoosi puhul ei või igatahes enam olla mingisugust kahtlust. Kaitsetoimet saavutati õigeaegsel joodimedikatsioonil mitmekesiseimate preparaadega, nagu *jodid*, *dijodyl*, *jodtropon* ja teised.

Eriti on huvitav, et ka kilpnäärmepreparaadega võib saavutada pärssivat toimet. Friedland¹⁹ söötis tulemusrikkalt mitmeid türeoidiinipreparaate, Turner muut-

matut kilpnäärmesubstantsi ja *thyroxin*'i, Breusch ja Thiersch²⁰ andsid *thyroxin*'i ja *dijodtyrosin*'i. Friedland'i andmeil sõltub *thyroidin*'i kaitsetoime omadusest vähendada hüperkolesterineemiat. Ühenduses sellega on mainimisväärsed ka Shapiro²¹ katsed. Ta sedastas, et türeoid-ektomeeritud kodujänesed avaldasid kergemini kolesteriintõve nähte kui normaalsed loomad. Turner ja Khayat¹⁷, kes samuti töötasid türeopriivsete loomadega, leidsid, et kaaliumjodiid tõkestas nähte peale kolesteriini söötmist vaid normaalseil kodujänesel mitte aga kilpnäärmeta loomadel.

Turner'i ja Khayat'i tulemusist, milliseid igatahes Ungar¹⁸ ei saanud tõendada, võiks seoses varemalt mainitud täheldusiga järeldada, et kaitsev jooditoime eksperimentaalse kolesteriinskleroosi puhul kulgeb kilpnäärme kaudu.

Säärase võimaliku seose tähtsus on selge iseenesest. Ta suureneks veel seetõttu, et vastavad suhted — ja nimelt ajaliselt juba varemini — oleksid tõestatavad ka mõne teise eksperimentaalse veresooneskleroosi puhul. Kroonilise adrenaliiniandmise puhul kodujänesele tekivad iseloomustavad arterinekroosid peamiselt aordil. Muidugi erinevad need vastandina kolesteriinskleroosile oluliselt inimesateroskleroosist seeläbi, et primaarsed muutused asuvad *media* piirkonnas.

Juba umbes 30 aasta eest kasustati seda adrenaliinnekroosi testobjektina joodravi toimivuse küsimuses. Varasemate uurijate tulemused olid osaliselt vasturääkivad. Ühelt poolt täheldati arterimuutuste soodsat mõjustust joodi varal (Koranyi²², Boveri²³), kuna teistel juhtudel jood põhjustas halvenemist (Biland²⁴). Küll vasturääkivate tulemuste tõttu sattusid need varemad tööd unustusse, olgugi et leiud, nagu me veel näeme, pole kindlasti mitte tähtsusetu. Alles viimasel ajal jätkas jaapanlane Kagawa²⁵ uurimusi joodi toime kohta kodujänese-adrenaliinnekroosisse. Ta leidis sel puhul, et teatud väikesed jodiidi hulgad üheaegselt adrenaliiniga nädalateviisi applitseeritult hoidsid kaugeleulatavalt ära sklerootilisi muutusi. Suured joodi doosid seevastu so-

dustasid Kagawa järele adrenaliinskleroosi. Arvulisil andmeil selle kohta, mida mõista väikeste dooside all, ei taha peatuda, kuna see võiks põhjustada ebaõigeid ülekandmisi inimesoludele. Huvitav on veel tõsiasi, et türeopriivseil kodujänesel jood peagu sugugi ei mõjusta ka adrenaliinskleroosi. Kagawa lõppjäreldest, et jood ei toimi adrenaliinskleroosi mitte otseselt, vaid kaudselt kilpnäärme kaudu, tõendavad autori edasised katsed. Nimelt selgus, et ka türoksiinisüsted mõjustavad adrenaliinskleroosi, — ja nimelt nagu jodiidigi puhul vastavad väikesed doosid toimisid pärssivalt, ent suuremad soodustasid veresoonemuutusi.

Et suuremal hulgal otseselt organismi viidud või joodi üledoosimisel rohkenenult moodustatud kilpnäärmehormoon suurendab adrenaliinskleroosi, ei tohi kedagi üllatada. Sest Friedland¹⁹ näitas, et *thyreoidin* ise võib toimida veresoonemürgina. Tema püsitarvitamine suuris annuseis põhjustab kodujänesel adrenaliinnekreosi tüüpi veresoonemuutusi (vrd. sel puhul ka Hedingeri ja Loeb'i²⁶ katseid).

Tähtis on igatahes tõsiolu, et joodravi kaitsetoime on maksev ka adrenaliinskleroosi kohta ja et ka siin toime kulgeb nähtavasti kilpnäärme kaudu.

Lõpuks näidati mõnede autorite poolt, et kolmaski eksperimentaalne veresoonehaigus on soodsalt mõjustatav õigeaegse joodravi varal (Seel ja Creuzberg¹⁶, Breusch ja Thiersch²⁰). Need on sklerootilised muutused, mis kodujänesel kutsutakse esile kiiritatud ergosteriini resp. D-vitamiini varal. Mainitud veresoonemuutused erinevad selgeste patoloogilises mõttes nii kolesteriini- kui ka adrenaliinitüübist (H. Wenzel²⁷).

Joodi doosimise tähtsus ja üledoosimise toime olid juba ülal mainitud. Hiljuti käsitlesid Breusch ja Thiersch ühes töös Aschoffi instituudist Freiburgis doosimisküsimust teises suunas. Autorid kutsusid esile kolesteriinisõotmis-ateromatoose kodujänesel, keda hoiti joodivaesel toidul ja joogiveel, tingimused, mis juba iseenesest olemas uurimis-

kohal Freiburgis *). Sel puhul selgus, et kirjeldatud tingimuses väga väikeste joodidooside lisandamine suurendas kolesteriinateromatoosi ja tõstis vere kolesteriinisaldust, kõrgemad doosid seevastu, nagu seda leidsid ka teised mainitud autorid, põhjustasid selge kaitsetoime ja ateromatoosi pärssimise.

Jodiidist palju toimivamaks osutusid Breusch'i ja Thiersch'i katseis tarvitatud kehaomased joodipreparaadid, nagu *thyroxin* või ka *dijodtyrosin*. Ateromatoosi pärssimiseks kui ka edustamiseks oli vaja palju vähemaid doose kui katseil anorgaanilise joodiga.

Arvatavasti ka joodi mainitud kahjustav toime, nagu kaitsevigi, kulgeb mingisugusel teel kilpnäärme kaudu. Kilpnäärme histoloogilisel uurimisel sedastati mitmesuguseid muutusi, sõltumatult antud joodidoosist ja joodiühendi loomusest.

Side joodi veresoone toime ja hormonaalsete toimuste vahel näib selguvat katseist kastreeritud isaste kodujäneseiga. Breusch'i ja Thiersch'i andmeil kastraadel vastandina kontrollloomadele ilmestub jooditoime tunduv vähenemine. Teiselt poolt aga Friedland'i¹⁹ katsete põhjal isased kodujäneseid näivad olevat *thyreoidin*-tundlikumad kui emased, kuna kohaste dooside varal õnnestub neil hüperkolesterineemiat kergesti vähendada.

Kuigi tõeliste suhete ja funktsionaalse mehhanismi kohta puudub veel täieline selgus, võime siiski küllaldase tõenäosusega öelda, et jooditoimes — vastandina nii eksperimentaalsele ateromatoosile kui oletatavasti ka selle tekkimisele — etendab teatavat osa kilpnäärme funktsioon.

Eksperimentaalne uurimine on seega ka ateroskleroosiliste veresoonehaigustuste joodravi küsimuses esile toonud uusi väljavaateid. Nende patoloogiliste toimuste tekkimisel,

*) Geograafilis-statistiliste kaalutluste tulemusil kilpnäärme- ja veresoonehaiguste kohta, mis olid Breusch'i ja Thiersch'i katsekorralduste põhjuseks, ei taha siin lähemalt peatuda, kuna need andmed on esialgu veel vastuolus varemate andmeiga.

mis omalt poolt viivad inimes-veresooneelubjastusele, on võibolla tähtsust kilpnäärmele kui hormonaalsel elundil, ja arvatavasti hormonaalne disharmonia üldse osutub nende patogeneesis otsustavaks. Kui eksperimentaalsete veresoonesklerooside kohta leitud suhted peaksid ülekantavad olema inimesoludele, siis ei oleks tulemusrikas joodravi lõppude lõpuks midagi muud kui kaudne hormoonravi.

See muuseas juba varemalt diskuteeritud seisukoht tähendab joodiküsimuses ühtlasi edusammu ja uusi raskusi. *Thyroxin*'i ja *dijodtyrosin*'i kui kilpnäärmeainete, eriti aga hüpofüüsi eessagaras leiduva türeotroopse hormooni avastamisest saadik on kilpnäärme funktsiooni mehhanism, samuti jooditoime kilpnäärmesse andnud lahendamiseks rohkeid uusi probleeme. Iga arst teab ka, kui õrn on doosimisküsimus joodravi puhul. Varemalt mainitud seoste põhjal on see eriti maksev inimesateroskleroosi joodravi ja -profülaksi kohta. Doosimise ning seega ravi tagajärgede või mittetagajärgede saamise suhtes osutuvad tähtsaks mitmesugused asjaolud: haige üldseisund ning seega peale vereringe ka ainevahetuse seisukord, hormonaalne tasakaal, nimelt kilpnäärme suhtes, samuti ka joodisisaldus normaalses toidus ja jogivees.

Nii võivad joodravigu puhul joodirikas Bad Tölz'is teadumustekohaselt juba relatiivselt väikesed hulgad subjektiivselt ja objektiivselt olla väga kasulikud (vrd. Kühn¹³). See ei tähenda veel mingil tingimusel, et samade jodiidi hulkade terapeutilisel tarvitamisel joodivaeseis kohis on saavutatud samad tulemused. Palju enam püsib kindlasti Breusch'i ja Thiersch'i eksperimentaalsete täheleduste põhjal teoreetiline võimalus, et aladoosimine on siin halb. See olgu sõnaselgelt öeldud neile praktikuile, kes Guggenheim- Fisher'i mõttekäigule järgnedes pooldavad äärmiselt madalaid joodidoose. Teisest küljest aga on loomulikult täiesti mõeldavad tingimused, kus ka vaid relatiivne joodiüledoosimine toob kahju.

Doosimisküsimusega on samuti väga tihedalt seotud joodipreparaatide valik, mis leidis mainimist juba eksperimen-

taalsete leidude puhul. Mõne aasta eest peatusin ma üksik-
asjalises kirjutises neil seisukohil, mis peavad maksma joodi-
preparaatide valikul „orgaaniliste“ hulgast. Et kordumi-
sest hoiduda, olgu siinkohal juhitud tähelepanu minu too-
aegsele esitisele¹².

Mitteluuetiliste veresoonehaigustuste ravi kohta joodi-
preparaadega on uuesti maksev nõue hoiduda igasugusest
skematismist ja silmas pidades eksperimentaalselt tõenäo-
seks tehtud suhteid, toimetame hoolsaid täheldusi indikat-
siooni, ravigukulu ja tulemuste kohta. Tähtis näib ka ole-
vat, mitte ilmaaegu joodipreparaate vahetada, et mitte ras-
kendada hindamist. Teaduslikult eksaktne ning kriitiline
suhtumine arstide poolt tuleb kahtlemata tuluks ka küsimuste
edasisel eksperimentaalsel selgitamisel. Sest tõeliselt usalda-
tavad arstilis-kliinilised täheldused viljastavad ikka eksperimen-
taalset meditsiini, mis lõppude lõpuks osutab jälle kasu
arstile ja tema haigeile.

Kirjandus.

1. E. Bürgi: Heffter's Handbuch d. exper. Pharmakol. 3. Bd. 1. Hälfte, 362, (1927). — 2. H. Guggenheimer ja I. L. Fisher: Klin. Wschr. 1927 I, 359 ja 1931 I, 985; Ztschr. f. d. ges. exper. Med. 54, 114, (1927) ja 58, 196, (1928); Naunyn-Schmiedebergs Arch. 126, 104, (1927). — 3. H. Freund ja W. König: Naunyn-Schmiedebergs Arch. 133, 317, (1928). 4. R. Mancke: Verhandlungen d. Dtsch. Pharmakol. Gesell. 8. Tagg., 131, (1928); Naunyn-Schmiedebergs Arch. 149, 56, (1930). — 5. G. Ostermann: Naunyn-Schmiedebergs Arch. 149, 257, (1930). — 6. G. Barkan ja S. Prikk: Klin. Wschr. 1930 II, 1872. — 7. M. Kochmann: Naunyn-Schmiedebergs Arch. 159, 516, (1931), — 8. S. Liebe: Naunyn-Schmiedebergs Arch. 171, 426, (1933). — 9. G. Barkan ja G. Kingisepp: Klin. Wschr. 1934 II, 1795. — 10. I. Schwalbe: Dtsch. med. Wschr. 1914, 749, 801. — 11. E. Masing: Fortschritte d. Therapie 1931, 193. — 12. G. Barkan: Münch. med. Wschr. 1932 I, 621. — 13. W. Kühn: Neue Wege zur Jodbehandlung der Arteriosklerose und des Bluthochdruckes. Otto Gmelin, München 1932. — 14. N. Anitschkow: Beitr. z. pathol. Anat. 56, 379, (1913). — 15. H. Liebig: Naunyn-Schmiedebergs Arch. 159, 265, (1931) ja 175, 409, (1934). — 16. H. Seel ja G. Kreuzberg: Naunyn-Schmiedebergs Arch. 161, 674, (1931). — 17. K. B. Turner: J. of exper. Med. 58, 115, (1933); K. B. Turner u.

G. B. Khayat: J. of exper. Med. **58**, 127, (1933); mõlemat tsit.: Ber. ü. d. ges. Physiol. **75**, 513, (1934). — 18. H. Ungar: Naunyn-Schmiedebergs Arch. **175**, 536, (1934). — 19. I. B. Friedland: Ztschr. f. d. ges. exper. Med. **87**, 683, (1933). — 20. F. Breusch ja H. Thiersch: Ztschr. f. d. ges. exper. Med. **95**, 458, (1935). — 21. Sh. Shapiro: J. of exper. Med. **45**, 595, (1926); tsit. H. Ungari järel. — 22. A. von Korányi: Dtsch. med. Wschr. **1906**, 679. — 23. P. Boveri: Dtsch. med. Wschr. **1906**, 877. — 24. I. Biland: Dtsch. Archiv f. klin. Med. **87**, 413, (1906). — 25. K. Kagawa: Fol. Pharmacol. Jap. **15**, (1933); tsit.: Ber. ü. d. ges. Physiol. **73**, 184, (1933); Proceedings of the Jap. Pharmacol. Soc. 6-th. annual. Meeting **1932**; Jap. J. of medic. Sciences, IV. Pharmacol. **7**, 77, (1933). — 26. E. Hedinger ja O. Loeb: Naunyn-Schmiedebergs Arch. **56**, 314, (1907). — 27. H. Wenzel: Naunyn-Schmiedebergs Arch. **137**, 215, (1928).
