ACTA MEDICA

ACADEMIAE SCIENTIARUM HUNGARICAE

ADIUVANTIBUS

A. BABITS, Ö. KERPEL-FRONIUS, I. KÖRNYEY, Ö. RAJKA, I. RUSZNYÁK, L. SCHMIDT

REDIGIT

G. HETÉNYI

TOMUS IX FASCICULI 1—2

MAGYAR TUDOMÁNYOS AKADÉMIA

BUDAPEST, 1956

ACTA MEDICA

A MAGYAR TUDOMÁNYOS AKADÉMIA ORVOSTUDOMÁNYI KÖZLEMÉNYEI

KIADÓHIVATAL: BUDAPEST, V., ALKOTMÁNY U. 21.

Az Acta Medica orosz, francia, angol és német nyelven közöl tudományos értekezéseket az orvostudomány köréből.

Az Acta Medica változó terjedelmű füzetekben jelenik meg, több füzet alkot egy kötetet.

A közlésre szánt kéziratok, géppel írva, a következő címre küldendők:

Acta Medica
Szeged, I. Belklinika

Ugyanerre a címre küldendő minden szerkesztőségi levelezés.

Az Acta Medica előfizetési ára kötetenként belföldre 80 Ft, külföldre 110 Ft. Megrendelhető a belföld számára az »Akadémiai Kiadó«-nál (Budapest, V., Alkotmány utca 21. Bankszámla 04-878-111-46), a külföld számára pedig a »Kultúra« Könyv- és Hírlap Külkereskedelmi vállalatnál (Budapest, VI., Sztálin út 21. Bankszámla: 43-790-057-181), vagy külföldi képviseleteinél és bizományosainál.

«*Acta Medica*» публикуют трактаты из области медицинских наук на русском, французском, английском и немецком языках.

«*Acta Medica*» выходят отдельными выпусками разного объема. Несколько выпусков оставляют один том.

Предназначенные для публикации рукописи (в напечатанном на машинке виде) следует напрявлять по адресу:

Acta Medica
Szeged, I. Belklinika

По этому же адресу направлять всякую корреспонденцию для редакции и администрации.

Подписная цена «*Acta Medica*» — 110 форинтов за том. Заказы принимает предприятие по внешней торговле книг и газет «*Kultúra*» (Budapest, VI., Sztálin út 21. Текущий счет № 43-790-057-181) или его заграничные представительства и уполномоченные.

ACTA MEDICA

ACADEMIAE SCIENTIARUM HUNGARICAE

ADIUVANTIBUS

A. BABITS, Ö. KERPEL-FRONIUS, I. KÖRNYEY, Ö. RAJKA,
I. RUSZNYÁK, L. SCHMIDT

REDIGIT

G. HETÉNYI

TOMUS IX

MAGYAR TUDOMÁNYOS AKADÉMIA

BUDAPEST, 1956

INDEX

Tomus IX

Fasc. 1—2

Robicsek, F.: On the Nervous Regulation of Compensation in Mitral Stenosis — *Ф. Робичек:* Нервный механизм компенсации сужения левого венозного отверстия 1

Miskolczy-Fodor, F.: Bestimmung des durch Fensterung erzielbaren Gehörs aus dem präoperativen Hörbefund — *Ф. Мишкольци-Фодор:* Определение достигаемого фенестрацией слуха на основе данных исследования слуха до операции 15

Miskolczy-Fodor, F. und *Simor, L.:* Untersuchung der otosklerotischen Schwerhörigkeit mit Schallimpulsdauer — *Ф. Мишкольци-Фодор* и *Л. Шимор:* Исследование отосклеротической тугоухости временем звукового импульса 27

Bornemisza, Gy., Szilágyi, I., Kiss, A. and *Farkas, L.:* Homotransplantation of Bones Preserved by Adsorptive Lyophylisation — *Дь. Борнемиса, И. Силадьи, А. Киши, Л. Фаркаш:* Гомотрансплантация костей, консервированных адсорбционной лиофилизацией 55

Littmann, I., Kunos, I., Temesvári, A., Robicsek, F. und *Jóna, I.:* Erfahrungen mit 260 mitralen Kommissurotomien — *И. Литтманн, И. Кунош, А. Темешвари, Ф. Робичек, И. Йона:* Наблюдения в связи с коммиссуротомией над 260 больными, страдающими митральным стенозом 67

Boda, D.: Purinkörper-Stoffwechsel bei Säuglingstoxikose und Atrophie — *Д. Бода:* Пуриновый обмен веществ при токсикозе и атрофии в грудном возрасте 85

Boda, D.: Der Zellstoffwechsel bei Säuglingstoxikose und Atrophie auf Grund der Untersuchung der roten Blutkörperchen — *Д. Бода:* Клеточный обмен веществ при токсикозе и атрофии в грудном возрасте на основе исследований эритроцитов 97

Tóth, K.: The Behaviour of Salivary Phosphatase in Caries-resistant and in Caries-Active Subjects — *К. Тот:* Активность фосфатазы слюны у кариесрезистентных и кариесактивных особей 111

Kelemen, E.: The Role of Cortisone in a Permeability Response of Salicylate-injured Adrenalectomized Rats — *Е. Келемен:* Роль кортизона в салицилатном повреждении крыс с удаленным надпочечником 125

Molnár, L. and *Grastyán, E.:* Experimental Data on the Physiology of the Grasping Reflex — *Л. Мольнар* и *Э. Граштьян:* Экспериментальные данные к физиологии хватательного рефлекса 133

Netoušek, M.: Über den Abbau des Blutfarbstoffes 143

Rényi-Vámos, F.: Das Lymphgefässsystem des Dünndarms und seine Rolle im Fetttransport — *Ф. Реньи-Вамош:* Система лимфатических сосудов тонких кишок и ее роль в транспорте жира 153

Fornet, B.: Betrachtung über einige Probleme der Allergie 165

Fasc. 3

Eobory, J. and *Leövey, A.:* A Haemolysation Method for Enhancing the Sensitivity of the L. E. Cell Phenomenon — *И. Бобори* и *А. Лёвеи:* Повышение чувствительности явления Л. Е. гемолизационным методом 173

Keszler, P.: Compensatory Phenomena in the Residual Lung Following Resection — *П. Кеслер:* Компенсаторные явления в остатке легкого после резекции 181

Szabó, L. E., Szilágyi, I. and *Bakó, G.:* Autogenous and Homogenous Grafting of Skin Preserved by „Adsorptive Lyophilisation" — *Л. Сабо, И. Силадьи* и *Г. Бако:* Авто- и гомотрансплантация консервированной адсорбционной лиофилизацией кожи 199

Forgács, P. and *Hajdu, L.:* A Critical Study of the Problems Involved in *ACTH* Assay — *П. Форгач* и *Л. Хайду:* О некоторых вопросах оценки адренокортикотропного гормона 211

Strausz, I. and *Hammer, S.:* Changes in the Pattern of the Bone Marrow Reticulum Cells and of the Serum Proteins in Infectious (Epidemic) Hepatitis — *И. Штраус* и *Ш. Хаммер:* Клетки ретикулярной ткани костного мозга и изменение белков крови при эпидемическом гепатите 221

Radnót, M., Wallner, E. und *Török, É.:* Die Wirkung des Lichtes auf die Nebennierenrindenfunktion — *М. Раднот, Э. Валльнер* и *Э. Тёрёк:* Действие света на деятельность надпочечников 231

Scultéty, S., Jáki, J., Bachrach, D. and *Korpássy, B.:* The Influence of Drugs (Largactil, Hydergin and Pendiomid) in Experimental Traumatic Renal Ischaemia 237

Buchbesprechung — Обзор книг — Book Review — Compte rendu de livres 240

Fasc. 4.

Miskolczy-Fodor, F. and *Hajts, G.:* The Difference Limen for Intensity at Threshold, its Clinical Examination by Standard Audiometer, its Significance in the Diagnosis and its Behaviour in Different Types of Deafness — *Ф. Мишкольци-Фодор* и *Д. Хайч:* Исследование на типовом аудиометре порога различимости 245

Kós, R., Votin, J. and *Dániel, F.:* Phenylbutazone (Butazolidine) in the Treatment of Thrombophlebitis — *Р. Кош, И. Вотин* и *Ф. Даниел:* Лечение тромбофлебита препаратами бутазолидина 273

Frank, M., Garta, I. and *Lamm, G.:* Polarographic Studies on Blood-proteins in Hepatic Disease — *М. Франк, И. Гарта* и *Дь. Ламм:* Полярографическое исследование крови больных, страдающих болезню печени 279

Görgő, P., Ránky, L. and *Stefanics, J.:* Angiographic Studies in Experimental Shock — *П. Герге, Л. Ранки* и *Я. Штефанич:* Ангиографические исследования при экспериментальном шоке 289

Magos, L. und *Okos, G.:* Durch Vibrationsschäden verursachtes Raynaudsches Syndrom *Л. Магош* и *Г. Окош:* Болезнь Рейно, вызванная вибрационной травмой ... 321

Juba, A.: Über das klinische Bild der ungarischen Zeckenenzephalitis — *А. Юба:* Клиническая картина клещевого энцефалита в Венгрии 337

Zoltán, L. and *Németh, M.:* The Pathological and Neurosurgical Aspects of Tuberculous Spondilitis (Pott's Disease) — *Л. Золтан* и *М. Немет:* Патолого-нейрохирургические отношения туберкулеза позвоночника 345

Kádas, L. and *Zsámbéky, P.:* The Hormonal Therapy of Mercury Bichloride Poisoning — *Л. Кадаш* и *П. Жамбеки:* Экспериментальные данные к гормонотерапии отравления сулемой 363

Steiner, B.: Klebsiella pneumoniae pneumonia — *Б. Штейнер:* Воспаление легких, вызванное фридлендеровской палочкой (Klebsiella pneumoniae) 381

ON THE NERVOUS REGULATION OF COMPENSATION IN MITRAL STENOSIS

By

F. ROBICSEK

POST-GRADUATE SURGICAL CLINIC, UNIVERSITY MEDICAL SCHOOL, BUDAPEST

(Received, March 1, 1955)

The blood pressure relations in the lesser and greater circulation differ not only quantitatively, but also qualitatively. While in the greater circulation the increase in venous pressure can never act on the arterial system in consequence of the steep fall in pressure between artery and capillaries, an increase in pulmonary venous pressure is almost in every instance accompanied by an increase in pulmonary capillary and arterial pressure.

One of the most common causes of pulmonary hypertension is mitral stenosis. In milder cases the hypertension is not associated with marked clinical symptoms, but if pulmonary capillary pressure is approaching the colloidal osmotic pressure of blood, episodes of pulmonary oedema tend to occur more and more frequently and increase in graveness, and ultimately seal the patient's fate. Although in cardiac disease pulmonary oedema is not due exclusively to an upset of the equilibrium between pulmonary capillary and blood oncotic pressures, but is dependent also on vascular permeability (here we think of the wall of capillaries, in the first place), on the condition of the interstitium, etc., it can still be stated that the role played in its development by haemodynamic factors is of decisive importance.

Pulmonary oedema, as it occurs in the patient with mitral stenosis, is characterised by periodicity and sudden cessation. In view of the fact that episodes of pulmonary oedema occur also when the patient is confined to bed, avoiding any kind of physical exertion, a mechanical narrowing of the mitral ostium by itself does not explain for their development. Like in other pathological processes, here, too, the role of nervous factors should be taken into consideration.

The role of vasomotor innervation and of circulatory reflexes in the regulation of systemic circulation has been elucidated in some detail in the fundamental works by *Hering*, *Ludwig*, *Heymans*, and others. In contrast with this, several aspects of the innervation of pulmonary circulation are still rather obscure.

The pulmonary blood vessels are innervated by the pulmonary plexus, which, in turn, is supplied with praeganglionic fibres by the vagal nerve, and

with postganglionic fibres by the sympathetic trunk. (Th 2—3—4). *Wiggers* has shown that the pulmonary vasoconstrictors run in the thoracic trunk and their stimulation results in a contraction of pulmonary artèrioles and in a rise in pulmonary arterial pressure. Similar observations have been made by *Zimmermann*, who examined the effect of different drugs on pulmonary vascular innervation. Unlike the authors mentioned, *Daly*, *Hebb*, *Ludány*, *Petrovskaia* recorded in numerous instances a considerable drop in pulmonary arterial pressure on stimulating the sympathetic nerve. *Kaunitz* and *Andersen* have demonstrated the presence in the vagus nerve of pulmonary vasoconstrictor fibres. These contradictory experimental data had induced *Liljestrand*, one of the most distinguished workers in this field, to make the following statement in 1948 :

«Our efforts to demonstrate an influence on the pulmonary arterial pressure through nervous mechanisms operating under physiological conditions were not successful.»

The contradictory results of physiological research in this field are most probably due to the fact that most workers did not study the reaction as a whole, but in its sympathetic and parasympathetic aspects, forcing a separation of the latter two at any cost.

Numerous other authors have been concerned with the pathologic aspects of the pulmonary vascular innervation. *Mc. Dowall* found vasodilatatory receptors in the wall of pulmonary vessels. *Pearce* and *Whitteridge* succeeded in recording continuous impulses, synchronous with the peak of vascular dilatation, from the afferent fibres of the pulmonary vessels. *Hayek* has published valuable evidence relative to pulmonary arterio-venous anastomoses and to the so-called «occlusive» arteries, which are provided with sphincter muscles. *Rivkind* and *Goldina* have also been concerned with pulmonary arterio-venous anastomoses. Remarkable experiments have been carried out by *Keszler*, who studied the reflex processes regulating pulmonary blood pressure following elimination of one lung.

The influence of nervous factors on the development of pulmonary congestion and of pulmonary oedema has been dealt with by numerous authors (*Kan*, *Halmágyi* & al., *Buchtala*, *Cameron*, *Pain*, *Luisada*, *Sarnoff*, etc.). Acute pulmonary oedema associated with head injury and epileptic seizures has been frequently reported. Of particular interest is the case of *Luisada*, in which unilateral pulmonary oedema had developed in consequence of an unilateral nervous lesion. *Pierach* and *Stotz* have succeeded in relieving acute pulmonary oedema by procaine infiltration of the stellate ganglion.

Except for only a few (*Halmágyi* & al.), most of the above authors agree in that nervous regulation takes effect by changing capillary permeability, *i. e.* by neuro-trophic action and do not mention any direct neuro-vascular effect on the pathologically altered pulmonary haemodynamism. *Thus, it is not a regulation of pathologic circulation, but rather an involvement in the devel-*

opment of pulmonary oedema, that is suggested to be the role of the nervous system. Our purpose was to elucidate the role of the nervous system in the regulation of the dynamism of the pulmonary circulation, impaired by mitral stenosis.

a) Clinical investigations

We have had the opportunity to study by cardiac catheterisation a considerable number of patients with mitral stenosis, admitted for operation to the Department of Postgraduate Surgery, University Medical School, Budapest. In these studies the vascular resistance interfering with blood flow from the right ventricle was determined as a routine procedure, using the formula

$$TPR = \frac{P_{apm}}{CO_s} \cdot 1{,}332,$$

where TPR = Total pulmonary vascular resistance, dyn. sec. cm^{-5}/square meter body surface,
P_{apm} = Mean pulmonary arterial pressure, in mm Hg,
CO_s = volume of flow per sec., in litres,
1,332 = convert factor.

Pulmonary vascular resistance was naturally found to be increased in the patients with mitral stenosis. An analysis of the data obtained revealed, however, that, in addition to the increase in mitral resistance, also pulmonary arteriolar resistance was considerably increased :

$$PVR = \frac{P_{apm} - P_m}{CO_s} \cdot 1{,}332.$$

where

PVR = pulmonary «vascular» resistance, dyn. sec. cm^{-5}/square meter body surface
PC_m = mean pulmonary capillary pressure, mm Hg.

On examining the cause of the right ventricular plus-work it was found that *pulmonary vascular resistance represents a heavier burden for the heart, than mitral stenosis itself.*

The increase in pulmonary vascular pressure in mitral stenosis is common knowledge. Most of the clinicians think it to be due to organic vascular changes subsequent to pulmonary hypertension. The increase in pulmonary «vascular» resistance that develops in mitral stenosis is considered an analogon of the increase in resistance occurring in other fibrotic conditions affecting the lungs,

such as in silicosis, bronchiectasis, *etc. (Hickam, Cargill, Ceelen). Lewis* has suggested that this increase in vascular resistance (which he considers to be a purely organic one) inhibits the development of pulmonary oedema by causing precapillary resistance to increase so that the increase in pulmonary arterial pressure is transmitted in a lesser degree to the pulmonary capillary system. *Lauda* suggested the term «trainierte Lunge» to denote a lung with sclerosis and chronic congestion.

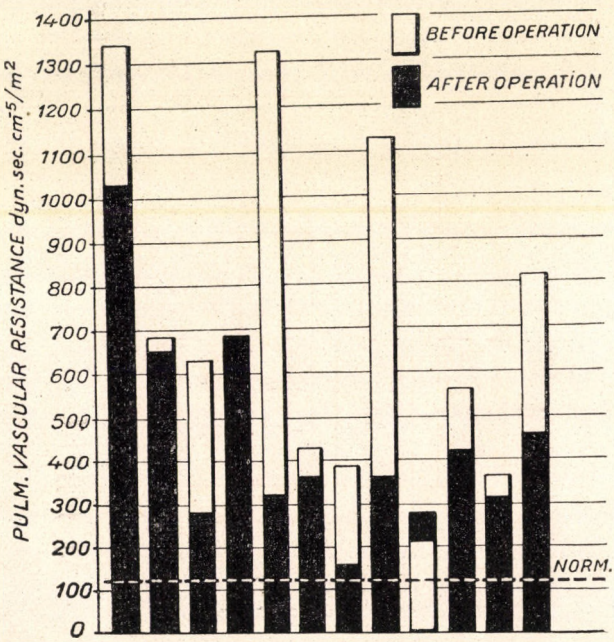


Fig. 1. Alteration of the pulmonary vascular resistance after mitral commissurotomy

The possibility that an increase in pulmonary vascular resistance may arise on a functional basis had been suggested by *Dexter* & al., as well as by *Bing* & al., and also by *Halmágyi* and associates. *Halmágyi*, in this country, has determined pulmonary arterial pressure by cardiac catheterisation in patients with pulmonary hypertension and has found that it decreased under the influence of certain drugs (sodium nitrite, TEAB, Dibenamine), as well as during sleep.

Thus, there are two principal theories to explain the increase in pulmonary vascular resistance in mitral stenosis.

1. The increase in resistance is due to two organic factors : the narrowing of the mitral ostium and the sclerosis of pulmonary vessels.

2. With the two organic causes a functional factor, a spasm of pulmonary arterioles, associates itself.

We accept the latter theory. In support of this view the following can be brought up.

a) In investigations carried out in cooperation with *László*, *Littmann* and *Temesvári* a detailed study was made of histologic changes developing in the pulmonary vessels in the course of mitral stenosis. The changes, of which the narrowing of lumina was the most important, were analysed for relation to pulmonary vascular resistance, as determined by cardiac catheterisation *(Kernohan, Anderson & Keith)*. It was found that in several patients the narrowing of lumina was not proportionate with the considerable increase in pulmonary «vascular» resistance.

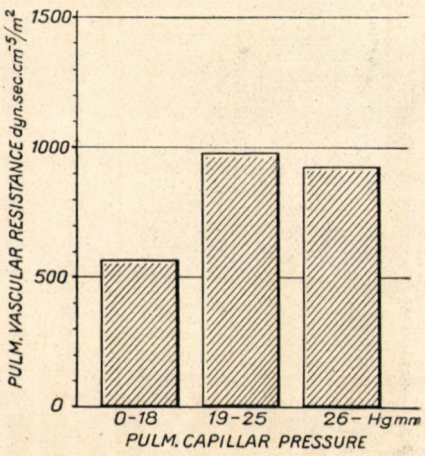


Fig. 2. Connection of the pulmonary vascular resistance and pulmonary «capillary» pressure in mitral stenosis

b) In some operated cases the haemodynamic studies were repeated after the performance of mitral commissurotomy. In agreement with the observations made by *Lukas*, *Dotter* and *Werkő* it was found that *after operation pulmonary arteriolar resistance was considerably decreased.* In view of the fact that the post-operative examinations were carried out 3 or 4 weeks after operation, it is unlikely that some major improvement of pulmonary vascular sclerosis could have occurred ; thus, along with organic pulmonary vascular lesions, the presence of a functional factor should be taken into consideration.

c) In support of our view is the fact that pulmonary arterial pressure and pulmonary «vascular» resistance show a steep increase at that critical pulmonary «capillary» pressure, at which the height of filtration pressure indicates the imminence of pulmonary oedema.

d) Finally it was found that in the majority of patients with mitral stenosis a hypertrophy of pulmonary arteriolar muscles could be detected. *Henry*, too, has called attention to this phenomenon and has pointed out that he had not been able to demonstrate arteriolar muscular hypertrophy in cases of pulmonary sclerosis due to causes other than mitral stenosis.

Experimental

The purpose of the experiments was to prove that a pathologic increase in pulmonary venous and capillary pressures, as well as the development of pulmonary oedema cause a spasm of pulmonary arterioles, on the basis of a reflex mechanism.

There are numerous methods for experimentally inducing pulmonary oedema (inhalation of irritating gases, ligation of the aortic arc, destruction of the left ventricular muscle, elevation of the intracranial pressure, etc.)

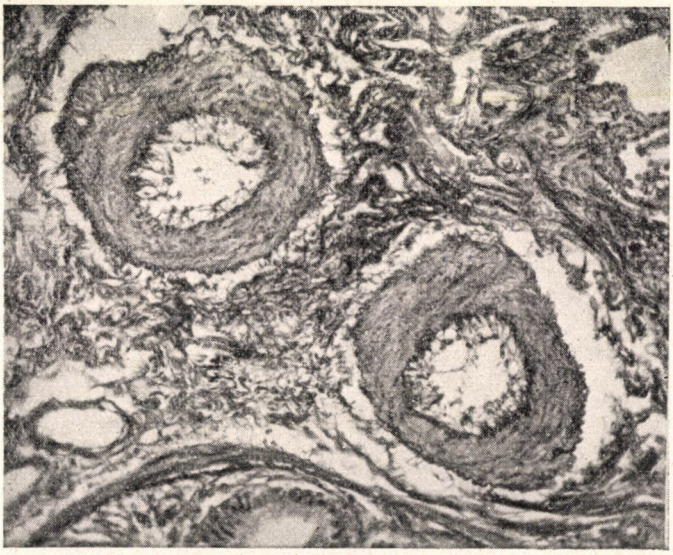


Fig. 3. Histology of pulmonary arterioles in mitral stenosis. The muscular hypertrophy of the vessel wall is well visible

None of these methods had, however, seemed to be suitable. Attempts had therefore been made to develop a method allowing to examine electively the effect exerted through the nervous system on pulmonary circulation by an increase in pulmonary venous and capillary pressures. Most suitable for this purpose appeared to be the disconnection from the circulation of the lung, on one side.

The effect on pulmonary circulation of an occlusion of a major branch of the pulmonary artery has been studied by numerous authors *(Lichtheim, Gerhart, Welch, Long, Mendelsohn, Zimmermann, Cournand, Keszler)*. Most of these workers found that in case of occlusion no pulmonary hypertension developed, in consequence of the instantaneous compensatory action by the contralateral lung, while others *(Carlens, Hansen & Nordenström)* were unable to confirm these findings.

Clinical and experimental studies on the consequences of pulmonary congestion resulting from the ligation of pulmonary veins (with the lungs untouched) have been carried out by *Tiegel*, *Kerschner*, *Mathes*, *Holman & Reichert*, *O'Shaughnessy*, *Reinhoff*, *Ameuille*, *Valkányi*, who suggested the use of the procedure for the treatment of pulmonary tuberculosis in the first place and whose observations were chiefly histological. The experimental investigations of *Van Bogaert* & al. appear to merit particular attention. These authors found that the ligation of the veins of several hepatic lobes resulted in the development of pulmonary hypertension.

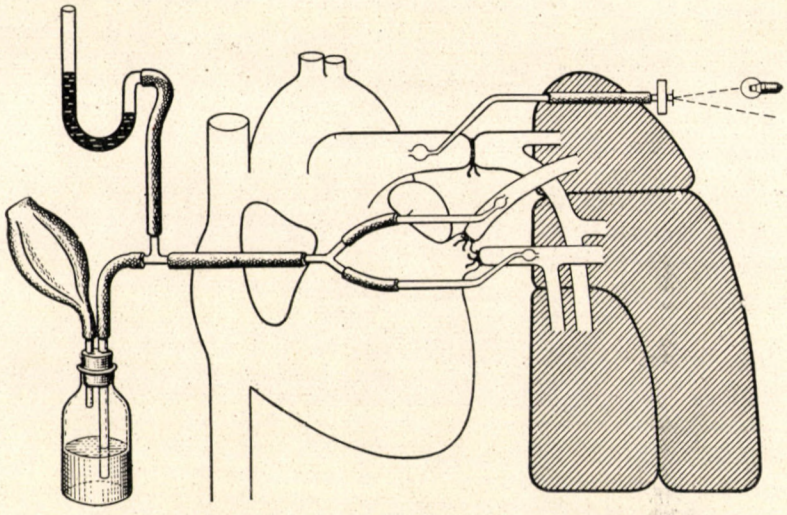


Fig. 4. Schematic representation of the experiment

The methods used in the experimental investigations were as follows.

Dogs of both sexes, 12 to 25 kg in body weight, were used. Under intravenous Intranarcon anaesthesia an intratracheal cannula provided with an inflatable cuff was introduced. In the phase of the experiment with the chest open artificial breathing was employed, using a narcosis apparatus.

The chest was opened antero-laterally, in the left 4th intercostal space. The left main branch of the pulmonary artery, the veins of all three pulmonary lobes, and the left main bronchus with its vessels were ligated. In this way the left lung was disconnected from both pulmonary circulation and from respiration. The left main branch of the pulmonary artery and the left venae pulmonales were cannulated, the former proximally, the latter distally, from the site of ligation. The left femoral vein and artery were also cannulated, in a similar fashion. Except for the cannulas inserted into the left superior and inferior pulmonary veins, the cannulas were attached to continuously recording

manometers. The cannulas in the left superior and inferior pulmonary veins were connected with a high-pressure infusion apparatus.

In the course of the experiments we determined the rate of oxygen uptake, the oxygen contents of arterial and mixed venous blood, and measured the pressure in the pulmonary artery, in the femoral artery and vein and in the

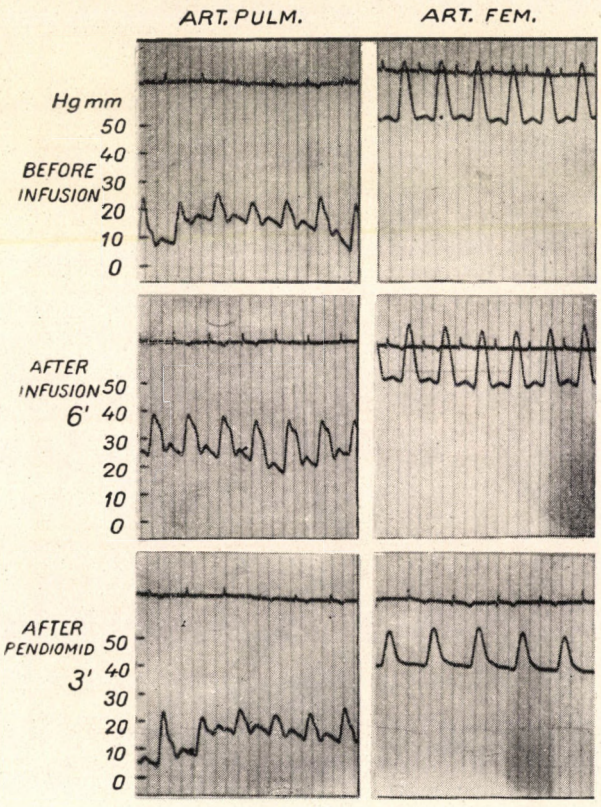


Fig. 5. Pressure curves of the experiment I

vein of the lung disconnected from the lesser circulation. The minute volume, the oxygen saturation of arterial blood, the vascular resistance in the greater and lesser circulation, etc. were calculated.

Series 1. In this series we could record blood pressures only, owing to technical difficulties. After disconnecting the left lung from both respiration and pulmonary circulation, the pressures in the contralateral pulmonary artery and femoral artery were measured. After that, 600 ml of physiological saline was infused at a pressure of about 50 mm Hg through the cannulas in the left superior and inferior pulmonary veins. During, and immediately after, infusion

blood pressure was recorded at regular intervals. Some animals were given 20 mg/Kg of TEAB into the right pulmonary artery 5 minutes before infusion.

Series 2. After disconnecting the left lung from pulmonary circulation, haemodynamic data were carefully recorded. This was followed by the infusion of saline into the left superior and inferior pulmonary lobes, as specified above.

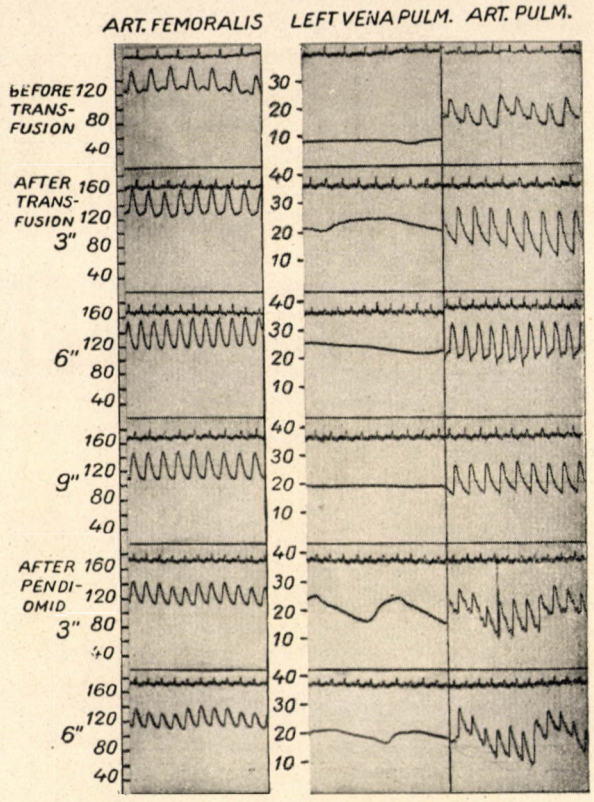


Fig. 6. Pressure curves of the experiment II

After recording the changes in circulation due to the infusion, 20 mg/kg body weight of TEAB were injected into the right pulmonary artery.

Series 3. Instead of saline, whole blood was infused in the same volume and in the same way as described above, and instead of TEAB Pendiomide was administered.

Series 4. The procedure employed was as follows.

In the first sitting the thorax was opened in the 4th intercostal space. The thoracic sympathetic chain was exposed and extirpated from the stellate ganglion to the diaphragm. The vagus nerve was raised by means of a thread and all its thoracic branches were cut. The chest was then closed by layers.

14 or 16 days after that followed the actual experiment. Left sided sympathectomy was done and the branches of the left vagus nerve were also transected. The rest of the procedure was identical with that described in series 3.

In some experiments in this series the volume of fluid flowing from the isolated lung into the systemic circulation through lymph ducts and bronchial anastomoses was estimated by the rhodanate method and was found to be negligible (20 to 30 ml in single experiments).

The evidence derived from the animal experiments can be summarised as follows.

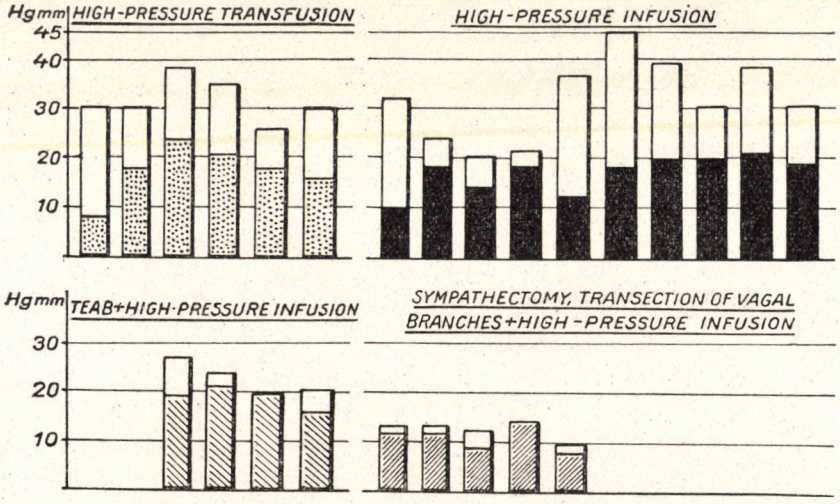


Fig. 7. The alteration of the pulmonary arterial mean pressure in the described experiments

1. The increase in venous and capillary pressures induced in the isolated lung caused no significant changes in systemic arterial and venous, and in left auricular pressures. Oxygen saturation of arterial blood diminished in a number of cases. Minute volume decreased in a similar degree. Peripheral vascular resistance slightly increased.

2. Unlike in systemic circulation, in the lesser circulation substantial changes developed. There occurred a considerable increase in pulmonary vascular resistance and a significant elevation of pulmonary arterial pressure.

3. Ganglionic blocking agents could inhibit the development of the above changes in the lesser circulation or could relieve changes once developed.

4. Similarly, no pulmonary hypertension and increase in vascular resistance developed if previously bilateral thoracic sympathectomy and transection of the branches of the thoracic vagus had been performed.

The above experimental data apparently justify the view that an increase in pressure in the pulmonary venous and capillary areas, as well as the development of pulmonary oedema induce reflectorily a spasm of pulmonary arterioles.

On the basis of clinical observations, animal experiments and data in the literature, pulmonary hypertension, as it occurs in mitral stenosis, is believed to arise on grounds of the following mechanism.

As in any heart disease, also in mitral stenosis, the compensatory efforts of the organism are aimed at the maintenance of the minute volume in the first place. According to the law of *Hagen-Poiseuille*, the rate of flow through

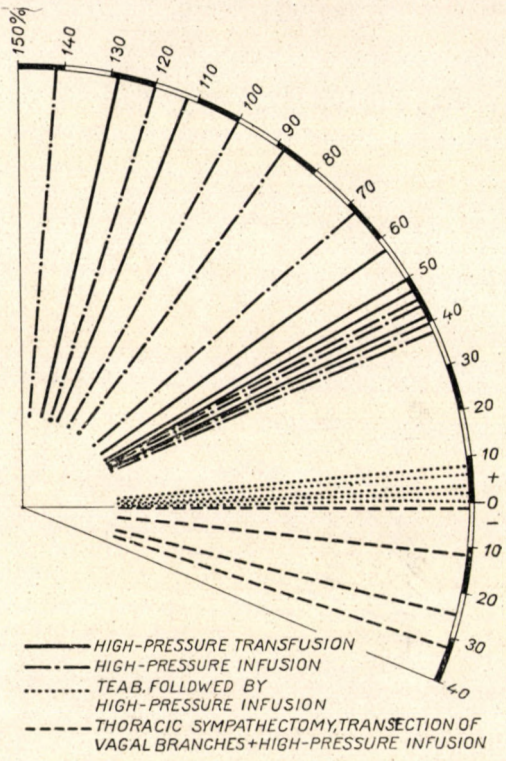


Fig. 8. The alteration of the pulmonary arterial systolic pressure in the described experiments (Expressed in percentage of the basal value)

the mitral ostium is directly proportional with the difference in pressure at the two sides of the ostium and with the diameter of the ostium.

The size of the normal mitral ostium (in the adult approximately 3 or 4 square centimeters) is such as permits the flow of several times the resting minute volume (2,8 to 3,5 ml per square meter body surface) without any increase in pulmonary blood pressure.

If the mitral ostium is moderately narrowed (2,0 to 2,5 square centimeters), the physiological difference in diastolic pressure between left auricle and left ventricle is still sufficient to permit the flow of the resting minute volume, but is insufficient to ensure the flow of the increased volumes in physical work. In such cases congestion will result in the left auricle and the pulmonary veins,

leading to an increase in left auricular pressure. Thus, the «pressure slope» of the mitral ostium becomes steeper and equilibrium is restored. Due to the causes mentioned earlier in this paper, the increase in left auricular pressure will, through a short-cut, become transposed to the pulmonary artery, too. This pulmonary hypertension provoked by physical exertion is most characteristic of the initial stages of mitral stenosis. *Hickam*, *Cargill*, as well as *Cournand* have dealt with this problem in some detail.

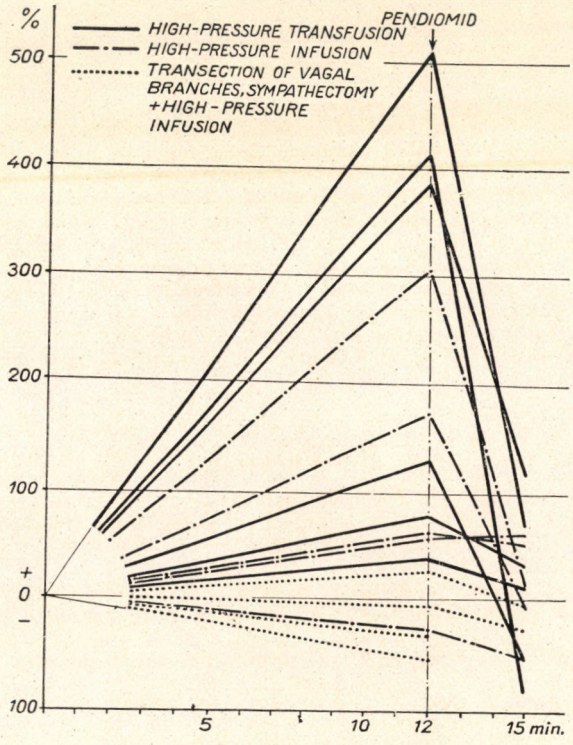


Fig. 9. Change in pulmonary vascular resistance in the described experiments

In more advanced mitral stenosis (1,8 to 2,0 square cm) the physiological difference in diastolic pressure between left auricle and left ventricle (2 to 4 mm Hg) will fail to ensure the flow of the resting minute volume through the mitral ostium, especially when the diastolic time is shortened. In such patients blood pressure is permanently elevated in the pulmonary veins, capillaries and artery alike. The development of pulmonary hypertension carries with it the danger of an imminent pulmonary oedema. The excitation of the pressure receptors located in the left auricle, pulmonary veins and capillaries initiates a reflex process producing pulmonary arteriolar spasm. The narrowing of the pulmonary arterioles brings about an increase in pulmonary vascular

resistance and a further elevation of pulmonary arterial pressure, but this pre-capillary barrier does not permit pulmonary hypertension to be transposed to the capillary network of the lung. The barrier may be compared to a dam interfering with the flow of a stream, that, although raising the level of the water, prevents an inundation of the valley. As any other functional vasoconstriction existent for prolonged periods of time, the spasm of pulmonary arterioles, too, will sooner or later give rise to organic vascular changes. Relieving this spasm at intervals leads to the development of episodes of dyspnoea and pulmonary oedema.

Summary

On the basis of data in the literature, personal clinical observations and animal experiments, the importance of the increased pulmonary arteriolar resistance in the compensation of mitral stenosis has been analysed. There is clinical evidence to indicate that neuro-functional factors play a substantial role in the increase of pulmonary «vascular» resistance usually present in mitral stenosis. It could be confirmed in animal experiments that the increase in pressure and the pulmonary oedema produced in the lung of the one side, which had been disconnected from pulmonary circulation brings about in the contralateral, fuctioning lung an increase in pulmonary vascular resistance and pulmonary arterial pressure. Ganglionic blocking agents, as well as thoracic sympathectomy associated with transection of the branches of the thoracic vagus nerve could prevent, or relieve such changes in pulmonary haemodynamism. The conclusion has been drawn, that in mitral stenosis the spasm of pulmonary arterioles prevents the development of pulmonary oedema. The relief of spasm at intervals is responsible for the episodes of paroxysmal dyspnoea and pulmonary oedema.

BIBLIOGRAPHY

Ameuille, Lemoine et *Nouaille :* cit. Swan and Mulligan.
Bing, R. J., Vandam, L. D. and *Gray, F. D.* Jr. *:* Bull. John. Hopk. Hosp. **80**, 107 (1947).
Buchtala, V. : Fortschr. Rtgstrahl. **1**, 702 (1950).
Cameron, G. R. : Brit. Med. J. **1**, 965 (1948).
Carlens, E., Hansen, H. E. and *Nordenström, B. E. W. :* J. Thorac. Surg. **22**, 527 (1951).
Ceelen in Henke—Lubarsch, «Handbuch der speziellen pathologischen Anatomie», Springer, Berlin, 1931.
Cournand, A., Lequime, J. et *Regniers, P. :* L'insuffisance cardiaque chronique. Masson. Paris 1951.
Daly de Burgh, I., Eggleton, P., Hebb, C., Linsell, J. L. and *Trowell, D. A. :* Quart. J. Exp. Phys. **39**, 54 (1954).
Daly de Burgh, I., Elsden, S. R., Hebb, C., Ludány, G. V. and *Petrovskaia, B. :* Quart. J. Exp. Phys. **31**, 227 (1942).
Dexter, L., Dow, J. W., Haynes, F. W., Whittenberger, J. L., Ferris, B. G., Goodale, W. T. and *Hellems, H. K. :* J. Clin. Invest. **29**, 602 (1950).
Enticknap, J. B. : J. Clin. Path. **6**, 84 (1953).
Goldina : cit. Keszler.
Grosse—Brockhoff, F. : Verh. Dtsch. Gesellsch. Kreislaufforsch. 1951.
Hayek, G. : Verh. Dtsch. Gesellsch. Kreislaufforsch. 1951.
Halmágyi, D., Felkai B., Iványi, J., Zsótér, T., Pintér, I., Szűcs, S. : Acta Med. Hung. **8**, 261,1955
Halmágyi, D., Felkai, B., Iványi, J., Zsótér, T., Tényi. M., and*Szeitz, K. :* Brit. Heart. J., **15** : 15 (1953).
Hering, H. E. : Ztschr. Physiol. **3**, 85 (1927).
Hickam, J. B. and *Cargill, W. H. :* J. Clin. Invest. **27**, 10 (1948).
Kan, A. G. : Vestnik Khirurgii **3**, 20 (1953).
Kaunitz, V. H. and *F. Andersen, M. N. :* J. Thorac. Surg. **27**, 55 (1954).
Keszler, P. : Diss. inaug. Budapest 1954.
Kernohan, J. W., Anderson, E. W. and *Keith, N. M. :* Arch. Inst. Med. **44**, 395 (1929).

Kerschner, F.: Ztschr. Tbc. **60**, 198 (1931).
László, J., Littmann, I., Temesvári, A. and *Robicsek, F.:* Orv. Hetil. **50**, 1368 (1954).
Lewis, W. H.: cit. Halmágyi.
Lichtheim: cit. Keszler.
Liljestrand, G.: Act. Physiol. Scand. **12**, 301 (1946).
Luisada, A. A.: Heart. William and Wilkins. Baltimore (1946).
Arch. Exp. Path. Pharm. 132, 313 (1928).
Lukas, D. S. and *Dotter, C. T.:* Am. J. Med. **12**, 639 (1932).
Mc. Dowall and *Pannier:* cit. Grosse—Brockhoff.
Matthes, K., Holman, E. and *Reichert, G.:* J. Thorac. Surg. **1**, 339 (1932).
O'Shaugnessy, L.: Lancet **1**, 476 (1935).
Pain: cit. Luisada.
Pierach, A. und *Stotz, K.:* Verh. Dtsch. Gesellsch. Kreislaufforsch. 1950.
Pearce and *Whitteridge:* cit. Grosse—Brockhoff.
Sarnoff, S. J. and *Farr, H. W.:* Anaesth. **5**, 69 (1944).
Swan, H. and *Mulligan, R. M.:* J. Thorac. Surg. **17**, 44 (1948).
Tiegel, M.: Arch. Klin. Chir. **95**, 810 (1911).
Van Bogaert, E., Fannes, L., Buyptaert, J., de Munck, H., Van Gebaneck, H., Van der Henst, F. and *Vandael, J.:* Arch. Mal. Coeur **46**, 289 (1955).
Valkányi, D.: Arch. Klin. Chir.: **182**, 742 (1935).
Welch, W. H.: Virch. Arch. **72**, 375 (1872).
Werkö, L.: Am. Heart. J. 45, 477 (1953).
Wiggers, J. C.: Physiology in Health and Disease. Lea and Febiger, Philadelphia, 1952.
Zimmermann, H. A., Mendelsohn, B. and *Adelmann, F. H.:* J. Lab. Clin. Invest. **34**, 1769 (1949).

НЕРВНЫЙ МЕХАНИЗМ КОМПЕНСАЦИИ СУЖЕНИЯ ЛЕВОГО ВЕНОЗНОГО ОТВЕРСТИЯ

Ф. РОБИЧЕК

Автор излагает на основе литературных данных, своих собственных клинических наблюдений, как и экспериментальных исследований, значение функционального повышения сопротивления в малом круге кровообращения в механизме компенсации митрального стеноза. Клинические исследования говорят за то, что при митральном стенозе повышенная «васкулярная» легочная резистенция обуславливается, по большей части, нейрофункциональными причинами. В экспериментах над животными удалось доказать, что вызванное в выключенной из дыхания и из малого круга кровообращения половине легкого, повышение венозного и капиллярного явлений также как и отёк легких, вызывает в контралатеральной работающей стороне легких повышение сопротивления кровообращению и повышение кровяного давления легочной артерии. Действием блокирующих ганглии средств, также как и предварительно проведенной двусторонней симпатектомией в грудной клетке, и пересечением блуждающего нерва в грудной клетке, можно препятствовать развитию вышеприведенных изменений малого круга кровообращения, или же прекратить их полностью. Автор присоединяется к тому мнению, согласно которому спазм легочных артериол оказывает задерживающее действие на образование отёка легких. В период разрешения спазмы появляются припадки пароксизмальной одышки и отёка легких.

BESTIMMUNG DES DURCH FENSTERUNG ERZIELBAREN GEHÖRS AUS DEM PRÄOPERATIVEN HÖRBEFUND

Von

F. MISKOLCZY-FODOR

KLINIK FÜR HALS-NASEN-OHRENKRANKHEITEN DER MEDIZINISCHEN UNIVERSITÄT, BUDAPEST

(Eingegangen am 10. März 1955)

Bei der Indikation der Fensterung stellt die Frage des postoperativen Hörvermögens den wichtigsten Faktor dar. Deshalb wäre es sehr wichtig, aus dem präoperativen audiometrischen Befund das vom Anlegen des Fensters zu erwartende Hörvermögen genauer bestimmen bzw. voraussagen zu können. Dieser Frage suchte man sich zuerst in der Weise zu nähern, dass bei einzelnen Krankengruppen die mit Fensterung erzielte durchschnittliche Hörverbesserung bestimmt und deren Wert vom präoperativen Luftleitungshörverlust abgezogen wurde. Diese Methode führte jedoch nicht immer zu genauen Resultaten, da bei Otosklerose die Luftleitung von verschiedenen Faktoren beeinflusst wird: vom verschiedenen Grad der Stapesankylose, von der verschieden starken Nervenläsion (*Miskolczy-Fodor* und *Simor*, *Shambaugh*, *Lempert*, *MacKenzie* usw.) und noch von anderen, bisher nicht völlig geklärten Ursachen und alle diese dazu führen, dass nach der Fensterung sich das Gehör nicht nur in der Luftleitung, sondern auch in der Knochenleitung verbessert (*Holmgren*, *Woods*, *Miskolczy-Fodor*, *Miskolczy-Fodor* und *Jantsek*, *Carhart*, *Salomon-Danic* und *Fournier*, *MacConell*, *Henner* usw.). An anderer Stelle erwähnten wir bereits, dass das nach der Fensterung erzielbare Gehör nicht vom Grad der Stapesankylose abhängt (*Miskolczy-Fodor* und *Simor*). Hierfür stehen uns auch empirische Angaben zur Verfügung (*Davis* und *Walsh*, *Shambaugh*). Aus alldem geht hervor, dass die Luftleitungshörkurve allein als Grundlage zur Voraussage des postoperativen Hörvermögens nicht genügt. Dies ergibt sich auch aus den Berechnungen von *Salomon-Danic* und *Fournier*, die nachwiesen, dass zwischen der prä- und postoperativen Luftleitung ein geringerer Korrelationskoeffizient (0,5763) besteht als — auf den Durchschnitt der «Sprachfrequenzen» berechnet — zwischen präoperativer Luftleitung und postoperativer Knochenleitung (0,6577).

Neuerdings bestimmen *Shambaugh*, *Carhart* und *Hayes*, *Davis* und *Walsh*, *MacConell*, *Henner* das postoperative Gehör aus der präoperativen Knochenleitungskurve, da bisher «als beste, fast einzige Messungsmethode der Nervenläsion die Knochenleitung» zu betrachten war. Die Knochenleitung hängt jedoch nicht nur von der Nervenläsion, sondern, wie wir bereits erwähnten, auch noch von einem anderen Faktor ab (*Woods*), der eine Knochenleitungs-

verbesserung nach der Operation bewirkt. Laut unseren eigenen Untersuchungen *(Miskolczy-Fodor* und *Simor)* kommt der otosklerotischen Nervenläsion bei der Besserung der Knochenleitung keinerlei Rolle zu. Aus diesem Grunde kann die Knochenleitung die wirkliche Grösse der Nervenläsion präoperativ nur bei Anwendung von Korrektionsfaktoren genauer wiedergeben.

Aus praktischen Erfahrungen ist es seit einiger Zeit bekannt *(Shambaugh, Carhart, Davis* und *Walsh)*, dass das Resultat der Fensterung nur auf Grund der Nervenläsion gut vorausgesagt werden kann. Deshalb haben die Forscher, die das zu erwartende Resultat der Fensterung auf Grund der präoperativen Knochenleitung bestimmen, einen Korrektionsfaktor eingeführt. Dies ist die sog. *Carhart*sche «Senke» (notch), d. h. die Differenz, die zwischen der prä- und postoperativen Knochenleitung bzw. zwischen dem Messwert der Knochenleitung und der Nervenläsion im Durchschnitt zahlreicher Fälle in Erscheinung tritt. Hiermit ist der Wert der präoperativen Knochenleitung zu korrigieren, wenn man das mit der Fensterung erzielbare Ergebnis genauer kennenlernen will. Diese Berechnung konstruiert also aus der präoperativen individuellen Knochenleitung auf Grund des Durchschnittes der Erfahrungen die postoperativ zu erwartende Knochenleitung, und auch bei der weiteren Berechnung dient der Durchschnitt der Erfahrungen als Grundlage. Die *Carhart*sche «Senke» ist demnach eine Durchschnittszahl in db, welche nicht in Betracht zieht, dass die postoperative Besserung der Knochenleitung nicht in jedem Falle die gleiche ist und zwischen einzelnen Fällen auch ziemlich grosse Differenzen auftreten können *(Woods, Henner)*, was in den hier angeführten Fällen auch durch die ziemlich grosse Standard-Deviation der Knochenleitungsverbesserung bestätigt wird (Tabelle I). Der Durchschnitt dieser Verbesserung wird auch von den verschiedenen Autoren nicht mit dem gleichen Wert angegeben (Tabelle I). Als Fehler dieser Berechnung muss ferner auch angeführt werden, dass infolge

Tabelle I

	250	500	1000	2000	4000	8000	Hz
Verbesserung der Knochenleitung nach der Fensterung in 23 eigenen Fällen							
Durchschnitt	+ 3,6	+ 7,8	+ 9,8	+ 5,0	+ 2,0	— 3,5	db
Standard-Deviation	±10,5	—	±10,4	—	±13,3	±11,0	db
Angaben anderer Autoren über die Verbesserung der Knochenleitung nach Fensterung							
Carhart	—	+ 5,0	+10,0	+15,0	+ 5,0	—	db
MacConell	+ 1,2	+ 1,4	+ 5,5	+ 7,5	+ 4,2	—	db
Nilsson	+ 2,5	+ 6,0	+ 7,0	+14,0	+ 4,0	—	db
Henner	—	+ 2,5	+ 8,7	+ 8,2	+ 7,5	—	db
Salomon—Danic—Fournier..	—	+ 4,8	+11,7	+ 9,4	+ 3,2	—	db

von Maskierungsschwierigkeiten (*Lüscher*, *Kietz* usw.) die Knochenleitungshörkurve des für die Fensterung in Frage kommenden schlechteren Ohres nicht immer eine zuverlässige Angabe ist, wenn die Hörstörung asymmetrisch ist.

Diese Ursachen mögen dabei mitwirken, dass einige Autoren (*Henner*, *Kos*) über eine ziemlich grosse Variabilität der Voraussage berichten. *Henner* gibt die Anzahl der in die Streuungszone von ± 5 db des vorausgesagten Gehörs fallenden und noch besseren Fälle mit 84% an. Aus diesem Grunde benutzt *Kos* bei seiner Voraussage nicht nur die Knochenleitung bei 2000 Hz, sondern auch die Differenz zwischen Knochen- und Luftleitung bei 500 Hz ; mit dieser Methode vermag er innerhalb von ± 10 db eine 95%ige Genauigkeit zu erreichen.

Unsere vorangegangenen Untersuchungen (*Miskolczy-Fodor*, *Miskolczy-Fodor* und *Simor*) hatten ergeben, dass bei gemischten Hörstörungen die Nervenläsion auch auf andere Weise bestimmt werden kann als durch Bestimmung der Knochenleitung. Aus dem Grad des Rekruitment können wir den auf die Nervenläsion (Rezeptorläsion) entfallenden Hörverlust (Rezeptionshörverlust) bestimmen. Dieser zeigt tatsächlich die Grösse der Nervenläsion an und verändert sich nach der Operation kaum (*Miskolczy-Fodor* und *Simor*). Deshalb erschienen die mit der neuen Untersuchungsmethode bestimmten Rezeptionshörverluste als genügend stabile Grundlage, um aus ihnen das nach der Fensterung zu erwartende Ergebnis voraussagen zu können. Nicht ganz auf dem gleichen Wege, aber an Hand grundsätzlich ähnlicher Zusammenhänge stellte auch *Jerger* fest, dass aus einem zahlenmässig bestimmten Grad des Rekruitment auf das nach der Fensterung zu erwartende Gehör geschlossen werden kann.

Aus unseren vorangegangenen Untersuchungen ging auch hervor, dass sich das Gehör (die Hörstörung) nach der Fensterung aus denselben zwei Komponenten zusammensetzt wie die präoperative Hörstörung (*Miskolczy-Fodor* und *Hajts*, *Miskolczy-Fodor* und *Simor*) : aus der postoperativ (3.—5. Woche) kaum veränderten Nervenläsion und der nach der Fensterung zurückbleibenden Leitungsstörung. Letztere ist vom Grad der Stapesankylose unabhängig, ihre Durchschnittswerte entsprechen denen in Abb. 1.

Die Summe des Hörverlustes der reinen postoperativen Leitungsstörung und des (mit unserer eigenen Rekruitment-Messungsmethode) präoperativ bestimmten Hörverlustes der Nervenläsion soll das postoperativ zu erwartende Gehör ergeben. Diesbezügliche Untersuchungen nahmen wir an otosklerotischen Kranken vor, bei denen Prof. *Varga* Fenestrierung ausgeführt hatte.

Bevor wir jedoch auf die Bewertung der vorausgesagten Resultate eingehen, muss noch eine wichtige grundsätzliche Frage geklärt werden. Worum handelt es sich bei dem «Gehör nach Fensterung», das wir vorauszusagen vermögen?

Naturgemäss können wir den Grad der postoperativ auftretenden serösen Labyrinthitis und ihre späteren Auswirkungen, die spätere Ossifikation des

Fensters, die schädlichen Wirkungen der im Laufe der Operation oder bei der Nachbehandlung auftretenden Störungen usw. nicht vorher in Rechnung stellen. Deshalb können bei einer Voraussage des Gehörs nach der Fensterung nur Faktoren in Betracht gezogen werden, die nicht von den eben erwähnten hörvermindernden Folgen der Operation verursacht wurden.

Davis und *Walsh* berücksichtigen auf Grund solcher Überlegungen bei ihrer auf der Knochenleitung beruhenden Berechnung stets die *günstigste Möglichkeit* und schreiben ein schlechteres Resultat zu Lasten des *«chirurgischen Defizits»* bzw. halten sie dieses für eine mit oder ohne Anteil des Chirurgen zustande gekommene, aus schädlichen operativen und operativ-technischen

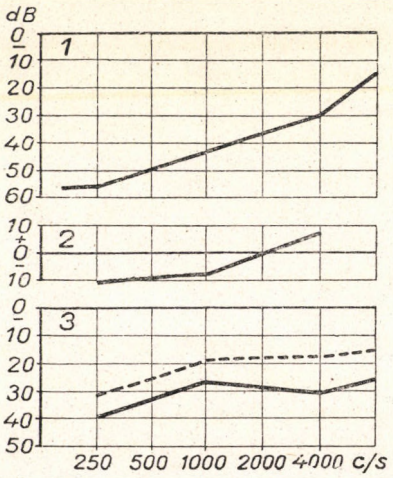


Abb. 1. 1. Durchschnittliche Hörverluste der reinen Leitungsstörung bei vollständiger Stapesankylose. — 2. Durchschnittliche Differenzen zwischen Rezeptions- und Knochenleitungshörverlusten vor der Operation. — 3. Durchschnittliche Hörverluste der reinen Leitungshörstörung nach Fensterung (————) und die mit 16% Wahrscheinlichkeit eintretenden besten Hörwerte: (— — —: Stand.-Dev.)

Wirkungen stammende Hörverschlechterung. In Übereinstimmung mit *Salomon-Danic* und *Fournier* müssen wir die Frage aufwerfen, ob dies den Tatsachen entspricht. Unsere Fälle ergaben zwar keinen Zusammenhang, aus dem geschlossen werden konnte, dass die Differenz zwischen präoperativer Knochenleitung und postoperativer Luftleitung von der Differenz der präoperativen Knochen- und Luftleitung abhängen würde, trotzdem sind wir der gleichen Ansicht, dass ein schlechteres als das günstigste Hörergebnis nicht in jedem Falle mit dem «chirurgischen Defizit» erklärt werden kann, sondern auch — wie bei jeder audiologischen Veränderung — mit gewissen Schwankungen der Fälle innerhalb des Streugebietes gerechnet werden muss. Unter «chirurgischem Defizit» verstehen wir daher im weiteren nur Hörverluste, welche die natürliche Streuung der Fälle überschreiten.

Wollen wir aus den Angaben des präoperativen Gehörs das nach der Operation zu erwartende Gehör voraussagen, so können wir das nach der Fensterung zu erwartende Hörvermögen auf Grund der Bewertungsmethode der bisherigen Otoskleroseuntersuchungen mit zwei verschiedenen Werten angeben :

1. Nach den Durchschnittsresultaten einer grösseren Krankengruppe können wir das nach der Fensterung zu erwartende «durchschnittliche Gehör» bestimmen. Das «durchschnittliche Gehör» wird auch die schlechteren Operationsergebnisse der Krankengruppe enthalten, darunter auch das «chirurgische Defizit» einzelner Fälle, das sich auf die ganze Krankengruppe verteilt. In das «durchschnittliche Gehör» ist daher auch die chirurgische Bereitschaft des Operateurs, die Eignung der operierten Fälle usw. eingerechnet, so dass es je Chirurg, Methode und Krankenmaterial Unterschiede aufweisen kann. Rechnen wir mit dem «durchschnittlichen Gehör», so berücksichtigen wir auch diese Umstände und beziehen sie in die Voraussage ein.

2. Auf Grund der erzielten besten Hörergebnisse kann das zu erwartende «beste Gehör» bestimmt werden. Dies ist jedoch von den im vorigen Punkt erwähnten Umständen unabhängig und ergibt tatsächlich das zu erwartende beste Resultat.

In einer vorangehenden Mitteilung haben wir die Kurve der reinen Leitungshörstörung nach der Fensterungsoperation in Durchschnittswerten angegeben (Abb. 1 und Tabelle III). Im Hinblick auf das in den Durchschnitt fallende «chirurgische Defizit» sahen wir postoperativ auch etwas bessere Ergebnisse als dieses Durchschnittsresultat, doch kann auch eine etwas schlechtere Leitungsstörung in Erscheinung treten. Wenn wir das Gehör nach der Fensterung auf Grund der Durchschnittsergebnisse voraussagen, so ergibt sich das nach der Fensterung zu erwartende «durchschnittliche Gehör». Sofern wir die Berechnung mit den geringsten Werten der reinen Leitungsstörung nach Fensterung vornehmen, ziehen wir den Schluss auf das zu erwartende «beste Gehör».

Diese Annahme haben wir durch Berechnung des «durchschnittlichen Gehörs» nach Fensterung bei 26 fenestrierten Kranken nachgeprüft. *Zu den*

Tabelle II

	250 Hz	1000 Hz	4000 Hz
Durchschnittliche Hörverluste der reinen Leitungsstörung bei vollständiger Stapesankylose	55,5	43.3	30,0 db
Durchschnittliche Differenz der präoperativen Rezeptions- und Knochenleitungshörverluste	— 11,0	— 8.5	+ 7,5 db
Reine Leitungsstörung nach Fensterung :			
1. Durchschnitt	38,3	26.7	31,3 db
2. mit 16% Wahrscheinlichkeit zu erzielende beste Werte	30,2	18.7	17,5 db

präoperativ gemessenen Rezeptionshörverlusten addierten wir die durchschnittlichen Hörverluste der reinen Leitungshörstörung nach der Fensterung (Abb. 1 und *Tabelle II).*

Zwischen den errechneten und bei der Operation tatsächlich erzielten Ergebnissen zeigten sich die in Tabelle III angeführten Abweichungen (in Standard-Deviation berechnet). Dies war im Verhältnis zu der durch Fensterung erzielbaren Hörverbesserung eine zu grosse Streuung. Mit einer derart grossen Streuung ist nur eine annähernde Voraussage möglich. Deshalb musste der Fehler ausgeschaltet werden, der durch die zu erwartenden Fehlerquellen einer einzigen psycho-physikalischen Messung verursacht werden kann.

Tabelle III

Genauigkeit der Bestimmung des «durchschnittlichen Gehörs» nach Fensterung

Abweichung zwischen dem errechneten und dem tatsächlich erzielten Gehör in Standard-Deviation

	250 Hz	1000 Hz	4000 Hz
Berechnung auf Grund der Rezeptionshörverluste ..	± 11,9	± 14,1	±18,6 db
Berechnung nach der «dreifachen Methode»	± 8,3	± 7,1	±13,8 db

Mit unserer neuen Methode, der sog. «dreifachen Methode», konnte der Fehler der Bestimmungen auf die in Tabelle III angegebenen Abweichungen herabgesetzt werden. Bei dieser Methode wurde die Streuung der einzelnen Messungen in der Weise ausgeglichen, dass auch die Luftleitungs- und Knochenleitungshörkurve Berücksichtigung fand. Aus diesen sowie aus der Rezeptionshörkurve, insgesamt also aus drei Angaben, bestimmten wir voneinander unabhängig die Nervenläsion, indem wir die durchschittlichen Feststellungen der vorangegangenen Untersuchungen *(Miskolczy-Fodor* und *Simor*, Abb. 1 und Tabelle II) auf den in Frage stehenden konkreten Fall zur Anwendung brachten. Die Grösse der zur Nervenläsion gehörenden Hörverluste bestimmten wir nicht nur aus der Rezeptionshörkurve, sondern auch aus den beiden anderen Hörkurven, und zwar auf folgende Weise :

a) Zwischen der Knochenleitungs- und der Rezeptionshörkurve besteht vor der Fensterung eine gewisse durchschnittliche Differenz (Abb. 1 und Tabelle II). Mit dieser Differenz korrigieren wir die Knochenleitung des fraglichen Falles und erhalten dadurch — ebenso wie bei der *Carhart*schen Berechnung — eine neue Nervenläsionskurve (Abb. 2).

b) Bei vollständiger Stapesankylose muss mit einer gewissen Durchschnittsgrösse der Leitungshörstörung gerechnet werden *(Miskolczy-Fodor* und *Simor).* Grössere Luftleitungshörverluste entsprechen einer Nervenläsion, welche so gross ist wie der durchschnittliche reine Hörverlust bei vollständiger Stapesankylose (Abb. 1 und Tabelle II). Die Differenz kommt der Grösse der Nervenläsion

des konkreten Falles nahe (Abb. 2). Vom Gesichtspunkt der Voraussage ändert der Umstand, dass dieser Luftleitungshörverlust tatsächlich wegen der durch die Luftleitung weitergeführten oder durch die von der Luft auf die Schädelknochen

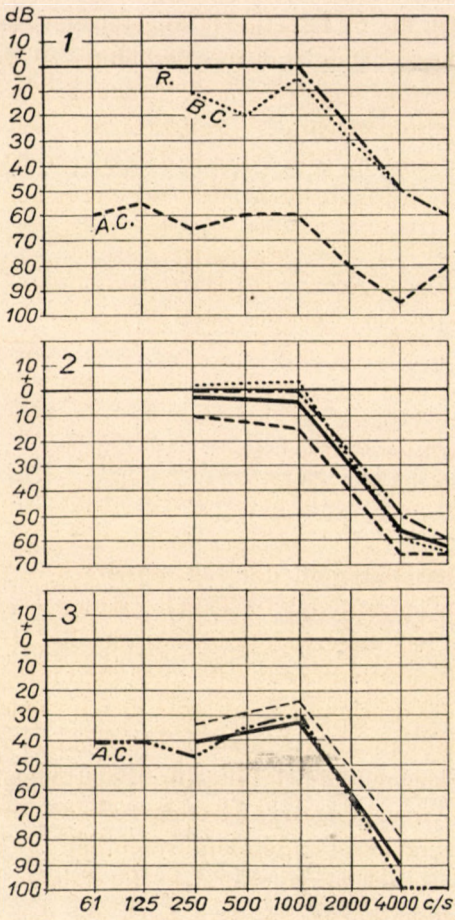


Abb. 2. Bestimmung des nach Fensterung zu erwartenden Gehörs aus dem präoperativen Audiogramm: 1. A. C. — — — — = Luftleitung; B. C. . . . . = Knochenleitung; R. .—.—.—.—. = Rezeptionshörkurve. — 2. Die Korrektion der Luftleitungshörverluste nach Abb. 1/1 und die der Knochenleitung nach Abb. 1/2 ergibt mit der Rezeptionswirkung zusammen 3 Hörkurven, deren Durchschnitt (————) der wahrscheinlichsten Hörkurve der reinen Nervenläsion entspricht. — 3. Hierzu werden die Hörverluste laut Abb. 1/3 zugegeben. — A. C. —...—... = nach Fensterung gemessene Luftleitung; ———— = das durch Berechnung bestimmte «durchschnittliche» und «beste» Gehör (— — —) nach Fensterung

durch Knochenleitung übertragenen Schwingungen den gemessenen Grad erreicht *(Kietz)*, nichts am Wesen der Dinge.

Aus den beiden errechneten Nervenläsionskurven und der gemessenen Rezeptionshörkurve berechnen wir statistisch einwandfrei die durchschnittliche

Hörkurve der Nervenläsion. Diese ergibt die wahrscheinlichste Grösse der Nervenläsion, und zu dieser addieren wir die auf Abb. 1 und Tabelle II sichtbaren Durchschnittswerte der reinen Leitungsstörung nach Fensterung (Abb. 2). — Bei partieller Stapesankylose kann auf Grund der Luftleitungshörkurve keine Berechnung vorgenommen werden.

Die Berechnung des nach Fensterung zu erwartenden «durchschnittlichen Gehörs» lässt sich dadurch vereinfachen, dass die einzelnen Teilberechnungen vorher ausgeführt werden. Dies ergibt folgende Berechnungsmethode :

	250 Hz	1000 Hz	4000 Hz
Rezeptionshörverlust plus	38 db	26 db	31 db
Knochenleitungshörverlust plus	27 db	18 db	39 db
Luftleitungshörverlust minus	17 db	18 db	0 db

Von den drei errechneten Werten wird je Frequenz der Durchschnitt genommen, der das nach der Fensterung zu erwartende «durchschnittliche Gehör» ergibt. Mit dieser Berechnung vermochten wir in unseren Fällen die in Tabelle III und IV angeführte Genauigkeit zu erreichen.

Diese Berechnung des «durchschnittlichen Gehörs» berücksichtigt sämtliche Eigenheiten einer gegebenen Krankengruppe, so auch ein gewisses «chirurgisches Defizit». Deshalb wird diese Berechnung ein etwas ungünstigeres Resultat

Tabelle IV

Die Genauigkeit der Bestimmung des Gehörs nach Fensterung. Die in die x db Streubreite entfallenden Abweichungen vom errechneten Hörfähigkeitswert nach der Anzahl der Fälle

Anzahl der Fälle		Übereinstimmung	In die Abweichung des errechneten Gehörs entfallen								x	Nachteiliger Fehler
			± 5 db		± 10 db		± 15 db		± 20 db			
			+5	—5	+10	—10	+15	—15	+20	—20		
250 Hz	Fälle	1	6	3	6+8	3+3	14+2	6+1	16+0	7+1	15	5
	%	4	24	12	56	24	64	28	64	32	60	20
1000 Hz	Fälle	2	11	4	11+3	4+2	14+2	6+2	16+0	8+0	19	4
	%	8	42	15	54	23	62	30	62	30	76	16
4000 Hz	Fälle	1	5	2	5+3	2+4	8+1	6+1	9+2	7+7	12	8
	%	4	20	8	32	24	36	28	43	56	48	32

x = Anzahl der Fälle zwischen dem errechneten besten Gehör und dem um — 5 db schlechteren Durchschnittsgehör

ergeben, als den «ungestörten Verhältnissen» entsprechen würde. Dies ist auch Tabelle IV zu entnehmen, da die Zahl der positiv gerichteten Abweichungen stets grösser ist als die der negativen. Nach der Tabelle ist diese Abweichung so gross, dass bei der untersuchten Krankengruppe das den «ungestörten Verhältnissen» entsprechende «durchschnittliche Gehör» je Frequenz um etwa 2,5—3 db günstiger gesetzt werden kann. Bei anderen Krankengruppen, unter anderen Verhältnissen werden sich diese Daten gegebenenfalls anders gestalten, doch wird das «durchschnittliche Gehör» stets einen etwas ungünstigeren Durchschnitt aufweisen, als den «ungestörten Verhältnissen» entspricht. Deshalb ist die Voraussage des nach der Fensterung zu erwartenden «besten Gehörs» wichtig, da das zu erwartende Gehör mit grösster Wahrscheinlichkeit zwischen das vorausgesagte «durchschnittliche Gehör» und «beste Gehör» bzw. in die $\pm$ 5 db-Streuungsbreite des «durchschnittlichen Gehörs» fallen wird, wie dies aus Tabelle IV hervorgeht (mit x bezeichnete Zahlenkolonne).

Das «beste Gehör» wird so errechnet, dass wir zu der nach der «dreifachen Methode» berechneten Nervenläsion die günstigsten Werte der reinen Leitungshörstörung nach der Fensterung zugeben. Was können wir jedoch als günstigste Werte bezeichnen? Als günstigstes Ergebnis haben wir im folgenden jenen Wert des reinen Leitungsverlustes unserer Fälle angenommen, der um die einmalige Grösse der Standard-Deviation besser war als das Durchschnittsergebnis, d. h. die günstigsten Hörverlustwerte, die mit 16% Wahrscheinlichkeit zu erreichen sind (Abb. 1 und Tabelle II). Diese Werte entsprechen den besten Fensterungsergebnissen aus der Literatur (*Davis* und *Walsh*, *Shambaugh*, *Farrior*, *Day* usw.). Durch Zusammenziehung der Berechnungen können auch hier Verkürzungen vorgenommen werden :

	250 Hz	1000 Hz	4000 Hz
Rezeptionshörverlust plus	30 db	19 db	18 db
Knochenleitungshörverlust plus	19 db	11 db	26 db
Luftleitungshörverlust minus	25 db	24 db	12 db

Der Durchschnitt der errechneten drei Werte je Frequenz ergibt die im günstigsten Falle zu erwartende Hörkurve.

Tabelle IV zeigt die Zuverlässigkeit der Voraussage. In dieser ist ein besseres Ergebnis als das errechnete — der Natur der Voraussage und Indikation der Fensterung entsprechend — «reiner Gewinn» und nur ein schlechteres Resultat als — 5 db ein «nachteiliger Fehler» der Voraussage. Ein in der Tabelle angeführter «nachteiliger Fehler» ist jedoch nicht unbedingt ein Berechnungsfehler, da infolge des «chirurgischen Defizits» diese Abweichung auch die Folge

einer durch die Operation entstandenen Störung sein kann, d. h. die Folge nicht voraussehbarer Ursachen. Bei 4000 Hz können wir eine solche Abweichung auch beweisen, da wir an anderer Stelle nachwiesen, dass bei unserer Krankengruppe der Rezeptionshörverlust bei dieser Frequenz durchschnittlich um 4 db verschlechtert war *(Miskolczy-Fodor* und *Simor)*. Deshalb mussten wir von den 12 Fällen der Tabelle IV (grössere Abweichung als —5 db) 4 Fälle (Abweichung innerhalb von —9 db) von denen mit «nachteiligem Fehler» abziehen.

Wie aus Tabelle III und IV hervorgeht, arbeitet die Voraussage vom Gesichtspunkt der Indikation und Prognose am genauesten bei der wichtigsten Sprachfrequenz (1000 Hz), etwas schlechter bei 250 Hz ; am grössten war der «nachteilige Fehler» bei 4000 Hz. Wollen wir unsere Methode mit anderen Voraussagemethoden vergleichen, dürfen wir nur die auf 1000 Hz bezüglichen Ergebnisse in Betracht ziehen, da die übrigen Methoden das nach der Fensterung zu erwartende Gehör nur für die Sprachfrequenzen errechnen. Bei einem derartigen Vergleich kommt jedoch unsere Methode in eine nachteilige Lage, da sich unsere Angaben auf eine einzige Frequenz beziehen, während die anderen Autoren die durchschnittlichen Daten von 3 benachbarten Frequenzen (500, 1000 und 2000 Hz) angeben. Die Anwendung des Durchschnittes mehrerer naheliegender Sprachfrequenzen würde auch unsere Ergebnisse noch genauer gestalten.

Tabelle V

Autor	Anzahl der Fälle	± 5 db Streubreite	x Streubreite	Grössere Abweichung als ± 5 db		Grössere Abweichung als ± 10 db
				+	—	
Eigene Ergebnisse	26	66%	76%	19%	15%	15%
Henner	72	44%	?	17%	39%	?
Jerger[1]	24	37%	?	63%		17%
Jerger[2]	24	75%	?	25%		4%

Erläuterung : 1 = nach *Carhart*, 2 = auf Grund des Rekruitments, x = die sich vom «durchschnittlichen Gehör» bis zum «besten Gehör» bzw. bis —5 db erstreckende Streubreite.

Ein Vorteil der Methode im Vergleich zu den bisher angewandten Berechnungsarten besteht nicht nur in ihrer Genauigkeit, sondern auch darin, dass sie das nach der Fensterung zu erwartende Gehör auf einem breiteren Band des Frequenzbereiches der hörbaren Töne zu bestimmen vermag und auch die durchschnittlichen und besten Möglichkeiten berücksichtigt. Über die bisher untersuchten und hier mitgeteilten 3 Frequenzen hinaus kann die Methode auf den ganzen hörbaren Frequenzbereich ausgedehnt werden.

Zusammenfassung

Zur Vorausbestimmung des Gehörs nach der Fensterung wird eine neue Methode empfohlen. Aus der präoperativen Luftleitung und Knochenleitung sowie aus einer Rekruitmentmessung nach eigener Methode werden (auf Grund vorangehender Untersuchungen) bei 250, 1000 und 4000 Hz die wahrscheinlichsten Hörverluste der Nervenläsion bestimmt und hierzu die durchschnittlichen bzw. geringsten Hörverluste der nach der Fensterung zurückbleibenden Leitungsstörung zugegeben. Hiermit kann der Umfang des nach Fensterung durchschnittlich und im günstigsten Falle zu erwartenden Gehörs im voraus bestimmt werden. In 26 fenestrierten Fällen wird die Genauigkeit der Berechnung statistisch demonstriert und mit den Berechnungsergebnissen anderer Methoden verglichen.

*

Assistentin Katalin Szalay danke ich für ihre Hilfe bei den Untersuchungen.

LITERATUR

Carhart, R.: Trans. Amer. Acad. Ophth.-Otol. **56**, 621, 1952.
Carhart, R., Hayes, C.: Laryngoscope, **59**, 1094, 1949.
Davis, H., Walsh, T. E.: Laryngoscope, **60**, 273, 1950.
Farrior, J. B.: Laryngoscope, **59**, 515, 1949.
Day, K. M.: Arch. Otol. **44**, 547, 1946.
Henner, R.: Arch. Otol. **59**, 300, 1954.
Holmgren, G.: Acta oto-laryng., **27**, 338, 1939 und Suppl.; **74**, 19, 1948.
Jerger, J. F.: Arch. Otol. **57**, 490, 1953; Otol. Rhino. Laryng. **62**, 724, 1953.
Kietz, H.: Arch. Ohrenh. **161**, 539, 1952; Audiologie, G. Thieme, Stuttgart, 1954.
Kos, C. M.: Arch. Otol. **54**, 367, 1951.
Lempert, J.: Arch. Otol. **46**, 478, 1947; J. Laryng. Otol. **63**, 57, 1949; Ann. Otol. Rhino. Laryng. **59**, 988, 1950.
Lüscher, E.: Audiologie. G. Thieme, Stuttgart, 1954.
MacConell, F. E.: Thesis. Northwestern Univ. 1950.
MacConell, F. E. u. *Carhart, R.:* Laryngoscope, **62**, 1267, 1952.
MacKenzie, W.: J. Laryng. Otol. **62**, 267, 1948.
Miskolczy-Fodor, F.: Mschr. Ohrenh. **82**, 27, 1948; Acta oto-laryng. **43**, 573, 1953.
Miskolczy-Fodor, F., Hajts, G.: Magyar Sebészet, **3**, 84, 1950.
Miskolczy-Fodor, F., Jantsek, G.: Acta Med. Hung. **3**, 385, 1950.
Miskolczy-Fodor, F., Simor, L.: Acta Med. Hung. (erscheint demnächst)
Nilsson, G.: Acta oto-laryng. Suppl. **98**, 1952.
Rytzner, C.: Acta oto-laryng. Suppl. **117**, 1954.
Salomon—Danic, J., Fournier, J. E.: Ann. d'otolaryng. **68**, 779, 1951.
Shambaugh, G. E. jr.: Acta oto-laryng. **40**, 199, 1951—52; Suppl. **79**, 1949.
Shambaugh, G. E. jr., Carhart, R.: Arch. Otol. **54**, 699, 1951.
Woods, R. R.: Laryngoscope **62**, 22, 1948; Arch. Otol. **51**, 485, 1950.

ОПРЕДЕЛЕНИЕ ДОСТИГАЕМОГО ФЕНЕСТРАЦИЕЙ СЛУХА НА ОСНОВЕ ДАННЫХ ИССЛЕДОВАНИЯ СЛУХА ДО ОПЕРАЦИИ

Ф. МИШКОЛЬЦИ-ФОДОР

Автор предлагает новый способ для предварительного определения слуха достигаемого после фенестрации. На основе данных воздушной проводимости, костной проводимости, далее из проведенного автором по собственному способу измерения регрессии, он определил (на основании предварительных исследований) самую вероятную потерю слуха нервным повреждением при частотах 250, 1000 и 1400/sec, прибавляя к этим величинам оставшиеся после фенестрации средние или же минимальные потери слуха чисто проводникового расстройства. Таким образом он определил размер ожидаемого после фенестрации среднего и оптимального слуха. Автор излагает точность исчисления на основе статистических данных 26 случаев фенестрации, приводя сравнение с точностью решений, проводимых другими способами.

UNTERSUCHUNG DER OTOSKLEROTISCHEN SCHWERHÖRIGKEIT MIT SCHALLIMPULSDAUER

Von

F. MISKOLCZY-FODOR* und L. SIMOR

KLINIK FÜR HALS-NASEN-OHRENKRANKHEITEN DER MEDIZINISCHEN UNIVERSITÄT, BUDAPEST

(Eingegangen am 10. März 1955)

Die von *Bezold* beschriebene Form der Otosklerose beginnt als Leitungsstörung, doch gesellt sich in einem späteren Stadium zur Verminderung der Luftleitung auch eine Abnahme der ursprünglich verlängerten Knochenleitung. Diese Verkürzung beginnt im allgemeinen bei den hohen Tönen und ist hier auch später von grösserem Ausmass, erstreckt sich aber mit der Zeit auch auf die tieferen Töne (Typ *Lermoyez)*. Als Ursache wurde lange Zeit hindurch eine als Folge der primären Leitungsstörung auftretende sekundäre Innenohrschädigung angenommen. Histologisch wurden jedoch bald auch Otosklerosen nachgewiesen, die ohne Leitungsstörung im klinischen Bilde primärer Perzeptionsschwerhörigkeit auftraten (Typ *Manasse)*.

Wesen und Ursache der Perzeptionsstörung gehören zu den ungeklärten Kapiteln der Otosklerose. Auf der einen Seite erklärten *Gray* und *Gottlieb* die ganze Schwerhörigkeit mit Nervenveränderungen und legten den Knochenveränderungen bei der Hörverschlechterung überhaupt keine Bedeutung bei. *Hagens* und *Nylén* vermochten jedoch keine morphologischen Veränderungen anzutreffen, welche die Perzeptionsstörung durch eine Nervenläsion völlig erklärt hätten.

Laut *Fowler jr.* kommt der Verschluss des runden Fensters sehr selten vor *(Holmgren, O. Mayer)*, und ebenso selten komprimiert ein Knochenherd die Nervenelemente des inneren Gehörganges in der Cochlea oder im Modiolus. Bei der Mehrzahl seiner Fälle fehlte eine einfache Erklärung für die Nervenveränderung, so dass er die otosklerotische Perzeptionskomponente für eine mit dem Alter zusammenhängende natürliche Perzeptionsverminderung ansah. Dieser Auffassung steht auch die Ansicht von *MacKenzie* nahe : die otosklerotische Schwerhörigkeit wird eher durch das Alter als durch die Dauer der Krankheit bestimmt. Mit diesen Auffassungen lassen sich die Äusserungen anderer Autoren nicht ganz in Einklang bringen, welche verschieden progredierende Formen der Otosklerose unterscheiden *(Kobrak)* oder einen Labyrinthhydrops voraussetzen *(Holmgren, M. Meyer, Kobrak, Mygind)*. An eine reversible Innenohrschädigung glaubt bei Otosklerose *Woods* und einer von uns *(Miskolczy-Fodor)*, der von der Verlänge-

* Gegenwärtig: Oto-laryngologische Abteilung der II. Chirurgischen Universitätsklinik, Budapest.

rung der Knochenleitung nach Fensterung ausgehend den Beginn der Innenohrschädigungen auf einen früheren Zeitpunkt als das Auftreten der Presbyakusis festlegte. Auf Grund von Unterschiedsschwellenuntersuchungen haben sich *Miskolczy-Fodor* und *Hajts* mit der Perzeptionskomponente der otosklerotischen Hörstörung beschäftigt und folgendes festgestellt: Die Perzeptionskomponente der otosklerotischen Hörstörung kann in einem wesentlichen Teil der Fälle bereits in sehr jugendlichem Alter, im Frühstadium der Krankheit auftreten. Sie tritt früher in Erscheinung und progrediert stärker, als dass sie als eine altersbedingte prezeptive Hörstörung erklärt werden könnte, so dass sie als eine zur Erkrankung gehörende Veränderung qualifiziert werden musste. Die otosklerotische Schwerhörigkeit ist im Frühstadium der Krankheit bereits eine gemischte Hörstörung, doch werden die Symptome der perzeptiven Hörstörung von der durch die Stapesankylose verursachten gröberen Leitungsstörung bei gewöhnlichen Hörprüfungen lange Zeit hindurch verdeckt.

Auch ein grosser Teil der seither erschienenen Literatur neigte zu der Auffassung, dass die perzeptive Hörstörung eine intralabyrinthäre Folge des wegen der Otosklerose veränderten Metabolismus sei, und bestärkte die Tatsache, dass die Perzeptionskomponente mit Rekruitment einhergeht. Indessen sind unsere Kenntnisse über die Pathogenese, Natur und Entwicklung dieser perzeptiven Hörstörung durch andere, über diese wesentlich hinausgehende Angaben nicht erweitert worden.

Vorliegende Mitteilung sucht auf Grund einer neuen Untersuchungsmethode die Fragen der Komponenten der otosklerotischen Schwerhörigkeit einer Klärung näherzubringen.

Untersuchungsmethode

Einer von uns hat eine neue Untersuchungsmethode eingeführt, die zur quantitativen Bestimmung des Rekruitments und auf Grund dessen zur Analyse der gemischten Hörstörungen geeignet ist. Dadurch kann der Umfang der Hörverluste der einzelnen Komponenten angegeben werden. Theorie und Technik der neuen Methode sind — ganz kurz — folgende *(Miskolczy-Fodor):*

1. Mit Schallimpulsen von 250—300 msek. Dauer (1 msek. = 0,001 sek.) bestimmen wir die Luftleitungshörschwelle mit einer Genauigkeit von möglichst 1 db. Der Testton wird mit 2—6 db über die Hörschwelle verstärkt und durch Verkürzung des Schallimpulses diejenige kürzeste Zeitdauer bestimmt, in der die untersuchte Person den Schall gerade noch hört. Dies ist die *Zeitschwelle*, deren Wert in msek. angegeben wird.

Durch die Zeitschwelle wird bestimmt, wie laut das Gehörorgan den gegebenen Schall hört. Die Grösse der Zeitschwelle hängt deshalb vom überschwelligen Niveau des Testtones und von der Nervenfunktion des Gehörorgans ab.

2. Das Mass der Lautheitsempfindung kann in bezug auf die normale Hörfunktion mit der Schallstärke in db angegeben werden (db-Lautheit). Das normale Gehörorgan hört also einen x db starken überschwelligen Ton mit ebensoviel db-Lautheit. Beim normalen Gehörorgan und normaler Nervenfunktion stimmt daher der in db ausgedrückte Zahlenwert der Schallstärke und Lautheit überein. Untersuchen wir bei normalen Gehörorganen den normalen Zusammenhang zwischen Schallstärke und Zeitschwelle, so wird das Resultat den Zusammenhang zwischen Lautheit und Zeitschwelle mit Gültigkeit in allen abweichenden Fällen ergeben *(Miskolczy-Fodor)* (Abb. 1).

Bei einem Rekruitment wird über der Hörschwelle eine pathologische Lautheitssteigerung in Erscheinung treten. Das kranke Ohr hört überschwellige Töne lauter als das normale Ohr. Deshalb lässt sich die Schallimpulsdauer in solchen Fällen mehr verkürzen als normal: *gleich starke überschwellige Töne haben eine kürzere Zeitschwelle.* Das normale Verhältnis zwischen Schallstärke und Lautheit verändert sich, und aus der festgestellten Zeitschwelle auf Abb. 1 lässt sich

errechnen, wie laut der Kranke in db den x db starken Testton gehört hat. Z. B. hört das kranke Ohr den Testton von 6 db Stärke mit einer Zeitschwelle von 7 msek.; dies bedeutet, dass es den 6 db starken Schall mit einer 7 msek. Zeitschwelle entsprechenden, d. h. einer Lautheit von 12 db hört.

3. Das Verhältnis der nach Punkt 2 errechneten db-Lautheit zur Schallstärke des Testtones (Lautheit db geteilt durch Schallstärke db $= \frac{H}{I}$) bringt zum Ausdruck, wievielmal lauter in db das kranke Ohr den in Frage stehenden Schall hört als das normale. Das Verhältnis $\frac{H}{I}$ zeigt daher die Grösse der Lautheitssteigerung bei pathologischer Steigerung der Lautheit. Dies ist der *Rekruitmentsgrad (Miskolczy-Fodor).*

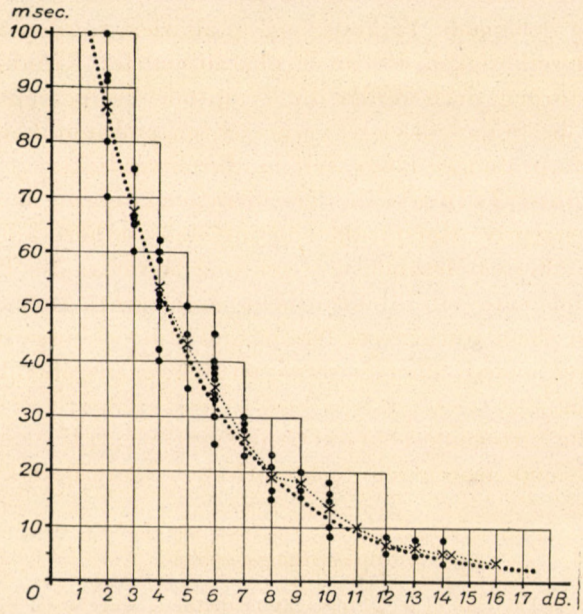


Abb. 1. Zusammenhang zwischen überschwelligem Hörniveau (Abszisse) und Zeitschwelle (Ordinate) im normalen Gehörorgan. Nomogramm zur Errechnung der in db angegebenen Lautheit aus der Zeitschwelle. ..... = berechnete Kurve. X = Durchschnittswert der Messresultate (Punkte in senkrechter Linie)

Beim normalen Gehörorgan stimmt die db-Zahl von Lautheit und Schallstärke überein ($H = I$), so dass $\frac{H}{I} = 1$ wäre. Dies entspricht jedoch nicht dem praktischen Sprachgebrauch, welcher besagt, dass bei normaler Nervenfunktion «kein» Rekruitment besteht, und nicht dass in diesem Falle das Rekruitment «eins» sei. Deshalb haben wir den Zahlenwert des Masses $\frac{H}{I}$ um «eins» vermindert. Dies entspricht dem «praktischen» Grad des Rekruitments: $\frac{H-I}{I}$. Dieser ist beim normalen Ohr 0, und die verschiedenen Rekruitmentsgrade weisen einen von 0 ansteigenden Zahlenwert auf (Abb. 2) *(Miskolczy-Fodor).*

Aus dem Wert der festgestellten Zeitschwelle lässt sich der Rekruitmentsgrad nach dem oberen Teil der auf experimenteller Grundlage zusammengestellten Abb. 2 unmittelbar bestimmen.

4. Aus den weiteren Untersuchungen *Miskolczy-Fodors* ging hervor, dass bei Läsionen, die nur das Cortische Organ betreffen (und bei allen Hörstörungen, die mit einem der Läsion des Cortischen Organs ähnlichen «regelmässigen» Rekruitment einhergehen, im weiteren *Rezeptorläsionen)*, zwischen dem Rekruitmentsgrad und dem Luftleitungshörverlust ein Zusammenhang

besteht. Diesen zeigt der untere Teil der Abb. 2. Bei reiner Rezeptorläsion entspricht einem gegebenen Hörverlust ein Rekruitmentsgrad von bestimmbarer Grösse und umgekehrt: aus dem Rekruitmentsgrad lässt sich der durch die Rezeptorläsion verursachte Hörverlust berechnen. Nach der gegenwärtigen Untersuchungstechnik ist bei diesem Zusammenhang zwischen Rekruitmentsgrad und Hörverlust, wie an anderer Stelle mitgeteilt *(Miskolczy-Fodor)*, eine maximale Abweichung von $\pm$ 15—20 db möglich.

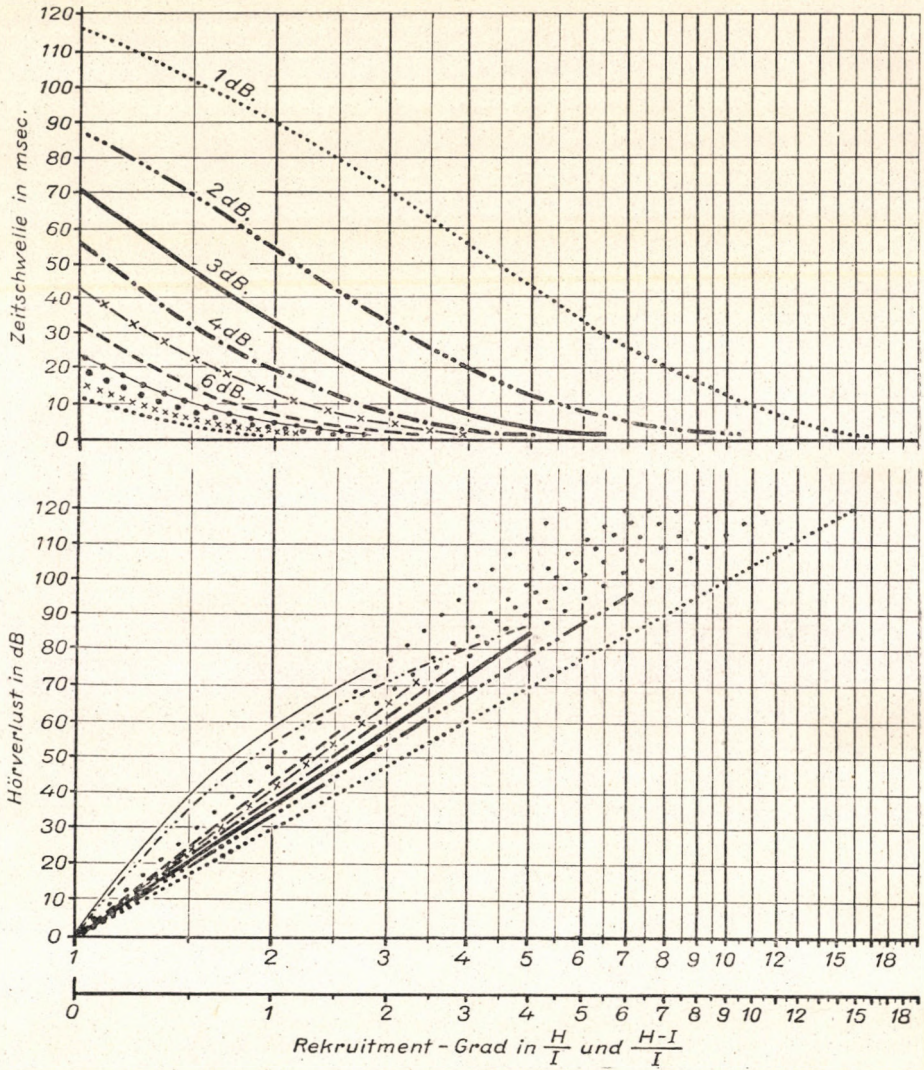


Abb. 2. Nomogramm zur Errechnung der dem Rekruitment entsprechenden Rezeptionshörverluste (untere Abbildung, Ordinate in db) aus der Zeitschwelle (obere Abbildung, Ordinate in msek.) durch Bestimmung des Rekruitmentsgrades (Abszisse in Rekruitmentsgrad H/I bzw. $H - I/I$) auf verschiedenen überschwelligen Niveaus und Frequenzen. Die obere Abbildung zeigt den Zusammenhang zwischen Rekruitmentsgrad und Zeitschwelle, die untere Abb. den zwischen Rekruitmentsgrad und Rezeptionshörverlust. Die verschieden gezeichneten Kurven zeigen den Zusammenhang auf den verschiedenen (in die obere Abb. eingezeichneten) db-wertigen überschwelligen Niveaus

Dies gilt für reine Rezeptorläsionen. Welche Zusammenhänge ergeben sich jedoch bei gemischten Hörstörungen? In diesen Fällen tritt nur bei einer Komponente, der Nervenläsion, Rekruitment auf, die Leitungskomponente verursacht kein Rekruitment. Bei gemischten Hörstörungen ist deshalb der Rekruitmentsgrad im Verhältnis zum gesamten Luftleitungshörverlust geringer in Fällen von reiner Rezeptorläsion mit gleich grossem Hörverlust, da nur ein Teil des Gesamthörverlustes, die Perzeptionskomponente, Rekruitment verursacht. Aus der Grösse des Rekruitmentsgrades können wir daher aus Abb. 2 den Teil des Hörverlustes errechnen, der auf die Rezeptorläsion fällt. Die mit Rekruitment einhergehende Nervenläsion der gemischten Hörstörung lässt sich demnach durch Rekruitmentmessung bestimmen und ergibt den Hörverlust dieser Komponente. Dieser mit Rekruitment verbundene Hörverlust ist von einem von uns als *rezeptiver Hörverlust* bezeichnet worden. Aus Abb. 2 können aus der festgestellten Zeitschwelle die rezeptiven Hörverluste verschiedener Frequenzen bestimmt werden, und die Verbindung dieser entsprechenden Punkte auf dem Audiogramm ergibt einen neuen Kurventyp,

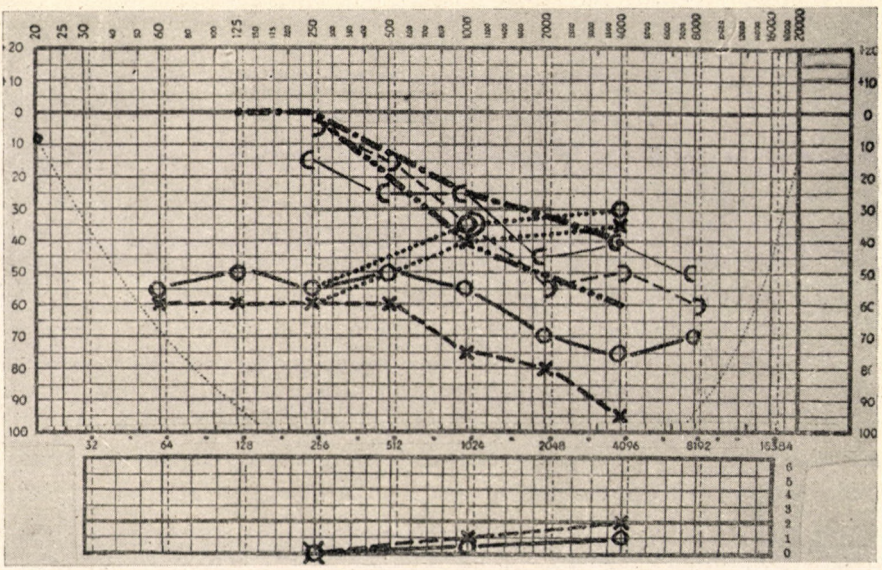


Abb. 3. Fortgeschrittene Otosklerose mit vollständiger Stapesankylose und einer sich von 250 Hz zu den hohen Tönen hin steigernden Rezeptorläsion. Zeichenerklärungen: 1. Luftleitungshörverlust rechts = 0————0 und links = X— — — —X. 2. Knochenleitungshörverlust rechts = (—————(und links) — — — —). Hörverlustanteil der Leitungskomponente rechts = 0————0.....0 und links = X— — — — —X.....X. 4. Rezeptionshörverlust (Hörkurve des Ausmasses der Rezeptorläsion) rechts = —.—.—.— und links = —...—...—.
Die untere Abb. zeigt die Grösse des Rekruitments in Rekruitmentsgraden

die sog. *Rezeptionshörkurve*. Diese gibt die Grösse der auf die Rezeptorläsion entfallenden, mit Rekruitment einhergehenden Hörstörung wieder. Wenn wir bei gemischter Hörstörung von der Luftleitungskurve die Rezeptionshörkurve abziehen, gewinnen wir den reinen Leitungshörverlust bzw. die Hörkurve der Leitungskomponente (Abb. 3, 4, 7 und 10) *(Miskolczy-Fodor)*.

Nach Einführung der Rezeptionshörkurve gestaltet sich das Audiogramm der einzelnen Hörstörungen folgendermassen *(Miskolczy-Fodor)*: Bei rein rezeptiver Hörstörung oder auf einer Frequenz, wo nur rezeptiver Hörverlust auftritt, zeigen die Luftleitungs-, Knochenleitungs- und Rezeptionshörkurve innerhalb der Streuungsgrenzen den gleichen Verlauf (Abb. 7/II, linkes Ohr bei der Frequenz 4000—8000 Hz). Bei reiner prälabyrinthärer Leitungsstörung oder auf einer Frequenz, wo nur Leitungshörverlust in Erscheinung tritt, verlaufen neben wesentlichem Luftleitungshörverlust die Knochenleitungs- und Rezeptionshörkurven nebeneinander in der db-Linie 0 (bzw. in ihrer Nähe) (Abb. 7/I, links bis 4000, rechts bis 1000 Hz und IV auf beiden

Seiten bis 1000 Hz, auf Abb. 10 auf beiden Seiten bis 1000 Hz). Bei der Kombination der beiden Hörstörungen weisen neben stärkerem Luftleitungshörverlust die Rezeptions- und Knochenleitungshörkurve geringere Höverluste auf, und die beiden Kurven zeigen (im Rahmen der Streuungsgrenzen) einen übereinstimmenden Verlauf. Bei gemischten Hörstörungen können — naturgemäss — auf gewissen Frequenzen die einzelnen Komponenten auch «rein» in Erscheinung treten (Abb. 7 und 10).

Die otosklerotische Schwerhörigkeit ist — wie in der Einleitung erwähnt wurde und wie wir im weiteren noch sehen werden — eine überwiegend gemischte Hörstörung. Mit *Miskolczy-Fodors* neuer Methode konnte analysiert werden, wieviel vom gesamten Luftleitungshörverlust auf die Leitungs- und wieviel auf die Rezeptionsstörung fällt. Auch die Frequenzausbreitung dieser Störungen konnte genauer geklärt werden (Abb. 3, 7 und 10).

Die vorhin gestellte Frage untersuchten wir daher mit der neuen Methode. Die Untersuchungen wurden in der Camera silenta mit dem *Pedersen*schen Audiometer und *Pedersen*schen Impulsgenerator vorgenommen. Die Luftleitungshörschwelle wurde zwischen 60 und 8000 Hz, die Knochenleitungshörschwelle zwischen 250 und 8000 Hz in Oktavstufen bestimmt. Die Rekruitmentmessung geschah auf den Frequenzen 250, 1000, 4000, meist aber auch 8000 Hz (in Einzelfällen auch mit anderen Frequenzen). Es musste mit der voneinander gegebenenfalls unabhängigen Veränderung der beiden Komponenten der otosklerotischen Hörstörung gerechnet werden, so dass die Untersuchungen in mehreren Abschnitten durchgeführt wurden.

Auf Grund mehrerer Untersuchungsreihen besteht bei den Messergebnissen im allgemeinen eine Streuung nach *Gauss*. Deshalb brachten wir bei der Bewertung unserer Untersuchungsergebnisse die Standard-Deviationsberechnung bzw. den durchschnittlichen Fehler der Durchschnittsresultate zur Anwendung. Zu Vergleichszwecken errechneten wir den Korrelationskoeffizienten.

Untersuchungen in Fällen von vollständiger Stapesankylose

Die erste Gruppe unserer Untersuchungen betraf Fälle, bei denen auf Grund des klinischen Befundes und der Hörprüfung vollständige Stapesankylose angenommen werden konnte. Unter vollständiger Stapesankylose verstehen wir einen Fixierungsgrad des Steigbügels, der bei Leitungsstörungen die maximalen messbaren Hörverluste verursacht *(Miskolczy-Fodor* und *Jantsek)*. Bei so starker Steigbügelfixation muss daher der Hörverlust der Leitungsstörung (mit kleineren Schwankungen) sowohl bei den verschiedenen Fällen als auch im weiteren Verlauf desselben Falles als von konstantem Wert vorausgesetzt werden. Die Gruppe dieser Fälle ist daher vor allem zur Bestimmung der Wirkung und der Veränderungen der Perzeptionskomponente geeignet.

Von unseren bei der Rekruitmentmessung gut reagierenden (zuverlässigen) Kranken haben wir, ohne Auswahl nach anderen Gesichtspunkten, 65 derartige Fälle, insgesamt 100 Ohren, verarbeitet. Bei einem Teil der Fälle wurde später eine erfolgreiche Fensterung vorgenommen, worauf wir später noch zurückkommen.

Zur Bewertung dieser Fälle mussten wir uns erst von der Richtigkeit unserer Untersuchungsmethode überzeugen. Bei den der Otosklerose ähnelnden gemischten Leitungs-Rezeptionsstörungen müssen Rezeptions- und Knochenleitungskurve übereinstimmen, weil beide die Grösse der Perzeptionskomponente wiedergeben. Die Rezeptions- und Knochenleitungshörverluste wurden daher miteinander verglichen und je Frequenz folgende durchschnittliche Abweichungen festgestellt :

Tabelle I

	250 Hz	1000 Hz	4000 Hz	Durchschnitt
Durchschnittswert	— 5,75	— 4,4	+ 7,7	— 2,45 db
Standard-Deviation	±11,1	±13,7	±15,7	±13,6 db
Durchschnittlicher Fehler des Durchschnittswertes	± 1,16	± 1,4	± 1,7	± 1,5 db

Die statistischen Werte der Abweichungen sind nicht gross, und im durchschnittlichen Wert der 3 Frequenzen besteht keine wesentliche Abweichung. Den gleichen engen Zusammenhang zeigte der Korrelationskoeffizient, der zwischen den Knochenleitungs- und Rezeptionsverlusten $0{,}70 \pm 0{,}072$ betrug. Eine Ursache der statistisch unwesentlichen kleinen Abweichungen ist von einem von uns — in bezug auf die hohen Töne — bereits erwähnt worden *(Miskolczy-Fodor)*; unsere später zu besprechenden Untersuchungen werden jedoch auch noch eine andere Erklärung bieten. Dies bedeutet jedenfalls, dass der durch Messung der Zeitschwelle bestimmte Rezeptionsverlust der Grösse der otosklerotischen Nervenläsion (perzeptive Hörstörung) tatsächlich entspricht.

Unsere zweite Aufgabe bestand darin, die Konstantheit des messbaren Leitungshörverlustes bei vollständiger Stapesankylose zu bestätigen.

1. Zuerst untersuchten wir, wie die die Grösse der Nervenläsion anzeigenden rezeptiven Hörverluste fallweise und je Frequenz zahlenmässig mit den Luftleitungs- und Knochenleitungsverlusten zusammenhängen. Zeigen die verschiedenen Luftleitungs- und Knochenleitungshörverluste bei demselben Kranken und bei gleicher Frequenz einen engen Zusammenhang mit dem die Grösse der Nervenläsion angebenden Rezeptionshörverlust, so bedeutet dies, dass im Stadium der vollständigen Stapesankylose Knochenleitung und Luftleitung in erster Linie von der Nervenläsion und nicht von der Leitungshörstörung abhängen (Abb. 4).

Aus den festgestellten Resultaten bestimmten wir die Grösse des Korrelationskoeffizienten, der nach der Enge der Korrelation zwischen 0 und 1 variieren kann. Dieser ergab zwischen den Luftleitungs- und Rezeptionshörverlusten einen Wert von $0{,}62 \pm 0{,}079$, zwischen den Knochenleitungs- und Rezeptionshörverlusten einen Wert von $0{,}70 \pm 0{,}072$. Diese sind hoch genug, um den engen Zusammenhang zwischen der Gestaltung des rezeptiven Hörverlustes und dem Luftleitungsgehör, aber noch eher dem Knochenleitungsgehör feststellen zu können. Dies hat demnach zu bedeuten, dass im Stadium vollständiger Stapesankylose die (über die reine Leitungshörstörung der vollständigen Stapesankylose hinausgehende) weitere Gestaltung der Luftleitungs- und Knochenleitungshörverluste hauptsächlich von der Grösse der Nervenläsion abhängt. In diesem Stadium ist somit die verschiedene Grösse des Perzeptionskomponenten ein

entscheidender Faktor in der Gestaltung der fallweise sehr variablen Luftleitungs- und Knochenleitungshörkurven (Abb. 4). Dies besagt, dass die verschiedene Grösse der Nervenläsion den verschiedenen Ablauf der Luftleitungshörkurven erklärt und in diesem Stadium die weitere Hörveränderung nicht mehr von der Leitungsstörung (Stapesankylose) beeinflusst wird.

2. Der andere Prüfstein unserer Feststellung ist, ob sich bei unseren Fällen mit den verschiedensten Luft- und Knochenleitungskurven die identische Grösse

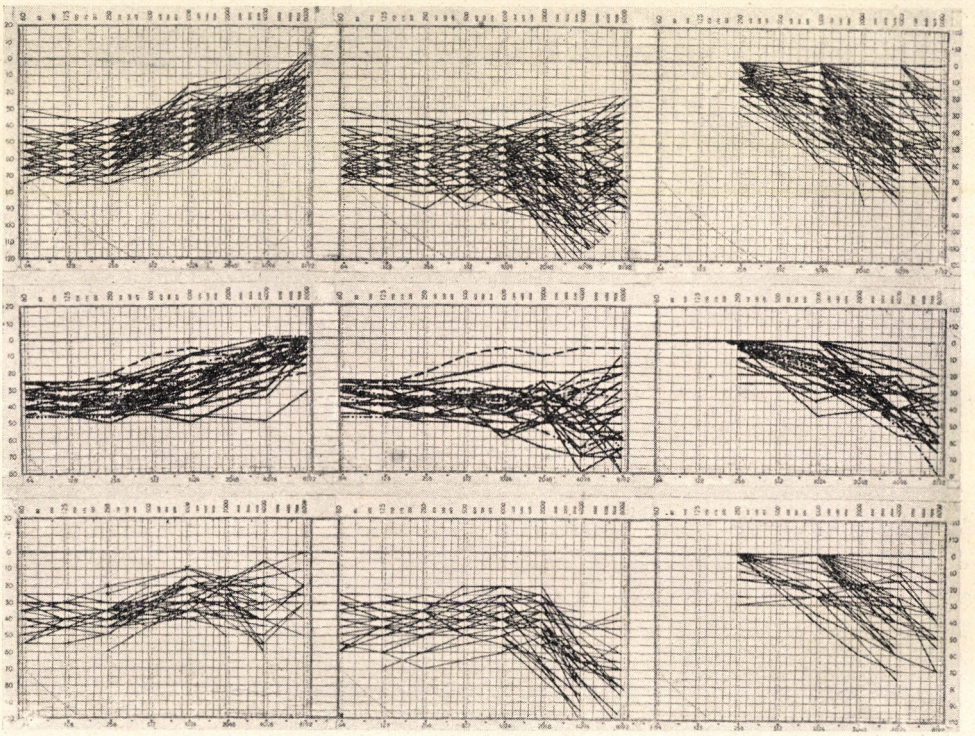


Abb. 4. Analyse der Hörstörung von Otosklerotikern bei vollständiger Stapesankylose (100 Fälle, obere Abb.), partieller Stapesankylose (33 Fälle, mittlere Abb.) und nach Fensterung (33 Fälle, untere Abb.). Die mittleren Teile der einzelnen Abb. geben den gesamten Luftleitungshörverlust je Fall wieder, nach dessen Analysierung mit Hilfe unserer Rekruitmentuntersuchung wir die Kurven der auf den beiden Seiten befindlichen Abb. erhielten : die links dargestellten Abb. sind die Kurven der reinen Leitungshörstörungskomponente, die rechts angeführten die Kurven der mit Rekruitment verbundenen Perzeptionskomponente. Die Abszissen geben die Frequenz, die Ordinaten den Hörverlust wieder

des Leitungskomponenten innerhalb der Streugrenzen der Messung nachweisen lässt. Auf Abb. 4 sind die sehr verstreuten Luftleitungshörkurven dieser Versuchsgruppe und deren mit der Zeitschwelle bestimmte Leitungs- und Perzeptionskomponenten dargestellt. Die Kurven der reinen Leitungskomponenten haben sich im Vergleich zu den gemessenen Luftleitungshörkurven (hauptsächlich bei den

der Nervenläsion entsprechenden hohen Tönen) sowie im Vergleich zu der anlässlich der Analyse gewonnenen Perzeptionskurvenmenge auf eine etwa um die Hälfte schmalere Streuungszone verdichtet und zeigen einen auffallend anderen Verlauf. Die Breite dieser Streungszone musste daher bewertet werden.

Die durch Zeitschwellenbestimmung in unseren Fällen bestimmten Hörverluste der nachgewiesenen reinen Leitungskomponente zeigen bei vollständiger Stapesankylose folgende Durchschnittswerte und Abweichungen :

Tabelle II

	250 Hz	1000 Hz	4000 Hz	8000 Hz
Durchschnittswert	—55,4	—43,2	—29,8	—15,1 db
Standard-Deviation	± 9,15	±11,8	±11,3	±13,42 db
Durchschnittlicher Fehler des Durchschnittswertes	± 0,94	± 1,18	± 1,17	± 2,28 db

Wir müssen bedenken, dass man sich die vollständige Stapesankylose nicht ohne kleine individuelle Schwankungen vorstellen kann. Das Gebiet der Hörverluste der Leitungskomponenten auf Abb. 4 und die auf Tabelle II angegebene Standard-Deviation nehmen eine so breite Zone ein, wie sie laut Punkt 4 unserer Untersuchungsmethode der Abweichungsmöglichkeit entspricht. Innerhalb der Grenzen der im Zusammenhang von Rekruitmentsgrad und Hörverlust gemessenen Streuung hat sich demnach unsere Annahme bestätigt, dass die Kurve der vollständigen Stapesankylose bestimmt werden kann und praktisch eine Leitungshörstörung von ähnlicher Grösse — mit sehr charakteristischer Frequenzverteilung — bedeutet. Diese reine Leitungsstörung ist, als Durchschnittskurve unserer Fälle in Tabelle II, auf Abb. 5 und in einzelnen konkreten Fällen auf den Abb. 3, 7 und 10 zu sehen.

Die reine Leitungsstörung der vollständigen Stapesankylose ist demnach eine Hörstörung mit stärkerer Hörfähigkeitsverminderung im Bereich der tiefen Töne, und dies entspricht den Folgen der mit Steifheitszunahme verknüpften Impedanzveränderung *(Miskolczy-Fodor* und *Farkashidy).* Diese Kurve unterscheidet sich beim überwiegenden Teil der Otosklerosen wesentlich von den gewöhnlichen Luftleitungshörkurven (Abb. 4). Die von uns bestimmte reine Leitungshörkurve der vollständigen Stapesankylose entspricht auch nicht der Vorstellung mancher Autoren, die annehmen, dass die den hohen Tönen zu ansteigende Hörkurve nur bei partieller Stapesankylose in Erscheinung tritt, während die Kurve bei vollständiger Ankylose mehr horizontal verläuft. Die von uns bestimmte Kurve entsprach jedoch vollkommen dem Verlauf der Kurven, die in der Literatur wegen der, den hohen Tönen zu gesteigerten Aufwärtsbie-

gung als «Skorpionsrücken»-Kurven *(MacKenzie)* bezeichnet werden, und stimmte bei unseren eigenen Fällen auch mit der Hörkurve von 15 Fällen überein, bei denen wir in 3 Fällen bis 8000 Hz ein Rekruitment (Nervenläsion) nicht nachzuweisen vermochten bzw. bei den anderen ein Rekruitment (Nervenläsion) nur in sehr geringem Grade und lediglich bei den sehr hohen Tönen in Erscheinung trat (Abb. 5), d. h. die Luftleitungshörkurve aus einer reinen (bzw. fast vollständig reinen) Leitungshörstörung bestand.

All dies kann als Beweis für folgendes dienen :

a) Die Rezeptorläsion spielt bereits im Frühstadium der Krankheit bei der Entwicklung der otosklerotischen Hörstörung, bei der Gestaltung der Luftleitungshörstörung und der Progression der Krankheit eine wesentliche Rolle.

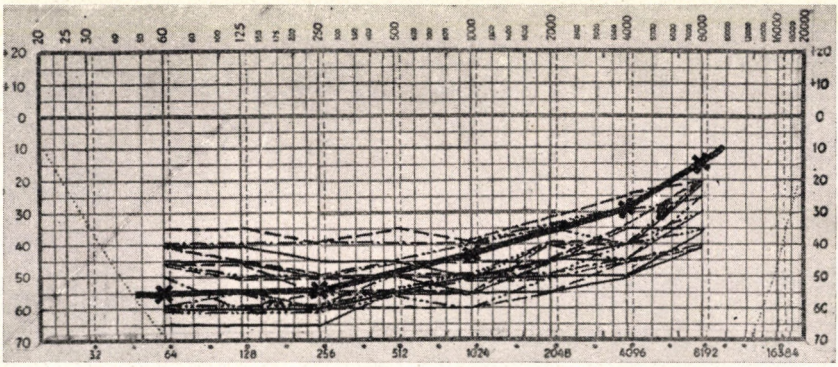


Abb. 5. Durchschnittliche Hörkurve bei vollständiger Stapesankylose (X————X) und Hörkurven von Fällen ohne jegliches Rekruitment (— — — —) oder mit sehr geringem Rekruitment

b) Die otosklerotische Hörstörung ist im allgemeinen nur bei Hörverlust für tiefe Töne (Skorpionrücken-Kurve) frei von Nervenläsionen und rein leitungsbedingt.

Unsere dritte Aufgabe bestand in der Untersuchung der otosklerotischen Nervenläsion.

1. Die Gruppe der otosklerotischen Rezeptionskurven auf Abb. 4 zeigt, dass die Rezeptorläsion eine Hörstörung darstellt, die mit einer sich steil und verhältnismässig gleichmässig steigernden Hörfähigkeitsverminderung für hohe Töne einhergeht. Ihre Kurve zeigt selten Knickungen. Dies entspricht der Erfahrung, dass lokale Kurvensenkungen hauptsächlich bei exogenen Nervenläsionen vorkommen. Diese Rezeptionshörkurven weisen viel grössere Hörverluste auf, als auf Grund unserer bisherigen Kenntnisse zu erwarten war, und auf jeden Fall grössere, als der Gehörverlust ausmacht, der wegen Presbyacusis im entsprechenden Alter auftritt. Dies unterstützt wiederum die Feststellung in der Einleitung, dass die Perzeptionshörstörung eine zur Krankheit gehörende Veränderung ist,

und erklärt, warum zwischen den Luftleitungshörkurven der Otosklerose-Fälle und den von uns bestimmten reinen Leitungshörkurven häufig ein bedeutender Unterschied zu beobachten ist.

2. Bei unseren Fällen haben wir die Durchschnittswerte der Rezeptionskurven nach in Jahrzehnte aufgeteilten Altersgruppen berechnet. Diese zeigen (Tabelle III), dass die Rezeptorläsion mit dem Alter — auf die Krankheit bezogen mit der Dauer der Otosklerose — zunimmt. Einer von uns hatte in einer früheren Mitteilung *(Miskolczy-Fodor* und *Hajts)* eine Abbildung veröffentlicht, aus der festgestellt werden kann, dass im Durchschnitt der Fälle die otosklero-

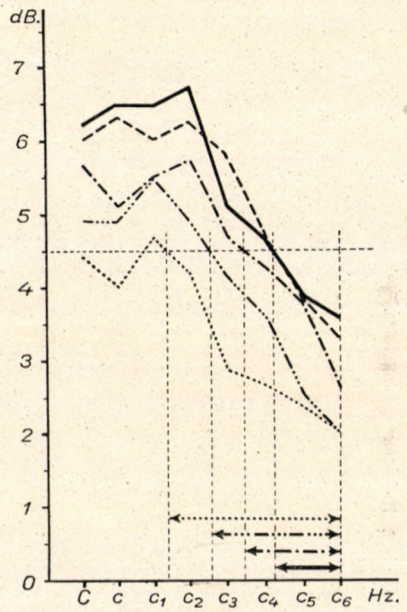


Abb. 6. Durchschnittswert der Unterschiedsschwelle je Frequenz (Untersuchung vom *Békésy*-Typ) bei 100 Otosklerotikern verschiedenen Alters. An der Abszisse ist die Frequenz (C-Oktaven), an der Ordinate der durchschnittliche db-Wert der Unterschiedsschwelle dargestellt. ———— = Alter von 20—30 Jahren ; — — — — — = Alter von 30—40 Jahren ; —.—.—.— = Alter von 40—50 Jahren ; —...—...— = Alter von 50—60 Jahren ; ..... = Alter von 60—70 Jahren (Abb. aus *Miskolczy-Fodor* und *Hajts)*. Die punktierte Linie stellt die Grenze der die Nervenläsionen bedeutenden kleinen Unterschiedsschwellen dar. Pfeile : durchschnittliche Frequenzausbreitung der Nervenläsion in unseren Fällen

tische Rezeptorläsion sich von den hohen Tönen langsam und allmählich, pro Jahrzehnt durchschnittlich um etwa eine Oktave, zu den tiefen Tönen hin erstreckt, da sich die durchschnittliche Unterschiedsschwelle der Fälle bzw. die auf Nervenläsion deutende Senkung unter den Wert von 4,5 db, pro Jahrzehnt um je eine Oktave zu den tiefen Tönen verschob (Abb. 6). Mit dieser Angabe stimmt unsere Tabelle III überein, laut welcher der durchschnittliche Rezeptionshörverlust der 50—60jährigen bei der Frequenz

1000 Hz im Vergleich zu den vorangegangenen Jahren eine plötzliche Verringerung aufweist (bei der Frequenz 2000 Hz nahmen wir keine regelmässigen Messungen vor, so dass uns kein vergleichbares Resultat zur Verfügung steht). Bei der Frequenz 4000 Hz hingegen verschlechtert sich der rezeptive Hörverlust (die Nervenläsion) pro Jahrenzehnt durchschnittlich um etwa 10 db. Von diesen Durchschnittswerten können einzelne Fälle naturgemäss kleinere oder grössere Abweichungen zeigen.

Tabelle III

Durchschnittlicher Rezeptionshörverlust in db bei 133 Otosklerotikern verschiedenen Alters

Alter	Vollständige Stapesankylose (100 Fälle)				Partielle Stapesankylose (33 Fälle)			
	Messfrequenz (Hz)							
	250	1000	4000	8000	250	1000	4000	8000
20—30	3,2	12,5	34,0	47,0	5,0	10,0	21,4	47,5
30—40	4,3	14,0	43,0	46,0	2,2	13,1	33,1	43,5
40—50	6,4	15,2	53,0	49,0	3,9	20,5	33,3	45,0
50—60	7,8	40,0	66,0	55,0	—	—	—	—

Untersuchungen bei partieller Stapesankylose

Zur zweiten Untersuchungsgruppe gehörten Fälle, in denen die Stapesankylose noch nicht vollständig entwickelt war. Unser Krankenmaterial umfasste 33 derartige Fälle. Die Diagnose Otosklerose konnte in diesen Fällen durch die vollständige Stapesankylose des anderen Ohres oder durch sorgfältige und lange klinische Beobachtung bestätigt werden.

Der Grad der Stapesankylose lässt sich auf Grund der auf die tiefen Töne bezüglichen Hörverluste bewerten. Die otosklerotische perzeptive Läsion entwickelt sich von den hohen Tönen her — wei oben ausgeführt wurde — nur langsam nach den tiefen Tönen hin und erstreckt sich verhältnismässig selten auf den ganzen hörbaren Frequenzbereich. Aus anderen Untersuchungen wissen wir, dass der maximale Hörverlust der Leitungshörstörung nur 50—60 db ausmachen kann (*Miskolczy-Fodor* und *Jantsek*). Deshalb kommt bei den tiefen Tönen eine gemischte Hörstörung selten vor (Abb. 7/I, II. links, IV; Abb. 3 und Abb. 10. links). Wenn der vollständige Luftleitungshörverlust hier weniger als 50—60 db beträgt, hat die Leitungsstörung ihr Maximum noch nicht erreicht (Abb. 7/II, V und VI. rechts); wenn er 50—60 db ausmacht, handelt es sich um eine vollständige Stapesankylose (Abb. 7/I, IV; Abb. 3; Abb. 10. links und Abb. 5).

Abb. 4 enthält die Analyse der Fälle mit partieller Stapesankylose. Die reinen Leitungshörkurven zeigen auch hier mit geringerer Biegung den charakteristischen «Skorpionsrücken». Gleichzeitig konnten wir feststellen, dass in der Mehrzahl dieser Fälle eine bedeutende, mehrfach so starke Rezeptorläsion auftrat wie bei vollständiger Stapesankylose. Auch diese Resultate haben wir auf Tabelle III nach Altersjahrzehnten gruppiert. Nach den Durchschnitts-

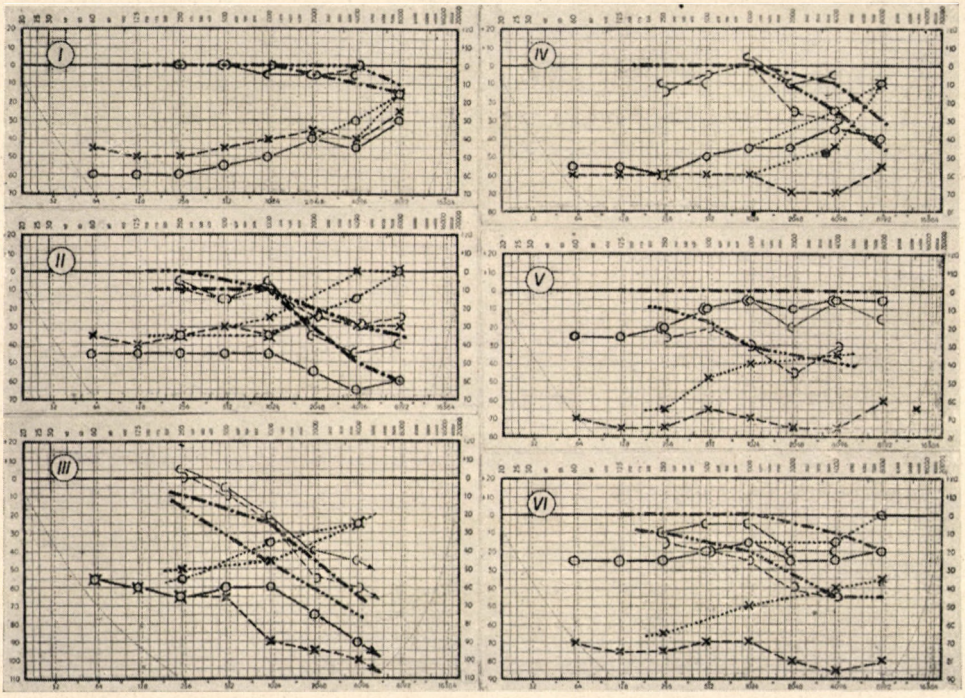


Abb. 7. Analysierte Hörkurven verschiedener Otosklerosefälle. Die Bezeichnungen sind dieselben wie bei Abb. 3. — I. Vollständige Stapesankylose mit beginnender Nervenläsion. II. Partielle Stapesankylose mit fortgeschrittener Nervenläsion. III. Vollständige Stapesankylose mit starker Nervenläsion. IV. Vollständige Stapesankylose mit mässiger Nervenläsion. V. Rechts beginnende Stapesankylose ohne Nervenläsion. Links vollständige Stapesankylose mit starker Nervenläsion. VI. Rechts beginnende Stapesankylose mit beginnender Nervenläsion. Links vollständige Stapesankylose mit starker Nervenläsion

ergebnissen trat zwischen den Fällen mit vollständiger und partieller Stapesankylose bei den Frequenzen 250, 1000 und 8000 Hz keine grössere Differenz in der Nervenläsion auf; erst bei 4000 Hz erreichte die Differenz durchschnittlich 14 db. Auch andere Vergleiche wurden vorgenommen. In 14 unserer Fälle war auf der eine Seite eine vollständige, auf der anderen Seite eine partielle Ankylose vorhanden. In 10 dieser Fälle war die grössere Rezeptorläsion auf der Seite mit vollständiger Ankylose (z. B. Abb. 7/VI; durchschnittliche Grösse

der Differenz: 250 Hz = 1,0 db; 1000 Hz = 9 db; 4000 Hz = 16 db), in 2 Fällen war die Nervenläsion auf beiden Seiten von gleicher Stärke, und in 2 Fällen liess sich der Unterschied nicht genau bewerten. Dies besagt, dass bei partieller Stapesankylose im allgemeinen geringere Nervenläsionen auftreten als bei vollständiger; doch ist die durchschnittliche Differenz nicht allzu gross.

Vergleich der beiden Ohren

Bekanntlich weisen die beiden Ohren von Otosklerotikern vielfach eine verschieden schwere Hörstörung auf; wir untersuchten daher, wodurch diese Differenz in den aufgearbeiteten 82 Fällen verursacht wurde.

Wie bereits erwähnt, konnten wir in 14 Fällen an der einen Seite eine vollständige, an der anderen Seite eine partielle Stapesankylose feststellen. In diesen war der Unterschied in der Hörstörung teils auf die stärkere Fixierung des Stapes zurückzuführen, was noch dadurch erschwert wurde, dass auf der Seite der vollständigen Stapesankylose in der Mehrzahl der Fälle auch eine etwas grössere Rezeptorläsion zu beobachten war (z. B. Abb. 7/V und VI).

Häufiger kam die beiderseitige vollständige Stapesankylose vor. In diesen Fällen waren die Leitungskomponenten auf beiden Seiten annähernd von gleicher Grösse, doch bestand gewöhnlich ein Unterschied in der Rezeptorläsion der beiden Seiten (Abb. 3, Abb. 7/III und IV).

Besprechung

Die Ergebnisse der bisherigen Untersuchungen lassen sich folgendermassen zusammenfassen:

1. Bei Otosklerose entwickeln sich die Perzeptions- und Leitungskomponenten — als Folge einer bisher noch nicht genau bekannten Grundursache der Krankheit — zu einem beträchtlichen Teil voneinander unabhängig. Bei vollständiger Stapesankylose tritt eine ähnliche Leitungshörstörung und verschieden starke Rezeptorläsion auf; auch zwischen den beiden Seiten besteht gewöhnlich eine Rezeptorläsion verschiedenen Grades. In einzelnen Fällen der partiellen Ankylose kann eine ebenso starke — manchmal noch stärkere — Rezeptorläsion vorkommen wie in Fällen vollständiger Ankylose. Deshalb kann aus dem Grad der Stapesankylose (aus den Hörverlusten der reinen Leitungskomponente) nicht unmittelbar auf die Grösse der Perzeptionskomponente geschlossen werden. Als charakteristische Beispiele für die Unabhängigkeit der beiden Komponenten voneinander können auch jene durch Sektion verifizierte Otosklerosefälle angeführt werden, die bei klinischer Untersuchung ohne jede Leitungsstörung das Bild einer reinen Perzeptionsstörung aufwiesen.

Für den lockeren Zusammenhang zwischen Leitungs- und Perzeptionskomponente ist auch kennzeichnend, dass zwischen den Hörverlusten dieser beiden Komponenten ein verhältnismässig niedriger Korrelationskoeffizient (0,4) ermittelt wurde.

Trotzdem wurden bei vollständiger Stapesankylose stärkere perzeptive Läsionen beobachtet als bei partieller Ankylose. Dies erklären wir damit, dass die Grundursache der Krankheit bzw. die Aktivität des Prozesses die Gestaltung beider Komponenten beeinflusst.

2. Die Rezeptorläsion der Otosklerose tritt im Frühstadium der Krankheit in Erscheinung. Insgesamt konnten wir nur in 3 Fällen das vollständige Fehlen eines Rekruitments feststellen. Die Rezeptorläsion progrediert — wie ein Vergleich der durchschnittlichen Resultate bei Kranken verschiedenen Alters ergibt — verhältnismässig langsam teils im selben Schneckenabschnitt, teils, indem sie sich von der Basis der Schnecke zur Spitze hin verbreitet.

3. Im Stadium der vollständigen Stapesankylose hängt die weitere Hörverschlechterung des Kranken vom Zustand und von der Entwicklung der Rezeptorläsion ab.

4. Der Grad der Stapesankylose lässt sich aus dem Hörverlust im Bereich der tiefen Töne feststellen, da sich die Rezeptorläsion selten auf die tiefen Töne erstreckt. Dies wird auch dadurch bestätigt, dass nur bei 36 der 133 otosklerotischen Ohren bei der Frequenz 250 Hz Rekruitment auftrat und dies auch nur schwach und im Durchschnitt sehr geringen Grades war (Tabelle III). Wenn der Hörverlust im Bereich der tiefen Frequenzen 50—60 db oder mehr ausmacht, muss mit vollständiger Stapesankylose gerechnet werden. Beträgt der gesamte Luftleitungshörverlust bei den tiefen Tönen weniger als 50—60 db, so hat die Stapesankylose ihren Maximalgrad noch nicht erreicht. Am richtigsten erscheint es natürlich, durch die Analysierung der gemischten Hörstörung die Grösse beider Komponenten genauer festzustellen, da die partielle Stapesankylose mit einer Nervenläsion solchen Ausmasses verbunden sein kann, dass beide zusammen einen Luftleitungshörverlust von 50—60 db (oder mehr) erreichen können.

5. Die reine Leitungshörkurve der Stapesankylose zeigt einen stärkeren Hörverlust bei tiefen Tönen. Bei vollständiger Ankylose deuten Luftleitungshörverluste, die die Kurve der Abb. 5 überschreiten, auf die Grösse der Rezeptorläsion hin. In diesen Fällen ist die in der Literatur anerkannte Grenze von 50—60 db der Leitungsstörung (der maximale Hörverlust der Leitungsstörung) nur für die tiefen Töne massgebend, und nur im Bereich der tiefen Töne bedeutet ein Luftleitungshörverlust von mehr als 50—60 db eine Nervenläsion. Bei den Sprachfrequenzen zeigt der maximale reine Leitungshörverlust der vollständigen Stapesankylose nicht mehr einen Durchschnitt von 50—60 db, wie dies *Shambaugh*, *Davis* und *Walsh* annehmen, sondern einen solchen von 45 db (Abb. 5), so dass also schon Leitungshörverluste von weniger als 50—60 db bereits

eine Nervenläsion bedeuten können. Bei unseren 100 Fällen mit vollständiger Stapesankylose erreichte die Leitungskomponente bei 1000 Hz nur in 19 Fällen 50 db (Abb. 7/I rechts ; VI links), in 12 Fällen betrug sie 55 db, in 4 Fällen 60 db (Abb. 7/IV links) und in 4 Fällen mehr als 60 db. Bei höheren Tönen war der reine Leitungshörverlust noch geringer und erreichte nur in 3 der erwähnten 100 Fälle bei 4000 Hz 50 db (bei 8000 Hz nicht ein einziger), und nur in 2 Fällen war die reine Leitungsstörung grösser als 50 db. Unsere Durchschnittskurve steht der Feststellung von *Woods* nahe : bei nervenläsionsfreier vollständiger Stapesankylose zeigt sie bei 250 Hz einen durchschnittlichen Hörverlust von 50—55 db, bei 2048 Hz einen solchen von 40—45 db.

Dies bedeutet, dass die Hörkurve der rezeptorläsionsfreien reinen Stapesankylose meist eine den Impedanzveränderungen entsprechende, mit stärkerem Hörverlust für die tiefen Töne verknüpfte Hörstörung darstellt und die horizontal verlaufenden Hörkurven (gleichmässiger Hörverlust) bereits eine beginnende Rezeptorläsion bedeuten *(Varga—Miskolczy-Fodor—Hajts)*.

6. Das frühzeitige Auftreten der Rezeptorläsion erklärt bei Otosklerose teilweise die Knochenleitungsverminderung der Audiogramme. Der enge Zusammenhang der Rezeptions- und Knochenleitungshörprobe hingegen zeigt, dass die Knochenleitung die Grösse der Nervenläsion — innerhalb einer noch näher zu erläuternden Veränderung — verhältnismässig gut widerspiegelt *(Carhart, MacConell* und *Carhart, Carhart* und *Hayes)* und die Resultate der beiden Untersuchungen einander bestärken.

Durch genauere Bestimmung der Grösse der Nervenläsion (Rezeptionshörkurve) lassen sich die eventuellen Fehler und Abweichungen der Knochenleitungsuntersuchung ausschalten *(Langenbeck, Kietz, Lüscher* usw.*)*. Hierbei muss nur auf das genaue 0 db-Niveau des Audiometers und darauf geachtet werden, dass der Kranke nicht mit Luftleitung den Schall des Knochenleitungshörers überhört (hohe Töne!). Auf gewisse Abweichungen bei den Knochenleitungshörverlusten *(Carhart)* werden wir noch zurückkommen.

7. Die sehr variable Hörstörung der Otosklerose wird durch die Leitungsstörung der Stapesankylose und durch die mit Rekruitment verbundene Perzeptionsstörung der Rezeptorläsion hervorgerufen, und zwar mit einer Entwicklung und Variation, die grösstenteils voneinander unabhängig sind. Bis zum Erreichen der vollkommenen Stapesankylose hängt die Leitungsstörung (Abb. 7 ; ihre Steigerung ist in folgender Reihenfolge ersichtlich : V rechts ; VI rechts ; II links ; II rechts und I) und von der Rezeptorläsion ab. Im Stadium der vollständigen Stapesankylose ist die Veränderung der Leitungshörstörung bereits unwesentlich, und die Hörverschlechterung des Kranken wird nur durch das weitere Fortschreiten der Rezeptorläsion verursacht. Die Rezeptorläsion tritt schon frühzeitig, im Frühstadium der Otosklerose, auch schon im Stadium der partiellen Stapesankylose auf. Die fortschreitende Zunahme der Nervenläsion im Stadium der partiellen Ankylose zeigen die Audiogramme der Abb.

7 in folgender Reihenfolge: V rechts; VI rechts; II links und II rechts. Bei vollständiger Stapesankylose nimmt die Rezeptorläsion in folgender Reihenfolge zu: Abb. 7/I rechts und links; IV rechts und links; Abb. 10 links; Abb. 3; Abb. 7/V links; III rechts; VI links und III links.

8. Die auf der Zeitschwellenmessung beruhende Rekruitmentsgrad- und Rezeptionshörverlust-Bestimmung ermöglicht die genauere Analyse der otosklerotischen Hörstörung, die Feststellung des auf die einzelnen Komponenten entfallenden Hörverlustes, die genauere Bestimmung der für die Indikation der Fenestration so wichtigen Nervenläsion und weist im Gegensatz zu anderen Methoden der Rekruitmentuntersuchung ein Rekruitment auch dann nach, wenn die Nervenläsion weniger als 20 db ausmacht *(Simor, Varga—Miskolczy-Fodor—Hajts, Schubert, Lüscher)*.

Leitungshörstörung nach Fenestration

Mit der neuen Untersuchungsmethode haben wir in 33 Fällen auch das Gehör von fenestrierten Otosklerotikern in der 3—5. Woche nach der Operation, nach Abklingen der serösen Labyrinthitis, zur Zeit der maximalen Hörverbesserung untersucht (Abb. 4). Unsere Untersuchungen befassten sich also mit dem Faktor der Hörveränderung, der durch die physikalische Tatsache des Fensteröffnens verursacht wird. Wir untersuchten also die «ungestörten» audiologischen Verhältnisse nach Anlegen des Fensters und wir werden die sonstigen Faktoren der Hörveränderungen (späterer Verschluss des Fensters, seröse Labyrinthitis, «chirurgisches Defizit» usw.) nur insoweit berühren, als deren Rolle von der hörverbessernden Wirkung der Fenstereröffnung nicht vollständig zu trennen ist und diese auch unsere Messungsergebnisse beeinflussen können.

Diese anderen Faktoren beeinträchtigen die hörverbessernde Wirkung der Fensterungsoperation. Ein Teil derselben ist bekannt und lässt sich mit entsprechenden Untersuchungsmethoden feststellen, andere hingegen treten aus bisher schwer feststellbaren Ursachen in Erscheinung.

Einige dieser das Gehör beeinträchtigenden Faktoren spielen sicherlich auch in mehreren unserer Fälle eine Rolle und beeinflussen unsere Durchschnittsergebnisse. Deshalb sind unsere durchschnittlichen Resultate eher etwas schlechter, als unter ungestörten audiologischen und Heilungsverhältnissen von der Fensterung selbst zu erwarten wäre.

Aus diesem Grunde teilen wir neben den Durchschnittsergebnissen stets auch die optimalen Resultate mit. Das mit dem Anlegen des Fensters erzielbare, von jeder anderen pathologischen Einwirkung freie Gehör wird infolgedessen — theoretisch — irgendwo zwischen den durchschnittlichen und optimalen Werten unserer Ergebnisse liegen.

In unseren 33 fenestrierten Fällen zeigten die Kurven des reinen Leitungskomponenten das Gehör, das in rezeptorläsionsfreien Fällen postoperativ zu erwarten ist (Abb. 4 und 10). Wie bei den präoperativ untersuchten Otosklerosefällen, stellten wir auch hier fest, dass sich die Kurven des Leitungskomponenten in einer engeren Zone und mit offensichtlich anderem Verlauf verdichteten als die Kurven der Luftleitungshörschwellen, da letztere neben der Leitungsstörung auch fallweise noch durch Rezeptorläsionen bedingte Hörverluste verschiedenen Grades enthielten (Abb. 4). Die je Fall bestimmte reine Leitungshörstörung zeigte nach der Fensterung folgende durchschnittliche Resultate und Abweichungen (Abb. 8):

Tabelle IV

	250 Hz	1000 Hz	4000 Hz	8000 Hz
Durchschnittswert	—38,3	—26,7	—31,3	—25,5 db
Standard-Deviation	± 8,05	± 8,02	±13,8	±11,1 db
Durchschnittlicher Fehler des Durchschnittswertes	± 1,42	± 1,45	± 1,8	± 3,2 db

Das Streuungsgebiet der rezeptorläsionsfreien reinen Leitungshörkurven entsprach also bis zu 4000 Hz Frequenz nach der Streuungszone auf Abb. 4 sowie der Standard-Deviation auf Abb. 8 und Tabelle IV der in Punkt 4 unserer Untersuchungsmethode angegebenen maximalen Abweichungsmöglichkeit.

In unseren Untersuchungsresultaten (Tabelle IV. und Abb. 8) stimmt der durchschnittliche Leitungshörverlust von 26.7 db bei der Frequenz 1000 Hz sehr gut mit den Literaturangaben überein, d. h. mit den Hörresultaten, die bei nervenläsionsfreien Sprachfrequenzen nach Fensterung erzielt wurden (*Shambaugh* 25.0 db; *Davis* und *Walsh* 26.4 ± 3.3 db; *MacConell* 26.1; *Campbell* 22.2 db), ebenso mit den theoretischen Möglichkeiten (*Békésy, Wever—Lawrence—Smith*), wonach nach dem Ausfall der «verstärkenden Wirkung» des normalen Schalleitungssystems im Vergleich zum normalen rezeptorläsionsfreien Gehör mit einem Verlust von 26—28 db gerechnet werden muss.

Als günstigstes Hörvermögen nach Fensterung bezeichnen die Literaturangaben bei nervenläsionsfreien Fällen in den Sprachfrequenzen einen Hörverlust von 20 db (*Davis* und *Walsh*, *Salomon-Danic* und *Fournier*, *Shambaugh*). Nach *Rytzner* beträgt der Durchschnitt des durch Fensterung erzielbaren Niveaus bei 125 Hz 25 db und weiter je Oktave 20, 25, 30, 20, 40, 40 db. Mit ihren erfolgreichsten Operationen erzielten in den Sprachfrequenzen *Farrior* ein durchschnittliches Hörniveau von 18.5 db, *Woods* von 17.8 db, *Day* von 18.8 db. In 2 unserer 33 Fälle stellten wir 10 db fest, in 3 Fällen 15 db und in 4 Fällen (Abb. 10 rechts) bei 1000 Hz eine Leitungsstörung von 20 db; nach der Standard-Deviation unserer Messungen beträgt die Wahrscheinlichkeit etwa 16%, dass bei 1000

Hz ein besseres Schalleitungsergebnis erzielt werden kann als 18.6 db, und nur 2.5% Wahrscheinlichkeit sprechen dafür, dass sich das Gehör nach der Fensterung bis zu einem reinen Leitungshörverlust von 10 db verbessern lässt (Abb. 8). Bei günstigster Besserung der Leitungsstörung kann laut Abb. 8 bei der Frequenz 250 Hz mit 25—30 db, bei 1000 Hz mit 15—20 db und bei 4000 Hz mit 15—20 db Leitungshörverlust — ungeachtet der zusätzlichen Rezeptorläsion — gerechnet werden.

Die Durchschnittskurve (Abb. 8) der reinen Leitungsstörung nach Fensterung weist unter und über der Frequenz 1000 Hz etwas grössere Hörverluste auf.

Die sich im Streuungsgebiet der Messungsmöglichkeiten verdichtenden Leitungshörkurven zeigen ferner — ebenso wie bei den nicht operierten Otosklerosefällen —, dass hier mit einem beinahe konstanten Wert der Lei-

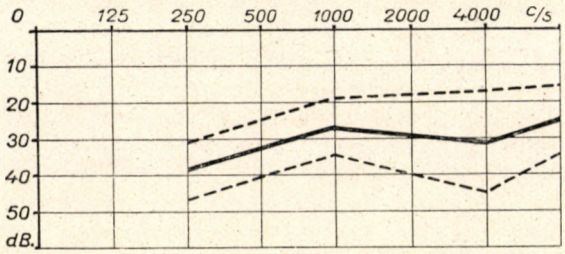


Abb. 8. Durchschnittlicher Hörverlust der reinen Leitungsstörung nach Fensterung (————) auf Grund der Höranalyse in 33 Fällen, mit der Standard-Deviation (— — — —).

tungsstörung gerechnet werden kann. Dies bestätigt auch experimentell die alte Erfahrung, dass der Erfolg der Fensterung vom Grad der Stapesankylose unabhängig ist *(Shambaugh)*; gleichgültig, ob die Stapesankylose vollständig oder partiell ist, vermag die Fensterung die Leitungshörstörung bis zum gleichen Grad zu verbessern.

Unsere Untersuchungen beweisen ferner, dass es die Leitungshörstörung ist, die sich nach der Fensterung besserт, ob wir nun rezeptorläsionsfreie Fälle (d. h. vom Gesichtspunkt des praktischen Gehörs bei den wichtigsten Sprachfrequenzen rezeptorläsionsfreie Fälle) oder Fälle operieren, bei denen die Rezeptorläsion verschiedenen Ausmasses ist. Diese Tatsache musste jedoch auch von einer anderen Seite bekräftigt werden, weshalb wir das Verhalten der Rezeptorläsion nach der Fensterung untersuchten.

Verhalten der Rezeptorläsion nach der Fensterung

Nach der Fensterung wird die otosklerotische Perzeptionsstörung nicht nur von den audiologischen Folgen des Fensteranlegens, sondern auch vom operativen Trauma beeinflusst. Nach der Fensterung tritt in der 1. Woche eine mehr oder weniger schwere seröse Labyrinthitis auf, die sich am 10—20. Tage

nach dem Eingriff (selten später) zurückentwickelt. Unsere Untersuchungen erstreckten sich daher auf zwei Einzelheiten : 1. wie verhält sich nach Abklingen der serösen Labyrinthitis die Rezeptorläsion nach der Fenestration im Vergleich zum präoperativen Zustand und 2. wie verändert sich die Rezeptorläsion während der serösen Labyrinthitis?

In 21 Fällen verglichen wir die Werte der präoperativen Rezeptorläsion mit den postoperativen Resultaten (3—5. Woche) derselben Fälle. Je Frequenz berechnet erreichte die Differenz bei 5 von 62 Messungen nach Punkt 4 unserer Untersuchungsmethode die obere Abweichungsgrenze der Zusammenhänge (±20 db) ; bei einer Frequenz war der postoperative Rezeptionshörverlust um 25 db besser und bei drei Frequenzen um 30 db schlechter. Bei den anderen Frequenzen lag die Veränderung innerhalb von ±15 db. Im Vergleich zum präoperativen Zustand zeigten unsere postoperativen Ergebnisse folgende durchschnittliche Veränderung der Rezeptorläsion :

Tabelle V

	250 Hz	1000 Hz	4000 Hz	8000 Hz
Durchschnittswert	—1,2	— 1,9	— 4,2	—4,0 db
Standard-Deviation	±8,3	±12,0	±15,5	— db
Durchschnittlicher Fehler des Durchschnittswertes	±1,85	± 2,7	± 3,6	— db

Dies bedeutet, dass bei der Rezeptorläsion der fenestrierten Ohren nach 3—5 Wochen, im Durchschnitt der Fälle nur eine sehr geringe Veränderung auftrat und diese im Vergleich zur Messungsstreuung nicht als wesentlich bezeichnet werden konnte.

Um diese Veränderung noch genauer bewerten zu können, wollen wir die auf der operierten Seite festgestellten Resultate mit den bei denselben Fällen und zur gleichen Zeit am nichtoperierten Ohr gemessenen Ergebnissen vergleichen. Am nichtoperierten Ohr zeigte die Rezeptorläsion folgende postoperative Veränderung :

Tabelle VI

	250 Hz	1000 Hz	4000 Hz	8000 Hz
Durchschnittswert	—0,65	—0,33	— 1,0	—3,0 db
Standard-Deviation	±6,3	±9,9	±10,8	— db
Durchschnittlicher Fehler des Durchschnittswertes	±1,62	±2,56	± 2,8	— db

Aus alldem geht hervor, dass nach Abklingen der serösen Labyrinthitis, 3—5 Wochen nach der Fensterung, auf dem Höhepunkt der Hörverbesserung, eine Verschlechterung der Rezeptorläsion im Vergleich zum präoperativen Zustand höchstens in einzelnen Fällen auftritt (auf Tabelle V ist die Standard-Deviation zwischen den Frequenzen 250 und 1000 Hz um ± 2 db, bei 4000 Hz um ± 5 db grösser als auf Tabelle VI), und zwar nur bei Tönen, die höher sind als die wichtigsten Sprachfrequenzen. Im Durchschnitt der Fälle tritt jedoch auf der operierten Seite im Vergleich zur Messungsstreuung der unberührten anderen Seite keine wesentliche Verschlechterung der Rezeptorläsion auf.

Dies bedeutet, dass die Fensterung tatsächlich die Leitungsstörung verbessert. Von den otosklerotischen Hörstörungen können wir mit unserer Methode

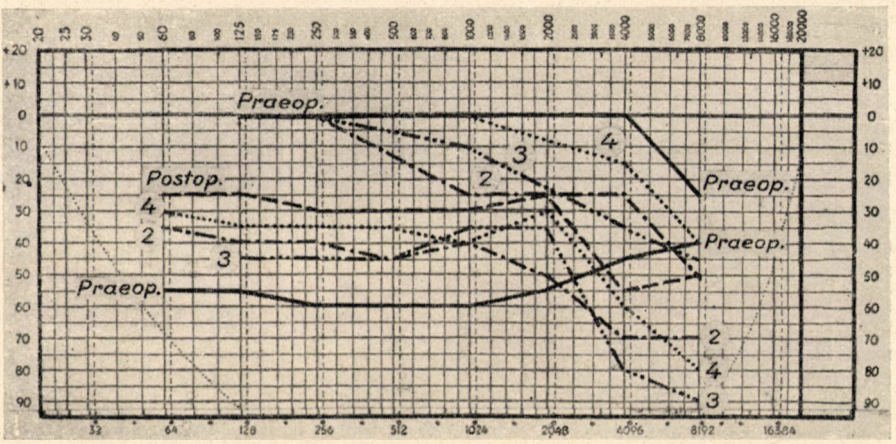


Abb. 9. G. A. Luftleitungshörverluste (im Frequenzbereich zwischen 60 und 8000 Hz) und Grösse der Nervenläsion (Rezeptionshörverluste im Frequenzbereich zwischen 250 und 8000 Hz) vor der Fensterung (————), in der 2. Woche nach der Fensterung (—.—.—.—), in der 3. Woche (—...—...—), in der 4. Woche (.....) und nach der 4. Woche (— — — —)

den auf die reine Leitungskomponente entfallenden Hörverlustanteil abtrennen, und dieser Anteil wird sich nach der Fensterung bis zu dem auf Abb. 8 sichtbaren Hörverlustniveau bessern, weil dieser den Anteil der reinen Leitungsstörung an der Hörstörung nach der Fensterung darstellt. Das Gehör eines Kranken ergibt sich also nach der Fensterung aus der Summe der reinen Leitungsstörung laut Abb. 8 und der Rezeptionsstörung (Abb. 10 rechts).

In 20 Fällen untersuchten wir die postoperative Veränderung der Rezeptorläsion auch vor der 3. Woche. Auf dem Höhepunkt der serösen Labyrinthitis lassen sich genaue Hörprüfungen nur sehr schwer durchführen, weil der Zustand des Kranken Bettruhe erfordert und sein Ohr durch Tampon und Verband verschlossen ist. Deshalb konnten wir die Untersuchungen erst am Ende der 2. Woche und auch in besonderen Ausnahmefällen erst am 10—11.

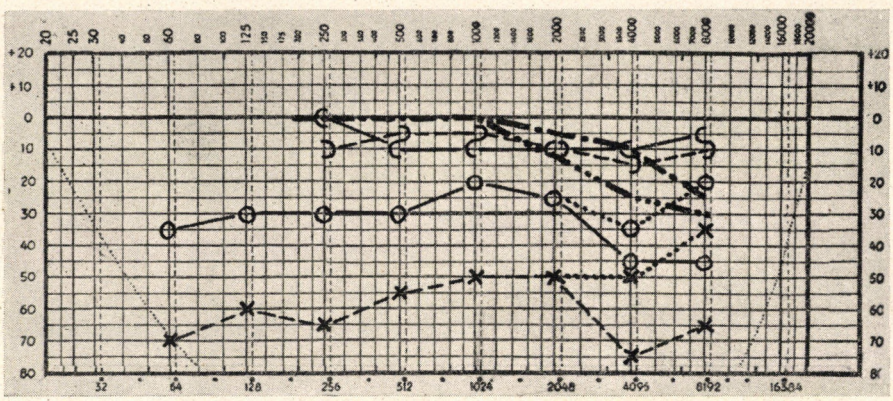


Abb. 10. M. J. Bilaterale Fensterung. Rechts offenes Fenster, dauerhafte postoperative Hörverbesserung. Links Fensterverschluss, die postoperative Hörverbesserung hat sich zurückgebildet. Bezeichnungen wie auf Abb. 3

Tage nach der Operation vornehmen. Zu einer Zeit also, in der sich die seröse Labyrinthitis bereits zurückentwickelt. Die Resultate ergaben daher in zahlreichen Fällen keine so auffallenden Differenzen, welche die durchschnittliche Streuung der Messung und die Resultatschwankungen des zur Kontrolle untersuchten nichtoperierten Ohres signifikant überschritten hätten. In 10 von 20 Fällen erhielten wir kein gut bewertbares Ergebnis. In 5 Fällen zeigte die Rezeptorläsion zwischen der 2—3. Woche eine entschiedene und signifikante

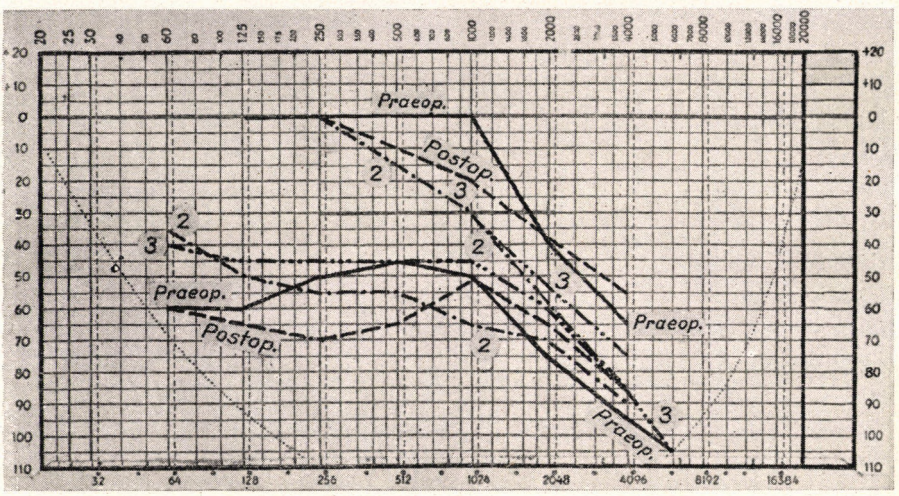


Abb. 11. K. I. Luftleitungshörverluste (im Frequenzbereich zwischen 60 und 6000 Hz) und Grösse der Nervenläsion (Rezeptionshörverlust im Frequenzbereich zwischen 250 und 4000 Hz) vor der Fensterung (————), in der 2. Woche nach der Fensterung (—.—.—.—), in der 3. Woche (—...—...—), und später (— — — —)

Verschlechterung, die sich in der 3—4. Woche zurückentwickelte (Abb. 9). In 1 Falle zeigte sich nur bei einer einzigen Frequenz eine signifikante Verschlechterung. Bei 3 weiteren Fällen war zwar die zeitweilige Zunahme der Rezeptorläsion nachzuweisen, doch erreichte diese nicht einen signifikanten Wertunterschied. Endlich bestand in 1 Falle in der 2. Woche im Vergleich zur 4. Woche keine Änderung.

Diese Untersuchungen zeigen auch (Abb. 9), dass die der serösen Labyrinthitis zugeschriebene Perzeptionshörverschlechterung in Wirklichkeit als temporäre, mit Regression verbundene Funktionsverschlechterung des peripheren Rezeptorapparates anzusehen ist.

In einigen Fällen verfolgten wir auch das spätere Schicksal des Kranken nach der Fensterung und stellten fest, dass die mit der neuen Untersuchungsmethode durchgeführte Analyse — bei Vorliegen genügend grosser Differenzen — auch geeignet ist, um bei späterer Hörverschlechterung festzustellen, ob diese durch die Leitungsstörung (Fensterverschluss) (Abb. 10) oder durch die Rezeptorläsion bzw. gegebenenfalls durch beides zusammen verursacht wurde (Abb. 11).

Bei Fensterverschluss fanden wir, dass die postoperativ gebesserte reine Leitungskomponente sich erneut verschlechtert und gegebenenfalls auf das Niveau der Leitungshörverluste bei vollständiger Stapesankylose zurückfällt (Abb. 5 und 10). Die Hörprüfung vermag naturgemäss nicht zu unterscheiden, ob dieser Verschluss durch Bindegewebe oder Knochen bedingt ist, sondern kann höchstens aussagen, dass der Fensterverschluss akustisch vollständig sei (von einem der Ossifikation entsprechenden Ausmass), wenn die reine Leitungskomponente auf das Niveau der reinen Leitungshörstörung der vollständigen Stapesankylose zurückfällt.

Verhältnis zwischen postoperativer Besserung der Knochenleitung und der Rezeptorläsion bei Otosklerose

Zweifellos ist die audiometrische Knochenleitung bei Otosklerose meist etwas schlechter, als dies bei prälabyrinthärer Leitungsstörung zu erwarten wäre (*Woods*, *Carhart*, *Davis*, *Salomon-Danic* und *Fournier*, *Henner*, *Nilsson*, *MacConell* usw.). Zahlreiche Autoren hatten auch nachgewiesen, dass nach der Fensterung neben der Besserung der Luftleitung auch eine Besserung der Knochenleitung eintritt (*Miskolczy-Fodor*, *Woods*, *Varga*, *Miskolczy-Fodor* und *Jantsek* usw.) und dass die Luftleitung sich auch auf der anderen Seite bessern kann (*Campbell*, *MacFarlan*, *Fleischmann*, *Nasiell*, *Miskolczy-Fodor* und *Jantsek*, *Simor* usw.). Die Besserung der Knochenleitung erfolgt nicht in jedem Falle gleichmässig. Wie aus den Ergebnissen von *Woods* und *Henner* hervorgeht, können zwischen den einzelnen Gruppen ziemlich grosse Unterschiede bestehen.

Im Zusammenhang mit Tabelle I hatten wir darauf hingewiesen, dass bei unseren Otosklerosefällen zwischen den Knochenleitungs- und Rezeptionshörverlusten im Vergleich zur Messungsstreuung nur kleine Differenzen zu bemerken waren, die nicht als wesentlich bezeichnet werden können. Das Verhalten dieser Differenzen haben wir in 22 Fällen vor der Fensterung (A) und in 30 Fällen nach der Fensterung (B) mit folgendem Resultat untersucht:

Tabelle VII

	250 Hz	1000 Hz	4000 Hz	8000 Hz
A				
Durchschnittswert	—10,9	— 8,5	+ 8,6	+ 7,6 db
Standard-Deviation	± 6,8	± 11,8	±16,3	±11,1 db
Durchschnittlicher Fehler des Durchschnittswertes	± 1,47	± 2,46	± 3,5	± 4,2 db
B				
Durchschnittswert	— 6,3	— 1,0	+10,0	+15,4 db
Standard-Deviation	± 8,5	± 9,5	±15,9	±14,3 db
Durchschnittlicher Fehler des Durchschnittswertes	± 1,6	± 1,8	± 3,0	± 3,6 db

Diese Resultate zeigen, dass nach Fensterung der Unterschied zwischen Rezeptions- und Knochenleitungshörverlusten im Durchschnitt abnimmt. Die beiden Hörkurven verschieben sich also im Verhältnis zueinander. Es ergibt sich die Frage, welche Kurve nach der Fensterung ihre Werte verändert hat.

Vorhergehend (Tabelle V und VI) hatten wir nachgewiesen, dass sich die Rezeptionshörstörung nach der Fensterung im Durchschnitt kaum verändert. Deshalb verglichen wir die Verminderung der vorhin erwähnten Differenz (Differenz der Durchschnittswerte in Tabelle VII: 250 Hz = 4.6 db; 1000 Hz = 7.5 db; 4000 Hz = 1.4 db) mit der Verbesserung der Knochenleitung in den 23 Fällen nach Fensterung (250 Hz = 3.6 db; 1000 Hz = 9.8 db; 4000 Hz = 2.0 db) und konnten feststellen, dass mit vernachlässigbaren kleinen Differenzen die durchschnittliche Veränderung der Knochenleitung mit der Veränderung der Differenz zwischen den Knochenleitungs- und Rezeptionshörverlusten übereinstimmte.

Besonders auffallend war die Übereinstimmung, wenn wir nur die 18 Fälle verglichen, bei denen wir sämtliche 3 Untersuchungen regelmässig ausgeführt hatten (Differenz zwischen der Knochenleitungs- und Rezeptionshörkurve vor der Operation, nach der Operation und Besserung der Knochenleitung nach der Operation). In diesen 18 Fällen war die Verschiebung der Knochen-

leitungskurve im Verhältnis zu der der Rezeptionskurve (Tabelle VIII, A) bzw. der Korrelationskoeffizient zwischen der postoperativen Besserung der Knochenleitung (Tabelle VIII, B) (Abb. 12) und den beiden Veränderungen folgender:

Tabelle VIII

	250 Hz	1000 Hz	4000 Hz
A	+2,2	+8,0	+2,35 db
B	+1,7	+8,4	+6,6 db
Korrelationskoeffizient ...	0,5	0,61	0,25
	$0{,}05 > p > 0{,}02$	$0{,}01 > p > 0{,}001$	$p > 0{,}20$

Die Differenz von 4.2 db zwischen A und B bei 4000 Hz stimmt mit dem Durchschnittswert der postoperativen Rezeptionsveränderung überein (Tabelle

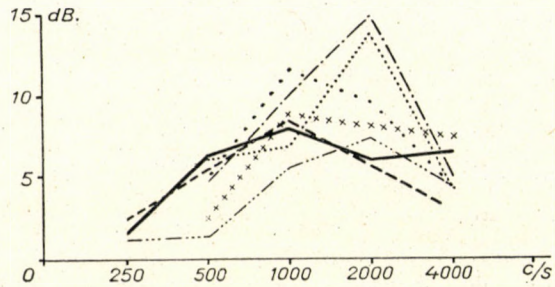


Abb. 12. Veränderung der Durchschnittsdifferenzen zwischen Rezeptions- und Knochenleitungshörverlust (— — — —) und die Knochenleitungsbesserung im Durchschnitt von 18 Fällen nach Fensterung (————). Angaben anderer Autoren über die Besserung der Knochenleitung nach Fensterung: *Carhart* (—.—.—.—), *MacConell* (—...—...—), *Nilsson* (.....), *Henner* (x x x x), *Salomon—Danic* und *Fournier* (. . . .)

V), und diese Veränderung der Rezeptorläsion erklärt auch den niedrigen Wert des Korrelationskoeffizienten bei dieser Frequenz.

Die erwähnten Werte der Knochenleitungsveränderung kommen den Werten *Carharts* nahe und zeigen gegenüber den Feststellungen von *MacConell*, *Salomon-Danic* und *Fournier*, *Henner* und *Nilsson* (Abb. 12) bei Fällen ohne Rezeptorläsion in der Verkürzung der otosklerotischen Knochenleitung (Knochenleitungs «notch» bei Otosklerose) nur unbedeutende Abweichungen. Aus alldem geht hervor, dass nach Fensterung die Hörverbesserung der Knochenleitung nicht mit der Besserung der Rezeptorläsion verknüpft ist, und bestätigt, dass der bei Otosklerose zwischen den Knochenleitungs- und Rezeptionshörverlusten nachweisbare Unterschied (Tabelle I und VII) zu einem beträchtlichen Teil auf eine tatsächlich vorhandene und nicht durch Nervenläsion bedingte

Veränderung der Knochenleitung zurückzuführen ist. Demnach gibt die Rezeptionshörkurve die wirkliche Grösse der otosklerotischen Nervenläsion genauer wieder als die Knochenleitungshörkurve, da die Verminderung der Knochenleitung (die Differenz zwischen Knochenleitungs- und Rezeptionshörkurve) nicht in jedem Falle gleichwertig ist (s. Standard-Deviation auf Tabelle VII), während die Rezeptionshörkurve bei Vergleich der prä- und postoperativen Ergebnisse keine wesentlichen Veränderungen aufweist und eine mit dem Durchschnittswert vorgenommene *Carhart*sche Korrektionsberechnung zur Bestimmung des wahrscheinlichen Wertes der Nervenläsion nicht erfordert.

Zusammenfassung

Mit der neuen audiologischen Untersuchungsmethode der Nervenläsion, der Zeitschwellenmessung, wurden 166 otosklerotische Ohren (100 mit vollständiger Stapesankylose, 33 mit partieller Ankylose und 33 Fälle mit Fensterung) untersucht und analysiert. Es ergaben sich folgende Resultate.

1. Leitungsstörung und Nervenläsion können sich in einem beträchtlichen Teil der Fälle unabhängig voneinander entwickeln, auch sind die Hörverluste der beiden Komponenten in den beiden Ohren nicht unbedingt gleich.

2. Der höchste Grad der Leitungsstörung ist die vollständige Stapesankylose, deren Hörkurve, mit stärkerem Hörverlust im Bereich der tiefen Töne, bestimmt wurde. In diesem Stadium erfährt die Leitungshörstörung kaum mehr eine Veränderung, und das weitere Schicksal das Gehörs hängt von der Nervenläsion ab. Der Grad der Stapesankylose lässt sich aus den Hörverlusten der tiefen Töne feststellen.

3. Die otosklerotische Nervenläsion ist eine Rezeptorläsion mit Rekruitment und mit Hörverlust, der sich nach den hohen Tönen hin gleichmässig steigert. Die Rezeptorläsion tritt bereits im Frühstadium der Erkrankung auf, und zwar in stärkerer Form als die Presbyacusis gleichen Alters. Im Durchschnitt wird das Ausmass angegeben, in welchem sie langsam und allmählich progrediert.

4. Die Rezeptorläsion ist durch die Knochenleitungshörverluste mit guter Approximation feststellbar. Die zwischen den Ergebnissen der Knochenleitungsmessung und Zeitschwellenmessung auftretenden kleineren Abweichungen werden besprochen. Diese Differenzen werden nach der Fensterung geringer. Die Besserung der Knochenleitung nach der Fensterung steht mit dem Verhalten der Rezeptorläsion in keinem Zusammenhang.

5. Nach der Fensterung bessert sich die Leitungsstörung ; das Gehör nach der Fensterung ist vom Grad des Stapesankylose unabhängig. Die durchschnittliche und beste Kurve der nach der Fensterung verbleibenden Leitungsstörung werden mitgeteilt. Die seröse Labyrinthitis ist eine mit Rekruitment verknüpfte Funktionsverschlechterung des peripheren Apparates. Nach ihrem Abklingen ist die Rezeptorläsion im Durchschnitt kaum schwerer, als sie vor der Operation war.

6. Die auf der Zeitschwellenmessung beruhende quantitative Rekruitmentsuntersuchung ist eine geeignete Methode zur Analysierung der gemischten Hörstörung und damit zur genaueren Bewertung des prä- und postoperativen Zustandes der orosklerotischen Hörstörung.

*

Assistentin Katalin Szalay danken wir für ihre Hilfe bei den Untersuchungen.

LITERATUR

Békésy, G.: Acta oto-laryng. (Stockh.) **35**, 301, 1947 ; **35**, 411, 1947. — Laryngoscope **57**, 765, 1947. — Akust. Ztschr. **1**, 13, 1936.
Campbell, E. H.: Arch. Otol. **52**, 513, 1950.
Carhart, R.: Arch. Otol. **51**, 798, 1950.
Carhart, R. und *Hayes, C.:* Laryngoscope **59**, 1084, 1949.
Davis, H. und *Walsh, T. E.:* Laryngoscope **60**, 273, 1950.

Day, K. M.: Arch. Otol. **44**, 547, 1946.
Farrior, J. B.: Laryngoscope **59**, 515, 1949.
Fleischmann, L.: Acta oto-laryng. **30**, 199, 1940.
Fowler jr., E. P.: Acta oto-laryng. Suppl. **74**, 19, 1948.
Henner, R.: Arch. Otol. **59**, 300, 1954.
Holmgren, G.: Acta oto-laryng. **27**, 338, 1938. — Practica oto-rhino-laryng. **8**, 441, 1946; **10**, 230, 1948. — Practica oto-rhino-laryng. **10**, 423, 1948. — Ann. Otol. Rhino-laryng. **57**, 28, 1948.
Langenbeck, B.: Ztschr. Laryng. **33**, 527, 1954.
Lempert, J.: Arch. Otol. **31**, 711, 1940. — Ann. Otol. Rhino-laryng. **59**, 101, 1952.
MacKenzie, W.: J. of Laryng. **62**, 267, 1948.
MacConell, F. E.: Thesis, Northwestern Univ. 1950.
MacConell, F. E. und *Carhart, R.:* Laryngoscope, **62**, 1267, 1952.
Mygind, S. H.: Acta oto-laryng. Suppl. **68**, 1948.
Miskolczy-Fodor, F. und *Farkashidy, J.:* Acta Med. Hung. **2**, 397 (1951).
Miskolczy-Fodor, F. und *Hajts Gy.:* Magyar Sebészet, **3**, 84, 1950.
Miskolczy-Fodor, F. und *Jantsek, Gy.:* Acta Med. Hung. **3**, 385, 1952.
Miskolczy-Fodor, F.: Mschr. f. Ohrenh. **82**, 27, 1948. — Acta oto-laryng. **43**, 573, 1953. — Acta oto-laryng. (erscheint demnächst). — Referat auf dem Kongress der Ungar. Oto-laryng. Ges. 1951.
Nasiell, V.: Arch. Otol. **33**, 916, 1941.
Nilsson, G.: Acta oto-laryng. Suppl. 98, 1952.
Nylen, B.: J. of laryng. **63**, 321, 1944.
Rytzner, C.: Acta oto-laryng. Suppl. **117**, 1954.
Salomon-Danic, J. und *Fournier, J. E.:* Ann. d'Oto-lar. **68**, 779, 1951.
Shambaugh, G. E.: Acta oto-laryng. **40**, 199, 1951—52.
Shambaugh, G. E. und *Carhart, R.:* Arch. Otol. **54**, 699, 1951.
Simor, L.: Magyar Sebészet **6**, 305, 1953. — Vortrag auf dem Kongress der Ungar. Oto-laryng. Ges. 1953.
Varga, Gy.: Orvosi Hetilap, **342**, 1949.
Varga, Gy., Miskolczy-Fodor, F., Hajts, Gy.: Acta Med. Hung. (erscheint demnächst).
Wever, E. G., Lawrence, M., Smith, K. R.: Arch. Otol. **48**, 19, 1948.
Woods, R. R.: J. of Laryng. **62**, 22, 1948. — Arch. Otol. **51**, 485, 1950.
Zöllner, F.: Audiologie, Georg Thieme, 1954.

ИССЛЕДОВАНИЕ ОТОСКЛЕРОТИЧЕСКОЙ ТУГОУХОСТИ ВРЕМЕНЕМ ЗВУКОВОГО ИМПУЛЬСА

Ф. МИШКОЛЬЦИ-ФОДОР и Л. ШИМОР

Авторы новым методом исследования слуха при нервном повреждении, измерением порога времени, исследовали и анализировали 166 отосклеротических ушей (100 случаев полного анкилоза стремени, 33 случая частичного анкилоза и 33 случая фенестрации). Результаты этих исследований суть следующие:

1. Проводниковое расстройство слуха и нервное повреждение могут развиваться независимо друг от друга, и потери слуха двух компонентов в двух ушах не безусловно одинаковы.

2. Наивысшей степенью проводникового расстройства слуха является полный анкилоз стремени; это расстройство слуха при сильной потере слуха глубоких звуков; авторы определили кривую слуха этого расстройства. В такой стадии проводниковое расстройство слуха едва ли изменяется и дальнейшая судьба слуха зависит от повреждения нерва. Степень анкилоза можно определить на основе потери слуха глубоких звуков.

3. Отосклеротическое повреждение нерва — это сопровожденное регрессией повреждение рецептора с равномерно повышающимися в направление к высоким звукам потерями слуха. Повреждение рецептора появляется уже в ранней стадии болезни. Оно сильнее, чем старческая тугоухость в одинаковом возрасте. Авторы сообщают средние величины, по которым повреждение постепенно, медленно прогрессирует.

4. Степень отосклеротической костной проводимости хорошо приближается повреждению рецептора. Авторы подробно излагают небольшие отклонения между результатами измерения костной проводимости и результатами измерения порога времени. Эти разницы уменьшаются после фенестрации. Улучшение костной проводимости после фенестрации не находится в связи с изменением повреждения рецептора.

5. После фенестрации улучшается проводниковое расстройство и слух после фенестрации независим от степени анкилоза стремени. Дается средняя и оптимальная кривые остаточного проводникового расстройства слуха после фенестрации. Серозный лабиринтит — это сопровожденное регрессией ухудшение функции периферического аппарата, и после его протекания повреждение приемника в среднем едва ли сильнее, чем до операции.

6. Основанное на измерении порога времени количественное исследование регрессии представляет собой хороший метод для анализа смешанных расстройств слуха как и для точной оценки состояния отосклеротической тугоухости до и после операции.

HOMOTRANSPLANTATION OF BONES PRESERVED BY ADSORPTIVE LYOPHYLISATION

By

GY. BORNEMISZA, I. SZILÁGYI, A. KISS, L. FARKAS

INSTITUTE OF SURGICAL ANATOMY AND OPERATIVE SURGERY, UNIVERSITY MEDICAL SCHOOL, DEBRECEN AND ANTIBIOTICS DEPARTMENT, INSTITUTE OF EXPERIMENTAL MEDICINE, HUNGARIAN ACADEMY OF SCIENCES

(Received, March 28, 1955)

Transplantation of bone has a relatively long past both experimentally and in practice, and the pertaining literature is so extensive and contains such a wealth of conflicting data that we do not even attempt to present a survey of it or to indulge in discussion on bone regeneration. Admitting that also in this field autotransplantation is the method promising the best results, on grounds of both a great number of data in the literature and our personal experience the advantage of homotransplantation will be pointed out.

Although transplantation of autoplastic grafts is obvioulsy the method most suitable in theory and practice alike, in some cases it can be performed with considerable difficulties only. Obtaining the transplant means a second operation, which may be rather inconvenient and even hazardous. Apart from complications (infection, fat embolism) directly threatening the life of the patient, at the time when the graft is removed, delayed healing, early or late fractures are also complications which must not be ignored. The surgeon giving preference to autoplastic grafting will face insurmountable problems if the bone defect is very extensive (for instance after removal of a tumour) or when he is dealing with a case of generalised skeletal disease (osteoporosis, osteomalacia, ostitis fibrosa cystica, imperfect osteogenesis, osteodystrophy, Paget's disease, etc.) in which the mechanically inferior quality of the transplant excludes the possibility of success.

In connection with homotransplantation a few questions of principle have been raised which must be discussed in brief. Some authors claim that transplantations archistologically and biologically successful only if the cells of the transplant have survived and established an organic connection (growth, multiplication) with their new environment. On the other hand, in practice, transplantation is considered successful even if the cells of the graft have died off at the time, or after transplantation and have been replaced by cells of the recipient organism. *H. Convay* and *R. Stark* [4] have claimed that successful transplantation may be of two kinds, homovital and homostatic. To the former belong transplants such as glands, tumours, the survival of whose cells is a *sine qua non* of success ; to the latter group can be listed, among others, the bone grafts, which are to be

considered as specific anatomical structures destined to lend static or mechanical support to the recipient organism and which become reorganised irrespective of the fact whether or not they have contained living cells at the time of transplantation. Other authors go even farther and claim on grounds of experimental findings that preserved homografts will adhere better than freshly removed tissues. *N. D. Sinitsyu* [25] has obtained better results with preserved frog hearts than with freshly removed ones and *K. Kremer* [11, 12] has also found that homotransplantation of fresh vessels produces a more intensive reaction in the recipient organism than vascular grafts preserved for short periods of time. According to *J. W. Pate* et al. [21] this phenomenon is closely related to the presence or absence of living cells in the homograft. These authors are of the opinion that the presence in the transplant of injured cells of impaired vitality is not only unfavourable, but directly injurious, since such cells produce metabolites causing local and systemic reactions which endanger the success of transplantation. In our vascular transplantation experiments [3] we had the same experience. It may be stated, accordingly, that although with autoplastic grafts the aim is to maintain the highest possible vitality of the cells, with homoplastic grafts, in our opinion, the contrary appears to be desirable.

With homoplastic grafting incompatibility of tissues is the greatest obstacle; this however, is not a problem of paramount importance with bone transplants. For example, in man, homotransplantation of skin has been successful only in uniocular twins, but homoplastic bone grafts are usually readily transplantable. The essence of this tissue incompatibility has not been elucidated ; still, there is evidence suggesting that differences in protein fractions are responsible which could not yet be influenced. These immunological reactions are probably based on general phenomena of cell metabolism and build-up. When evaluating results one should always bear in mind that impaired or totally interrupted blood supply, as well as pertain nervous factors (*Lopashov* and *Stroyeva* [16]) may be involved in the destruction of the graft. These are greatly important problems, which require further elucidation.

A survey of the literature on preservation of bone shows that the methods used for that purpose are chemical, biological, physical, or combined. With some methods maintenance of the viability of the cells in the transplant is the primary aim, while with others no particular attention is paid to this point.

Of neutral solution, Tyrode's and Hanks' solutions have been the most extensively used, supplemented by the addition of antibiotics. The specimen is stored in a refrigerator at ± 2 to $\pm 4^\circ$ C, in order to maintain cell viability as long as possible. Such procedures have the disadvantage that the viability of cells is maintained only for short periods (according to *Maatz*, for not longer than 10 to 14 days), storage time is restricted and transportation is almost unfeasible, so that the graft can be used at the site of storage only. These disadvantages are common to most preservation methods. Apart from this relative-

ly up-to-date method of preservation, numerous other chemicals have been used in the past, without being concerned with cell viability. Among such chemicals were chloroformized saline, sublimatealcohol, 5 per cent phenol in alcohol, etc., which, although efficient in some cases, all cause denaturation of tissues and give rise to untoward reactions in adjacent structures.

Of the recently developed bone preservatives we mention only three, Merthiolate, Desogen and Cialite. Merthiolate has been in use for the longest time now, but more recently good results have been obtained also with both Desogen and Cialite, (*Güntz* [28]). Although it is simple enough to preserve bone by means of any of these agents, some authors are reluctant to accept such chemical treatment of bone tissue.

Of the biological methods, storage under refrigeration in homologous blood or plasma with added antibiotics must be mentioned. The above disadvantages are, however, common also to this method.

The use of physical factors has been recommended since long. As early as 1867, *Ollier* had suggested to preserve bone by boiling. Recently, attempts have been made to revive this method (*Lloyd—Roberts* [15] and others), in spite of the fact that the results are not satisfactory. Boiling was used not only for preserving, but also for sterilising bones. Implantation of such grafts proved to be successful in a very few cases only and even then the grafted bone could not be exposed to any major mechanical stress. On the other hand, another physical method, deep-freezing, has proved more suitable, but the procedure, which is fairly recent, requires complicated technical equipment. The method has proved its value in the preservation of bones and other tissues alike. Some authors claim that the cells so treated would maintain viability for long, while others, for instance *Maatz* [17] are of the opinion that deepfrozen bone loses its viability on storage. The technique of preservation by deep-freezing varies from worker to worker, but in general it consists in rapid freezing and storage at $-25°$ or $-30°$C. Although the theoretical basis of the method is sound and it has proved to be valuable in practice, too, one should bear in mind that at low temperatures catabolic, enzymic, processes are retarded, but do not cease completely. Also, the equipment required is complicated and liable to technical failure. In spite of the high costs of operation, storage time is restricted and, consequently, does not allow for transportation. Nevertheless, the method is superior to all the others mentioned.

The introduction of *lyophilisation* (freeze drying) was of decisive importance as regards storage of bones and other organs. This method, long known in chemistry, was first used in the field of medicine for the preservation of bacteria and it was only in recent years that it has been adapted to the preservation of blood plasma, and, later, of blood vessels and bones. Those concerned with this work were *Kreutz* [10], *Flosdorf* [8], *Matsieievsky* [18] and, in Hungary, the authors of the present paper [3].

Materials and methods

As it has been described elsewhere [27], *Szilágyi* and *Bornemisza* have developed a new method suitable for the preservation of bones and other organs by lyophilisation. The procedure has been called «*adsorptive lyophilisation*» and consists in the following essential steps. — The inferior bulb of a sterile glass tube of adequate length and diameter is filled with a sterilized exsiccating agent (Blaugel, colloidal silicic acid) and closed with a loose gauze stopper. The bone graft is in the part of the tube above the bulb and is separated from the upper bulb of the tube by a second gauze stopper. The upper globe, too, contains sterile Blaugel.

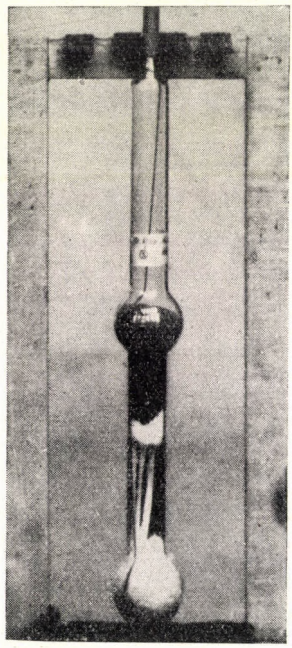


Fig. 1. Freeze-drying tube ready for use

The bone graft in the tube is rapidly frozen to —80°C by means of CO_2 ice. In this way the formation of large ice crystals can be avoided. Such crystals are formed if freezing is not rapid enough ; they may cause considerable injury to cell structure. Finally, the tubes are exposed to high vacuum (1 to 3 microns of mercury), causing the frozen moisture of the tissues to sublime. The presence in the high vacuum of the exsiccant provides for complete removal of moisture from the specimen, as it could be confirmed by exact assays [27]. In the glass tube sealed by means of a blow lamp, or in the transplant neither moisture, nor any significant quantity of oxygen remains. The preparation is completely satisfactory if part of the Blaugel retains its blue colour for three days or more with the specimen in the tube. In the specimen so treated any kind of decay or enzymic process ceases completely and it can be stored at room temperature for a practically unlimited length of time. Another remarkable advantage of the method is that the specimen can be transported simply and readily in contrast with specimens treated by the other methods mentioned. The method of adsorptive lyophilisation developed by us is different from the method devised by *Kreutz* [10] and others in that it can be completed within ½ to 3 hours, as compared to the several days required by the latter methods.The presence of Blaugel, an exsiccating agent that can be sterilised and regenerated with ease, ensures perfect drying which, to our knowledge, is not common to other methods.

Experimental results

The efficiency of our method has been borne out in experimental trials and practice alike.

In experiments, thigh bones from dogs of different size and age were sawn up along the longitudinal axis so as to obtain four diaphyseal grafts from each femur. Considering that they play no role in regeneration of bone after lyophilisation, periosteum and bone marrow were carefully removed. The grafts were washed thoroughly in saline containing penicillin, preserved by lyophilisation



Fig. 2. 40 days after implantation

and implanted into the thigh bone of 15 dogs after 6 to 8 months of storage. The animals were anaesthesized by Evipan. The femur was exposed through a posterolateral intermuscular incision. Using drill and chisel, a bed was prepared for the graft, which was then fixed to the femur by means of circular loops of thick silk. The marrow cavity was sometimes opened in the course of this process. The lyophilized grafts were not wetted prior to putting them in place and thus they re-gained their moisture content from the recipient organism. No plaster casts were employed and the animals were allowed to walk about at will after the operation. In this connection we must also emphasize the high importance of function. We have chosen for the experiments the femur, and not the radius preferred by other authors, because we wished to avoid uneven exposure to weight.

After operation X-ray controls were made at regular intervals, but these did not show whether or not the grafts had taken and were of aid only as far as to exclude expulsion of the graft or other complications. This process is illustrated in Figs 2, 3 and 4, prepared on the 40th, 50th and 60th days, respectively.

Two of the experimental animals dies of causes other than grafting 6 and 8 days after operation, respectively. The survivors were killed 2, 4, 5, 6, 12 or

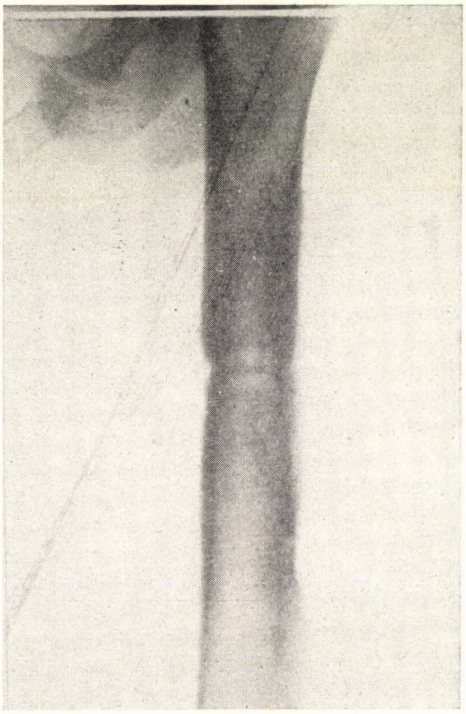


Fig. 3. 50 days after implantation

16 weeks after grafting, except for the three controls, whose grafts had been in place 6 months at the time this paper was written. Histological examination revealed that shortly after implanting the grafts became surrounded by haematoma, which later organised ; then osteoblasts appeared around the graft and vascular buds grew into it. Bone formation was preceded by lacunar resorption by numerous osteoclasts. The growing young granulation tissue caused in part resorption, in part apposition of bone tissue. The osteogenetic substance originated both from the graft and from the recipient organism, although the latter appeared to be more active it this respect. In Fig. 5 the position and fixation of the graft are shown in a schematic cross section.

Figs 6, 7 and 8 illustrate the process of reorganisation during the fifth week.

In Fig. 6 is shown the junction of the graft with the recipient bone. Figs. 7 and 8 show the implanted graft. Twelve weeks after transplanting the graft could not be distinguished from its environment by the naked eye and only the fixing silk threads indicated the site of the 5 to 6 cm long grafts. Histologically, an increase in the thickness of the periosteum pointed to the presence of a graft, but otherwise no significant differences in bone structure could be detected.

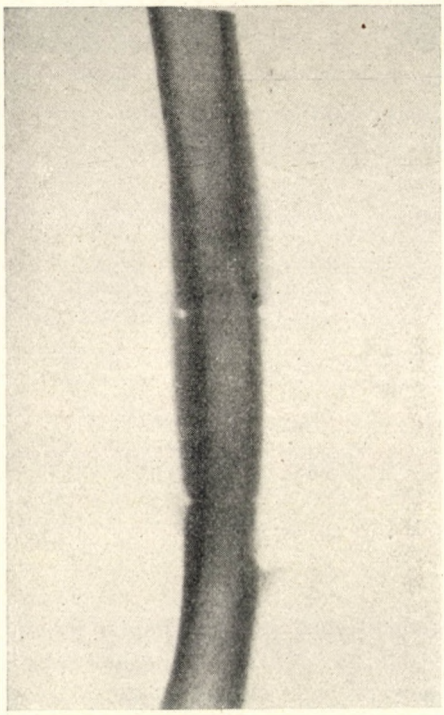


Fig. 4. 60 days after implantation

In the light of the above findings it has been concluded that bone grafts treated by our lyophilisation method ares suitable for answering requirements.

The success of the experiments stimulated us to subject lyophilised bone and spongiosa grafts to practical trials. In this respect the first and most important problem was to find adequate donors.

Many authors, so for example *Bürkle de la Camp* [28], and others still use amputated limbs for such purposes, although, in this way it is difficult to obtain grafts of sufficient quantity and quality. Amputated limbs are often useless, particularly so when they had been removed because of grave injury, infection or tumour. Thus, bone from a fresh cadaver appears to be more suitable, as

the size and number of transplants can be chosen at will. The relatives of the deceased are usually aware of the fact that death is followed by autopsy involving the removal, partial or total, of organs. The situation is somewhat similar to that of donating blood, that had been strongly opposed by many at first and that now enjoys the support of all strata of the population.

It should be borne in mind that the use of cadavers for such purposes must not be indiscriminate and that there are diseases which may be transmitted with the graft. Such diseases include syphilis, extensiv tuberculosis, malignant growth, various infectious diseases, malaria, viral hepatitis, as well as mercury, lead, phosphorus or arsenic poisoning. Thus, one should obtain the case history of the deceased and certain tests (such as e. g. the Wassermann test for syphilis) are to be carried out with samples taken from the cadaver. Advanced senile osteoporosis renders the bones unsuitable for use as grafts, and although here

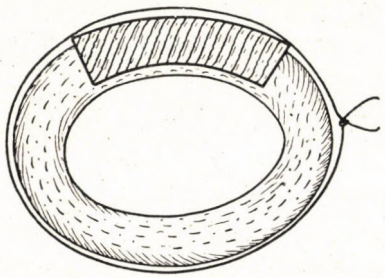


Fig. 5. Schematic presentation of implantation technique

restrictions are not so rigid as with vessel transplants, bones from young subjects appear to be more desirable, as confirmed by *Keith* [22].

Autolysis and invasion by bacteria lend particular importance to the length of time elapsed between death and removal of graft, but these depend also on the temperature of the environment. According to *Bergmann* [22], bone grafts taken 12 hours after death were not yet infected. However, *H. Roth* [22], and many other workers emphatically recommend to remove the graft not later than 3 to 6 hours after death, claiming that after that time the grafts are not reliable. This applies particularly to cases in which preservation is not associated with sterilisation. Lyophilisation preserves the bone but does not sterilise it. Asepsis, however, is an essential requirement, so that removal of bones destined to serve as grafts is usually carried out in operating theatres reserved for that purpose. We have carried out the intervention in an operating theatre, strictly observing the rules of asepsis. The skin was disinfected and the same measures were taken by the surgeon as at a usual operation. The bone selected (usually the tibia or the femur) was exposed and part of it removed by means of a Gigli saw,

avoiding injury to soft tissues as much as possible. The specimen of desired length was caught in a sterilised table-vice adapted to the operating table and the grafts were formed by using a hand saw. Electric saws have not been used. Instead of surgical saws sometimes we used a saw commonly employed in the metal industry, as the latter allows for a more steady and uniform cutting than the former.

After periosteum and marrow were carefully removed from it, the graft was washed in saline containing penicillin. The rest of the procedure was identical with the steps described earlier. The grafts used were usually 15 to 18 cm long and 2 to 2,5 cm wide. We agree with *Rehn* [13] that the bigger the graft the better

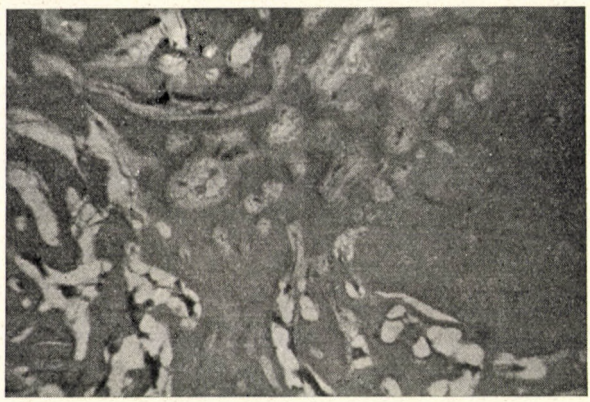


Fig. 6 Microscopic appearance of graft five weeks after implantation

the result. In general, the fibula is believed to be less suitable for transplantation purposes than the femur, as it is reorganised slowly and is more inclined to fracture. The removed bone was replaced by a wooden prosthesis prepared in advance, which was wedged in between the two stumps of bone. After that the incision wound was closed. Blood was than taken by heart puncture, and subjected to laboratory tests. The graft was transplanted only if both blood tests and postmortem examination yielded equally negative results.

In Hungary, the first implantation into a patient of a lyophilised bone and spongiosa graft was performed on November 17, 1954, in co-operation with *K. Pap*. Since then, our lyophilized grafts have been used by *Gy. Berentey* and by others. The number of cases and the length of observation times do not yet suffice to draw conclusions, but follow-up X-ray examinations promise favourable results. These will be dealt with in another report. At present all we can state is that the grafts have met mechanical requirements, and expulsion, suppuration or other complications have not been observed.

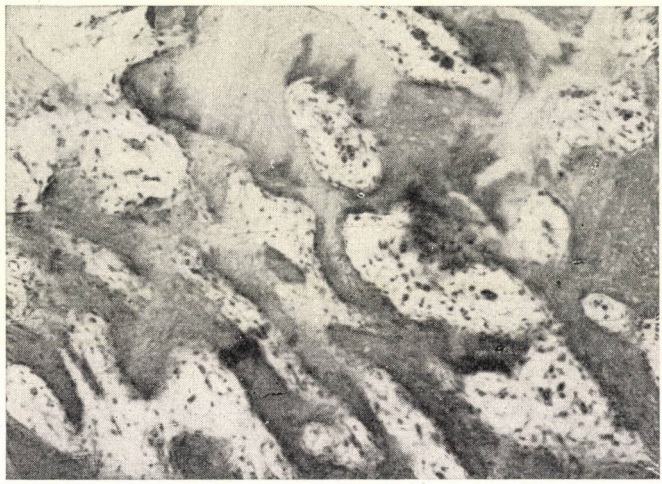


Fig. 7. Microscopic appearance of graft five weeks after implantation



Fig. 8. Microscopic appearance of graft five weeks after implantation

Discussion

Macewen [22] was the first to perform implantation of a homoplastic bone graft into a human subject (1878) but until recently only isolated attempts have been reported. In view of the close relationship homotransplantation and the development of preservation methods, it was only in 1942 that systematic use of grafting has been recommanded by *Inclan* [22]. In 1947, *Bush* [22] suggested that bone banks be established and since than numerous workers have followed his lead. Bone banks have come actually in existence in surgical or orthopaedic departments and supply these with bones preserved by deepfreezing or by treatment with Merthiolate. Such donor centres, however, would be really efficient only if their products could be readily transported. A single centre producing an adequate number of transportable grafts could supply a whole country or major areas. There is no need to stress the importance of this, either in peace or in war. Such an institute or centre may supply not only bones but also blood vessels or any other preservable organs to those in need of such preparations.

Conclusion

In view of the fact that from among the known preservation methods lyophilisation provides for the most adequate conditions required in storage at room temperature and transportation of specimens, the method of adsorptive lyophilisation seems to be suitable for use in donor centres.

Acknowledgements

Authors express their thanks to Prof. *I. Krompecher* for guidance in histological work and to *A. Rencz*, for making the roentgenograms.

Summary

After an analysis of the principles of homotransplantation, a brief survey of the methods used for preserving bone has been given, with particular attention to lyophilisation, a method excellently suitable for that purpose. A method, developed by the present authors and called «adsorptive lyophilisation», for the preservation of bones and other organs has been described. The method is superior to similar methods employed by other authors in that the exsiccant Blaugel (silicagel), being in the proximity of the specimen, and closing under high vacuum interact to provide for storage at room temperature for prolonged periods. The specimens so prepared can be transported without restrictions. Bone grafts prepared by this method have been implanted into 15 dogs and an account has been given of implantation into human subjects of bone and spongiosa grafts from human cadavers. After the problem of bone donors and a description of the technique employed for removing grafts from cadavers, bone donor centres have been discussed, with special regard to the use of adsorptive lyophilisation in their activity.

LITERATURE

1. *Augustine, R. W., Landmesser, W. E., O'Brien, F. D., MacAusland, W. R., Shaffer, L. W.:* U. S. Armed Forces Med. J., *4*, 1587 : 1953.
2. *Axhausen, W.:* Arch. Klin. Chir., *270*, 439 : 1951.
3. *Bornemisza, Gy., Szilágyi, I., Bakó, G., Kiss, A., Ressmann, V., Tóth, F.:* Magyar Sebészet *6*, 418 : 1954.
4. *Conway, H., Stark, R. B.:* Surgery, *36*, 487 : 1954.
5. *Creech, O. Jr., De Bakey, M. E., Cooley, D. A., Self, M. M.:* Ann. Surg., *140*, 35 : 1954
6. *Érczy, M., Zoltán, J.:* Plasztikai Sebészet és Műtéttan. Egészségügyi Kiadó, Budapest, 1954.
7. *Fehr, A. M.:* Helv. Chir. Acta, *20*, 355 : 1953.
8. *Flosdorf, W., Hyatt, W.:* Surgery, *31*, 716 : 1952.
9. *Herbert, J. J.:* J. Bone Jt. Surg., *B 33*, 316 : 1951.
10. *Kreuz, F. P., Hyatt, G. W., Turner, T. C., Bassett, A. L.:* J. Bone Jt. Surg. A *33*, 863 : 1951.
11. *Kremer, K.:* Zbl. Chir., *77*, 14 : 1952.
12. *Kremer, K.:* Zbl. Chir., *78*, 1857 : 1953.
13. *Lange, M.:* Orthopädisch-chirurgische Operationslehre. München, 1951. F. J. Bergmann.
14. *Lindahl, O.:* Acta chir. Scand., *103*, 23 : 1952.
15. *Lloyd—Roberts, G. C.:* J. Bone Jt. Surg. B *34*, 428 : 1952.
16. *Лопашов, Г. В., Строева, О. Г.:* Успехи современной Биологии. *30*, 234 : 1950
17. *Maatz, R., Lentz, W., Graf, R.:* Zbl. Chir. *77*, 1376 : 1952.
18. *Maciejewski, A., Morzycki, J., Kurillo, Z.:* Chir. Narzad. Ruchu, *18*, 137 : 1953.
19. *Marcus, G. H.:* Wien. Med. Wschr. *101*, 188 : 1951.
20. *Marrangoni, A. G.:* Am. J. Surg., *82*, 378 : 1951.
21. *Pate, J. W., Sawyer, P. N.:* Am. J. Surg. *85*, 3 : 1953.
22. *Roth, H.:* Die Konservierung von Knochengewebe für Transplantation. Wien, 1952. Springer Verlag.
23. *Schink, W.:* Arch. klin. Chir. (Berlin) *268*, 1 : 1951.
24. *Sicard, A., Binet, J. P.:* Bull. Acad. Nat. Méd. *135*, 32 : 1951.
25. *Синицын, Н. П.:* Клин Мед. (С.С.С.Р.) *7*, 5 : 1953.
26. *Strata, A., Agrifoglio, E.:* Minerva ortop. *3*, 310 : 1952.
27. *Szilágyi, I., Bornemisza, Gy.:* Zbl. Chir., *80*, 1129 : 1955.
28. Tagung der deutschen Gesellschaft für Chirurgie. München, 1954: Bürkle de la Camp., Güntz, R., Hackethal, K. H., Lentz, W., Sieber, E.
29. *Tucker, E. J.:* Surg. Gynec. Obstet., *96*, 739 : 1953.
30. *Werder, A. A., Hardin, C. A.:* Surgery, *36*, 371 : 1954.
31. *Wilson, P. D.:* J. Bone Jt. Surg., A *33*, 307 : 1951.
32. *Wilson, P. D.:* J. Bone Jt. Surg., B *33*, 301 : 1951.

ГОМОТРАНСПЛАНТАЦИЯ КОСТЕЙ, КОНСЕРВИРОВАННЫХ АДСОРБЦИОННОЙ ЛИОФИЛИЗАЦИЕЙ

ДЬ. БОРНЕМИССА, И. СИЛАДЬИ, А. КИШШ, Л. ФАРКАШ

После обсуждения общих принципиальных вопросов гомотрансплантации, авторы дают краткий обзор примененных до сих пор методов консервирования костей. Они считают лиофилизацию (высушка при замораживании) весьма пригодным методом для консервирования костей и дают схематическое описание разработанной ими методики «адсорбционной лиофилизации», которую они уже применяли для консервирования других органов. Преимуществом этого метода, по сравнению с примененными другими авторами методами лиофилизации является то, что использованный ими эксикатор Блаугел помещается в непосредственном соседстве с консервируемым органом, причем этим, как и закрытием при высоком вакууме, обеспечивается возможность хранения в течение продолжительного времени, даже при комнатной температуре. Итак, консервированный материал можно свободно транспортировать. Консервированными вышеописанным методом кусочками кости были проведены успешные опыты гомотрансплантации над 15 собаками, и авторы сообщают также о практическом применении костных пластинок и губчатого вещества, полученных от человеческих трупов. Затем авторы излагают вопрос донорства костей, примененный ими способ костных пластинок и в заключение занимаются вопросом донорской централи, так как метод лиофилизации подает серьезную надежду и с этой точки зрения.

ERFAHRUNGEN MIT 260 MITRALEN KOMMISSUROTOMIEN

Von

I. LITTMANN, I. KUNOS, A. TEMESVÁRI, F. ROBICSEK und I. JÓNA

CHIRURGISCHE FORTBILDUNGSKLINIK DER MEDIZINISCHEN UNIVERSITÄT, BUDAPEST

(Eingegangen am 1. April 1955)

Der Grundsatz, dass die Behandlung der Mitralstenose, als mechanischer Verengerung eine chirurgische Aufgabe bildet, wird heute in der ganzen Welt als richtig anerkannt (*Baker* und *Brock*, *Logan* und *Turner*, *Bailey*, *Harken*, *d'Allaines* und *Dubost*, *Derra*, *Dogliotti*, *Bakuljew*, *Bedrna* usw.). In Ungarn wurde die erste gelungene Operation von *Eisert* durchgeführt. Gleiche Übereinstimmung herrscht auch in der Frage der Operationsmethodik. In der überwiegenden Mehrzahl der Fälle werden die verklebten Kommissuren mit dem durch das linke Herzohr eingeführten Finger gelöst und nur wenn die digitale Lösung nicht gelingt, wird die Operation mit dem Valvulotom durchgeführt.

Im Gegensatz zu dieser einheitlichen Auffassung kam es noch nicht zur definitiven Stellungnahme in den folgenden Fragen: 1. Welche Kranken eignen sich für den chirurgischen Eingriff und welche nicht; 2. Wann können wir ein günstiges, bzw. ungünstiges Resultat erwarten, welche sind die Kriterien für die Aufstellung der Operationsindikation und die Faktoren, von denen die Prognose abhängt? Zweifellos wird der Operationserfolg in erster Reihe durch die richtige Indikationsstellung bedingt.

Es liegt an der Hand, dass je mehr das mechanische Hindernis im Vordergrunde des Krankheitsbildes steht, desto besserer Erfolg vom chirurgischen Eingriff zu erwarten ist. Wenn jedoch neben der Stenose noch andere Faktoren, wie Insuffizienz der Bikuspidalklappen, Veränderungen anderer Herzklappen, Läsion des Myokards, Sklerose der Lungenarterien usw. eine wichtige Rolle in der Entwicklung des Krankheitsbildes spielen, so ist von der Operation keine, oder höchstens eine minimale Besserung zu erhoffen. Diese Begleiterscheinungen bilden sogar — über eine gewisse Grenze hinaus — Kontraindikationen gegen den Eingriff.

In früheren Zeiten begnügte man sich im allgemeinen mit der Diagnose: «Stenosis ostii venosi sinistri et insufficientia valvulae bicuspidalis». Heute kann uns diese einfache Diagnose nicht mehr befriedigen. Wir erwarten von der zeitgemässen Diagnostik die Feststellung der Grösse der Stenose und der eventuellen Regurgitation, der Schwere der Lungenveränderung, der Belastungsfähigkeit des Herzens usw. Eine derartige Diagnose hat demnach etwa so zu

lauten: «dominierende Mitralstenose mit einem 0,5 cm^2 weiten Ostium. Minimale, hämodynamisch unwesentliche Regurgitation. Die übrigen Herzklappen sind intakt. Keine Myokardläsion. Hochgradige Lungenstauung mit funktioneller, nicht sklerotischer Veränderung der Lungengefässe. Keine Stauung im grossen Kreislauf. Die Vorhoffibrillation und die vorausgegangenen Embolien lassen auf Thrombose des linken Herzohrs schliessen und erhöhen die Operationsgefahr.» Je mehr wir imstande sein werden ähnlich genaue Diagnosen zu stellen, desto bestimmter werden wir uns über den voraussichtlichen Erfolg der Operation äussern können.

Wir hatten vom März 1953 bis Juni 1955, 260 an Mitralstenose leidende Kranke operiert, die in jeder Richtung (physikalische Untersuchung, funktionelle Proben, Röntgen, EKG, Herzkatheterisierung usw.) auf das gründlichste untersucht worden waren. Auf Grund unserer so gewonnenen Erfahrungen versuchen wir im folgenden die obigen Fragen zu beantworten.

Hinsichtlich des Geschlechtes verteilt sich unser Krankengut auf 63 Männer und 197 Frauen.

Das Alter unserer Kranken bewegte sich zwischen 15 und 54 Jahren. Zwei Drittel der Kranken war im Alter von 20—40 Jahren. Unter 20 Jahren operierten wir 20, über 50 Jahre 4 Kranke.

Von den klinischen Symptomen vermochten wir die hochgradige Ermüdbarkeit und die auf mehr oder weniger Belastung auftretende Dyspnoe ausnahmslos in allen 260 operierten Fällen festzustellen.

Anamnestisch waren in 60% unserer operierten Kranken paroxysmale Dyspnoeanfälle nachweisbar, und zwar unter diesen in 80% deren Mitralostium bei der Operation sich enger, als 1 cm^2 erwies, aber nur in 35% bei solchen, die eine weniger enge Stenose hatten.

Das akute Lungenödem ist die Folge der Druckerhöhung in den Lungenkapillaren und kommt dann zustande, wenn dieser Druck den kolloidosmotischen Blutdruck übersteigt.

Vom Gesichtspunkt der Operationsindikation bedeutet das Lungenödem soviel, dass der Kranke eine enge Stenose hat, die rechte Herzkammer kräftig arbeitet und an den Lungenarteriolen noch keine schweren anatomischen Veränderungen entstanden sind.

Schwere Anfälle von Lungenödem bilden also keine Kontraindikation gegen die Operation, im Gegenteil, sie machen den Eingriff dringend notwendig, weil in solchen Fällen gewöhnlich ein ausgezeichneter Erfolg zur erwarten ist.

In unserem Krankengut wurde Lungenödem anamnestisch in 28% der Fälle erhoben, unter diesen bei enger Stenose in 39% bei weiter in 13%.

Hämoptoe ist ein häufiges Ereignis bei Mitralstenose, ihre Grösse und Häufigkeit ist aber sehr verschieden. Rezidivierende Lungenblutung ist eines der charakteristischesten Symptome der Hypertonie im kleinen Kreislauf.

Obwohl die erste Blutung manchmal von rascher Verschlimmerung der Krankheit gefolgt wird, bedeutet die Hämoptoe im allgemeinen keinen erschwerenden Unstand für die Operationsindikation; sie ist vielmehr als ein Zeichen der Pulmonalhypertonie aufzufassen, welche die dringende Ausführung der Operation notwendig macht.

In unserem Krankengut konnte anamnestisch in 58% der Fälle einmalige oder wiederholte Lungenblutung nachgewiesen werden und zwar unter diesen in 66% bei enger, in 48% bei weiterer Stenose.

Bei fünf unserer Kranken stellte die massive Lungenblutung das erste Zeichen der Herzkrankheit dar. In drei Fällen trat sie ohne nachweisbare Ursache, im vierten nach einem längeren Marsch, im fünften unmittelbar nach Entbindung auf.

Die Kommissurotomie vermindert den Pulmonaldruck, deshalb ist es ihr zu verdanken, dass wir nach erfolgreicher Operation nie eine Wiederholung der Lungenblutung beobachten konnten.

Neben der Anamnese sind die Daten der physikalischen Untersuchung, welche bei der Stellung der genauen Diagnose und der Ausschliessung der kontraindizierenden Momente von der grössten Bedeutung sind. Richtige Deutung des Auskultationsbefundes vermag uns vor vielen Irrtümern zu bewahren.

Der laute, sehr kurze, scharf endigende, manchmal tympanisch gefärbte, sog. klappende I. Ton ist ein charakteristisches Symptom der Mitralstenose.

Bei doppeltem Mitralvitium deutet der klappende I. Ton unbedingt darauf, dass die Stenose im Vordergrund steht, er bildet demnach ein wertvolles Zeichen zur Beurteilung der Operationsindikation.

Bei 255 unserer 260 operierten Kranken fanden wir einen klappenden I. Ton, bzw. bei der phonokardiographischen Aufnahme eine Schallkurve von hoher Amplitude. Bei jenen 7 Kranken, deren I. Ton nicht klappend war, konnte bei der Operation das Vorherrschen der Insuffizienz beobachtet werden.

Nach der Operation verschwand in 21 Fällen der dominierende Charakter des I. Tones und in der überwiegenden Mehrzahl der Fälle wurde das Klappen weniger intensiv.

Die Akzentuierung des II. Pulmonaltones ist durch den erhöhten Druck im kleinen Kreislauf bedingt. Sie bedeutet demnach soviel, dass am Ende des kleinen Kreislaufs ein Hindernis besteht, welches die kraftvolle Arbeit der rechten Kammer mit Erhaltung eines höheren Druckes überwältigt.

Unter unseren 260 operierten Kranken war der II. Pulmonalton in 254 Fällen akzentuiert. Die Schärfe der Akzentuierung ging in der Mehrzahl der Fälle parallel mit der Grösse der pulmonalen Hypertonie. In vereinzelten Fällen war jedoch eine Diskrepanz zu beobachten, indem bei hochgradiger Hypertonie die Akzentuierung kaum ausgesprochen war.

Eine hochgradige Akzentuierung war bei enger Stenose in 85%, bei mässiger Stenose in 62% zu beobachten.

Einige Monate nach der erfolgreichen Operation, wenn die pulmonale Hypertonie sich schon erniedrigt hatte, fanden wir eine Verminderung, in einigen Fällen sogar völliges Verschwinden der Akzentuierung.

Spaltung oder Verdoppelung des II. Tones ist ein häufiges Symptom von Mitralvitien. Im neueren angelsächsischen Schrifttum wird diesem Ton, der «Opening snap», «Öffnungsschnappen» genannt wird, eine grosse diagnostische Bedeutung beigemessen. Es ist jedoch nicht ausser Acht zu lassen, dass das Öffnungsschnappen nicht durch die Stenose allein, sondern durch die tiefgreifende Veränderung des ganzen Klappensystems verursacht wird. Nur in ganz leichten Fällen, wo die Klappen noch nicht starr sind und in sehr fortgeschrittenem Stadium, wo die hochgradige Verkalkung schon jede Bewegung unmöglich macht, ist das Öffnungsschnappen nicht hörbar.

In unserem Krankengut von 260 Kranken war das Öffnungsschnappen in 235 Fällen zu hören. Mit Ausnahme von drei Fällen ist das Geräusch auch nach erfolgreichen Operationen nicht verschwunden. Dies war auch zu erwarten, weil die Starre und Verdickung des Klappensystems auch dann bestehen bleibt, wenn durch die Operation die Stenose des Ostiums behoben wird.

Der gewöhnlich an der phonokardiographischen Aufnahme bemerkbare III. Ton entsteht in den Kammern im Augenblick der schnellen Füllung infolge der durch das schnell hineinströmende Blut erzeugten Vibration.

Im Falle von Mitralstenose ist wegen der verminderten Kammerfüllung nie ein III. Ton zu hören ; nach unserer Erfahrung beweist sein Erscheinen — im Gegensatz zum «Opening snap» — bei doppeltem Mitralvitium die dominierende Rolle der Insuffizienz.

Vor der Operation konnten wir einen III. Ton bei keinem unserer Kranken beobachten, postoperativ erschien er aber in 13 Fällen, was als Zeichen der vermehrten Kammerfüllung, also der gelungenen Erweiterung der Stenose aufzufassen ist.

Systolisches Geräusch an der Herzspitze ist in solchen Fällen, wo Hypertonie, Arteriosklerose, schwere Myokardläsion, ferner die gleichzeitige Erkrankung anderer Herzklappen auszuschliessen sind, nach der älteren Auffassung ein sicheres Zeichen der Mitralinsuffizienz. Heute aber ist dieser Standpunkt, gerade auf Grund der operativen Erfahrungen nicht mehr haltbar.

In unserem Krankengut war ein systolisches Geräusch an der Herzspitze in 123 unter 260 Fällen hörbar. Die Geräusche wurden nach ihrer Intensität in drei Kategorien geteilt. Der dritte Grad bedeutet das gröbste, lauteste Geräusch.

Während der Operation haben wir mit unserem in den linken Vorhof geführten Finger in jedem Fall genau untersucht, ob eine Regurgitation besteht und wie stark diese ist. Auf Grund dessen stellten wir fest, dass von den 123

Kranken, bei denen ein systolisches Geräusch zu hören war, 60 eine reine Stenose hatten und nur in 63 Fällen konnten wir eine Regurgitation fühlen.

Grobes systolisches Geräusch dritten Grades hörten wir nur bei einem Kranken und in diesem Falle fanden wir bei der Operation eine enge Stenose mit mässiger Regurgitation. Nach erfolgreicher Operation verschwand hier das systolische Geräusch und es erschien an seiner Stelle ein präsystolisches, was dafür zeugt, dass das systolische Geräusch durch die Stenose und nicht durch die Regurgitation verursacht wurde. Das Erscheinen des präsystolischen Geräusches ist nebenbei ein Zeichen dessen, dass der linke Vorhof nach der Operation das Blut energischer und in grösserem Strahl durch das dilatierte, aber unebene, rauhe Ostium treibt.

Bei 137 Kranken hörten wir kein systolisches Geräusch, von diesen hatten 68 eine reine Stenose, während wir bei 69 auch eine geringfügige Regurgitation beobachten konnten.

Von jenen 7 Kranken, bei denen die Insuffizienz im Vordergrund stand, hatten 6 ein ziemlich leises systolisches Geräusch. Beim siebenten Kranken war überhaupt kein Geräusch zu hören.

Nach der Operation verschwand das systolische Geräusch in 42 Fällen und auch die bleibenden Geräusche wurden weniger intensiv.

Diese Beobachtungen sprechen dafür, dass das an der Herzspitze hörbare Geräusch nicht schlechthin eine mitrale Regurgitation bedeutet.

Ein langes, lautes, rauhes systolisches Geräusch ist jedoch auch nach unserer Erfahrung als Zeichen der Regurgitation zu bewerten, bedeutet aber deswegen noch nicht das Vorwiegen der Insuffizienz. Wenn in so einem Falle der erste Ton klappend und auch der «Opening snap» der Mitralklappe gut hörbar ist, dann bildet das systolische Geräusch an sich noch keine Gegenanzeige der Operation.

Ein protodiastolisches Geräusch erwies sich bei unseren Kranken als wertvolles diagnostisches Zeichen. Wir hörten es in verschiedener Stärke in 226 Fällen.

In drei jener sieben Fälle, wo die Insuffizienz im Vordergrund stand, hörten wir kein diastolisches Geräusch.

Nach der Operation hörte das diastolische Geräusch in 39 Fällen auf und wurde in 91 Fällen wesentlich leiser.

Das präsystolische Geräusch ist das charakteristischeste und in vielen Fällen einzige Geräusch der Mitralstenose. Dieses Geräusch ist nicht konstant, es kann in den verschiedenen Stadien der Krankheit erscheinen und wieder verschwinden.

Bei Erwägung der Operationsindikation hat eine Stauung im grossen und kleinen Kreislauf eine verschiedene Bedeutung. Die bei vermehrter Arbeit der rechten Kammer auftretende Lungenstauung ohne eine Stauung im grossen Kreislauf haben wir nicht also Kontraindikation angesehen.

Im Gegensatz dazu werden die Aussichten der Operation durch die Infolge Erschöpfung der rechten Herzhälfte entstandene Stauung im grossen Kreislauf bedeutend verschlimmert, oft bildet sie sogar eine Kontraindikation gegen den Eingriff.

In solchen Fällen suchten wir die Dekompensation durch energische kardiale Behandlung zu beseitigen und nur wenn dies gelang, führten wir die Operation aus. Operierten wir die Kranken nach ihrer ersten Dekompensation, so waren die Resultate kaum schlechter als bei anderen Kranken. Dagegen stiess die Herstellung des Kreislaufsgleichgewichtes nach wiederholter Dekompensation auf grosse Schwierigkeiten und die postoperativen Resultate waren auch schlechter. In diese Gruppe gehören auch unsere 5 postoperativen Todesfälle.

Gelingt es nicht die Dekompensation mit medikamentöser Behandlung zu beheben, so bedeutet dies, dass die Reservekraft des Herzens erschöpft und die Operation aussichstlos ist.

Eine häufige Komplikation der Mitralstenose stellt die Vorhoffibrillation dar. In unserem Krankengut hatten 41 Kranke (15,7%) eine anhaltende Vorhoffibrillation. Die auslösende Ursache ist uns unbekannt. Wir vermochten keinen Zusammenhang mit anderen Faktoren, wie dem Grand der Ostiumstenose, der pulmonalen Hypertonie, der Grösse der pulmonalen oder mitralen Resistenz, der Grösse des linken Vorhofs usw. zu finden.

Die Vorhoffibrillation bildet keine Kontraindikation der Operation, ist aber zweifellos ein ungünstiger Umstand, weil sie schon ein fortgeschrittenes Stadium der Krankheit bedeutet. Überdies ist in solchen Fällen die Wahrscheinlichkeit der Thrombenbildung im Herzohr grösser, was die Emboliegefahr erhöht.

Im Falle der Thrombenbildung tritt die Embolie häufig dann auf, wenn die Fibrillation wieder in Sinusrhythmus übergeht. Aus diesem Grunde suchen wir eine seit langem bestehende Fibrillation vor der Operation nicht zu beseitigen.

Im dilatierten linken Vorhof und Herzohr bildet sich — wie erwähnt besonders bei Vorhoffibrillation — oft ein Thrombus und die von hir abgelösten Teilchen pflegen vorwiegend im Gehirn, in zweiter Reihe in den peripheren Arterien Embolien zu verursachen.

Die Möglichkeit der Embolie ist eine der grössten unmittelbaren Gefahren der operativen Vorhoferöffnung. Bei Beurteilung der Operationsgefahr haben wir jedoch die Erfahrung im Auge zu behalten, dass der Thrombus auch ohne operative Aufwühlung leicht abreissen und Embolie verursachen kann.

Die Anamnese unserer Kranken erwies in 32 Fällen vorhergegangene Embolien, in 23 Fällen mit Sinusrythmus, in 9 Fällen mit Vorhoffibrillation vergesellschaftet.

Verkalkung der Klappe wurde früher als ein Kontraindikationsfaktor angesehen, diese Auffassung wurde jedoch durch die Operationserfahrungen nicht bestätigt.

In unserem Krankengut kam eine mehr oder weniger ausgedehnte Verkalkung in 45 Fällen vor. Die Beschwerden dieser Kranken gingen im allgemeinen auf 8—12 Jahre zurück und nur 6 hatten eine kurze, 2—3 jährige Anamnese.

Die Stenose war in 24 dieser 45 Fälle unter 1 cm^2. Vorhoffibrillation wurde bei 12 Kranken beobachtet. In 27 Fällen konnte man Regurgitation fühlen. Einen Zusammenhang zwischen der Grösse der Verkalkung und dem Grade der Regurgitation vermochten wir nicht nachzuweisen.

Die postoperative Besserung war nur bei 10 von den 45 Kranken vollauf befriedigend. In diesen Fällen gelang die Dilatation gut. In 26 Fällen war der Erfolg mässig, 6 Kranke blieben in unverändertem Zustand und 3 starben nach der Operation.

Aus alldem lässt sich die Lehre ziehen, dass die Verkalkung der Klappe den Eingriff zwar nicht kontraindiziert, aber einen ungünstigen Umstand bedeutet und die Prognose der Operation verschlechtert.

Eine weitere sehr wichtige Frage, der wir in der Praxis auf Schritt und Tritt begegnen ist die, inwiefern die die Mitralstenose begleitende Insuffizienz oder eine gleichzeitig bestehende Erkrankung anderer Klappen die Operationsindikation beeinflusse?

Dominierende Mitralinsuffizienz wird solange eine Kontraindikation bedeuten, bis wir nicht imstande sein werden die Mitralinsuffizienz auf operativem Wege zu korrigieren.

Unsere Erfahrungen sprechen dafür, dass eine Regurgitation mässigen Grades — wenn klinisch die Stenose überwiegt — die Operation nicht kontraindiziert. Gerade deshalb ist die Erkennung der begleitenden Mitralinsuffizienz und die Bestimmung ihrer Schwere eine wichtige, wenn auch nicht immer leichte Aufgabe.

131 von unseren 260 operierten Kranken hatten eine reine Stenose, während in 122 Fällen neben der Stenose eine hämodynamisch weniger bedeutende Regurgitation beobachtet werden konnte. 7 Fälle hatten keine Stenose, hier stand die hochgradige Insuffizienz im Vordergrund. In diesen Fällen hatte die Operation keine Berechtigung.

Vom Gesichtspunkte des Operationserfolges bedeutet eine mässige Regurgitation keinen Nachteil. Die Heilungsstatistik dieser Krankengruppe ist völlig identisch mit der, wo wir bei der Operation eine reine Stenose fanden.

Im Zustand der 7 Kranken mit dominierender Insuffizienz, trat nach der Operation weder Besserung, noch Verschlimmerung auf.

Eine die Mitralstenose begleitende Erkrankung der Aortenklappen wird zwar als ungünstiger Faktor beurteilt, kontraindiziert die Operation jedoch nicht unbedingt.

Die Bedeutung des Aortenvitiums ist nicht immer leicht zu beurteilen. In einem unserer postoperativen Todesfälle stellten wir die Diagnose auf eine

enge Mitralstenose mit geringgradiger Aorteninsuffizienz. Der Kranke starb zwei Tage nach der Operation unter Symptomen von Insuffizienz der linken Kammer. Ausserdem fanden sich in unserem Krankengut noch 26 Fälle von Aortenvitien, von denen nach der Operation 25 restlos heilten.

Aktive rheumatische Karditis kontraindiziert den Eingriff. Im allgemeinen pflegen wir sechs Monate nach dem Ablauf der Krankheit oder des Rezidivs zu warten, bevor wir in solchen Fällen die Kommissurotomie vornehmen.

Bei hochgradiger Stenose und das Leben unmittelbar bedrohender schwerer Stauung im kleinen Kreislauf, wenn keine anderen Kontraindikationen vorliegen, kann, bei Vorhandensein von Verdachtsmomenten der rheumatischem Aktivität (geringe Subfebrilität, wenig erhöhte Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeit usw.) die Operation ausgeführt werden. Wir operierten drei solche Fälle, ohne postoperatives Rezidiv. Es liegt kein Beweis dafür vor, dass der Eingriff einen ungünstigen Einfluss auf den rheumatischen Prozess ausüben würde, deshalb müssen wir uns in solchen Grenzfällen, wenn die Stenose hochgradig ist, für die Operation entschliessen.

Der Röntgenuntersuchung fällt eine wichtige Rolle in der Diagnostik der Mitralstenose zu. Das, einem stehenden Ei ähnliche sog. «mitralstenotisch konfigurierte» Herz ist uns schon längst bekannt. Zur Charakterisierung dieser, sowie anderer Herzkrankheiten hat man am einheitlichen Herzschatten eine Unmenge von Zahlen der in den verschiedensten Richtungen bestimmten orthodiagraphischen Durchmesser angegeben. Heute suchen wir eher mit Zerlegung des einheitlichen Herzschattens die Grösse der einzelnen Herzhöhlen zu bestimmen und statt zahlenmässiger Daten das Verhältnis der Höhlen zueinander festzustellen.

Es ist von grosser Wichtigkeit, dass der am Herzen operierende Chirurg selber in der Röntgenuntersuchung geübt sei, damit er sich bei der Durchleuchtung, oder der Betrachtung des Röntgenbildes leicht vorstellen könne, was den Röntgenveränderungen im geöffneten Brustraum entspricht.

Die typische Mitralstenosekonfiguration ist durch die Erweiterung des linken Vorhofs, der rechten Kammer und der Arteria pulmonalis bedingt. Die rechte Kammer kann sich soweit vergrössern, dass dadurch eine Drehung des Herzens nach links erfolgt und der untere Teil der linken Kontur statt der linken Kammer durch die rechte gebildet wird. In solchen Fällen zeigt die linke Kontur eine bestimmte Gliederung, was für die reine Mitralstenose besonders charakteristisch ist. Bei beträchtlicher Vergrösserung des linkem Vorhofs, kann dieser auch rechts konturbildend werden. Mit fortschreitender Krankheit wächst der Herzschatten auch nach rechts und es erweitert sich auch der rechte Vorhof. Ein derartiges Röntgenbild kontraindiziert die Operation noch nicht.

Sehr wichtig ist die Beurteilung der Grösse der linken Kammer. Wesentliche Zunahme derselben weist entweder auf dominierende Mitralinsuffizienz oder

auf ein auch in hämodynamischer Beziehung bedeutsames Aortenvitium hin. Genaueste Bestimmung von Grösse und Funktion der linken Kammer mittels Röntgenuntersuchung ist auch deswegen von besonderer Bedeutung, weil die linke Kammer die einzige Herzhöhle ist, über deren Druckverhältnisse und Arbeitsfähigkeit der Herzkatheterismus keinen Aufschluss gibt.

Mit der weiteren Progression der Krankheit wird das Herz in allen Richtungen noch mehr vergrössert und es kommt das bekannte Bild des Cor bovinum zur Entwicklung. Bei einem Cor bovinum, gleichwohl ob es durch doppeltes oder kombiniertes Vitium bzw. rheumatische Karditis verursacht wird, ist die Operation in den meisten Fällen kontraindiziert.

In chirurgischer Beziehung ist die präoperative Feststellung der Grösse des linken Herzohres von besonderer Wichtigkeit, mit der man sich im Schrifttum nicht befasst hat. Über eine gewisse Grenze hinaus kann nämlich bei kleinem Herzohr die Operation entweder überhaupt nicht, oder nur auf einem viel gefährlicherem Wege, durch die Vena pulmonalis ausgeführt werden, und der Kranke wird ohne Hoffnung auf Besserung mit den Folgen der Thorakotomie belastet.

Die Grösse des linken Herzohrs ist mit Durchleuchtung oder Aufnahme nicht immer zu beurteilen, seitdem wir aber darauf achten und den Röntgenbefund mit dem Operationsbefund genau vergleichen, kommen Irrtümer viel seltener vor. Der Bogen des Herzohrs ist unter dem Pulmonalbogen an der linken Herzkontur oft gut sichtbar.

Wir fanden die linke Kammer bei ungefähr der Hälfte unserer operierten Kranken vergrössert. Dieser Umstand ist in der Mehrzahl der Fälle, wo wir bei der Operation eine Regurgitation beobachtet hatten, durch die Insuffizienz der Mitralklappe allein begründet. In den übrigen Fällen war die Vergrösserung durch die Schädigung des Herzmuskels, oder ein eventuell latent gebliebenes Aortenvitium verursacht.

Der *EKG-Befund* hat ebenfalls eine wichtige Rolle in der Diagnostik der Mitralstenose.

In 219 von unseren 260 operierten Fällen war Sinusrhythmus, in 41 Vorhoffibrillation zu beobachten. 157 der Fälle mit Sinusrhythmus hatten ein P mitrale. Bei allen diesen Kranken war die atrio-ventrikuläre Überleitungszeit länger als durchschnittlich (0,18″—0,25″).

In 6 Fällen liess uns das P pulmonale eine auch auf den rechten Vorhof sich ausdehnende Stauung annehmen. Bei allen 6 Kranken war der im rechten Vorhof mit Herzkatheter gemessene Druck höher, als normal.

Myokardläsion konnte beinahe in der Hälfte unserer Fälle, bei 116 Kranken nachgewiesen werden.

Übergewicht der rechten Herzhälfte fanden wir in 227 Fällen, das Herz war in Mittelstellung bei 21 Kranken, in 12 Fällen bestand ausgesprochenes Übergewicht der linken Herzhälfte.

Die Operationsresultate dieser 12 Kranken bestätigen unsere Behauptung, dass das Übergewicht der linken Herzhälfte irgend eine Komplikation und einen ungünstigen Moment bedeutet.

Eine dominierende Mitralinsuffizienz fanden wir nie bei Kranken mit ausgesprochenen EKG-Zeichen der rechten Herzhypertrophie.

Bei der operativen Selektion unserer Kranken führten wir zahlreiche mit Katheterismus verbundene eingehende *hämodynamische Untersuchungen* aus. Mit Hilfe des Herzkatheters bestimmen wir zunächst den Druck im rechten Vorhof. 10—12 Hgmm Mitteldruck im rechten Vorhof betrachten wir noch nicht als Kontraindikation, erhöht sich aber der Druck über 15 Hgmm und lässt die Stauung im grossen Kreislauf trotz längerer medikamentöser Behandlung nicht nach, so ist der Eingriff kontraindiziert.

Die Druckkurve des rechten Vorhofs kann auch über den Zustand der Trikuspidalklappe Aufschluss geben, indem sich die Kurve im Falle von Insuffizienz «ventrikularisiert» und die Erhöhung der zweiten Welle steil wird.

Der systolische Druck der rechten Kammer geht unter normalen Verhältnissen nicht über 20—25, der diastolische Druck nicht über 0—2 Hgmm.

Bei Erschöpfung des linken Vorhofs kann der systolische Druck der rechten Kammer selbst das 5—6-fache des normalen Wertes erreichen, während der diastolische Druck — bei kompensierter Kammerfunktion — unverändert bleibt.

Die diastolische Druckerhöhung ist bereits ein Zeichen der Erschöpfung der rechten Kammer, die wir vom Gesichtspunkt der Operationsindikation ernst in Erwägung ziehen müssen.

Bei völliger Erschöpfung der rechten Kammer überträgt sich die Stauung auf den grossen Kreislauf und die Hypertonie im kleinen Kreislauf kann aufhören. Wenn dieser Zustand nicht zu bewältigen ist, kommt ein chirurgischer Eingriff nicht mehr in Frage.

Wir halten den in den Arteria pulmonalis gemessenen Blutdruck für den am besten bewertbaren hämodynamischen Befund der Mitralstenose.

Die pulmonale Hypertonie ist nicht nur ein Symptom des Mitralvitiums, sie gesellt sich auch zu vielen anderen Erkrankungen (gewisse Formen von arteriovenösem Shunt, fortgeschrittene Lungengefäss- und Lungenparenchymkrankheiten). Einige von diesen können durch hämodynamische Untersuchungen differenziert werden, in der Mehrzahl der Fälle müssen wir jedoch auch andere klinische Untersuchungsmethoden in Anspruch nehmen, um die genaue Diagnose und Operationsindikation feststellen zu können.

Bei Vergleichung des präoperativ gemessenen Drucks der Arteria pulmonalis mit der während der Operation gemessenen Grösse des Mitralostiums hat sich herausgestellt, dass je enger das Mitralostium ist, desto höher der Druck in der Art. pulmonalis wird.

Weiterhin haben wir den sog. pulmonalen kapillaren Druck bestimmt. Unter normalen Verhältnissen übersteigt der pulmonale «Kapillardruck» nicht

9 Hgmm *(Dexter)*. Unter pathologischen Verhältnissen, vor allem bei Lungenödem, kann er aber selbst 45—50 Hgmm erreichen. Bei einem unserer Kranken, der inmitten des Herzkatheterismus infolge der horizontalen Lagerung einen akuten Lungenödemanfall bekam, betrug der pulmonale kapillare Mitteldruck 52 Hgmm.

Der pulmonale «Kapillardruck» erfährt bei Mitralstenose eine wesentliche Erhöhung. Wenn wir die Höhe des pulmonalen Kapillardrucks unserer untersuchten Kranken mit der Oberfläche des Mitralostiums vergleichen, können wir feststellen, dass eine erhebliche Drucksteigerung auf schwere Mitralstenose hinweist. Mässige und mittlere Drucksteigerung kommt aber auch bei Mitralstenosen leichteren Grades sowie bei Insuffizienz vor.

Die pulmonale Kapillarkurve kann auch charakteristisch für die Klappenveränderung sein. Nach unseren Erfahrungen spricht eine dikrote und flache Kurve für reine Stenose, eine einwellige Kurve für erhebliche Regurgation. Für Mitralinsuffizienz besonders charakteristisch halten wir die einwellige, weit ausschwingende Kurve.

Bei 195 Kranken bestimmten wir die «totale pulmonale Resistenz» und fanden unseren Erwartungen entsprechend, dass je enger das Mitralostium ist, desto grösser dieser Wert wird.

Ebenso war die pulmonale vaskulare Resistenz bei unseren an Mitralstenose leidenden Kranken wesentlich erhöht. Dieser Umstand zeugt dafür, dass der kleine Kreislauf ausser der Stenose der Bikuspidalklappe auch durch die Veränderung der Lungengefässe in hohem Masse erschwert wird. Dies kann durch eine organische Ursache, die Sklerose der Lungengefässe, oder auch durch eine neurofunktionelle, den Spasmus der Lungengefässe bedingt sein. Die histologische Untersuchung des von der Lingula der Lunge herausgeschnittenen Gewebestückchens *(László, Littmann, Temesvári, Robicsek)* zeigte ausserordentlich schwere Gefässveränderungen. Die Schwere der Veränderung ist proportionell dem Blutdruck in der Arteria pulmonalis.

Auffallenderweise gesellte sich in 15% der Fälle zur Steigerung der pulmonalen vaskularen Resistenz nicht eine entsprechend schwere Pulmonalsklerose. Nach unserer, auf den Untersuchungen von *Dexter*, sowie *Halmágyi* und seinen Mitarbeitern beruhenden Annahme, spielen in solchen Fällen neben den organischen Lungengefässveränderungen andere neurofunktionelle Faktoren eine Rolle.

Die andere Komponente der totalen pulmonalen Resistenz ist die «mitrale Resistenz». Unter normalen Verhältnissen übersteigt dieser Widerstand nicht 60—100 dyn. sec. cm^{-5}. Bei Mitralstenose kanns ich der Widerstand des Bikuspidalostiums ausserordentlich vergrössern. Zur Beurteilung der Schwere der Mitralstenose ist aber die mitrale Resistenz nur dann geeignet, wenn auf Grund der klinischen Symptome und der hämodynamischen Untersuchungen die ungenügende Funktion der linken Kammer und eine erhebliche mitrale Regurgi-

tation auszuschliessen sind, weil der Grad der mitralen Resistenz auch durch diese beiden Faktoren wesentlich erhöht werden kann.

Zur Berechnung der mitralen Fläche haben wir uns der *Gorlin*schen Formel bedient. Bei Vergleichung der «kalkulierten» mitralen Fläche mit dem Operationsbefund machten wir die Erfahrung, dass bei reiner Stenose die kalkulierte mitrale Fläche der wirklichen Grösse des Mitralostiums entspricht, dagegen ist diese im Falle von Regurgitation — vom Grade der letzteren abhängig — mehrweniger kleiner. Ergibt die Gorlinsche Formel einen normalen Wert (3—4 cm^2), so ist eine Stenose höheren Grades mit Sicherheit auszuschliessen.

Aus diesen Daten lässt sich für die Operationsindikation die Lehre ziehen, dass die Operation auch bei klinisch diagnostizierter Mitralstenose nicht angezeigt ist, wenn der pulmonale Kapillardruck und der Blutdruck der Arteria pulmonalis, die totale pulmonale und mitrale Resistenz nicht erhöht sind und die kalkulierte mitrale Fläche 2 cm^2 übersteigt.

Auf Grund all dieser Symptome und Untersuchungsergebnisse haben wir unsere Kranken zur Erleichterung der Selektion der für die Operation geeigneten Fälle je nach der Schwere ihres Zustandes in verschiedene Gruppen geteilt. Unsere Klassifikation beruht nicht auf der physischen Aktivität, deshalb ist sie nicht bei allen Herzkrankheiten anwendbar. Die Grundlage der Gruppierung bildet die Progression der Mitralstenose, sie ist daher geeignet einerseits bei der Indikation zur Operation in Erwägung gezogen zu werden, andererseits zur Beurteilung des voraussichtlichen Resultates zu dienen.

Gruppe I. Wenige subjektive Beschwerden. Operation nicht angezeigt.

Bei den in diese Gruppe gehörenden Kranken ist die Stenose geringfügig, der Herzmuskel intakt, das Herz von normaler Grösse. Ausser dem typischen Auskultationsbefund und der charakteristischen Röntgenkonfiguration des Herzens ist höchstens eine mässige Erhöhung des linken Vorhofdruckes zu finden.

Diese Kranken sind womöglich unter ständiger Kontrolle zu halten, damit wir bei Progression der Krankheit den für die Operation günstigsten Zeitpunkt nicht versäumen.

Gruppe II. Erhebliche subjektive Beschwerden. Im Vordergrund stehen die Symptome der Stauung im kleinen Kreislauf und der pulmonalen Hypertonie. Diese sind die idealen Fälle für die Operation.

Bei den in diese Gruppe gehörenden Kranken ist die Stenose hochgradig, das Herz von normaler Grösse, oder kaum vergrössert. Im Vordergrunde des Krankheitsbildes steht das isolierte mechanische Hindernis. Infolge des gesteigerten Widerstandes im kleinen Kreislauf besteht eine hochgradige pulmonale Hypertonie und das Krankheitsbild wird von deren Symptomen beherrscht.

Die subjektiven Beschwerden sind sehr ausgesprochen. Schon auf eine geringe Belastung tritt Dyspnoe auf, daher ist der Kranke sogar in seinen all-

täglichen Bewegungen behindert. Bronchitis, Hustenanfälle, Hämoptoe, Lungenödem und dyspnoische Anfälle treten immer häufiger auf und machen das Leben der Kranken unerträglich.

Der Herzmuskel ist noch verhältnismässig intakt, der Rhythmus der Herztätigkeit normal, das Minutenvolumen vermindert, aber auf körperliche Belastung vergrösserungsfähig.

In diesem Stadium beseitigt die erfolgreiche Operation schlagartig die quälenden Beschwerden, gibt die Arbeitsfähigkeit den Kranken zurück und macht sie gelegentlich sogar zu grösseren, den Durchschnitt überflügelnden Anstrengungen geeignet.

Gruppe III. Erhebliche subjektive Beschwerden. Im Vordergrund stehen die Symptome der Stauung im kleinen Kreislauf und die der pulmonalen Hypertonie, es fehlen aber ungünstige Faktoren auch nicht.

Unter diesen sind am wichtigsten die folgenden : mässige Mitralinsuffizienz, kompensiertes Aortenvitium, leichte Myokardläsion, kompensationsfähige Stauung im grossen Kreislauf, Vorhoffibrillation, Embolie in der Anamnese.

Bei den in diese Gruppe gehörenden Kranken ist die Operation angezeigt, aber mit grösseren Gefahren verbunden.

Gruppe IV. Schwere subjektive Beschwerden, Erschöpfung des Herzmuskels, Vorherrschen der Stauung im kleinen und grossen Kreislauf und andere kontraindizierende Faktoren.

Hochgradige Vergrösserung des Herzens, auf interne Behandlung refraktäre Dekompensation, Leberschwellung sind jene Symptome, welche für dieses Stadium bezeichnend sind. Solche Kranke haben nicht nur eine Mitralstenose. Ihre Herzmuskulatur ist so stark geschädigt, dass die Operation, obwohl durch sie das mechanische Hindernis vermindert und eine gewisse Besserung erzielt werden kann, mit grosser Gefahr verbunden ist.

Der Zustand der in diese Gruppe gehörenden Kranken ist mit grosser Sorgfalt zu erwägen. Wohl ist die Operation gefährlich, es ist aber in Betracht zu ziehen, dass ohne Operation solche Kranke keine Aussicht auf Besserung, ja nicht einmal auf die Erhaltung ihres Lebens haben.

Von unseren Operierten gehörte keiner in die I. Gruppe. In die zweite Gruppe gehörten 66, in die dritte 141 und in die vierte 53 Kranke.

Die Eingriffe wurden in Oxygen-Äther-Curara intratrachealer Narkose ausgeführt. Der Kranke wird auf seine rechte Seite horizontal gelagert. Kranke mit Orthopnoe und Lungenödem operieren wir auf schiefem Operationstisch in halbsitzender Lage. Wir dringen im IV. Interkostalraum ein. Nach Eröffnung des Perikards explorieren wir der Reihe nach die einzelnen Herzteile und den intraperikardialen Abschnitt der grossen Gefässe. Bei typischer Mitralstenose ist in der Nähe der Herzspitze ein diastolisches oder präsystolisches Schwirren gut fühlbar, das nach erfolgreicher Dehnung des Ostiums in vielen Fällen noch während der Operation nachlässt.

Bei hochgradiger pulmonaler Hypertonie ist über dem Anfangsteil der Arteria pulmonalis das Einschnappen der Pulmonalklappe gut fühlbar.

Stets tasten wir auch den Anfangsteil der Aorta aus. In vielen Fällen haben wir ein geringfügiges systolisches Schwirren beobachtet, das wir einem klinisch stummen Aortenvitium zuschreiben.

Das Verhalten der Pulmonalvenen wird im Schrifttum nirgends erwähnt. Wir machten die interessante Beobachtung, dass die Weite der Pulmonalvenen und die Grösse der Regurgitation in geradem Verhältnis miteinander standen.

Wir drangen in die Herzhöhle im allgemeinen durch das linke Herzohr mit dem rechten Zeige- oder Kleinfinger ein. In zwei Fällen, bei geschrumpftem kleinem Herzohr durchtrennten wir die linke Vena pulmonalis und gelangten durch diese in den linken Vorhof.

Im linken Herzohr und Vorhof ist zuweilen ein Thrombus zu finden. Zur Verhütung der zerebralen Embolie klemmt in solchen Fällen der Anästhesist beide Karotiden am Grunde des Halses ab, gleichzeitig schneidet der Chirurg die Spitze des Herzohrs ab, um den Thrombus mit dem vom Vorhof herausschiessenden Blutstrahl auszuwaschen.

Nach der Einführung des Fingers in den linken Vorhof achten wir vor allem darauf, ob eine Regurgitation und in welchem Masse vorhanden ist. Dann schieben wir unseren Finger in das Mitralostium vor und beurteilen seine Weite. Bei entsprechender Erfahrung gelingt dies mit ziemlich grosser Genauigkeit.

Nach Durchdringen des Ostiums erweitern wir es mit dem Finger. Am günstigsten liegt der Fall, wenn die verklebten Kommissuren frei werden und mit dem Finger ein ausgesprochener Riss fühlbar wird. In diesem Fall werden nämlich die zwei Klappen den Kommissuren entsprechend auseinander getrennt, so dass diese Manipulation eigentlich als Kommissurolyse bezeichnet werden kann. In anderen Fällen gelingt nicht die völlige Zertrennung mit dem Finger und doch erweitert sich das Ostium. Ist die Erweiterung nicht genügend, dann ist ein Instrument, das Valvulotom anzuwenden, mit dem der narbige Ring durchschnitten wird. Dies ist allerdings nur selten, in etwa 10—15% der Fälle notwendig.

Nach Herausziehen des Fingers vernähen wir die Wunde des Herzohres, aber die Nahtreihe schalten wir durch eine an der Basis des Herzohrs angelegte Ligatur aus, damit wir eine um die Fäden sich bildende postoperative Thrombose und konsekutive Embolie verhüten.

Das Perikard wird nicht genäht, die Brusthöhle wird drainiert.

Komplikationen während der Operation kamen nur selten vor.

Während der Manipulation im Inneren des Herzens erlebten wir in 3 Fällen die Ruptur des linken Vorhofs. In 2 Fällen konnten wir die entstandene Öffnung instrumentell verschliessen und vernähen und die Kranken heilten. Im dritten Fall entstand eine so grosse Öffnung, dass der Kranke trotz allem Bemühen

in einigen Sekunden verblutete. Dieser war übrigens unser einziger während der Operation erfolgter Todesfall.

In einem anderen Fall erhielten wir aus der Vena pulmonalis eine enorme Blutung, die wir aber beherrschen konnten.

In vier Fällen kam während der Operation Lungenödem zur Entwicklung. In solchen Fällen saugen wir das Sekret aus den Luftwegen ab und warten nicht, bis es dem Kranken besser geht, sondern suchen die Mitralstenose so rasch wie möglich zu lösen. In allen vier Fällen hörte das Lungenödem nach der gelungenen Kommissurotomie noch am Operationstisch auf.

Im Schrifttum spricht man viel von den während der Operation entstandenen zerebralen und peripheren arteriellen Embolien. *Bailey* teilte z. B. mit, dass er unter 235 operierten Fällen 12 Gehirnembolien erlebte, die mit dem Eingriff in Verbindung gebracht werden konnten. 8 dieser Kranken starben. In unseren 260 Fällen trat Gehirnembolie in vier Fällen auf, ausserdem entstand in einem Falle eine Embolie an der Bifurkationsstelle der Aorta, in drei Fällen eine periphere arterielle Embolie an der unteren Extremität. Es ist interessant, dass wir während der letzten anderthalb Jahre unter den an der Klinik liegenden und auf die Operation wartenden Kranken, ohne irgendwelche Antezedentien, zwei Embolien der Aortenbifurkation und zwei periphere Embolien der unteren Extremität beobachtet hatten.

Der Prozentsatz der Operationsmortalität ist in den Statistiken der Weltliteratur sehr verschieden. Jene Chirurgen, die Herzoperationen in geringerer Zahl ausführten, haben eine viel höhere Mortalität zu verzeichnen, als diejenigen, die über Serien von mehreren hundert Fällen verfügen. Die Operationsmortalität bewegt sich je nach den verschiedenen Chirurgen zwischen 5—43%.

Wir haben von 260 operierten Kranken 13 (5%) verloren.

Die Todesursachen waren die folgenden: Herzinsuffizienz (5), Embolie der Aortenbifurkation und Kreislaufsinsuffizienz (1), zerebrale Embolie (3), das Mitralostium verschliessender Thrombus (1), lobäre Pneumonie (1), Lungenödem nach der Ligatur der linken oberen Pulmonalvene (1) und schliesslich eine Verblutung aus dem intra operationen eingerissenen linken Vorhof.

Zwei Tage nach dem Eingriff entfernen wir das Drain aus der Brusthöhle. Im allgemeinen lassen wir die Kranken am 8.—10. Tag aufstehen, aber in vielen Fällen werden sie schon am 3. Tag ausser Bett gesetzt.

Nach gelungener Erweiterung des Mitralostiums erfolgt eine rasche Besserung. Bereits auf dem Operationstisch vermögen wir langsamere und kraftvollere Kontraktionen der Kammern, Besserung der Pulsqualität, Anstieg des Blutdruckes, Vergrösserung der systolisch-diastolischen Druckdifferenz, Verschwinden der Zyanose zu beobachten.

Nicht selten wird der Kranke, bei dem noch am Operationstisch Lungenödem entstanden war, noch während der Operation von der Lungenstauung befreit.

Die subjektive Besserung beginnt schon in den ersten Tagen nach der Operation. Der Kranke bemerkt oft mit Überraschung, dass seine Kraft von Tag zu Tag mehr zunimmt. Spazieren, später auch Treppensteigen verursachen ihm keine Schwierigkeiten mehr. Nach einigen Monaten nehmen diese Kranken ihre gewohnte Arbeit wieder auf und sind im Stande physische Tätigkeiten auszuüben, denen sie schon seit Jahren entsagen mussten.

Die schnelle Besserung löste bei vielen unserer Kranken eine solche psychische Reaktion, hochgradige Euphorie aus, dass wir den Bericht über ihren Gesundheitszustand nur mit einem gewissen Vorbehalt empfingen.

Grad und Geschwindigkeit der Besserung hängen von zwei Faktoren ab : vom präoperativen Zustand des Kranken, also 1. davon, ob neben der Mitralstenose eine andere Klappenveränderung bestand, 2. vom Zustand des Myokards, 3. vom Grade der Pulmonalsklerose, 4. davon, ob der Kreislauf schon dekompensiert war usw. Weiters hängt die Prognose davon ab, in welchem Masse es gelingt das verengte Ostium zu erweitern. In Fällen, wo mit Fingerdruck die verklebten Kommissuren leicht und gut gesprengt werden konnten, war die Besserung rasch und befriedigend. In solchen Fällen jedoch, wo am starren, rigiden oder verkalkten Ostium nur eine mässige Dilatation erzielt werden konnte, waren auch die postoperativen Erfolge bescheidener.

Die objektive Beurteilung des Operationserfolges ist eine sehr schwere Aufgabe, da wir in erster Reihe auf die subjektive Aussage des Kranken angewiesen sind. Infolgedessen suchten wir unsere Feststellungen auch mit objektiven Untersuchungsdaten (funktionelle Untersuchungen, EKG, Rtg. usw.) zu unterstützen. Hinsichtlich des Operationserfolges teilten wir unsere Kranken in sechs Gruppen.

Als «*vorzüglich*» bezeichneten wir den Operationserfolg, wenn

1. der Kranke auch ohne medikamentöse Behandlung beschwerdefrei ist und seine Arbeit anstandslos verrichten kann.

2. Die obigen Forderungen sind zwar nicht restlos erfüllt, doch besteht im Verhältnis zum präoperativen Zustand eine so hochgradige Besserung, dass unserer vorangehenden Einteilung gemäss, der Grad der Besserung auf 2 Stufen bewertet werden kann.

Als «*gut*» bezeichnen wir das Resultat, wenn

1. die Besserung bedeutend, der Kranke arbeitsfähig ist. Zur Stabilisierung dieses Zustandes bedarf er jedoch zeitweise noch medikamentöser Behandlung.

2. Der Grad der Besserung macht eine Stufe aus.

Als «*mässig*» qualifizieren wir den Operationserfolg, wenn der Kranke den obigen Forderungen nicht entspricht, im Verhältnis zum präoperativen Zustand aber eine bestimmte subjektive und objektive Besserung aufweist.

Ausser den erwähnten drei, stellten wir noch drei Gruppen auf, in welche die *Unveränderten*, *Verschlechterten* und *Gestorbenen* gehören. In die Gruppe der Verschlechterten reihten wir jene Kranken ein, denen die Operation nicht

geholfen und deren Krankheit während der mehrmonatigen Beobachtungszeit progrediert hat.

Folgende Resultate wurden bei unseren 260 operierten Kranken erzielt:

vorzüglich	108	(41.5%)	61,1%	86,1%
gut	51	(19.6%)		
mässig	65	(25 %)		
unverändert	20	(7.7%)		13,9%
verschlechtert	3	(1.2%)		
gestorben	13	(5 %)		

Parallel mit der klinischen Besserung der Kranken veränderten sich auch die hämodynamischen Daten. In den meisten Fällen sank, gleichzeitig mit dem Steigen des Blutdrucks, im grossen Kreislauf der Druck in der Arteria pulmonalis und den Lungenkapillaren. Die sämtlichen pulmonalen, pulmonal-vaskularen und mitralen Resistenz-Werte sind niedriger geworden. Infolge der Besserung des Kreislaufs wurde das Minutenvolumen grösser und die arterio-venöse Oxygendifferenz geringer. Die kalkulierte Mitralfläche erreichte in zahlreichen Fällen 3—3.5 cm^2.

Zusammenfassung

Wir führten vom März 1953 bis Juni 1955 an der Chirurgischen Fortbildungsklinik Budapest Kommissurotomie bei 260 an Mitralstenose leidenden Kranken aus. Ihr Alter bewegte sich zwischen 15—53 Jahren, zwei Drittel der Kranken war 20—40 Jahre alt.

In 61.1% der Operierten erzielten wir ein vorzügliches oder gutes, in 25% ein mässiges Resultat. In 8.9% trat keine Besserung ein oder verschlimmerte sich der Zustand nach dem Eingriff. Die Operationsmortalität betrug 5%.

Seit der Einsendung haben die Verfasser noch weitere 140 mitrale Kommissurotomien durchgeführt.

SCHRIFTTUM

Bailey, C. P., Olsen, A. K., Keown, K. K., Nichols, H. T., Jamison, W. L.: J. A. M. A. **149**, 1085 : 1952.
Bailey, C. P., Schlegel, J. J.: Schweiz. Med. Wschr., **83**, 623 : 1953.
Baker, Ch., Brock, R. C., Campbell, M., Wood, P.: Brit Med. J., **1**, 1043 : 1952.
Bakuljew, A. N.: Chirurgija, **1**, 11 : 1954.
Bedrna, J., Kučera, M., Procházka, J.: Rozhl. Chir. a Gynaek., **32**, 120 : 1953.
D'Allaines, F., Dubost, C.: Poumon, **8**, 265 : 1952.
Derra, E.: Arch. Klin. Chir., **270**, 176 : 1951.
Dexter, L., Dow, J., Haynes, F. W., Whittenberger, J. L., Ferris, B. G., Goodale, W. T., Hellems, H. K.: J. Clin. Invest., **29**, 602 : 1950.
Dogliotti, A. M.: Minerv. Med., **44**, 1927 : 1953.
Eisert, A.: Magy. Sebészet, **4**, 247 : 1951.
Gorlin, S. G., Gorlin, R.: Am. Heart J., **40**, 1 : 1951.
Halmágyi, D., Iványi, J., Felkai, B., Zsótér, T., Szücs, Zs.: Brit. Heart Y., **15**, 15: 1953
Harken, D. E., Ellis, L. B., Ware, P. F., Norman, L. R.: N. England J. Med., **239**, 801 : 1948.
László, J., Littmann, I., Temesvári, A., Robicsek, F.: Orv. Hetil., **95**, 1361 : 1954.
Littmann, I.: M. T. A. Orv. Tud. Oszt. közl., **4**, 3 : 1953.
Littmann, I., Kunos, I.: Orv. Hetil., **94**, 1127 : 1953.
Logan, A., Turner, R.: Lancet, **1**, 1007 : 1953.

НАБЛЮДЕНИЯ В СВЯЗИ С КОММИССУРОТОМИЕЙ НАД 260 БОЛЬНЫМИ, СТРАДАЮЩИМИ МИТРАЛЬНЫМ СТЕНОЗОМ

И. ЛИТТМАНН, И. КУНОШ, А. ТЕМЕШВАРИ, Ф. РОБИЧЕК, И. ЙОНА

На Клинике по усовершенствования хирургов в Будапеште авторы проводили марта 1953 года до июня 1955 года коммиссуротомию над 260 больными, страдающими митральным стенозом. Их возраст колебался между 15 и 54 годами, из которых двух третья часть была от 20 до 40 лет.

Из субъективных симптомов авторы у каждого больного установили утомляемость и одышку при нагрузке. В анамнезе двух третьей части больных имели место припадки пароксизмальной одышки, повторные кровохаркания, а в одной трети случаев острый отек легких.

Из физических симптомов авторы обнаружили в преобладающем большинстве случаев хлопающий первый тон, протодиастолический и пресистолический шумы, акцентуацию второго тона и его расщепление. Систолический шум авторы обнаружили у 123 больных, однако, из этих случаев они наблюдали при операциях лишь в 63 случаях более или менее выраженную регургитацию.

Среди результатов рентгеновского исследования выдающую роль играет значительное увеличение левого желудочка, указавшее на доминантную недостаточность, или важный с гемодинамической точки зрения аортальный порок. С хирургической точки зрения оказалось важным рентгенологическое определение размера придатка левого предсердия до операции, что и в большинстве случаев удалось выявить.

Результаты ЭКГ оказали также ценную помощь для диагностики. Авторы определили, что перевес левой половины сердца в каждом случае означал какое-нибудь осложнение и неблагоприятный фактор. С другой стороны, они ни в одном случае не обнаружили доминантной недостаточности у таких больных, у которых наблюдались явные признаки гипертрофии правого желудка.

Связанное с катетеризацией сердца подробное гемодинамическое исследование предоставляло ценные данные относительно условий давления в малом кругу кровообращения, застой в большом кругу кровообращения, состояния легочных сосудов, размера митрального сужения, далее возможной митральной регургитаций.

Авторы считали операцию противопоказанной, если в картине болезни доминировали соединяющиеся с митральным стенозом митральная недостаточность, аортальной порок и трехстворчатая недостаточность. Операция необусловлена также у совершенно свободных от жалоб больных, в случае нормальных условий давления в малом кругу кровообращения, у больных с острым кардитом, далее у больных, страдающих хронической недостаточностью сердца, у которых терапевтическое лечение не вызвало даже временного улучшения.

В большинстве случаев операция проводилась пальцем через левое предсердие. В том случае, когда отслойка склеенных коммиссур не удавалось, тогда авторы прибегали к вальвулотомии.

В 61,1 % случаев авторы достигли превосходных или же хороших, в дальнейших 25 % умеренных результатов. 8,9 % больных не показал улучшения, или их состояние ухудшалось после операции. Смертность операций составляла 5%.

PURINKÖRPER-STOFFWECHSEL BEI SÄUGLINGSTOXIKOSE UND ATROPHIE

Von

D. BODA

NFEKTIONSSPITAL DER STADT BUDAPEST

(Eingegangen am 18. April 1955)

Die Harnsäure stellt einen beträchtlichen Anteil der organischen Bestandteile des menschlichen Harnes dar. Die auf eine Vergangenheit von mehreren Jahrzehnten zurückblickende Forschung auf dem Gebiete des Harnsäurestoffwechsels stammt aus jenen Zeiten, in welchen die Untersuchung der als Harnsäure-Diathese aufgefassten Gicht ein ganz besonderes Interesse erweckt hatte. Das Wesen und die Ursache der Gicht ist noch immer unbekannt geblieben, die ausgedehnten Untersuchungen haben jedoch die Bedeutung der höheren Derivate der Harnsäure, der Purinkörper in Verbindung mit zahlreichen Stoffwechselprozessen geklärt. Die Purine sind u. a. wesentliche Bestandteile gewisser Fermente, der Kokarboxylase, der Kozymase, des gelben Fermentes. Die Adenosin-Triphosphorsäure spielt eine bedeutende Rolle bei der Glykolyse, der Muskelkontraktion und beeinflusst ausserdem im Wege der auf die Blutgefässe ausgeübten Wirkung auch die Blutversorgung der Organe [1]. Grundlegende Arbeiten scheinen auch die Bedeutung der Purine als Shock-Substanzen zu beweisen [2].

Die Versuche von *Weintraud* [3] haben die Frage entschieden, dass die im Urin gefundene Harnsäure als Stoffwechsel-Endprodukt ausschliesslich aus den Eiweisskörpern des Zellkernes und deren Derivaten entsteht. Der eine Teil der nukleären Eiweisskörper wird von einem Eiweiss basischen Charakters gebildet und die Purinbasen sind Bestandteile der keinen Eiweisscharakter aufweisenden prosthetischen Gruppe.

Die Kerneiweisskörper sind ständige Bestandteile der Nahrung des erwachsenen Menschen. Im Darme zerfallen sie mit Hilfe der entsprechenden Fermente auf ihre letzten Bausteine und werden nach ihrer Resorption in die Körpersubstanz des Organismus eingebaut, zum Teil aber über Hypoxanthin und Xanthin zu Harnsäure oxydiert. Die Purinkörper der Nahrung liefern jenen Teil der im Urin befindlichen Harnsäure, die wir als exogenes Purin bezeichnen, im Gegensatz zu der im Organismus synthetisierten, gewöhnlich in konstanten Mengen nachweisbaren endogenen Harnsäure. Im tierischen Organismus wird die Harnsäure noch weiter, bis zu Allantoin, abgebaut. Im Organismus des Tieres wird dieser Abbau von einem Enzym, der Urikase, besorgt. Die Urikolyse ist

auch im menschlichen Organismus nachweisbar, sie erreicht indes nur einen geringen Grad, so dass das Allantoin 2% der Gesamtpurinmenge des Urins nicht überschreitet.

Die Frage der Harnsäure in der Säuglingsheilkunde

Nach *Stendall* und *Ellinghaus* [4] ist der Harnsäuregehalt im Harn des Säuglings wesentlich grösser als in jenem des Erwachsenen. Bekanntlich ist die Nahrung der Säuglinge praktisch purinfrei, was darauf hinweist, dass die Entleerung der als Endprodukt des gesteigerten Purinstoffwechsels erscheinenden Harnsäure nur endogenen Ursprungs sein kann. Dies hängt mit der erhöhten zellbauenden Tätigkeit des im Wachsen begriffenen Organismus zusammen.

Die hochgradige Harnsäureausscheidung der Neugeborenen erfolgt nach einem anderen Mechanismus. Aus bisher noch ungeklärten Ursachen kann infolge des Abbaues der aus dem fötalen Alter stammenden Blutzellen die Harnsäure in so grossen Mengen im Urin erscheinen, dass die schlecht lösliche Harnsäure ausfallen und Niereninfarkte verursachen kann.

Bei meinen Untersuchungen bin ich von jenen Angaben ausgegangen, die mit *P. Ferencz* [5, 6] bereits veröffentlicht wurden. Bei der Untersuchung der Säuglingstoxikose sind wir auf die Tatsache gestossen, dass im Liquor dieser Säuglinge energisch reduzierende Substanzen erscheinen. Die weitere mikrochemische Analyse zeigte, dass die energische Reduktion von der extremen Vermehrung der Harnsäure verursacht wird. Die bei Toxikose beobachtete Vermehrung der Harnsäure geht mit dem Harnsäuregehalt des Blutserums nicht parallel einher, sondern stellt eine im Gebiete des Zentralnervensystems auftretende isolierte Erscheinung dar, die im Falle der als Resultante zahlreicher schwerer Schädigungen auftretenden Toxikose zum Wesen des Krankheitsbildes zu gehören schien. Dies gab den Anlass zur eingehenden Untersuchung des Purinkörper-Stoffwechsels der beiden charakteristischen Symptomenkomplexe des Säuglingsalters, der Toxikose und der Atrophie.

Das untersuchte Krankenmaterial

Die Untersuchungen erstreckten sich auf gesunde und im Zustande der Toxikose, bzw. Atrophie befindliche Säuglinge männlichen Geschlechtes.

Auch die gesunden Säuglinge wurden aus dem Krankengut unseres Spitales ausgewählt. Die Messungen wurden nach der vollkommenen Genesung vorgenommen. Zur Sammlung physiologischer Angaben in dieser Beziehung waren unseres Erachtens jene Säuglinge geeignet, die sich gut entwickelten, gut ernährt waren, guten Stuhl hatten, und weder vor, noch während der Versuche an fieberhaften oder eiternden Erkrankungen gelitten hatten.

Die Toxikose entwickelte sich in allen hier bearbeiteten Fällen auf der klinischen Grundlage des Symptomenkomplexes einer Dysenterie. Bewusstseinsstörungen, profuse Durchfälle, hohes Fieber waren in allen Fällen vorhanden. Wegen des ständigen Erbrechens konnten die Säuglinge peroral nicht genährt werden, so dass in allen Fällen für eine venöse Dauertropfinfusion gesorgt werden musste.

Die atrophischen Säuglinge befanden sich in jenem Zustande der Atrophie, in welchem die die Atrophie hervorrufende Grundkrankheit bereits geheilt war. Zur Zeit des Versuches und auch vor dem Versuche nahmen die Säuglinge eine kalorienreiche Nahrung mit gutem Appetit zu sich, ohne dass eine Gewichtszunahme aufgetreten wäre. Drei Fälle standen in den letzten Monaten des Säuglingsalters, sie waren jedoch auch in späteren Monaten an der die Atrophie verursachenden Grundkrankheit erkrankt. Konnte eine noch so geringe Entzündung seitens irgend eines Organes nachgewiesen werden, so wurde der Fall zur Untersuchung ungeeignet angesprochen, um den störenden Einfluss entzündlicher Faktoren auszuschliessen.

Untersuchungsmethoden

Sammlung des Urins: Am Penis wurde eine mit einem Gummirohr und mit dem Sammelgefäss verbundene dünne Gummischeide angebracht und mit einem Heftpflasterstreifen lückenlos umgeklebt.

Der Harnstickstoff wurde nach Zersetzung des Harnes mit Schwefelsäure nach Nesslerisation photometrisch bestimmt.

Zur Bestimmung des *Harnsäuregehaltes des Urins* wurden verschiedene Urinverdünnungen hergestellt, die Farbreaktionen wurden mit den bei der Bestimmung der Blutharnsäure gebräuchlichen Reagentien hervorgerufen und photometrisch abgelesen. Zur Errechnung des Harnsäurewertes waren jene Verdünnungen geeignet, die in 1 cm^3 2—10 γ Harnsäure enthielten.

Allantoin wurde im Harne nach *Paget* und *Berger* (7) bestimmt. Bei dieser Methode wird das im Harn befindliche Allantoin mit Hilfe der Allantoinase in Allantoinsäure umgewandelt, welch letztere mit Phenylhydrazin eine rote, photometrierbare Farbreaktion gibt.

Der Reststickstoffgehalt des Blutserums wurde nach *Cleghorn* und *Jendrassik* (8) mit Nesslerisation bestimmt.

Die Bestimmung des Harnsäuregehaltes des Blutserums erfolgte nach *Blauch* und *Koch* (9).

Die *Nukleinsäure* wurde nach *Jones* (10) aus Kälberthymus hergestellt. Aus 1 kg Thymus konnte Natrium-Nukleat in Mengen von 25—30 g hergestellt werden. Die derart gewonnene Substanz entsprach in ihren physikalischen und chemischen Eigenschaften genau dem Natrium-Nukleat.

Untersuchungen an gesunden Säuglingen

In Tabelle I finden wir die Angaben von 7 gesunden Säuglingen. Die Tabelle enthält ausser den charakterisierenden Angaben der Säuglinge, ausser dem Lebensalter, dem Entwicklungs-* und Energiequotienten nicht nur die Menge der entleerten Harnsäure, sondern auch einzelne Angaben über den Stickstoffhaushalt, und zwar die Menge des mit der Nahrung eingeführten und die Gesamtmenge des mit dem Harn ausgeschiedenen Stickstoffes. Zur entsprechenden Bewertung des den Gegenstand unserer Untersuchungen darstellenden Purinhaushaltes, schien nämlich auch die Registrierung des mit dem Eiweissstoffwechsel in engster Beziehung stehenden N-Stoffwechsels unerlässlich. Die Differenz zwischen der eingeführten Stickstoffmenge und der Stickstoffausscheidung mit dem Harn zeigt jene Stickstoffmenge an, die aus dem Darm nicht zur Resorption gelangte und umfasst auch jene Stickstoffmengen, die vom Organismus zurückgehalten und als Bausteine des zunehmenden Körperbestandes benützt wurden. Da unsere Untersuchungen sich nicht auf die Bestimmung des Stickstoffgehaltes des Stuhles erstreckt hatten, ist die Menge des retinierten Stickstoffes unbekannt.

*Entwicklungsquotient: Verhältnis des tatsächlichen und des idealen Gewichtes.

Tabelle I

Name	Lebensmonat	Entwicklungs-quotient	Energie-quotient	Flüssigkeits-zufuhr ml	Harnmenge ml	N-Zufuhr pro die	Harn N pro die	Differenz in g	Harn-N g/kg pro die	Harnsäure im Urin mg pro die	Harnsäure im Urin mg/kg pro die
J. Sz.	6	0,90	116	1380	730	2,50	1,67	0,83	0,33	141	28
Gy. K.	2	1,00	135	850	380	1,80	0,79	1,01	0,21	83	26
J. B.	11	1,03	88	1000	152	2,40	0,86	1,54	0,10	79	9
I. Zs.	2	1,08	102	950	530	2·25	2,23	0,02	0,46	95	19
F. B.	1	0,90	126	780	390	1,55	0,22	1,33	0,06	29	8
O. H.	2	0,94	143	670	330	1,45	0,20	1 25	0,08	26	10
T. H.	5	0,95	100	700	130	2,20	1,00	1,20	0,20	34	7
Durchschnitt	4.1	0.97	117	904	377	2.02	0.99	1.03	0.20	69	15

Untersuchungsergebnisse bei Toxikosen

In Tabelle II haben wir die Angaben unserer 10 Toxikosefälle angeführt. Wie die Kolonne des Entwicklungsquotienten zeigt, waren die meisten Säuglinge eutrophisch. Die sehr niedrigen Energiequotienten und die niedrigen Werte des eingeführten Stickstoffes finden ihre Erklärung in dem Umstande, dass

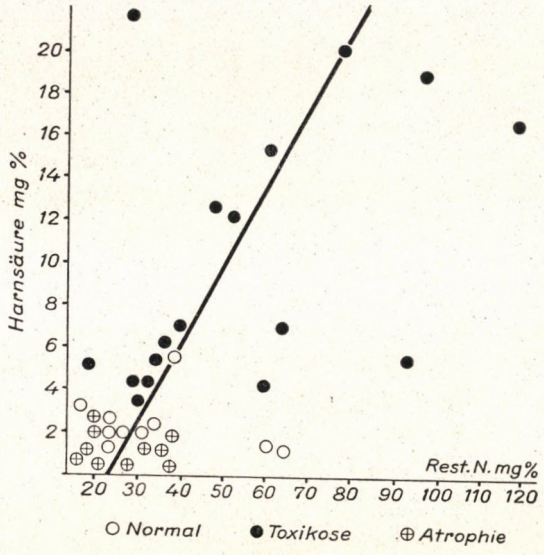


Abb. 1

die Säuglinge im Zustand der schweren Toxikose sozusagen unernährbar waren und hinsichtlich der Stickstoffquellen beinahe ausschliesslich auf jene Mengen angewiesen waren, die wir mit der Infusionsflüssigkeit bieten konnten. Die verhältnismässig hohen Werte für die «eingeführte Flüssigkeitsmenge» sind ebenfalls dadurch entstanden, dass wir die Flüssigkeitszufuhr mit der Regelung der Einströmungsgeschwindigkeit der venösen Dauertropfinfusion unter Kontrolle halten konnten. Damit lässt sich auch die Tatsache erklären, dass in einem so schweren Krankenmaterial die in den ersten 24 Stunden gemessene Harnmenge im Durchschnitt kaum hinter dem Durchschnitt der gesunden Gruppe zurückgeblieben ist.

Der durchschnittliche Gesamtstickstoffgehalt des Urins stimmte mit den Werten der gesunden Gruppe überein, mit dem Unterschied, dass bei Toxikose die entleerte Stickstoffmenge sozusagen in vollem Umfange einen Stickstoffverlust für den Organismus bedeutet. Bei der Berücksichtigung des Stickstoffgehaltes des Stuhles würde dieser Stickstoffverlust sicherlich wesentlich höhere Werte zeigen.

Das Verhalten der uns hier näher interessierenden Harnsäureentleerung war sehr augenfällig. *Der Durschschnitt der Harnsäureentleerung unserer Toxikosefälle übertraf die normalen Werte nahezu zweifach.*

Als wir in unserer vorausgehenden Mitteilung [5] die Vermehrung der Harnsäure im Organismus der Säuglinge mit Toxikose und ganz besonders in der Zerebrospinalflüssigkeit besprachen, tauchte die Frage auf, ob diese Harn

Tabelle II

Name	Lebensmonat	Entwicklungsquotient	Energiequotient	Flüssigkeitszufuhr ml	Harnmenge ml	N-Zufuhr pro die	Harn N pro die	Differenz in g	Harn-N g/kg pro die	Harnsäure im Urin mg pro die	Harnsäure im Urin mg/kg pro die
I. H.	4	1,00	20	800	180	0	1,60	—1,60	0,32	163	33
K. B.	4	0,94	44	1260	216	050	1,19	—0,69	0,21	130	23
O. Sz.	2	0,68	90	950	234	0	0,64	—0,64	0,30	75	35
G. D.	7	0,93	14	1000	289	0	1,76	—1,76	0,27	141	20
J. F.	3	0,76	87	800	470	0,20	1,22	—1,02	0,24	74	16
F. J.	3	0,96	31	660	190	0,40	0,59	—0,19	0,17	165	49
R. P.	3	0,90	57	900	420	0,45	1,34	—1,09	0 33	84	21
A. L.	11	0,87	12	220	270	0,25	0,65	—0,40	0,10	92	14
J. Sz.	5	1,08	12	700	350	0,30	0,77	—0,47	0,12	80	13
F. F.	4	1,15	10	300	21	0	0,12	—0,02	0,02	324	60
Durchschnitt	4.6	0.92	37	759	264	0.21	0.98	—0.77	0.20	132	28

säurevermehrung als Folgeerscheinung einer einfachen Nierenläsion angesehen werden könnte?

Laut Angaben der II. Tabelle konnten unsere toxikosekranken Säuglinge übernormale Harnsäuremengen entleeren, obwohl die bekannten funktionellen Störungen seitens der Nieren in so schweren Fällen unbedingt vorhanden waren. Infolge der hochgradigen Harnsäureausscheidung und der Oligurie waren besonders die prozentuellen Werte des Harnsäuregehaltes des Urins auffallend hoch. Ganz besonders auffallend ist unser Fall F. F., in welchem bei einer nahezu der Anurie entsprechenden Urinmenge von 21 ml, der Säugling 324 mg Harnsäure entleerte. Wenn auch der Urin diese extrem hohe Harnsäurekonzentration in Lösung gehalten hatte, muss in solchen Fällen bereits mit der Bildung von Kristallen in den Harnwegen gerechnet werden.

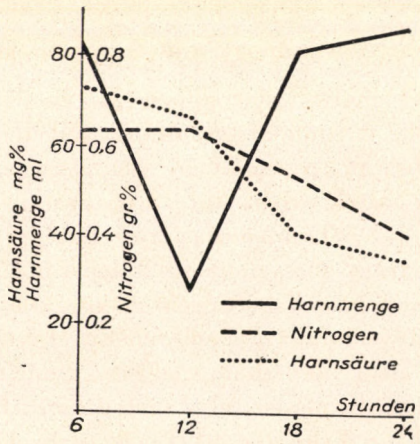


Abb. 2

Blutserumbefunde bei Toxikose

Zur Entscheidung der Frage, welche Rolle der Störung der Nierenfunktion bei der Entstehung der Harnsäurevermehrung zugeschrieben werden muss, haben wir weitere Versuche angestellt. In 18 Toxikosefällen wurde der Harnsäure- und der Reststickstoffgehalt des Blutserums gleichzeitig bestimmt. In Abb. 1, in welche wir auch die Angaben über die später zur Besprechung gelangenden Fälle von Atrophie aufgenommen haben, sind die bei Toxikose festgestellten Werte mit ●, die bei Normalen gefundenen Werte mit ○ bezeichnet. In dem Koordinatensystem, welches von den auf die Abszisse aufgetragenen Reststickstoff- und die Ordinate aufgetragenen Blutharnsäurewerten gebildet wird, haben wir die zusammengehörenden Blutharnsäure- und Reststickstoffwerte der einzelnen Fälle angegeben. Während bei Toxikose der durchschnittliche Reststickstoffwert kaum das Zweifache der Normalwerte erreicht, entspricht

der durchschnittliche Harnsäurewert dem fünffachen Normalwert. Ausserdem müssten wir, wenn die Vermehrung der Harnsäure ausschliesslich von der Störung der Nierenfunktion oder von einer durch extrarenale Faktoren verursachten Retention herrühren würde, einen engen Parallelismus zwischen den Reststickstoff- und Harnsäurewerten im Blute finden. Zur Darstellung der Zusammenhänge haben wir jene Gerade angegeben, welche den durchschnittlichen Reststickstoff- und Harnsäurewerten der normalen und der toxischen Gruppe entsprechend verläuft. Würden die beiden Erscheinungen auf dem gleichen Mechanismus beruhen, so kämen die einzelnen Punkte in der Nähe dieser Linie zu liegen. Wir sehen aber, dass dies nicht der Fall ist. In die Abbildung wurden auch jene Fälle eingezeichnet, die die schwerste Phase der Toxikose bereits überstanden hatten. In diesen Fällen wurden im allgemeinen niedrigere Werte gefunden.

Therapeutische Massnahmen und Harnsäureausscheidung

Zur Untersuchung dieser Frage haben wir in den ersten 5 Fällen der Tabelle II den Harn alle 6 Stunden gesammelt und die Bestimmungen in den einzelnen Portionen getrennt vorgenommen. Die zusammengefassten Ergebnisse dieser Untersuchungen haben wir in Abb. 2 dargestellt. Die Abbildung zeigt, dass unter der Wirkung der Tropfeninfusionen mit der Zunahme der Diurese weder der prozentuelle Harnsäuregehalt des Harns, noch die berechnete Harnsäuremenge zunimmt. Es zeigt sich im Gegenteil eine Abnahme. Der unabhängige Charakter des Purinstoffwechsels von dem den Eiweissstoffwechsel anzeigenden Stickstoffwert kommt auch hier zum Ausdruck, indem die Harnsäurekurve die Stickstoffkurve kreuzt. Es beweist also auch dieser Abschnitt unserer Untersuchungen, dass es sich im Falle der bei Toxikose beobachteten hochgradigen Harnstoffentleerung nicht einfach um die Elimination einer retinierten Substanz handelt. Ausserdem weist dies auch darauf hin, dass die Methode der Tropfeninfusion ausser der Lösung der — von *Kerpel-Fronius* und *Mitarbeitern* [11] so eingehend studierten — hämodinamischen Störungen auch eine Verschiebung des in unseren Untersuchungen beleuchteten Purinstoffwechsels nach der Richtung der optimalen Verhältnisse hervorruft. Als Ergebnis unserer Toxikoseuntersuchungen können wir also feststellen, dass die Zunahme der Harnsäureausscheidung eine Folgeerscheinung jenes Prozesses darstellt, bei welchem die wesentlichen Bestandteile und wertvollen Bausteine der Körpersubstanz, die Purine, in erhöhtem Masse abgebaut und ausgeschieden werden.

Untersuchungen bei atrophischen Säuglingen

Die Ergebnisse unserer bei 14 atrophischen Säuglingen vorgenommenen Untersuchungen haben wir in Tabelle III zusammengefasst. Die Werte des Entwicklungsquotienten zeigen, dass die Störungen des Körperaufbaues in

Tabelle III

Name	Lebensmonat	Entwicklungs-quotient	Energiequotient	Flüssigkeits-zufuhr ml	Harnmenge ml	N-Zufuhr pro die	Harn-N pro die	Differenzin g	Harn-N g/kg pro die	Harnsäure im Urin mg pro die	Harnsäure im Urin mg/kg pro die
A. H.	2	0 74	133	840	890	1,65	1,78	0,13	0,61	4	1
J. H.	4	0 61	118	1400	245	1,68	1,40	0,28	0,43	57	18
J. I.	11	0 60	112	1400	1240	2,10	0,76	1,34	0,14	62	11
T. H.	3	0 75	166	1100	610	1 75	0,73	1,02	0,24	37	12
D. A.	10	0 47	113	900	500	1,75	1,35	0,40	0,33	35	8
Gy. B.	13	0 43	166	1180	690	2,60	1,93	0,67	0,46	7	1
J. K.	6	0 73	151	1100	450	2,20	1,90	0,30	0,41	42	9
K. M.	4	0 83	108	710	220	1,85	1,15	0,70	0,26	32	7
J. H.	5	0 65	156	1000	320	2,12	1,44	0,68	0,36	64	16
B. M.	7	0 62	146	1280	510	2,08	1,02	1,06	0,23	27	6
J. D.	6	0 71	125	1100	380	2,15	1,23	0,92	0,25	62	13
F. K.	7	0 81	109	1160	820	2,00	1,47	0,53	0,26	73	13
F. L.	3	0 65	125	660	360	1,35	0,80	0,55	0,26	41	13
J. P.	4	0 69	166	1000	390	1,83	0,93	0,90	0,25	12	3
Durchschnitt	6.0	0.67	135	1059	544	1,93	1,27	0,66	0,32	39	9,3

unseren Fällen hohe Grade erreicht hatten. Dessenungeachtet nahmen die Säuglinge grosse Nahrungsmengen mit guter Esslust zu sich, ebenso auch grosse Flüssigkeitsmengen, so dass die Diurese in einzelnen Fällen sogar dem Erwachsenenalter entsprechende Werte zeigte.

Die mit den grossen Nahrungsmengen zugeführten grossen Eiweiss-Stickstoffmengen kamen im Darmtrakt der Säuglinge zu grossen Teilen zur Resorption, wie dies auch durch die sehr hohen Gesamtstickstoffwerte des Harnes bewiesen wird. Dieser Umstand weist zugleich auch darauf hin, dass unsere Fälle nicht in jene Gruppe gehören, in welcher die Störung des Körperaufbaues auf einer mangelhaften Bildung der Verdauungssäfte, oder auf einer Insuffizienz der Resorption beruhen.

Die mit dem Stuhle entleerten, nicht zur Resorption gelangten Stickstoffmengen wurden auch in dieser Gruppe nicht bestimmt, sind also unbekannt geblieben. Vergleichen wir jedoch die einzelnen Angaben mit den Normalwerten der Tabelle I, so sehen wir, dass die auf 1 Kg Körpergewicht berechnete N-Zufuhr den Durchschnitt der normalen Gruppe um 10% übertrifft. In diesem Falle können wir jene bereits bekannte Tatsache feststellen, dass der atrophische Organismus trotz der hohen Zufuhr den Stickstoff nicht retiniert, sondern in Form von stickstoffhaltigen Stoffwechselprodukten ausscheidet. Neben der

einen intensiven Eiweiss-Stoffwechsel anzeigenden hochgradigen Stickstoffausscheidung muss jener Angabe unserer Tabelle eine besondere Bedeutung zugemessen werden, dass die Harnstoffausscheidung der atrophischen Säuglinge sehr gering ist. Der in hohen Mengen ausgeschiedene, grosse Stickstoffmengen enthaltende Harn der atrophischen Säuglinge enthielt mitunter so geringe Harnsäuremengen, dass der Urin zur Einstellung der zur Farbreaktion der Harnsäure erforderlichen Konzentration von 2—10 γ/ml der Harn gar nicht verdünnt werden musste.

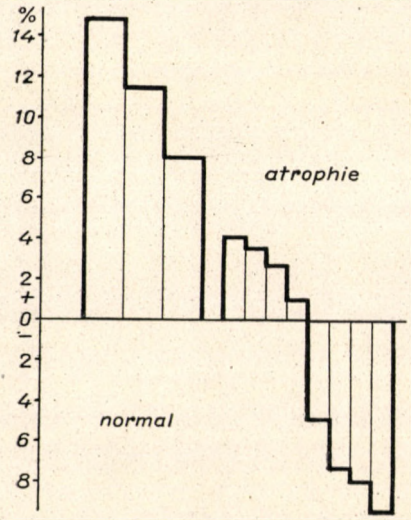


Abb. 3

Angesichts der reichlichen Diurese und des hohen Stickstoffgehaltes des Urins liegt kein Anlass zur Annahme einer Harnsäureretention vor. Die bei solchen Verbrennungsprozessen im Organismus beobachtete geringe Harnsäureausscheidung weist darauf hin, dass der atrophische Säugling an Purinmangel leidet.

Blutserumwerte bei atrophischen Säuglingen

In Abb. 1 haben wir unter dem Zeichen ⊕ auch die Blutharnsäure- und Reststickstoffwerte von 10 atrophischen Säuglingen angegeben. Der Harnsäuregehalt der gesunden Säuglinge war im Durchschnitt von vorneherein niedrig (1.95 mg%). Der Durchschnitt der Harnsäurewerte der atrophischen Säuglinge kam noch tiefer, bei 1.25 mg% zu liegen. Die Werte unter 1 mg% konnten nur in der Weise bestimmt werden, dass wir das eiweissfreie Filtrat des Blutserums von der Originalvorschrift abweichend auf einen niedrigeren Verdünnungsgrad einstellten und bei der Berechnung des Endresultates eine entsprechende Korrektion vornahmen.

Belastungsversuche

Zur Bestätigung des Purindefizits der atrophischen Säuglinge haben wir die folgenden Belastungsversuche vorgenommen. *Weintraud* hat in seiner bereits erwähnten grundlegenden Arbeit festgestellt, dass der menschliche Organismus auf die perorale Zufuhr purinhaltiger Nahrungsmittel mit einer erhöhten Harnsäureausscheidung antwortet. In den auf die Verabreichung von 4—5 g Purinstickstoff enthaltender Nahrung folgenden Tagen wurde 1/5 der aufgenommenen Purine in Form von Harnsäure ausgeschieden. *Stendall* und *Ellinghaus* haben Purinbelastungsversuche bei gesunden Säuglingen ausgeführt. Nach peroraler Belastung mit Adenin und Guaninsulfat entleerten die Säuglinge in einigen Tagen 20—25% der zugeführten Purine in Form von Harnsäure.

Wir haben unsere Belastungsversuche mit Natriumnukleat ausgeführt. Vor den Versuchen wurde die Harnsäure in der 24-stündigen Harnmenge bestimmt! Die Säuglinge erhielten dann 0,20 g Natriumnukleat pro Kg Körpergewicht peroral in wässeriger Lösung und der Harn wurde weitere 24 Stunden gesammelt. Die Auswahl der Säuglinge erfolgte nach jenen Bedingungen, die wir vorher hinsichtlich der normalen und atrophischen Säuglinge beachtet hatten. Die Versuchsergebnisse haben wir in Abb. 3 dargestellt. Die Belastung mit Natriumnukleat wurde zuerst bei 3 gesunden Säuglingen ausgeführt. Diese Säuglinge haben nach 24 Stunden 14, 10 und 8% der zugeführten Purine in Form von Harnsäure mit dem Urin ausgeschieden. Die Säuglinge reagierten auf die Purinbelastung mit einer beträchtlichen Steigerung der Harnsäureausscheidung. Nachdem wir uns bei der Untersuchung der gesunden Säuglinge von der Richtigkeit der diesbezüglichen Literaturangaben überzeugt hatten, untersuchten wir die Harnsäureausscheidung nach Belastung bei 8 atrophischen Säuglingen. Auch in diesen Fällen konnten wir uns von der im Grunde niedrigen Harnsäureausscheidung in den ersten 24-stündigen Harnportionen überzeugen. Nach der Belastung entsprach der Anstieg der Harnsäureausscheidung nur in einem einzigen Falle annähernd 4% des eingeführten Purins, in drei Fällen erreichte der Anstieg noch geringere Grade und in weiteren vier Fällen nahm die Menge der Harnsäure in dem Urin der von vorneherein nur geringe Harnsäuremengen ausscheidenden atrophischen Säuglinge noch weiter ab. Die atrophischen Säuglinge haben also das eingeführte Purin retiniert. Diese Versuchsserie beweist also eindeutig, dass der atrophische Säugling an Purinmangel leidet.

Untersuchung der Allantoinausscheidung

Während unserer Versuche schienen einige Beobachtungen darauf hinzuweisen, dass in mit hoher Harnsäureausscheidung einhergehenden Zuständen die Harnsäure abgebaut wird. Ferner tauchte auch der Gedanke auf, dass der

Purinmangel des atrophischen Organismus eventuell durch einen Abbau der Harnsäure verursacht wird. Zur Entscheidung dieser Frage haben wir in verschiedenen Gruppen den Allantoingehalt des Harns bestimmt. Die Ergebnisse der umständlichen Untersuchungen, die wir in Verbindung mit der Allantoinausscheidung ausgeführt haben, lassen sich kurz darin zusammenfassen, dass die Allantoinausscheidung bei toxischen und atrophischen Säuglingen von der der gesunden Gruppe nicht abweicht. Die Allantoinausscheidung der Säuglinge war durchwegs sehr gering und hatte im allgemeinen 25 mg/Liter nicht überschritten.

Besprechung der Ergebnisse

Das Problem der Toxikose und der Atrophie ist eines jener praktischen Probleme der Säuglingsheilkunde, die zu einer äusserst intensiven Forschungsarbeit Anregung gaben. Obwohl ein Vergleich unserer Ergebnisse mit den bisher zur Verfügung stehenden Ergebnissen sehr lehrreich gewesen wäre, sind wir nicht in der Lage die Literatur dieser beiden mächtigen Kapitel auch nur in ihren hauptsächlichsten Beziehungen zu zitieren. Wir berühren deshalb an dieser Stelle nur jene Arbeiten, die in ganz unmittelbarer Beziehung zu unseren Ergebnissen stehen.

Friedmann und *Bornstein* [12] haben den Harnsäuregehalt des Duodenalsaftes bestimmt. Sie konnten feststellen, dass unter normalen Bedingungen dieser sog. enterotopische Weg keine wesentliche Rolle bei der Ausscheidung der Harnsäure spielt. Bei renaler Hyperurikämie kann diese Ausscheidungsweise der Harnsäure beträchtliche Grade erreichen. Im Falle einer Toxikose, bei welcher die enterotopische Ausscheidung zweifellos vorhanden ist, ist der Purinverlust, wie es die Angaben über die Harnsäureausscheidung mit dem Urin zeigen, sicherlich noch grösser.

Kerpel-Fronius und *Frank* [13] haben in ihrer ausführlichen Studie angegeben, in welchem Masse die Organe der atrophischen Säuglinge am Zurückbleiben des Körpergewichtes beteiligt sind. Bei der Gestaltung des Körperaufbaues der atrophischen Säuglinge muss mit einem vorausgegangenen Purinverlust gerechnet werden.

Gegesi Kiss [14] hat unlängst darauf hingewiesen, dass «bei der Gestaltung der klinischen Formen, besonders der schwereren Formen der Dystrophien, die Infektion eine entscheidende Rolle spielt». Demnach sind also die verschiedenen Folgeerscheinungen der Infektion, das Vollbild des Symptomenkomplexes der Toxikose, oder die protrahierten, sich in ihrer Wirkung summierenden, als subtoxisch zu bezeichnenden Zustände als Grundbedingungen der Entstehung der Atrophie zu betrachten. Solche vorausgehende Ereignisse sind also zur Erklärung des Prozesses geeignet, welcher zum Mangel der zum Körperaufbau notwendigen Purine im Organismus der dystrophischen Säuglinge geführt hatte.

Zusammenfassung

1. Die bei Toxikose nachweisbare hochgradige Harnsäureausscheidung weist darauf hin, dass der Organismus des kranken Säuglings die wertvollen Bausteine der Körpersubstanz, die Purine abbaut und im Wege der Ausscheidung verliert.

2. Bei Toxikose besteht kein Parallelismus zwischen den hohen Harnsäure- und Reststickstoffwerten des Blutserums. Der Anstieg der beiden Werte erfolgt auf Grund verschiedener Mechanismen.

3. Im Verlaufe der Behandlung der Toxikose mit venösen Tropfinfusionen nimmt der Abbau der Purine ab.

4. Die Harnsäureausscheidung der atrophischen Säuglinge zeigt niedrige Werte.

5. Nach Belastung mit Nukleinsäure nimmt der Harnsäuregehalt des Harns bei Atrophie, im Gegensatz zu den gesunden Säuglingen nicht zu, als Zeichen, dass der atrophische Säugling die purinhaltigen Substanzen zum Ersatz des Purindefizits retiniert.

SCHRIFTTUM

1. *Landois—Rosemann:* Lehrbuch der Physiologie des Menschen. Urban & Schwarzenberg. 24. ed. 1943.
2. *Dubois—Ferrier, H.:* La maladie postoperatoire et le choc traumatique. F. Roth, Lausanne, 1945.
3. *Weintraud, P.:* Berl. Klin. Wchnschr. **32**, 405, 1895.
4. *Stendall, H.* und *Ellinghaus, J.:* Arch. Kinderh. **78**, 41, 1926.
5. *Ferencz, P.* und *Boda, D.:* Gyermekgyógyászat **1**, 36, 1950.
6. *Ferencz, P.* und *Boda, D.:* Ann. Paed. **175**, 459, 1950.
7. *Paget, M.* und *Berger, R.:* C. r. Soc. Biol. **127**, 342, 1938.
8. *Cleghorn, R. A.* und *Jendrassik, L.:* Biochem. Z. **274**, 189, 1934.
9. *Blauch, M. B.* und *Koch, F. C.:* J. Biol. Chem. **130**, 443, 1939.
10. *Cole, W.:* Practical Phys. Chem. Heffer 9 ed. S. 105.
11. *Kerpel-Fronius, Ö., Varga, F., Kovách, I.* und *Kun, K.:* Orv. Hetil. **91**, 513, 1950.
12. *Fridmann, I. B.* und *Borstein, R. M.:* Szovj. Orvostud. Besz. 2, 269, 1950.
13. *Kerpel-Fronius, Ö.* und *Frank, K.:* Orv. Hetil. 90, 132, 1949.
14. *Gegesi-Kiss, P.:* Gyermekgyógyászat, **1**, 33, 1950.

ПУРИНОВЫЙ ОБМЕН ВЕЩЕСТВ ПРИ ТОКСИКОЗЕ И АТРОФИИ В ГРУДНОМ ВОЗРАСТЕ

Д. БОДА

1. Повышенное выделение мочевой кислоты при токсикозе указывает на то, что у больного грудного ребенка в большой степени расщепляются ценные строительные вещества организма — пурины, причем они исчезают вследствие выделения из организма.

2. При токсикозе в сыворотке крови не существует параллели между высоким содержанием мочевой кислоты и остаточным азотом; повышение этих двух величин является результатом различных механизмов.

3. При лечении токсикозы внутривенным вливанием капельным способом расщепление пуринов уменьшается.

4. Выделение мочевой кислоты у атрофического ребенка весьма низкое.

5. После нагрузки нуклеиновой кислотой при атрофии — в противоположность здоровому грудному ребенку — содержание мочевой кислоты в мочи не повышается. Это указывает на то, что атрофический грудной ребенок в целях дополнения недостатка в пурине задерживает введенное вещество, содержащее пурины.

DER ZELLSTOFFWECHSEL BEI SÄUGLINGSTOXIKOSE UND ATROPHIE AUF GRUND DER UNTERSUCHUNG DER ROTEN BLUTKÖRPERCHEN

Von

D. BODA

INFEKTIONSSPITAL DER STADT BUDAPEST

(Eingegangen am 18. April 1955)

Auf dem Gebiete der Deutung und der Behandlung der Störungen des Wasser-Salz-Haushaltes der Säuglinge war die Erkennung der Tatsache, dass die Ionenzusammensetzung der Extrazellulärflüssigkeit von jener der Zellen wesentlich abweicht, von entscheidender Bedeutung.

In den bisher vorgenommenen Untersuchungen wurden in der überwiegenden Mehrzahl der Fälle die physiologischen und pathologischen Verhältnisse des extrazellulären Raumes untersucht. Dies war zum Teil dadurch bedingt, dass die Erforschung der Pathophysiologie des extrazellulären Systems zu äusserst bedeutungsvollen praktischen Ergebnissen geführt hatte. Andererseits stellte die Untersuchung der pathologischen Verhältnisse der extrazellulären Flüssigkeit, die mit dem Blutserum ein funktionelle Einheit bildet, auch in methodologischer Beziehung eine einfachere Aufgabe dar.

Es liess sich zwar annehmen, dass die genaue Kenntnis des Wasserhaushaltes der Zelle von nicht geringerer Bedeutung wäre, die Erforschung dieser Frage wurde jedoch dadurch erschwert, dass das Studium des Zellsystems auf sozusagen unüberwindliche Hindernisse stösst. Solche Hindernisse sind : 1. Die Funktionen der Zellsysteme sind nicht einheitlich. Die Zellen der verschiedenen Gewebe, des Muskels, der Leber, des Herzmuskels usw. werden von den Störungen des Wasserhaushaltes der Zellen, wie eindeutig nachgewiesen werden konnte, in verschiedener Weise betroffen. 2. Eine weitere Schwierigkeit bedeutet jener Umstand, dass die Zusammensetzung der Zelle in Lebenden nicht bestimmt werden kann. Die Bilanzversuche erfordern eine grosse Gewandtheit und ausgedehnte Messungen. Die Messungen müssen tagelang fortgesetzt werden, wodurch die Behandlung der Kranken nachteilig beeinflusst wird, bzw. die eingeleitete Behandlung einen Einfluss auf die Untersuchungsergebnisse ausübt. Ausserdem können aus den derart gewonnenen Werten nur gewisse Schlüsse gezogen werden. Zur unmittelbaren Untersuchung sind nur die post mortem entnommenen Gewebe geeignet. Ausser den offensichtlichen Fehlerquellen muss auch damit gerechnet werden, dass ein beträchtlicher Teil des Materials der entnommenen Organe von den im Interstitium und innerhalb der Gefässbahnen liegenden extrazellulären Elementen gebildet wird.

Trotz dieser Schwierigkeiten befassen sich zahlreiche Arbeiten mit dem intrazellulären Wasserhaushalt und dessen Störungen. Diese Arbeiten zeigen, dass bei pathologischen Verhältnissen, u. a. bei Dehydratation ein hochgradiger Kaliumverlust eintritt. *Tobler* [1] konnte in der Muskulatur von an Dehydratation verstorbenen Säuglingen eine niedrige Kaliumkonzentration nachweisen. Im Anschluss an seine zu ähnlichen Ergebnissen führenden Bilanzversuche konnte *Jundell* [2] vor längerer Zeit nachweisen, dass in den Fällen von Dehydratation die Kaliumausscheidung höher ist, als dies aus den Angaben der auf einen Eiweissabbau hinweisenden Stickstoffausscheidung folgen würde. *Darrow* [3, 4, 5] hat auf Grund dieser Befunde und auf Grund eigener Untersuchungen bei der Behandlung der Dehydratationsprozesse der Säuglinge die zum Ersatz der Salz- und Flüssigkeitsmengen bisher gebräuchlichen Methoden mit der Anwendung einer kaliumhaltigen Flüssigkeit ergänzt.

Diese Untersuchungen zeigen eine sehr bedeutende Etappe unserer Kenntnisse auf dem Gebiete der Kaliumtherapie an und haben unsere Erfolge in der Behandlung der schweren Enteritiden des Säuglingsalters in allgemein anerkannter Weise verbessert [6]. Es tauchten jedoch neuere Fragen auf, die bisher noch nicht in entsprechender Weise beantwortet werden konnten :

1. Der Verlust der hauptsächlichen Basen des extrazellulären Raumes, des Natriums erfolgt bei Enteritis hauptsächlich im Wege der Durchfälle. Warum wird indes ein beträchtlicher Teil des in Verlust geratenden Kaliums mit dem Harn ausgeschieden?

2. Worauf beruht die Tatsache, dass die impermeabel erscheinende Zellmembran unter pathologischen Bedingungen ionendurchlässig wird?

3. Die Feststellung des Kaliummangels des Organismus kann nur auf groben Schätzungen beruhen. Die auf Grund falscher Beurteilungen eingeleitete Kaliumtherapie ist mit der Gefahr einer Überdosierung verbunden. Deshalb wurde zur tatsächlichen Feststellung des Kaliumdefizits die Kaliumkonzentration des Serums mehrfach [7, 8] untersucht. Es stellte sich heraus, dass in der Kaliumkonzentration des Serums der Kaliumverlust sich nicht umbedingt manifestiert. Ein schwerer Kaliummangel kann mit hohen Kaliumwerten einhergehen und umgekehrt. Nach der Einleitung einer parenteralen Flüssigkeitszufuhr folgt auf die anfänglich hohen Serumkaliumwerte eine Hypokalämie. Worauf beruht die Erscheinung, dass die Zellen eine Zeit lang Kalium in die Umgebung abgeben, sodann die Zelle das vorher abgebene Kalium wieder aufnimmt?

Das rote Blutkörperchen als Modell der Zelle

Wir haben das Studium der offenen Fragen des pathologischen Stoffwechsels der Zelle auf Grund der Untersuchung der roten Blutkörperchen versucht. Den gleichen Weg hatte bereits vor uns *Guest* [9] bei seinen Diabetesuntersuchungen gewählt.

In Verbindung mit der Säuglingstoxikose sind uns die Angaben von *Kauhtio* und *Hallman* [10] bekannt, die den Natrium- und Kaliumgehalt der roten Blutkörperchen bestimmt hatten. Es konnte regelmässig nachgewiesen werden, dass die K-Konzentration der roten Blutkörperchen beträchtlich abnimmt und parallel eine Zunahme der Natriumkonzentration beobachtet wird. Vor der eingehenden Besprechung unserer Ergebnisse möchten wir die charakteristischen Werte der roten Blutkörperchen anführen und jene Schlüsse erörtern die aus diesen Angaben hinsichtlich der in den Zellen herrschenden Verhältnisse im allgemeinen gezogen werden können.

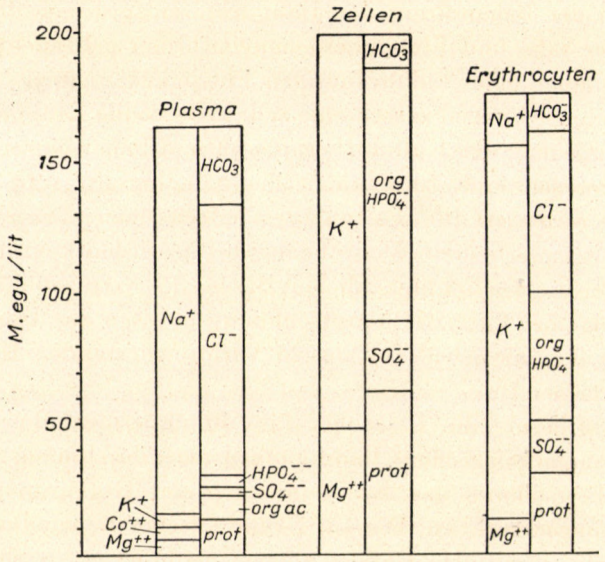


Abb. 1

Unsere Abb. 1 führt die Ionenverhältnisse des intrazellulären Wassers und des Wassers der roten Blutkörperchen nach *Gamble* [11] mit der in seinem Diagramm benützten Darstellungsweise an. Die Ionenkonzentration wurde in Milliäquivalenten angegeben. Wir sehen, dass die Säule der Zellflüssigkeit jene des Plasmas wesentlich überragt. Trotzdem ist der osmotische Druck innerhalb der roten Blutkörperchen jenem des Plasmas identisch. Nach der gegenwärtigen Auffassung wird die höhere Konzentration der Ionen dadurch bedingt, dass ein Teil der Ionen in osmotisch inaktiver Bindung vorhanden ist.

Die Werte der roten Blutkörperchen zeigen im Grunde genommen die charakteristischen Eigenschaften des Zellwassers. Die Base besteht auch hier zum grössten Teil aus Kalium. Unter den Anionen stehen Phosphat und Eiweisskörper den intrazellulären Verhältnissen nahe. Unter den Anionen finden wir innerhalb der roten Blutkörperchen im Gegensatz zu den meisten anderen

Zellen hohe Cl-Werte. In dieser Hinsicht stellt also das rote Blutkörperchen gewissermassen einen Übergang zum Plasma, bzw. zum Zellwasser dar. In Kenntnis der eigenartigen Funktionen der roten Blutkörperchen ist dies ohne weiteres verständlich. Es handelt sich hier um eine besonders differenzierte Zellgattung, die neben der sauerstofftransportierenden Tätigkeit unter physiologischen Bedingungen eine aktive Rolle bei der Aufrechterhaltung des Säure-Basengleichgewichtes des Plasmas spielt. Die roten Blutkörperchen besitzen keinen Kern, sie teilen und vermehren sich nicht. Sie verbrauchen Sauerstoff kaum, eventuell nur unter krankhaften Bedingungen. Demgegenüber besitzen sie eine für die Zellen kennzeichnende Glykolyse, verbrauchen Zucker, erzeugen Milchsäure, in ihrem Inneren laufen energiebildende und energieverbrauchende Prozesse ab. Zusammenfassend können wir also in den roten Blutkörperchen, besonders auf Grund der Glykolyse und der ionalen Verhältnisse einen Vertreter der Zellen, ein Modell der kompliziertere Funktionen ausübenden Zellen erblicken. Bei unseren Schlussfolgerungen dürfen jedoch auch die oft grundverschiedenen Eigenschaften nicht ausser acht gelassen werden. Zur unmittelbaren Untersuchung des Zellstoffwechsels von lebenden, in verschiedenen Stadien von einzelnen Erkrankungen stehenden Säuglingen bietet jedoch die Untersuchung der roten Blutkörperchen die einzige Möglichkeit.

Im Gegensatz zu den aus Leichen gewonnen beliebigen Organen bedeutet es einen grossen Vorteil, dass wir nach Zentrifugierung des in seiner Gerinnung gehemmten flüssigen Blutes eine Suspension erhalten, die extrazelluläre Elemente nur in Spuren enthält. Eine günstige Grundbedingung für unsere Studien über den pathologischen Zellstoffwechsel bedeutete auch jener Umstand, dass unter sämtlichen Zellarten gerade der Stoffwechsel der roten Blutkörperchen bisher am ausführlichsten untersucht wurde.

Bei unseren eigenen Untersuchungen sind wir von den grundlegenden Versuchen von *Straub* [12] und *Mányai* [13] ausgegangen. *Straub* konnte in vitro nach Beeinflussung der zur Resynthese der Adenosintriphosphorsäure (ATP) führenden Prozesse mit Hilfe von Fluoriden als Zellgiften einen weitgehenden Parallelismus zwischen dem ATP-Gehalt und der Kaliumabgabe der roten Blutkörperchen nachweisen. Seine Versuche haben bewiesen, dass der hohe intrazelluläre Kaliumwert nicht auf der Impermeabilität der Zellmembran beruht, sondern die Zelle den im Vergleich zur Umgebung hohen Kaliumspiegel mit Hilfe einer energieverbrauchenden aktiven Zelltätigkeit aufrecht erhält. Kommt es zu Störungen der Energieproduktion, der ATP-Resynthese in der Zelle, so kommt es infolgedessen auch zu Veränderungen der Ionenzusammensetzung der Zelle.

Die Frage war nun, ob ein Zusammenhang des Kaliumstoffwechsels und des Verhaltens der ATP bei den mit schweren Stoffwechselstörungen einhergehenden krankhaften Zuständen der Säuglinge, bei der Toxikose und der Atrophie nachweisbar wäre, oder nicht. Bei Toxikose suchten wir die Verän-

derungen des Energieumsatzes der Zelle auf dem Gebiete des Wasser-Salz-Haushaltes. Bei der Atrophie stehen auf Grund der bisherigen pathophysiologischen Forschungen die Schädigungen der Stoffwechselvorgänge im Vordergrund. Die Bestimmung der ATP könnte ausserdem nähere Angaben zur Deutung jener Störungen liefern, die wir in Laufe unserer früheren Untersuchungen [14, 15, 16] auf dem Gebiete des Purinstoffwechsels in Fällen von Toxikose und Atrophie nachweisen konnten.

Untersuchtes Krankenmaterial

Die zum Vergleich dienenden «normalen» Fälle enstammten aus dem Krankenmaterial unseres Spitales. Zur Untersuchung wurden Säuglinge ausgewählt, deren Erkrankung einen leichten Verlauf zeigte und den allgemeinen Zustand, den Ernährungszustand der Kranken nicht beeinflusst hatte. Wir haben die Ergebnisse von 7 komplikationsfreien Pertussisfällen und von 2 an abortiven Morbilli leidenden Kranken (Nr. 29 und 30) angegeben.

Die eine Krankengruppe enthält die Untersuchungsergebnisse, die an 8 im Zustande der Toxikose befindlichen Säuglingen gewonnen wurden. Diese Säuglinge waren ohne Ausnahme hochgradig dehydriert.

Im Hintergrunde der schweren Krankheitsbilder konnte in 4 Fällen (Nr. 15, 22, 23, 28) eine Dysenterie, in den Fällen 11, 14 und 21 eine Dyspesia-Coli Infektion nachgewiesen werden. Der Kranke Nr. 31 befand sich in einem schweren Toxikosezustand nach der Operation einer Darminvagination. In diese Gruppe wurde auch unser letzter, mit Nr. 32 bezeichneter Fall aufgenommen, welcher von diesen letzten Endes einheitlichen und den Symptomenkomplex der Toxikose zeigenden Fällen in mancher Beziehung abwich. Es handelte sich um einen an mit antibiotischen Mitteln unbeeinflussbaren Pertussispneumonie leidenden, mehrere Tage im Zustand der schweren Anoxie befindlichen 3 Jahre alten Knaben.

In einer anderen Serie haben wir ähnliche Messungen bei 11 atrophischen Säuglingen vorgenommen. Bei der Auswahl der Fälle waren die in unserer früheren Mitteilung (16) angegebenen Gesichtspunkte massgebend. Unsere Säuglinge standen in jenem Stadium der Atrophie, in welchem die zur Atrophie führende Grundkrankheit bereits geheilt war. Zur Zeit der Untersuchungen nahmen die Säuglinge bereits eine kalorienreiche Nahrung in grossen Mengen und mit gutem Appetit zu sich. Es hatte nur ein einziger Fall (Nr. 18) das Säuglingsalter überschritten, dessen Angaben uns wegen der nach langdauernder Krankheit (Pertussis-Pneumonie, Dysenterie) auftretenden schweren Atrophie interessierten. In den übrigen Fällen handelte es sich ohne Ausnahme um Säuglinge unter 5 Monaten.

Die Atrophie war in allen Fällen beträchtlich. Der Entwicklungsquotient stand in allen Fällen unter 0,70. Die Säuglinge zeigten die charakteristischen Symptome des klinischen Bildes der Atrophie. Zur Behandlung erhielten sie ausser den allgemeinen Pflegemassnahmen nach der Heilung des Grundleidens nur Bluttransfusionen. Es scheint, dass wir in einzelnen Fällen mehr Blut als notwendig transfundiert hatten und der in 5 Fällen 50 überschreitende Hämatokritwert gerade damit erklärt werden kann.

Methodik

Bei jedem Kranken wurden die folgenden Untersuchungen vorgenommen : Hämatokrit, Na und K im Blutplasma, Na und K in den roten Blutkörperchen, Reststickstoff im Blutplasma, Gesamteiweissmenge im Blutplasma, schliesslich der ATP-Index der roten Blutkörperchen.

Das von den Kranken entnommene Blut wurde mit einer geringen Menge Heparin aufgefangen. Nach der Abmessung der zur Bestimmung der ATP und des Hämatokritwertes notwendigen Blutmenge wurde das Blut energisch zentrifugiert und das überstehende Plasma vorsichtig abgesaugt. Zur Bestimmung der Zellenzusammensetzung wurde die abzentrifugierte Erythrozytenmasse benützt. Die zu den einzelnen Untersuchungen notwendigen Zellen wurden unmittelbar nach dem Abzentrifugieren durch vorsichtiges Absaugen des Sediments gewonnen. Die Zellen wurden mit einer fünffachen Menge destillierten Wassers hämolysiert und nach einigen Minuten mit Trichloressigsäure enteiweisst. Zur Bestimmung des Gesamteiweissgehaltes, des Reststickstoffes und des Na im Serum benützten wir die Methode von *Bâlint* und *Kapdebó* (17). Bei der Bestimmung des Zell-Na gingen wir mit einer mehrfachen Ausgangsmenge ebenso vor, wie bei der Bestimmung im Plasma.

Das K wurde nach dem Verfahren von *Kramer* und *Tisdall* (18) bestimmt. Der K-Wert der Zellen wurde mit der Untersuchung des 10-fach verdünnten Trichloressigsäure-Filtrates ermittelt.

Der ATP-Gehalt der untersuchten Blutproben wurde mit der neuen viskosimetrischen Methode von *Kramer*, *Pettkó* und *Straub* (19) bestimmt. In diesem Verfahren wird zur quantitativen Bestimmung der ATP die charakteristische Reaktion des Aktomyosins mit der ATP benützt. Ein Vorteil der Methode ist, dass die Bestimmung bereits mit 0,05 ml Blut ausgeführt werden kann. Sämtliche ATP-Bestimmungen wurden im Biochemischen Institute der Universität von Dr. S. Mányay ausgeführt. Bekanntlich kommt ATP im Blute nur in den Erythrozyten vor. Deshalb schien es richtiger in den Tabellen den ATP-Index, d. h. den Quotienten des in mg% ausgedrückten ATP-Gehaltes und des Hämatokritwertes, anzugeben.

Alle Ergebnisse stellen das Resultat von zwei Paralleluntersuchungen dar.

Untersuchungsergebnisse

Tabelle 1 enthält die Angaben unserer «Normalfälle». Der Hämatokritwert war manchmal niedriger, die K-Werte des Plasmas entsprachen den bekannten physiologischen Werten. Der K-Gehalt der Zellen war im Durchschnitt kaum, in einzelnen Fällen ausgesprochen höher, als bei Erwachsenen [20]. Es zeigte auch der ATP-Index in mehreren Fällen ein höheres Niveau, als die bei den Erwachsenen gefundenen Werte von 1,20—1,25. In unseren beiden rekonvaleszierenden Morbilli-Fällen war der ATP-Index von den übrigen Fällen abweichend niedrig.

Die Ergebnisse der bei den Toxikosekranken vorgenommenen Messungen sind in Tabelle 2 enthalten. Wir sehen, dass im Vergleich zu der normalen Gruppe in den Zellen trotz des niedrigen Plasmawertes in mehreren Fällen einer erhöhte

Tabelle 1

Nr.	Hämatokrit	Reststickstoff mg %	Gesamteiweiss im Plasma g %	Plasma-Na mg %	Na in den n. Blk. mg%	Plasma-K mg %	K in den n. Blk. mg%	ATP-Index
3	30	20	7,7	360	42	19,1	463,7	1,25
9	41	28	6,3	344	58	22,4	454,1	1,30
10	39	24	7,6	332	22	23,1	440,2	1,26
12	38	17	5,9	294	11	17,6	460,0	1,33
13	38	20	6,0	332	13	22,6	416,0	1,34
16	36	—	—	321	32	15,6	410,3	—
19	46	22	6,7	325	34	20,5	424,5	1,40
29	40	26	7,0	340	62	19,3	399,0	1,09
30	42	25	6,3	324	94	21,5	440,0	1,07
Durchschnittwert:	39	24	6,6	330	41	20,3	434,2	1,25

intrazelluläre Na-Konzentration nachgewiesen werden konnte. Der K-Gehalt des Plasmas war in zwei Fällen höher, in einem Falle niedrig. Es ist jedoch auffallend, dass der K-Gehalt der roten Blutkörperchen konsequent niedrig war. Der

Tabelle 2

Nr.	Hämatokrit	Reststick-stoff mg%	Gesamt-eiweiss im Plasma g%	Plasma-Na mg%	Na in den r. Bk. mg%	Plasma-K mg%	K in den r. Bk. mg%	ATP-Index
11	39	22	5,3	288	23	25,2	290,3	1,06
14	45	54	6,3	264	23	18,2	386,2	1,02
15	39	51	6,5	301	32	13,3	369,2	1,01
21	36	40	6,2	308	43	19,3	344,8	0,82
22	61	41	6,2	320	35	14,0	406,0	0,86
23	32	81	5,9	296	63	37,7	258,3	1,06
28	44	19	7,7	354	71	—	400,0	1,00
31	45	28	5,4	368	116	17,1	377,7	1,04
32	56	23	6,0	292	88	16,5	318,2	1,05
Durch-schnitt-wert:	44	40	6,1	310	55	20,1	350,1	0,99

durchschnittliche Wert war beiläufig um 20% niedriger, als in der Normalgruppe und in 2 Fällen haben wir eine sehr niedrige Kaliumkonzentration unter 300 mg% gemessen. Diese Abweichungen entsprechen den erwähnten Angaben von *Kauhtio* und *Hallman* [10]. Zugleich war in jedem Falle auch der ATP-Spiegel niedrig. In der Toxikosegruppe erreichte kein einziger Fall den niedrigsten ATP-Wert der normalen Gruppe. In zwei Fällen war der ATP-Gehalt beträchtlich vermindert.

Aus der die Gruppe der atrophischen Säuglinge darstellenden Tabelle 3 können wir feststellen, dass der ATP-Index auch hier ausgesprochen herabgesetzt ist. Obwohl in zwei Fällen der ATP-Index sich dem Durchschnitt der Normalgruppe näherte, waren die übrigen Werte wesentlich niedriger. Der Na- und K-Gehalt des Plasmas zeigte gar keine, der Na-Wert der Zellen nur eine unwesentliche Abweichung. Eine Abnahme der Ka-Konzentration in den Zellen konnte auch in dieser Gruppe regelmässig nachgewiesen werden.

In Kenntnis der Na- und K-Konzentration im Plasma und innerhalb der Zellen können wir aus den Angaben der in Betracht kommenden und charakteristischen Ionen die Basen-Seite der *Gamble*schen Ionensäule mit annähernder Genauigkeit darstellen. Die Ca- und Mg-Werte des Plasmas, ferner den Mg-Wert der Zellen haben wir zwar nicht bestimmt, die in Frage kommenden Abweichun-

Tabelle 3

Nr.	Hämatokrit	Reststick-stoff mg%	Gesamt-eiweiss im Plasma g %	Plasma-Na mg %	Na in den r. Bk. mg%	Plasma-K mg %	K in den r. Bk. mg %	ATP-Index
5	40	22	5,2	332	54	18,7	397,6	1,08
6	44	21	3,9	352	58	16,3	318,0	0,81
7	34	30	5,0	352	54	15,6	378,8	1,00
8	44	27	5,3	360	71	21,8	377,7	1,24
17	52	24	6,1	318	34	21,7	363,5	—
18	50	25	6,3	312	33	20,4	408,9	0,98
20	53	24	—	331	36	23,4	326,6	1,24
24	42	60	6,0	320	52	17,0	387,6	0,84
25	65	37	7,3	344	47	23,8	356,4	0,95
26	44	40	6,0	356	42	14,1	370,6	1,12
27	55	37	6,8	360	48	16,0	311,0	1,04
Durch-schnitt-wert:	45	31	5,2	335	48	19,0	370,2	1,03

gen dieser Werte können jedoch die Höhe der Säulen kaum beeinflussen. Wir haben deshalb in der Abbildung die physiologischen Werte angegeben. Beträchtlicher dürfte hingegen jene Fehlerquelle sein, die sich daraus ergibt, dass wir bei der Ausrechnung der in auf Wasser bezogenen Milliäquivalenten ausgedrückten Ionenkonzentration die physiologischen Werte des Wassergehaltes des Plasmas und der roten Blutkörperchen (93%, bezw. 70%) als Basis der Berechnung genommen haben. Die einzelnen Werte der Tabelle, in erster Linie die Abweichungen des Gesamteiweissgehaltes weisen darauf hin, dass wir auf diesem Gebiete mit pathologischen Werten rechnen müssen. Abb. 2 sollte eher zur Demonstrierung der Angaben der Tabellen dienen, so dass die Schlussfolgerungen is erster Linie aus den in den Tabellen angeführten unmittelbaren Messungen gezogen werden können.

Bei der Konstruktion der Abb. 2 haben wir die Durchschnittswerte der Tabellen 1—3 benützt. In der Abbildung wird eine jede Untersuchungsgruppe durch drei Säulen charakterisiert. Die erste Säule demonstriert die Basen-Seite des Ionendiagrammes des Plasmas, die zweite jene der roten Blutkörperchen. Die Ionen wurden in pro Liter berechneten Milliäquivalenten angegeben. Das Na wurde mit schräger Schraffierung, das K mit senkrechter, die nicht bestimmten Ionen mit horizontaler Schraffierung bezeichnet. Zum Vergleich wurde in jeder Gruppe als dritte, schwarze Säule auch die ATP-Konzentration der roten Blutkörperchen angegeben, die nach dem auf Grund des Hämatokritwertes erhal-

tenen ATP-Index berechnet wurde. Vergleichen wir unsere Abbildung mit der aus dem Buche von *Gamble* entnommenen Abb. 1, so sehen wir, dass der Durchschnittswert unserer Normalfälle mit jener nahezu identisch ist. Die Säule der basischen Ionen der roten Blutkörperchen ist höher als jene des Plasmas.

Die die Durchschnittswerte der Toxikosefälle darstellenden Kolonnen zeigen folgendes : Infolge des verminderten Na-Gehaltes des Plasmas ist die die Basen des Plasmas darstellende Säule etwas niedriger. Diese Erscheinung ist seit den Untersuchungen von *Csapó* und *Kerpel-Fronius* [21] bereits seit längerer Zeit bekannt. Ebenso bekannt ist auch jene Tatsache, dass hinter der verminderten

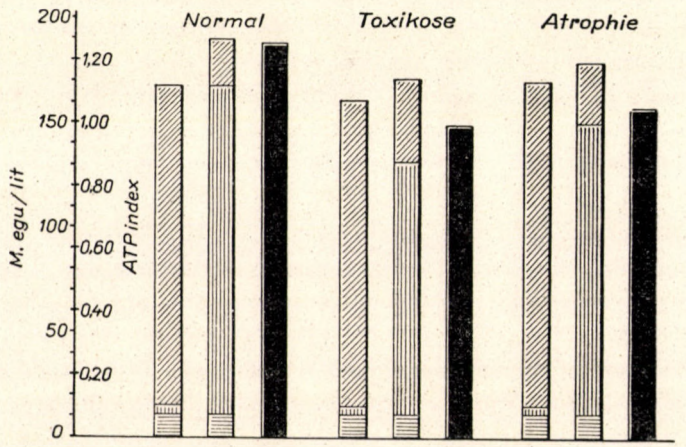


Abb. 2

Na-Konzentration die absolute Menge des Na im eingeengten Extrazellularraum noch kleiner ist. Die Basen-Säule der roten Blutkörperchen zeigt, dass eine derartige Untersuchung der Vertreter des intrazellulären Systems einen Beweis dafür liefert, dass ein beträchtlicher K-Verlust innerhalb der Zellen erfolgt ist [4]. Dementsprechend ist im Ionendiagramm die Säule in der Toxikosegruppe wesentlich niedriger, als in der Normalgruppe. Zwischen den Säulen des Plasmas und der Zelle besteht kaum ein Unterschied. Der Organismus kann den innerhalb der roten Blutkörperchen entstandenen Ionenverlust nur bis zu einem gewissen Grade mit dem Schrumpfen der Zellen vermindern. Im Leben der Zellen ist selbst unter pathologischen Verhältnissen keine Volumenveränderung solchen Grades und Charakters bekannt, wie sie der in dieser Beziehung eine kompensatorische Wirkung ausübende extrazelluläre Raum aufweist. Auf Grund unserer Angaben kann angenommen werden, dass infolge des intrazellulären Ionenverlustes die Ionenäquivalenz einen maximalen Grad erreicht und infolgedessen der Grössenunterschied zwischen der die Ionen des Plasmas und der roten Blutkörperchen anzeigenden Säule endgültig verschwindet.

Wir müssen jene Angabe unserer Tabelle hervorheben, nach welcher mit den bei der Toxikose beschriebenen Veränderungen gleichzeitig auch der K-Gehalt der roten Blutkörperchen abnimmt. Wir glauben, dass die Verminderung des ATP-Gehaltes, bzw. jene Störungen der Zellprozesse, die zur Abnahme des ATP-Spiegels führen, für die in der Ionenzusammensetzung der roten Blutkörperchen eintretenden Veränderungen verantwortlich sind. Nach unserer Annahme ist bei Toxikose der pathologische Stoffwechsel der Zelle, welcher in der Abnahme des ATP-Gehaltes zum Ausdruck kommt, die primäre Ursache des K-Mangels. Infolge der Abnahme der ATP geben die Zellen einen Teil ihres K-Gehaltes in den umgebenden Extrazellulärraum ab, aus welchem die Niere die überschwelligen Werte ausscheidet. Tatsächlich erfolgt der K-Verlust dementsprechend zum grössten Teil durch die Nieren.

Wir sehen, dass bei Atrophie — wahrscheinlich auf Grund eines anderen Mechanismus — sich eine ähnliche Störung der energieproduzierenden Vorgänge der Zelle zeigt. Ebenso wie in der Toxikosegruppe ergaben die roten Blutkörperchen der atrophischen Säuglinge einen niedrigen ATP-Wert. Demzufolge fanden wir in der Zusammensetzung der roten Blutkörperchen der atrophischen Säuglinge ähnliche Veränderungen wie bei Toxikose, ohne dass indes eine Veränderung auf dem Gebiete der Ionenzusammensetzung des Plasmas aufgetreten wäre. Die Höhe der Ionensäule des Plasmas und der roten Blutkörperchen ist auch hier nahezu identisch, der K-Gehalt der roten Blutkörperchen niedrig, der intrazelluläre N-Wert unverändert. Auch dies stellt einen Beweis dar, dass die primäre Stoffwechselstörung eine Folgeerscheinung der ionalen Veränderungen in den Zellen ist.

Hinsichtlich der Atrophie stehen uns keine so eingehenden Wasser-Salz-Haushaltuntersuchungen zur Verfügung wie bei Toxikose. *Czerny* und *Keller* [22] konnten im Kadaver von infolge Mehlnährschaden atrophisch gewordenen Säuglingen eine Demineralisation nachweisen. Unser Untersuchungsmaterial gehörte nicht in diese Gruppe der Atrophiker. Bei Atrophie kann von solchen Symptomen der passiven Salzentziehung, Exsudation und Dehydratation, wie sie bei Toxikosen beobachtet werden, nicht die Rede sein. Wäre der niedrige K-Wert der roten Blutkörperchen eine Folgeerscheinung eines Kaliummangels ähnlichen Charakters, wie der von *Darrow* bei Dehydratation beschriebene Kaliummangel, so könnte er im Falle der Atrophie leicht ausgeglichen werden, da die Kranken den eventuellen K-Mangel aus der Nahrung in kurzer Zeit ersetzen könnten.

Kerpel-Fronius und *Kovách* [23] haben die Proportionen der extrazellulären Flüssigkeit in dem veränderten Körperaufbau untersucht. Sie konnten nachweisen, dass trotz der höheren Werte der auf das Körpergewicht berechneten extrazellulären Flüssigkeit, der extrazelluläre Raum der Atrophiekranken auf die Körperlänge bezogen eigentlich unverändert ist. Die Atrophie betrifft in grossen Massen die Organe, in erster Linie das Fett und die Muskel (*Kerpel-*

Fronius und *Frank* [24]. Dementsprechend verändert sich im Organismus der atrophischen Säuglinge die Verteilung der Wasserräume. Das intrazelluläre Wasser ist auf 45% der in den ideal entwickelten Altersgenossen nachweisbaren Menge zurückgegangen. Unsere Untersuchungen zeigen ausserdem, dass die erhaltene intrazelluläre Flüssigkeit — zumindest im Spiegel unserer Erythrozytenuntersuchungen — ausserdem auch minderwertig, an Kalium ärmer ist.

Besprechung der Ergebnisse

Es wurde ein Organ des menschlichen Organismus, das Blut und dessen Zellen unter pathologischen Verhältnissen untersucht. Aus den Ergebnissen können Schlüsse auf den Gesamtorganismus nur mit grösster Vorsicht gezogen werden. *Kovách* und Mitarbeiter [25, 26] haben den ATP-Spiegel unter den Bedingungen des experimentellen traumatischen Shocks in mehreren Organen untersucht. Diese Angabe ist deshalb besonders beachtenswert, als *Kerpel-Fronius* und Mitarbeiter einen weitgehenden Parallelismus zwischen traumatischem Shock und den Kreislaufsbedingungen der Dehydratationstoxikose gefunden haben. Im traumatischen Shock geht nach *Kovách* und Mitarbeitern der ATP-Gehalt der Organe, mit Ausnahme der Lunge, auf die Hälfte zurück; gleichzeitig konnte im Blut eine Abnahme der ATP kaum nachgewiesen werden. Diese Angabe spricht — wenn die Analogie tatsächlich besteht — dafür, dass auch bei Toxikose der ATP-Spiegel in den übrigen Organen ein anderes Verhalten zeigt und es kann angenommen werden, dass die Abnahme der ATP an anderen Stellen stärker ist, als im Blute. Nach *Kovách* und Mitarbeiter sollte im traumatischen Shock ebenso wie bei Toxikose, im Mittelpunkt der viel umstrittenen Frage der Pathogenese der toxischen und zirkulatorischen Erscheinungen die Störung des Stoffwechsels der Gewebe stehen. Auf Grund unserer auf dem Gebiete der Toxikose vorgenommenen Untersuchungen möchten wir die grosse Bedeutung dieser Auffassung in der Beurteilung der bei der Toxikose erkannten Störung des Wasser-Salz-Haushaltes hervorheben. Die Störungen des Wasser-Salz-Haushaltes des extrazellulären Systems beruhen in der Tat auf zahlreichen Faktoren, die als Folgeerscheinungen passiver physikalisch-chemischer Prozesse, wie Osmose, Diffusion usw., aufgefasst werden können. Die neueren Untersuchungen haben uns jedoch gezeigt, dass diese Grundregeln nicht unmittelbar auf die Zellen übertragen werden können. Es scheinen jene Versuchsserien [27] gut begründet zu sein, nach welchen der intrazelluläre Raum im Vergleich zum extrazellulären Raum hypertonisch sein soll. Die Zellen erhalten dieses hypertonische Milieu dadurch, dass die mit *aktiver Zelltätigkeit* beständig Wasser in den extrazellulären Raum ausscheiden. Es ist dies ein energieverbrauchender Prozess, welcher nach den bisherigen Angaben gerade von der ATP aufrecht erhalten wird. Das geschilderte dynamische Gleichgewicht des extra- und intrazellulären

Raumes ist ein Ergebnis des Stoffwechsels der Zellen. Die ATP-Synthese hängt jedoch eng mit dem Zellstoffwechsel zusammen. Mit den von uns nachgewiesenen Veränderungen des ATP-Niveaus hängt aber die bekannte Störung des Kalium- und Wasser-Salz-Haushaltes bei Toxikose sicherlich zusammen, selbst wenn sie nicht eine unmittelbare Folge der ATP-Veränderungen sein mag.

Infolge der Störung des Stoffwechsels der Zellen kommt es zu jener Verteilung der untersuchten Ionen in den atrophischen Säuglingen, welche jener Verteilung ähnlich ist, die wir bei der so auffallend oft schwere Störungen des Wasser-Salz-Haushaltes aufweisenden Toxikose feststellen konnten. In gleicher Weise kann auch der im diabetischen Koma auftretende Kaliummangel beurteilt werden [*Guest* 9].

Wir haben neue Gesichtspunkte gewonnen, als wir unsere Ergebnisse mit unseren früheren auf diesen Gebiete vorgenommenen Untersuchungen verglichen haben. Beim Studium der Säuglingstoxikose stiessen wir mit *P. Ferencz* [13, 14] auf die Tatsache, dass in dem Liquor dieser Säuglinge energisch reduzierende Substanzen erscheinen. Die weitere mikrochemische Analyse zeigte, dass die Reduktion zum grössten Teil durch eine extreme Vermehrung der Harnsäure verursacht wird. Diese Erscheinung schien zum Wesen des Krankheitsbildes der als Resultante von so verschiedenen Noxen entstehenden Toxikose zu gehören. Dies gab den Anlass zur Untersuchung des Purinstoffwechsels der beiden charakteristischen Symptomenkomplexe des Säuglingsalters, der Toxikose und der Atrophie [15]. Wir konnten feststellen, dass der Säugling im Zustande der Toxikose grosse Harnsäuremengen ausscheidet. Dies schien darauf hinzuweisen, dass die wertvollen Bausteine der Körpersubstanz, die Purine in hohem Grade abgebaut und ausgeschieden werden. Die Harnsäureausscheidung war bei den atrophischen Säuglingen sehr niedrig. Sie ist auch nach Nukleinsäurebelastung nicht angestiegen, als Zeichen, dass der atrophische Säugling die zugeführten purinhaltigen Substanzen zur Ergänzung des Purindefizits retiniert. Der Zusammensetzung nach ist ATP ein Purin-Nukleotid. Wenn wir die Angaben sämtlicher Organe summieren, ist die absolute ATP-Menge im Organismus verhältnismässig beträchtlich. Unserer Ansicht nach wäre es möglich, dass der in Fällen von Toxikose nachgewiesene hochgradige Purinabbau und auch die hochgradige Harnsäureausscheidung mit der ATP-Erniedrigung zusammenhängt und die Nukleoproteine nur in geringerem Masse berücksichtigt werden müssen. (Bei der Ausführung dieser Untersuchungen hat uns Dr. *S. Mányay* aus dem Biochemischen Institut der Budapester Medizinischen Universität mit den ATP-Bestimmungen und seinen wertvollen Ratschlägen grosse Dienste geleistet.)

Zusammenfassung

1. Bei an Toxikose und Atrophie leidenden Kranken wurde der Na-, K-, Reststickstoff- und Gesamteiweissgehalt des Plasmas und gleichzeitig der Na-, K- und Adenosintriphosphorsäuregehalt der roten Blutkörperchen bestimmt.

2. Bei Toxikose und Atrophie war der ATP-Gehalt der roten Blutkörperchen annähernd gleich niedrig. Der K-Gehalt der roten Blutkörperchen war erniedrigt. Unter pathologischen Umständen verminderte sich der Unterschied zwischen der Ionenkonzentration des Plasmas und der Zellen.

3. Im Hintergrund der bei Toxikose eintretenden Störungen des Wasser-Salzhaushaltes des intrazellulären Systems konnten Angaben gewonnen werden, die auf einen pathologischen Stoffwechsel der Zellen hinweisen.

4. Bei Atrophie ist die Veränderung der Ionenzusammensetzung der roten Blutkörperchen eine Folgeerscheinung der primären Störung des Zellstoffwechsels.

SCHRIFTTUM

1. *Tobler, L.:* Jahrb. Kinderh. **73**, 566, 1911.
2. *Jundell, I.:* Ztschr. Kinderh. **8**, 235, 1913.
3. *Darrow, D. C.:* J. Pediat. **28**, 515, 1946.
4. *Darrow, D. C., Schwartz, R., Janucci, J. F.* und *Coville, F.:* J. Clin. Invest. **27**, 198, 1948.
5. *Govan, C. D.* und *Darrow, D. C.:* J. Pediat. **28**, 541, 1946.
6. *Polaček, E.:* Parenteralflüssigkeitstherapie im Kindesalter. Karger, Basel, 1950.
7. *Polaček, E.* und *Homolka, J.:* Spolek lék. česk. 27. II. 1950.
8. *Darrow, D. C.:* New Engl. J. Med. **233**, 91, 1945.
9. *Guest, G. M.:* Am. J. Dis. Child. **64**, 401, 1942.
10. *Kauhtio, Z.* und *Hallman, N.:* Acta Paed. **39**, 329, 1950.
11. *Gamble, J. L.:* Extracellular Fluid. Harvard Univ. Press 1950.
12. *Straub, F. B.:* M. Tud. Akad. Orvostud. Közl. **3**, 31, 1952.
13. *Mányai, S.:* Kísérletes Orvostud. **1**, 3, 1949.
14. *Ferencz, P.* und *Boda, D.:* Gyermekgyógyászat **1**, 36, 1950.
15. *Ferencz, P.* und *Boda, D.:* Ann. Paed. **175**, 459, 1950.
16. *Boda, D.:* Gyermekgyógyászat. **2**, 302, 1951.
17. *Bálint, P.* und *Kapdebó, J.:* Orvosok L. **3**, 1907, 1947.
18. *Kramer, B.* und *Tisdall, F. F.:* J. Biol. Chem. **53**, 241, 1922.
19. *Kramer, M., Pettkó, E.* und *Straub, F. B.:* Kísérletes Orvostud. **1**, 114, 1949.
20. *Kramer, B.* und *Tisdall, F. F.:* J. Biol. Chem. **46**, 339, 1921.
21. *Csapó, J.* und *Kerpel-Fronius, E.:* Monatschr. Kinderh. **58**, 147, 1933.
22. *Czerny—Keller:* Des Kindes Ernährung, Leipzig. 1923, 27, 28. cit: *Kerpel-Fronius, E.* und *Varga, F.:* A csecsemőkori sorvadás. Egészségügyi kiad. 1953.
23. *Kerpel-Fronius, E.* und *Kovách, I.:* Orv. Hetil. **90**, 1, 1949.
24. *Kerpel-Fronius, E.* und *Frank, K.:* Orv. Hetil. **90**, 132, 1949.
25. *Kovách, A., Bagdy, D., Balázs, R., Menyhárt, J., Antoni, E., Irány, M.* und *Kovách, E.:* Kísérletes Orvostud. **4**, 216, 1952.
26. *Kovách, A., Balázs, R., Bagdy, D., Antoni, F., Gergely, J.* und *Kovách, E.:* Kísérletes Orvostudomány **4**, 216, 1953.
27. *Robinson, J. R.* und *McCance, R. A.:* Ann. Rev. Phys. **14**, 115, 1952.
28. *Kerpel-Fronius, Ö.* und *Varga, F.:* A csecsemőkori sorvadás. Egészségügyi Kiadó, Budapest, 1953.

КЛЕТОЧНЫЙ ОБМЕН ВЕЩЕСТВ ПРИ ТОКСИКОЗЕ И АТРОФИИ В ГРУДНОМ ВОЗРАСТЕ НА ОСНОВЕ ИССЛЕДОВАНИЙ ЭРИТРОЦИТОВ

Д. БОДА

1. Автором было проведено одновременное определение содержания Na, K, остаточного N, общего белка плазмы, как и содержание Na, K и аденозинтрифосфорной кислоты у больных токсикозом и атрофией.

2. При заболевании токсикозом и атрофией содержание аденозинтрифосфорной кислоты было приблизительно одинаково низким. Содержание K эритроцитов уменьшалось. При патологических условиях разница катионной концентрации клеток и плазмы уменьшается.

3. Автор приводит данные, относящиеся к патологическому клеточному обмену веществ, обуславливающему нарушение водно-соленого обмена внутриклеточной системы при токсикозе.

4. Изменение ионного состава эритроцитов при атрофии является следствием первичного нарушения клеточного обмена веществ.

THE BEHAVIOUR OF SALIVARY PHOSPHATASE IN CARIES-RESISTANT AND IN CARIES-ACTIVE SUBJECTS

By

K. TÓTH

CLINIC OF DENTAL AND ORAL DISEASES, UNIVERSITY MEDICAL SCHOOL, SZEGED

(Received, April 23, 1955)

Since the role of phosphatase in osteogenesis and in disturbances of ossification was elucidated [1, 13, 14, 15, 17, 18], the enzyme has become the subject of considerable interest for all those concerned with the problem of tooth decay [3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 12].

The question, raised but still undecided, is:

What role, if any, is played by phosphatase in the development of dental caries and in the catabolism or anabolism of inorganic and organic dental matter?

The enzyme is apparently involved in the build-up of inorganic dental matter. The mineralisation of teeth may closely resemble that of bones. In bone formation, phosphatase liberates inorganic phosphate from the phosphate-esters present in blood and tissue fluids and this inorganic phosphate then separates in the form of calcium phosphate [18]. It is highly improbable that phosphatase would have any influence on the breakdown of inorganic dental matter. The reversible nature of the enzymic effect does not mean that phosphatase would be capable of breaking down calcium phosphate, too, but rather that it is capable of synthesising phosphate ester from phosphoric acid and alcohol [1].

The role of the enzyme in the growth and breakdown of organic dental matter is still obscure. Like the bone, the organic dental matter may contain collagen, gelatine and osseous mucoid. Gelatine is composed of amino acids and one of the components of osseous mucoid is chondroitin sulphate [18]. When the organic dental matter is being repaired (built up) or broken down (caries), the change from one compound into another, in consequence of shifts in the phosphorus linkages presumably present in this complex protein, is catalysed not only by phosphatase. In muscle namely the change of phosphoric acid from one compound into another is catalysed by the group of phosphoferase enzymes [18]. Thus, it can be assumed that in the breakdown of organic dental matter, like in that of complex organic substances (such as e. g. glycogen), a number of different enzymes are involved. Phosphatase may be one of the enzymes participating in the process, but it is not likely that its role would be more than the catalysation of one link in the chain of reactions.

In the light of this evidence it is difficult to understand the theories put forward by *Eggers Lura* [6, 7, 8, 9] and by *Csernyei* [3, 4, 5]. These authors advocate an exaggeratedly static view when they claim on grounds of conditions prevailing at a single given moment that a preponderance of acid phosphatase in the saliva *(Eggers L.)*, or in the dental lymph *(Csernyei)* would be responsible for the development of caries.

The complicated enzymic processes, which the worker in the field of enzymology examines, are better approached by *Kröncke* and *Naujoks* [12] when they conclude from their studies on phosphatase that «. . . die Untersuchungen über die Phosphatasen des Speichels und über deren Beziehung zur Zahnkaries durchaus nicht so einfache und eindeutige Ergebnisse zeigen. . .»

The findings of *Roche* et al. [1] is characteristic of enzymic activities in general ; they were unable to detect phosphatase activity in a Mediterranean sardine during winter, when the life of the fish were at a standstill. When in soring growth began again, phosphatase activity could be detected.

Caries formation should be considered a dynamic process depending in its rate on various factors, known or unknown. Under the influence of the latter, tooth decay progresses rapidly or slowly — or remains quiescent for varying lengths of time.

The pattern of biochemical processes taking place in the mouth is continuously changing and if we want to obtain a proper view of the sequence of events, the single links in the chain of reactions should be studied one by one.

For this reason we have carried out serial and comparative tests, examining the level of phosphatase in the saliva of caries-resistant and caries-active individuals over prolonged periods of time.

Methods

The level of phosphatase in saliva was determined by a modified *Bodansky* method [13] and phosphatase activity is expressed in terms of *Bodansky units* (B. U.). One B. U. is the amount of P in mg per 100 ml split off from the substrate by phosphatase at 37° C, in 4 hours at p_H 6,4, or in 1 hour at p_H 8,4. We have chosen this method, because the p_H 6,4 buffer milieu is nearer to the natural hydrogen ion concentration of saliva, than the p_H 4,9 used in the more rapid *King—Armstrong* method.

Activity of caries formation was estimated by the *Snyder* test [16]. In addition, a careful dental examination was performed in each test subject.

The method used for calculating significance has been described earlier [20].

Materials

Most of the individuals in the caries-resistant group (CR) had been under observation for years, showed no new caries and, as determined in earlier examinations [19], were in general less inclined to tooth decay (gypsies). Five caries-resistant individuals in that group were not gypsies.

Individuals showing recent caries in a number of teeth and giving a positive *Snyder* test at the time of examination were the members of the caries active (CA) group. They had been selected from among patients living in town and seeking medical attention at our Clinic. Appear-

ance of new caries and positivity of subsequent Snyder tests decided whether the individual was or was not to be listed in that group.

In the group of arrested dental decay *(Arr)* belong individuals with several old fillings, but no new caries formation in recent months or during the observation period. Three individuals of the *CA* group were transferred to the *Arr* group during the observation period.

In each case, samples of saliva were taken after fasting and after a meal. The former was collected in the period from 8 to 9 hours A. M., the latter 1½ hours after lunch. The test subjects were not restricted in any way in their habits.

The samples of saliva were examined mostly without delay. When it was not possible to carry out tests immediately, the samples were stored in a refrigerator.

The experiments commenced in 1953 and were continued over a period of two years in order to facilitate examination of patients under various conditions (seasonal, alimentary differences) and thus to obtain more reliable results. The distribution of tests is shown in Table I.

Table 1

Distribution of tests

Groups	No of cases	MDF average		Number of Analyses				Total
		At Begining of Investigation	At End of Investigation	Morning saliva before Meal		Afternoon saliva after Meal		
				p_H 8,4	p_H 6,4	p_H 8,4	p_H 6,4	
CR Gipsy	21	0,57	0,57	44	54	43	54	195
CR not gipsy	5							
CR	26							
CA	25	17,1	18,4 20,0 26,6	27	36	27	27	127
Arr	5	8,5	—	6	6	5	5	22
Total	56	—	—	77	96	75	96	344

CR = caries-resistant. CA = caries-active. Arr = arrested

Results

A) Group averages (Table II)

The compiled results of the 2-year period of observation reveal that the 3 groups differ from each other.

At both p_H values and in both resting and activated saliva, phosphatase activity increased from the *CR* toward the *CA* group. It was the lowest in the *CR* group, somewhat higher in the *Arr*, and the highest in the *CA* group.

If we take the mean of all the results as the normal value, then the values for the *CR* and *Arr* groups are below normal and those for the *CA* group are above normal.

According to significance calculations, the fasting acid phosphatase activity for the *CR* and *CA* groups showed the following values,

Degree of freedom 88
t 3,206
P 0,001

For after-meal acid phosphatase activity,
Degree of freedom 89
t 2,405
P 0,02

Thus, *at* p_H 6,4 *there was a significant difference in phosphatase activity between resting and activated saliva.*

Table 2

Mean phosphatase activity of groups

(in Bodansky units)

Groups	Morning saliva before Meal				Afternoon saliva after Meal			
	PH							
	6,4	L	8,4	L	6,4	L	8,4	L
CR	7,51	0 26,5	0,82	0 6,0	6,8	0 22,0	1,6	0 11,5
±	0,2353				0,2473			
Arr	8,7	0,5 21,0	1,3	0 8,0	8,8	4,0 18,5	1,7	0 8,5
CA	11,98	1,5 30,0	1,3	0 7,5	10,06	0 30,0	1,85	0 13,0
±	1,294				1,174			
Total Mean	9,25	0 30,0	1,03	0 8,0	9,5	0 30,0	1,74	0 13,0

L = Limiting values

B) Variations of group and individual values

1. *Caries-resistant* group. As shown by the borderline cases in Table 2 in the *CR* group very high values were found in both the resting and the active slate at both p_H-s. These were comparable to the highest values in the *CA* group. With fasting saliva, the values exceeded the group average in 50 per cent of the

Table 3

Phosphatase activity at p_H 6,4 *in Bodansky units*

	Groups	No of Analyses	Bodansky Units						
			0	0,1—5,0	5,1—10,0	10,1—15,0	15,1—20,0	20,1—25,0	25,1—30,0
CR	Morning saliva before Meal	54	4	18	16	13	2	0	1
	Afternoon saliva after Meal	54	11	13	17	8	3	2	0
CA	Morning saliva before Meal	36	0	10	6	10	5	1	4
	Afternoon saliva after Meal	37	1	9	14	3	7	2	1

Table 4

Phosphatase activity at p_H 8,4 *in Bodansky units*

	Groups	No of Analyses	Bodansky Units											
			0	0,1—1,0	1,1—2,0	2,1—3,0	3,1—4,0	4,1—5,0	5,1—6,0	6,1—7,0	7,1—8,0	8,1—9,0	10,1-11,0	12,1-13,0
CR	Morning saliva before Meal	44	28	6	2	5	1	1	1	—	—	—	—	—
	Afternoon saliva after Meal	43	28	2	4	1	—	2	2	1	1	1	1	—
CA	Morning saliva before Meal	27	14	5	3	1	1	—	2	1	—	—	—	—
	Afternoon saliva after Meal	27	15	2	2	3	1	1	2	—	—	—	—	1

cases at p_H *6,4* and in 29 per cent at p_H *8,4*. With after-meal saliva these values were 46 per cent at p_H *6,4* and 23 per cent at p_H *8,4*. Table 3 shows the phosphatase activity in Bodansky units.

Fourteen patients of this group were under observation for prolonged periods of time, during which their saliva was repeatedly tested for phosphatase activity. Observation times varied from 1 month to $1^1/_2$ years, depending on the readiness of the patient to come to examinations. The control examinations disclosed the following.

a) At p_H 6,4, the salivary phosphatase activity, as determined in the same individual, showed considerable daily and seasonal variations. Not a single one of the test subjects showed a constant phosphatase activity, even if allowances were made for minor variations. The cases presented in Tables 5, 6 and 7 are illustrative of the variability of phosphatase activity values.

Table 5

Record No. 144

Date of testing	Fasting saliva	After-meal saliva
	p_H 6,4	
October 1, 1953	13,5	11,6
April 14, 1954	2,5	4,6
July 13, 1954	5,5	5,0
September 16, 1954	12,0	0,5
February 9, 1955	0,0	0,0

Table 6

Record No. 150

Date of testing	Fasting saliva	After-meal saliva
	p_H 6,4	
October 13, 1953	6,0	4,0
April 12, 1954	0,0	0,0
July 18, 1954	10,0	14,0
September 14, 1954	9,0	0,0
February 9, 1955	0,0	0,0

Table 7

Record No. 154

Date of testing	Fasting saliva	After-meal saliva
	p_H 6,4	
November 5, 1953	17,0	7,0
March 2, 1954	0,0	8,0
July 13, 1954	7,0	5,5
September 21, 1954	15,0	12,0
February 15, 1955	0,5	0,0

There were no detectable differences between the values yielded by gypsies and non-gypsies.

b) At p_H 8,4, salivary phosphatase activity was considerably lower than at p_H 6,4. In 63 per cent of the fasting, and in 65 per cent of the after-meal salivas no alkaline phosphatase activity could be demonstrated. In the rest of the cases the variations were comparable to those for acid milieu (Table 4).

2. In the caries-active group the values were considerably lower than the average, which, with the exception of fasting values, were comparable to the lowest values in the *CR* group.

Thus, there were subjects in the *CA* group in whom no phosphatase activity could be demonstrated at the time of testing. Values lower than the group average were obtained in 52 per cent of the fasting *salivas* at p_H *6,4* and in 70 per cent at p_H *8,4*. The corresponding values for after-meal samples were 64 per cent for p_H *6,4* and 62 per cent for p_H *8,4*.

Nine subjects of this group were under observation for prolonged periods of time, varying from 1 month to $1^1/_2$ years, depending on their reporting for examination. The results yielded by these individuals were,

a) At p_H 6,4 the values showed variations comparable to those for the *CR* group. Illustrative of this variability of values are Tables 8, 9, and 10.

Table 8

Record No. 143

Date of testing	Fasting saliva	After-meal saliva
	p_H 6,4	
September 29, 1953	17,3	30,0
April 1, 1954	25,5	19,0
April 27, 1954	15,5	9,5

Table 9

Record No. 158

Date of testing	Fasting saliva	After-meal saliva
	p_H 6,4	
December 10, 1953	2,0	0,5
April 1, 1954	21,0	15,5
April 27, 1954	7,0	5,5
September 30, 1954	4,0	4,0

Table 10

Record No. 165

Date of testing	Fasting saliva	After-meal saliva
	p_H 6,4	
January 6, 1954	12,0	3,0
April 5, 1954	1,5	7,5
May 13, 1954	*	6,0

* = not tested

There was only *one* among the test subjects in this group (Table 11) whose fasting saliva showed almost identical values of phosphatase activity at different

points of time, while in the after-meal saliva the phosphatase level decreased from a high initial value to one near the group average.

Table 11

Record No. 159

Date of testing	Fasting saliva	After-meal saliva
	p_H 6,4	
December 10, 1953	11,5	21,0
March 31, 1954.....	13,5	9,0
September 23, 1954	12,5	9,0

Three subjects (Table 12) from group *CA* were transferred to the *Arr* group in the course of the examinations. They developed no new caries during the observation period, in two the positivity of the *Snyder* test declined and in one it turned negative. In the course of the examinations the salivary phosphatase activity, as determined at p_H 6,4, showed the following patterns in these subjects. In one the initially low value remained low in successive tests ; in the second the low value obtained in the period of active tooth decay rose suddenly to a high level, then decreased again ; in the third subject only the fasting saliva was tested several times, in this phosphatase activity was increased.

Table 12

Record No.	Date of testing	Fasting saliva	After-meal saliva
		p_H 6,4	
162	December 28, 1953	2,0	7,5
	July 20, 1953	6,0	10,5
Arr.	January 11, 1953	0,5	4,0
155	November 10, 1953	5,0	6,0
Arr.	April 1, 1954	21,0	18,5
	May 4, 1954	4,5	6,0
160	December 15, 1953	18,5	9,0
	April 28, 1954	12,0	10,0
Arr.	February 10, 1955	14,5	—

b) As in the *CR* group, salivary phosphatase activity was considerably higher at p_H 6,4 than at p_H 8,4. We have failed to demonstrate phosphatase activity in 51 per cent of the *fasting*, and in 55 per cent of the *after-meal salivas*. The individual values, as determined in tests made at different points of time, were just as variable at p_H 8,4 as at p_H 6,4.

3. In the subjects observed for prolonged periods of time (14 *CR* + 9 *CA* + + 1 *Arr* = a total of 24 individuals) the following remarkable tendency in the pattern of phosphatase activity could be recorded.

a) When phosphatase activity was high in the fasting saliva, the after-meal saliva yielded also high values, and *vice-versa*, low values in the fasting saliva were associated with low values in the after-meal saliva.

b) The direction of changes in phosphatase activity was not identical in the fasting and after-meal samples. Fasting values may be lower than the previous values, while at the same time values may be higher in the sample taken after a meal ; the reverse of this may also occur.

4. In the *Arr* group, just as in groups *CR* and *CA*, the values were highly variable.

C) Seasonal variations

As shown in Fig 1 and 2, dynamic changes, or a variability of phosphatase aetivity are illustrated not only by individual variations in fasting and after-meal samples, but also by a comparison of the results obtained for each group in different seasons during the 2-year period of observation. In the *CR* group, at both p_H values and in both the fasting and after-meal salivas the values decreased in winter and spring and rose in the autumn. On the other hand, in the *CA* group the values rose in winter and spring and fell in autumn.

D) Influence of eating

In a few cases it has been observed that $1^1/_2$ hours after the ingestion of foods containing much phosphorus the level of phosphorus in saliva increased considerably, but this was not associated with changes in phosphatase activity.

Evaluation of the results

Our studies have confirmed the view that salivary acid phosphatase is much more active [2, 6, 7, 8, 9, 11, 12] than alkaline salivary phosphatase and that a statistically significant difference may occur between the mean values yielded by the *CR* and *CA* groups [6, 7, 8, 9, 12]. The present investigations, however, again indicate clearly that mathematical calculations cannot be applied indiscriminately to biological experiments and that significant differences between the mean values cannot be evaluated without a careful analysis of all the facts.

Some findings of earlier studies, such as,

a) pure parotis saliva or intensively centrifuged saliva shows hardly any phosphatase activity [2],

b) bacteria in the mouth of individuals with caries are capable of producing phosphatase [2, 10]

c) there is a difference in oral bacterial flora between *CA* and *CR* individuals, and, finally,

d) the significant difference in salivary phosphatase activity between *CA* and *CR* individuals, again confirmed in the present study,

may tempt one to draw the erroneous conclusion that phosphatase activity is directly involved in the development of caries [6, 7, 8, 9].

Under the experimental conditions employed at p_H 6,4 the salivary phosphatase activity of the *CA* group was higher than that of the *CR* group. This finding, however, does not apply to the individual members of these groups. In the *CA* group, too, there were numerous individuals displaying a low salivary phosphatase activity, and *vice-versa*, very high values were found in some members of the *CR* group. This fact in itself is already illustrative of the questionable role of salivary phosphatase in tooth decay.

The high variability of phosphatase activity was conspicuous in both groups. Values varied over a very wide range in samples of saliva from the same individual taken and tested at different points of time. One might suggest that in caries-resistant individuals an increase in phosphatase activity would point at a tendency to caries formation, and a decrease in a caries-active patient would indicate arrest of decay. This assumption, had, however, to be rejected on the basis of evidence derived from the 2-year period of observation and from a comparative analysis of the individual results obtained in each of the groups.

The findings merit attention, that in different seasons the values obtained in the *CA* group were mirror images of those yielded in the *CR* group. At the time when the values in the *CA* group were on the rise, those in the *CR* group were declining, and *vice-versa.*

The failure of foods rich in phosphorus in influencing the level of phosphatase activity in the saliva is remarkable.

All these data tend to show that *in the saliva the activity of phosphatase is subject to dynamic variations* and is presumably in equilibrium with other enzymic and biochemical processes.

For reasons mentioned in the introduction and on grounds of the results, *it is believed that salivury phosphatase is not directly involved in the breakdown of tooth matter.* It is more probable that this enzyme plays a role in the intermediary metabolism of the mouth.

The role of phosphatase in phosphorylation, in one of the most important biochemical processes involved in caries formation, is seen in the fact that although the enzyme is in equilibrium with other enzymes, it does not participate actively

in that process. The intensity of phosphorylation depends on the amount of the phosphate esters present, and the breakdown of these on the activity of phosphatases.

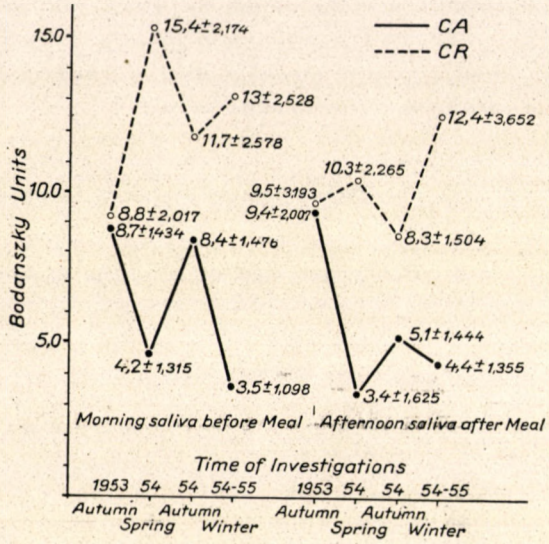


Fig. 1

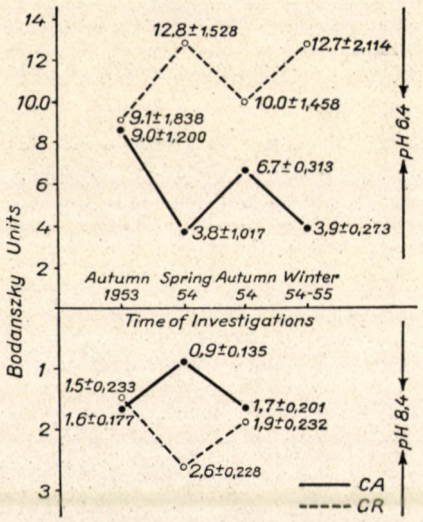


Fig. 2

Eventual alimentary influences and the condition of oral intermediary metabolism in caries-resistant and in caries-active individuals appear to be worth further elucidation. Phosphatase activity in the saliva may be one of the features characterizing this process.

The statistically significant differences in phosphatase activity at p_H 6,4 between caries-active and caries-resistant individuals indicate that under some as yet unidentified conditions, (apparently more frequent in the presence of active caries) phosphatase activity may be increased. The significance of the present investigations is seen in the fact that *we have succeeded in demonstrating a dynamic undulation in a biochemical process, the adaptation of which to different conditions manifests itself with variations in phosphatase activity.*

Acknowledgement

Author expresses his thanks to *Hoffmann—La Roche Co.* Basel, Switzerland, for making available the sodium-beta-glycerophosphate required in certain experiments of this work.

Summary

Since 1953, a total of 344 samples of saliva from caries-active and caries-resistant individuals have been tested for phosphatase activity, employing a modification of *Bodansky*'s method. As determined at p_H 8,4, the phosphatase values in the caries-resistant group did not differ significantly from those in the caries-active group. On the other hand, at p_H 6,4 the mean of phosphatase activity in both the fasting and after-meal samples of saliva in the caries-resistant group was significantly different from that in the caries-active group. This statistically significant difference does not apply indiscriminately to individual members of either group. The high daily and seasonal variations in individual salivary phosphatase activity was characteristic and it is suggested that phosphatase activity is subject to dynamic changes induced by changes in prevailing conditions and that this variability is the manifestation of a biochemical process taking place in the mouth. Phosphatase activity cannot play a direct role in the causation of caries. It is concluded that phosphatase is involved in the intermediary metabolism of the mouth.

REFERENCES

1. *Ammon, R.* and *Dirscherl W.:* Fermente, Hormone, Vitamine und die Beziehungen dieser Wirkstoffe zueinander. Arbeitsgemeinschaft Medizinischer Verlag. G. M. B. H. Georg Thieme Leipzig 1948. 2. Edition.
2. *Chauncey, H. H., Lionetti F., WinerR. A.* and *Lisanti V. F.:* J. Dent. Res. **33**, 321, 1954.
3. *Csernyei, J.:* Schweiz. Mschr. Zahnheilk. **59**, 91, 1949.
4. *Idem:* Dtsch. Zahn-Mund-Kieferhlk. **13**, 146, 1950.
5. *Idem:* Dtsch. Zahn-Mund-Kieferhlk. **14**, 40, 1951.
6. *Eggers Lura:* Schweiz. Mschr. Zahnheilk. **56**, 39, 1946.
7. *Idem:* Schweiz. Mschr. Zahnheilk. **56**, 691, 1946.
8. *Idem:* Schweiz. Mschr. Zahnheilk. **57**, 33, 1947.
9. *Idem:* J. Dent. Res. **26**, 203, 1947.
10. *Fitzgerald, R. J.:* J. Dent. Res. **31**, 189, 1952.
11. *Helman Zak, E.* and *D. F. Mitchel:* J. Dent. Res. **33**, 335, 1954.
12. *Kröncke, A.* and *R. Naujoks:* Dtsch. Zahn-Mund- Kieferhlk. **17**, 202, 1952.
13. *Langemann, H.:* Schweiz. Med. Wschr. **79**, 138, 1949.
14. *Robinson* and *Soames:* B. Biochem. J. **18**, 740, 1924 and **24**, 1922, 1930. cit. Ammon and Dirscherl.
15. *Shipley, Kramer* and *Howland:* Biochem. J. **20**, 379, 1926. cit. Ammon and Dirscherl.
16. *Snyder, M. L.:* J. Amer. Dent. Ass. **42**, 400, 1951.
17. *Sós, J.:* Kórélettan. Magyar Orvosi Könyvkiadó Társulat Budapest, 1949.
18. *Straub, F. B.:* Biokémia. 2. Ed. Magyar Orvosi Könyvkiadó Társulat, Budapest, 1949.
19. *Tóth, K.:* Fogorvosi Szemle **46**, 295, 1953.
20. *Tóth, K.:* Acta Medica Hung., **6**, 493, 1954.

АКТИВНОСТЬ ФОСФАТАЗЫ СЛЮНЫ У КАРИЕСРЕЗИСТЕНТНЫХ И КАРИЕСАКТИВНЫХ ОСОБЕЙ

К. ТОТ

Автором были проведены с 1953 года у кариесрезистентных и кариесактивных особей 344 определения фосфатазной активности слюны видоизмененным способом Бодански. В фосфатазной активности при p_H 8,4 не наблюдается значительной разницы у кариесрезистентных и кариесактивных групп. В среде величиной p_H 6,4 средние величины активности фосфатазы слюны у кариесрезистентных и кариесактивных групп появляют на тощий желудок и после еды сигнификантную разницу, которую однако нельзя прямо отнести к особям отдельных групп. Характерным являются значительные колебания у отдельных особей, появляющиеся в дневной активности фосфатазы и в сезональной активности фосфатазы. По мнению автора, активность фосфатазы, в зависимости от условий, подвергается динамическим изменениям, и эти изменения представляют собой происходящие во рту проявления биохимических процессов. Активность фосфатазы не может играть непосредственной роли в возникновении кариеса. Автор того мнения, что роль фосфатазы кроется в состоящем во рту промежуточном обмене веществ.

THE ROLE OF CORTISONE IN A PERMEABILITY RESPONSE OF SALICYLATE-INJURED ADRENALECTOMIZED RATS

By

E. KELEMEN

IST DEPARTMENT OF MEDICINE, SZEGED UNIVERSITY MEDICAL SCHOOL, SZEGED, HUNGARY

(Received, May 1, 1955)

As it is known, two contrasting opinions exist in the literature concerning the nature of the role of cortisone in the body's adaptation to injury, viz. (i), Cortisone is held to be the effective agent by a series of authors who, also suggest that injuries «condition» experimental animals for the effect of active corticoids (Selye 1950, 1954). (ii), Cortisone is thought to permit several mechanisms during injury without being the effective agent responsible for the alterations observed (Ingle 1951, Engel 1952).

In the present communication evidence seems to be given that at the experimental arrangement used, sufficiently high amounts of cortisone are necessary to the acute permeability action of salicylate in rats, but some other salicylate effect is indispensable.

Previous observations

We had described in 1950 that [1] high doses of salicylate remarkably inhibit the otherwise greatly increased permeability of the rat hind-paw induced by bull testicular extracts and [2] the inhibiting effect of salicylate is lost, if the adrenals, or their active constituents, are absent. The salicylate dose of 500—575 mg pro kg body weight, given subcutaneously, produces a strong inhibition of permeability as soon, as in the third hour. Although also high doses of cortisone are able to inhibit this acute edema in the intact rat as well, as in the adrenalectomized, this effect begins to appear only after 24 hours, or more.

It is important to note that the great majority of adrenalectomized animals perishes after the high dose of salicylate. The failure of permeability action in these animals was, therefore, demonstrated in rats pretreated with permeability-ineffective amounts of cortisone (see Table) given several days before. The circulatory collapse is regularly prevented in this manner, whilst the edema formation is normal, both before and after the large salicylate dose, i. e. the edema-inhibiting effect of salicylate is lost after adrenalectomy. Finally we must note that adrenalectomy alone had no demonstrable influence upon this permability response either acutely, or later.

Table

*Acute inhibition of a permeability response induced by testicular extracts containing hyaluronidase in normal and adrenalectomized young adult rats**

Experiment		Dosage	Number of trials	Grade of inhibition of edema formation 3 hours after the (last) injection			Remarks
				good	moderate	no	
1. Sodium salicylate	intact	500—575 mg per kg s. c.	10	8	2	—	
	adrenalectomized		5				These animals die within 3 hours.
			5	—	—	5	Animals pretreated days before with permeability-ineffective amounts of cortisone (see text).
2. Cortisone	intact	20 mg s. c.	3	—	—	3	24 hours, or more are necessary for the development of the permeability effect of cortisone in this test. Also 50 mg hydrocortisone remained ineffective 3—4 hours later (3 rats).
		15 mg i. p.	1	—	—	1	
	adrenalectomized	20 mg s. c.	4	—	—	4	
		100 mg s. c.	2	—	—	2	
3. Cortisone followed 3 hours later by adrenalectomy, this being followed 30—60 minutes later by the salicylate dosage given above		20 mg s. c.	12	8	4	—	A two-fold fluctuation of the permeability response was demonstrated in 9 out of these 12 cases (see text). (In 2 of these 9, the cortisone-inhibition only appeared after 72 hours, or more.) In 3 cases cortisone-inhibition embraced salicylate-inhibition. All animals of this group 3 alived.
		10 mg s. c.	4	1	2	1	
		5 mg s. c.	4	1	1	2	
4. Adrenalectomy followed by s. c. cortisone and of salicylate, as given above (see text)		20 mg s. c.	3	1	—	—	2 animals died within hours.
		10 mg s. c.	4	—	1	—	3 animals died before testing.
5. Desoxycorticosterone(in oil) followed 3 hours later by adrenalectomy, this being followed 30—60 minutes later by the salicylate-dosage, as given in 1.		15 mg s. c.	4	—	2	2	The animals alived.

*Animals of previously published papers are not included in the present report.

Experiment	Dosage	Number of trials	Grade of inhibition of edema formation 3 hours after the (last) injection			Remarks
			good	mode rate	no	
6. Sodium sulfate in 10 per cent solution adrenal-ecto-mized	2,75—4,00 ml intra-peri-tone-ally	10	5	2	3	Animals pretreated days before with permeability-ineffective amounts of cortisone. The failure of some cases is due by the early restitution to the shift of water. No appreciable lymphoklasis in histological sections.
7. Salicylate given to animals subjected to adrenal-demedullation 84—92 days before	550 mg per kg s. c.	5	—	1	4	The adrenocortical weight ranged from 12 to 23 mg per 100 g. 25—35 units of Corticotropin-Roskilde (i. v.) sufficiently (i. e. 2 «good» and 3 «moderate») inhibited edema in the same animals, but only about 7 hours after the first injection. Absence of medullary tissue was demonstrated in serial histological sections

Materials and methods

Albino rats of 155—185 g were used. Salicylate was applied s. c. as sodium salt in 5 per cent solution, 500—575 mg pro kg. Cortisone acetate was administered in commercial suspension manufactured by Ciba-Basel and Organon-Oss. Desoxycorticosterone acetate was injected in the form of oil suspension (Organon-Oss, Spofa-Praha). Adrenocorticotrophine (RMC-Roskilde) was administered by repeated i. v. injections, whilst the long-acting Cortrophine-Z (Organon-Oss) by a single s. c. injection. Details are represented in the Table. Testicular extracts of Kőbányai Gyógyszerárugyár-Budapest contained 100—400 TRU of hyaluronidase in a mg.

The grade of acute testicular extract-induced edema was compared with normal control as well, as with the course and extent of the own response. 0,3—0,8 mg of bull testicular extract is dissolved in 0,11 ml saline and injected at the planar side of the hind-paw. The inhibition of edema is signed as (a) «good», if no remarkable edema develops around the tibia, i. e. the tibial folds remain unchanged, (b) «moderate», if a slight edema is present in this region, the tibial folds tend to disappear, but the circumference of the limb increases only slightly. In normals, or in the cases of (c) «no inhibition» the circumference of the limb increases remarkably and a pad-like swelling of the dorsal side of the paw can be observed. This latter, already developing in the first minutes after the plantar injection, is moderate, or very slight in «moderate», or «good» inhibition. As we described the grade and extent of edema is identical in untreated animals, even if evoked at the same side, when 16—24 hours were elapsed. All observations were made by the author personally.

The experiments of the group 3 were arranged as follows: (a) administration of s. c. cortisone at 0 min., (b) bilateral adrenalectomy in ether anesthesy 3 hours later, (c) administration of salicylate 30—60 minutes after the operative procedure, (d) testing of edema at the right paw 3 hours after salicylate, i. e. in the 7th hour of the experiment, (e) second edema test at the left side 18—20 hours after the salicylate injection, (f) third edema test 48—60 hours after salicylate at the right side, and (g) the fourth edema test 7—10 days after starting.

Details relating the groups 6 and 7 are given in the Table.

Results

Results are summarized in the Table. If presence of two-fold fluctuation is mentioned, it means that [1] a good inhibition of edema formation followed salicylate administration 3 hours later, [2] the response was normal, or nearly normal 18—20 hours after salicylate, when the blood level of salicylate is already «low», [3] the response was recently greatly inhibited 48—60 hours after salicylate, i. e. 51—63 hours after cortisone, when the described cortisone effect was well developed, and [4] the response became normal after several days of cortisone action.

Discussion

The two-fold fluctuation of the permeability response of the adrenalectomized animal, being untreated during this period suggested that salicylate is the acutely effective agent in this permeability test also in the absence of the adrenals, if adequate cortisone supply is available. Although it is well known that salicylate greatly increases metabolism, and a cortisone-inhibition could, thereby, develop sooner than in the cortisone controls, the return of the normal response — followed by a reappearance of edema inhibition — seems to be in contrast with an eventual cortisone action in the early hours.

Two theoretical possibilities favorizing cortisone action in these early hours, however, exist : (a) Salicylate could influence permeability by causing an increased penetrance of cortisone-active material into the cells, and (*b*) salicylate may transform cortisone molecule to an acutely-transitory acting substance. Both possibilities are now investigated.

Adrenalectomized animals pretreated with high doses of deoxycorticosterone acetate also remain living after heavy salicylate doses. The permeability response was only moderately influenced in these animals, or not at all. Further work is, however, needed to show whether greater doses of deoxycorticosterone are able to imitate cortisone in this experiment?

We hope to test aldosterone too. Unpublished experiments (partly referred to in the Table), namely, demonstrated that a clinically «highly active» series of Corticotropin-Roskilde (causing early edema and hypertension), when given i. v. to our rats (20 units in two parts, giving the second injection in the third hour of the experiment), was able to evoke an acute inhibition of permeability 5—7 hours after the first injection. Several other preparations, however, also including another series of the Roskilde-Laboratories, remained less effective, and the amount of 40 units of the depot-preparation Cortrophine-Z (Oss) seems to be necessary for this acute inhibition, administering it as a single s. c. injection. In any case, passing over the seemingly very high doses administered, a «good» acute inhibition of permeability could be produced with some corticotrophic preparations.

And now, it is known, that rats' adrenals secrete very small amounts of cortisone-hydrocortisone (Bush, 1953). According to the more recent data of Singer and Stack-Dunne (1955) they secrete aldosterone and corticosterone in a ratio of 0,3 : 1,0. As, however, the potency ratio of corticosterone : hydrocortisone, in terms of antiphlogistic activity was estimated by Dougherty as 1 : 2440 (1953) the significance of corticosterone can be reasonably doubted. More recent literary data seem to speak against aldosterone too (see e. g. Ward, Polley, Slocumb, Hench, Mason and Mattax, 1954, Desaulles, Schuler and Meier, 1955, Selye, 1955), but perhaps small amounts were administered.

The fact that different doses of aldosterone and cortisone are able to tsimulate each other, at least in some experiments, is now sufficiently established (in Wettstein and Anner, 1954). There is a possibility, therefore, that aldosterone, or probably another adrenal hormone may function as the participating agent of the intact animal.

A rough estimation of the cortisone amount necessary to salicylate action can be performed from the Table. It is, however, of further interest that the same salicylate dose which is effective in inhibiting hind-paw edema of normals, tends to be similarly effective in unilaterally adrenalectomized animals 2 days after the operation (unpublished experiments), i. e. the acute halving of adrenal capacity does not disturb the permeability action of a high salicylate dose. At the other hand, the fact that somewhat higher amounts of adrenal hormones are necessary for the salicylate inhibition of edema, was demonstrated earlier : excision of the adrenals about half an hour after salicylate was incompatible with this inhibitory effect (1953). It seems that the presence of the adrenals for about 90 minutes, or more is necessary to allow «good» salicylate inhibition. Finally, as it is shown in the Table, if 10—20 mg of s. c. cortisone was administered simultaneously with salicylate shortly after adrenalectomy, 5 out of 7 animals perished in the first hours, as it happens in the adrenalectomized-salicylate treated group.

Furtherly, it was recently observed in our laboratory that, at the one hand, as high single dose, as 100 mg of s. c. cortisone acetate, given for the adrenalectomized, fails to influence edema formation 3 hours later (2 rats) and, at the other hand, except from a somewhat slower decourse of the edema formation, even 50 and 100 mg of cortisone do not permit an acute inhibition of the hind-paw edema in the adrenalectomized-salicylate treated, if the salicylate dose is halved (2 rats). Also 50 mg hydrocortisone failed in 3 normal rats.

The fact that acute salicylate intoxication is associated with blood 17-hydroxycorticosteroid concentrations comparable to those observed during ACTH-therapy (20,3—48,2 microg per 100 ml) was demonstrated in humans (Done, Ely and Kelley, 1954). An English group, however, failed to find this increase (Bayliss and Steinbeck, 1954), despite symptomatic relief and mild manifestations of salicylism. In fact, also Done, Ely and Kelley express in

a recent publication (1955) that, in general, the blood level of 17-hydroxy-corticosteroids remains within the normal range during salicylate therapy, although both increases and decreases in steroid concentrations were significantly greater on days of salicylate administration than on control days. Van Cauwenberge, at the other hand, succeeded to demonstrate increases in 17-hydroxy-corticosteroid concentrations in rats treated with 300 mg salicylate pro kg (1954).

As, however, the urinary cortisone-active material was found to be normal in our clinical experiments, administering 7—9 g oral salicylate per day (1952), we suggested the peripheric utilization of cortisone to be increased. As it is known, a remarkable metabolic increase occurs during salicylate therapy. The existence of an adrenal mechanism, other than corticotrophin-cortisone system, and affecting permeability, although suggested by our experiments, was not, hitherto, proved with sufficient certainty. The fact, however, that high doses of some corticotrophic preparations remarkably influence limb-edema, despite the known adrenocortical hormones of the rat's adrenals are reported to be hardly effective, as concerns permeability, was already stressed.

Forgács and Hajdu in a detailed report (1954) demonstrated that 20 mg of s. c. cortisone, given 2 hours before, completely inhibits the decrease in the adrenal ascorbic acid caused by the removal of one of the adrenals. The literature agrees with the suggestion that massive doses of cortisone inhibit adreno-corticotrophine mobilization of injuries. It is worthy of mention, therefore, that the permeability action of salicylate is complete in the animals pretreated with massive doses of cortisone few hours before, whether the adrenals are present, or not. In fact, Cronheim and Hyder publish (1954) that pretreatment with cortisone up to 80 mg pro kg reduced, but did not abolish the adrenal ascorbic acid diminishing effect of salicylic acid in rats. It now seems to be likely that high salicylate doses diminsih adrenal ascorbic acid content also in the absence of the pituitary gland (Coste, Bourel, Delbarre and Weissenbach, 1953 Weidmann, 1955), but a series of authors does not agree with this observation.

The early interpretation of our results (1950) suggested acute salicylate-stress acting via cortisone. Further observations, however, whilst confirming results, fail to substantiate this interpretation. In 1952 we pointed out that salicylate acts in the presence of, but not exclusively through the adrenals. The present experiments, performed in adrenalectomized animals and in the presence of a great amount of cortisone, do not, otherwise, contradict to the importance of participation of the adrenal medulla — or at least a mechanism failing months after the demedullation — in the normal (1953). The 7th experimental group of the Table demonstrates this adreno-medullary participation in salicylate action.

The explanation of the permeability effect of salicylate in this test is, at present, insufficiently known. Although several mechanisms of salicylate injury differ from that generally termed «stress», only a certain grade of speci-

ficity could hitherto be attributed for this permeability action. We learned from other experiments, dealing with the possibilities of long-term suppression of permeability response that redistribution of the body water may be an important factor relating this response (1955). The significance of alterations in body-water distribution, as related to salicylate action in humans was emphasized years ago by Reid, Watson and Sproull (1950) as well, as in the works of Aikawa (1952, 1954), investigating radiosodium spaces before, during and after salicylate therapy.

In fact, it was demonstrated in our laboratory (see in Table) that hypertonic solutions of sodium sulphate given intraperitoneally to adrenalectomized rats (pretreated days before with permeability-ineffective amounts of cortisone) and causing an acute redistribution of body water, — although transitory — remarkably inhibited edema formation. That cortisone action was absent in these experiments is proved by the absence of remarkable lymphoklasis 6 hours later, as examined histologically. Although further experiments could reject this analogy, we now think that acute redistribution of body water will be a major contributor in the permeability action of salicylate, as suggested by Reid, Watson and Sproull (1950), and the active adrenocortical hormone seems to be necessary to permit this redistribution type. It is of further interest, in this relation, that the high salicylate dose inhibiting permeability, also accelerates the disappearance rate of a previously induced edema (unpublished).

Summary

A permeability response of rats hind-paw was investigated in acute experiments. Although salicylate injury could hardly inhibit edema formation in the adrenalectomized animal, the presence of a sufficiently large amount of cortisone, which was ineffective in these early hours when administered alone, not only prevented lethal circulatory collapse, but also permitted permeability inhibiting action of salicylate, as it is present in the normal.

A two-fold fluctuation of the permeability response of adrenalectomized animals, pretreated with a massive dose of cortisone and subjected to salicylate injury, was observed, although, the animals remained untreated after salicylate : 1. Salicylate injury inhibited edema formation in the early hours. 2. The relatively quick elimination of salicylate caused a return of the normal edema formation within 24 hours. 3. Reappearance of edema inhibition in the following days was the function of cortisone, acting only more than 24 hours after its administration 4. The cortisone action ceased after several days, when the permeability response was recently rendered normal.

It was, therefore, suggested that by the experimental arrangement used some salicylate effect is indispensable for the acute permeability inhibiting action, but increased amounts of cortisone are necessary to it. Cortisone-suspension alone, on the other hand, could not produce this acute effect. Data on the adrenocortical secretion of the rat, however, allow the possibility that aldosterone, or another adrenal hormone may function, as the necessary agent of the intact animal.

The participation of adrenal medulla in the normal rat was emphasized and the possible significance of body fluid redistribution concerning this permeability effect of salicylate was investigated.

REFERENCES

Aikava, J. K.: Amer. J. Med. **13**, 640 (1952).
Aikava, J. K.: Ann. int. Med., **41**, 576 (1954).
Bayliss, R. I. S. and *Steinbeck, A. V.:* Lancet, i, 1010 (1954).

Bush, I. E.: J. Endocrin., **9**, 95 (1953).
Cauwenberge van, H.: Compt. Rend. Soc. Biol. (Paris), **148**, 1297 (1954).
Coste, F., Bourel, M., Delbarre, F. and *Weissenbach, R.:* Presse Méd., **61**, 979 (1953).
Cronheim, G. and *Hyder, N.:* Proc. Soc. Exp. Biol. Med., **86**, 409 (1954).
Desaulles, P., Schuler, W. and *Meier, R.:* Experientia, *11*, 68, (1955).
Done, A. K., Ely, R. S. and *Kelley, V. C.:* J. Pediatrics, **44**, 153 (1954).
Done, A. K., Ely, R. S. and *Kelley, V. C.:* Metabolism, **4**, 129 (1955).
Dougherty, T. F.: Ann. N. Y. Acad. Sci., **56**, 748 (1953).
Engel, F. L.: Endocrinology, **50**, 462 (1952).
Forgács, P. and *Hajdu, L.:* Acta med. Hungarica, **5**, 327 (1954).
Ingle, D. J.: Ann. int. Med., **35**, 652 (1954).
Kelemen, E., Majoros, M., Iványi, J. and *Kovács, K.:* Experientia, **6**, 435 (1950).
Kelemen, E., Majoros, M., Soltész, R. and *Tanos, B.:* Dtsche Med. Wschr., **77**, 1317 (1952).
Kelemen, E., Soltész, R. and *Kovács, K.:* Acta Endocrinol. (Kbh.), **13**, 231 (1953).
Kelemen, E., Tanos, B., Hajdu, L. and *Forgács, P.:* Nature, **175**, 122 (1955).
Reid, J., Watson, R. D. and *Sproull, D. H.:* Quart. J. Med., **19**, 1 (1950).
Selye, H.: J. clin. Endocrin. Metab., **14**, 122 (1954).
Selye, H.: Science, **121**, 368 (1955).
Singer, B. and *Stack-Dunne, M. P.:* J. Endocrinol., **12**, 130 (1955).
Ward, L. E., Polley, H. F., Slocumb, Ch. H., Hench, Ph. S., Mason, H. L. and *Mattax, V. R.:* J. Lab. Clin. Med., **44**, 948, P (1954).
Weidmann, H.: Arch. exp. Path. u. Pharmakol., **225**, 342 (1955).
Wettstein, A. and *Anner, G.:* Experientia, **10**, 397 (1954).

ADDENDUM

Recent experiments, performed on 21 adrenalectomized rats, pretreated with *hydro*cortisone seemed to give further support to the view that although amounts of cortisone-hydrocortisone are necessary for the described edema inhibiting action, this acute inhibition is the function of the salicylate dose, i. e. the salicylate dose which we must apply to reach inhibition remained the same, as for normals. A dose of 650 mg salicylate pro kg rat could be necessary in some rat strain and 500—575 mg pro kg may be nearly ineffective, in spite of hydrocortisone amounts, in these animals. Thus, we failed to demonstrate any remarkable synergism between hydrocortisone and salicylate, at least, as concerns acute edema inhibition.

РОЛЬ КОРТИЗОНА В САЛИЦИЛАТНОМ ПОВРЕЖДЕНИИ КРЫС С УДАЛЕННЫМ НАДПОЧЕЧНИКОМ

Е. КЕЛЕМЕН

Автор исследовал в острых опытах над крысами условия проницаемости на задних конечностях. Несмотря на то, что у животных с удаленным надпочечником большая доза салицилата не препятствует возникновению отека, то введение соответствующей большой дозы кортизона, — единое введение которого в острых опытах оказалось неэффективным, — не только препятствовало смертельной сосудистой недостаточностью у животного с удаленным надпочечником, а — подобно своему действию на неповрежденном животном, — вызвало препятствующее отеку действие салицилата.

В случае если животным с удаленным надпочечником вводилась большая доза кортизона, то вызванное после этого салицилатное повреждение остро препятствовало возникновению отека, а затем в течение 24 часов вновь состоялся нормальный ответ со стороны проницаемости. Этому следовала у необработанных после подачи салицилата животных в последующие дни вызванная кортизоном задержка отека.

Следовательно, при вышеописанных экспериментальных условиях в острой задержке проницаемости необходим известный *эффект салицилата*, но требуется известное большое количество кортизона. Кортизон сам по себе, даже в предельных дозах, не вызвал острого действия. На основе данных адренокортикальной секреции крыс автор считает возможным, что у неповрежденных животных, вместо кортизона, в качестве необходимого вещества играет роль алдостерон или другой гормон надпочечника.

Автор подчеркивает, что у неповрежденных животных мозговой слой надпочечника играет важную роль.

Исследовались распределение пространства жидкости и условия проницаемости в отношении действия салицилата.

EXPERIMENTAL DATA ON THE PHYSIOLOGY OF THE GRASPING REFLEX

By

L. MOLNÁR and E. GRASTYÁN

DEPARTMENT OF NEUROLOGY AND PSYCHIATRY AND PHYSIOLOGICAL INSTITUTE, MEDICAL UNIVERSITY OF PÉCS, HUNGARY

(Received, May, 12, 1955)

Since clinical observation (including neurosurgical experience) and animal experiments show considerable discrepancies concerning the underlying mechanism of the grasping phenomena, a study of this subject has seemed desirable.

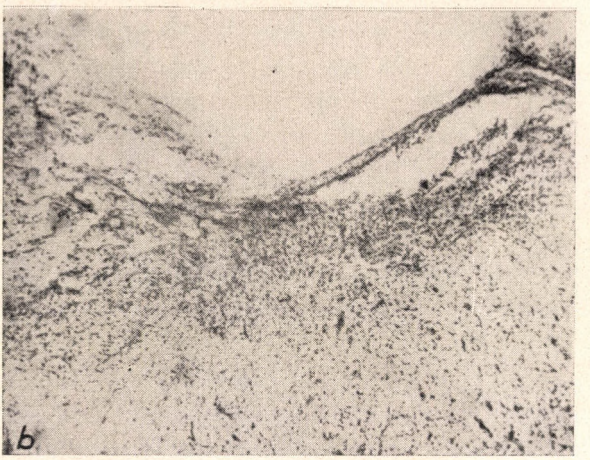
It is common knowledge that stroking the palmar surface of a hand or a finger of an infant, in whom voluntary grasping has not yet developed, will produce reflex grasping. This appears also in the monkey in the first months of life and disappears — as in man — in the course of development. The grasping reflex in adults is always a sign of damage to the nervous system. As to its local diagnostic value there is wide divergence of opinion. A number of authors (Noehte, Parrisius, Goldstein, Kleist, Foerster, Schuster) regard the lesion of subcortical centres or paths as a prerequisite for its appearance, others (Mayer, Schuster, Schuster and Pineas, Schuster and Casper, Wilson and Walshe) refer more or less definitely to frontal lobe lesions, and Adie and Critchley emphasize the exclusive importance of frontal lobe lesions. The last-mentioned concept seems to find support in the experiments by which Richter and Hines, and later Fulton and his school could show that following removal of the premotor area the grasping reflex appeared in the adult monkey.

Cortical ablation. — We used the cat as an experimental animal with regard to its ability to use its forepaw for grasping. In 5 cats the entire motor cortex was removed by suction (in 2, on both sides ; in 3, unilaterally). Both the motor and the sensory cortices were removed in 3 animals (in 2, on both sides ; in 1, unilaterally). In 2 animals the whole frontal lobe was removed by the same technique on both sides, the extirpation just reaching to the anterior border of the motor area. Finally in 2 cats both the sensory and motor fields, and the whole frontal lobe were removed. All these operations were followed by only a slight and transient tendency towards reflex grasping. The kinetic phase of the grasping was not marked enough to be convincing as positive evidence of the grasping reflex. Evaluation of the symptoms observable after cortical ablation was all the more difficult as in the cats in which paresis occurred, holding due to the inertia of a paretic extremity might be mistaken for reflex grasping.

Compression of the motor cortex. — According to neurosurgical experience, removal of the motor and/or premotor areas does not cause reflex grasping



a



b

Fig. 1. Cat 18. *a.* Electrolytic lesion of the fornix (between the arrows) and the septum on the left involving the anterior nuclear group of the thalamus. Partial destruction of the nucleus anteroventralis (AV) and nucleus anterodorsalis. (Nissl × 10). — *b.* Lesion of the anteroventral nucleus under higher magnification (×68) (area enclosed by broken line in Fig, 1a.). (AD = anterodorsal nucleus ; VA = anterior ventral nucleus ; III = 3d ventricle)

(Foerster). On the other hand, clinical observations have shown that in the case of frontal lobe tumours, a more or less pronounced degree of prehension may be elicited. Starting from this observation, we examined in 3 cats the

effect of the insertion of a paraffin disc («paraffin tumour») between the calvaria and pachymeninx over the motor cortex on one or both sides. Under these conditions, in each case, all four extremities showed marked grasping, independently of the uni- or bilaterality of the compression.[1] In these cats also the jumping reflex, observed by Spiegel et al. after lesions of the hippocampus and fornix, furthermore the «Aufziehreaktion», described by Rademaker, were noted. As further interesting phenomena the following may be mentioned. The cats gave the impression of blundering animals ; once they had started to run, they were unable to dodge obstacles in their path and bumped into them. Since their visual functions proved intact in each case, evidently this phenomenon

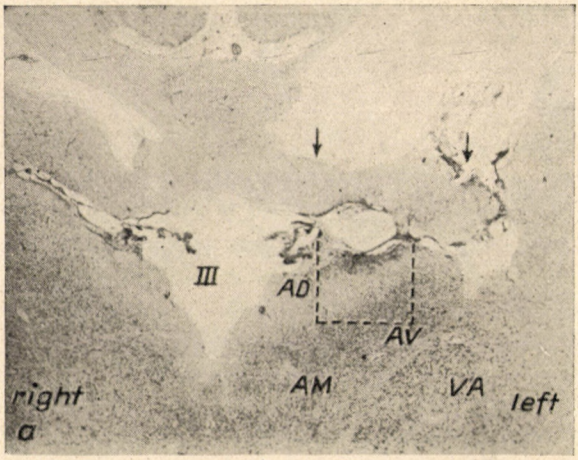


Fig. 2. Cat 13. Circumscribed lesion secured by electrolytic coagulation in the thalamic nuclei on the right side. The lesion also involves the lateral part of the anterodorsal nucleus. (Nissl × 13,5) (For abbreviations see Fig. 1)

had to be attributed to a lack of motor inhibition. An association between the grasping reflex and the jumping reflex was suggested by the fact that an attempt to evoke the former often elicited the latter as well. This observation shows that besides proprioceptive stimulation of the muscles of the neck and the hindlegs,[2] extension of the flexors of the forelimbs may also produce the jumping reflex.

Lesions of the fornix. — In another group of cats we repeated Spiegel's experiments with fornix lesions. In 3 animals the lesion was made by means of

[1] Since even a normal cat when held up in the air will try to cling on to any object within reach, which might give the impression of reflex grasping, only those grasping phenomena were regarded as true reflex grasping that were elicited with the cat lying on its side or standing on its hindlegs.

[2] Recently Guzman and Del Pozo carried out a thorough analysis of the receptors participating in the jumping reaction and found that the violent jumping movements in the hypothalamic cat were elicited by quick simultaneous stretching of the proprioceptors of the neck and hindlegs.

electrolytic coagulation with a stereotaxic instrument (in 2, bilaterally ; in 1, unilaterally). In 2 animals the fornix was cut through with a knife on both sides. In the whole group the cortex was left intact ; in the case of surgical exposure, however, the corpus callosum was transected in order to expose the fornix. In this group of experiments the jumping and grasping reflexes, as well as the «Aufziehreaktion» failed to appear ; only when the fornix lesion also involved the thalamus did they occur (Figs. 1a and 1b).

In summary, pressure on the motor cortex by «paraffin tumours» and destructive lesions of the thalamus proved effective measures to elicit the grasping phenomena and the reflex mechanisms mentioned above. In fact, all these symptoms appeared invariably at about the same time.

The significance of different *subcortical centres* was examined in 26 cats. Lesion of the anterior nuclear region of the thalamus (10 cats, 5 uni- and 5 bilaterally) was found most effective, producing in each case a grasping reflex and forced grasping as well (Fig. 2). Immediately on touching the palmar pads a rapid brief grasping response occurred, consisting of active flexion and protrusion and closure of the claws to surround the object used for eliciting the grasp (Fig. 3). This kinetic phase was followed by a tonic phase, i. e. a firm holding of the object, continuing without diminution of intensity. The strength of the grasp increased when traction counter to the elicited movement was exerted on the flexed claws. Thus the grasping phenomena were in conformity with the criteria known from observations on humans (Schuster, Kleist, Walshe and Robertson, Seyffarth and Denny-Brown).

The jumping reflex and the «Aufziehreaktion» appeared in every case simultaneously with the grasping reflex. Forced circling was observed in 2 and forced running in 4 animals with anterior thalamic lesion.[3] These symptoms gradually decreased in intensity and were gone in a few days. Thus only the grasping reflex and forced grasping persisted.

After lesions to the anterior nuclear group of the thalamus, most of the animals developed nutritional negativism and could only be sustained by forced feeding. After 7 to 10 days this negativism had ceased. The longest survival time was found to be 39 days, during which we were able to observe the presence of the grasping reflex.

In order to study the role of lesions to systems which, according to present-day knowledge, exert an inhibitory effect upon general behaviour and motor activity, injuries to the anterior and middle portions of the hypothalamus were made (2 cats). These proved to be very effective (Fig. 4). Furthermore, a firm and persistent grasping reflex occurred after lesions of the amygdaloid nuclei (2 cats) and of the mesencephalic regions, to which inhibitory impulses might be attributed (2 cats).

[3] Forced circling also occurred in 1 cat with lesion of the fornix.

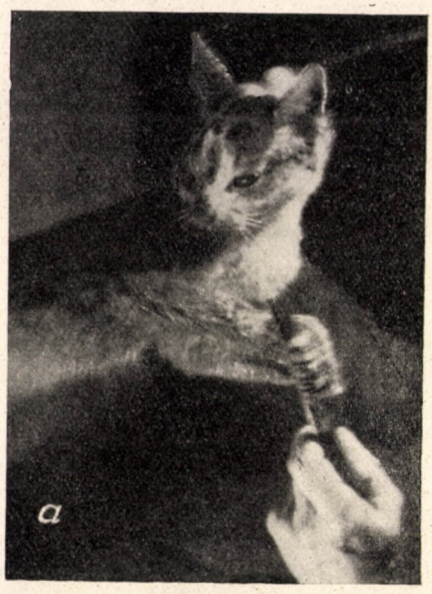






Fig. 3. — Cat 19. (Destruction on the left side of the anterior nuclear group of the thalamus anteroventral, anteromedial, and anterodorsal nuclei; on the same side the fornix and corpus callosum are also injured). Elicitation of the grasping reflex from a cat *a)* standing on its hind-legs, *b)* in lateral position. *c)* Forelegs, under higher magnification

It was surprising to find that after rather extensive destruction of the caudatum (2 cats), which structure is known to exert an inhibitory effect on cortical movements (Fig. 5), the grasping phenomena failed to appear.

In cases of unilateral thalamic lesion the grasping phenomena occurred on both sides, and with the same intensity in all extremities. In 1 animal, in which later the motor cortex was removed, the grasping phenomena induced by a previous thalamic lesion had increased greatly in intensity. Thus also the motor cortex seems to play a role in the inhibition of reflex grasping.

Lesions in other thalamic nuclei [dorsomedial nucleus, (3 cats); lateral

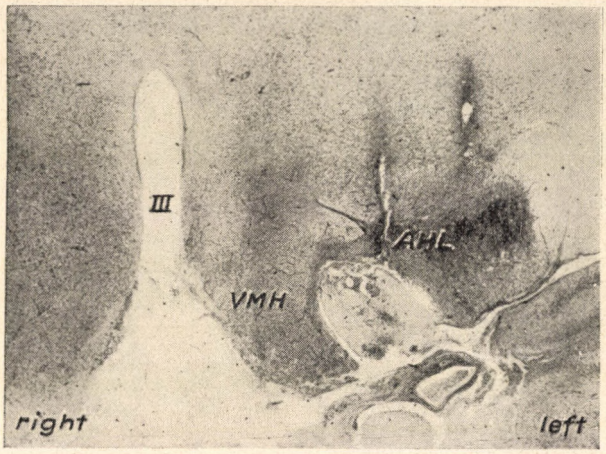


Fig. 4. — Cat 29. Pronounced grasping phenomenon after hypothalamic lesion. — On the right considerable, on the left complete destruction of the ventromedial nucleus of the hypothalamus (VMH). On the left the lateral hypothalamic area (AHL) and a medial strip of the hippocampus are also softened. (Nissl × 13,8)



Fig. 5. — Cat 21. No grasping reflex. — Bilateral electrolytic lesion destroying the white matter of the gyrus cinguli, the lateral portion of the corpus callosum, and the upper portion of the septum, further a considerable portion on both sides of the head of the caudatum (C)

nuclei (3 cats)] (Fig. 6), in the mesodiencephalic border (2 cats) and in several fields outside the motor cortex — including the entire occipital cortex — failed to elicit the grasping phenomena.

Discussion

Spinal, rhombencephalic, mesencephalic, and striatal animals exhibit characteristic patterns of movement. Our findings suggest that thorough analysis would make possible, within the already known and roughly established limits, a more precise determination of the regulatory systems responsible for the motor phenomena discussed in this paper. Destruction of the anterior diencephalon was in our experiments followed by symptoms to be considered as release phenomena. Such animals performed perfectly coordinated movements (they stood, walked, ran, jumped, climbed), but once a movement had been started, they were unable to arrest it : proprioceptive stimulation was followed by an exaggerated jump (jumping reflex), exteroceptive stimulation elicited the



Fig. 6. — Cat 7. No grasping phenomenon. — Bilateral circumscribed lesion in the posterior nucleus of the thalamus (NLP). (1,1 = lesion) (Nissl × 12)

grasping phenomena, and, if running, the animal would only stop on knocking into an obstacle.

The grasping reflex produced by thalamic injury definitely increased in intensity after ablation of the motor cortex. Thus we have to do with a release phenomenon which is controlled by both cortical and subcortical inhibitory systems.

It is known from the studies by Angyal, Frostig, and Himwich that a gradually descending depression of the central nervous functions can be produced by the administration of insulin. Experiments were, therefore, carried out to find out whether cats exhibit a grasping phenomena during insulin shock. It was found that these were among the first symptoms to appear. It may be

added that the above-mentioned associated symptoms (jumping reflex, etc.) appeared and disappeared at practically the same time as the grasping phenomenon. This proves, in conformity with our experiments with lesions, that all these motor phenomena constitute an integral pattern.

In agreement with Bieber's and Fulton's observations on monkeys, we found that the ease of elicitation of the grasping phenomena depended to a high degree on the position of the body in space. Also in the case of the cat the most favourable posture is the lateral one in which, in nearly every animal, the grasp is firmer in the uppermost extremities. Thus the grasping phenomena belong to the group of righting reflexes, as stated by Bieber and Fulton.

As to the local diagnostic value of the grasping phenomena, we cannot agree with those authors who consider the symptom an unmistakable sign of frontal lobe lesion. While the experiments carried out on monkeys and apes definitely indicate the role of the frontal lobe, neurosurgical experience and the result of our experiments disagree with them. Frontal tumours in man produce reflex grasping, while removal of the premotor area fails to do so (Foerster); in fact it will abolish an existing grasping reflex. In the former case the oral centres of the motor inhibitory systems are under pressure, as in our experiments with «paraffin tumours». The negative effect of the ablation of the premotor area in man contrasts with the result of the same procedure in monkeys, in which it does induce the grasping phenomena. This discrepancy is difficult to account for. It is surprising that observations made in humans should be compatible with experimental data obtained in the cat, and incompatible with those in anthropoids. Since there is no room for doubt that the response obtained in the experiments on apes was a true grasping reflex, the contradiction can only be resolved by supposing that the premotor area of the monkey has differentiated in a direction other than that taken by the human premotor area, at least with regard to certain reflex mechanisms and their control. Although there is no direct evidence to support it, the assumption seems justified that the monkey — living in its natural state in trees — has undergone a special differentiation of the grasping mechanisms.

The elicitation of the grasping phenomena by thalamic lesions in man (Kleist, Stief) are in agreement with the results obtained in cats. Furthermore, our findings make it possible to interpret the mechanism of the grasping reflex produced by processes localized outside the frontal lobe [e. g. temporal (Foerster), occipital tumours (Mayer and Reisch) or those of the brain stem]. No matter how the above mentioned inhibitory systems are injured, directly or by means of pressure, the grasping phenomena become elicitable.

As to the diagnostic value of the grasping phenomena for the laterality of a lesion, our observations are in agreement with the data of human pathology. In cats the symptoms invariably appear, even after unilateral lesion, on both sides, as they do in human cases with frontal lesions.

Summary

Its paw being suited for grasping, the cat makes a good experimental animal for the study of the grasping phenomena. These do not occur after removal of the frontal cortex, on the other hand, marked grasping appears if a paraffin disc («Paraffin tumour») is placed over the motor cortex. This is at variance with the experimental results obtained in monkeys and apes, but in agreement with neurosurgical experience in humans. In cats the grasping reflex is invariably accompanied by other motor phenomena, i. e. the jumping reflex and the «Aufziehreaktion». This whole complex also appears after lesions of the subcortical inhibitory systems (anterior nuclear group of the thalamus, anterior and middle portions of the hypothalamus, amygdaloid nucleus, mesencephalic paths conveying inhibiting impulses) and thus seems to constitute an integral group of release symptoms.

A grasping reflex produced by thalamic lesion definitely increases in intensity after removal of the motor cortex. Therefore a complex control by both cortical and subcortical inhibitory systems is assumed for the grasping phenomena. Our experimental results are in keeping with the data of human pathology.

REFERENCES

Adie, W. J., M. Critchley: Brain **50**, 142 (1927).
Angyal, L.: Z. Neur. **157**, 35 (1937).
Bieber, I., Fulton, J. F.: Arch. Neur. Psych. **39**, 433 (1938).
Bucy, P. C.: Brain **54**, 480 (1931).
Foerster, O.: Z. Neur. **73**, 1 (1921).
Foerster, O.: Bumke—Foerster's Hdb. der Neurologie, Vol. VI. 1 (Berlin, 1936, J. Springer).
Frosting, J. P.: Am. J. Psychiatr. **96**, 1167 (1940).
Fulton, J. F.: Arch. Neur. Psychiatr. **31**, 221 (1934).
Fulton, J. F.: Brain **58**, 311 (1935).
Fulton, J. F., Dow, R. S.: J. Neurophysiol. **1**, 455 (1938).
Fulton, J. F., Jacobsen, C. F., Kennard, M. A.: Brain **55**, 524 (1932).
Goldstein, K.: J. Psychol. Neur. **11**, 169 (1908).
Goldstein, K.: J. Psychol. Neur. **11**, 270 (1908).
Guzman, C. F., Del Pozo, E. C.: J. Neurophysiol., **16**, 376 (1953).
Himwich, H. E.: Brain Metabolism and Cerebral Disorders (Baltimore, 1951. Williams and Wilkins).
Kennard, M. A., Fulton, J. F.: Brain **56**, 213 (1933).
Kennard, M. A., Viets, H. R., Fulton, J. F.: Brain **57**, 69 (1934).
Kleist, K.: Mschr. Psychiat. Neurol. **65**, 317 (1927).
Mayer, C.: Z. Neur. **84**, 464 (1923).
Mayer, C., Reisch, O.: Dtsch. Z. Nervenheilk. **102**, 28 (1928).
Noehte: Arch. f. Psychiatr. **52**, 1043 (1913).
Parrisius, W.: Dtsch. Z. Nervenheilk. **67**, 29 (1921).
Rademaker, G. G. J.: Das Stehen (Berlin, 1931, J. Springer).
Richter, C. P., Hines, M.: cit. Fulton: Arch. Neur. Psych. **31**, 221 (1934).
Schuster, P.: Z. Neur. **77**, 1 (1922).
Schuster, P.: Z. Neur. **83**, 586 (1923).
Schuster, P.: Z. Neur. **108**, 715 (1927).
Schuster, P., Casper, J.: Z. Neur. **129**, 739 (1930).
Schuster, P., Pineas: H. Dtsch. Z. Nervenheilk. **91**, 16 (1926).
Seyffarth, H. Denny-Brown: D., Brain **71**, 109 (1948).
Spiegel, E. A., Miller, H. R., Oppenheimer, M. J.: J. Neurophysiol. **3**, 538 (1940).
Stief, A.: Riforma Med. M. **49**. 1823. 1932.
Walshe, F. M. R., Robertsen, E. G.: Brain **56**, 40 (1933).
Wilson, S. A. K., Walshe, F. M. R.: Brain **37**, 199 (1914—15).

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ ДАННЫЕ К ФИЗИОЛОГИИ ХВАТАТЕЛЬНОГО РЕФЛЕКСА

Л. МОЛЬНАР и Э. ГРАШТЬЯН

Для исследования механизма хватательного рефлекса кошка является хорошо применяемым экспериментальным животным, так как лапа кошки весьма пригодна для захвата. В противоположность результатам опытов над антропоидными животными, но в полном соответствии с нейрохирургическими наблюдениями над человеком, у кошки после удаления фронтальной коры не появляется хватательного рефлекса; с другой стороны, при помещении над двигательным центром коры парафиновых «опухолей», кошка реагирует весьма интенсивным хватательным рефлексом. В последнем случае хватательный рефлекс сопровожден и другими явлениями — прыгательный рефлекс, подтягивающая реакция. После повреждения подкорковых тормозящих систем — передней группы ядер зрительного бугра, передней части подбугровой области, ядра миндалины, как и путей промежуточного мозга, передающих тормозящие импульсы, — упомянутые сопровождающие явления также появляются, и следовательно, они повидимому относятся к одной единой группе, как симптомы растормаживания. Другими повреждениями таких симптомов нельзя вызывать.

Вызванный повреждением зрительного бугра хватательный рефлекс значительно усиливается после удаления двигательной области коры, итак, можно предположить, что он находится под контролем комплексной — корковой-подкорковой — тормозящих систем и растормаживается при уничтожении последних. Результаты экспериментов хорошо совпадают с данными человеческой патологии.

ÜBER DEN ABBAU DES BLUTFARBSTOFFES*

Von

M. NETOUŠEK

I. MEDIZINISCHE UNIVERSITÄTSKLINIK PRAHA, ČSR

(Eingegangen am 15. Mai 1955)

In der Klinik gilt die allgemeine Lehre, dass der physiologische Blutfarbstoffabbau über die vierkernigen Pyrrolfarbstoffe und zwar in erster Linie über das Tetralpyrrolkettensystem, d. h. über Bilirubinoide und deren Reduktionsprodukte vor sich geht. Die Intensität der Blutmauserung wird bekanntlich durch die Menge der Bilirubinhydroderivate im Stuhl und im Urin bestimmt, wobei die Bilirubinreduktionsprodukte im Stuhl als Sterkobilinoide (Sterkobilinogen und Sterkobilin), im Urin jedoch als Urobilinoide (Urobilinogen und Urobilin) chemisch definiert werden. Da jedoch ein Dualismus der Bilirubinreduktionsprodukte [1, 2] besteht und Urobilinoide keinesfalls den Sterkobilinoiden gleichwertig sind — weder chemisch noch biologisch —, müssen wir die übliche Formulation in dem Sinne verändern, dass bei erhöhtem Blutzerfall, also z. B. bei hämolytischen Anämien, im Urin keinesfalls Urobilinoide, sondern Sterkobilinoide in erhöhter Menge vorhanden sind. Es ist doch keinesfalls richtig, den Horizont des Klinikers durch die Annahme, dass «für den klinischen Gebrauch» das Urobilin und Sterkobilin als identisch anzusehen sind, zu vernebeln.

Unsere Ansichten über den Hämoglobinstoffwechsel haben in den letzten Jahren eine gründliche Vertiefung erfahren, obwohl in mancher Hinsicht unsere Stellungnahme noch abgerundet werden muss. Für den Kliniker ist der richtige Einblick in diese Stoffwechselvorgänge höchst wichtig, da er häufig die Frage entscheiden muss, ob im gegebenen Falle der Blutzerfall erhöht ist oder nicht.

Die Zeichen eines erhöhten Blutzerfalles sind bekanntlich folgende:

1. Erhöhung des Spiegels des indirekten Bilirubins im Blut.
2. Pleiochrome Galle.
3. Erhöhte Sterkobilinmenge im Stuhl.
4. Verkürzte Lebensdauer der Erythrozyten.
5. Hyperplasie des erythropoëtischen Anteils im Knochenmark.
6. Retikulozytose im peripheren Blut.

Die ersten drei Zeichen betreffen den Blutfarbstoff, die zweiten drei Zeichen die roten Blutzellen.

*Vorgetragen am 28. April 1955 in Debrecen.

Die Blutfarbstoffzeichen des erhöhten Blutzerfalles sind nur dann in vollem Ausmasse gültig, falls zwischen dem Blutfarbstoff und dem Bilirubin bzw. seinen vierkernigen Reduktionsprodukten ein quantitatives Verhältnis besteht, mit anderen Worten, falls die Sterkobilinoide des Urins und insbesondere des Stuhles einen verlässlichen Massstab des Blutzerfalles darstellen. Die Physiologen und Biochemiker protestierten gegen diese Annahme seit einigen Jahrzehnten, die Kliniker dagegen glaubten bis vor kurzem, dass «für ihre Zwecke» dieses Schema genügt. Der physiologische Chemiker Engel (Zürich) schrieb in seinem Aufsatz (1940) mit einer gewissen Resignation, dass im klinischen Schrifttum der Abbau des Blutfarbstoffes zum Gallenfarbstoff und deren Reduktionsstufen als der Hauptweg des Hämoglobinkatabolismus bezeichnet wird. Seine kritische Stimme war vollkommen berechtigt, denn im klinischen Anwendungsbereich wurde damals die Sterkobilinogen- und Mesobilirubinogenausscheidung im Stuhl und Urin als ein gutes klinisches Mass für die Blutmauserung betrachtet (Heilmeyer [4]); andere Verbindungen des physiologischen Blutabbaus einschliesslich des Pentdyopent Bingolds wurden nicht in Betracht gezogen, da man überzeugt war, dass sie quantitativ weit hinter dem Gallenfarbstoff stehen.

Zahlreiche chemische und physiologische Arbeiten der letzten zwei Jahrzehnte haben dazu geführt, dass unter dem Drucke der biochemischen Ergebnisse sich auch die Kliniker gezwungen sahen, ihre Kenntnisse über die Stoffwechselvorgänge dieser lebenswichtigen Substanzen neu zu formulieren. Der früheren Formulierung Eppingers entgegen wurden die heutigen Kenntnisse über den Hämoglobinabbau von Heilmeyr (1951) folgendermassen zusammengefasst: Der Hauptweg führt wohl über die vierkernigen Pyrrolfarbstoffe Bilirubin und seine Reduktionsstufen, daneben gibt es aber Nebenwege, welche zu den zweikernigen Dipyrrolsubstanzen Pentdyopent, Urochrom und Uroerythrin führen. In der letzten Auflage seines Lehrbuches schliesst sich also auch Heilmeyer [5] der herrschenden Ansicht der Biochemiker an, indem er ausdrücklich betont, dass es zwei Wege des Hämoglobinabbaus im menschlichen Organismus gibt, wobei bei dem einen eine einfache oxydative Ringsprengung mit Bildung von vierkernigen Pyrrolkettenfarbstoffen vor sich geht, bei dem anderen jedoch durch oxydative Ringspaltung zweikernige Pyrrolstoffe entstehen; obzwar in quantitativer Hinsicht der erste Weg zu überwiegen scheint, darf der zweite nicht vernachlässigt werden, da es anzunehmen ist, dass nur etwa eine Hälfte bis zwei Drittel des zerstörten Hämoglobins als Urobilinkörper zur Ausscheidung kommt.

Der sog. Nebenweg, der durch Bildung zweikerniger Pyrrolsubstanzen gekennzeichnet ist, unterscheidet sich von dem Hauptweg des Bilirubins und seiner Reduktionsprodukte durch seine analytische Unzugänglichkeit; manche dieser Stoffe sind sogar chemisch unfassbar, so dass man sie am ehesten in die Gruppe der näher unbestimmbaren Pyrrolsubstanzen einreihen könnte. Die

Existenz dieser Gruppe ist jedoch unleugbar und zwingt den modernen Kliniker zur Vorsicht bei der Beurteilung der Blutmauserung nach den üblichen chemisch-analytischen Zeichen, einschliesslich des hämolytischen Index von Heilmeyer. Leider sieht man wiederholt, dass die Kliniker mit einer leichtsinnigen Vertraulichkeit den Grad der Blutmauserung nach den Ziffern des Stuhlsterkobilins beurteilen. Man liest häufig in klinischen Arbeiten, dass die Normalwerte des Stuhlsterkobilins als 100 mg pro Tag zu betrachten sind, wobei ein Stuhlsterkobilinwert von 116 mg/24 St. bereits als vermehrt angesehen wird.

Abgesehen davon, dass Hämoglobin nicht die einzige Quelle des Bilirubins ist, da die vierkernigen Kettenderivate auch aus anderen zyklischen Tetrapyrrolstoffen entstehen können, ist das quantitative Verhältnis zwischen dem Blut- und Gallenfarbstoff und seinen Reduktionsderivaten in erster Linie dadurch gestört, dass — wie eben bemerkt wurde — neben den vierkernigen Pyrrolstoffen auch Dipyrromethene vom Blut- und Gallenfarbstoff gebildet werden können.

Betrachten wir zuerst den Hauptweg der Blutmauserung, d. h. die Bildung des Gallenfarbstoffes und seiner Reduktionsderivate. Da die Gesamtmenge des Blutfarbstoffes beim Erwachsenen rund 800 g beträgt, wovon 4 Prozentteile, also 32 g auf die prosthetische Gruppe entfallen, müssen bei einer durchschnittlichen Lebensdauer des roten Blutkörperchens von rund 100 Tagen unter Abfall des Eisens aus dem Hämmolekül* täglich 318 mg, also rund 300 mg Bilirubin entstehen. Das scheint auch tatsächlich der Fall zu sein, denn bei Gallenfistelträgern hat Eppinger [6] 300—370 mg Bilirubin täglich gefunden, und dieselben Zahlen, d. h. 200—400 mg Bilirubin hat bei seinen 35 Pazienten auch With [7] feststellen können.

Die Beurteilung des Blutzerfalles nach den täglichen Bilirubinmengen in der Galle (durch Duodenalsondierung oder bei Gallenfistelträgern) ist nicht nur umständlich, sondern auch ungenau, da bei dieser Technik der Farbstoff nicht quantitativ erfasst wird und da ausserdem das Bilirubin leicht in Biliverdin und höhere Oxydationsstufen übergehen kann, welche sich dem Nachweis durch die Diazoreaktion entziehen.

Deswegen wird allgemein die Blutmauserung nach dem hämolytischen Index (Heilmeyer) bestimmt, d. h. nach der Formel

$$\frac{\text{Tagessterkobilin} \times 100}{\text{Gesamthämoglobin}}.$$

Da die 24stündliche Sterkobilinmenge im Stuhl nach Watson 150 mg beträgt und nach Heilmeyer den Wert von etwa 200 mg nicht übersteigt, beträgt der hämolytische Index (15 000—20 000) : 800, d. h. 18—25. Bei hämolytischen Zuständen wurden bis zehnfache Werte des Indexes verzeichnet.

*Der Eisenanteil des Häms macht 0,33% aus.

Im Verhältnis zur täglichen Bilirubinausscheidung (300 mg) ist der Sterkobilinwert viel niedriger und beträgt etwa die Hälfte des Bilirubinwertes ; die tägliche Sterkobilin- oder Urobilinmenge im Harn ist bei gesunden Menschen gering, überschreitet nie 3 mg/24 St., kann also vernachlässigt werden. Die Frage «wo bleibt der Rest», d. h. die zweite Hälfte des Bilirubins, abgebaut zu Reduktionsprodukten, wurde bekanntlich mit dem Hinweis auf die Resorption des Urobilins im Darm und auf seinen enterohepatalen Kreislauf beantwortet.

Die Frage des enterohepatalen Urobilinogenkreislaufes wurde in letzter Zeit einer neuen strengen Kritik unterzogen, nachdem schon früher Fischler und Gebhardt [8] Bedenken gegen diese Anschauung geäussert haben. Fischler [9] hat schon vor Jahren darauf hingewiesen, dass durch Ausschaltung der Leber durch Anlage einer Eckschen Fistel nie eine beträchtliche Menge Urobilinogen im Urin erscheint, was der Fall sein müsste, wenn der gewaltige Urobilinogenstrom jetzt anstatt in die Pfortader in die untere Hohlvene gelangen müsste.

Baumgärtel [1] hat sich seit 1943 systematisch mit einer grossen Anzahl von Mitarbeitern mit dem Bilirubinstoffwechsel befasst und hat auch zu der Frage des enterohepatalen Urobilinogenkreislaufes Stellung eingenommen. Ohne in Details einzugehen, will ich nur kurz bemerken, dass Baumgärtel im Inhalt der verschiedenen Darmabschnitte nie Urobilin, sondern immer nur Sterkobilin gefunden hat ; nach diesem Autor entstehen bei bakterieller Reduktion des Bilirubins keine Zwischenprodukte, mithin auch keine Urobilinoide, sondern die Gesamtmenge des Gallenfarbstoffes wird zu seinem Endprodukt, nämlich zu Sterkobilinogen reduziert. Das Urobilinogen dagegen entsteht laut Baumgärtel nur bei Gallenstagnation in der Leber, ist also in diesem Sinne ein Pigment der kranken Leber, wie es schon vor vielen Jahren die französischen Kliniker unterrichtet haben.

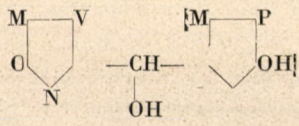
Die sog. physiologische Urobilinogenurie des gesunden Menschen ist nach Baumgärtel eine Sterkobilinogenurie, da bei gesunden Menschen nie Urobilinogen, sondern nur Sterkobilinogen in grossen Harnmengen vorgefunden wurde, im Einklang mit den früheren Befunden Hans Fischers und Lembergs. Bei hyperhämolytischen Zuständen war auch das Reduktionsprodukt des Gallenfarbstoffes, welches im Urin vorgefunden wurde, immer nur Sterkobilinogen, nie Urobilinogen.

Diese klare Darstellung der Genese und des intermediären Metabolismus der Urobilinoide und Sterkobilinoide wurde erst durch Einführung der Mesobiliviolettreaktion in die klinische Chemie ermöglicht ; durch diese einfache Reaktion lässt sich leicht Urobilinogen von Sterkobilinogen unterscheiden, da nur Urobilinogen die Mesobiliviolettreaktion gibt, während bei Behandlung von Sterkobilinogen mit Ferrum sesquichloratum nach Hans Fischer [10] ein braunes Ferrisalz des Sterkobilins entsteht. Auch eigene [2] reichliche Untersuchungen haben den klinischen Wert dieser Reaktion bestätigt.

Auch die Lehre von der Hyperchromie der Galle und der erhöhten Sterkobilinmenge im Urin wird wahrscheinlich einer strengen Kritik nicht standhalten ; das auffallendste dabei ist der Umstand, dass die Menge der Bilirubinreduktionsprodukte im Harn bei hämolytischen Zuständen keine Beziehung zu haben scheint zu der Menge, die man im Stuhl vorfindet.

Bemerkenswert ist die Frage des Bilirubinstoffwechsels bei Pferden und wahrscheinlich bei den Herbivoren überhaupt. Bierthen [11] hat das Bilirubin in der Galle, im Urin und im Blutserum bei 32 gesunden Pferden untersucht. Die Pferdegalle lässt sich schwer gewinnen, da dieses Tier keine Gallenblase besitzt, so dass die Galle nur in spärlicher Menge durch Einschnitt der grossen extrahepatalen Gallengänge gewonnen werden konnte. Nach Bierthen war die Reaktion auf Bilirubin in der Pferdegalle immer negativ, und zwar sowohl mit der Gmelin-, als auch mit der Diazoreaktion. Das dürfte jedoch an sich nichts überraschendes sein, da bekanntlich bei Herbivoren das biliverdinreduzierende Ferment in der Galle fehlt, so dass eine grüne Galle zur Abscheidung kommt, die nur Biliverdin, aber kein Bilirubin enthält. Biliverdin gibt natürlich keine Gmelinreaktion, und auch die Diazoreaktion ist damit negativ. Biliverdin ist auch einer bakteriellen Reduktion unzugänglich, und wird mit dem Stuhl unverändert ausgeschieden. Deswegen enthält der Stuhl des Pferdes gar keine Bilirubinreduktionsprodukte, was auch eigene Untersuchungen bei Pferden und Kühen bestätigt haben. Unentschieden bleibt natürlich die Frage, ob das Bilirubin, bzw. Biliverdin bei Herbivoren, ähnlich wie beim Menschen, auch in einfachere Katabolite gespalten wird.

Was nun die sog. *Nebenwege* des biologischen Hämoglobin- und Bilirubinabbaus betrifft, handelt es sich da um niedrigere Abbaustufen, und zwar um *zweikernige Pyrrolverbindungen.* Der erste Repräsentant dieser Gruppe ist das Pentdyopent, welches, abgesehen von früheren Feststellungen von Stokvis (1870) im Jahre 1934 von Bingold [12] entdeckt und dessen Konstitutionsformel von H. Fischer, Haberlandt und Müller [13] festgestellt wurde.



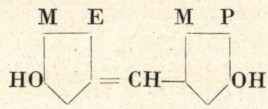
M = Methyl
V = Vinyl
P = Propionsäure

Pentdyopent

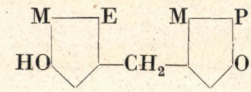
Das Pentdyopent entsteht sehr leicht in vitro aus Bilirubin und Urobilin durch oxydative Ringspaltung, wobei zuerst die farblose Vorstufe, das sog. Propentdyopent gebildet wird ; durch seine Reduktion im alkalischen Milieu durch Natriumdithionit ($Na_2S_2O_4$) entsteht das rote Pentdyopent als Natriumsalz eines Dioxypyrromethens. In vivo scheint diese oxydative Ringspaltung besonders in der Niere vorzukommen.

Die endgültige Bedeutung des Propentdyopents im Hämoglobinstoffwechsel ist noch nicht bekannt; trotzdem verdient diese Substanz als Bahnbrecher neuer Auffassungen eine volle Beachtung, wenn auch zugegeben werden muss, dass vielleicht eher andere Zweipyrrolsubstanzen quantitativ eine wichtigere Rolle im Hämoglobinstoffwechsel spielen werden.

Es gibt noch viele andere Zweipyrrolsubstanzen, die systematisch in Blut, Stuhl und Galle nachgewiesen werden können, und zwar in erster Linie das Bilifuscin und Mesobilifuscin, und sein Mutterstoff, das Mesobilileukan.



Mesobilifuscin



Mesobilileukan

M=Methyl
P=Propionsäure
E=Ethyl

Diese Stoffe entstehen in vitro durch oxydoreduktiven Mechanismu, (Na-amalgam + Sauerstoff) aus Hämoglobin und aus den Vierpyrrolkettensubstanzen; zum Unterschied von Pentdyopent entstehen diese Stoffe auch aus Sterkobilin. Ihr Entstehungsort ist wahrscheinlich enteral; in diesem Sinne sind Fuscine dem Sterkobilin an die Seite zu stellen. Da Fuscine keine für Vierpyrrolsubstanzen charakteristische Reaktion geben und auch die Pentdyopentreaktion bei ihnen negativ ausfällt, haben sie sich lange dem Nachweis entzogen. Es muss aber bemerkt werden, dass die Muttersubstanz Bilileukan farblos ist und in acholischen Stühlen vollständig fehlt; erst im sauren Milieu erfolgt sein Übergang zum braunen Mesobilifuscin, wahrscheinlich durch Polymerisation.

Was quantitative Umstände anbelangt, scheinen Fuscine den Reduktionsprodukten der Vierpyrrolsubstanzen ziemlich gleichwertig zu sein, so dass im Stuhl mindestens 50% des ursprünglichen Bilirubins auf Fuscine entfällt. Die Frage «wo bleibt der Rest» könnte nach dem heutigen Stand unserer Kenntnisse anders beantwortet werden, als zur Zeit, wo man einen enterohepatalen Urobilinkreislauf annehmen musste; der Rest erschiene im Stuhl scheinbar als Fuscin. Die näheren Umstände des enteralen Milieus werden auch hier eine entscheidende Rolle spielen, denn die bakteriellen Reduktionsvergänge sind keinesfalls als eine Standardgrösse zu betrachten. Bezeichnend ist die Beobachtung von Stich [14], der beim Totalverschluss des Ductus choledochus den klassischen Müllerschen Versuch wiederholte und dem Kranken 150 mg reines Bilirubin verabfolgte; während vorher Fuscine im Stuhl vollständig fehlten, konnten sie jetzt in erheblicher Menge festgestellt werden, wobei auf Sterkobilinogen und Urobilinogen in Fäzes und Harn nur 18 mg, also 12% der Gesamtmenge des Bilirubins entfielen.

Diesen Stuhlfarbstoffen, die übrigens neben Sterkobilin die normale braune Farbe den Fäzes leihen, soweit sie nicht in Form der farblosen Muttersubstanz Bilileukan vorliegen, sollte die gegenwärtige Biochemie und Klinik dieselbe Aufmerksamkeit widmen, wie seinerseits den Sterkobilinoiden und Urobilinoiden. Die frühere summarische Bezeichnung «Koprochrome» weicht heutzutage einer genaueren analytischen Erkenntnis und Klassifikation ; dieser scheinbare Nebenweg stellt zweifellos einen wesentlichen Weg des biologischen Blutfarbstoffabbaus dar, da in vitro- und auch in vivo-Versuchen der weitaus grössere Teil der vierkernigen Pyrrolsubstanzen oxydoreduktiv zu diesen Produkten abgebaut wird. Zeigte doch schon Engel, dass vom verabfolgten Blutfarbstoff nur etwa 10 % als Bilirubinoide erscheinen ; der Rest schlägt eben diese Wege ein.

Auch die Urinfarbstoffe müssen bei Berechnung des Hämoglobinabbaus mit in Betracht gezogen werden, worauf zuerst Heilmeyer bei seinen grundlegenden Studien über Urinfarbe hingewiesen hatte. Obzwar auch dieser Nebenweg schwer analytisch zu fassen ist, verdient er dieselbe Aufmerksamkeit und Schätzung wie die eben erwähnten Koprochrome.

Der aromatische Farbstoff Urochrom, der beim Gesunden etwa 70 Prozent der Harnfarbe ausmacht, enthält nach Stichs [14] Untersuchungen Bilifuscin. Das Urochrom entsteht höchstwahrscheinlich in der Niere ; damit stimmt die alte klinische Erfahrung, dass beim chronischen Nierenversagen der Urin auffallend hell und wässerig ist. Es ist wahrscheinlich, dass an allen Grenzflächen des Organismus, wo ein hohes Oxydations-reduktionspotential besteht, die Dipyrrolstoffe, einschliesslich des Urochroms, leicht entstehen können ; ihr Bildungsort liegt nicht nur in der Niere, sondern auch im Retikuloendothel und in dem normal mikrobiologisch besiedelten Darm. Bei gesteigertem Blutzerfall ist das Urochrom regelmässig vermehrt ; an dieser Vermehrung ist nur das mit Ammonsulfat aussalzbare Urochrom B beteiligt, während das Urochrom A dabei nicht in Betracht kommt.

Auch andere physiologische Urinfarbstoffe sind in diesem Zusammenhang bemerkenswert. Das Uroerythrin, welches im normalen Harn relativ mässig vertreten ist (1—2 mg), ist bei hämolytischem Ikterus auf das zehnfache erhöht (20—25 mg, nach Heilmeyer). Leider konnte dieser Stoff wegen seiner ausserordentlichen Labilität noch nicht analytisch erfasst werden, so dass seine Konstitutionsformel noch unbekannt ist.

Auch das Urorosein ist im normalen Menschenharn in verhältnismässig geringer Menge vorhanden ; der Pferdeurin enthält dagegen massenhaft Urorosein, wie auch eigene Kontrollversuche übereinstimmend ergaben (Ringprobe mit Salpetersäure : rosaroter Streifen).

Es ist nicht ausgeschlossen, dass der Organismus eben diese «Nebenwege» benützt, wenn er vor die Aufgabe gestellt wird, ein grösseres Angebot von Blutfarbstoffschlacken biologisch zu verarbeiten ; der klinisch-biochemischen Forschung öffnet sich da ein breites Tätigkeitsfeld.

Auch klinische Beobachtungen sprechen dafür, dass der oxydoreduktiven Spaltung des Hämoglobins auf zweikernige Pyrrolderivate eine quantitative Bedeutung zukommt, denn nicht immer ist der Kliniker in der Lage, sich aus dem hämolytischen Index eine genaue Vorstellung über das Ausmass der Blutmauserung zu bilden. Es seien mindestens drei klinische Situationen in diesem Sinne kurz erwähnt.

1. Der Neugeborenenharn enthält auch beim massiven Blutzerfall des Ikterus neonatorum gar kein Urobilin oder Sterkobilin, wohl aber eine grosse Menge von Urochrom B. Dieses Ereignis soll nur kurz erwähnt werden, da es nur aus der Literatur bekannt ist, während eigene Erfahrungen vorläufig fehlen.

2. Auffallend ist die Lage bei akuter hämolytischer Blutarmut, wo das Hämoglobin innerhalb sehr kurzer Zeit auf 10—15% fällt, und die Erythrozytenzahl auf etwa 1 Million. Bekanntlich ist das Auftreten einer Hämoglobinämie oder Hämoglobinurie in diesen Situationen eher eine Ausnahme ; der Ikterus ist oft minimal und die Sterkobilinoide im Stuhl steigen nur gering an. Welche Wege werden da vom Hämoglobinabbau betreten? Diese Frage ist nicht eindeutig beantwortet worden.

Bei experimenteller hämolytischer Anämie der Tiere ist diese Inkongruenz längst bekannt. Bei Tieren lässt sich die Gesamtmenge des Blutfarbstoffes vor der Verabreichung des Blutgiftes und nach Erzeugung der toxischen hämolytischen Anämie sehr leicht feststellen ; die Höhe des Blutzerfalles lässt sich da quantitativ ziemlich genau bestimmen. Alle Untersucher, die diesbezügliche Versuche unternommen haben, kamen zu demselben Ergebnis, dass nämlich nur etwa ein bis zwei Drittel des verschwundenen Hämoglobins als Reduktionsprodukte des Bilirubins, mithin als Tetrapyrrolstoffe (Sterkobilinoide oder Urobilinoide) erscheinen. Auch bei Menschen sind analoge quantitative langfristige Untersuchungen höchst wünschenswert, um in diese Lage endgültige Klärung zu bringen.

3. Eine andere Situation, bei der der Hämoglobinstoffwechsel in ein schiefes Licht gestellt wird, ist die Behandlung der hämolytischen Anämie mit Bluttransfusionen, wobei die verabreichte Blutfarbstoffmenge wegen Anwesenheit von Antikörpern gar nicht verwertet wird, sondern quantitativ zerfällt. Der intermediäre Hämoglobinstoffwechsel ist da vor eine harte Probe gestellt und alle Wege werden betreten, um diese übermässige Belastung zu bewältigen. Auch da lässt sich die Situation sehr leicht und mit ziemlicher Genauigkeit quantitativ erfassen.

Jedem Kliniker sind diese Zustände genügend bekannt. Der Kranke wird mit unzähligen Bluttransfusionen behandelt, die einverleibten Erythrozyten werden jedoch gar nicht verwendet, sondern zerfallen umgehend, wobei bei dem Kranken keine Gelbsucht sich bemerkbar macht und die Tetrapyrrolfarbstoffe eine zu erwartende Erhöhung nicht erfahren.

Eine eigene Beobachtung mag diese Verhältnisse näher veranschaulichen.

Der Kranken A. K., die an chronischer Lymphadenose mit hypoplastischer Panmyelopathie und hämolytischer Blutarmut litt, wurden vom 14. Januar bis 11. Juli 1952 insgesamt 40 Bluttransfusionen verabfolgt, wobei im ganzen 15 600 ml, also beinahe 16 Liter normales Blut, mithin etwa 2400 g Hämoglobin einverleibt wurden. Die Kranke wies während dieser Behandlung keine Besserung des Blutstatus, aber auch nicht die geringste Spur der Gelbsucht auf.

Leider wurden bei der Kranken nur Stichproben des Bilirubinstoffwechsels unternommen, worüber hier berichtet sei. Bei der Stuhluntersuchung am 24. Februar, also nach 12 Bluttransfusionen, wodurch 4½ Liter Normalblut verabfolgt wurde, war das Urinsterkobilin ganz normal (1 mg in 24 Stunden), das Sterkobilin der Fäzes war erhöht auf 518 mg/24 Stunden. Wenn man bedenkt, dass der Hämoglobinstoffwechsel der Kranken mit einer Extraquote von 4½ Litern Normalblut, also etwa mit 700 g Hämoglobin, welches total zerfiel, belastet wurde, muss man die entsprechende Menge Sterkobilin, d. h. 24,5 g im Stuhl und im Urin auffinden (berechnet nach der Formel: 1 g Hb liefert 35 mg Bilirubin oder Sterkobilin). Da die erwähnte Gesamtmenge von 4½ Liter Blut während 40 Tagen verabreicht wurde, entfällt auf einen Tag bei gleichmässiger Ausscheidung der Sterkobilinoide rund 600 mg Extrasterkobilin, wir fanden jedoch nur etwa die Hälfte dieser Menge über die Norm.

Die vorgelegte Beobachtung soll nicht als Beweis des Vorhandenseins der zweipyrroligen Nebenwege betrachtet werden, da die Untersuchung nicht langfristig durchgeführt wurde, so dass eine quantitative Schätzung der Blutmauserung hier nicht möglich ist. Ausserdem ist aus der Literatur bekannt, dass die Abgabe des Sterkobilins im Stuhl bei erhöhter Hämolyse oft wellenartig verläuft, so dass durch eine gelegentliche Feststellung der Sterkobilinwerte die wirkliche Lage der Blutmauserung nie mit genügender Sicherheit und Genauigkeit klargelegt werden kann.

Die Zusammenfassung der Angaben der Weltliteratur und eigene klinisch-kasuistische Erfahrungen berechtigen uns zum Schluss, dass alle drei Wege des Blutfarbstoffabbaus in der Klinik berücksichtigt werden müssen. Nicht nur der klassische reduktive Weg, der zu Tetrapyrrolstoffen, also zum Bilirubin, Urobilin und Sterkobilin führt, soll als Mass der Blutmauserung gelten; auch die sog. Nebenwege, die zu Dipyrrolstoffen auf oxydativem (Pentdyopent) oder oxydoreduktivem Wege (Bilifuscine) führen, sollen quantitativ berücksichtigt werden. Diese sog. Nebenwege sollen nicht als ein Kuriosum der Biochemie aufgefasst werden, sondern müssen als eine wichtige Entdeckung der Biochemie und als ein ernstes Pensum der gegenwärtigen inneren Medizin betrachtet werden.

LITERATUR

1. *Baumgärtel, T.:* Physiologie und Pathologie des Bilirubinstoffwechsels als Grundlagen der Ikterusforschung. Thieme, Stuttgart 1950.
2. *Netoušek, M.:* ČLČ 93: 442—447, 1954.
3. *Engel, M.:* Klin. Wschr. 19: 1177—1180, 1940.
4. *Heilmeyer, L.:* Ergebn. inn. Med. u. Kinderh. 55: 354, 1938.
5. *Heilmeyer, L.* u. *Begemann, H.:* Blut und Blutkrankheiten, in Handb. d. inn. Med. Springer, Berlin 1951.
6. *Eppinger, H.:* Leberkrankheiten. Springer, Wien, 1937.
7. *With, T. K.:* Biology of Bile Pigments. Frost—Hansen, Kopenhagen 1954.
8. *Fischler* und *Gebhardt:* Münch. med. Wschr., 1944, Nr. 7.
9. *Fischler:* Physiologie und Pathologie der Leber. Berlin 1916.
10. *Fischer, H.* und *Niemann:* Ztschr. physiol. Chem. 137: 293, 1924.
11. *Bierthen:* Inaug. Diss. d. Univ. Bern, 1906, cit. nach [7].
12. *Bingold, K.:* Klin. Wschr. 13: 1451, 1934.
13. *Fischer, H., Haberlandt* u. *Müller:* Ztschr. physiol. Chem. 246: 43, 1937.
14. *Stich, W.:* Münch. med. Wschr. 1275—1278, 1950.

DAS LYMPHGEFÄSSSYSTEM DES DÜNNDARMS UND SEINE ROLLE IM FETTTRANSPORT

Von

F. RÉNYI-VÁMOS

UROLOGISCHE KLINIK DER MEDIZINISCHEN UNIVERSITÄT, BUDAPEST

(Eingegangen am 28. Mai 1955)

I. Anatomischer Teil

Mit der Anatomie der Darmlymphgefässe haben sich zahlreiche Autoren befasst.

Lieberkühn [13] stellte fest, dass das Chylusgefäss in der Zotte ampullenförmig beginnt. Sein Anfang ist nach dem Stroma zu offen.

Cruikshank [5] erwähnte oberflächliche und tiefliegende Lymphgefässe : Lactea exteriora und profunda. Zwischen den beiden Schichten ist eine Verbindung vorhanden. Die tief gelegene ist von der Muskelschicht bedeckt.

Mascagni [15] sowie *Fohmann* [7] stellten bei Anwendung des Injektionsverfahrens ähnliche Resultate fest.

Laut *Brücke* [4] besitzt das Chylusgefäss keine selbständige Wand.

Ähnlicher Ansicht sind *His* [10] und *Frey* [8], nach welchen die Lymphkapillaren über keine eigene Wand verfügen ; dagegen sei das umgebende Bindegewebe an der Grenze des Chylusgefässes dicker und daher imstande, die Aufgabe der Membran zu versehen. *Frey* [8] fand bei einem sechswöchigen Säugling nach Mazeration mit Essig in der Submucosa «mit Fettmolekülen gefüllte, erweiterte Chylusgefässe». «Die Membran war sehr dünn, unmessbar fein und enthielt nur hier und da einen länglichen Kern.»

Teichmann [23] trennt die Lymph- von den Chylusgefässen. Erstere «liegen in der Darmserosa», letztere «befinden sich in der Schleimhaut und im submukösen Bindegewebe. Diese werden von den Autoren als Chylusgefässe bezeichnet.» Die Kapillaren der beiden Systeme anastomosieren nicht miteinander, dagegen vereinigen sich die Klappen enthaltenden Gefässabschnitte noch vor dem Verlassen der Darmwand. *Teichmann* hatte das Injektionsverfahren benutzt.

Auerbach [2] fand mit dem Injektions- und gesondert mit dem Silbernitratverfahren ausser den schon bekannten Resultaten zwischen den beiden Muskelschichten ein reichliches sog. «interlaminares Netz». Er vertrat die Ansicht, dass die Angaben *Freys* nicht auf sicheren Grundlagen ruhen.

Krause [11] beobachtete, dass das Lymphgefäss in der Zotte keulenförmig beginnt (seiner Ansicht nach endet) und dann axial verläuft. In den grösseren Zotten finden sich auch zwei Lymphgefässe mit Anastomosen. Ihre Wand besteht aus Endothel, das nach Silberbehandlung gut in Erscheinung tritt. Die Submucosa ist besonders reich an Lymphgefässen, weshalb sie Stratum vasorum absorbentium genannt wird. Beide Muskelschichten enthalten zahlreiche Lymphgefässe.

Mall [15] nimmt an, dass der Anfang des Lymphgefässes röhren- und nicht ampullenförmig sei.

Sappey [20] sah in der Zotte ein Netz, das in einen zentralen Stamm einmündet; Submucosa und Muskelschicht enthalten eine umfangreiche Lymphgefässschicht.

Testut [24] erwähnt, dass sich die Gefässe des submukösen Plexus teils in das Netz der Muskelschicht, teils in die subserösen Lymphgefässe ergiessen.

Bartels [3] hebt hervor, dass das zentrale Chylusgefäss in den Plexus der Propria der Mucosa tunica einmündet; es steht mit dem von *Auerbach* beschriebenen interlaminaren Lymphgefässplexus in Zusammenhang. Von hier gehen die ableitenden subserösen Gefässe aus.

Die H_2O_2-Verfahren von *Magnus* [14] sowie *Stübel* [21] führten zu ähnlichen Ergebnissen.

Die Beschreibungen von *Schdanow* [25] und *Spirow* [22] stimmen mit den bisherigen im wesentlichen überein.

Aagaard [1] weist darauf hin, dass das von *Sappey* und anderen beschriebene intermuskuläre Netz nicht zum Lymphgefässsystem gehört.

Die *Peyer*-Plaques sind laut *Teichmann* in die Spalten des submukösen Netzes eingebaut, während nach *His* an der Plaques-Oberfläche dem Sinus der Lymphknoten ähnlich Lymphkapillaren eintreten. *Sappey* stellt fest, dass die Lymphgefässe — aus den Plaques austretend — diese kranzartig umschliessen. *Mall* beobachtete am Hund, dass aus dem Inneren des Follikels zahlreiche Lymphgefässe heraustraten. *Frey* konnte in den Follikeln Lymphgefässe nicht beobachten. *Schdanow* und *Spirow* teilen ähnliche Beobachtungen mit.

Ausser den vorstehend erwähnten Autoren haben sich noch zahlreiche andere mit der Anatomie der Lymphgefässe des Dünndarms beschäftigt, doch enthielten ihre Mitteilungen keine neuen Angaben.

Fassen wir die Literaturangaben zusammen, ergibt sich im wesentlichen ein übereinstimmendes Bild: nach den meisten Autoren geht von den Darmzotten ein zentrales Chylusgefäss aus, das sich an der Basis in das Netz der Mucosa ergiesst. In jeder Schicht ist ein reiches Netz sichtbar; es gibt also eine muköse, submuköse, muskuläre und subseröse Schicht. In der Subserosa verlaufen die ableitenden grossen Gefässe.

Den Autoren, welche diese Ansicht vertreten, steht eine kleine Gruppe gegenüber: *Brücke* [4], *His* [10] und *Frey* [8], laut welchen das «Chylusge-

fäss», die «Lymphkapillare» in der Zotte keine eigene Wand besitzt. Ihre Auffassung besagt in der heutigen Ausdrucksweise, dass in der Zotte keine Lymphkapillaren zu sehen sind.

Auch die Methoden stimmen im allgemeinen überein : die Forscher verwendeten in erster Linie das Injektionsverfahren.

Zuerst in Verbindung mit der Niere [17], später im Zusammenhang mit dem Magen [19] und den Hoden [18] hatten wir die Aufmerksamkeit darauf gelenkt, dass das Injektionsverfahren zur Untersuchung der Lymph*kapillaren* nicht geeignet sei. Dies hatten auch schon *Gerster* [9], *Disse* [6], *Kumita* [12] und viele andere behauptet. Wir konnten nachweisen, dass bei Anwendung des Injektionsverfahrens in den erwähnten Organen auch der mit geringem Druck eingespritzte Farbstoff das Interstitium sowie die Lymphkapillaren überschwemmt und gegebenenfalls auch in die Blutgefässe eindringt. Die dadurch entstandenen Streifen entsprechen also nicht den Lymphkapillaren. Deshalb bedarf es eines Verfahrens, bei dessen Anwendung die Lymphkapillaren sich erweitern und dadurch gut sichtbar werden und ihre Lage und Verlauf genau festgestellt werden können.

Unter Einhaltung dieser Bedingungen stellten wir fest, dass Niere [17] und Magen [19] wesentlich weniger Lymphgefässe enthalten, als von den Autoren, die das Injektionsverfahren benutzten, beschrieben wurde. Plexus fanden wir nur in der Submucosa des Magens und auch hier nur vereinzelt. In den Hoden und im Nebenhoden [18] konnten wir zwischen den Kanälchen Lymphgefässe nicht wahrnehmen. Die ersten Lymphgefässe treten ausserhalb des Parenchyms in Erscheinung. Das Bild ähnelt demjenigen, das andere und auch wir bei der Leber feststellten : die Lymphgefässe verlaufen nicht innerhalb des Lappens, sondern nur im periportalen Raum.

Nach diesen Feststellungen wandten wir uns der Erforschung der Lymphgefässe im Duodenum und Dünndarm zu. Da die anatomischen Verhältnisse der Lymphgefässe dieser beiden Darmabschnitte beim Hund übereinstimmen, werden wir im folgenden stets nur vom Dünndarm sprechen.

Methodik

In Evipannarkose unterbanden wir am Hund die regionalen Lymphknoten. Das Tier wurde nach 2—24 Stunden mit Evipan getötet ; aus dem Darm wurden mehrere Teile herausgenommen, nachdem wir vorher die beiden Enden des ausgewählten Darmabschnittes zusammen mit den Blut- und Lymphgefässen unterbunden hatten.

Die Darmstücke wurden in Formalin in der Weise fixiert, dass wir auch in das Lumen Formalin einspritzten. Die Schnitte wurden mit Hämatoxylin-Eosin, nach *van Gieson* und *Mallory* gefärbt und nach *Bielschowsky—Maresch* und *Foot* imprägniert.

Vor allem stellten wir Serienschnitte von *intakten* Hunden her. Die Beobachtungen an diesen lassen sich folgendermassen zusammenfassen. In der Zotte, in der Mucosa wurden Lymphkapillaren nicht festgestellt. In der Submucosa waren mehrere Lymphgefässe zu sehen, deren Efferenten durch

die Muscularisschicht in die Subserosa gelangen. Ein Plexus war nirgends wahrzunehmen.

Mit diesem Resultat konnten die Untersuchungen nicht abgeschlossen werden. Es kann nämlich vorkommen, dass sich in der Zotte, in der Mucosa Lymphkapillaren befinden, die jedoch kollabierten und daher mit der heutigen histologischen Technik nicht nachweisbar sind. Aus diesem Grunde mussten die Lymphgefässe unter Anwendung des weiter oben beschreibenen Verfahrens erweitert werden.

Bei den ersten Versuchen mit Unterbindung der Lymphknoten stellten wir von jedem Block zwecks Orientierung nur einige Schnitte her. In den Zotten und in der Mucosa konnten wir auch in diesen Fällen keine Lymphkapillaren beobachten. Hiernach setzten wir die Suche nach den Lymphkapillaren in Serienschnitten mit folgendem Ergebnis fort :

In den *Zotten*, in der *Mucosa* fanden wir keine Lymphkapillaren. Auf diesen Gebieten ist vielfach — und zwar stellenweise hochgradiges — Ödem festzustellen. Besonders ausgeprägt ist das Ödem an der Haftstelle des Mesenteriums, wo die Gefässe in den Darm ein- bzw. aus diesem heraustreten. An vielen Stellen ist am Rand des Ödems eine Gefässwand zu sehen, doch ergab sich rasch aus den Serienschnitten, dass diese zu der am Rande des Ödems verlaufenden Venenkapillare gehört. Sonst kann eine Bindegewebsfaser zuerst Bedenken verursachen, doch verschwinden diese Zweifel auf Grund der Serienschnitte rasch. Würde die Zotte ein oder mehrere Lymphgefässe enthalten, so würden diese die Zotte als Gefässe grösseren Kalibers an der Basis verlassen. Wenn wir daher den Anfangsabschnitt der Lymphkapillaren in der Zotte nicht erkannt hätten, müssten wir das an der Basis austretende breitere Gefäss bereits wahrgenommen haben. Bei der Untersuchung einer grossen Zahl von Schnitten haben wir in keinem einzigen Fall Lymphgefässe gesehen, die aus der Zotte heraustraten (Abb. 1, 2).

Ähnlich verhält es sich auf dem gesamten Gebiet der Mucosa. Lymphkapillaren haben wir auch hier nicht gefunden! Vor allem zu Beginn der Untersuchungen tauchte manchmal vereinzelt ein zweifelhaftes Gebilde auf, doch stellte es sich stets heraus, dass es sich nicht um ein Lymphgefäss handelte (Abb. 3).

Noch ein weiteres Argument beweist, dass die Mucosa keine Lymphkapillaren enthält. Im Lymphgefässsystem vereinigen sich im allgemeinen die Kapillaren — ähnlich wie bei den Venen — zu grösseren Gefässen [17, 19). Wenn sich daher in den Zotten ein zentrales Lymphgefäss, in der Submucosa hingegen ein ausgebreitetes Netz befände, so würden sich die hieraus entstehenden wenigen grossen Gefässe — ähnlich wie beim Magen [19] — an der Basis der Submucosa befinden und sodann die Muscularis mucosae durchbohren. Wenn wir die Lymphgefässe kleineren Kalibers oder Plexus nicht erkannt hätten, so müssten wir dieses breitere Lymphgefäss wahrgenommen haben, wie dies auch

in der Submucosa ohne weiteres geschah. Derartige grössere ableitende Lymphgefässe haben wir indessen in keinem Fall gesehen.

Es kann daher festgestellt werden, dass beim Hund nach Unterbindung der regionalen Lymphknoten trotz ausgeprägtem Ödem in den Zotten und der Mucosa keine Lymphgefässe anzutreffen sind.

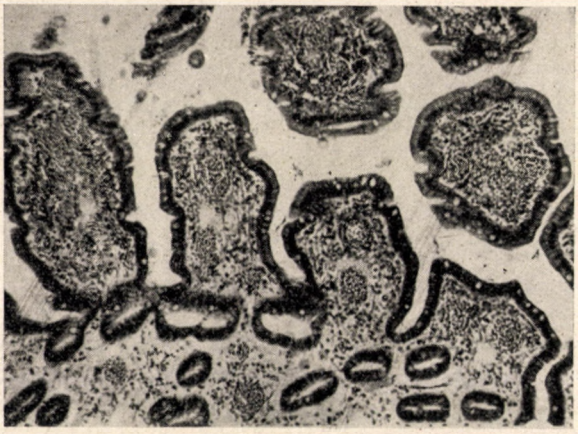


Abb. 1. Ödematöser Dünndarm. An der Zottenbasis sind keine ableitenden Lymphgefässe zu sehen (Hund, 2stündige Lymphknotenunterbindung)

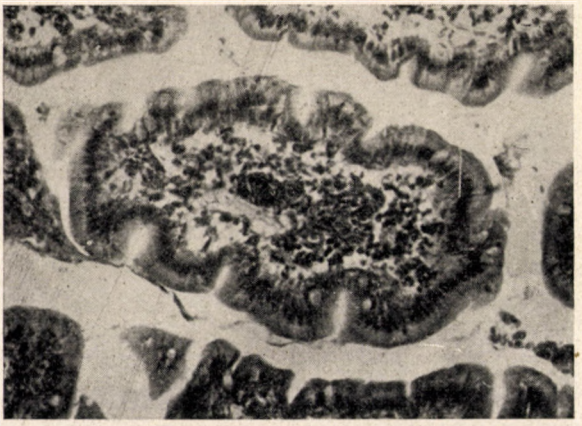


Abb. 2. Ödematöser Zottenabschnitt (Hund, 2stündige Lymphknotenunterbindung)

In der *Muscularis mucosae* vermochten wir die Frage nicht zu entscheiden. Es gibt über eine Wand verfügende kleine Lumen, die geronnenes Eiweiss enthalten. Die Umgebung der Wand weist im allgemeinen mehr Bindgewebe auf. Eine endothelartige Zelle tritt nur selten in Erscheinung. Von diesem gefässartigen Gebilde wird die Muscularis mucosae nicht völlig duchbohrt, in die Mucosa reicht es nicht hinein. Wir konnten auch nicht beobachten, dass es in

ein in der Submucosa befindliches Lymphgefäss einmündet. Auf Grund dieser Feststellungen vermochten wir die Zugehörigkeit dieser Gebilde nicht zu entscheiden, vielleicht stellen sie die initialen Kapillaren des Lymphgefässsystems dar (Abb. 4).

Die Submucosa enthält bereits mehr Lymphgefässe. Ähnlich wie beim Magen sind stellenweise Plexus zu sehen. Hier treten auch bereits grosse Gefässe mit Klappen auf (Abb. 5—6).

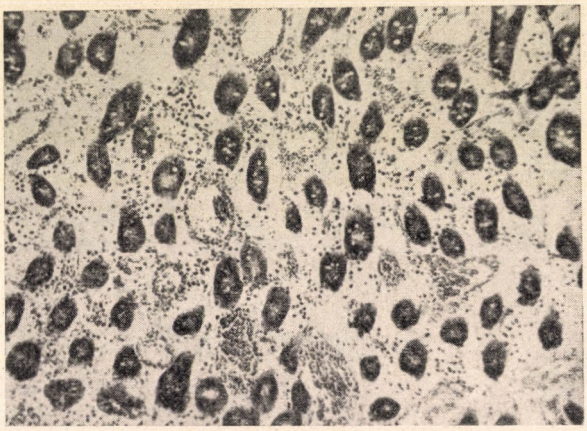


Abb. 3. Ödematöse Mucosa. Lymphgefässe sind nicht sichtbar (Hund, 2stündige Lymphknotenunterbindung)



Abb. 4. Breite Spalte in der Muscularis mucosae mit geronnenem Eiweiss. Erweiterte Lymphkapillare? (Hund, 2stündige Lymphknotenunterbindung)

In der *Muscularisschicht* und in der Subserosa verlaufen die grossen ableitenden Gefässe mit Klappen. An diesen Stellen haben wir Lymphkapillaren oder geradezu Plexus nicht beobachtet.



Abb. 5. Erweiterte Lymphgefässe in der Submucosa
(Hund, 2stündige Lymphknotenunterbindung)

Es wurde erwähnt, dass in der Darmwand ausgeprägtes Ödem wahrzunehmen ist. Dieses entsteht folgendermassen :

Unterbindung des Lymphknotens
↓
Eine mechanische Insuffizienz der Lymphströmung kommt zustande
↓
Die Lymphgefässe erweitern sich
↓
Ödem

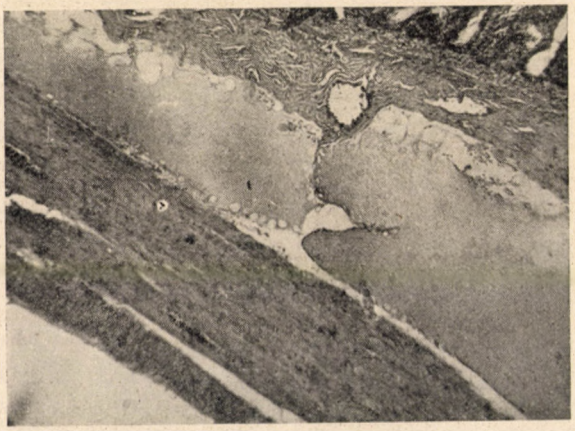


Abb. 6. Breites, mit Klappe versehenes Lymphgefäss in der Submucosa
(Hund, 2stündige Lymphknotenunterbindung)

Das Ödem entsteht demnach zeitlich erst nach Erweiterung der Lymphgefässe. Liegt also ein Ödem vor, so folgt daraus, dass die vorhandenen Lymphgefässe bereits weit sind. Bei unseren Versuchen sahen wir Ödem, wie auch Lymphgefässerweiterung z. B. in der Submucosa. Es hätten sich also auch die Lymphkapillaren der Mucosa und Zotten erweitern müssen, wenn an diesen Stellen Lymphgefässe vorhanden gewesen wären. Die Tatsache, dass die Submucosa Ödem und Lymphgefässerweiterung aufweist, während demgegenüber in den Zotten sowie in der Mucosa Ödem, jedoch keine Lymphgefässerweiterung vorkommt, ist ein neuer Beweis dafür, dass sich in den Zotten und in der Submucosa keine Lymphkapillaren befinden (dieser Gedankengang gilt nicht bei jedem Ödem, lediglich bei der mechanischen Insuffizienz der Lymphströmung).

Zusammenfassend können wir also sagen, dass nach Unterbindung der regionalen Lymphknoten beim Hund in den Zotten und in der Mucosa keine Lymphgefässe beobachtet wurden. Diese erscheinen zuerst in der Submucosa. Hier ist das Bild stellenweise plexiform, anderswo entstehen grosse Gefässe mit Klappen. Es ist möglich, dass sich in der Muscularis mucosae Lymphkapillaren befinden. Die die Muscularisschicht durchbohrenden Lymphgefässe sind gross, weit und mit Klappe versehen. Ähnlich verhält es sich in der Subserosa. In den letzten beiden Schichten vermochten wir Lymphkapillaren nicht nachzuweisen.

Es gibt mehrere indirekte Beweise dafür, dass sich in den Zotten bzw. in der Mucosa keine Lymphgefässe befinden :

1. An der Zottenbasis sahen wir keine austretenden Lymphgefässe.

2. An der Basis der Mucosa konnten wir keine grösseren Sammellymphgefässe beobachten, die zur Muscularis mucosae verlaufen und dann auch diese durchbohren würden.

3. In der Darmwand liegt Ödem vor, die vorhandenen Lymphgefässe mussten sich also erweitern. Wo sich Lymphgefässe befinden, z. B. in der Submucosa, erweitern sie sich auch.

An dieser Stelle sind wir genötigt, die Literaturangaben zu ergänzen. Unabhängig von uns und zu gleicher Zeit hat sich auch *Kubik* mit den Lymphgefässsystem des Dünndarms beschäftigt. Bei Anwendung des Tuscheinjektionsverfahrens erzielte er Resultate, die mit den hier besprochenen übereinstimmen. Seine Ergebnisse werden bald veröffentlicht.

II. Physiologischer Teil

Die Rolle des Lymphgefässsystems im Fetttransport

Die anatomischen Beobachtungen haben zu zahlreichen neuen Problemen geführt. Von diesen soll an dieser Stelle nur eins behandelt werden : die Rolle des Lymphgefässsystems in der Fettresorption.



Abb. 7. Mit Fett gefüllte Zotten. Auch in der Mucosa, Muscularis mucosae und Submucosa ist Fett zu sehen (Sudan-Färbung)

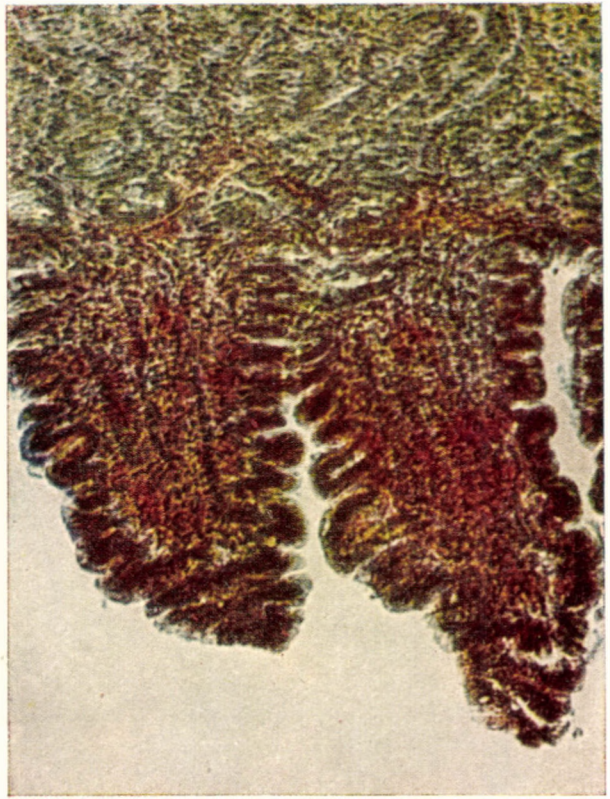


Abb. 8. Mit Fett gefüllte Zotten. Das Fett ist in der Zottenwurzel in mehreren dünnen Streifen sichtbar (Sudan-Färbung)



Abb. 9. Am unteren Teil der Mucosa sammelt sich «inselartig» Fett an. Bei starker Vergrösserung ist gut zu sehen, dass sich die «Insel» aus winzigen Tröpfchen zusammensetzt (Sudan-Färbung)

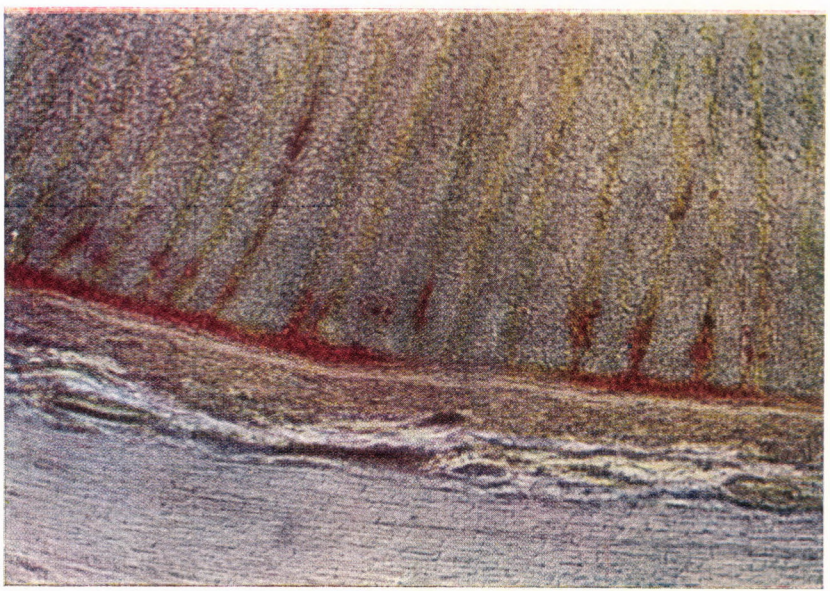


Abb. 10. Am unteren Teil der Mucosa ist das Fett «kammartig» gelagert (Sudan-Färbung)



Abb. 11. Weite Hohlräume ohne Endothelwand an den Stellen, wo sich das ausgelöste Fett befand



Abb. 12. Die auf Abb. 11 sichtbare Zotte vergrössert

In den Lehrbüchern sowohl der Anatomie als auch des Physiologie ist zu lesen, dass das im Darm resorbierte Fett vom Lymphgefässsystem abtransportiert wird, und zwar in der Weise, dass das resorbierte Fett in das zentrale Chylusgefäss übertritt. Obwohl auf diesem Gebiet viele *physiologische* Teilfragen noch ungelöst sind, schien dieser Lehrsatz anatomisch wohlbegründet. Er fusste auf der anatomischen Beobachtung, dass die Zotte ein zentrales Lymphgefäss, die Submucosa ein Lymphgefässnetz enthält.

Wie verhält es sich nun mit der Frage des Fetttransports unter Berücksichtigung der hier mitgeteilten neuen anatomischen Beobachtungen? Wir müssen annehmen, dass das Fett in der Mucosa, die Zotten eingerechnet, nicht in Lymphgefässen, sondern in Ermangelung derselben im Stroma der Zotten bzw. im Interstitium in Richtung der Muscularis mucosae vordringt.

Zur Klärung dieser Frage haben wir an Hunden Fettfütterungsversuche vorgenommen.

Methodik: Hunden gaben wir mittags, abends und noch am anderen Morgen 0,1—0,3 l Sahne und Schmalzbrot. 3—6 Stunden nach der letzten Fütterung töteten wir die Tiere mit Evipan. In einigen Versuchen erhielt das Tier nur morgens 0,4—0,5 l Sahne. Die Lymphgefässe der Subserosa und des Mesenteriums waren bei diesen Versuchen milchweiss. Vom unteren Teil des Duodenums (unter der Papilla Vateri) sowie von verschiedenen Stellen des Dünndarms wurden kleine Stückchen herausgeschnitten. Diese teilten wir in zwei Teile. Bei einem brachten wir im Gefrierschnitt Fettfärbung (Sudan) zur Anwendung, das andere wurde in Paraffin eingebettet und dann mit Hämatoxylin-Eosin, nach *van Gieson* oder *Mallory* gefärbt bzw. nach *Bielschowsky—Maresch* und *Foot* imprägniert. Der Versuch wurde an 6 Tieren vorgenommen und die Lage des Fettes an den von sämtlichen Tieren hergestellten Serienschnitten (von jedem Stückchen färbten wir 10—20 Schnitte) untersucht.

Es wurde festgestellt, dass je nach Fütterung und Resorption die *Zotten* mehr oder weniger mit Fett gefüllt sind. Manchmal ist das Fett nur in der Mitte zu sehen, anderswo füllt es die Zotte in ganzer Breite aus. In der einen Zotte ist es in Tropfenform, in anderen in fast homogen zusammenhängender Schicht zu sehen. Eine Endothelwand ist nicht wahrnehmbar. Sehr demonstrativ ist das Bild der Basis dann, wenn die Zotte wenig Fett enthält. Schon bei geringer Vergrösserung ist deutlich sichtbar, dass das Fett in diesen Fällen die Zotte nicht in einem Gefäss gesammelt, sondern in mehreren Streifen verlässt (Abb. 7—8). Bei 100facher Vergrösserung hingegen ist klar zu beobachten, dass die meisten Streifen gar nicht aus zusammenhängendem Fett, sondern aus voneinander getrennten Fetttröpfchen bestehen.

Ein ähnliches Bild ergibt sich in der Mucosa. Das Fett ist inselartig, in Fleckform, anderswo streifenförmig, stellenweise zusammenfliessend anzutreffen, ohne dass eine Wand festgestellt werden könnte. Kein einziges Bild ist zu sehen, in dem ein Fettstreifen die Muscularis mucosae durchbohren würde. Erwähnenswert ist, dass das Fett an vielen Stellen an der Basis der Mucosa, zwischen der Tunica propria und der Muscularis mucosae, inselartig zusammenfliesst. Bei 100facher Vergrösserung ist auch hier vielfach zu entnehmen, dass die «Insel» aus zahlreichen gesondert stehenden Fettkörnchen besteht. Auf-

fallend war ein Schnitt, bei dem die Zotten kein Fett mehr enthielten, aber am unteren Teil der Mucosa ein «kammartiges» Bild entstand: auf eine breit liegende zusammenhängende Fettschicht hatten sich senkrecht kleinere Fettstreifen aufgelagert (Abb. 9—10).

In der *Muscularis mucosae* befindet sich das Fett in mehr oder minder grossen Tropfen, in Flecken oder Streifen. Ein Zusammenhang mit der Mucosa ist selten zu sehen, der Zusammenhang mit der Submucosa dagegen sehr häufig genau zu erkennen. In der Submucosa kommen bereits viele runde oder längliche Fettflecke zum Vorschein. Ähnlich ist das Bild in der Muscularisschicht und in der Subserosa.

Wo lagert sich das Fett? Auf diese Frage geben die mit Einbettung hergestellten Schnitte Auskunft. In den Zotten und in der Submucosa befinden sich sehr weite Hohlräume ohne Endothelwand: die Stellen, die das ausgelöste Fett enthielten. Diese sind insbesondere in der Mucosa auffallend. Stellenweise befindet sich in den Hohlräumen blasses Eiweisskoagulat. Eine Endothelwand ist nirgends zu sehen (Abb. 11—12).

Auf die Frage nach dem Weg des Fetttransportes können wir hiernach feststellen, dass das in die Darmzotten gelangte Fett das Stroma und sodann das Interstitium der Mucosa durchwandert. In diesen Gebieten wandert also das Fett nicht in den Lymphgefässen, sondern in Ermangelung derselben unabhängig von diesen in Richtung der Muscularis mucosae. Diese durchquerend (oder hier?) erreicht es das Lymphgefäss.

Die Ergebnisse unserer Fettfütterungsversuche bestätigen gleichzeitig auch die der Versuche mit Lymphknotenunterbindung: beim Hund sind in der Schleimhaut des Duodenums und Dünndarms Lymphgefässkapillaren nicht zu sehen. Diese Beobachtung erscheint nur im ersten Augenblick überraschend. Wie schon erwähnt, konnten wir im Gegensatz zu den Befunden der Forscher, die das Injektionsverfahren anwendeten, nachweisen, dass Niere [17] und Magen [19] viel weniger Lymphgefässe enthalten, als bisher angenommen wurde, und dass sich in der Leber und im Hoden [18] in den Azini bzw. zwischen den Kanälchen des Hodens und Nebenhodens überhaupt keine Lymphkapillaren befinden (was in bezug auf die Leber auch bisher schon bekannt war). Das Fehlen der Lymphgefässe in der Darm*mucosa* bedeutet also an und für sich keine besondere oder einzig dastehende anatomische Situation. Doch besagt es, dass zahlreiche physiologische und pathologische Probleme neu untersucht werden müssen.

Zusammenfassung

1. In den Darmzotten und in der Mucosa konnten keine Lymphgefässe nachgewiesen werden. Diese treten zuerst in der Submucosa in Erscheinung. Hier sind hin und wieder auch Plexus oder ableitende Gefässe mit Klappen zu beobachten. In der Muscularisschicht und in der Subserosa waren keine Plexus, sondern nur ableitende Gefässe festzustellen.

2. In den Zotten und in der Mucosa wandert das Fett im Stroma bzw. im Interstitium und nicht in den Lymphgefässen.

LITERATUR

1. *Aagaard, O. C.:* Z. Anat. **65**, 31, 1922.
2. *Auerbach, L.:* Virchows Arch. **33**, 3, 1865.
3. *Bartels, P.:* Das Lymphgefässsystem. 1909.
4. *Brücke:* zit. *Bartels.*
5. *Cruikshank, W.:* zit. *Auerbach.*
6. *Disse, L.:* Arch. mikr. Anat. **78**, 74, 1911.
7. *Fohmann, V.:* Mémoire sur les vaissaux lymphatiques, 1840.
8. *Frey, H.:* Hb. d. Histol. u. Histochem. d. Menschen, 1876.
9. *Gerster, R.:* Z. Anat. Entwickl. **2**, 36, 1877.
10. *His:* zit. *Auerbach.*
11. *Krause, W.:* Allgem. Anat. 1876.
12. *Kumita:* Arch. Anat. Entw. 49 u. 99, 1909.
13. *Leberkühn:* zit. *Bartels.*
14. *Magnus, G.:* Dtsch. Ztschr. Chir. **175**, 147, 1922.
15. *Mall:* zit. *Bartels.*
16. *Mascagni:* zit. *Auerbach.*
17. *Rényi-Vámos, F.:* Acta Med. Hung. **3**, 1, 1952.
18. *Rényi-Vámos, F.:* Z. f. Urologie **48**, 355, 1955.
19. *Rényi-Vámos, F., Szinay, Gy.:* Acta Morph. Hung. **4**, 353, 1954.
20. *Sappey, Ph.:* Traité d'Anatomie descriptive. 1888.
21. *Stübel, A.:* Virchows Arch. **244**, 287, 1923.
22. *Spirow, M. S.:* Wratsch djelo, **6**, 485, 1949.
23. *Teichmann, L.:* Das Saugadersystem, 1861.
24. *Testut, L.:* Traité d'Anatomie Humaine.
25. *Schdanow, D. A.:* Allgemeine Anatomie und Physiologie des Lymphgefässsystems, 1952.

СИСТЕМА ЛИМФАТИЧЕСКИХ СОСУДОВ ТОНКИХ КИШОК И ЕЕ РОЛЬ В ТРАНСПОРТЕ ЖИРА

Ф. РЕНЬИ-ВАМОШ

1. Автору не удалось выявить лимфатических сосудов в кишечных ворсинках и в слизистой оболочке тонкой кишки. Лимфатические сосуды впервые появляются в подслизистой ткани, где местами обнаруживаются также сплетения, а на других местах отводящие сосуды с клапанами. В мышечном слое, в субсерозе не обнаруживаются сплетения, а только отводящие сосуды.

2. В кишечных ворсинках и в слизистой оболочке тонкой кишки жир проходит через строму или же через интерстицию, а не через лимфатические сосуды.

BETRACHTUNGEN ÜBER EINIGE PROBLEME DER ALLERGIE

Von

B. FORNET

I. MEDIZINISCHE UNIVERSITÄTSKLINIK DEBRECEN

Eröffnungsansprache des Vorsitzenden der VI. Sándor Korányi Wanderversammlung

Vierzig Jahre sind vergangen seit jenem Tage, dass ich, der neugebackene Arzt, in die Klinik von *Sándor Korányi* als Volontärassistent eintrat. Noch in demselben Jahre erhielt sein Schüler, *Rezső Bálint* einen Lehrstuhl und er begann die wohlbekannte, erfolgreiche Tätigkeit der neuen Klinik teilweise mit den ebenfalls aus der Korányi-Klinik ausgeschiedenen Ärzten. Zu diesen gehörte auch ich. Fünfzehn Jahre, also die ganze Bestehensdauer der Bálintschen Klinik verbrachte ich unter seiner weisen Leitung, währenddessen die Klinik vor allem die geistigen Schätze seines hervorragenden Meisters, *Sándor Korányi*, weiterzugeben bestrebte. Später — und auch seit dieser Zeit sind schon 25 Jahre vergangen — wurde ich an die Spitze der Medizinischen Klinik in Debrecen gestellt, und heute ist mir als dem beinahe rangältesten Professor die grosse Ehre zuteil geworden, vor den würdigen Teilnehmern dieser Wanderversammlung die Eröffnungsansprache zu halten.

Meines Erachtens kann ich meine tiefe Verehrung für *Korányi* am besten dadurch zum Ausdruck bringen, wenn ich über ein Thema spreche, welches mich während langer Jahre am meisten interessierte und dessen Entwicklung und Verzweigung ich beinahe von Anfang an beobachten konnte ; dieses Thema ist die Allergie. Es lässt sich wohl nicht bestreiten, dass die Forscher im allgemeinen gegenüber dem Themenkreis, der ihr Interesse am stärksten fesselt, voreingenommen sind. Trotz dieser Tatsache hoffe ich es ohne Übertreibung behaupten zu dürfen, dass die mit dem Allergiemechanismus zusammenhängenden Probleme zu den umfassendsten, allgemeinsten und interessantesten aktuellen Fragen der Medizin gehören. Das Thema der Allergie wird für mich auch infolge jener Eigentümlichkeit besonders geeignet, dass es durch keine eigentlichen fachlichen Grenzen beschränkt werden kann. Demgemäss habe ich auch keine Absicht mich mit dieser Frage vom Gesichtspunkt des Internisten, oder des sogenannten Allergologen zu befassen.

Ziemlich rasch nach dem Erkennen der experimentell hervorgerufenen anaphylaktischen Phänomene konnte man Analogien und verwandte Züge mit gewissen menschlichen Erkrankungen beobachten und diese als allergische Krankheitsbilder differenzieren. Mit diesen Erkrankungen beabsichtige ich mich jetzt nicht zu befassen, doch kann es nicht in Abrede gestellt werden, dass eben

das Studium dieser klassischen allergischen Krankheiten (Asthma bronchiale, Urticaria, Quinckesches Ödem) die Kliniker dazu veranlasst hat, sich mit den Physiologen und Biologen wetteifernd auch den kleinsten Einzelheiten experimenteller Forschungsarbeiten zu widmen.

Die Klärung solcher Grundbegriffe, wie Antigen, Antikörper, Schockgift, stiess auf die grössten Schwierigkeiten, und auch heute noch erweitern sich ständig unsere grundlegenden Kenntnisse, manchmal den Eindruck erweckend, als ob sie nur zum Auftauchen von noch mehr ungelösten Fragen dienten.

Die in der Allergieforschung als Antigen-Antikörper-Frage auftretenden Probleme erscheinen in einer noch viel komplizierteren Form in Zusammenhang mit der Antigenwirkung lebender Krankheitserreger, mit der Infektionsabwehr und mit den Fragen der Heilung und der Immunität. Wie wir es aber später sehen werden, sind diese Fragen miteinander grundlegend und untrennbar verwoben ; diese Tatsache wird offenbar, sobald wir die allergischen Phänomene im Rahmen einer umfassenderen Betrachtung untersuchen. Ein frappantes Beispiel dieser Duplizität, d. h. die der Schädigung durch lebende Krankheitserreger und eines, von den Lebenserscheinungen bereits unabhängigen allergischen pathologischen Prozesses bietet jene Krankheitsgruppe, die wir unter dem Sammelnamen «rheumatische Erkrankungen» zusammenzufassen pflegen. Die Rolle und Bedeutung des Streptococcus in der Pathologie der Carditis, der Polyarthritis rheumatica und der diffusen Glomerulonephritis können heute nicht mehr bestritten werden. Zugleich wissen wir aber, dass in der Ätiologie des Krankheitsbildes dem Allergiemechanismus eine gleichgestellte, ja sogar eine übergeordnete Rolle zukommt. Im Gegensatz zu der heroischen Epoche der Bakteriologie — bezüglich der Infektionskrankheiten sind wir der Auffassung, dass das Wesentliche der Krankheit (mit einigem Vorbehalt) in jener Reaktion besteht, die von dem lebenden Krankheitserreger im Organismus ausgelöst wird. In gesteigertem Masse gilt dies für alle jene Krankheitsbilder, bei denen nach dem Eindringen lebloser Antigene, oder gegebenenfalls lebender Krankheitserreger, die eigenartige Reaktion des Organismus durch — von den Lebenserscheinungen der virulenten Krankheitserreger unabhängige — antigenartige Substanzen hervorgerufen wird.

Zur Unterstützung der Analogie und des engen Zusammenhanges, die zwischen den Infektionskrankheiten und den durch leblose allergische Schädigung hervorgerufenen Erkrankungen bestehen, könnte man zahlreiche Beispiele anführen. In erster Linie denke ich hier an das Krankheitsbild der sogenannten Autoaggression. Es ist sicher, dass ein bedeutender Teil der hämatologischen Autoaggressionskrankheiten infolge unmittelbarer Einwirkung lebloser Substanzen entsteht ; z. B. die Pyramidon-Agranulocytose. In anderen Fällen kann die erste Phase der Autoallergie, die Veränderung einer körpereigenen Gewebssubstanz und demzufolge ihre Umwandlung in einen Fremdkörper, d. h. in ein Antigen, auf eine Infektion zurückgeführt werden. Mag auch die Auf-

fassung, dass die akute Entzündung der Leber durch die Invasion des hepatotropen Hepatitisvirus hervorgerufen wird, einfach und plausibel erscheinen, lässt sich damit die chronische Hepatitis doch schwer erklären. In diesem Prozess kann bereits die Rolle eines Autoaggressionsmechanismus angenommen werden ; eine Auffassung, die auch durch den Nachweis von Antikörpern unterstützt werden kann. Indessen muss ich bemerken, dass die Untersuchung von virustragenden Spendern durch Einimpfungsversuche an menschliche Freiwillige nicht nur ergab, dass ein Teil derselben jahrelang symptomenfrei und bei negativer Anamnese Virusträger war, sondern bei einem Teil dieser Versuchspersonen ergaben sich solche Laboratoriums- und Biopsiebefunde, die für eine diffuse Lebererkrankung sprachen, und es gibt Autoren *(R. Murray* und Mitarbeiter), die die Möglichkeit in Betracht ziehen, dass dem Hepatitisvirus im Zustandekommen der sich latent entwickelnden chronischen Leberkrankheiten eine kontinuierliche Rolle zukommt. Man ist aber vielleicht berechtigt sich sogar auch die akute Hepatitis so vorzustellen, dass der Virus das Leberparenchym nicht unmittelbar angreift, der in diesem Stadium auch eher das histologische Bild einer allergischen Reaktion entsprieht. Noch begründeter erscheint es (wenn auch eine endgültige Beurteilung der sich widersprechenden Angaben noch nicht möglich ist) die chronische Progression der diffusen Glomerulonephritis auf einen autoallergisehen Prozess zurückzuführen.

Jener Umstand, dass direkte Zellschädigung in dem am eingehendsten studierten hämatologischen autoallergischen Krankheitsbild offensichtlich erscheint, hat die Frage der indirekten Schädigung in den Hintergrund gestellt. Die Rolle jener Gewebsstoffe, die aus der beim Zusammentreffen von Antigen und Antikörper geschädigten Zelle frei werden, wurde in der Hämatologie fast vollkommen vernachlässigt. Dagegen kann diese Rolle in solchen Krankheiten, wie die chronische Nephritis, oder die chronische Hepatitis von grosser Bedeutung sein. Die Enttäuschung, die der erfolglosen Anwendung der Antihistamine in diesen Fällen folgte, spricht nicht kategorisch gegen die mögliche Rolle dieser Gewebsstoffe. Denn es ist äusserst fraglich, ob diese Antihistamine das freiwerdende Histamin anzugreifen vermögen, bevor es noch Schaden gestiftet hätte. Wir erwarten die fabrikmässige Herstellung des Histamin-Azoproteins nach *Went—Kesztyűs* aus dem Grunde, da wir von diesem Präparat die Verzögerung oder eventuell das Stationärwerden jener chronischen Krankheiten erhoffen, die bekanntlich in Schüben progredieren pflegen.

Eines meiner ersten grossen klinischen Erlebnisse war der Versuch, den wir während des Krieges in 1914 an der Typhusabteilung der Bálint-Klinik mit dem *Ishikava*-Vakzin durchführten und bald danach anlässlich einer Bauchtyphusepidemie in zahlreichen Fällen wiederholten. Nach der intravenösen Verabreichung des Vakzins traten bei den sich schon in dem Continua-Stadium befindlichen Typhuskranken Schüttelfrost und hochgradiger Temperaturabfall ein, worauf sich das Krankheitsbild mit einem Schlage veränderte : — der Kranke

entfieberte und blieb während des weiteren Krankheitsverlaufs fieberlos. Wir hatten den Eindruck, dass die Krankheit und die damit verbundene Sepsis mit der Entfieberung nicht abgeschlossen wurde und auch die zur vollkommenen Heilung notwendigen immunbiologischen Prozesse sich abspielen mussten. Die Typhuskrankheit wurde jedoch durch die Einführung des Vakzins unterbrochen.

Über die Pyrifer-Behandlung der Typhuskranken sind in Deutschland noch bis zu den letzten Jahren zahlreiche Publikationen erschienen. (Verständlicherweise haben die Antibiotika diese nicht ganz ungefährliche Behandlungsmethode in den Hintergrund gedrängt.) Der Wirkungsmechanismus dieser Behandlung — der zweifellos nicht antibakteriell ist — wurde mit der Eigenschaft des Mittels in Zusammenhang gebracht *(H. Pantlen)*, dass es den Blutliquorkreislauf günstig beeinflusst. Auf Grund dieser Vorstellung hat man die Wirkung des Mittels mit der des *Speranskyschen* Liquorpumpens verglichen ; man hat also eine Wirkung auf das zentrale Nervensystem angenommen, ähnlich wie *Höring*, der die allergischen Phänomene der zyklischen Infektionskrankheiten auf diese Weise zu erklären versuchte. Erstaunlich ist jedenfalls die sich in wenigen Stunden entwickelnde dramatische Wirkung.

Wenn wir das Wesentliche auch im Falle der Typhuskrankheit in der Reaktion des Organismus zu finden glauben, müssen wir die Ursache der Entfieberung nur in der akuten Veränderung dieser Reaktionsbereitschaft suchen. Auf Grund dieser Annahme dürfte die Analogie mit der oft beobachteten dramatischen Wirkung des Pyrago bei dem Status asthmaticus nicht allzu kühn erscheinen.

Seit Einführung und allgemeiner Verbreitung der Bluttransfusion ist eine andere grosse Gruppe der interessanten allergischen Probleme in den Vordergrund getreten. Der Klärungsversuch jener Umstände, unter denen eine Inkompatibilität vorkommen kann, eröffnete ein ganz spezielles Forschungsgebiet. Die sorgfältige Kontrolle der Spender führte kürzlich zur Erkennung eines eigenartigen Zustandes, den die Autoren *(Dunsford* und Mitarbeiter*)* als *human bloodgroup chimera*, d. h. «*menschliche Blutgruppenungeheuer*» bezeichneten. Sie beobachteten nämlich, dass im Blut der in Frage stehenden 25 jährigen Frau die roten Blutkörperchenarten A und O in nahezu gleicher Menge vorhanden waren, und sich auch in ihren anderen Antigeneigenschaften voneinander unterschieden.

Obzwar es schon seit langem bekannt ist, dass im Rinderblut den menschlichen ABO-Gruppen ähnliche Gruppen nicht vorhanden sind, lassen sich jedoch im Rinderblut genetisch gut determinierte Typen mit aller Sicherheit unterscheiden. Im Blut von zweieiigen Zwillingskälbern wurde verhältnismässig oft beobachtet, dass es zwei verschiedene Blutzelltypen enthält, gewöhnlich im Verhältnis von 40—60%, welche Tatsache auf den gemeinsamen Plazentarkreislauf zurückgeführt wird. Dieser gemeinsame embryonale Kreislauf würde den Austausch der zwei Typen ermöglichen, und offensichtlich auch den Aus-

tausch der Hämatoblasten, sowie ihre Ansiedlung in dem gruppenfremden Organismus, da der gemischte Typ eine bleibende, die ganze Lebensdauer hindurch bestehende Eigenschaft ist. In Kenntnis dieser veterinärmedizinisch äusserst bedeutenden und merkwürdigen Erscheinung fragte man die oben erwähnte, einen Mischtyp zeigende Frau, ob sie nicht Zwilling sei. Überrascht gab sie die Antwort, dass «nein», bzw. dass ihre Zwillingsschwester vor 25 Jahren im Alter von einigen Monaten gestorben sei.

Macfarlane und *Burnett* erkannten die Tragweite dieser vor 2 Jahren erschienenen Mitteilung. Sie hatten bereits auch früher die Frage gestellt, ob die Fähigkeit des Organismus, den «eigenen» Körperstoff von dem körperfremden so scharf unterscheiden zu können (eine Eigenschaft, die im postnatalen Organismus eine so charakteristische Antikörperproduktion verursacht), ausschliesslich eine hereditäre, bzw. im Laufe der Entwicklung notwendigerweise entstehende Eigenschaft wäre? Diese Eigenschaft verursacht z. B. auch die Lebensunfähigkeit, die Abstossung und die Nekrose der Homotransplantate. Oder vielleicht könnte man annehmen, dass diese Fähigkeit sich in dem embryonalen Leben derart entwickelt, dass die Mesenchymorgane (RES, Lymphozyten und Plasmazellen) etwa erlernen das «Muster» zu erkennen, welches den «eigenen» Organismus charakterisiert? Das Wegschaffen derartiger Zellen, z. B. der Abbau veralteter Zellen, geht ohne Antikörpererzeugung vor sich. Ist aber ein fremdes Muster vorhanden, so verteidigt sich der Organismus mit einer unverzüglichen Antikörperproduktion. Die beiden oben angeführten Beispiele, der Fall der eigenartigen Zwillingskälber und der des bisher alleinstehenden «menschlichen Blutgruppenungeheuers» lassen sogleich an die Möglichkeit denken, dass während der embryonalen Entwicklung körperfremden Stoffen gegenüber eine, für das ganze Leben gültige eigenartige Toleranz entstehen kann.

Ein drittes Beispiel können wir *Traub* und Mitarbeiter verdanken, die in mit lymphozytärem Choriomeningitisvirus infizierten Mäusestämmen durch 3 Jahre dauernde Weiterzüchtung eine solche Zucht hervorzubringen vermochten, deren Tiere mit dem Virus im wahren Sinne des Wortes saturiert waren. Die Infektion kam stets schon intrauterin zustande, und obwohl ein wesentlicher Teil der Tiere zugrunde ging, bei den am Leben gebliebenen bestand die Infektion das ganze Leben hindurch, ohne dass die Tiere erkrankt gewesen wären, oder dass sie gegen den Virus Antikörper erzeugt hätten. Im Gegensatz zu dieser embryonalen Infektion führt die Infektion der schon entwickelten Tiere zu Erkrankung, und im Falle der Genesung zu Immunität und zur Vernichtung des Virus im Organismus.

(In Zusammenhang mit diesen eigenartigen Folgen der embryonalen Virusinfektion stellt *Burnett* die Frage, ob ähnlich der intrauterinen Virusinfektion auch im Falle der vollkommen symptomenlosen Serumhepatitis-Virusträger von einer intrauterinen Infektion die Rede sein könnte? Intrauterine Infektionsfälle mit Hepatitisvirus sind nämlich bekannt. Diese Vorstellung

würde vielleicht die Frage erklären, auf welche Weise eine Virusart, deren Übertragung nach unseren bisherigen Kenntnissen scheinbar an artefizielle Inokulation gebunden ist, bestehen kann. Noch interessanter sind vielleicht die Versuche von *Billinghann* und seiner Mitarbeiter, die durch Einspritzung von Organextrakten von Mäusen des B-Stammes in die Embryos trächtiger Mäuse des A-Stammes Mäuse des A-Stammes züchten konnten, welche die Hauttransplantate des B-Stammes annahmen.

Abgesehen von allen möglichen praktischen Folgen kann aus den eben angeführten Beobachtungen festgestellt werden, dass im intrauterinen Leben eine, für die ganze Lebensdauer gültige spezifische Toleranz gegenüber gewissen körperfremden Zellen, Stoffen, Viren entstehen kann. Diese Toleranz, die sich als streng spezifisch erweist, bringt einen neuen rätselhaften Faktor in die ohnehin sehr komplizierte Frage der Antikörperbildung. *Burnett*'s Auffassung, dass die Frage an der Peripherie, im Mesenchymalsystem entschieden wird, wurde durch keine Beweise unterstützt. Es wurde nicht bewiesen, dass diese Matrize, nach welcher der Antikörper entsteht, das ganze Leben hindurch sich dort reproduzieren könnte, oder gar dass die Unterscheidung zwischen den «eigenen» und «nichteigenen» Substanzen an die Peripherie gebunden wäre. Die Untersuchungen mit Isotopen haben ja bereits bewiesen, dass die «Halbierungszeit» der Antikörper im Menschen etwa 14 Tage beträgt, und es liegt auf der Hand, dass die Auffassung von *Ado* über die Wirkung der makromolekulären (Antigen-) Fremdkörper auf die Rezeptoren des Nervensystems, unter Berücksichtigung der langen Lebensdauer der Substanz des Zentralnervensystems, viel eher mit dem lebenslänglich andauernden Einfluss dieser Einwirkungen in Einklang gebracht werden kann.

Diese kurze Darstellung fasst sehr weit verzweigte, herausgegriffene Bruchteile von Themen zusammen, deren Zusammenhang beim ersten Anhören vielleicht nicht klar werden dürfte. Was in diesen Beispielen als einheitlich bezeichnet werden kann, ist die Anpassung des menschlichen Organismus an die Einflüsse der Umwelt. Die Bedeutung diesen Prozesses, der Adaptation an die Umgebung, des Kampfes ums Dasein, kennen wir seit *Darwin*. Die kortikoviszerale Pathologie von *Pawlow* und *Bykow* hat neben der den menschenformenden, die Aufrechterhaltung der Art und des Individuums sichernden Bedeutung dieses Prozesses auch seine pathogene Rolle erhellt.

Die richtige Deutung und Bewertung jener Umwelteinflüsse, die durch unsere Sinnesorgane als essentielle kortikale Einwirkungen zur Geltung kommen, ist gerade als praktisches Resultat der *Pawlow—Bykow*schen Pathologie auf immer breiteren Gebieten möglich geworden. Ich denke in erster Linie an die von *Hetényi* als vegetative Erkrankungen bezeichnete Krankheitsgruppe, deren Grenzen sich sicherlich noch erweitern werden. Doch glaube ich, dass es nicht notwendig und auch nicht richtig wäre jene Gruppe der Umwelteinflüsse, bei der es sich um das Eindringen von Fremdstoffen — in lebloser und lebender Form —

in unseren Organismus handelt, grundsätzlich einer anderen Beurteilung zu unterwerfen. Gewisse besondere Umstände können dazu zwingen, sie weitgehend in Betracht zu ziehen, und in einigen Fällen, z. B. bei den Infektionskrankheiten ist es möglich, dass diese speziellen Umstände in den Vordergrund des Problems rücken können. Trotzdem glaube ich, dass der Weg zum Verständnis der durch das Eindringen von Fremdstoffen in den Organismus verursachten Krankheitsprozesse — also auch zum Verständnis des allergischen Mechanismus — kein grundlegend anderer sein kann, als der zur Klärung der Umwelteinflüsse im allgemeinen. Zu diesem Verständnis und zu einer wirklichen Synthese werden wir aber nur dann gelangen, wenn es uns möglich sein wird nicht nur die jetzt im Vordergrund des Interesses stehenden humoralen Vorgänge, sondern selbst die dominierenden höheren neuralen Beziehungen aufzudecken.

Der Vorsitzende der Vorbereitungskommission der ersten Sándor Korányi-Wanderversammlung, *Géza Hetényi*, hatte als Ziel der Wanderversammlung seinerzeit angegeben, dass sie «für jene Forscher geschaffen wurde, die die beim Krankenbett auftauchenden Probleme experimentell untersuchen, sei es am Menschen selbst oder im Tierversuch». Die bisherigen Wanderversammlungen haben in diesem Sinne schöne Erfolge gezeitigt. Auch in der Vorbereitung der gegenwärtigen Wanderversammlung waren wir bestrebt diesem Gesichtspunkt Geltung zu verschaffen. Durch dieses Bestreben waren wir mehrfach gezwungen aus unserem Programm wertvolle Vorträge fortzulassen. Ich hoffe, dass die lange Reihe unserer ausgezeichneten Vortragenden und die Diskussionsbereitschaft der Teilnehmer auch den Erfolg der VI. Sándor Korányi-Wanderversammlung sichern werden und in dieser Hoffnung eröffne ich hiermit die Sitzung.

LITERATUR

Billingham, R. E., Brent, L., Medeward, P. B.: Nature ; **172**, 603 : 1953.
Burnet, Macfarlane: Brit. Med. J., **2**, 189 : 1954.
Dunsford, J., Browley, C. C., Hutchinson, M.: Brit. Med. J. 2. 81 : 1953.
Murray, R., Diefenbach, W. C. L., Ratner, F., Leonel, N. C., Oliphan, J. W.: I. Amer. Med. An., **154**, 1072 : 1954.
Pantlen, H.: Klin. Wschr., **27**, 697 : 1949.

A kiadásért felel az Akadémiai Kiadó igazgatója Műszaki felelős: Farkas Sándor

A kézirat beérkezett: 1955. X. 6. — Terjedelem: 15 (A/5) ív, 56 ábra (4 színes), 1 melléklet

Akadémiai Nyomda, V., Gerlóczy utca 2 — 37633/56 — Felelős vezető: ifj. Puskás Ferenc

ERRATA

Acta Medica Academiae Scientiarum Hungaricae Tomus IX.

(L. MOLNÁR and E. GRASTYÁN: Experimental Data on the Physiology of the Grasping Reflex)

Page 134: The microphotogram marked „a" is actually Fig. 2.

Page 135: The microphotogram marked „Fig. 2" is actually Fig. 1a.

Page 137: In the explanation of Fig. 3 brackets should be put round the words „anteroventral, anteromedial and anterodorsal nuclei". After wich the text should read: [Destruction on the left side the anterior nuclear group of the thalamus (anteroventral, anteromedial and anterodorsal nuclei);

Les Acta Medica paraissent en russe, français, anglais et allemand et publient des mémoires du domaine des sciences médicales.

Les Acta Medica sont publiés sous forme de fascicules qui seront réunis en un volume.

On est prié d'envoyer les manuscrits destinés à la rédaction et écrits à la machine à l'adresse suivante :

Acta Medica
Szeged, I. Belklinika

Toute correspondance doit être envoyée à cette même adresse.

Le prix de l'abonnement annuel est de 110 forints par volume.

On peut s'abonner à l'Entreprise du Commerce Extérieur de Livres et Journaux «*Kultúra*» (Budapest, VI., Sztálin út 21. Compte-courant No. 43-790-057-181) ou à l'étranger chez tous les représentants ou dépositaires.

The Acta Medica publish papers on medical science in Russian, French, English and German.

The Acta Medica appear in parts of various size, making up one volume.

Manuscripts should be typed and addressed to :

Acta Medica
Szeged, I. Belklinika

Correspondence with the editors or publishers should be sent to the same address.

The rate of subscription to the Acta Medica is 110 forints a volume. Orders may be placed with «*Kultúra*» Foreign Trade Company for Books and Newspapers (Budapest, VI., Sztálin út 21. Account No. 43-790-057-181) or representatives abroad.

Die Acta Medica veröffentlichen Abhandlungen aus dem Bereiche der medizinischen Wissenschaften in russischer, französischer, englischer und deutscher Sprache.

Die Acta Medica erscheinen in Heften wechselnden Umfanges. Mehrere Hefte bilden einen Band.

Die zur Veröffentlichung bestimmten Manuskripte sind, mit Maschine geschrieben, an folgende Adresse zu senden :

Acta Medica
Szeged, I. Belklinika

An die gleiche Anschrift ist auch jede für die Redaktion bestimmte Korrespondenz zu richten.

Abonnementspreis pro Band 110 Forint. Bestellbar bei dem Buch- und Zeitungs-Aussenhandels-Unternehmen «*Kultúra*» (Budapest, VI., Sztálin út 21. Bankkonto No. 43-790-057-181) oder bei seinen Auslandsvertretungen und Kommissionären.

44,— Ft

INDEX

Robicsek, F.: On the Nervous Regulation of Compensation in Mitral Stenosis — *Ф. Робичек:* Нервный механизм компенсации сужения левого венозного отверстия 1

Miskolczy-Fodor, F.: Bestimmung des durch Fensterung erzielbaren Gehörs aus dem präoperativen Hörbefund — *Ф. Мишкольци-Фодор:* Определение достигаемого фенестрацией слуха на основе данных исследования слуха до операции 15

Miskolczy-Fodor, F. und *Simor, L.:* Untersuchung der otosklerotischen Schwerhörigkeit mit Schallimpulsdauer — *Ф. Мишкольци-Фодор* и *Л. Шимор:* Исследование отосклеротической тугоухости временем звукового импульса 27

Bornemisza, Gy., Szilágyi, I., Kiss, A. and *Farkas, L.:* Homotransplantation of Bones Preserved by Adsorptive Lyophylisation — *Дь. Борнемиса, И. Силадьи, А. Киши, Л. Фаркаш:* Гомотрансплантация костей, консервированных адсорбционной лиофилизацией 55

Littmann, I., Kunos, I., Temesvári, A., Robicsek, F. und *Jóna, I.:* Erfahrungen mit 260 mitralen Kommissurotomien — *И. Литтманн, И. Кунош, А. Темешвари, Ф. Робичек, И. Йона:* Наблюдения в связи с коммиссуротомией над 260 больными, страдающими митральным стенозом 67

Boda, D.: Purinkörper-Stoffwechsel bei Säuglingstoxikose und Atrophie — *Д. Бода:* Пуриновый обмен веществ при токсикозе и атрофии в грудном возрасте 85

Boda, D.: Der Zellstoffwechsel bei Säuglingstoxikose und Atrophie auf Grund der Untersuchung der roten Blutkörperchen — *Д. Бода:* Клеточный обмен веществ при токсикозе и атрофии в грудном возрасте на основе исследований эритроцитов 97

Tóth, K.: The Behaviour of Salivary Phosphatase in Caries-resistant and in Caries-Active Subjects — *К. Тот:* Активность фосфатазы слюны у кариесрезистентных и кариесактивных особей 111

Kelemen, E.: The Role of Cortisone in a Permeability Response of Salicylate-injured Adrenalectomized Rats — *Е. Келемен:* Роль кортизона в салицилатном повреждении крыс с удаленным надпочечником 125

Molnár, L. and *Grastyán, E.:* Experimental Data on the Physiology of the Grasping Reflex — *Л. Мольнар* и *Э. Грастьян:* Экспериментальные данные к физиологии хватательного рефлекса 133

Netoušek, M.: Über den Abbau des Blutfarbstoffes 143

Rényi-Vámos, F.: Das Lymphgefässsystem des Dünndarms und seine Rolle im Fetttransport — *Ф. Реньи-Вамош:* Система лимфатических сосудов тонких кишок и ее роль в транспорте жира 153

Fornet, B.: Betrachtungen über einige Probleme der Allergie 165

ACTA MEDICA

ACADEMIAE SCIENTIARUM HUNGARICAE

ADIUVANTIBUS
A. BABITS, Ö. KERPEL-FRONIUS, I. KÖRNYEY, Ö. RAJKA,
I. RUSZNYÁK, I. SCHMIDT

REDIGIT
G. HETÉNYI

TOMUS IX FASCICULUS 3

MAGYAR TUDOMÁNYOS AKADÉMIA
BUDAPEST, 1956

ACTA MED. HUNG.

ACTA MEDICA

A MAGYAR TUDOMÁNYOS AKADÉMIA ORVOSTUDOMÁNYI KÖZLEMÉNYEI

KIADÓHIVATAL: BUDAPEST, V., ALKOTMÁNY U. 21.

Az Acta Medica orosz, francia, angol és német nyelven közöl tudományos értekezéseket az orvostudomány köréből.

Az Acta Medica változó terjedelmű füzetekben jelenik meg, több füzet alkot egy kötetet.

A közlésre szánt kéziratok, géppel írva, a következő címre küldendők:

Acta Medica
Szeged, I. Belklinika

Ugyanerre a címre küldendő minden szerkesztőségi levelezés.

Az Acta Medica előfizetési ára kötetenként belföldre 80 Ft, külföldre 110 Ft. Megrendelhető a belföld számára az »Akadémiai Kiadó«-nál (Budapest, V., Alkotmány utca 21. Bankszámla 04-878-111-46), a külföld számára pedig a »Kultúra« Könyv- és Hírlap Külkereskedelmi vállalatnál (Budapest, VI., Sztálin út 21. Bankszámla: 43-790-057-181), vagy külföldi képviseleteinél és bizományosainál.

«*Acta Medica*» публикуют трактаты из области медицинских наук на русском, французском, английском и немецком языках.

«*Acta Medica*» выходят отдельными выпусками разного объема. Несколько выпусков составляют один том.

Предназначенные для публикации рукописи (в напечатанном на машинке виде) следует направлять по адресу:

Acta Medica
Szeged, I. Belklinika

По этому же адресу направлять всякую корреспонденцию для редакции и администрации.

Подписная цена «*Acta Medica*» — 110 форинтов за том. Заказы принимает предприятие по внешней торговле книг и газет «*Kultúra*» (Budapest, VI., Sztálin út 21. Текущий счет № 43-790-057-181) или его заграничные представительства и уполномоченные.

A HAEMOLYSATION METHOD FOR ENHANCING THE SENSITIVITY OF THE L. E. CELL PHENOMENON

By

J. BOBORY and A. LEÖVEY

2ND DEPARTMENT OF MEDICINE, UNIVERSITY MEDICAL SCHOOL, DEBRECEN

(Received February 17, 1955)

In view of the fact that systemic lupus erythematosus has a very varied clinical pattern and the incidence of «sine lupo» forms is relatively high *(Petrányi* and *Leövey)* the demonstration of the L. E. cell phenomenon is of great, and not infrequently of decisive significance in diagnosis.

Hargraves in 1948 was the first to show that in the heparinized bone marrow of patients affected with disseminated lupus erythematosus, rosettes are formed by leucocytes (Figs. 1a and b). In the centre of the rosette there is usually a round patch of homogenous mass, phagocyted by leucocytes. The cell incorporating the homogeneous substance has been termed L. E. cell (lupus erythematosus cell) by *Hargraves*. Such a cell is easily recognizable, being usually larger than other polymorphonuclear leucocytes and its cytoplasm being filled almost to capacity by the homogeneous mass, which is rounded in shape, has well-defined outlines and consists mainly of depolymerized desoxyribonucleic acid, and which forces the nucleus of the cell to the periphery (Fig. 2). Later, *Sundberg* and *Lick* showed that L. E. cells occur not only in bone marrow, but also in peripheral blood. *Haserick* and *Bortz* have found that plasma of patients with disseminated lupus erythematosus is capable of eliciting the L. E. phenomenon in the bone marrow aspirate of normal individuals. This observation, confirmed by other investigators, has made it obvious that the plasma of the affected persons contains an agent responsible for the development of the L. E. phenomenon. The agent, termed L. E. plasma-factor, has proved to be a substance of antigenic nature, bound to gamma globulin (*Haserick* and *Bortz*). Subsequently, *Barnes* and *Moffat* could bring about the phenomenon with leucocytes from the peripheral blood of normal subjects, while *Haserick*, *Carrer*, *Reid* and *Kurnick* with animal leucocytes. Thus, the existence of the L. E. factor has been proved beyond doubt. The reaction takes place in the presence of two essential components, viz. (i) plasma or serum from the affected person, and (ii) leucocytes from the bone marrow or peripheral blood of the affected person, of a normal individual or of an animal.

The diagnostic significance of the L. E. phenomenon has been greatly enhanced by the fact that, except for a very few cases with allergic (penicillin)

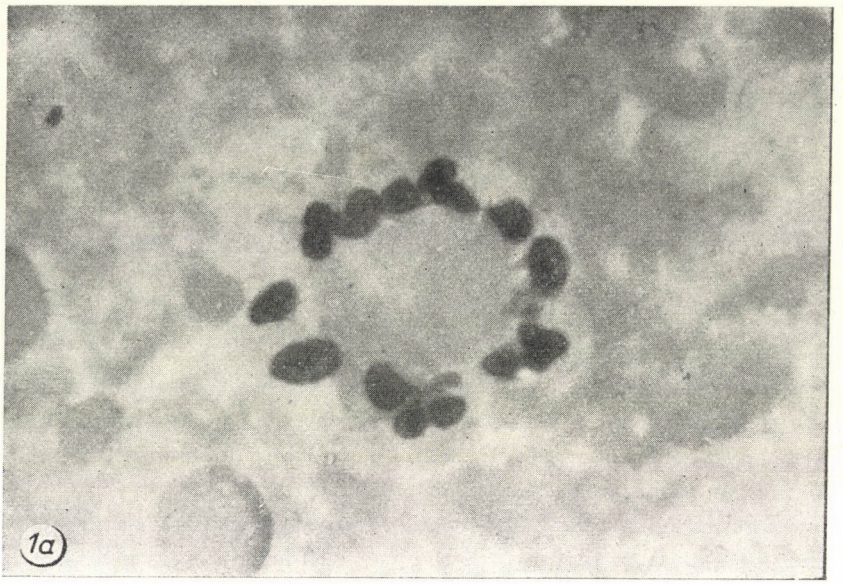


Fig. 1a.

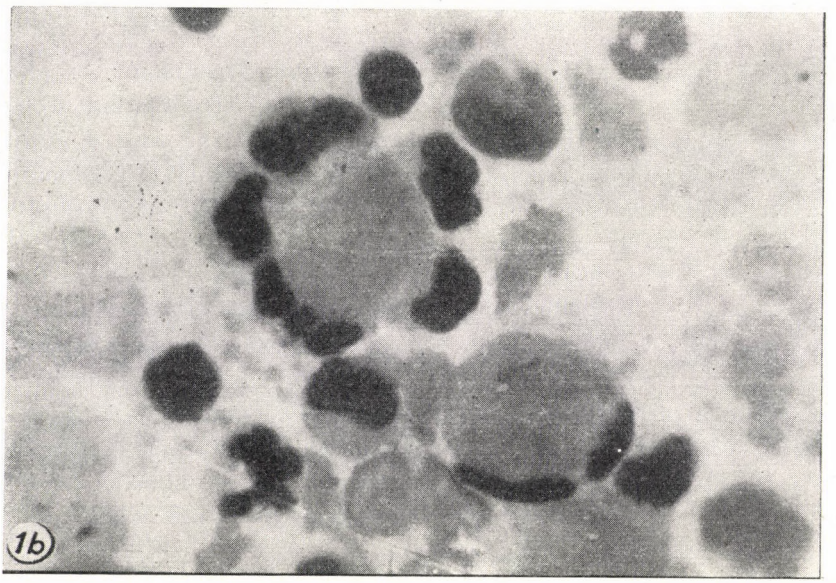


Fig. 1b.

or toxic (Apresoline) reaction, the phenomenon was found highly specific by many authors, including ourselves. The test, however, has the disadvantage of not being sensitive enough and even repeated testing will fail to elicit the phenomenon in a relatively high proportion of clinically characteristic cases of disseminated lupus erythematosus. The incidence of such negative cases has been estimated to attain 20 per cent by *Tumulty* and 30 per cent by *Dubois*. It is obvious that in «sine lupo» cases, which can be approached less efficiently by clinical methods, a negative test may be misleading. Such an error in diagnosis, on the other hand, may seriously affect our judgement of the nature of the disease and will lead to errors in therapy and prognosis alike.

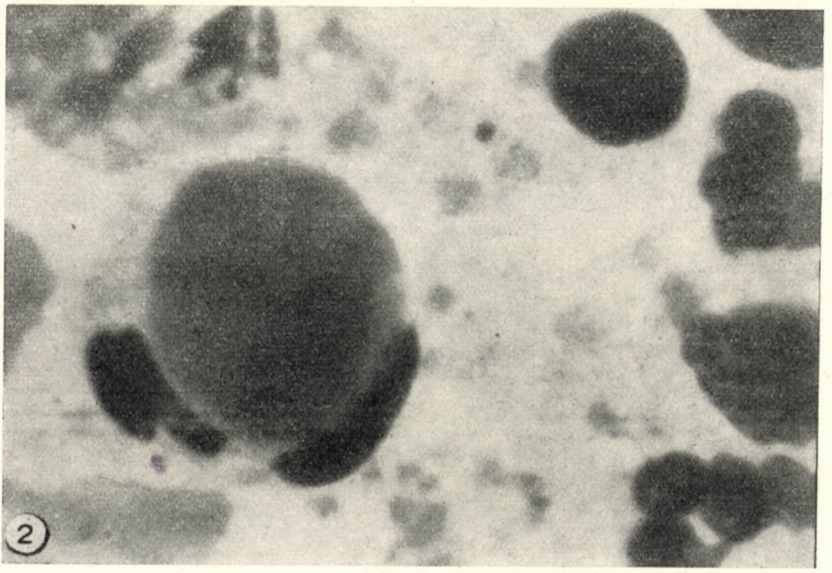


Fig. 2

In experiments made with the purpose to enhance the sensitivity and to simplify the technique of the reaction, *Hargraves* found that smears prepared from the blood of the patient contained increased numbers of rosettes and L. E. cells, if the blood had been drawn without anticoagulants and, after clotting, broken up, passed through fine pores and centrifuged. This effect *Hargraves* attributed to some unknown agent released from disintegrated thrombocytes, that would take part in the development of the L. E. phenomenon as a second factor or as an accelerator. *Lee et al.* are of the opinion that this agent would be identical with thrombokinase. The method of *Hargraves*, which has proved to enhance the sensitivity of the reaction in both bone marrow and peripheral blood smears, has been accepted as a standard procedure in the diagnosis of disseminated lupus erythematosus. The method, however, has the serious disad-

vantage that the smears so obtained are often difficult to evaluate, or, as we have had occasion to demonstrate, an evaluation is altogether impossible. This is due to the following facts. *a)* In the process of coagulation leucocytes and erythrocytes form conglomerates, which can be differentiated with difficulty, or not at all. *b)* Clotting, breaking up and passing through a fine-pore filter cause extensive injury to the leucocytes and intact, viable white cells will be present in limited numbers only. *c)* From patients with leucopenia, which is a common

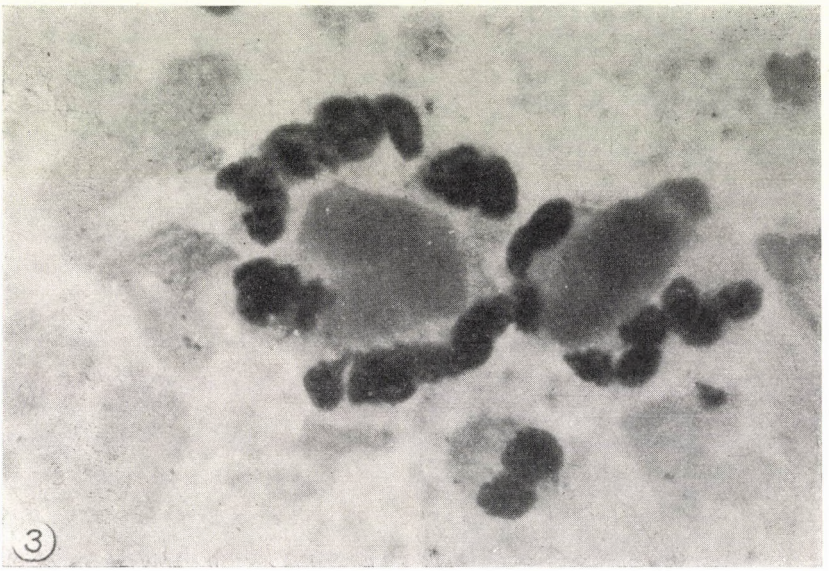


Fig. 3

feature in disseminated lupus erythematosus, only small numbers of white cells can be obtained. All these not only complicate evaluation, but may make the diagnosis uncertain.

These considerations have induced us to develop a method which, altbough based on the same principle as *Hargraves'* procedure but approaches the problem from another angle, would increase the sensitivity of the reaction without endangering the rapidity and objectivity of evaluation. We have observed that if blood was withdrawn with a syringe provided with a small-gauge needle, or centrifugation was prolonged, the positivity of the reaction was usually enhanced. This we could ascribe only to an increased injury to the cells. Since it has been suggested that disintegrated thrombocytes play an important role in the development of the L. E. phenomenon, and also that the L. E. factor may have better access to the nuclei of haemolyzed leucocytes (depolymerisation), we have adapted a procedure in which plasma from the patient with disseminated lupus

erythematosus was brought together with both intact and injured (distilled water-treated) white blood cells (and thrombocytes, respectively). It was then observed that the formation of rosettes often started around the lysing, disintegrating nuclei of white cells (Fig. 3). It was, however remarkable that not infrequently thrombocytes were in the centre of rosettes (pseudo-rosettes) (Fig. 4). Nevertheless, we have never seen L. E. cells to develop from these pseudo-rosettes. It must be emphasized also on grounds of personal experience

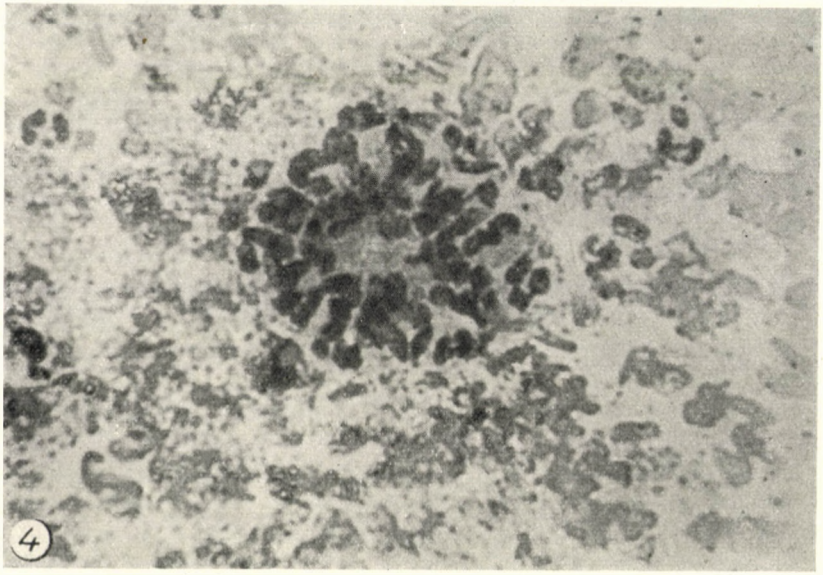


Fig. 4

that rosette formation is not of diagnostic significance and it is exclusively the development of typical L. E. cells that can be accepted as a sign of disseminated lupus erythematosus. Since, however, rosette formation is a precursor of L. E. cell development, once rosettes have been detected, the test must be repeated several times, with protracted periods.

Methods

The following methods were used for establishing the presence of the L. E. factor.

(i) Plasma from the patient was brought together with intact white cells from the same patient.

(ii) Plasma or serum from the patient was brought together with intact white cells or bone marrow from healthy individuals or patients not affected by disseminated lupus erythematosus (mixture of homologous WBC-s).

(iii) Plasma from the patient was brought together with both intact and haemolysed leucocytes.

Each of the above tests consisted of the following essential steps. Leucocytes were added to the patient's plasma and after incubation at 3° C a stained smear was examined as to the presence of L. E. cells.

Blood was withdrawn in the morning, from the fasting patient, using *Wintrobe*'s solution 1 in 10. (*Wintrobe*'s solution is : ammonium oxalate, 1,2 g ; potassium oxalate, 0,8 g ; distilled water, to 100 g.) After allowing it to stand for 30 minutes, the mixture was centrifuged at 2000 r. p. m. for five minutes. The plasma was decanted from the cellular sediment.

Leucocytes were obtained by the following procedure. The white layer composed of leucocytes and thrombocytes was drawn off from above the settled cellular mass by means of a Pasteur pipette. Leucocytes from the patient were used without further treatment, but heterologous white cells were washed once with physiological saline, to eliminate eventual inhibitory action by heterologous plasma. The concentration of leucocytes obtained in this way varied from 100 000 to 400 000 per cu. mm. It has been several times suggested in the literature to use for this purpose white cells from leucaemic blood ; we do not approve of this method, since in leucaemia profound changes are known to take place in the reactions of serum proteins and of leucocytes, and pseudo-positive L. E. reaction may also occur in tests made with plasma from patients with leucaemia (*Verloop*). We have used exclusively normal white cells.

To 1 ml plasma we added 4 drops of the white cells obtained as described above.

Haemolysis (leucolysis) was carried out by adding to one part of packed white cells or bone marrow approximately 3 parts of distilled water. After shaking and allowing the mixture to stand for 5 minutes, injured cells were centrifuged off and the preparation was ready for use.

L. E. phenomenon, elicited by different methods:

No	Name	Positivity of L. E. reaction			
		Plasma or serum from patient			
		+ WBC patients own	+ WBC homologous	+ haemolysed and intact WBC	+ haemolysed and intact marrow
1.	T. K.	neg.	neg.	++++	
2.	H. K.	neg.	±	+++	
3.	N. I.	++	+	+++	
4.	B. J.	neg.	neg.	+++	
5.	D. I.	neg.	neg.	++	
6.	V. E.	±	±	++++	
7.	K. I.	neg.	neg.	++	
8.	F. J.	+++	++++	++++	
9.	N. J.	+++	+++	++++	
10.	Sz. A.	++++	++++	++++	
11.	Cs. K.	neg.	neg.	++	++
12.	K. J.	±	++	++++	++++
Control	20 normal plasma	neg.	neg.	neg.	
	5 normal plasma				neg.

± = rosette formation, +, ++, +++, ++++ = presence of typical L. E. cells.

The tests on 12 patients with disseminated lupus erythematosus, and on 25 normal individuals were carried out between Sept. 1, 1954 and June 1, 1955. The results coincided in both parallel and repeated tests.

The principle of our method is that these partly lysed white cells are mixed to the patient's plasma (4 drops to 1 ml of plasma) and normal white cells are added only after standing for a time. Thus, a total of 8 drops of white cells is added to the plasma, which is then diluted 1 in 0,4.

Incubation of the plasma-white cell mixture was carried out at 37 °C for 45 minutes in an incubator.

Preparation of smears. The mixture is taken out from the incubator, centrifuged and the smear prepared from the white cell layer is tained according to May—Grünwald—Giemsa.

In a smear prepared by an adequate technique, 4 to 8 leucocytes are present in every field of an immersion lens, thus no tedious searching is necessary. It is remarkable that in some cases L. E. cells will be detectable in one part of the smear only. In view of this it is recommended to examine the whole smear first under a low power lens ; even little experience in this type of work will suffice to detect the L. E. cells.

Evaluation

The intensity of the reaction is designated by crosses (from 1 to 4), according to the number of cells per 1000 white cells, as described in the literature (Dubois, Carrera, etc.).

If a free homogeneous body is detected, the examination must be repeated, this time with a shorter incubation, to facilitate examination in the typical L. E. cell phase.

Results

Twelve patients with clinically confirmed disseminated lupus erythematosus have been examined. Of these, a typical L. E. cell reaction was obtained in 3, by the procedure described under points 1 and 2 of Methods ; 4 patients showed rosette formation only, while in 5 patients no L. E. phenomenon was observed. All the 12 patients showed typical L. E. cell reaction on examination by the haemolysation method, which also enhanced an already existent positivity. In 2 cases haemolysed bone marrow was used and the results were positive. The 25 control plasmas proved to be negative by both methods.

Our method is especially helpful in judging the condition and in establishing the diagnosis in the following cases.

(i) When a non-typical clinical form is associated with an uncertain or negative L. E. reaction.

(ii) When in a clinically characteristic case of disseminated lupus erythematosus no L. E. phenomenon can be demonstrated.

(iii) When in the course of a clinically characteristic case of lupus erythematosus the L. E. reaction has turned negative due to treatment or to spontaneous remission.

The test has been examined in other conditions, too, and so far it has yielded negative results in rheumatoid arthritis, in genuine hypertension, in cardiac decompensation, in coronary sclerosis, in colitis, in solar dermatitis and in discoid lupus erythematosus alike.

The method is meant to serve practical purposes in the first place. Further examinations are being carried out to determine which of the two assumed factors (thrombocyte factor or an easier access to white cell nuclei in consequence of depolymerisation) is more important in the enhanced efficiency of our method.

Summary

A haemolysation (leucolysis) method has been worked out to enhance the sensitivity of the L. E. phenomenon. The method involves incubation of the patient's plasma with a mixture of intact and partly lysed (with distilled water) leucocytes from a normal individual. The method has made it possible to bring about the L. E. phenomenon and formation of L. E. cells even in clinically proved cases which had yielded completely negative, uncertain or only slightly positive results when examined by the known methods. In addition to its increased sensitivity, the method is thought to be superior to former techniques also in that it eliminates such features as not infrequently interfere with a proper evaluation of the result of the coagulation method.

LITERATURE

Carrera, A. E., Reid, M. V., Kurnick, N. B.: Blood **9,** 1165, 1954.
Dubois, E. L.: A. M. A. Arch. Int. Med. **92,** 168, 1953.
Gonyea, M.: J. Invest. Dermat. **15,** 11, 1950.
Hargraves, M. M., Richmond, H., Morton, R.: Proc. Staff. Meet. Mayo Clin. **23,** 25, 1948.
Hargraves, M. M.: Proc. Staff. Meet. Mayo Clin. **24,** 234, 1949.
Haserick, R., Bortz, W.: J. Invest. Dermat. **13,** 47, 1949.
Haserick, R., Bortz, W.: Am. J. Med. Sci. **219,** 660, 1950.
Korossy, S.. Somogyi, T.: Orv. Hetil. **93,** 37, 1952.
Lee, S. L., Schwartz, L. I., Pariser, S.: Blood, **9,** 965, 1954.
O'Leary, P. A.: Proc. Staff. Meet. Mayo Clin. **27,** 409, 1952.
Moffat, T. W., Barnes, S. S., Weiss, R. S.: J. Invest. Dermat. 14, 153, 1950.
Petrányi, Gy., Leövey, A.: Orv. Hetil. **94,** 1045, 1953.
Rosenfeld, S., Swiller, J., Morrison, M.: J. Am. Med. Ass. **155,** 568, 1954.
Sundberg, D., Lick, B.: J. Invest. Dermat. **12,** 83, 1949.
Tumulty, P. A.: J. Am. Med. Ass. **156,** 947, 1954.
Verloop, M. C.: Acta Med. Scand. **148,** 183, 1954.

ПОВЫШЕНИЕ ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТИ ЯВЛЕНИЯ L. E. ГЕМОЛИЗАЦИОННЫМ МЕТОДОМ

И. БОБОРИ и А. ЛЁВЕИ

Авторы предлагают для повышения чувствительности явления lupus erythematosus (L. E.) гемолизационный метод (лейколиз). При этом производится инкубация плазмы больного со смесью лейкоцитов здорового человека, отчасти растворенной в дестиллированной воде. Авторы наблюдали развитие явления L. E. как и образование клеток L. E. и в таких случаях, когда они одновременным проведением старого метода (плазма больного lupus erythematosus dissennuatus + неповрежденные лейкоциты) получили совершенно отрацательные, неопределенные или слабо положительные результаты. Помимо повышенной чувствительности реакции, по мнению авторов, ее значение кроется еще и в том, что при ее помощи устраняются те недостатки, которые часто затрудняют оценку при коагуляционном методе.

COMPENSATORY PHENOMENA IN THE RESIDUAL LUNG FOLLOWING RESECTION

By

P. KESZLER

DEPARTMENT OF POSTGRADUATE SURGERY, UNIVERSITY MEDICAL SCHOOL, BUDAPEST

(Received May 15, 1955)

The great advances in pulmonary surgery have made it possible to treat a variety of pulmonary diseases by removal of the affected part of the lung. Since this operation has become a routine procedure in Hungary and the number of patients subjected to resection of the lung is on the increase, it is believed of interest to determine the behaviour of the residual lung following resection and to find out whether the possibility of useful compensation is given, and if so, what are its morphological and functional signs.

In the present paper the morphological relations of compensation will be dealt with. Adaptation of respiratory function will be discussed in another paper.

The problem has not been fully clarified in spite of the fact that it has formed the object of extensive research, experimental and more recently, also clinical.

Experimental studies of the changes occurring in the alveoli of the residual lung of young animals following resection have been made by *Haasler*, *Hilber*, *Bremer*, *Longacre*, *Carter* and *Quill*, *Longacre* and *Johannsmann*. True tissue hyperplasia and neogenesis of alveoli could be shown to occur in the cat, rabbit and rat. After removal of the unilateral lung the contralateral one was examined after the lapse of various lengths of time and it was found that though on gross examination the rest lung was enlarged, the alveoli in it were of normal size, *i. e.* there was an increase in the number of alveoli. An increase in certain bronchial elements was also recorded. On the other hand, in older animals disruption of interalveolar septa, fusion of alveoli and destruction of the elastic network could be demonstrated *(Longacre, Johannsmann)*.

Similar phenomena have been described by *Goldina* as occurring in intact areas of the lung in a 17 years old female patient who had died of chronic empyema.

Da Fano and *Kawamura* were the first to report that one of the important sings of lung tissue compensation is an increase in the number and dilatation of capillaries. Since then, this finding has been corroborated by numerous authors. *Tsigelnik* has also studied the behaviour of blood vessels and observed the formation of new vessels in normal areas of the lung of subjects with bronchiectasis, while Goldina reported on an increase in the number of the so-called arterial

shunts and arteriovenous anastomoses (Hayek, Rivkind). Orlovskaya and Goldina studied the behaviour of fibre systems and demonstrated that argyrophilic fibres increased in number, became coarse and collagenized. The elastic fibre network was generally found to be intact, but newly formed elastic elements could not be demonstrated. Bracco also observed the latter phenomenon, at about the same time as we did.

For studying the morphological signs of compensation, removal of the unilateral lung was performed, this being the most mutilating of similar operations, making necessary the most intensive compensatory efforts from the part of the organism. The situation is, however, greatly complicated by the following phenomenon.

After one of a paired organ has been removed, the morphological changes in the contralateral organ are determined chiefly by the effort aimed at compensating the function thus impaired, as is the case with the kidney and the paired endocrine glands alike. Following the removal of the lung on one side, however, such factors will also act on the remaining lung as result from the peculiar static balance of the chest and from the pressure relations prevailing in the thoracic cavity, *i. e.* factors which are only indirectly related to the decrease in respiratory surface. The dead space of a cavity arising after some abdominal organ has been removed is usually instantly abolished by adhesion. It is known, on the other hand, that a cavity created in the thoracic cage may take months, or even years to disappear. Exudate is accumulated and later organized, the mediastinum is dislocated, the diaphragm is raised and pressure relations in the thorax are changed. Until this process is not complete, the above factors keep on acting on the residual lung. It is therefore difficult to determine in what measure the changes observable are due to true and useful compensation on the one hand, and to other factors, on the other.

It is known that around areas of atelectasis or of infiltration a so-called vicariating (compensatory) emphysema develops in the lung. Experience has shown that a similar emphysema develops in the residual lung. This is believed to result from the fact that the residual lung must occupy a space larger than that it had to fill originally and also because it is exposed to increased strain.

According to Churchill, and Rienhoff, following pulmonectomy a scarring fibrothorax develops in the cavity the lung has been removed from. As a consequence, the mediastinum is pulled over into this empty side and the residual lung undergoes passive distension. On the basis of radiological findings, similar views have been expressed by Lindenbraten and Kaliuitchenko. In one of their clinical cases, Brantigan and Rigdon had to reopen the thorax, but failed to find the scarring process, though dislocation of the mediastinum and increase in the size of the contralateral lung were present.

On grounds of experiments performed in rabbits, Morrison has advocated the view that the residual lung tends to develop hyperplasia and this would

account for the mediastinal dislocation. According to Schneidrzik and to Lipkovitch and Savelyev, pulling and pushing forces also act on the mediastinum.

According to Rienhoff, the compensatory emphysema in the residual lung is no true emphysema and Derra believes that it still remains to be elucidated whether what appears as emphysema is simply alveolar distension, compensatory emphysema, hypertrophy, or hyperplasia.

Neither clinical observations, nor tests of respiratory function could decide the problem with certainty, because experience has shown that in advanced age the postoperative distension of the residual lung increases dyspnoea and impairs function, while in young subjects functional compensation is excellent in the presence of similar phenomena. (Cournand, Lester, Longacre, Overholt, Churchill, Rienhoff, Anitchkov, Gaensler, and Strieder, as well as others.)

In this connection the experiments by Charbon and Adams have also to be mentioned. These authors removed one lung in a series of dogs and allowed the other lung to distend, while in another series of animals they prevented distension by inserting a plastic prosthesis. After the lapse of some time, they removed a further lobe in dogs from both groups and found that while the animals with an over-distended lung could tolerate this further diminution of respiratory surface and usually survived, the animals of the other group succumbed shortly after operation.

Methods

25 young mongrel dogs of both sexes, ranging in weight from 10 kg to 15 kg were used in the experiments. Total resection of the lung on one side was performed in 21 animals, while the lung on one side and, in addition, one lobe of the other side were removed in 4 dogs.

The operation was done under high pressure oxygen-ether anaesthesia, with the animal supine. The chest was opened in the fourth intercostal space. The structures of the hilus were ligated one by one and the stump of the bronchus was closed by knotted sutures. In six cases, after the removal of the lung, the loose, foamy mediastinal pleura was incised, retrosternally in front and supradiaphragmatically in the back, creating thereby a communication between the two sides of the thorax. Crystalline penicilline was introduced into the thoracic cavity and a negative intrapleural pressure of 6 to 8 cm water was created. The ribs were drawn together by pericostal sutures and the chest wall was closed by layers.

On each of the first four days following operation the animals were given 200 000 U of penicillin in oil intramuscularly. Accumulation of exudate, as demonstrated by X-ray examination, was present in a few animals the first one or two days after operation. In such cases chest puncture was done.

The post-operative course was followed up and recorded by radiography. Most of the examinations were carried out prior to and during necropsy of the sacrificed animals.

Six animals of the pulmonectomy series died in consequence of complications, such as tensile pneumothorax, empyema and pneumonia. The survivors were subjected to continuous examinations in the period between the first and tenth post-operative months. In a number of dogs the residual lung had been filled up with an X-ray contrast medium (sodium iodate) prior to necropsy so as to facilitate an adequate visualisation of the lung borders with chest unopened. The course of the trachea and oeasophagus was determined by the insertion of probes. At necropsy extent and gross features of the lung were precisely examined and histological examinations were made. Size and content of the residual cavity, as well as the site of the diaphragm were carefully recorded.

The results of the experimental studies were compared with observations made on patients who had undergone pulmonary resection ; these will be presented in the section «Discussion».

Results

Pulmonectomy without opening the mediastinal pleura

In radiograms made on the first post-operative day the heart and mediastinum showed a considerable shift toward the contralateral side. In most cases the heart was lying closely against the thoracic wall on the operated side. In accordance with the dislocation of the mediastinum, the residual lung was markedly overdistended. (Fig. 1)

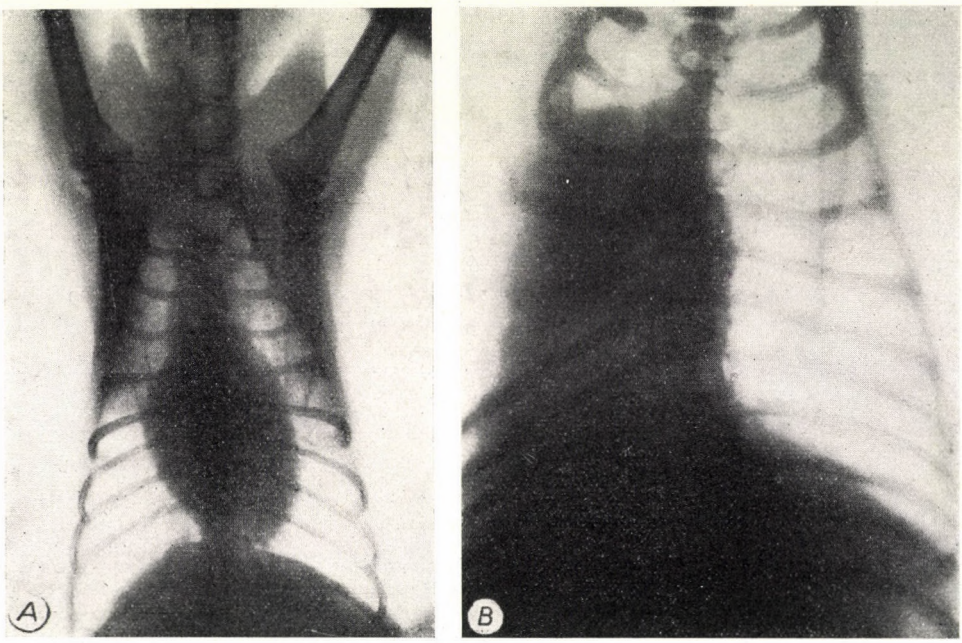


Fig. 1. Dog. X-ray appearance of chest before right pulmonectomy and one day after pulmonectomy

In the X-ray pictures made in the subsequent weeks and months, dislocation of the mediastinum increased, mainly of the superior part, and the residual lung became more and more distended, to fill, after the third postoperative month, the whole space left free by the heart and the mediastinal organs (Fig. 2). The diaphragmatic arc on the side of the remaining lung showed a flattening proportional to the time elapsed since operation (Fig. 3).

On gross examination, four weeks after operation, the lung was only slightly larger than normal, but with time it became considerably enlarged. In animals which had survived the operation for 3 months or longer, the lung inflated post mortem under high pressure has filled the whole chest cavity and bulged from

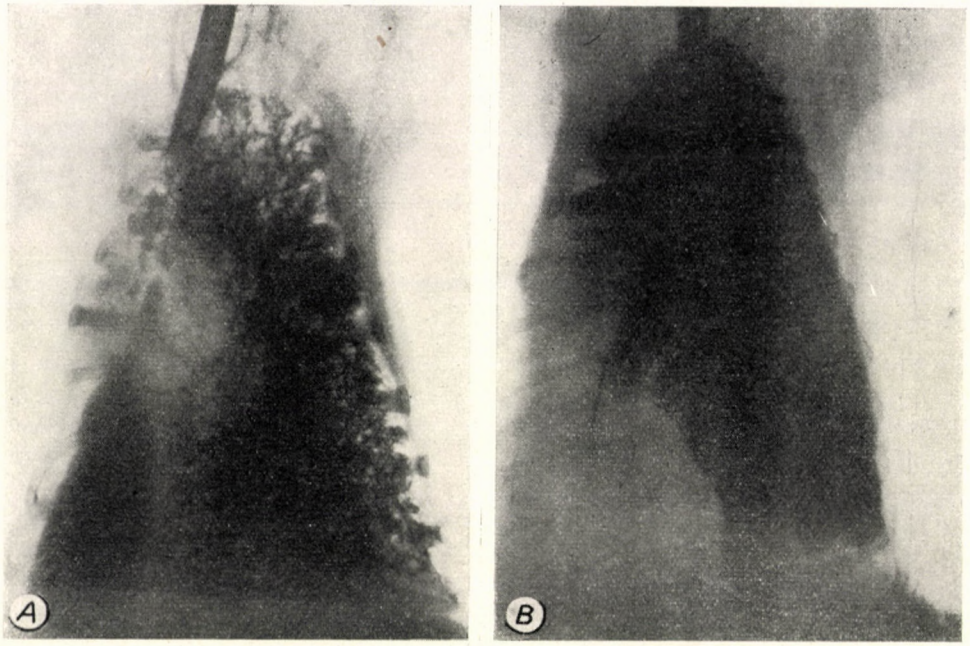


Fig. 2. The X-ray appearance of the rest lung filled up with contrast medium 3 months and 5 months after right pulmonectomy

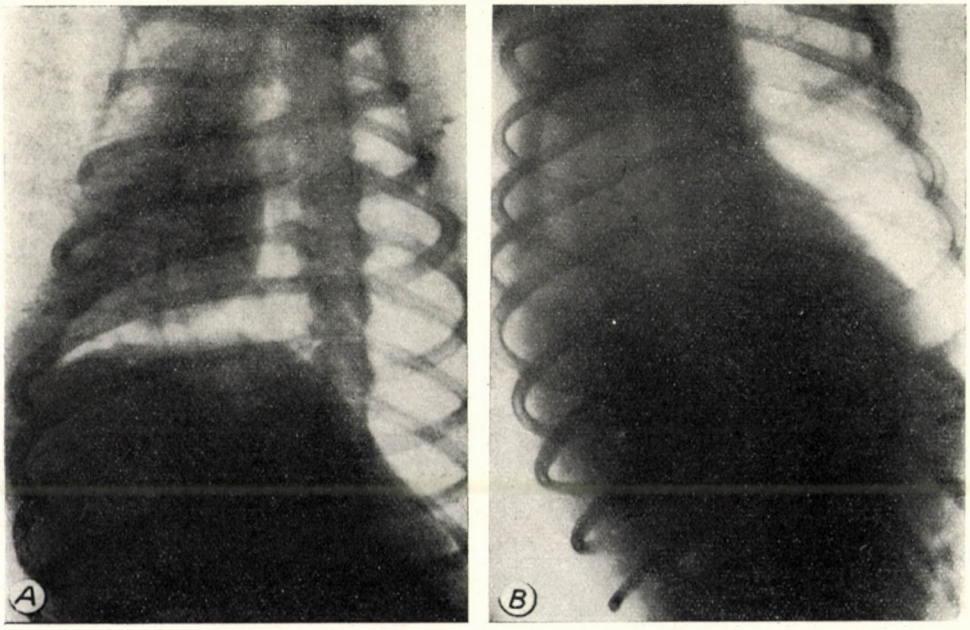


Fig. 3. At 6 months following operation the arc of the diaphragm is markedly flattened on the side of the rest lung

the wound after the thorax had been opened (Fig. 4), but in the collapsed state it was also considerably larger than a normal half lung.

We have been unable to detect in the operated half of the chest, at the site of the removed lung, any scarring that could be held responsible for the dislocation of the mediastinum. In a few cases loose bundles were seen running between diaphragm, pericardium and chest wall, but in other cases even these were absent.



Fig. 4. The left lung of a dog 6 months after right pulmonectomy

Pulmonectomy involving incision of the mediastinal pleura

For about four weeks after operation no substantial difference could be noted from what has been described above for dislocation of the mediastinum and overdistension of the residual lung. Later, however, radiological examinations demonstrated a gradual but conspicuous shift back to the normal site and the appearance of lung pattern in the area of the cavity. After four months these changes were already so marked that the residual lung filled the entire chest cavity almost as if both halves of the lung had been left in place (Figs. 5 and 6).

If the left lung had been removed, the part of the lung bulging over to this side was the so-called cardiac lobe of the right lung. Parallel with the residual

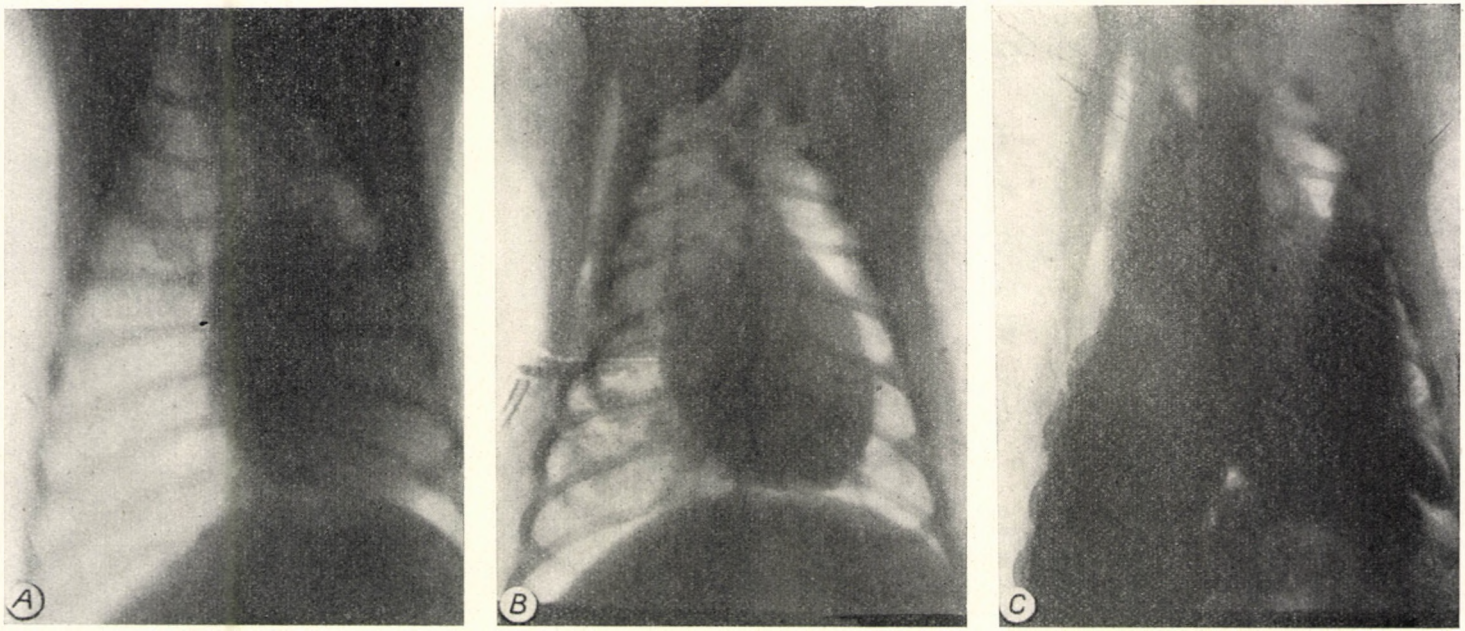


Fig. 5. Left pulmonectomy with incision of the mediastinal pleura. The mediastinum dislocated immediately after operation (A) is back again in its normal site 4 months later (B). X-ray appearance of the rest lung after filling with contrast medium (C)

lung's growth into the cavity the mediastinum resumed its former central position. The flattening of the diaphragm was less characteristic in this series than in the previous one.

Resection of more than a half lung

In two dogs the operation was performed in one sitting. In one case pulmonectomy at the left side and upper lobe resection at the right side were done, while in the other animal pulmonectomy at the right side and upper lobe resec-

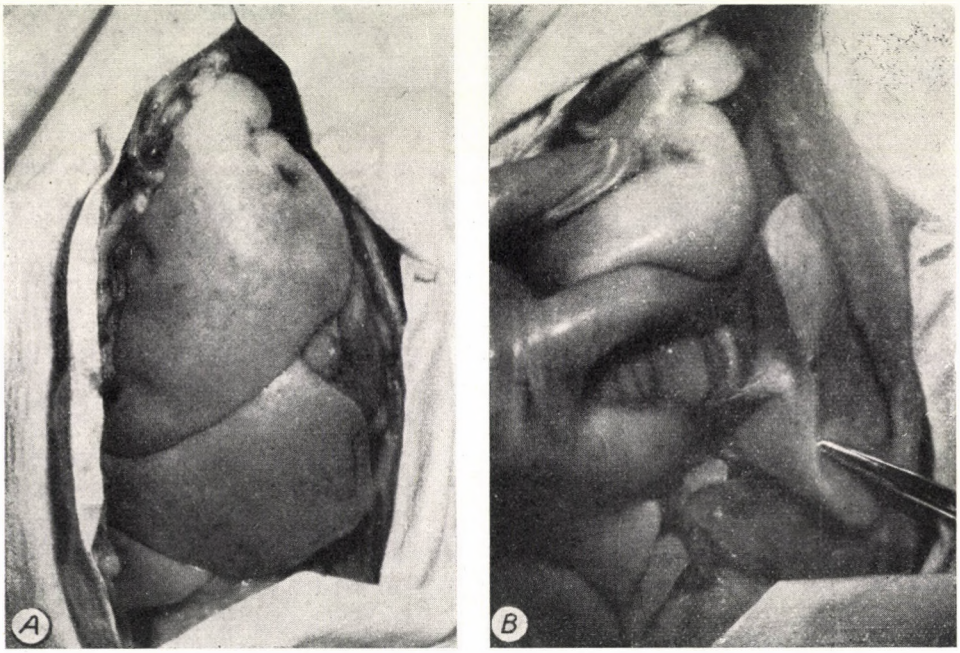


Fig. 6. The autopsy appearance of the specimens shown in Fig. 5. The part of the chest that had been operated on is almost completely filled by a part of the dislocated right lung

tion at the left side. Both animals died within a few hours after operation, with symptoms of hypoxia.

In a third experiment the left lung had been removed and two months later the upper lobe of the right lung, which was already considerably enlarged. The animal survived the operation for one month. Necropsy and histological examination showed pneumonia.

In the fourth experiment, six months after left pulmonectomy, part of the enormously enlarged right lung was removed so that finally the animal had just a single lobe left. It continued to live apparently undisturbed until it was sacrificed 3 months after the second operation, *i. e.* 9 months after the first operation. At necropsy, the lobe was found to fill the whole free space. No

substantial cicatrisation could be detected in the half of the chest from where the lung had been removed.

Histological studies

a) *Behaviour of the alveoli*

From the third post-operative week on, a so-called marginal, subpleural emphysema developed in the residual lung. In preparations examined at later points of time all the alveoli were distended. In thick sections, as well as in dry preparations according to Katona, the interalveolar septa were generally maintained in the distended alveolar system. Thinning or disruption of septa were not more frequent than in the normal dog lungs serving as control (Fig. 7).

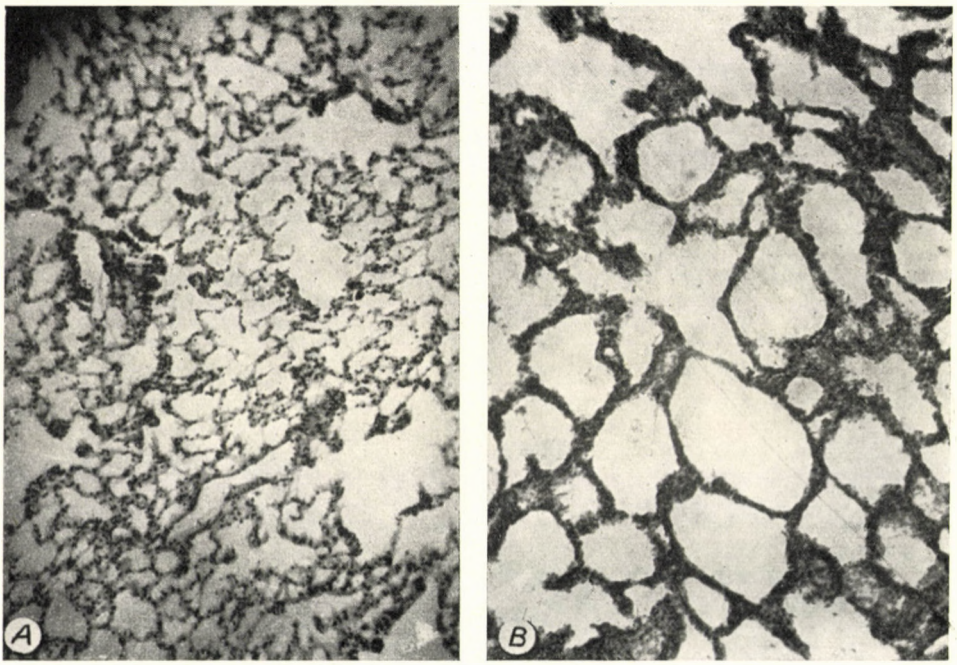


Fig. 7. Dog lung. Alveolar patterns, normal and 6 months after pulmonectomy. Dilated alveoli with relatively intact interalveolar septa. Haematoxylin-eosine

b) *Behaviour of the vascular system*

There were two characteristic changes, increase in the number of vascular structures per visual field and distension of blood vessels. Both changes developed in proportion to the length of time elapsed since operation, both in the peribronchial vessels and in the interalveolar capillary network. Unfortunately, we have been unable to examine finer vascular structures, such as arterial shunts and arteriovenous anastomoses.

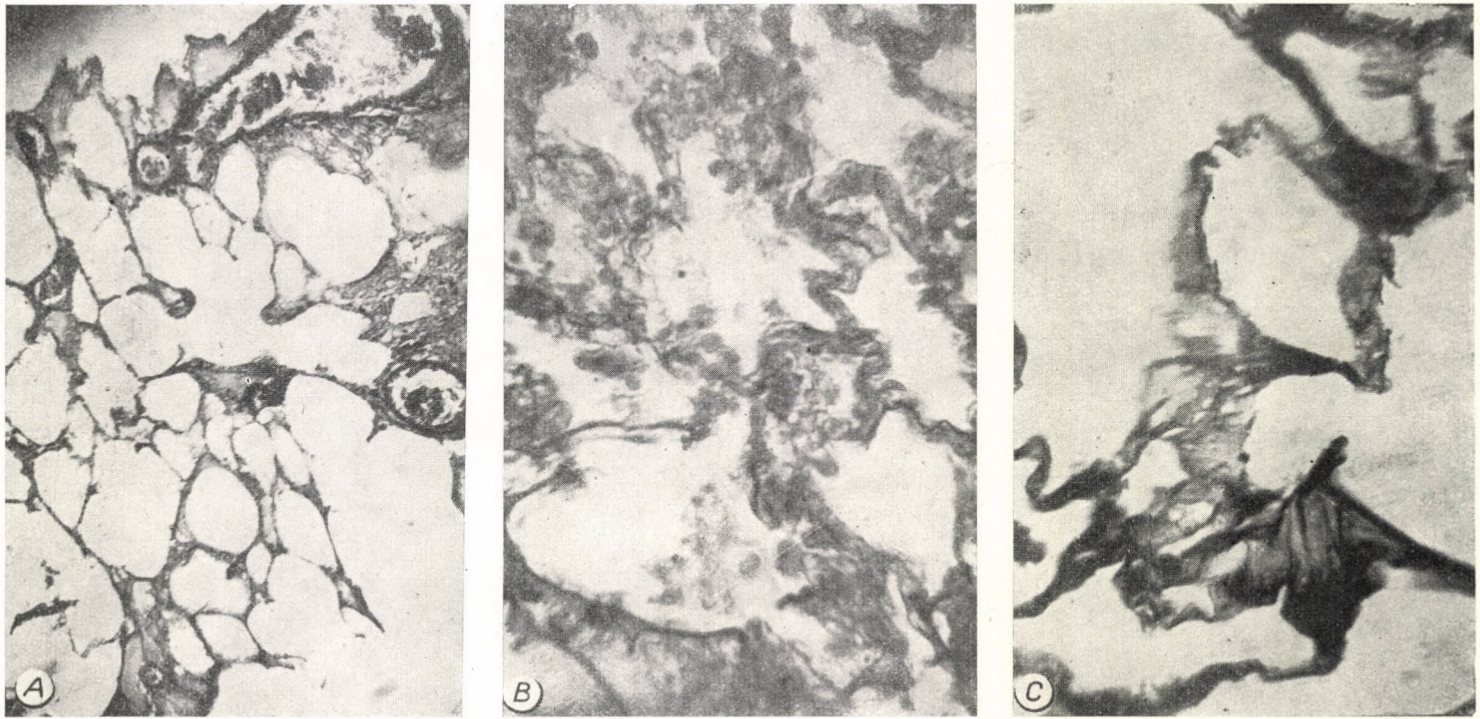


Fig. 3. Intact elastic fibre network, dilated and increased capillaries (A). Roughly staining elastic network in the control lung (B) and the finely stained brush-shaped and glomerular newly formed elastic elements in the rest lung of a 6-months survivor (C). B and C: Immersion microscopic views. Hart stain

c) *Changes in the elastic fibre network*

In general, elastic elements stained normally and were intact, even if alveolar distension was very considerable. Degeneration or disruption were detectable in pathological (inflamed) areas only. In animals that had survived 5 months or longer, the basal network stained intensively and was accompanied by a fine, pale structure, brush-shaped at one site and contorted at others, which also developed in proportion to time. These structures were most frequent in the lobe left in place after one half-lung plus one lobe of the contralateral one have been removed. In control preparations this palely staining network was not detectable ; in view of this fact it was believed to consist of newly formed elastic fibres (Fig. 8).

Discussion

The first question to be raised is whether the dog is suited for studying the overdistension of the residual lung following pulmonectomy. This question is justified in view of the fact that the morphology of the canine chest is different from the human chest.

It is believed that this anatomical difference means a certain advantage. In man namely one may not conceive that the removal of the unilateral lung leaves behind no cavity of major size. If the mediastinum is not rigid in consequence of precedent inflammation, the subatmospheric pressure in the cavity left behind will pull it toward that side and this will be immediately followed by overdistension of the residual lung. But there will remain a cavity in every case and exudate will accumulate in it. On the other hand, the chest of the dog is so shaped that the mediastinum can shift and the rest lung can distend to such an extent that the half of the chest from which the lung has been removed can be filled almost completely immediately after operation and practically no cavity remained.

It has been pointed out that the changes in the rest lung are influenced not only by the decrease in respiratory surface, but also by the changed thoracic statics. The action of these factors cannot be excluded until the exudate has organized, the cavity has been filled and the mediastinum has been fixed in its new position. In the dog it is just these interfering circumstances that are negligible, since a few days after operation the dislocation of the mediastinum is almost complete and no rest cavity is observable.

The second question is the nature of the overdistension of the rest lung ; whether it is emphysema, hypertrophy, hyperplasia, an active or passive phenomenon?

The loose mediastinum of the dog is greatly dislocated toward the other side by the negative pressure created after operation. This dislocation is followed

without delay by the contralateral lung, which then fills the enlarged space accessible, and becomes overdistended. This overdistension is obviously a passive phenomenon and is determined not by a diminution of respiratory surface, but exclusively by the other factors mentioned. Microscopical examination made at this phase will not reveal any significant differences between this and a control lung. When, on the other hand, we follow up the fate of the distended lung, it will be found that it becomes enlarged in proportion with time, with the characteristic signs of tissue «Umbau». At first, the only change observable is a further extension of the lung borders, if this is still possible in spite of the marked mediastinal dislocation. Later, the characteristic flattening of the diaphragmatic arc also becomes obvious. The latter phenomenon is well-known in patients with emphysema, when, in consequence of a loss in elasticity of the lung, the intrapleural pressure increases, bringing about the so-called «deep position» of the diaphragm. It has, however, been pointed out that in the experimental animals a hyperplasia and not a destruction of elastic elements was observable, so that the flattening of the diaphragm must probably have resulted from pulmonary hypertrophy. Just these observations had induced us to examine the limits of pulmonary hypertrophy by opening the mediastinal pleura.

The histological findings revealed a hyperplasia of the vascular and elastic systems. The alveoli were distended, but the interalveolar septa remained essentially intact. This doubtlessly proves that in the residual lung there occurs hypertrophy and a certain hyperplasia, but obviously not in consequence of some change in thoracic statics, but rather of a compensatory effort made by the organism to overcome the new situation presented by the reduction of the respiratory surface.

The fact that the organ increased in size but the alveolar system has remained intact suggests an increase of the respiratory surface, the utilisation of which is ensured by abundant vascularisation and hyperplasia of elastic elements.

The compensatory nature of the hypertrophy of the residual lung has been proved by the experiments involving unilateral resection and removal of one lobe from the contralateral lung. Such a drastic reduction of respiratory surface is tolerated only if it is performed gradually, or, in other words, if we allow time for the animal to adapt itself to the new situation. Once the residual lung has hypertrophied following pulmonectomy, a single lobe may meet the requirements of gas exchange. Similar evidence has been reported by Charbon and Adams in connection with their above cited experiments.

Finally, the question also arises, what is the relation of such experimental observations to the everyday problems of pulmonary surgery?

Fortunately, the mortality rate of pulmonary resection is on the decrease. Except in the group of malignant tumours, late death is infrequent and the

pathologist seldom encounters such cases. It is common practice that, if they are encountered at autopsy, the pathologist tends to focus his attention on parts of the lung showing old or recent pathological signs, while he ignores the normal parts of the lung, although the latter are the ones of interest with respect to compensatory phenomena. Lungs from patients operated for cancer in old age are not suitable for studying the problem of compensation.

Thus, it is still the radiological observation that we have to rely upon in studies concerned with morphological changes.

With due regard to the findings of our experimental studies we have followed up the behaviour of the residual lung in patients who had undergone pulmonary resection ; there were among them many young subjects and children, so excellently suited for studying the problem in question.

The observations may be summarized as follows.

(i) Following partial resection, the usual postoperative treatment with active suction was carried out. The residual lung dilated readily in every young individual. If the surface of the lung had not been injured, *i. e.* when it had not been necessary to separate segments, dilatation was usually complete in 24 to 48 hours and the residual lung filled out the chest. This dilatation is commonly known to occur, but what was interesting in this connection was that in single cases such a dilated lobe could be shown by X-ray examination to increase or dilate further over months. In more than one case, after 6 months or 1 year, the callus of transected ribs was the only evidence indicative of a precedent operation.

In contrast to this, aged patients exhibited no similar phenomena. In such patients it frequently occurred that the residual lung had not dilated satisfactorily so that the chest had to be narrowed to achieve uncomplicated recovery.

(ii) The volume of the lung remaining in place after the other half had been removed depends at first mainly on the motility of the mediastinum. In the course of postoperative treatment a slightly negative intrapleural pressure (minus 6 to 8 cm water) was created on the side of the resection, provided it caused no serious complaints. This procedure has been found to cause the mediastinum to shift to the opposite side, according to its motility. The shift was therefore always more marked in children and young subjects than in aged ones.

Since in uncomplicated cases the exudate accumulated in the cavity becomes encapsulated and organized, the intrapleural pressure can usually not be controlled for a long time and the position of the mediastinum will be determined by factors independent of the treatment applied. In this period a diminution of the mediastinal displacement was a frequent occurrence, probably in consequence of an increase in the pressure prevailing in the residual cavity.

When such cases are followed up for periods longer than 3 or 4 months after operation, it can be observed that the mediastinum becomes further dis-

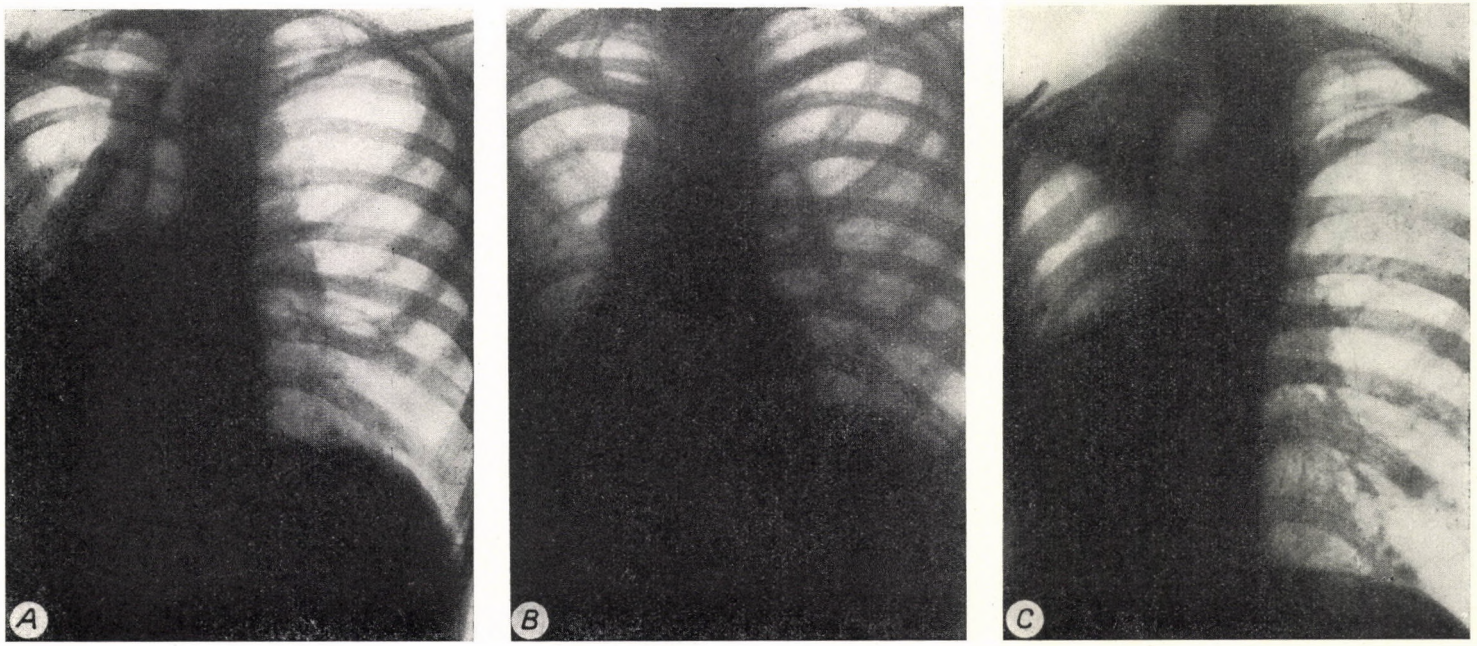


Fig. 9. P. J., 14 years old patient. Antero-posterior X-rays of the chest 1 week, 3 months and 1 $^1/_2$ years after right pulmonectomy. Notice the characteristic dislocation of mediastinum and herniation of the lung. (Dg.: Bronchiectasis.)

located toward the cavity, this time gradually, and simultaneously the lung becomes gradually herniated. Mediastinal dislocation may be considerable in some cases and can best be evidenced by the appearance of an infraction of the trachea in antero-posterior radiographs (Fig. 9). Extension of the residual lung through the anterior mediastinum into the cavity, as observed in animal experiments, has been detected in a 7 years old child and in a 14 years old one. In the mentioned area lung pattern was visible on the X-ray picture. One of



Fig. 10. A. I., a child of 8 $^1/_2$ years. The thoracic situs, as it appeared at autopsy 1 $^1/_2$ years after left pulmonectomy. Notice the enormous compensatory enlargement of the right lung

these children had fallen victim to a tragic accident and at autopsy we could obtain proof to what had been implied by the X-ray findings, notably that true pulmonary hypertrophy may develop also in man.

The 7 years old child had had his left lung removed because of bronchiectasis. In February, 1955, one and a half years after operation, the child was readmitted for a control examination. Tests of respiratory function disclosed an excellent compensation. Respiratory volume and vital capacity were higher than before the operation. Adaptation to strain proved to be satisfactory. X-rays showed the heart and mediastinum to be markedly dislocated backwards and to the left and revealed the presence of pulmonary tissue in the rest cavity, which was fist-sized.

A few days later the child was killed in an elevator accident.

Post mortem the residual lung was found to be greatly hypretrophied (Fig. 10).

The right lung, greatly increased in size, filled the chest cavity, spreading in its growth transversely before the heart and the mediastinum. Histology (Prof. Haranghy) revealed signs indicative of hypertrophy.

Since we know of no similar case described in the literature, a detailed account of the above case will be given in another report.

The conclusion derivable from the above observations is that in children after the removal of part of the lung compensatory changes may develop in the residual lung, similar to those seen in experimental animals. The results of tests of respiratory function, our own observations, as well as the data accumulating in the literature all point in this direction.

The marked difference in functional compensation between young and old individuals may be explained as follows.

The changes in the residual lung are induced by an increase in functional strain and, where the pressure is negative, by overdistension due to it. In early age the vascular system is highly elastic, the so-called capillary reserve is extensive, the elastic system is intact, so that the possibilities for the described form of tissue-compensation are given. This is what makes the respiratory function continually to improve even in the absence of newly formed alveoles. In advanced age, especially when there is emphysema, both the vascular and the elastic systems are of inferior quality. The overdistension and increased exposure to strain occurring after operation usually enhance the already existent tissue damage and cause further impairment of function. This is why the same phenomenon, *i. e.* the postoperative chronic overdistension of the residual lung, may mean useful compensation in one case, and destructive emphysema in another.

Careful postoperative observations make it only possible to judge whether or not useful compensation, improvement of function, may be expected. It is indispensable for the adequate rehabilitation of the patient who had undergone lung resection that X-ray examinations and repeated tests of respiratory function be carried out.

Summary

Changes occurring in the residual lung after pulmonary resection have been examined in animal experiments. It has been found that in the dog the residual lung develops hypertrophy, accompanied by an increase in vascularisation and dilatation of alveoli. Interalveolar septa and elastic fibres remain intact. After a time new elastic elements are produced. This form of hypertrophy and hyperplasia provide for a better utilisation of the respiratory surface, *i. e.* a better compensation is achieved.

Observations made in the course of follow-up examinations of patients who had undergone lung resection have been discussed. A brief account has been given of the case of a child who had been killed in an accident 1 ½ years after removal of one lung. In this case autopsy revealed true hypertrophy of the residual lung. The data appear to suggest that in young individuals and in children the hypertrophy of the residual lung may occur in a form closely similar to that seen in experimental animals.

Acknowledgements

We are indebted to Dr. P. Bizza for the histological examinations and for advice in their evaluation.

REFERENCES

Anytchkov, R. N.: Khirurgiya, **11,** 6, 1951.
Bracco, R.: Minerva Chir. **8,** 47, 1953.
Brantigan, O. C., Rigdon, H. L.: Jour. Thor. Surg. **19,** 319, 1950
Bremer, I. L.: Jour. Thor. Surg. **6,** 336, 1937.
Charbon, B. C., Adams, W. E.: Jour. Thor. Surg. **23,** 341, 1952.
Churchill, E. D.: Surgery, **8,** 961, 1940.
Cournand, A.. Berry, F. B.: Ann. Surg., **116,** 532, 1942.
Da Fano: Virchows Arch. **160,** 207, 1912.
Gaensler, E. A., Strieder, J. W.: Jour. Thor. Surg., **22,** 1, 1951.
Goldina, B. G.: Arkhiv Patologii, **14,** 44, 1952.
Haasler, F.: Virchows Arch. **128,** 527, 1892.
Hayek, H.: Verhandlungen der deutschen Gesellschaft für Kreislaufforschung, Darmstadt, 1951.
Hilber, H.: Morphol. Jahrb., **74,** 171, 1934.
Kawamura: Dtsch. Ztschr. Chir., **131,** 189, 1914.
Lester, C. W., Cournand, A., Riley, R. L.: Jour. Thor. Surg., **11,** 529, 1942.
Lindenbraten, D. S., Kalinitchenko, A. A.: Khirurgiya, **8,** 59, 1950.
Lipkovitch, A. M., Saveljev, V. S.: Khirurgiya, **1,** 92, 1954.
Longacre, I. I., Carter, B. M.: Jour. Thor. Surg. **6,** 237, 1937.
Longacre, I. I., Johansmann, R. J.: Jour. Thor. Surg., **10,** 131, 1940.
Morrison, I. T.: Brit. Jour. Surg. **53,** 94, 1926.
Orlovskaya, G. V.: Arkhiv Patologii, **6,** 62, 1949.
Overholt, R. H.: The Technique of Pulmonary Resection, Thomas, Springfield, III. 1949.
Rienhoff, W. F.: Jour. Thor. Surg. **18,** 178, 1949.
Rienhoff, W. F.: Reichert, F. L., Heuer, G. I.: Bull. John Hopkins Hosp., **57,** 373, 1935.
Rivkind, A. V.: Arkhiv Patologii, **3,** 6, 1948; **2,** 4, 1948.
Schneidrzik, W. E. I.: Der Chirurg, **4,** 151, 1953.

КОМПЕНСАТОРНЫЕ ЯВЛЕНИЯ В ОСТАТКЕ ЛЕГКОГО ПОСЛЕ РЕЗЕКЦИИ

П. КЕСЛЕР

Автором были исследованы в опытах над животными изенения остатки легкого после резекции. Он установил, что после удаления одного легкого остаточное легкое собаки гипертрофирует. Его васкуляризация нарастает, альвеолы расширяются, причем внутриальвеолярные перегородки и эластические волокна остаются невредимыми. По истечении определенного срока образуются новые эластические волокна. Эта форма гипертрофии и гиперплазии способствует лучшему использованию остатка дыхательной поверхности и следовательно означает полезную компенсацию.

Автор излагает далее свои постоперативные наблюдения над больными, подвергнутыми резекции легких, также как и случай ребенка, умершего вследствие несчастного случая через полтора года после удаления одного легкого, у которого при патологоанатомическом исследовании была выявлена истинная гипертрофия остаточного легкого. На основании этих данных является вероятным, что в детском и молодом возрасте гипертрофия может осуществляться почти в той же форме как и в опытах над животными.

AUTOGENOUS AND HOMOGENOUS GRAFTING OF SKIN PRESERVED BY «ADSORPTIVE LYOPHILISATION»

By

L. E. SZABÓ, I. SZILÁGYI and G. BAKÓ

2nd DEPARTMENT OF SURGERY, UNIVERSITY MEDICAL SCHOOL, DEBRECEN; DEPARTMENT OF ANTIBIOTICS, INSTITUTE OF MEDICAL RESEARCH AND INSTITUTE OF SURGICAL ANATOMY, UNIVERSITY MEDICAL SCHOOL, DEBRECEN

(Received May 21, 1955)

Skin grafting is an indispensable method in modern reparative surgery both accidental and military. The rapid development of industry and traffic, the extensive mechanisation of agriculture have increased in consequence of negligence or failure to observe security regulations, the number of extensive injuries that cannot be repaired without skin grafting. As a result of modern warfare, there occur in increased number necrotic burns and extensive injuries to the skin. Autotransplantation i. e. transfer of a skin graft to another area of the body of the same individual is now a well-established procedure, with adequately developed technique and excellent results. The surgeon faces a difficult task if the injured person has but a limited normal skin surface from where an autogenous graft can be taken, or because of the poor condition of the patient inflicting a new wound does not seem appropriate. It has been generally accepted as a rule that in such cases the skin defect must be closed as soon as possible, after the injury, by carrying out homotransplantation. Although the problem of skin homotransplantation is still unsolved and the procedure does not result in final healing, it nevertheless provides for «temporary healing» and since the graft keeps the wound closed, aseptic conditions are created and the hazard of infection is reduced. The temporary closure of the wound prevents loss of fluid, salts and protein through the continuously oozing open wound. By virtue of being a biogenic stimulator, the homograft enhances systemic resistance and regenerative effort. Homotransplantation helps herewith the patient to overcome the gravest period. After the homotransplant has been eliminated (usually during the fourth week), the patient is almost in an improved condition, the wound surface is reduced owing to marginal epithelization and thus autotransplantation can be performed under more favourable conditions (Fig. 1).

The source of grafts for homotransplantation are volunteers, parents or other relatives, colleagues etc. It is often difficult to have the donors available when there is need for the graft ; therefore the problem of homogenous grafting can be best organized by having a bank of skin grafts taken in advance from fresh cadavers or amputated limbs and stored under adequate conditions. Numerous authors have been concerned with the problem of storage. In early

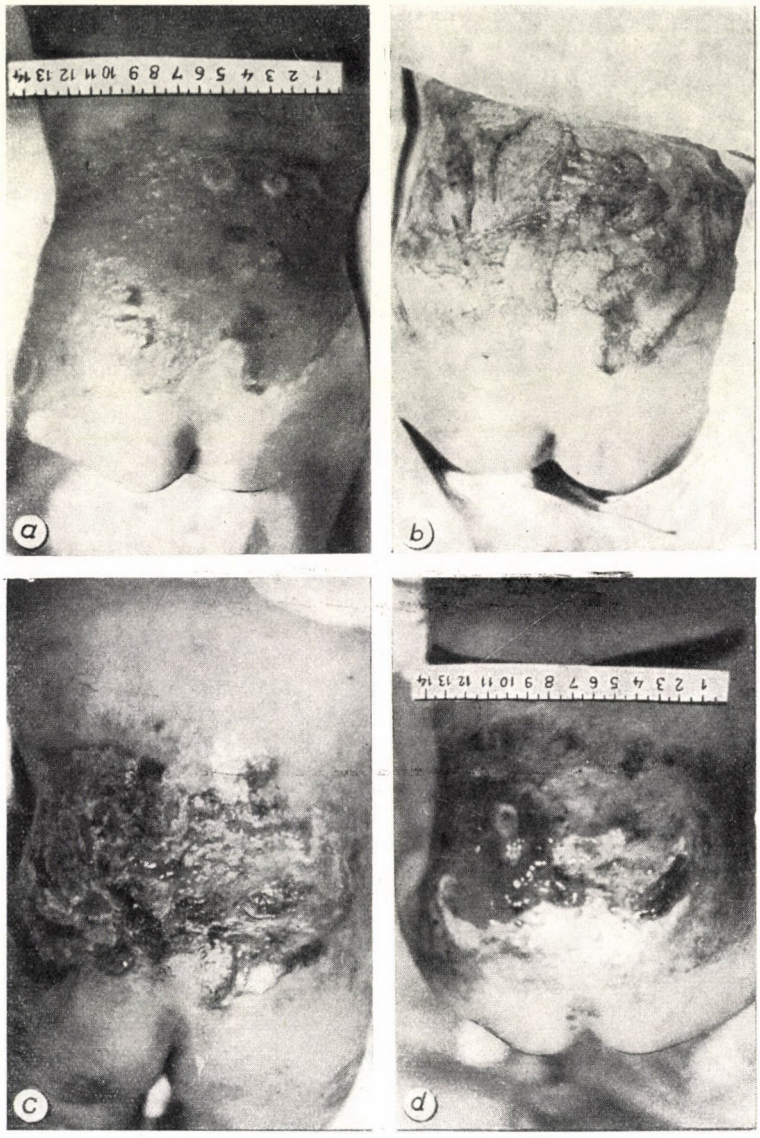


Fig. 1. a) Skin defect due to thermal burn ; b) The burn surface is covered with homografts from the mother ; c) 24 days after transplantation. Homografts are being detached ; d) 35 days after transplantation elimination of homografts is complete. Note reduced size of wound surface

experiments attempts were made to store tissues under conditions similar to naturally prevailing ones ; the tissues were maintained at 37°C in different preservative solutions.

Since normal metabolism cannot be maintained in preservative solutions, a new approach to the problem was attempted by storage of refrigerated skin grafts. Hereby cell metabolism is claimed to be reduced to what is called a «vita minima». On grounds of these considerations, tissues in preservatives were maintained in a refrigerator at approximately + 4°C. Attempts were then made to prolong storage by applying deep-freezing. Recently, the problem of storage of blood vessels and bones has been solved by exposing these tissues to lyophilisation (freezing-drying). Experimental application of this procedure has been reported by *Hyatt*, *Kreutz*, and chiefly by *Pate*, and also by *Bornemisza*, *Frank* etc. Clinical observations confirming the practicability of the procedure have been reported by *Brown*, *Creesh* and *De Bakey*.

The method of «adsorptive lyophilisation», first described by *Szilágyi* and *Bornemisza*, had been developed with due attention to the special requirements involved in the freezing-drying procedure. The practicability of the method has been controlled by determinations of solids and in animal experiments. Organs from human cadavers (blood vessels, bones and cornea) had been treated by the method and stored at room temperature for prolonged periods and were then used as grafts in human subjects, with satisfactory results *(Littmann*, *Pap*, *Berentey*, *Alberth)*. It has, therefore, appeared justified to attempt to preserve skin by the method.

Methods

Fresh skin, taken under sterile conditions and placed into sterile lyophilisation tubes of special design, is frozen to —80°C by means of CO_2 snow in the presence of an indifferent exsiccating agent («Blaugel», colloidal SiO_2). The tubes are then evacuated by exposure for ½ to 3 hours to high vacuum (0,001 to 0,005 mm Hg.) and subsequently sealed by flaming. The presence in the tubes of the otherwise indifferent desiccating agent provides for the adsorption of evaporating moisture. In this way a 100 per cent dryness of the skin can be achieved. The reliability of the frozen dried specimen is insured by an excess of the desiccating agent. The «Blaugel» is blue when dry and light red when moist ; it can be regenerated by drying at 150 to 160°C. The specimen contained in the tubes sealed under vacuum can be stored at room temperature for an apparently unlimited length of time (Fig. 2).

Prior to use, physiological saline of 37°C, containing 2000 units of penicillin per ml, is added to the dried skin, which will then regain its normal moisture content, elasticity and appearance in 30 to 40 minutes. The regenerated skin is almost undistinguishable in appearance from fresh one.

Experimental

It was examined whether or not lyophilized skin maintains its viability and whether or not it is suitable as a graft.

The experiments were carried out in guinea pigs, dogs and two human subjects. Single full thickness skin grafts of approximately 2×3 cm^2 were taken from guinea pigs, and of approximately 3×4 cm^2 from dogs. They were lyo-

philized as described and stored at room temperature. One, two, three and four weeks after lyophilisation respectively, the grafts were used in auto- and homotransplantations. The human experiments involved a full thickness and an intermediary (Kettesy) graft, replanted 8 and 10 days after lyophilisation respectively. The grafts in the latter case were used for the treatment of chronic varicose ulcer. Simultaneously, with excision of the ulcerous area, grafts were taken from the thigh. One graft measured 6×6 cm^2, the other 3×4 cm^2. During lyophilisation and storage of the grafts, the base of the excised ulcers had been treated with blood cake and the grafts were then transplanted into

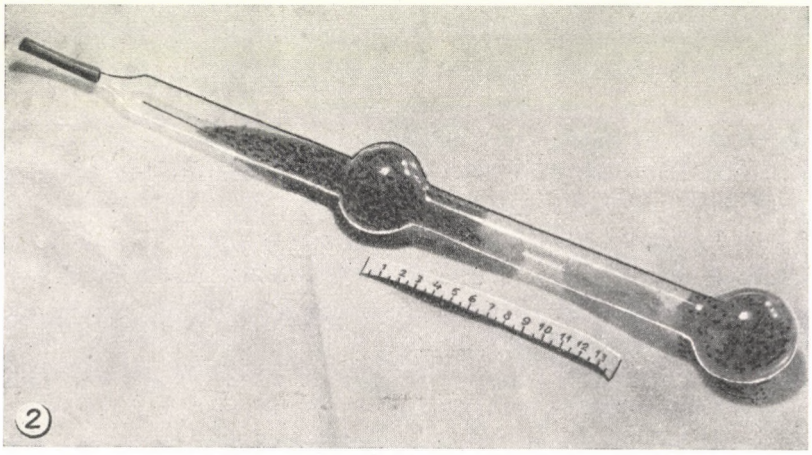


Fig. 2. Storage of graft preserved by adsorptive lyophilisation in special tubes

the fresh granulation tissue. The wound surface was covered by the 6×6 cm^2 intermediary graft, while the 3×4 cm^2 full thickness graft was transplanted together with a freshly obtained intermediary skin flap. The reconstructed grafts were examined histologically and in the animals parts of the grafts were excised in intervals of 4 days for the same purpose.

Results

The results of our clinical observations and histological examinations can be summarized as follows.

Approximately 80 per cent of the lyophilised skin grafts transplanted into animals have «taken». The 20 per cent failure is ascribed to technical deficiencies, to the difficulty of keeping the bandage in place, and to premature detachment due to accidental infection. Duration of storage had no influence on the taking of grafts, since in this respect there was no difference between grafts

stored for one week and those stored for four weeks. Similarly, autogenous and homografts did not differ in the time required for take and disintegration. The lyophilized grafts have taken in both human subjects. In the first week, there was a difference between lyophilized and non-lyophilized autografts in colour,

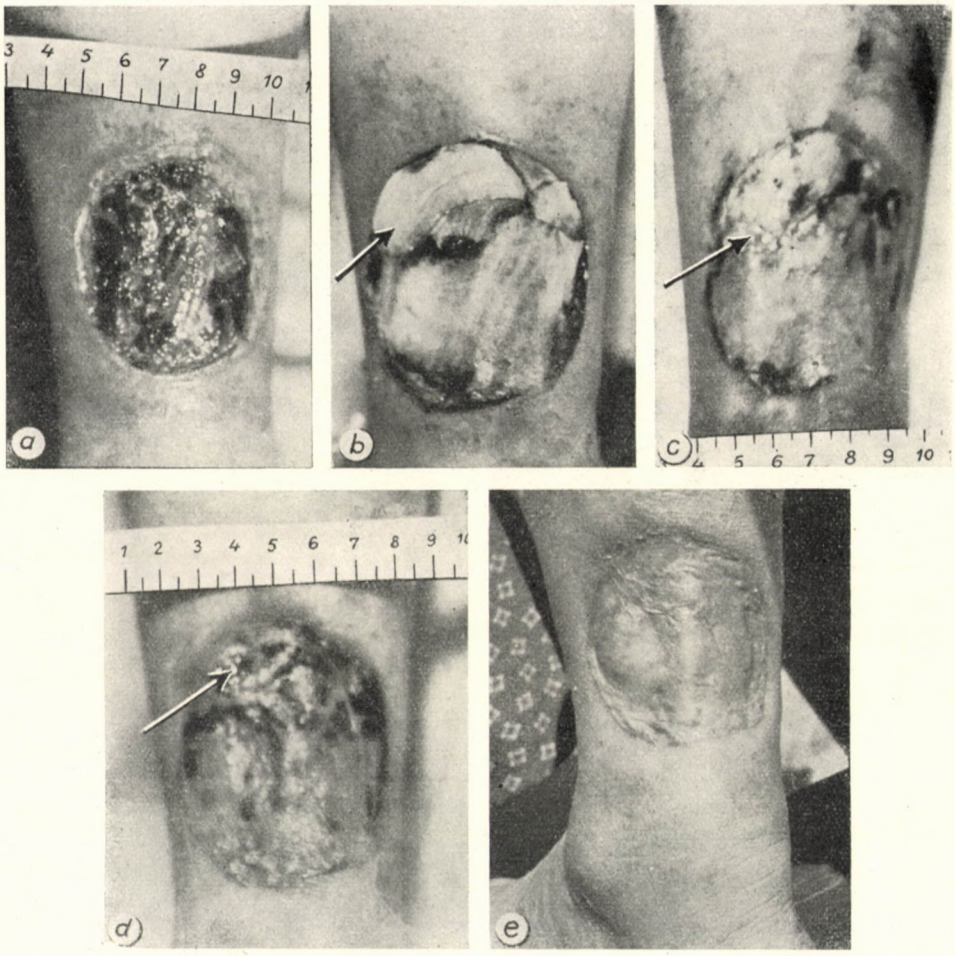


Fig. 3. a) Chronic varicose ulcer which did not respond to conservative treatment for years; b) the excised ulcer is covered with fresh autografts and with adsorptive-lyophilized grafts stored for 10 days (at point of arrow); c) The wound 20 days after transplantation. Both fresh and lyophilized grafts have taken, the latter are beginning to be detached (at point of arrow); d) 30 days after grafting. Almost complete elimination of lyophilized graft (at point of arrow); epithelisation in progress from the wound margin and from fresh transplants

the lyophilized skin graft being paler than the non-lyophilized one. The difference became more marked during the second or third week, when elimination and colliquation of lyophilized grafts started. There was a significant difference

Table I

Disintegration times for skin grafts preserved by «adsorptive lyophilisation»

Guinea pig autogeneous graft	Duration of storage days	Onset of disintegration days	Completion of disintegration days
1	1	15	27
2	1	21	35
3	8	12	17
4	8	23	35
5	14	14	20
6	14	21	33
7	21	10	17
8	21	18	27
9	28	23	31
10	28	15	27
Guinea pig homograft			
1	1	12	21
2	8	17	29
3	21	19	27
4	28	15	23
Dog autograft			
1	1	15	23
2	8	19	29
3	21	23	32
4	28	17	23
Dog homograft			
1	1	15	27
2	28	19	33
Man autograft			
1	8	14	25
2	10	19	31

in time of total elimination (17 vs. 35 days). In the human subjects, the grafts were eliminated during the fourth and fifth weeks respectively (Table I). Colliquation of lyophilized skin grafts was similar to the slow disintegration of fresh homografts. Fresh homografts may develop acute gangrene and cause stormy,

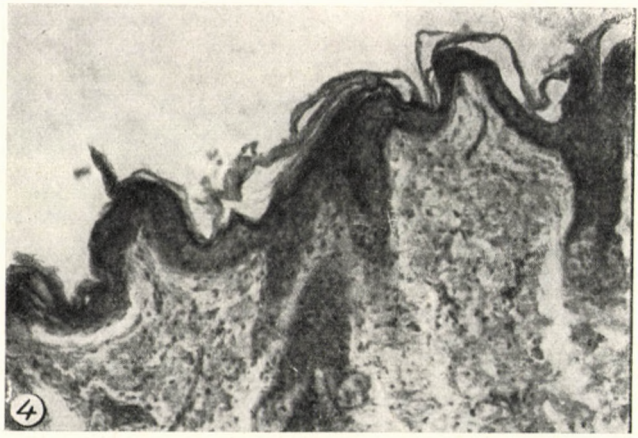




Fig. 4—5. Histological specimen of lyophilized skin, after 4 weeks of storage and subsequent reconstruction in physiological saline with penicillin. Note identity with normal fresh skin. (Fig. 4 : haematoxylin-eosin, Fig. 5 : resorcin-fuchsin)

purulent reaction in the wound base ; this never occurred with lyophilized grafts.

In the second clinical case, in which lyophilized skin stored for 10 days was transplanted together with a fresh autogenous graft, epithelisation from the fresh graft and from the margin of the wound coincided with the elimination of the lyophilized graft ; when the latter was detached, the skin defect had

almost completely healed (Fig. 3). It appears to be advantageous to repair extensive loss of skin by transplanting lyophilized skin together with small fresh autogenous grafts, in order to insure that when the lyophilized graft is eliminated, epithelisation should be in progress not only from the periphery of the wound, but also from the fresh grafts.

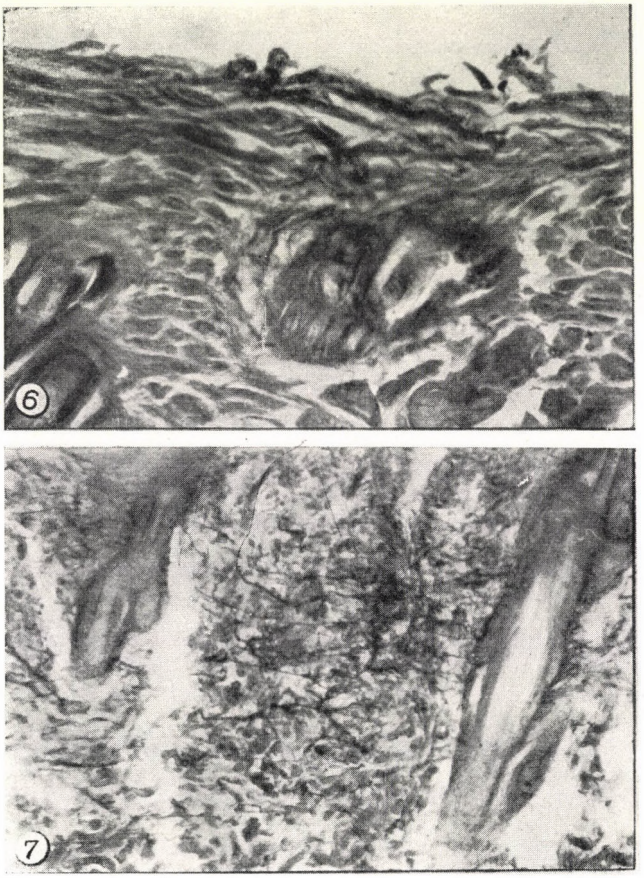


Fig. 6—7. Histological specimen of lyophilized skin one week after transplantation. The histological pattern of skin and accessory organs is grossly recognizable, nuclear staining is absent. The network of elastic fibres is clearly visible. (Fig. 6 : haematoxylin-eosin); Fig. 7 : resorcin-fuchsin)

In histological specimens from the guinea pig, the dog and man there was no difference between fresh and reconstructed lyophilized grafts in intensity of staining (haematoxylin-eosin, Fig. 4 ; resorcin-fuchsin, Fig. 5), in the morphology of cells and cell nuclei. Both the dermis and cutis, with accessory organs (hair follicles, sebaceous and sudoriferous glands), were identical in patterns with the non-lyophilized skin.

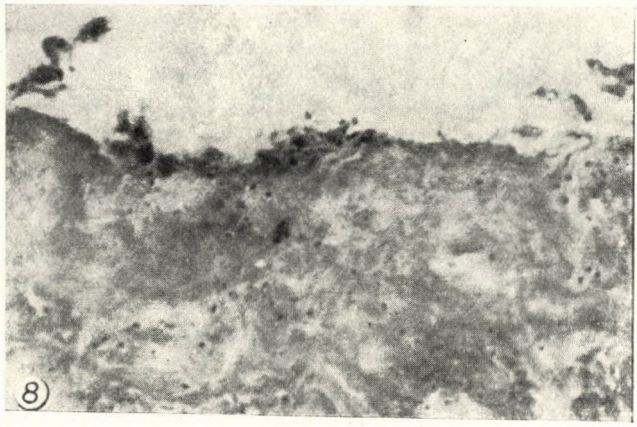
One week after transplantation, the histological pattern of the skin and accessory organs could still be recognized. In haematoxylin stained specimens, however, the nuclei did not stain any more. The necrosed cells in the dermis and in subcutaneous tissue stained with eosin only (Fig. 6). The network of elastic fibres was still clearly visible in specimens stained with resorcin-fuchsin (Fig. 7).

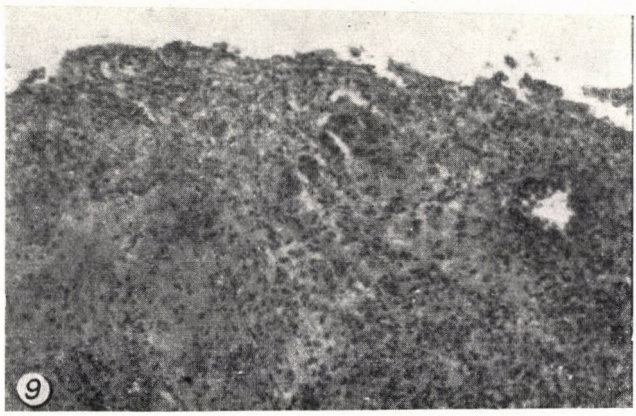
Three weeks following transplantation the normal tissue pattern was hardly recognizable and the nuclei did not stain at all. There was leucocytic infiltration, more abundant at one site and less at others (Figs. 8, 9). In sections stained with resorcin-fuchsin, the elastic fibre network was still conspicuous (Fig. 10). This pattern remained unchanged until the graft had totally disintegrated.

On the basis of the histological findings it was concluded that lyophilisation has no appreciable influence on the histological pattern of cutis and subcutaneous connective tissue, but the lyophilized skin loses its ability to survive. Although no tissue culture experiments have been made, the former statement is supported by the fact that after a short time, nuclei in lyophilized skin do not stain. One week after implantation only the eosin-stained cytoplasm of the cells is visible. Elastic fibres remain intact, showing no morphological changes in spite of the massive leucocytic infiltration of the graft.

Discussion

Similarly as with fresh skin homografts, final healicng annot be achieved by the use of lyophilized skin grafts. Their clinical use will be determined by the actual demand for «temporary healing». In cases where this is desirable and autogenous grafting cannot be performed, homografts may be employed. The main field of indication is burns, especially the grave forms. Extensive skin necrosis endangers the life of the patient and often there is either no sufficient intact skin surface left from which autogenous grafts could be taken or it is undesirable to inflict a new wound. In such cases transplantation of lyophilized skin may be life-saving since it protects the patient against the grave consequences inherent in an open, continuously oozing skin surface, with loss of fluid, salts and proteins and with the menace of infection. In fractures associated with extensive injury or with burns «temporary healing» may promote final healing of the wound over the open fracture, by closing it for some time and thus creating aseptic conditions. When efficiently applied, it will help the patient to overcome the most difficult period. After the flaps have been dissolved, it is usually possible to cover the wound with autografts, since by that time the patient's condition has improved and marginal epithelisation has reduced the size of the wound surface. With the general condition improving, after elimination of the lyophilized grafts circumstances become more favourable for





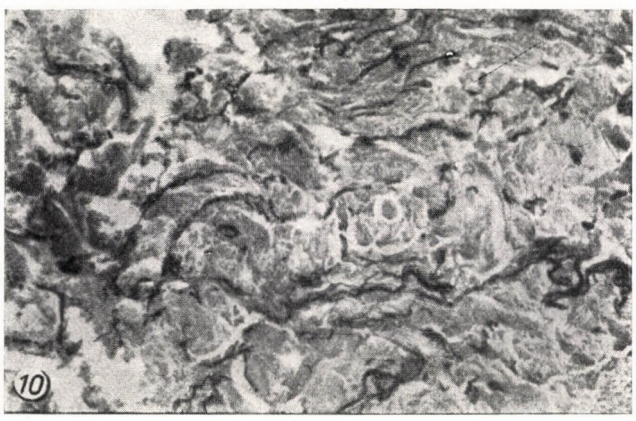


Fig. 8—9—10. Histological specimen of lyophilized skin 3 weeks after transplantation. The basic tissue pattern is unrecognizable ; variable leucocytic infiltration throughout the section ; elastic fibre network clearly visible. (Fig. 8—9: haematoxylin-eosin); Fig. 10 : resorcin-fuchsin)

autogenous grafting. When lyophilized skin grafts are employed together with fresh autogenous ones, the latter may provide for a complete epithelisation of the wound surface.

Conclusion

Transplantation of lyophilized skin is not a substitute for autogenous grafting, but can be resorted to in any case in which homotransplantation has to be performed. Lyophilized grafts are superior to fresh homografts or to those preserved by some other method in that they can be obtained at will and stored for unlimited lengths of time at room temperature. They may be obtained from fresh cadavers of individuals who did not suffer from infectious disease ; amputated limbs can also be used. Since the lyophilized grafts can be stored and transported at room temperature, they can be supplied readily to surgical departments and can be made available in any emergency without delay. Until the problem how to achieve final healing by means of homotransplantation has been definitely solved, the use of lyophilized skin grafts is justified.

Summary

Transplantation of auto- and homografts of skin, preserved by «adsorptive lyophilisation», have been attempted in animals and in human subjects. It has been found that lyophilized skin retained its histological pattern, but lost its ability to survive. Once the graft has «taken», it provides for wound closure over a period of approximately four weeks. By insuring «temporary healing», the graft creates aseptic wound conditions and by eliminating continuous oozing from the wound surface, it prevents untoward consequences due to loss of fluid, salt and protein.

Lyophilized skin grafts can be employed in all cases where autotransplantation cannot be carried out, to help the patient to overcome a critical period. Lyophilized grafts are superior to fresh homografts and to homografts preserved by other methods in that they solve donor and storage problems. Such grafts can be prepared from skin obtained from fresh cadavers or amputated limbs, so that they are available in every amount. Lyophilized grafts can be transported and stored at room temperature for unlimited lengths of time.

BIBLIOGRAPHY

1. *Augustine, R. W.:* U. S. A. Armed. Forces Med. J., **4,** 1587, 1953.
2. *Axhausen, W.:* Arch. klin. Chir., **270,** 439, 1951.
3. *Bornemisza, Gy., Szilágyi, I., Bakó, G., Kiss, A., Ressmann, V., Tóth, F.:* Magyar Sebészet, **6,** 418, 1954.
4. *Conway, H., Stark, R. B.:* Surgery, **3,** 36, 1954.
5. *Creesh, O.:* Ann. of Surg., **1,** 140, 1954.
6. *Érczy, M., Zoltán, J.:* Plasztikai Sebészet és Műtéttan. Budapest. 1954. Egészségügyi Kiadó.
7. *Fehr, A. M.:* Helv. Chir. Acta, **4/5,** 355, 1953.
8. *Flosdorf, W., Hyatt, W.:* Surgery, **31,** 716, 1952.
9. *Herbert, J. J.:* J. Bone Jt. Surg., **33,** 316, 1951.
10. *Kreutz, F. P.:* J. Bone Jt. Surg., **33,** 863, 1951.
11. *Kremer, K.:* Zbl. für Chir., **77,** 14, 1952.
12. *Kremer, K.:* Zbl. für Chir. **78,** 1857, 1953.
13. *Lange, M.:* Orthopädisch-chirurgische Operationslehre. München. 1951. J. F. Bergmann.
14. *Lindahl, O.:* Acta chir. Scand., **103,** 23, 1952.
15. *Lloyd-Roberts, G. C.:* J. Bone Jt. Surg. (Brit.) **34,** 428, 1952.
16. *Лопашов, Г. В.:* Строева, О. Г.: Успехи Современной Биологии. **30,** 234, 1950.

17. *Maatz, R., Lentz, W., Graf, R.:* Zbl. für Chir. **77,** 1376, 1952.
18. *Maciejewski, A., Morzycki, J., Kuryllo, Z.:* Chir. Narzad. Ruchu. **18/2,** 137, 1953.
19. *Marcus, G. H.:* Wien. med. Wschr. **101,** 188, 1951.
20. *Marrangoni, A. G.:* Amer. J. Surg. **82,** 378, 1951.
21. *Pate, J. W., Sawyer, P. N.:* Amer. J. Surg. **85,** 3, 1953.
22. *Roth, H.:* Die Konservierung von Knochengewebe für Transplantationen. Wien. 1952. Springer.
23. *Schink, W.:* Arch. klin. Chir. **268,** 1, 1951.
24. *Sicard, A., Binet, J. P.:* Bull. Acad. Nat. Med. (Paris). **135,** 32, 1951.
25. *Синицын, Н. П.:* Клин. Мед. (СССР) **7,** 5, 1953.
26. *Strata, A., Agrifoglio, E.:* Minerva Ortop. **3,** 310, 1952.
27. *Szilágyi, I., Bornemisza. Gy.:* Zbl. für Chir. (Under publication).
28. Tagung der Deutscher Gesellschaft für Chirurgie in München vom 21 bis 24. 4. 1954.: *Bürkle de la Camp, Güntz, R., Hackethal, K. H., Lentz, W., Sieber, E.*
29. *Tucker, E. J.:* Surg. Gynec. Obst. **96,** 739, 1953.
30. *Werder, A. A., Hardin, C. A.:* Surgery., **3,** 36, 1954.
31. *Wilson, P. D.:* J. Bone Jt. Surg. (Amer.) **33,** 307, 1951.
32. *Wilson, P. D.:* J. Bone Jt. Surg. (Brit.) **33,** 301, 1951.

АВТО- И ГОМОТРАНСПЛАНТАЦИЯ КОНСЕРВИРОВАННОЙ АДСОРБЦИОННОЙ ЛИОФИЛИЗАЦИЕЙ КОЖИ

Л. САБО, И. СИЛАДЬИ и Г. БАКО

Авторами было исследовано авто- и гомотрансплантация консервированной «адсорбционной лиофилизацией» кожи на животных и на человеке. Они установили, что лиофилизированная кожа сохраняет свою структуру, но утрачивает свою жизнеспособность. Прилипаясь после трансплантации она в течение приблизительно 4 недель закрывает рану. При «временном заживлении» раны создаются асептические условия, причем предохраняется постоянное секретоотделение поверхности раны, потеря соли и белка. Областью применения данного метода являются все случаи, когда автотрансплантация невозможна, и при помощи гомотрансплантации временным закрытием раны больному можно оказать помощь в преодолении самого тяжелого периода. Преимуществом данного метода перед свежими трансплантатами и трансплантатами, консервированными другим способом, является то, что при его помощи можно решить проблемы «донора» и хранения. С конечностей, ампутированных от свежих трупов такие трансплантаты можно получить в большом количестве, причем их можно неограничено транспортировать и хранить при комнатной температуре.

A CRITICAL STUDY OF THE PROBLEMS INVOLVED IN ACTH ASSAY

By

P. FORGÁCS and L. HAJDU

NATIONAL INSTITUTE OF RHEUMATOLOGY AND BALNEOLOGY, NATIONAL INSTITUTE FOR BALNEOLOGICAL RESEARCH, BUDAPEST

(Received June 3, 1955)

The activity of ACTH preparations, as determined by biological assay is expressed in terms of international units (I. U.). One international unit has been accepted as the activity shown by 1 mg of the Armour ACTH L—A—I—A in the intravenous Sayers test made in the rat. (The Sayers test makes use of the phenomenon that ACTH is capable of decreasing the amount of ascorbic acid in the adrenal cortex of the hypophysectomized rat.) It has been pointed out by other authors and also by us (2, 3, 4) that ACTH preparations closely similar in assayed value may considerably differ in therapeutic effect, i. e. in clinical activity. When given in large doses, ACTH preparations produce not only therapeutic, but also untoward side effects. It is therefore important that the assayed activity should permit an estimate to be made of the minimum therapeutically effective dose causing little or no side effects. In cases when the intravenous Sayers test is unsuitable for this purpose, the clinically effective dose must be determined at the bedside by starting with subminimal doses or to recur to some other biological assay method more efficient in this respect.

The cause of the divergence between standardization value and clinical activity could not yet be elucidated. Two theories have been put forward to explain the phenomenon. According to one of them, activity is substantially influenced by the mode of administration. Standardization involves intravenous injection, while in clinical use the preparations are mostly injected into tissues thus exposing them to the effect of inactivating factors (enzymes?), and/or of differences in absorption (5, 6). According to the other theory, ACTH is not a homogeneous substance ; it is assumed to contain different factors, such as the ascorbic acid depleting, the adrenal repairing *etc.* factors. It is still a matter of argument which of these factors is responsible for the clinical effect. The clinical effect is namely attributed to the action of oxysteroids secreted in increased amounts by the adrenal cortex. On the other hand, the existence of a relationship between oxysteroid output, on the one hand, and ascorbic acid content or hypertrophy of the adrenal cortex, on the other, has not yet been proved (7).

It has been reported (8) that we succeeded in obtaining experimental evidence to show that the difference between standardization value and clinical

effectiveness depends greatly on the mode of administration. In other words, if the preparation is assayed for activity by the same route of administration as that used in clinical practice (*i. e.* if its injection is made intramuscularly or subcutaneously) there will be no difference between its standardization value and the clinical effectiveness. These data are in support of the view that the difference between assayed activity and clinical effect is due to a difference in the route of administration. It appeared justified to extend the investigations to (i) other methods used for assaying ACTH, in order to determine which of them gives values closest to the clinical effectiveness, (ii) a comparative study of the relationship between clinical effectiveness and various assay methods. In connection with this an account will be given of several years' work in this field. The reliability of the single methods was established by testing them for precision and specificity (iii) determining whether or not the tested ACTH preparations contained different factors.

Experimental methods

1. *Adrenal repair test with autogenous control* (9, 10, 11, 12) The method is based on the measurement of adrenal restitution in the hypophysectomized rat. The excessive adrenal atrophy induced by hypophysectomy can namely be reversed by ACTH, as shown by an increase in weight. Rats of both sexes, 120 to 150 g in body weight, were used. 24 hours following hypophysectomy the left adrenal was removed. This second operation had a mortality rate of about 60 per cent. When, however, the animals had been given 5 mg of Cortisone subcutaneously 6 hours prior to adrenectomy (a procedure not affecting adrenal weight), mortality was reduced to nil so that the left adrenal gland could be used as a control. This has meant an improvement over previous methods, since a reliable comparison requires adrenals from rats of the same sex and similar in body weight, because sex and body weight are known substantially to influence the weight of the adrenals. ACTH administration was begun on the 10th day following hypophysectomy and was continued over 3 days, giving a total of 9 subcutaneous injections of 2,5 to 40 mg of ACTH.

24 hours after the last injection the right adrenal was removed, freed from foreign tissue and weighed with $\frac{1}{4}$ mg precision on torsion scales. The weight difference between the left and the right adrenal (L—R) was related to the weight of the left adrenal that was taken to be 100 per cent. As it has been determined in tests made over years upon large material (1.500 animals), the right adrenal of the rat is lighter by 10 per cent than the left one. (Differences 9,85 $\pm$ 0,6 per cent.) Had the weight of the atrophied right adrenal reached this initial value on ACTH administration, the rate of repair was considered to be 100 per cent. As determined in 50 animals, on the 14th day after hypophysectomy 49 $\pm$ 8 per cent of the right adrenals left in place were atrophied if no ACTH had been given. In this case repair was taken to have been nil.

Thus, the degree of repair can be expressed by the formula:

$$\text{repair per cent} = \frac{49 - x}{49 - 10}, \text{ where}$$

x = weight difference between left and right adrenal expressed in per cents of the weight of the left adrenal. Each preparation was assayed by administering 3 to 4 doses to each of 6 to 11 animals.

2. *Ascorbic acid depletion test* (1, 5, 13). This test is based on the principle that the ascorbic acid content of the adrenal gland of a rat hypophysectomized 24 to 48 hours earlier decreases on the effect of ACTH, in proportion to the amount administered. The intravenous method used was identical with that described by *Sayers*, *i. e.* immediately after the removal of the left adrenal ACTH was injected into the tail vein and the right adrenal was removed 1 hour following the removal of the left one. In subcutaneous tests the interval between adrenectomies was 2 hours. Ascorbic acid was estimated according to *Roe* and *Kuether* (14); the ascorbic acid content was related to 100 g of adrenal tissue. 24 hours following hypophys-

ectomy, adrenal ascorbic acid varied from 300 to 500 mg per 100 g. In intravenous tests-3 doses (0,312μg to 5 μg), in subcutaneous tests 3 to 4 doses (10 to 200 μg per 100 g of body weight) were given of each preparation. On the average, there were 7 test animals for each intravenous and 10 for each subcutaneous dose.

3. *From melanophor test* (15, 16) ACTH is capable of dilating the melanocytes of the frog as manifested with a darkening of the skin. It has not been determined whether this effect was peculiar to ACTH or due to a contamination with melanophor hormone of ACTH preparations. Rana esculenta was used as the test animal. The technique was that modified by *Gyermek* (17), based on the principle that the contraction of melanocytes induced by adrenalin is compensated by ACTH and the rate of compensation is proportional to the dose of ACTH injected. The doses of ACTH used in these tests varied from 7,5 to 120 μg per 100 g of body weight and were injected along with 150 μg per 100 g of body weight of adrenalin into the abdominal lymph sac. The frogs were examined for differences in skin shade and 1 ½—2 hours following injection. Frogs showing a moderate darkening of the skin, as compared to the light coloured skin of the controls, were designated with 0,5, those showing complete darkening with 1 point. The value obtained by adding up the number of points indicating hormone activity was calculated for 100 frogs. The smallest dose capable of darkening the skin of at least 2/3 of the total number of test animals was accepted as being the effective dose of the ACTH. 4 doses were tested from each preparation. From the number of effective doses conclusions were drawn as to the relative activity of the test preparation.

4. *Thymus involution test.* (18, 19). This is based on the observation that in the rat the weight of the thymus decreases in proportion with the dose of ACTH given, the effect being mediated by adrenal cortical steroids. In the present series, 3 weeks old rats, each weighing 20 to 30 g, were used, as recommended by Thompson and Fischer (13). ACTH was administered subcutaneously, in a total of 10 injections in 5 days. 24 hours after the last injection the animals were sacrificed, the thymus was removed, freed from foreign tissue and weighed on a torsion balance. The weight was calculated per 100 g of body weight. 4 doses (2,5 to 20 mg) were assayed from each preparation, each dose in 10 animals. After a 0,9 per cent sodium chloride solution was administered for 5 days, the thymus gland weighed 250 to 350 mg/100 g of body weight ; on the average.

5. *Methods of clinical assay.* The clinical assay consists in determining that minimum amount of ACTH which is still capable of improving the patient's condition and relieve his complaints. Patients with chronic polyarthritis were used as test subjects. Spontaneous improvement may occur in this condition, as well-known ; in view of this fact, adequate placebo controls were also observed and the test subjects were examined as to changes indicating increased adrenal function induced by ACTH (eosinophil count, urinary 17-ketosteroid level). Experience has shown that approximately equal doses are required for achieving a clinical effect and for increasing the amount of 17-ketosteroids in urine, while the eosinopenia-inducing dose is about 50 per cent lower. Clinical activity was calculated from the effective doses bringing about clinical improvement, increase in urinary 17-ketosteroids, and the eosinopenic response, respectively (20).

a) The clinically effective dose was the daily amount of ACTH capable of improving the condition and the complaints of the patient with chronic polyarthritis, when given intramuscularly, divided into 4 doses. (The number of test subjects was 60 in this series.)

b) The dose increasing 17-ketosteroid output was that minimum dose of ACTH, which, when divided into 4 doses daily caused a 100 per cent rise in the urinary 17-ketosteroid level for a prolonged period. The method used for estimating 17-ketosteroids was that described by Zimmermann—Callow (21, 22), involving the use of androsterone as a standard. The normal 17-ketosteroid values were for males, 14 $\pm$ 4 mg per 24 hours ; for females, 9 $\pm$ 3 mg per 24 hours. 60 patients with chronic polyarthritis were given 20 to 200 mg ACTH daily in these clinical assays and ketosteroid tests. We have had the opportunity to test various preparations on the same subject.

c) The effective eosinopenia-inducing dose was taken to be the minimum single dose of ACTH capable of decreasing the number of eosinophils by more than 50 per cent in 75 per cent of the test subjects, as determined 4 hours after the injection of 10 to 100 mg of ACTH (4), Each dose was examined in 20 patients.

6. Statistical evaluation. As it has been mentioned, in the melanophor test and in clinical assays the activity of the different preparations was calculated from the ratios of pertaining effective doses. The activity ratios of the other biological assay methods were calculated by the regression method of *Irwin* (23).

Ratio of activities-antilog M.

$$M = \log \frac{\text{unknown activity}}{\text{standardized value}} = \bar{x}_{st} - \bar{x}_{unknown} + \frac{\bar{y}_{unknown} - \bar{y}_{st}}{b_{comb.}}$$

where

$$\bar{x} = \frac{\Sigma x}{n} \text{ mean of the logarithm of doses}$$

$$\bar{y} = \frac{\Sigma y}{n} \text{ mean of dependent variables.}$$

$$b = \text{regression coefficient (slope)} = \frac{\Sigma n\, y\,(x - \bar{x})}{\Sigma n\,(x - \bar{x})^2}$$

$$n = \text{number of test animals.}$$

Precision of procedure is shown by the precision index (λ)

$$\lambda = \frac{s}{b},$$

where

$$s = \sqrt{\frac{\Sigma(y - y_{calc})^2}{n - 2}}$$

$$y_{calc.} = \bar{y} \pm b\,(x - \bar{x}),$$

The preparations tested were: Types I to IV of Exacthin, produced by Kőbányai Gyógyszerárúgyár, with batch numbers from 11.507 to 28.478. Each type was prepared by a different production method. The Cortrophine preparation was the make of Organon with the batch number 276 349.

It may be pointed out that throughout this work mg values of ACTH were compared, since the international standard was not available in sufficient quantity. The mg solids in each ampoule were taken into consideration even if the international standard value was shown on the label; this was done because the results of preliminary assays (24) had warranted caution as regards claimed and actual ACTH activity. The solvents used were those included in the original packages and were of neutral p_H.

Results

In Table I are shown the results of the intravenous ascorbic acid depletion tests and melanophor tests. In the latter the ACTH injected into the lymph

Table I

Biological ACTH assays I

Preparation of ACTH	Intravenous ascorbic acid depletion test						Frog melanophor test			
	Number of animals	Number of doses	*b*	*s*	λ	Activity ratio antilog M	Number of animals	Number of doses	Effective dose μg/100 g	Activity ratio
Type I	19	3	74,5	20	0,268	1	80	4	60	1
Type II	19	3	122	24	0,196	0,48	80	4	120	0,5
Type III	21	3	73	29	0,357	4,7	80	4	30	2
Type IV	26	3	84,5	24	0,284	1,1	80	4	30	2
Corthrophine	23	3	71	28	0,394	4,8	80	4	30	2

sac is not affected by the inactivation factors present in tissues and is absorbed at a rate comparable to that after intravenous injections. This accounts for the fact that the two methods were included in one group. A comparison of the activities of the five preparations will reveal that the activity ratios (related to

preparation Type I) show an unidirectional shift in the two tests with each preparation. Preparations Type III and IV, as well as Cortrophine were more potent in both tests than was the arbitrarily chosen standard Type I, while Type II was half as potent. It is, however, remarkable that the Sayers test is a more sensitive indicator of the differences than the melanophor test. This is due to the fact that with the technique employed much is lost of the exceptionally great sensitivity of the melanophor test, since ACTH has to neutralize a maximal adrenalin effect.

In Table II are summarized the results of the subcutaneous assays. It can be seen that, as determined by these tests, none of the preparations examined

Table II

Biological ACTH assays II

	Preparation of ACTH	Number of animals	Number of doses	b	s	λ	Activity ratio antilog M
Subcutaneous ascorbic acid depletion test	Type I	36	3	166	36	0,217	1,0
	« II	38	3	92	29	0,315	0,2
	« III	31	4	46	21	0,443	0,45
	« IV	34	3	127	37	0,292	0,25
	Cortrophine ...	25	3	240	32	0,133	0,47
Adrenal repair test	Type I	26	4	131	27	0,231	1,0
	« II	30	3	102	23	0,226	0,58
	« III	33	3	64	22	0,342	0,69
	« IV	18	3	95	23	0,242	0,95
	Cortrophine ...	31	4	60	24	0,400	2,2
Thymus involution test	Type I	53	4	—59	38	0,643	1,0
	« II	40	4	—91	34	0,374	0,34
	« III	40	4	—122	37	0,312	0,57
	« IV	40	4	—77,5	33	0,426	0,39
	Cortrophine ...	45	4	—146	36	0,246	0,89

was more potent than the standard Type I. The activity of Type II ranged from 0,2 to 0,58, that of Type III from 0,45 to 0,69 and that of Type IV from 0,25 to 0,58. In the adrenal repair test Cortrophine was found to possess an activity of 2,2 units, as compared with the activity of the two other methods, 0,47 and 0,89 units, respectively. In view of the fact that these methods have rather wide limits of error (30 to 50 per cent), the differences, except those for Cortrophine, cannot be considered to be statistically significant. The subcutaneous ascorbic acid depletion test measures an acute metabolic change, the adrenal repair test informs us of a chronic morphological change in the adrenal gland,

while the thymus involution test reflects the effect of cortical steroid secretion. The only feature common to the three methods is the fact that ACTH is injected into tissues. According to our results, the values yielded by the three methods measuring on the basis of different principles are not significantly different, provided the route of ACTH administration has been the same.

Table III shows the results of the clinical assays of ACTH activity. A comparison of these results with those in Table I and II will reveal that the clinical assays brought results comparable to those of subcutaneous tests, insofar as none of the preparations assayed was more active than Type I.

Table III

Clinical ACTH assays

ACTH preparation	Number of patients	Duration of treatment (days)	Daily effective dose (mg)	Activity ratio
I. type ...	52	159	40	1
II. « ...	32	172	200	0,2
III. « ...	10	95	*>80	<0,5*
IV. « ...	7	45	160	0,25
Cortrophine .	8	46	40	1

* Owing to the insufficient quantiy of ACTH available, the daily effective dose could not be reached.

Discussion

One might divide the development of methods of ACTH assay into three phases. In the 1930-ies, the adreno-corticotropic effect was examined exclusively by methods based on changes in the morphology (weight or histological pattern) of the adrenals. Subsequently, histochemical studies have revealed that ACTH induces acute changes in adrenal cortical metabolism (ascorbic acid depletion, cholesterol depletion). In 1948, from these experimental observations has in 1948 Sayers developed his new method of ACTH assay, the method based on changes in the ascorbic acid content of the adrenal cortex. Because of its sensitivity and rapidity, the Sayers test has been accepted for international standardization. Meanwhile, profound changes took place in the chemistry of ACTH. The ACTH protein which had been the first international standard, became a more and more purified polypeptide. As a result, data have been accumulated to show the inadequacy of the Sayers test. It was namely found that the increase in the ascorbic acid depleting effect of the ACTH peptide prepared by hydrolysis was not associated with a proportionate increase either in the adrenal weight increasing or the clinical actions (Corticotropine B). On the basis of these observations has the existence of different factors been suggested, such as the ascorbic acid depleting, adrenal weight increasing, melanocyte stimulating and the steroid

genetical factors. New trends were introduced in ACTH assay. The thymus involution test was described by Mikhailova, and, independently of her, by Bruce, Parkes and Perry ; also independently from each other, Johnson and Sulman have developed the melanophor test on the frog. In spite of the increase in the number of methods, ACTH preparations are still different in assayed and clinical activity. Some authors have therefore suggested (25) that clinical assay should replace the biological estimation of its activity. *Li* (7) expressed regret over the fact that the Committee on Biological Standardisation of WHO had accepted the Sayers test as the official method for assaying ACTH ; this, in *Li*'s view, means that the Committee has favoured the Sayers method at the expense of other biological tests.

As to the relation of clinical activity to activity values obtained by different assay methods, our results, at least for the preparations tested, showed that if the same route of administration is used in clinical treatment and in biological assay, the therapeutical effect will be comparable to the assayed activity. Although we could confirm (4) that their clinical effectiveness satisfactorily reflects the activity ratios of different ACTH preparations, it is believed unnecessary to recommend the adoption of some clinical assay method in place of biological testing. A biological assay method is, of course, the more reliable the better it reflects clinical activity.

The subcutaneous adrenal ascorbic acid depletion test, the adrenal repair test and the thymus involution test yield values comparable with one another and with clinical activity and therefore any one of them is suitable for assaying ACTH. On the other hand, the results of the intravenous Sayers test are not comparable with those of clinical activity with each and every preparation of ACTH.

Another point of view in the evaluation of an assay method is the magnitude of the regression coefficient (b), as well as the width of the limits of error. It can be stated that in each of our statistically evaluated methods the response increased along with the increase of the dose. The b values range from 46 to 240. Precision is indicated by the precision index (λ). The values of λ in the different types of assay were the following.

intravenous Sayers test	=	0,319
subcutaneous Sayers test	=	0,300
adrenal repair test	=	0,288
thymus involution test	=	0,396

Sayers reported a precision index of 0,176 for his own method. We have been unable to reach that value, in spite of the fact that, as recommended by *Sealey* and *Sondern* (26), we have ignored results deviating from the mean with more than the double of the standard deviation (6). The precision attained by *Reiss* and *Clayton* (27, 28), as reported in their study on the reproducibility of the Sayers test, was comparable to ours.

The precision of the adrenal repair test, as carried out by the technique modified by us, is comparable to that of the Sayers test ($\lambda = 0{,}288$). This fact must be emphasized because the methods measuring changes in adrenal weight are generally believed to be insensitive, complicated and not precise. By using Cortisone as specified above, it is possible to use for control the other adrenal gland of the test animal, greatly increasing thereby the precision of the method.

The thymus involution test has the highest precision index ($\lambda = 0{,}396$) among the methods analysed statistically, undoubtedly because this is the only test made in normal (not hypophysectomized) animals, so that its result may be modified by endogenous ACTH. The precision found by us was comparable to that reported by *Bruce* (18). It must be pointed out that in the animals involved in the thymus involution assays even the maximum dose of ACTH did fail to produce an appreciable increase in adrenal weight.

The specificity of the method is most important from the point of view of reliability. Among the four methods used there were two (notably the melanophor and the thymus involution tests) which cannot be considered to be specific for ACTH. Melanocytes are influenced by intermedine, too. It has been mentioned that it is still questionable whether the melanophor effect was at all due to ACTH. Involution of the thymus gland is brought about by adrenocortical steroids, so that the method does not measure ACTH directly. Animals involved in the latter test being normal, they respond with an involution of the thymus gland also to a mobilisation of endogenous ACTH, *e. g.* by adrenalin. The ACTH specificity of the adrenal repair test (which is estimated to be 5 to 10 000 times less sensitive than the adrenal ascorbic acid depletion test) is usually accepted. On the other hand, numerous reports have been published in which the specificity of the Sayers test is claimed to be questionable. In hypophysectomized animals, a decrease of the ascorbic acid contents of the adrenals could be induced by the administration of salicyl (*Coste*, 29), of protein and ethanol (*Gley*, 30), and of isonicotinic acid hydrazide (INH) (*Kováts* et al, 31). In view of the importance of the problem, it has been deemed necessary to obtain personal experience proving or disproving the ACTH specificity of the Sayers test. In studies aimed at determining the level of ACTH in human blood (32) each 24 hypophysectomised animal was given 3 to 4 ml of plasma and it was found that an appreciable decrease in adrenal ascorbic acid content (a decrease in excess of 30 mg/100 g body weight) occurred in none of them. Likewise, a subtoxic dose (500 mg/kg) of sodium salicylate administered subcutaneously caused no measurable ascorbic acid depletion, as determined 2 hours following administration. A 250 mg/kg dose of Isonicid (Richter) also failed to decrease the ascorbic acid content of the adrenal gland.

Among the biological assay methods, only the subcutaneous Sayers test and the adrenal repair test showed an activity identical with that found in clinical trials, and these methods possess the proper specificity and precision, too.

Since they are performed in hypophysectomized animals, their technique is not easy. Numerous attempts have been made to adapt these methods for use on normal (intact) animal (33, 34). We have tried to replace surgical hypophysectomy by chemical blocking by Cortisone (35). It was, however, found that this technique yields less precise results. The attempts at eliminating hypophysectomy have not been greeted with enthusiasm, obviously because hypophysectomy has by now become a standard procedure in numerous institutes. Its technique has been simplified and the relief of acute adrenal insufficiency by Cortisone administration has reduced operational mortality almost to nil.

Finally, the problem of ACTH factors chould be dealt with. If the data in *Table II* are analysed from this angle, it will be seen that each preparation tested contained the ascorbic acid depleting, the adrenal weight increasing and the thymus involving «factors» in equal proportions. It has to be pointed out, however, that our preparations ranged in activity of from 0,5 to 3,0 I. U., a fact which reveals that none of them was highly purified. A separation of factors may be expected to occur mainly in greatly active, purified preparations. Thus, the only conclusion our results permit in this respect is that the commercial ACTH preparations in clinical use contain the different factors in equal proportions. The ratio of intravenous ascorbic acid depleting effect to adrenal repair effect varies from preparation to preparation and ranges from 0,8 to 6·8. According to *Young* (36), the ratio of the two factors would be 5000/1 (1 to 1/8. Our data by themselves would suggest the presence of different factors in ACTH. Nevertheless, the divergence found cannot be simply ascribed to the existence of different factors since the same ratios will be obtained if the preparations are assayed exclusively by the ascorbic acid depletion test, *i. e.* by a method showing the activity of a single factor only, but the preparations are administered by different routes. From this it follows that the differences are fully explicable by differences in absorption, so that different factors must not necessarily exist.

Summary

Several commercial ACTH preparations have been assayed for activity by the common biological methods (intravenous and subcutaneous adrenal ascorbic acid depletion tests, adrenal repair test, melanophor test, thymus involution test) and in clinical trials. It has been found that

1. any biological method is suitable for determining the clinical activity of a preparation, provided the route of administration is the same in assay and clinical trial.

2. Based on several years' experience, a statistical evaluation has been presented of the precision and specificity of the methods used for assaying ACTH. It has been found that the adrenal repair test involving autogeneous control (relief of adrenal insufficiency due to hypophysectomy and unilateral adrenectomy by Cortisone) has a precision comparable to that of the Sayers test. The ACTH specificity of the Sayers test could be confirmed in animal experiments, in which the eventual ascorbic acid depleting effect of protein, salicylate and INH has been examined.

3. The findings do not justify the view that ACTH is composed of different factors. The effectiveness of ACTH preparations is influenced much more by the mode of administration than by the species specificity of the biological model or by the method employed.

LITERATURE

1. *Sayers, M. A., Sayers, G., Woodbury, L. A.:* Endocrinology. **42,** 379, 1948.
2. *Kaine, H. D.:* Proc. Soc. exp. Biol. & Med. **81,** 412, 1952.
3. *Ogryslo, M. A., Gornall, A. G.:* J. Clin. Endorcin. & Metabolism. **13,** 165, 1953.
4. *Hajdu, L., Forgács, P., Bakos, L.:* Orv. Hetil. **95,** 1028, 1954.
5. *Bates, R. W.:* Endocrinology. **51,** 266, 1953.
6. *Wolfson, W. Q.:* A. M. A. Arch. Int. Med. **92,** 108, 1953.
7. *Li, C. H.:* The suprarenal Cortex. Yoffey. Academic Press, London (1953) 1—10.
8. *Forgács, P., Hajdu, L.:* Acta Med. Hung. **7,** 391, 1955.
9. *Simpson, M. E., Evans, H. M., Li, C. H.:* Endocrinology **33,** 261, 1943.
10. *Sayers, G., White, A., Long, C. N. H.:* Proc. Soc. exp. Biol. & Med. **52,** 199, 1943.
11. *Moyer, A. W., Scheer, J., Ritter, H., Tesar, W. C., Logan, J. B., Oleson, J. J., Cox, H. R.:* Proc. Soc. exp. Biol. & Med. **79,** 1, 1952.
12. *Collip, J. B.:* J. Mount Sinai Hosp. **1,** 29, 1934. Cit.: *Morris,* C. J. O. R. The Analyst, **76,** 470, 1951.
13. *Thompson, R. E., Fisher, J. D.:* Endocrinology, **52,** 496, 1953.
14. *Roe, J. H., Kuether, C. A.:* J. Biol. Chem. **147,** 399, 1943.
15. *Sulman, F. G.:* Acta Endocrin. **10,** 320, 1952.
16. *Johnsson, S., Högberg, B.:* Nature. **169,** 286, 1952.
17. *Gyermek, L.:* Orv. Hetil. **95,** 100, 1954.
18. *Bruce, H. M., Parkes, A. S., Perry, W. L. M.:* Lancet. **2,** 790, 1952.
19. *Mikhailova, N. V.:* Dokladi Akademi Nauk. SSSR. **88,** 579, 1953.
20. *Bakos, L., Forgács, P., Hajdu, L.. Schulhof, Ö.:* Orv. Hetil. **96,** 29, 1954.
21. *Zimmermann:* Ztschr. physiol. Chem. **233,** 257, 1935
22. *Callow, N. H., Callow, R. K., Emmens, C. B.:* Biochem. J. **32,** 1312, 1938.
23. *Irwin, J. C.:* J. Roy. Statist. Soc. Suppl. **4,** 1, 1937; Cit. Endocrinology **39,** 161, 1946.
24. *Hajdu, L., Forgács, P.:* Acta Med. Hung. **6,** 161, 1954.
25. *Ansell, B. M., Bywaters, E. G. L.:* Ann. Rheum. Dis. **11,** 213, 1952.
26. *Seales, J. L., Sondern, C. W.:* Endocrinology **26,** 813, 1932.
27. *Reiss, M., Halkerstone, I. D. K., Badrick, F. E., Halkerstone, J. M. M.:* The Analyst. **76,** 461, 1951.
28. *Clayton, B. E., Prunty, F. T. G.:* The Analyst. **76,** 474, 1951.
29. *Coste, F., Bornel, M., Dellarre, F.:* C. R. Soc. Biol. Paris **147,** 668, 1953.
30. *Gley, P.:* R. C. Soc. Biol. Paris. **146,** 14, 1952.
31. *Kováts, F., Nuridsány, J., Eidus, L.:* Kísérl. Orvostud. **6,** 494, 1954.
32. *Hajdu, L., Forgács, P.:* Acta Med. Hung. **6,** 153, 1954.
33. *Weisz, P., Gláz, E., Vasenszky, Sz., Gáti, T.:* Acta Med. Hung. **4,** 201, 1953.
34. *Gyermek, L., Csák, Zs.:* Acta Physiol. Hung. **3,** 563, 1952.
35. *Forgács, P., Hajdu, L.:* Acta Med. Hung. **5,** 327, 1954.
36. *Young, F. G.:* The Suprarenal Cortex, Yoffey, Academic Press London (1953).

О НЕКОТОРЫХ ВОПРОСАХ ОЦЕНКИ АДРЕНОКОРТИКОТРОПНОГО ГОРМОНА

П. ФОРГАЧ и Л. ХАЙДУ

Авторы исследовали с известными биологическими методами (внутривенное и подкожное уменьшение витамина С, «repair» надпочечников, меланофорный, инволюционный тест зобной железы) так же, как и клиническими методами активность ряда фабричных препаратов АКТГ. Они установили, что:

1. Любой из биологических методов пригоден при введении, аналогичном клиническому способу введения, для определения клинической активности препаратов.

2. На основе многолетнего опыта авторы проводили статистическую оценку точности и специфичности биологических методов измерения АКТГ. В связи с этим они находили, что точность их собственного контрольного «repair» метода (прекращение недостаточности надпочечников, вызванной односторонней операцией надпочечника и удалением гипофиза, при помощи кортизона) достигает точности метода Сейерса. На основании исследования того вопроса, вызывают ли белки салицилат, фтивазид, уменьшение витамина С у животных с удаленным надпочечником, авторам удалось доказать специфичность теста Сейерса в отношении к адренокортикотропному гормону.

3. На основании данных исследований нельзя предполагать существование особых факторов АКТГ.

На активность препаратов адренокортикотропного гормона способ введения воздействует в значительно большей степени, чем видоспецифичность биологической модели или метод исследования.

CHANGES IN THE PATTERN OF THE BONE MARROW RETICULUM CELLS AND OF THE SERUM PROTEINS IN INFECTIOUS (EPIDEMIC) HEPATITIS

By

I. STRAUSZ and S. HAMMER*

3rd MEDICAL DEPARTMENT AND LABORATORY, SZABOLCS STREET STATE HOSPITAL, BUDAPEST

(Received June 10, 1955)

In conditions associated with hyperglobulinaemia an increase in the number of reticulum cells, especially of plasma cells, in the bone marrow is a frequent occurrence. It has not been elucidated whether hyperglobulinaemia and increase in the number of plasma cells are related phenomena in the sense that globulins (mainly the gamma or immune globulins) were produced by plasma cells. The existence of such a relationship is suggested by a great wealth of data, clinical and experimental. On the other hand, contradictory evidence is also available and some clinical observations have shown that the level of globulin in serum cannot be related to the number of plasma cells.

Studies made in patients with infectious hepatitis (hepatitis epidemica) will be reported below. We have endeavoured to find the answers to the following questions.

1. In infectious hepatitis what changes take place in the reticulum cell pattern of the bone marrow, with special reference to the incidence of an increase in the number of plasma cells?

2. Is there a demonstrable relationship between changes in serum proteins and increase in the number of plasma cells?

3. Is there a relationship between changes in plasma cell count and the course of infectious hepatitis?

Clinical material and methods

The patients involved in the study were admitted in the period from 1949 to 1952. The average duration of the complaints had varied from 4 to 21 days, that of jaundice from 1 to 7 days at the time of admission. The youngest patient was 16, the oldest 80 years old. Sex incidence: males 26, females 44. On the day following admission the following examinations completed the routine checkups.

Myelogram of sternal bone marrow;
estimation of albumin and globulin in serum;
formol-gel reaction;
thymol turbidity test.

* Present address: János Hospital, Budapest.

In the course of the disease, bone marrow counts were repeated in 10 cases, once or more. The other tests were repeated every week, or when the disease took a protracted course, in intervals of 2 to 4 weeks until the values obtained had become persistently normal.

It was considered pathological if the number of reticulum cells, as determined by *Rohr*'s method of differential counting (1), exceeded the ratio

lymphoid cells,	5
plasmocytes,	3
macrophages,	1.

Albumin levels below 3,5 g per 100 ml and globulin levels above 3 g per 100 ml were considered to be pathological. The method used for estimating albumin and globulin was the colorimetric biuret test made in a Lumetrone photoelectric colorimeter. The formol-gel reaction was taken to be positive if serum gelatinized within 3 days ; gelatinization time was also recorded. A thymol turbidity test above 4 units was considered to be pathological.

Plasmocytes were not classified as «young» or «mature», as suggested by some authors, since our experience has shown that structural differences cannot be connected, at least not in a practical usable measure, with changes in serum proteins. Such a differential classification seemed to be of very little importance, since *Moeschlin*, *Pelaez* and *Hugentobler* have reported (2) that in rabbits in the course of immunization, the increase and subsequent decrease in the number of plasma cells in the red pulp of the spleen, ran a parallel course with the appearance and disappearance of granulation visible by phasecontrastmicroscopy in the cytoplasm of these cells. This granulation is considered to be a direct morphological sign indicating immune body production.

Results

In addition to reticulum cell changes to be discussed later, the bone marrow showed a strikingly high proportion of normoblasts, often associated with a mild shift to the left. This phenomenon, which had been described also by other authors, was the most constant change, apart from plasmocytosis. Plasmocytosis and normoblastosis were rather regularly interrelated, since the highest normoblast counts were found in such cases as showed the most marked plasmocytosis. A more or less expressed shift to the left in myelopoiesis could be recorded in 1/3rd of the cases examined.

Table I

Changes in bone marrow reticulum cell count in infectious (epidemic) hepatitis

Reticulum cells in bone marrow	Out of 70 cases	
	normal	increased
Lymphoid cells	61	9
Plasmocytes	11	59
Macrophages	46	24

In Table I are shown the changes in reticulum cell count. The data reveal that plasmocytosis is common to most cases, while the lymphoid reticulum cell count is usually normal. An increase in the number of macrophages occurred in 1/3rd of the cases. The increase in the number of lymphoid reticulum cells was usually associated with a larger increase in the number of plasma cells and could be observed in more severe cases. An increase in the number of macrophages was sometimes associated with a normal plasmocyte count.

Table II

Relationship between bone marrow plasmocyte count and age of patients

Plasmocyte count	Number of cases	Age (years)						
		80—70	67—60	58—52	48—40	39—30	29—21	18—16
24,5—9,2	12	4	5	1	2	—	—	—
8,7—7,0	11	—	2	1	2	3	2	1
6,9—5,0	12	2	—	2	3	1	4	—
4,8—3,2	24	1	—	2	2	7	10	2
3,0—1,5	11	—	1	—	4	3	3	—

Marked plasmocytosis often occurred in elderly patients, while in young patients a normal or slightly increased plasma cell count was more common.

As it has been described, plasmocytosis in the bone marrow was observed in 59 cases, of which in 44 hyperglobulinaemia was demonstrable at the time the sternum puncture was made and in 4 other cases, the level of globulin rose to above normal in two weeks after puncture. Of the 11 cases with normal plasmocyte count, globulin was at the normal level in 8 and was slightly elevated in the remaining 3.

Table III

Relationship between bone marrow plasmocyte count and level of globulin in serum

Plasmocyte count	Number of cases	Serum globulin level (g per 100 ml)					
		> 5,0	4,8—4,5	4,35—4,0	3,95—3,50	3,45—3,10	< 3,0
24,5—9,2	12	1	2	8	1	—	—
8,7—7,0	11	—	—	2	7	1	1
6,9—5,0	12	—	—	2	1	5	4
4,8—3,2	24	—	—	—	2	12	10
3,0—1,5	11	—	—	—	—	3	8

Table III contains more detailed information relative to quantitative relations and it can be seen, that along with the increase in the number of plasmocytes, the number of cases with a higher level of globulin also increases. Since the results of the formol-gel reaction are in agreement with this finding, it seems unnecessary to present the details.

High values for thymol turbidity tests were more common in cases with a high plasmocyte count, while lower values were frequently associated with normal or only slightly increased plasmocyte counts. In more than 50 per cent of the cases hyperglobulinaemia and intensity of the thymol turbidity test ran a parallel course ; in the rest, however, such a relationship was not demonstrable.

Table IV

Relationship between bone marrow plasmocyte count and result of thymol turbidity test

Plasmocyte count	Number of cases	Thymol turbidity test (U.)		
		15,1—10,0	9,8—7,0	6,8—5,0
24,5—9,2	12	8	3	1
8,7—7,0	11	9	2	—
6,9—5,0	12	4	6	2
4,8—3,2	24	3	16	5
3,0—1,5	11	2	6	3

Approximately 20 per cent of the cases with plasmocytosis exhibited normal globulin levels and thymol turbidity values only slightly divergent from normal.

Table V

Relationship between bone marrow plasmocyte count and duration of thymol turbidity test positivity

Plasmocyte count	Number of cases	Time elapsed until positive thymol turbidity test turned negative (months)			
		> 12	12—6	6—3	3—1
24,5—9,2	11	4	4	3	—
8,7—7,0	11	3	1	2	5
6,9—5,0	10	—	—	5	5
4,8—3,2	24	—	—	3	21
3,0—1,5	11	—	—	—	11

Among liver function (colloid lability) tests it is the thymol turbidity test which is most persistently positive during hepatitis. In our cases with normal or slightly increased plasmocyte counts the duration of the positivity of the thymol turbidity test was less than 3 months. With higher plasmocyte counts, the number of the cases with ever more persistently positive thymol turbidity test increased in proportion to the increase in the number of plasmocytes. Normalisation of the globulin level and the reversion to negative of the formol-gel reaction preceded in every case the return to negative of the thymol turbidity test, usually in about half the time.

During illness, repeated bone marrow punctures were made in 10 patients. Of these, 3 died. In these fatal cases advance of the disease process was associated with an increase in plasmocyte count and comparable changes in globulin level, formol-gel reaction and thymol turbidity test. 7 patients recovered ; in them the decrease in plasmocyte count was accompanied by corresponding changes in the tests mentioned above.

To illustrate the findings, 3 cases are presented. The results of parallel tests are shown in Table VI.

Table VI

Changes in serum proteins and bone marrow reticulum cell count as determined by repeated examinations in 3 cases

No.	Date	Lymphoid cells	Plasma cells	Macrophages	Albumin	Globulin	Formol-gel r.	Thymol t. t.
					g per 100 ml		time	U.
1.	IX. 3 1949	8,0	6,4	4,1	3,60	4,10	90′	11,5
	XII. 5.	7,2	8,4	3,6	3,20	5,10	10′	13,4
	VIII. 3. 1950	6,0	6,2	0,4	2,85	4,45	30′	12,0
	V. 7. 1951.	26,1	12,1	1,0	2,20	5,40	5′	14,5
2.	VIII. 14. ..	1,2	6,3	0,6	3,40	3,40	24h	11,6
	IX. 3.	5,0	10,2	2,9	2,90	4,80	15′	11,8
3.	X. 18. 1951	1,4	10,0	0,6	2,60	4,00	4h	10,8
	XII. 15. ...	3,4	4,7	0,2	3,80	3,40	36h	8,4
	II. 24. 1952	2,2	3,2	0,2	4,05	3,10	48h	7,5

Case 1. A female patient, 74 years of age, had developed hepatitis and, subsequently, cirrhosis of the liver. 20 months later she died with hepatic coma. The examinations and tests referred to above truly reflected the changes in clinical symptoms, their improvement and exacerbation.

Case 2. A 70 year old female patient had had hepatitis for two weeks, while in the third week her condition suddenly deteriorated and the patient died within a few days of hepatic incufficiency.

Case 3. A 40 years old male patient had developed very grave symptoms (marked enlargement of liver and spleen, ascites), then his condition gradually improved and finally he made a complete recovery.

Discussion

According to our studies the most persistent change in bone marrow pattern is an increase in the number of both plasmocytes and erythroid elements. In the majority of cases a definite relationship could be established between plasmocyte count and age of patient : higher plasmocyte counts were more common in advanced age, while young patients often had normal or slightly increased plasmocyte counts. This apparently real relationship gains increased significance in view of the fact that, as it has been reported in the literature, the incidence of grave hepatitis is higher in old age. (3).

Bing and *Plum* (4) have reported that plasmocytosis and increase in the number of other reticuloendothelial cells in the bone marrow is a common finding in diseases associated with hyperglobulinaemia. This statement has been borne out by a number of clinical observations. It has been pointed out that the relationship between plasmocyte count and hyperglobulinaemia is especially marked in states of hypersensitivity, and particularly in subacute

and chronic diseases, as well as in myeloma (5 a, b, c) It was observed that in myeloma the administration of urethane, for example, may result in a decrease in the number of plasmocytes associated with normalization of the serum globulin level. (6) In infectious diseases the changes in the number of plasmocytes in the bone marrow run parallel with the changes in the level of globulin in serum and, when improvement sets in or with recovery, the plasmocyte count decreases or becomes normal (7, 8, 9). The view that plasma cells produce gamma globulin or immune globulin has been amply substantiated experimentally, in tissue cultures, and histochemically (10). On the other hand, some clinical studies (11, 12, 13) failed to demonstrate the existence of such a relationship and some authors deny the parallelism between the two phenomena.

Plasmocytosis in the bone marrow commonly occurs in acute diseases (14). *Good* and *Campbell* (15) have found that bone marrow plasmocytosis and the level of gamma globulin in serum were in close correlation in rheumatic fever. *Tischendorf* (16), *Landolt* (17), *Beiglböck* (18) and *Siede* (19) reported that in some cases of infectious hepatitis the bone marrow plasmocyte count is increased, and this increase was brought into correlation with changes in serum proteins. A major increase in the number of plasmocytes has been reported to occur with extensive injury to the hepatic parenchyma and in arsphenamine jaundice (*Fleischhacker*, 20). *Tsvetkov* and *Gurevitch* (21) have found that in *Botkin's* disease (infectious hepatitis), especially at the peak of illness, the bone marrow plasmocyte count was mostly increased, while *Flamm* and *Szász* (22) demonstrated an increase in the number of lymphoid reticulum cells.

Our observations confirm the view that bone marrow plasmocytosis and hyperglobulinaemia are frequently parallel phenomena, and in our cases the number of plasmocytes was directly proportional to the level of globulin in serum in most instances. Further support to the existence of such a connection is lent by the time values obtained in formol-gel reactions, they being in closest relation to the level of gamma globulin in serum. Also, the results and the intensity of the thymol turbidity test suggest that quantitative and probably qualitative changes had taken place in serum protein composition. On the basis of the data reported and those observed by us, plasmocytes are probably involved in the production of globulins.

In some cases we could not establish the above outlined relation between plasmocyte count, on the one hand, and serum globulin level, formol-gel reaction, and result of thymol turbidity tests, on the other. In this connection, we must not neglect certain factors that may have influenced our results. The methods used gave what might be called a snapshot view of phenomena that are known to change rapidly ; on the other hand, these phenomena cannot be expected to change simultaneously, since one is believed to be derivable from the other. It is assumed that the plasmocytic reaction of the bone marrow is a kind of quantitative index of the plasmocytic response of the whole organism ; nevertheless,

one might not leave unconsidered the existence of a certain degree of inhomogeneity in some cases and at some sites. The extramedullary plasmocytic reaction, especially in the spleen and the liver, is probably just as important as the plasmocytosis in the bone marrow. An increase in the number of plamocytes is not necessarily associated with an elevation of the globulin level. The total amount of globulin may be unchanged in the presence of an altered globulin fraction pattern demonstrable by electrophoresis or in cases where a considerable increase of antibody (gamma globulin) is detectable by immunological methods. The thymol turbidity test may yield positive results even at normal globulin levels. When evaluating changes in the globulin level, one should consider also, besides production such factors as utilisation and disappearance (breakdown, elimination) of globulin. It is not unlikely that the liver plays a role in this latter process ; it has been assumed that the liver would be capable of «excreting» and «breaking down» serum globulin. This function, or its impairment could influence the level of globulin (23). Our observation that globulin concentration may increase or decrease by 0,6 to 1,0 g per 100 ml within a few days appears to fit into the above theory (24). It may be suggested that in the presence of persistent hyperglobulinaemia utilisation of globulin is also impaired, or even that gobulin is of some inadequate quality, it being the product of pathological function, therefore, this globulin may accumulate in blood. We do not doubt that numerous explanations are conceivable in this connection. *Waldenström* (25), for example, has put forward the theory that plasmocytosis was a secondary change and would serve to promote storage of globulin.

Révol (26) found that in lobar pneumonia a major increase in the number of bone marrow plasmocytes was an unfavourable sign. We have shown that in infectious hepatitis the plasmocytic response of the bone marrow may be of prognostical significance, insofar as a certain correlation appeared to exist between plamoscyte count and the course of the disease. The incidence of a severe course was high in cases associated with marked plasmocytosis, while when the plasmocyte count was normal or slightly elevated, the disease usually took a mild course. Usually, the plasmocyte count was proportional to the duration of hyperglobulinaemia and to the time elapsed until thymol turbidity test had become again normal. Since changes in serum proteins may be correlated with a cellular reaction taking place extrahepatically (in the bone marrow), one may assume the existence of a time lag between the course of the hepatic disease and of the reticuloendothelial response ; this accounts for the fact that the thymol turbidity test is still positive when hepatic disease has already subsided. The reverse also occurs.

To close with, it may not be useless with respect to practice to emphasize that the regularities mentioned originate from a relatively frequent occurrence of the phenomena brought into correlation and do not necesssarily occur in each and every case.

Summary

1. In infectious (epidemic) hepatitis, the most constant change in bone marrow pattern has been found to be an increase in the number of plasmocytes and normoblasts.

2. Out of a total of 70 cases of infectious hepatitis examined during the first week of jaundice, 59 had bone marrow plasmocytosis of varying degree (3,2 to 24,5) and of these 59 cases in 43 hyperglobulinaemia was also present. In 8 out of a total of 11 cases with a normal plasmocyte count, the level of serum globulin was also normal and in the remaining 3 cases only slightly elevated.

3. Incidence of marked plasmocytosis was especially high among patients in advanced age.

4. In the majority of cases the serum globulin level increased in proportion to the increase in plasmocyte count and also the formol-gel reaction yielded corresponding results. In most cases the intensity of the positivity of the thymol turbidity test increased in proportion to the increase in plasmocyte count. In repeated examinations it has been found that changes in plasmocyte count, serum globulin level, the results of formol-gel and of thymol turbidity tests were parallel.

5. In cases associated with marked plasmocytosis the course taken by the disease was often severe. In general, the plasmocyte count was directly proportional to the duration of hyperglobulinaemia and to the time required for the thymol turbidity test to return to normal.

REFERENCES

1. *Rohr, K.:* Das Menschliche Knochenmark, Thieme, Stuttgart, 1949.
2. *Moeschlin, S., Pelaez, J. R., Hugentobler, F.:* Schweiz. Med. Wschr., **80,** 1247, 1951.
3. *Lichtman, S. S.:* Diseases of the liver. Kimpton, London, 1953. Vol. I.
4. *Bing, J., Plum, P.:* Acta Med. Scand. **92,** 417, 1937.
5a. *Barta, I., Gyenei, I.:* Orv. Hetil., **92,** 1318, 1951.
b. *Klein, H., Block, M.:* Blood, **8,**, 1034, 1953.
c. *Clark, H., Muirhead, E. E.:* Arch. Int. Med. **94,** 425, 1954.
6. *Rundles, R. W., Dillon, M. L., Dillon, E. S., Cooper, G. R., Durham, N. C.:* Am. J. Med. **9,** 405, 1950.
7. *Fleischhacker, H., Klima, R.:* Fol. Haematol. **5,** 56, 1946.
8. *Goulding, A. J., Rowen, M. J., Meyer, L. M.:* Am. J. Clin. Path., **20,** 779, 1950.
9. *Strausz, I., Hammer, S.:* Orv. Hetil. **92,** 956, 1951.
10. *Fischer, A.:* Magy. Bel. Arch., **8,** 20, 1955.
11. *Berlin, I., Wallace, S. L., Meyer, L. M.:* Arch. Int. Med., **85,** 144, 1950.
12. *Fadem, R. S., McBirnie, J. E.:* Blood **5,** 191, 1950.
13. *Mährlein, W.:* Ztschr. ges. Inn. Med. **7,** 782, 1952.
14. *Középesy, L., Biró, L.:* Magyar Kórház, **13,** 49, 1944.
15. *Good, R. A., Campbell, B.:* Am. J. Med. **9,** 330, 1950.
16. *Tischendorf, W.:* Dtsch. Arch. Klin. Med., **182,** 261, 1938.
17. *Landolt, R. F.:* Schweiz. Med. Wschr., **72,** 1346, 1942.
18. *Beiglböck, W.:* Ztschr. Klin. Med., **143,** 463, 530, 1943—44.
19. *Siede, W.:* Hepatitis epidemica, Barth, Leipzig, 1951.
20. *Fleischhacker, H.:* Klinische Hämatologie, Maudrich, Wien, 1948.
21. *Tsvetkov, I. I., Gurevitch, L. I.:* Klin. Med. (Soviet), **30,** (7)91, 1952.
22. *Flamm, S., Szász, Gy.:* Orv. Hetil., **90,** 465, 1949.
23. *Martin, N. H.:* cit. *Lichtman.*
24. *Strausz, I.:* Orv. Hetil., **94,** 849, 1953.
25. *Waldenström, J.:* Acta Med. Scand., **124,** 148, 1946.
26. *Révol, L.:* L'exploration de la moëlle osseuse par ponction sternale. Baillière, Paris, 1938.

КЛЕТКИ РЕТИКУЛЯРНОЙ ТКАНИ КОСТНОГО МОЗГА И ИЗМЕНЕНИЕ БЕЛКОВ КРОВИ ПРИ ЭПИДЕМИЧЕСКОМ ГЕПАТИТЕ

И. ШТРАУС и Ш. ХАММЕР

Самым постоянным изменением костного мозга при эпидемическом гепатите является размножение плазматических клеток и эритробластов. Из 70 случаев эпидемического гепатита, при исследовании костного мозга, в течение первой недели желтухи авторы обнаружили в 59 случаях плазмоцитоз различной степени (3,2—24,5) и среди них в 48

случаях гиперглобулинемию. Из 11 случаев с нормальным количеством плазматических клеток в 8 случаях количество сывороточного глобулина было также нормальным, а в остальных 3 случаях оно проявляло только незначительное размножение. Среди больных более старого возраста плазмоцитоз большой степени был особенно частым. В преобладающей части случаев количество глобулина нарастало по мере плазмоцитоза, и формол-гельная реакция также дала соответственные результаты. В большинстве случаев интенсивность тимоловой пробы повысилась по мере размножения плазматических клеток. В повторных исследованиях число плазматических клеток, количество сывороточного глобулина и результат тимоловой и формол-гельной реакции изменились параллельно. В случаях, сопровожденных плазмоцитозом большей степени, часто наблюдалось тяжелое течение болезни. Длительность гиперглобулинемии и время, происшедшее до превращения положительной тимоловой реакции в отрицательную, как правило находились в прямом соотношении с числом плазматических клеток.

DIE WIRKUNG DES LICHTES AUF DIE NEBENNIERENRINDENFUNKTION

M. RADNÓT, E. WALLNER und É. TÖRÖK

I. AUGENKLINIK DER MEDIZINISCHEN UNIVERSITÄT, BUDAPEST

(Eingegangen am 3. August 1955)

Das neuroendokrine System steht zum Teil unter dem Einfluss verschiedener Umweltsfaktoren. Unter diesen wird in letzter Zeit dem Licht eine immer grössere Rolle zugewiesen. Die Wirkung der Belichtung auf die Melanohormonproduktion ist allgemein bekannt *(Jores)*. Seit den Untersuchungen von *Bissonette* und *Benoit* wissen wir, dass auch die Gonadenfunktion unter dem Einfluss des Lichtes steht. Weitere Beiträge zu dieser Frage wurden auch von *Radnót*, sowie *Radnót* und *Orbán* geliefert. Sie konnten feststellen, dass durch Licht auch die Schilddrüsenfunktion aktiviert wird. Auf Grund der bisherigen Untersuchungen kann angenommen werden, dass diese Wirkungen durch das Hypothalamus-Hypophysen-System zustandekommen, indem durch Licht erhöhte Gonadotrop- und Thyreotrophormonproduktion hervorgerufen wird.

Es war naheliegend anzunehmen, dass durch Belichtung auch die Corticotrophormonproduktion beeinflusst wird. Da die Funktion der Nebennierenrinde am leichtesten und auch am empfindlichsten durch die Veränderung der Eosinophilenzahl des Blutes registriert werden kann, haben wir zur Klärung dieses Zusammenhanges Versuche über die Lichtwirkung auf die Eosinophilenzahl angestellt. Nebst tierexperimentellen Untersuchungen haben wir diese Wirkung auch bei unserem Krankengut untersucht.

Die Tagesschwankung der eosinophilen Leukozyten ist seit langem bekannt. Diese Schwankung ist durch einen Abfall in den Morgenstunden und durch eine allmähliche Erhöhung am Nachmittag gekennzeichnet. *Domarus* sieht in dieser Schwankung die Folge des rythmischen Geschehens zwischen Schlaf und Wachsein. *Appel* wies schon im Jahre 1939 darauf hin, dass die Tagesschwankung der Eosinophilenzahl mit dem Sonnenschein in Zusammenhang stehe. Seine Beobachtungen beziehen sich auf Nachtschwestern und auf Experimente an Hunden. *Halberg*, *Visscher* und *Bittner* betonen ebenfalls auf Grund ihrer Beobachtungen an Mäusen die Bedeutung des Lichtes in der Schwankung der Eosinophilen. Auch *Lévy* und *Conge* weisen auf Grund von Beobachtungen an Krankengut auf die Eosinophilenzahl ausgeübte Wirkung des Lichtes hin.

Bei unseren Untersuchungen wurde die Eosinophilenzahl bei Tageslicht und im Dunkeln bei denselben Personen geprüft. Die Beobachtungen wurden an einem Krankenmaterial gemacht, bei welchem wegen Operationen beide

Augen für mehrere Tage verschlossen wurden, — so bei wegen Ablatio retinae operierten, bei wegen anderen Krankheiten operierten einäugigen Patienten. Die Untersuchungen wurden an Kranken verschiedenen Alters und Geschlechtes, in dreistündigen Zeitabschnitten, zwischen 7 und 19 Uhr ausgeführt. Die sog. Dunkelwerte wurden nach 2—12 Tage dauernder Verdunkelung festgestellt. Es wurde darauf geachtet, bei den Patienten in beiden Phasen der Untersuchung die gleiche Lebensweise zu bewahren, — so waren während des Schlafens, der Diät usw. keine Unterschiede zu verzeichnen. Vor der Feststellung des Ausgangswertes wurde Belichtung vermieden. Die Untersuchungen wurden durch Kammerzählung nach Dunger, unmittelbar nach Abnahme des Blutes ausgeführt. Der Zeitpunkt dieser Untersuchungen war Februar—Mai 1955.

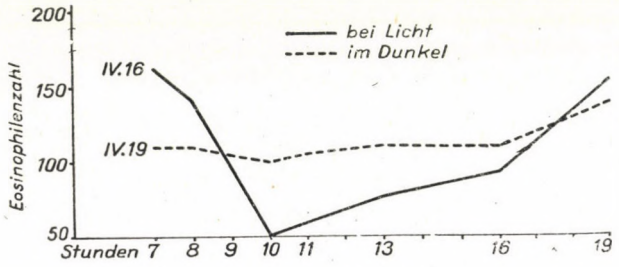


Abb. 1

Die Ergebnisse unserer Untersuchungen werden in der Tabelle dargestellt. Die bei Licht gewonnenen Werte zeigen die bekannte Tagesschwankung. Die Abnahme der Eosinophilenzahl erreicht um 10 Uhr — also nach 3 Stunden — den niedrigsten Wert, u. zwar 31—83%, im Durchschnitt 60,4% des Ausgangswertes. Im Dunkeln bleibt bei denselben Patienten diese Abnahme aus, die Eosinophilenzahl ist nach 3 Stunden praktisch unverändert oder zeigt vielmehr eine mässige Erhöhung. Die zur selben Zeit festgestellten Werte liegen zwischen 90 und 180% des Ausgangswertes, was im Durchschnitt 113,7% beträgt. Dieses entgegengesetzte Verhalten der Eosinophilenzahl bei Licht und im Dunkeln zeigt sich regelmässig in jedem unserer Fälle, ist unabhängig von der Höhe der absoluten Zahl der Eosinophilen. Als Beispiel mögen die Data eines unserer Fälle (Fall 12 der Tabelle) in graphischer Darstellung dienen (Abb. 1).

Die Wirkung des Lichtes auf die Eosinophilenzahl konnte schon nach ½—1stündiger Lichtwirkung beobachtet werden. Wo die Verdunkelung nicht morgens, sondern erst Nachmittag aufgehoben wurde, kam es ebenfalls nachmittags, 3 Stunden nach der Lichtwirkung zu einer Abnahme der Eosinophilen. Bei Patienten mit grauem Star bekamen wir normale, sog. Lichtwerte. Das bedeutet, dass die durch die getrübte Linse auf die Netzhaut gelangende Lichtmenge zur Auslösung der Lichtwirkung genügt. Bei einem kataraktösen Pati-

enten konnten wir die Abnahme der Eosinophilen bei Licht nicht feststellen. Die Erklärung für dieses Verhalten konnte nach der Operation in den schweren Augenhintergrundveränderungen gefunden werden.

Aus diesen Untersuchungen kann gefolgert werden, dass den Wirkungen ähnlich, die das Licht auf die Gonadotrop-Thyreotrophormonproduktion ausübt, das Licht auch eine erhöhte Corticotrophormon Ausscheidung hervorruft, wodurch die Nebennierenrinde zu gesteigerter Funktion angeregt wird. Diese Annahme wird auch durch die Untersuchungen von *Appel* und *Hansen* bestätigt, die bei Licht Erhöhung, im Dunkeln die Abnahme der Menge der Corticoiden feststellen konnten.

Die Wirkung des Lichtes auf das Hypothalamus-Hypophysen-System wurde beim Menschen auch durch andere Methoden und auf andere Weise geprüft. *Hollwich* führte bei Blinden eingehende Untersuchungen über die auf den Kohlenhydratstoffwechsel, den Wasserhaushalt und die Sellagrösse ausgeübte Wirkung des Lichtes aus. Seine Befunde wurden von *Fuchs*, *Büchner* und *Kukla*, sowie von *Schumann* bestätigt. Die bei Blinden erzielten Ergebnisse sprechen für eine verminderte Hypophysenfunktion. Die Wirkung des Lichtes auf den Kohlenhydratstoffwechsel wurde auch von italienischen Autoren untersucht *(Cavalacci, Bassi* und *Rubino). Alajmo* und *Rubino* schreiben über einen photo-glykämischen Reflex. Diese an Blinden festgestellten Veränderungen entstehen nach mehreren Jahren oder Jahrzehnten, da zwischen den Blinden ohne Lichtschein und den praktisch Blinden im Grade der Veränderungen ein Unterschied besteht. Die Feststellung der Lichteinwirkung auf die Eosinophilenzahl beweist, dass das Licht schon innerhalb von Tagen, sogar Stunden einen nachweisbaren Einfluss auf das Hypophysen-Nebennieren-System ausübt.

Die praktische Bedeutung dieser Beobachtungen besteht darin, dass die Lichtwirkung den Verlauf des Thorntestes — dieser weitverbreiteten Funktionsprobe — beeinflusst. Mehrere Autoren haben schon auf die in Folge der Tagesschwankungen der Eosinophilen bestehende Unzuverlässigkeit der Adrenalinprobe hingewiesen. Um diese Fehlerquelle zu vermeiden, empfehlen *Swanson*, *Bauer* und *Ropes* die Thorn-Probe in den Mittagsstunden auszuführen. Wie aus unserer Tabelle ersichtlich, erreicht die Eosinophilenzahl nach 3stündiger Lichtwirkung nicht in allen Fällen den beim Thorntest erforderten Wert (50%). In 5 unserer Fälle aber war die Abnahme infolge Lichtwirkung 50% oder grösser, hier war also das Licht allein ein Reiz, der einer im modifizierten Thorntest üblichen Adrenalininjektion gleichgestellt werden kann. In mehreren Fällen untersuchten wir die Schwankung der Eosinophilen stündlich, bei Licht und im Dunkeln, mit und ohne Adrenalin. Als Beispiel dienen Abb. 2 und 3, die die Befunde derselben Patientin (Fall 16 der Tabelle) zeigen. Die durch Belichtung entstandene Senkung der Eosinophylenzahl bleibt kaum hinter der des bei Licht ausgeführten Thorntestes zurück (Abb. 2). Die ohne Belichtung verabreichte Adrenalininjektion wirkt in gleichem Masse wie die bei Tageslicht (Abb. 3).

Es scheint also, dass die Adrenalininjektion und das Licht die Nebennierenrindenfunktion unabhängig voneinander und in annähernd gleichem Masse steigern. Ob die Abnahme der Eosinophilenzahl auf Adrenalin oder auf die Lichtwirkung hin zustandekommt, ist für die Beurteilung der Funktion des Nebennierenrindensystems nicht ausschlaggebend. Wichtig ist aber, dass wir

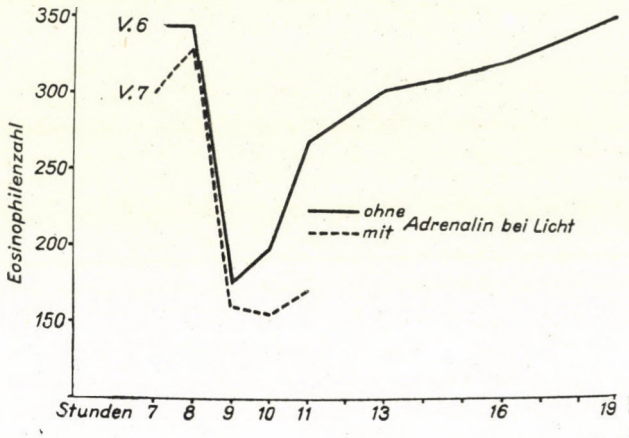


Abb. 2

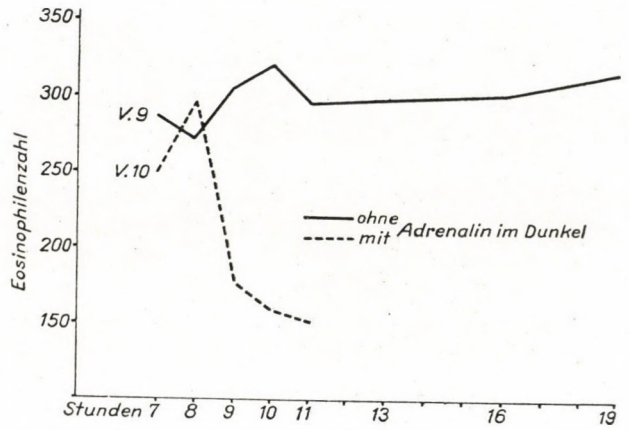


Abb. 3

mit dem Ausgangswert tatsächlich über einen Ruhewert verfügen und nicht über einen, der schon vor der Entnahme des Ausgangswertes einen durch Lichtwirkung aktivierten Zustand darstellt. Solche, nicht den wirklichen Ruhewert widerspiegelnde Ausgangswerte, führen zu falschen, negativen Proben. In einem unserer Fälle wurde Adrenalin in einem Zeitpunkt gegeben, wo die Eosinophilenkurve der Lichtwirkung zufolge schon stark gesunken war. Nach Adrenalininjektion folgte eine nur mässige weitere Senkung. Wenn wir diese in der zweiten

Phase unseres Versuches entstandene Senkung auf den vor der Injektion, aber nach Lichtwirkung erhaltenen Wert beziehen, ergibt sich eine negative Probe (77%), wird aber als Ausgangswert der vor der Lichteinwirkung genommene gewählt, ist die Probe positiv (47%). Im Gegensatz zu den Autoren, die die Ausführung des Testes auf die Nachmittagsstunden verschieben wollen, glauben wir, dass die Probe in den Morgenstunden ausgeführt werden soll, auch deswegen, da in den späteren Stunden auch mit anderen Einflüssen gerechnet werden muss. Die Lichtwirkung muss aber vor der ersten Blutuntersuchung ausgeschaltet werden, d. h. die nächtliche Verdunkelung soll bis zu Beginn der Untersuchung aufrecht erhalten werden. Im weiteren ist die Verdunkelung überflüssig.

Tabelle

Fall	Alter	bei Licht				im Dunkeln			
		10h	13h	16h	19h	10h	13h	16h	19h
1. ♂.....	45	74	91	141	156	102	129	139	155
2. ♀.....	60	67	86	93	88	130	141	147	153
3. ♀.....	60	83	96	83	71	150	150	158	233
4. ♀.....	54	67	86	76	86	95	112	95	102
5. ♀.....	31	67	65	62	115	92	100	117	106
6. ♀.....	52	41	97	100	76	100	118	150	137
7. ♂.....	81	57	50	71	93	100	112	100	150
8. ♂.....	43	65	90	100	150	130	155	170	200
9. ♀.....	71	58	75	90	118	129	179	183	200
10. ♂.....	46	77	90	136	145	116	225	166	233
11. ♀.....	45	52	68	94	100	180	160	180	210
12. ♀.....	28	31	46	56	93	90	100	100	127
13. ♀.....	72	50	79	112	125	115	110	97	75
14. ♂.....	29	43	46	60	93	108	91	87	100
15. ♂.....	68	65	87	106	130	98	120	128	128
16. ♀.....	35	59	89	94	144	112	105	105	110
17. ♀.....	50	44	100	77	111	120	120	120	120
18. ♀.....	42	76	106	106	117	123	107	115	154
19. ♀.....	79	50	65	70	65	90	82	90	118
20. ♀.....	36	82	90	100	102	95	103	113	124
Mittelwerte..	—	60,4	80,1	91,3	108,9	113,7	125,9	128,0	146,7

Veränderung der Eosinophilenzahl des Blutes in % des Ausgangswertes.

Zusammenfassung

Bei 20 Patienten wurde die Tagesschwankung der Eosinophilenzahl im Blute in Licht und Dunkeln untersucht. Es konnte festgestellt werden, dass die Abnahme der Eosinophilenzahl in den Morgenstunden bei Ausschaltung des Lichtes regelmässig ausbleibt. Diese Lichtwirkung ist ein weiterer Beweis für den Einfluss des Lichtes auf das neuroendokrine System. Dieses Ergebnis muss bei der Ausführung und Auswertung des Thorntestes berücksichtigt werden. Um falsche negative Resultate zu vermeiden, soll die nächtliche Verdunkelung bis zur ersten Blutentnahme aufrechterhalten werden.

SCHRIFTTUM

Appel, W.: Z. exper. Med. **104,** 15, 1938.
Appel, W. und *Hansen, K. J.:* Dtsch. Arch. klin. Med. **199,** 530, 1952.
Bassi, M. cit. *Alajmo, B.* und *Rubino, A.:* Fisiopatologia e clinica oculodiencefalica. Firenze, 1953.
Büchner, H. und *Kukla, D.:* Klin. Monatsbl. Augenh. **124,** 529, 1954.
Cavalacci, G.: Arch. di Ottalm. **43,** 101, 1937.
Domarus, A.: Dtsch. Arch. klin. Med. **171,** 333, 1931.
Fuchs, J.: Dtsch. med. Wschr. **78,** 1054, 1953.
Halberg, F., Visscher, M. B. und *Bittner, I. I.:* Am. J. Physiol. **174,** 109, 1953.
Hollwich, F.: in Zeitfragen der Augenheilkunde, Leipzig, 1954.
Hollwich, F.: Münch. med. Wschr. **95,** 212, 1953.
Hollwich, F.: Acta neurovegetat. **9,** 330, 1954.
Jores, A.: Ergebn. inn. Med. **48,** 574, 1935.
Jores, A.: Klinische Endokrinologie, Springer, Berlin, 1949.
Lévy, T. M. und *Conge, G.:* C. R. Soc. Biol. **147,** 586, 1953.
Radnót, M.: Acta Morph. Hung. **5,** 369, 1955.
Radnót, M. und *Orbán, T.:* Acta Med. Hung., **8,** 369, 1955.
Rubino, A. cit. *Alajmo* und *Rubino.*
Schuman N. H. J.: Med. Klin. **48,** 1772, 1953.
Swanson, J. N., Bauer, W. und *Ropes, M.:* Lancet **1,** 129, 1952.
Thorn, G. W.: J. Amer. Med. Ass. **137,** 1005, 1948.

ДЕЙСТВИЕ СВЕТА НА ДЕЯТЕЛЬНОСТЬ НАДПОЧЕЧНИКОВ

М. РАДНОТ, Э. ВАЛЛЬНЕР и Э. ТЁРЁК

Суточные колебания эозинофильных клеток общеизвестны, и они затрудняют оценку теста Торна. Авторы у 20 больных, которым после операции глаз была наложена бинокулярная повязка и которые таким образом были полностью загорождены от света, определили кривую эозинофильных клеток до и после снятия повязки. Выявилось, что утреннее уменьшение числа эозинофильных клеток является следствием действия света. Это представляет дальнейшее доказательство относительно действия света на систему гипофиз-надпочечников. Действие света проявлялось и у больных страдающих катарактой, и следовательно проникающий через катаракту свет достаточен для вызывания реакции. Тяжелое изменение глазного дна может препятствовать проявлению действия света. Итак, при оценке и проведении теста Торна следует считаться с действием света. До первого утреннего взятия крови следует сохранить ночное затемнение.

THE INFLUENCE OF DRUGS (LARGACTIL, HYDERGIN AND PENDIOMID) IN EXPERIMENTAL TRAUMATIC RENAL ISCHAEMIA

(A PRELIMINARY REPORT)

S. SCULTÉTY, J. JÁKI, D. BACHRACH and B. KORPÁSSY

FIRST DEPARTMENT OF SURGERY AND INSTITUTE OF PATHOLOGICAL ANATOMY UNIVERSITY MEDICAL SCHOOL, SZEGED

(Received October 30, 1955)

In previous studies on rats we stated that in tourniquet shock the site of production of the antidiuretic vasopressor hormone, the magnocellular portion of the anterior hypothalamus, displays histomorphologically marked hyperactivity, suggesting the release of this hormone in considerable amounts into the circulation. Obviously, this neurohormonal reaction — whether by enhancing

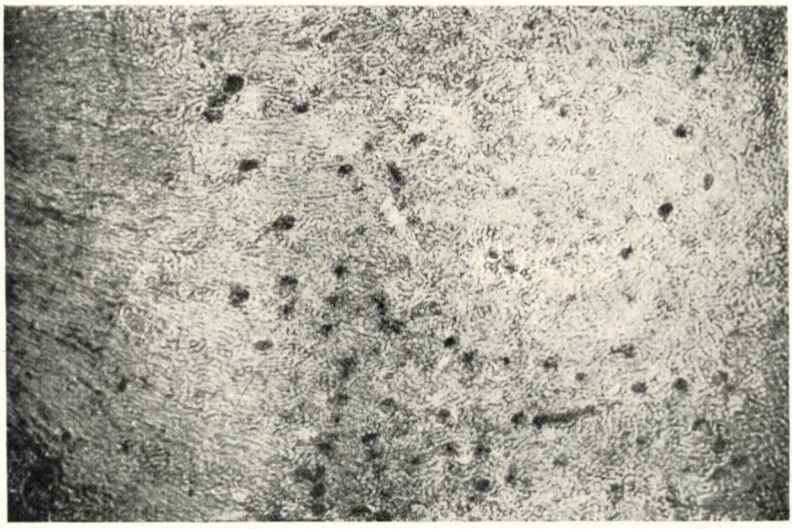


Fig. 1. Ischaemic kidney of rabbit unsuccesfully treated with Largactil-Synopen-Dolantin (x 30)

tubular water resorption or by promoting renal vasoconstriction — must play a role in the development of oliguria associated with traumatic shock (1).

In further studies based on these observations we andeavoured to influence traumatic renal insufficiency by drugs blocking the vegetative nervous system. These drugs were used in various combinations since their effect is known to be intensified by combined administration. We investigated the effect of three

different drugs inhibiting vegetative nervous function, namely Largactil, Hydergin, and Pendiomid, combined with one another or with certain potentiating agents.

Owing to its vasolability, the rabbit was found to be the species most suitable for our experiments, since in it an important morphological substrate of traumatic renal insufficiency, renal ischaemia, is easily demonstrable by histological methods. The renal circulatory disorder so demonstrated was influenced by *Rothlin* and his associates with Hydergin (2), by *Cadili* with a mixture containing also a hexamethonium derivate (3).

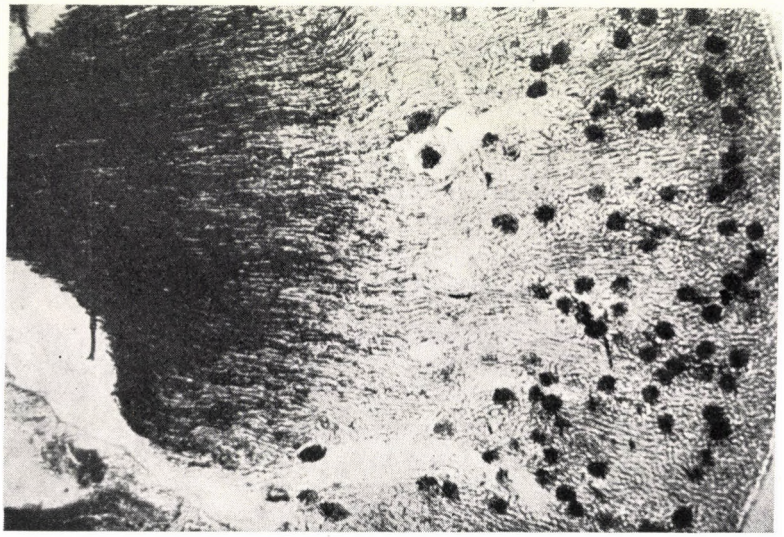


Fig. 2. Kidney of rabbit succesfully treated with Urethane-Hydergin-Phenergan. The pattern corresponds to that seen in the controls (x 30)

Our experiments were carried out in 20 rabbits from both sexes, ranging in weight from 1200 to 1900 g. Traumatic ischaemia was induced under superficial anaesthesia or without it by 5 hours' compression with insulated aluminium wire of both hind limbs above the tuber ischiadicum. Three hours after release of the tourniquet both kidneys were removed *in vivo*. Histologically the benzidine test was applied to visualize renal ischemia which was manifested by marked patchy anaemia of the glomeruli and the cortical capillaries and by a mostly inadequate blood supply to the blood-vessels in the marrow.

Two hours prior to releasing the tourniquet, different drugs were administered to some animals. The first group was treated with a mixture of Largactil, Synopen and Dolantin. As a result of this, a fall of 2 to 3 C° occurred in body temperature ; it was nevertheless impossible to avert ischaemia in any of the animals. In the second group, hibernation was performed with a combination

of Urethane, Hydergin and Phenergan. As a result, the animals' temperature sank by 7 to 10 degrees. These drugs prevented renal ischaemia (Fig. 2). The development of renal ischaemia could be inhibited also in a further group which was treated with a mixture of Hydergin, Pendiomid and Dolantin, or of Pendiomid and Phenergan. Both combinations had a favourable effect.

As shown by our results, combined use of the above drugs is capable of averting renal ischaemia of neurohormonal or humoral origin. In our opinion, this effect is due not only to the action exerted on the haemodynamics of shock or to the prevention of hypoxia, but presumably also to the favourable influence of these drugs on the metabolic rate of the whole organism, on its energy balance, and oxygen requirement.

A detailed report on our studies that are in progress will be published elsewhere.

REFERENCES

1. *Bachrach, D., Scultéty, S., Jáki, J., Korpássy, B.:* Acta Morph. Hung. In the press.
2. *Rothlin, E., Cerletti, A., Bircher, R.:* Experimentelle Untersuchungen über die Beeinflussung renaler Ischämie durch Hydergin. Arch. exper. Path. Pharm., **219**, 291, 1953.
3. *Cadili, G.:* Il corto circuito renale nel blocco del sistema nervoso vegetativo e nell, ibernazione artificiale. Minerva Chir. **9**, 1, 1954.

ОБЗОР КНИГ — BUCHBESPRECHUNG — BOOK REVIEW — COMPTE RENDU DE LIVRES

N. JANCSÓ

Speicherung. Stoffanreicherung im Retikuloendothel und in der Niere

468 Seiten, mi 243, zum Teil farbigen Abbildungen. Akadémiai Kiadó, Budapest 1955.

Das Werk stellt in der Literatur den ersten grossangelegten Versuch dar zur Erschliessung der allgemeinen physiologischen und kolloidchemischen Probleme der Speicherungserscheinungen und zu ihrer Erklärung auf moderner physikalisch-chemischer Grundlage. Dementsprechend befasst sich das Buch mit den *allgemeinen* Fragen der Speicherung ; solche sind in erster Linie die strukturellen Eigenheiten der Speicherzellen ; die physikalischen und chemischen Eigenschaften der gespeicherten Substanzen ; der Speicherungsmechanismus des RES und der Niere ; das Problem der von Histamin und anderen Substanzen ausgelösten Speicherungserscheinungen usw. Im Mittelpunkt der Analyse dieser Fragen stehen die eigenen Forschungen des Autors, die von ihm entdeckten neuen Tatsachen, zu denen er durch selbst ausgearbeitete, ungewöhnlich originelle und geistreiche Methoden gelangte. Die Bedeutung und Attraktivität des Werkes wird noch dadurch gesteigert, dass es zu einem wesentlichen Teil bisher noch nirgends veröffentlichtes Versuchsmaterial enthält. JANCSÓS Versuche wirken auf den Leser durchwegs überzeugend. Seine fesselnden und interessanten Folgerungen erhellen immer wieder neue grundlegende biologische Fragen und bezeichnen die Richtung der weiteren Forschung durch Anführung neuartiger Probleme, originelle Meinungsäusserungen und Arbeitshypothesen.

Das I. Kapitel ist als Einleitung zu betrachten, in welcher der Autor die Erscheinungen der retikuloendothelialen und renalen Speicherung charakterisiert.

Das mehr als 100 Seiten umfassende II. Kapitel behandelt eingehend die funktionelle Morphologie der verschiedenen Speicherzellen. Mit zahlreichen wichtigen Angaben, welche das Verständnis der Speicherungsphänomene wesentlich erleichtern, trägt der Autor zur Kenntnis der Struktur der Speicherzellen bei. Dieser Abschnitt ist besonders reich illustriert mit prachtvollen Mikrophotogrammen von überzeugender Beweiskraft, die von den grossartigen mikrotechnischen Fähigkeiten des Autors zeugen ; seine Probleme löste er in den meisten Fällen mit ganz neuartigen histologischen bzw. histochemischen Verfahren. Hier lernen wir zuerst die eigenartige kolloidphagozytierende Einrichtung der Retikuloendothelzellen kennen. Diese Zellen sind nämlich mit einer Oberfläche von spezieller Qualität ausgestattet, die trotz der Hemmungswirkung der Plasmaproteine imstande ist, die Kolloidsubstanzen zu adsorbieren. Für die Einverleibung der an der Zelloberfläche gebundenen Kolloidschicht sorgt sodann die lebhafte plastische Bewegung des amöboiden Protoplasmas. In diesem Zusammenhang stülpen sich nämlich die mit der Kolloidschicht bedeckten Protoplasmaoberflächen tief ein, werden dann in den Zellkörper eingeschlossen und wandeln sich zu Speicherungseinschlusskörperchen um.

Die Speicherungsfunktion der Niere wird durch die Entdeckung des Autors ganz neuartig beleuchtet, dass die tubulären Epithelzellen der Säugerniere zahlreiche intraplasmatische Kanäle enthalten, die mit dem Tubuluslumen kommunizieren. Nach seinen Untersuchungen geht die Reabsorption des Glomerularfiltrats hauptsächlich in diesen Kanälen, d. h. im *Innern* der Zelle vor sich, und in diesen konzentrieren und speichern sich auch die speicherfähigen Substanzen aus dem Filtrat. Anschaulich geht dies aus dem Speicherungsbild der makromolekulären Vinylpolymere hervor ; diese werden in den intrazellulären Kanälen stark eingedickt und ballen sich schliesslich zu regelmässigen Säulen zusammen. Diese von JANCSÓ schon 1954 mitgeteilten ganz neuartigen Angaben wurden neuerdings auch durch ausländische elektronenmikroskopische Untersuchungen bestätigt, welche ebenfalls die Anwesenheit der vom Bürstensaum in die Tiefe des Zellkörpers hineinreichenden Kanäle nachwiesen.

Ähnliche intrazelluläre Kanäle wurden vom Autor auch in dem sog. Schaltstück und in den Sammelkanälen der Froschniere nachgewiesen ; auch diese nehmen an der Wasser-

reabsorption teil und stellen wahrscheinlich die Effektorzellen des antidiuretischen Hormons der Neurohypophyse dar, da sie nach JANCSÓS Untersuchungsergebnissen auf Wirkung des antidiuretischen Hormons Trypanblau speichern.

Ausführlich befasst sich dieser Abschnitt des Werkes noch mit der Rolle der Mitochondrien und des GOLGIschen Apparates im Speicherungsprozess. JANCSÓS Untersuchungen vermochten die verbreitete Auffassung, dass die Speicherung im Mitochondrienkörper vor sich geht, nicht zu bestätigen, beweisen jedoch eindeutig, dass die auf Hormonwirkung speichernden intraplasmatischen Kanälchen in den Epithelzellen der Froschniere mit dem GOLGIschen Apparat in engem Kontakt stehen.

Kapitel III leitet der Autor mit der Besprechung der Frage ein, über welche physikalisch-chemischen Eigenschaften eine Substanz verfügen muss, um im RES bzw. in der Niere gespeichert werden zu können. In übersichtlichen, grösstenteils auf Grund eigener Untersuchungen zusammengestellten Tabellen wird gezeigt, wie die Speicherung mit dem kolloidalen Charakter der Substanz, dem Grad der Dispersität bzw. dem Molekulargewicht und den Molekülausmassen, der elektrischen Ladung usw. zusammenhängt. Sodann werden die speziellen Speicherungsverhältnisse zahlreicher Substanzen mitgeteilt, wobei auf die biologisch und medizinisch interessanteren Substanzen (Proteine, Polysaccharide, Antikoagulantien, Blutplasma substituierende Kolloide, Salvarsan, Germanin usw.) besonderes Gewicht gelegt wird. Die zum histologischen Nachweis dieser farblosen Substanzen dienenden Methoden wurden ebenfalls grösstenteils vom Autor und seinen Mitarbeitern ausgearbeitet; das mit schönen Mikrophotogrammen illustrierte Kapitel bereichert unsere Kenntnisse über die Speicherung durch zahlreiche wertvolle neue Angaben.

Das IV. Kapitel behandelt den Mechanismus der retikuloendothelialen Speicherung. JANCSÓ wendet hier mit grossem Erfolg die von ihm 1928 eingeführte Durchströmungsmethode an, mit der die Funktion der überlebenden Sternzellen der Leber in Anwesenheit verschiedener chemischer Agenzien und unter beliebig variierten physikalischen Bedingungen untersucht werden kann. Der Speicherungsprozess lässt sich durch selektive Lähmung in zwei Phasen teilen: die Bindung und Anreicherung des speicherfähigen Kolloids ist ein passiver physikochemischer Adsorptionsprozess, seine intrazelluläre Einverleibung hingegen eine aktive, an einen energieliefernden Stoffwechselprozess gebundene Funktion. Antikoagulantien vertreiben die zu speichernde Substanz von der Zelloberfläche durch Kompetition, während Narkotika und Abkühlung die zweite Speicherungsphase, den Importprozess, lähmen. Diese Untersuchungen JANCSÓS gewähren viel tieferen Einblick in die Funktion der Retikuloendothelzellen als alle bisherigen Forschungen und bedeuten auf diesem Gebiet eine bisher noch nicht erreichte Höhe der experimentellen Analyse. Auf diesem Wege gelang es dem Autor auch, die Gesetzmässigkeiten des auf der Zelloberfläche vor sich gehenden kolloidchemischen Prozesses zu klären. In Versuchen mit Goldsolen von regelmässig veränderter Dispersität vermochte er auch den Zusammenhang zwischen Dispersität und Speicherungsgeschwindigkeit festzustellen, ja auch zu errechnen, welche Grösse die adsorbierende Oberfläche sämtlicher Sternzellen der Rattenleber aufweist.

Ein grundlegendes Resultat seiner in den letzten Jahren vorgenommenen Versuche war ferner, dass die Retikuloendothelzellen die Proteine des Blutplasmas ständig aufnehmen und abbauen, d. h. im intermediären Eiweissstoffwechsel eine wichtige Rolle spielen. Dies erklärt auch die Speicherung zahlreicher Substanzen (Farbstoffe, Pharmaka); diese gelangen an Eiweiss adsorbiert in die Speicherzellen und werden dort angehäuft.

Einer der originellsten und interessantesten Teile des Buches ist zweifellos das V. Kapitel, welches den Stoffanreicherungs- und Speicherungsmechanismus der Niere behandelt. Seine Erörterungen gründet der Autor hier hauptsächlich auf die bedeutsamen Versuche, laut welchen verschiedene makromolekuläre Kolloide und tubulär nicht resorbierbare Substanzen (Inulin, Ferrozyanid usw.) nach Ureter-Unterbindung oder in Schockzuständen sich in der Niere in riesiger Menge ansammeln und zellulär gespeichert werden. Er beweist, dass diese Stoffansammlungen letzten Endes durch die konzentrierende Wirkung der tubulären Wasserreabsorption verursacht werden, womit er für diesen Typ der Speicherungsphänomene eine leicht verständliche Erklärung gibt. Diese Untersuchungen sind nicht nur vom Gesichtspunkt der im engeren Sinne verstandenen Speicherungsprobleme bedeutsam, sondern erweitern auch wesentlich unsere Kenntnisse über die Funktion der hydronephrotischen und Schockniere. JANCSÓ und Mitarbeiter vermögen mit einer ganz neuartigen Methodik — nämlich durch Mengenbestimmung der in den Nieren abgelagerten fremden Substanzen — die Filtration und Reabsorption auch in den nicht harnausscheidenden hydronephrotischen oder im Schockzustand befindlichen Nieren zu messen und teilen diesbezüglich konkrete quantitative Angaben mit. Die Untersuchungen erhellen ausserdem auch die Ursache der im Crush-Syndrom und bei ähnlichen Zuständen vorkommenden massenhaften Zylinderbildung.

Im VI. Kapitel werden im Zusammenhang mit Speicherungs-, Ausscheidungs- und stofftransportfunktionen bisher ganz unbekannte kompetitive Erscheinungen mitgeteilt. Germanin und andere Antikoagulantien können die Ausscheidung und Speicherung verschiedener Substanzen wesentlich verändern, da sie imstande sind, ihre adsorptive Bindung an die Plasmaproteine bzw. an die Zelloberfläche kompetitiv zu hemmen.

Im VII. Kapitel beschäftigt sich der Autor mit dem Phänomen der von ihm entdeckten »induzierten Speicherung«, das heute bereits über eine umfangreiche Literatur verfügt. Diese Erscheinung besteht darin, dass Histamin oder Histamin freimachende Substanzen das Endothel der peripheren kleinen Gefässe derart verändern, dass sie die im Blut kreisenden Dispersoide (Tusche, Metallkolloid) fixieren ; das fixierte Dispersoid wird dann von den Wanderzellen aus dem Gefäss in das umgebende Gewebe transportiert. Das Werk bringt viele neue Angaben über diese Erscheinung ; besonders interessant sind die Untersuchungen, wonach Capsaicin, Piperin und andere natürliche oder synthetische scharfe Substanzen in den Geschmackspapillen der Zunge Tuscheablagerung verursachen, d. h. der vor sich gehende Schmeckvorgang gleichsam sichtbar gemacht werden kann. Die pathophysiologische Bedeutung des Phänomens der »Endothelaktivierung« ist noch nicht genügend bekannt, aber nach Meinung des Autors dürfte es wahrscheinlich sein, dass diese Umwandlung des Endothels, in deren Verlauf seine Oberfläche klebrig wird, bei der Entzündung die Ursache der massenhaften Festhaltung der Leukozyten und daher letzten Endes auch der Leukozytenemigration darstellt.

Hier beschreibt der Autor zum erstenmal das Phänomen der lokalen Histamin-Desensibilisierung, das er am Ratten- und Meerschweinchenauge beobachtete ; dieses besteht darin, dass die Bindehaut nach wiederholtem Einträufeln von Histaminlösung nicht mehr ödematös wird und auch die Ablagerung der in das Blut gespritzten Tusche ausbleibt. An dem an Histamin gewöhnten Auge tritt auch die Dionin-Chemosis nicht ein ; die in der Praxis wohlbekannte Wirkung dieses Mittels beruht also auf Histaminbefreiung.

Diese Befunde gewinnen noch dadurch an Interesse, dass JANCSÓ im Capsaicin eine Verbindung entdeckte, die ebenfalls über Desensibilisierungsfähigkeit verfügt. Die beiden erwähnten Substanzen desensibilisieren sich auch gegenseitig ; so wird die Temperatur der an Capsaicin gewöhnten Mäuse von einer toxischen Histamindosis nicht herabgesetzt, oder an dem mit Histamin desensibilisierten Auge verursacht Capsaicin z. B. keine lokale Speicherung oder Ödem. All dies tritt zum Problem des Speicherungsmechanismus dadurch in enge Beziehung, dass diese pharmakologischen Gewöhnungseffekte mit der Speicherungsmethodik gleichsam sichtbar gemacht werden können.

Dieses bisher gänzlich unbekannte Phänomen verfügt auch über einen interessanten neuropharmakologischen Aspekt. JANCSÓ wies nämlich nach, dass Capsaicin auch die sensorischen Nervenendigungen desensibilisiert, und zwar auf eine ganz besondere Art : es macht die Rezeptoren nur gegen chemische Reizung unempfindlich, ohne wirkliche lokale Unempfindlichkeit zu verursachen (der Cornealreflex am desensibilisierten Auge kann z. B. durch Berührung ausgelöst werden, während gleichzeitig die Reizwirkung der stärksten tränenerzeugenden Substanzen ausbleibt). Der Verfasser hält diesen Reaktionstyp für eine bisher unbekannte grundlegende neuropharmakologische Erscheinung.

Kapitel VIII bespricht die Beziehungen zwischen Speicherung und Blutgerinnung ; auch auf dieses Problem hat JANCSÓ 1931 zuerst die Aufmerksamkeit gelenkt. Diese Zusammenhänge ergeben sich einerseits daraus, dass einzelne Kolloide mit Fibrinogen reagieren und ihre Ablagerung im Retikuloendothel von verschiedenen Antikoagulantien stark gehemmt wird. Anderseits deuten JANCSÓS Versuche darauf hin, dass die ausserordentliche Adsorptionsfähigkeit der Speicherzellen durch die Anwesenheit von Profibrin oder eines ähnlichen Proteinbestandteils verursacht wird.

Aus den im IX. Kapitel mitgeteilten Versuchen erfahren wir, dass die Antigen-Antikörperkomplexe im Zusammenhang mit dem Arthus-Phänomen von den Histiozyten gierig gespeichert und die charakteristischen entzündlichen Reaktionen hauptsächlich durch die hochgradige lokale Eiweissspeicherung hervorgerufen werden.

Im X. Kapitel gibt der Autor eine tiefgreifende Analyse der Rolle des RES im Mechanismus der chemotherapeutischen Heilwirkung, unter besonderer Berücksichtigung des Phänomens der »chemischen Opsonierung«. Durch geistreiche Versuche vermochte er nachzuweisen, dass gewisse Chemotherapeutika (Germanin, Goldverbindungen) die Trypanosomen bzw. Spirochäten chemisch opsonieren, so dass sie von den Retikuloendothelzellen im lebenden Zustand phagozytiert werden. Dieser Faktor spielt in der therapeutischen Wirkung eine grosse Rolle. Aus seinen Untersuchungen geht hervor, dass die Trypanosomen, wenn sich ihr Kohlenhydratstoffwechsel auf Wirkung von Chemotherapeutika oder wegen Zuckermangel vermindert, von den Retikuloendothelzellen sofort einverleibt werden. Während also die Speicherung der Kolloide einfach von den physikalisch-chemischen Eigenschaften determiniert wird, ist die Phagozytose bei lebenden Krankheitserregern vom Stoffwechsel der Mikroorganis-

men abhängig. Bei diesen Versuchen entdeckte der Verfasser die chemotherapeutische Wirkung der Guanidinverbindungen (Synthalin). Von dieser Entdeckung JANCSÓS ausgehend wurden bekanntlich durch chemische Variation des Synthalin-Moleküls jene Amidin-Verbindungen hergestellt, die gegenwärtig als hochwirksame moderne Chemotherapeutika der Schlafkrankheit, der Kala-Azar und der Piroplasmose ausgedehnte Anwendung finden.

Am Schluss enthält das Werk einen technischen Anhang, in dem Verfasser die zur Anwendung gelangten histologischen Originalmethoden ausführlich beschreibt.

Wie der Autor im Vorwort selbst hervorhebt, verfolgt das Werk nicht die Absicht, von den Problemen des Retikuloendothels und der Speicherung ein allumfassendes, vollständiges Bild zu vermitteln. Die Angaben der beinahe unübersichtlich umfangreichen Literatur über die Speicherung sind in diesem Buch nur so weit erwähnt, als es zur Beleuchtung der aufgeworfenen Fragen, zur Erörterung der Ansichten des Autors und zur Begründung seiner Folgerungen nötig erscheint.

Die hervorragende Arbeit Professor JANCSÓS, die das Niveau der ungarischen Forschung würdig dokumentiert und auch der ungarischen Buchproduktion zum Ruhme gereicht, begrüssen wir mit aufrichtiger Freude und Anerkennung.

Prof. Dr. I. WENT

A kiadásért felel az Akadémiai Kiadó igazgatója — Műszaki felelős: Farkas Sándor

A kézirat beérkezett: 1956. I. 31. — Terjedelem: 6,25 (A/5) ív, 29 ábra

Akadémiai Nyomda, Gerlóczy u. 2 — 38628/56 — Felelős vezető: Puskás Ferenc

Les Acta Medica paraissent en russe, français, anglais et allemand et publient des mémoires du domaine des sciences médicales.

Les Acta Medica sont publiés sous forme de fascicules qui seront réunis en un volume.

On est prié d'envoyer les manuscrits destinés à la rédaction et écrits à la machine à l'adresse suivante :

Acta Medica
Szeged, I. Belklinika

Toute correspondance doit être envoyée à cette même adresse.

Le prix de l'abonnement est de 110 forints par volume.

On peut s'abonner à l'Entreprise du Commerce Extérieur de Livres et Journaux «*Kultúra*» (Budapest, VI., Sztálin út 21. Compte-courant No. 43-790-057-181) ou à l'étranger chez tous les représentants ou dépositaires.

The Acta Medica publish papers on medical science in Russian, French, English and German.

The Acta Medica appear in parts of various size, making up one volume.

Manuscripts should be typed and addressed to :

Acta Medica
Szeged, I. Belklinika

Correspondence with the editors or publishers should be sent to the same address.

The rate of subscription to the Acta Medica is 110 forints a volume. Orders may be placed with «*Kultúra*» Foreign Trade Company for Books and Newspapers (Budapest, VI., Sztálin út 21. Account No. 43-790-057-181) or representatives abroad.

Die Acta Medica veröffentlichen Abhandlungen aus dem Bereiche der medizinischen Wissenschaften in russischer, französischer, englischer und deutscher Sprache.

Die Acta Medica erscheinen in Heften wechselnden Umfanges. Mehrere Hefte bilden einen Band.

Die zur Veröffentlichung bestimmten Manuskripte sind, mit Maschine geschrieben, an folgende Adresse zu senden :

Acta Medica
Szeged, I. Belklinika

An die gleiche Anschrift ist auch jede für die Redaktion bestimmte Korrespondenz zu richten.

Abonnementspreis pro Band : 110 Forint. Bestellbar bei dem Buch- und Zeitungs-Aussenhandels-Unternehmen «*Kultúra*» (Budapest, VI., Sztálin út 21. Bankkonto No. 43-790-057-181) oder bei seinen Auslandsvertretungen und Kommissionären.

22,— Ft

INDEX

Bobory, J. and *Leövey, A.*: A Haemolysation Method for Enhancing the Sensitivity of the L. E. Cell Phenomenon — *И. Бобори* и *А. Лёвеи:* Повышение чувствительности явления L. E. гемолизационным методом 173

Keszler, P.: Compensatory Phenomena in the Residual Lung Following Resection — *П. Кеслер:* Компенсаторные явления в остатке легкого после резекции 181

Szaló, L. E., Szi ágyi, I. and *Bakó, G.:* Autogenous and Homogenous Grafting of Skin Preserved by »Adsorptive Lyophilisation« — *Л. Сабо, И. Силадьи* и *Г. Бако:* Авто- и гомотрансплантация консервированной адсорбционной лиофилизацией кожи 199

Forgács, P. and *Hajdu, L.:* A Critical Study of the Problems Involved in *ACTH* Assay — *П. Форгач* и *Л. Хайду:* О некоторых вопросах оценки адренокортикотропного гормона 211

Strausz, I. and *Hammer, S.:* Changes in the Pattern of the Bone Marrow Reticulum Cells and of the Serum Proteins in Infectious (Epidemic) Hepatitis — *И. Штраус* и *Ш. Хаммер:* Клетки ретикулярной ткани костного мозга и изменение белков крови при эпидемическом гепатите 221

Radnót, M., Wallner, E. und *Török, É.:* Die Wirkung des Lichtes auf die Nebennierenrindenfunktion — *М. Раднот, Э. Валльнер* и *Э. Тёрёк:* Действие света на деятельность надпочечников 231

Scultéty, S., Jáki, J., Bachrach, D. and *Korpássy, B.:* The Influence of Drugs (Largactil, Hydergin and Pendiomid) in Experimental Traumatic Renal Ischaemia 237

Buchbesprechung — Обзор книг — Book Review — Compte rendu de livres 241

ACTA MEDICA

ACADEMIAE SCIENTIARUM HUNGARICAE

ADIUVANTIBUS
A. BABITS, Ö. KERPEL-FRÓNIUS, I. KÖRNYEY, Ö. RAJKA,
I. RUSZNYÁK, I. SCHMIDT

REDIGIT
G. HETÉNYI

TOMUS IX FASCICULUS 4

MAGYAR TUDOMÁNYOS AKADÉMIA
BUDAPEST, 1956

ACTA MED. HUNG.

ACTA MEDICA

A MAGYAR TUDOMÁNYOS AKADÉMIA ORVOSTUDOMÁNYI KÖZLEMÉNYEI

KIADÓHIVATAL: BUDAPEST, V., ALKOTMÁNY U. 21.

Az Acta Medica orosz, francia, angol és német nyelven közöl tudományos értekezéseket az orvostudomány köréből.

Az Acta Medica változó terjedelmű füzetekben jelenik meg, több füzet alkot egy kötetet.

A közlésre szánt kéziratok, géppel írva, a következő címre küldendők:

Acta Medica
Szeged, I. Belklinika

Ugyanerre a címre küldendő minden szerkesztőségi levelezés.

Az Acta Medica előfizetési ára kötetenként belföldre 80 Ft, külföldre 110 Ft. Megrendelhető a belföld számára az „Akadémiai Kiadó"-nál (Budapest, V., Alkotmány utca 21. Bankszámla 05-915-111-44), a külföld számára pedig a „Kultúra" Könyv- és Hírlap Külkereskedelmi Vállalatnál (Budapest, VI., Sztálin út 21. Bankszámla: 43-790-057-181), vagy külföldi képviseleteinél és bizományosainál.

«*Acta Medica*» публикует трактаты из области медицинских наук на русском, французском, английском и немецком языках.

«*Acta Medica*» выходит отдельными выпусками разного объема. Несколько выпусков составляют один том.

Предназначенные для публикации рукописи (в напечатанном на машинке виде) следует направлять по адресу:

Acta Medica
Szeged, I. Belklinika

По этому же адресу направлять всякую корреспонденцию для редакции и администрации.

Подписная цена «*Acta Medica*» — 110 форинтов за том. Заказы принимает предприятие по внешней торговле книг и газет «*Kultura*» (Budapest, VI., Sztálin út 21. Текущий счет № 43-790-057-181) или его заграничные представительства и уполномоченные.

THE DIFFERENCE LIMEN FOR INTENSITY AT THRESHOLD: ITS CLINICAL EXAMINATION BY STANDARD AUDIOMETER, ITS SIGNIFICANCE IN THE DIAGNOSIS AND ITS BEHAVIOUR IN DIFFERENT TYPES OF DEAFNESS

By

F. MISKOLCZY-FODOR* and GY. HAJTS

DEPARTMENT OF OTO-RHINO-LARYNGOLOGY, UNIVERSITY MEDICAL SCHOOL, BUDAPEST

(Received January 6, 1955)

An abnormally rapid increase in loudness when the intensity of suond is raised above an impaired threshold in certain patients with ear diesease has been called "recruitment phenomenon" by *Fowler*, and "regression" by *Huizing*. The hearing loss of the impaired ear at threshold will decrease in proportion with the increase in loudness at suprathreshold intensities ; in certain cases at higher suprathreshold levels the loss may be regained and equality of loudness may even result.

Characteristic of suprathreshold loudness changes is the behaviour of the difference limen, the smallest difference between two intensities that can still be discriminated by the ear. With recruitment the db steps of the just appreciable changes in loudness have been narrowed. A change in intensity smaller than normal causes an appreciable change in loudness. Although the relationship between recruitment and difference limen has not been clarified, the two symptoms are known to appear simultaneously in conditions associated with a pathological increase in loudness *(Békésy*, *Lüscher* and *Zwislocki*, *Neuberger*, *Hirsh—Palva—Goodman* etc.).

Examination of the difference limen for the detection of recruitment may be performed also by monaural techniques. The numerical values thus obtained depend, however, upon the conditions of the test and two practical methods have been recomended for its determination. First *Békésy* using his automatic audiometer examined the first difference limen at threshold gradually changing intensity *(Hirsh*, *Harris*, *Hirsh—Palva—Goodman* are of the opinion, that the Békésy-method is not a real difference limen test ; yet relying on data in the literature and Békésy's work we shall refer to it as a difference limen test throughout this paper). Somewhat later *Lüscher* and *Zwislocki* described their method, which made use of pulsation of sudden and periodical changes in intensity at 40 db level above threshold for studying difference limen. Modifications have been suggested by *Denes* and *Naunton*, *Jerger*.

* At present at the Section of Oto-Rhino-Laryngology of the 2nd Department of Surgery. University Medical School, Budapest.

Recruitment has been reported to occur especially in conditions in which the peripheral receptors of the organ of Corti are probably injured. There is recent evidence showing that recruitment does not occur in retrolabyrinthine lesions *(Lüscher* and *Ermanni, Dix—Hallpike—Hood, Eby* and *Williams, Lundborg, Brandstetter, Miskolczy-Fodor*, etc.). It has not been completely eluciated whether in such cases recruitment is totally absent or it is only partial or irregular.

The detection of recruitment was a gain for the topical diagnosis in otology, because by this method it becomes possible to distinguish between conductive and nonconductive lesions, as well as between cochlear and retrocochlear lesions.

Technique and evaluation of the test

The difference limen is estimated either by means of specially devised audiometers *(Békésy, Reger, Lüscher* and *Zwislocki)*, or with standard apparatuses supplemented with special parts. In 1948 we already attempted to develop a technique by which the Békésy-test could be made by a standard audiometer, and the results have been described in a report by *Varga* and *Miskolczy-Fodor*. Since then, similar tests have been reported by *Lidén* and *Nilsson*.

At the time when the above report was published we had 108 cases. Now an account will be given of the experience obtained in more than 400 cases. Four different types of audiometer have been used. 1. one with a 5 db scale, subdivided into 2 steps *(Varga* and *Miskolczy-Fodor)*, 2. one with a 2 db scale, operating at 2,5 db steps *(Miskolczy-Fodor* and *Hajts)*, 3. one with 2 db steps and with a similar scaling, and finally, 4. one with a 5 db scale, working at 1 db steps.

The difference limen was determined by increasing and decreasing the intensity of tone by turning the attenuator dial by hand. Two values were sought for : the one at which te tone was just heard, and the one at which it was just not heard. The difference between the two intensities is the first difference limen. The perception of the test tone was signalled by the test subject by pushing a button, which he kept down as long as he heard the tone.

As to the technique of the test, the following are of importance.

1. When determining the "just-heard" and "just-not-heard" intensities, the intensity regulator must be turned on and off several times, so as to make the test subject "accustomed" to the test tone. It is especially with the first measurement that considerable differences are liable to occur. The difference should be determined at least 4 or 5 times for each tone and the mean of single values should be recorded.

2. At the "just-heard" and "just-not-heard" intensities, the intensity regulator must be turned into the opposite direction right as we have made the reading.

3. The intensity regulator must be turned evenly. Yet, the "play" between the two values should not be rhythmical, since the test subject may thus rely upon his sense of rhythm rather than on his hearing in giving the signals. For this reason, we should stop from time to time, preferably at the "just-not-heard" intensity, because by doing so we may reduce fatigue to a minimum.

4. A too fast change in intensity may increase and a too slow one decrease the value of the difference limen *(Békésy)*. For this reason, we should change the intensity at a determined rate ; we usually do this at a rate of 120 to 130 db per min. This means a continuous change of intensity of about 2,5 db/sec., or 2 db/sec. It is a practical problem how rigidly one can adhere to an even turning of the regulator dial. Smaller deviations, however, are not liable to produce major differences in the results.

5. During the test one should ascertain the reliability, rapidity and accuracy of the patient's signalling and reacting capacity by suddenly discontinuing the tone. It is at this point that the Békésy-method has the most serious disadvantages. The result of the test cannot be considered reliable if there is a persistent delay of 2 or more seconds between discontinuance of tone and the patient's signal. In such cases the delay may account for a difference value 2 db/sec., or 2,5 db/sec. higher than it actually is, and may thus lead to error. Experience has shown the average delay in signalling the appearance or disappearance of the test tone to amount to about 1 sec. ; a delay of only 0,5 sec. means an excellent reaction time.

6. This delay is included in the difference limen value, as determined by the Békésy-test, made either by means of the automatic apparatus, or by means of the standard audiometer by our technique. Thus, the numerical value is higher than real, the results being affected also by psychological factors. The test subject gives the signal not at the very point on the scale at which there is the step in the change of intensity, but at some intermediate position or at another value. In view of this fact we have recorded the scale value signalled by the patient, irrespective of it having coincided with the actual site of intensity change.

The psychological time factor affecting the result of the Békésy-test has been studied in 20 cases, using a 2 db step audiometer *(Miskolczy-Fodor* and *Farkashidy)*. The mean results are shown in Fig. 1. According to these, there is a difference between the result of the usual hearing threshold determination, as estimated by increasing intensity from "silence" to "just audible", and the value for the appearance of tone in the difference limen test. This difference varies from 1 to 3 db, depending on the size of difference limen, and reveals in what measure psychological factors, such as continuous or

relatively faster changes in intensity, signalling etc. are involved in the Békésy-test for difference limen.

In graphic representation, the double line drawn at the site where the tone appears and disappears, respectively, delimits an area essentially identical with that shown by the oscillating line in the Békésy-type audiogram. This area is a stripe and its course corresponds with that of old-type threshold-curve.

In agreement with the data reported by *Békésy*, *Lüscher* and *Zwislocki*, it has been found characteristic of both the normal ear and the impairment

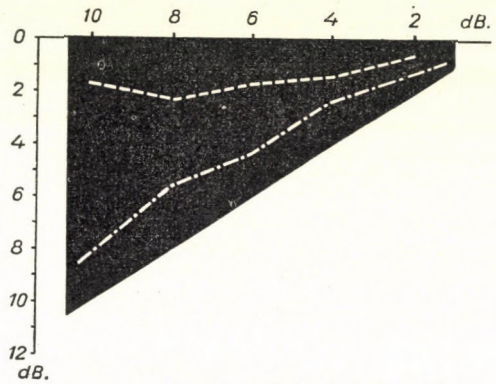


Fig. 1. Relationship of the average db value of the Békésy difference limen test to that of threshold determination. 20 cases. Difference limina of various sizes, normal and pathological. Black stripe = difference limen in db; —.—.— = threshold, as determined by the standard method (at the "just audible tone" level). — — — — = the difference between the db value for the threshold and that of the difference limen test, according to the db value shown on the ordinata

of conduction that the size of the difference limen was larger, as shown by a wide stripe in the graphs. In hearing loss of nervous origin, in lesions of Corti's organ (receptor-lesions) the difference limen decreased and the stripe was narrowed.

In the figures the hearing curve for the right ear has been indicated by a continuous line (O———O), and that for the left ear by a broken one (X- - -X). The size of the difference limen measured by air conduction is indicated by a black stripe, whose width parallel with the ordinate and the numerical values in the figures corresponds to the db distances shown on the ordinate: the db values of the difference limen. The difference limen measured by bone conduction is represented by a double line.

The most typical patterns obtained in the test were as follows (Fig. 2).

1. H. J., a male aged 23 years. Hearing curve for right ear 1 1/2 months after radical mastoidectomy. At each frequency the difference limen values were higher than 6 db, indicating a normal nervous function. There was no recruitment.

2. Both ear drums of B. A., a 46 years old male, were normal. Both by air and bone conduction the difference limina were lower than normal, 4 db or less at each frequency, and

toward the high tones the more marked hearing losses tended further to increase. This was a case of pure receptor lesion extending over a greater part of the audible frequencies, with recruitment.

3. K. L. a male aged 50 years, had chronic mesotympanic otitis at the right side, and a normal left ear drum. Right ear hearing was normal up to c^4, with a decline in the curve to almost

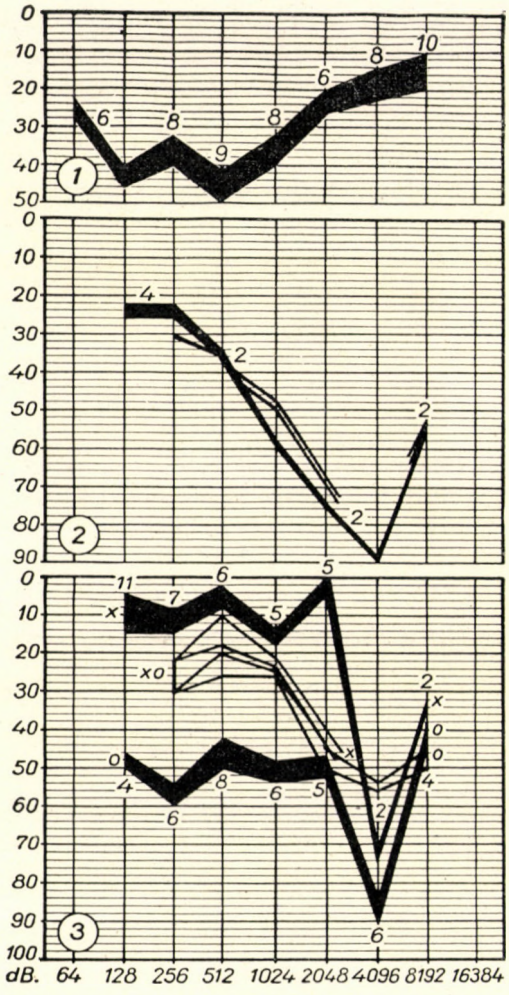


Fig. 2. 1. State after radical mastoidectomy. — 2. Affection of the Corti-organ. — 3. Chronic mesotympanal otitis of the right ear, with bilateral Corti-organ lesion, probably due to noise injury

75 db at c^5, at which the difference limen decreased. The bone conduction curve was of a corresponding shape. On the same side a nerve lesion manifesting itself in an isolated part of the audible frequencies was found associated with partially narrow difference limina. Up to c^4 the hearing curve declined gradually and the difference limen was normal; bone conduction was better than air conduction. Bone conduction was roughly similar in the two ears. Above c^4, the difference limen was decreased in both bone and air conduction, in accordance wirh the nervous lesion.

*

An analysis of the results has shown that, as determined by the Békésy-method applied to the standard audiometer the normal difference limen ranged from 6 to 10 db ; in a few cases, higher values (up to 15 db) were also measured. In the presence of a receptor lesion the difference limen was reduced to less than 5 db. A comparison of the results obtained by audiometric examination of the difference limen to those found by the tuning fork test has shown that a difference limen of 4 db or lower seemed definitely to indicate a receptor lesion. A difference limen of 5 db is an intermediate one, which should be interpreted individually in each case.

As to the interpretation of the difference limen the following should be pointed out.

1. The difference limen informs us of the function of nervous elements, or, according to recent evidence *(Dix—Hallpike—Hood, Lüscher* and *Ermanni, Eby* and *Williams, Lundborg, Miskolczy-Fodor* etc.), of that of the receptors. When the latter function normally, the difference limen is normal, irrespective of the ear being normal, or a conduction, or retrolabyrinthine deafness being present. If the receptor function is impaired, the difference limen is decreased, both in pure receptor lesion and in that combined with conduction deafness. The behaviour of the difference limen shows merely the presence or absence of a receptor lesion, and a combined impairment of hearing. Normal difference limen is no proof of normal hearing, only of the absence of a receptor lesion. In such cases the behaviour of bone conduction will, therefore, show whether deafness is of the conduction, or another type. This is especially true in patients, in whom the receptor lesion manifests itself in all audible frequencies, i. e. small difference limina are obtained at all points of measurement (Fig. 3).

D. G., a male patient 59 years of age had had repeated episodes of otorrhoea. Hypertension, heart disease, a right subtotal dry perforation and a cicatrized, retracted left ear drum were found. Bone conduction was better than air conduction, with a hearing loss increasing towards higher tones. The difference limina were small at most intensities and tended to decrease further at higher tones (the 7 db value at c^4 for the left ear was probably an error in measurment). This finding suggested a mixed deafness, in which the nervous lesion increased with the frequency increasing, but it extended over almost the whole range of audible frequencies. The tuning fork test yielded similar results.

2. With the curves showing only low difference limen values, the question arose whether or not a small difference limen is a pathological sign, whether it might not arise under physiological conditions, too, if the test subject's capacity discriminate loudness is will above "normal". Is it the numerical value of the difference limen, that will decide whether or not a nerve lesion is present? Is a difference limen higher than 6 db normal, and one below 5 db pathological, in each and every case? Is the 4—5 db level an accurate and constant limit between the small values considered normal and those indicating the presence of a receptor lesion?

Since intensity is changed continuously at an even rate, the accuracy of, or the delay in the signal given by the patient may modify the result of the

Békésy recruitment test. It has been pointed out that the patient's reaction time should be established in advance. In patients signalling with delay, the difference limen may be calculated for the normal latency of 1 sec, deducing as many times 2 db's from the result obtained as much the patient has been late giving the signal. The accuracy of signalling, however, is but one factor involved in the process and the fact that certain persons, especially those with musical training, display smaller limina shows that this is influenced by individual properties, too. Similar observations have been reported by *Lundborg*, *Denes* and *Naunton*, *Jerger*, *Lüscher*.

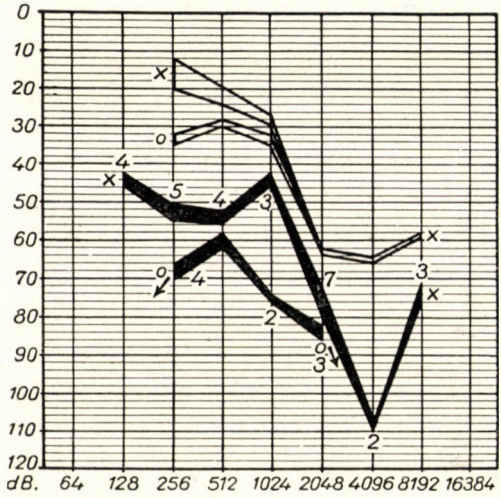


Fig. 3. Right ear: subtotal dry perforation of the ear drum. Left ear: retracted, cicatrised ear drum. Bilateral lesion of the Corti-organ (hypertension)

The values given above should, therefore, be interpreted only as practical aids in determining whether the difference limen is "normal" or "pathological". It is, however, not only the numerical db value that will decide the result. A numerically low value obtained in a given case indicates only a decrease, as related to the average normal. It is important that the "normal" for the individual subject should be also established, with due regard to individual abilities, and to relate the "decrease" to the patient's own "normal".

Thus, in this principal aspect of evaluation we stand closer to the view of *Denes* and *Naunton*, *Jerger*, who recommend to determine the relative size of the difference limen, in the same person at two points (at different intensities). The demonstration of a "decrease" in a person showing small difference limina is most readily performed by comparing the limina measured at different frequencies. In the presence of receptor lesions affecting only some of the audible frequencies the difference limen will be normal at the unaffected, and

small at the affected frequencies. In such cases the narrowing of the stripe, the decrease of the difference limen, will be obvious (Figs. 2/3, 5/2, 7).

It is more difficult to interpret cases showing a small difference limen at all the measured frequencies. If only one ear is diseased the normal values obtained for the other ear may confirm the presence of "decrease" (Fig. 4). Otherwise, it is only on the basis of earlier findings, by other tests and by an

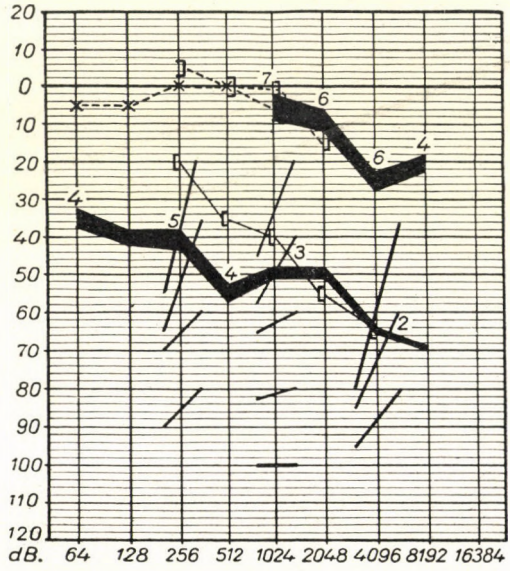


Fig. 4. Lesion to the right labyrinth due to influenza

analysis of the clinical picture that it can be confirmed that the small difference limina represent a pathological decrease (Figs. 2/2, 3).

N. L., a male patient aged 42 years, had developed right ear deafness on the 3rd day of a febrile influenza, with disturbances in equilibrium presenting on the 5th day. At the time of the examination these complaints were subsiding. On examination spontaneous nystagmus of degree I—II to the left, was found, the patient tilted to the right and deviated to the right on walking. The right ear was unresponsive to caloric stimulation, the left ear was normal in this respect. An audiometric examination revealed a normal left ear, with a slight loss of hearing at high tones and with normal difference limina (presbyacusis?). In the right ear there were a hearing loss increasing with frequency, and continuously decreasing difference limina, with the decrease being more expressed as frequency was increased. Bone conduction acuity was impaired also at frequencies with adequate masking. The "decrease" of the difference limen was confirmed by a comparison to the other ear and by the loudness balance test (Fig. 4)

The difference limen should accordingly be determined at several frequencies, and for both car, even if one ear is absolutely normal.

3. The decrease of the difference limen is usually gradual from "normal" and is continued in the frequency range of the receptor lesion, depending on the severity of the lesion and on the hearing loss associated with it (Figs. 2/2,

4,6). For this reason the transit from the "normal" difference limina to those indicative of a receptor lesion may be gradual. This is especially true if the hearing loss is continuously increasing with increasing frequency (Figs. 4, 6). With curves showing a steep fall, the change of the difference limen is also rapid (Fig. 2/3). Thus the significance of the borderline value of 5 db must be judged in every case by demonstrating an eventual "decrease" of the difference limen. This applies also to the determination of the frequency range affected by the receptor lesion.

4. The decrease of the difference limen should manifest itself at least at two neighbouring frequencies to allow the diagnosis of a receptor lesion. Similarly irrelevant is a single large (normal) difference limen among small ones. These are the results of error in measurement, as it is shown in Fig. 3. A difference limen less than 5 to 4 db occurring in a single frequency should be considered a sign of a receptor lesion only when bone and air conduction tests lend support to it.

Our investigations may be divided into 3 main groups.

Group I. The results obtained in this group were described in 1948. The tests were made in 108 patients selected at random *(Varga* and *Miskolczy-Fodor).* In the frequency range between 64 and 8192 c/s the difference limen was determined in each octave, establishing first the hearing and then the difference limen.

In the experimental first series we sought the answers to the following questions. 1. What are the potential quantitative errors in difference limen testing? 2. In what percentage do the results of this test agree with those obtained by determining the threshold and those of the tuning fork test and in what percentage was some otherwise undetectable information obtained from the difference limen?

1. To control the reliability of testing, the difference limina were repeatedly determined, using the same audiometer. Deviations occured in the "just audible" and "just-not-audible" values, and even these where within the common limits of error (5 to 10 db). The variations in the two values were parallel and the difference between the two, the difference limen, showed much less scattering. The deviation in two difference limen measurement was at most 1 or 2 db at small, and somewhat more at normal values, but it seldom reached 5 db. The error of difference limen testing was less than that of hearing threshold determination. The possibility of error is further reduced if the difference limen is established in more than one frequency.

Some patients were examined by means of different types of audiometer. In these, too, the values of "just audible" and „just-not-audible" were much more variable than the difference limina.

The difference limen was somewhat influenced by the size of the steps on the attenuator of the different audiometers used. With broader db steps,

the sudden increases in intensity are more readily noticed than the more continuous increase afforded by the scales with smaller steps.

Experience has shown that for testing the difference limen by the Békésy-method, apparatuses provided with an attenuator subdivided into 2 or 2,5 db steps, are the most suitable. Steps as broad as 5 db are not suitable and 1 db steps are too small to facilitate distinction between normal and pathologically diminished difference limina.

Finally, as early as 1948 we reported on the behaviour of the difference limen in bone conduction tests. Their results invariably confirmed those fielded by air conduction tests (Figs. 2/2, 2/3, 3, 5/1).

2. In 70 per cent of the patients tested the results of difference limen testing corroborated the clinical findings and were in agreement with the results of other tests, including the audiometric threshold, the Schwabach-test with 3 different tuning forks (C, a^1, c^3), and the air conduction test by means of 4 tuning forks (c, c^3, c^4, c^5). In 18 per cent of these cases new aspects of the pathological process were elucidated, as the frequency range affected by the lesion, the role of single components in combined deafness etc.

The results of the difference limen tests were not completely identical with those of the other hearing tests but fitted well into the clinical picture and disclosed substantial new data in a further 15 per cent of the patients.

In 5 per cent of the patients examined the results of difference limen testing disagreed with both the clinical data and the other hearing tests. This was due to errors in measurement, most often in consequence of an inadequate signalling by the patient.

Finally, in 10 per cent of the patients the difference limen test by itself was insufficient and could be used only together with all the pertaining clinical findings. This occured mainly in cases in which the pathological "decrease" could be confirmed only in the light of other data, since the receptor lesion had affected all the frequencies tested.

Summaring up the above, in about 33 per cent of the patients, the difference limen test demonstrated the recruitment, thus supplying information hardly, or not at all obtainable from other tests. In other cases the test corroborated the results obtained by earlier methods.

In *series II*, which included about 200 unselected cases, the Békésy-test was performed as a routine and the results obtained were checked by us and other investigators. The method had the advantage that it determined the first difference limen and as such, was suitable also for the simultaneous determination of the hearing threshold. Thus, in this series the hearing threshold and the difference limen were determined simultaneously, just as with Békésy's automatic audiometer.

However, the routin use of this simultaneous test for hearing threshold and difference limen enhanced the errors, which in *series I* had been given

in percentage of the results obtained. It is difficult to determine, and calculate by our method at once the mean of several measurements for two values, especially if the variations at the threshold are higher than those of difference limen. The simultaneous registration of two values varying in different measure impairs the precision of both estimations. As far as the hearing threshold is concerned, an error of a few decibels is still within the limits of error of the test, but with the difference limen testing this may be the source of serious, qualitative error.

In *series III* about 150 ears were examined *(Miskolczy-Fodor)* for difference limen, in cases where some aspects were left unclarified after a complete examination for threshold.

Determinations in this series were carried out not in each octave, but only at the frequencies, which seemed the most important on the basis of the threshold test and at a number of points allowing the demonstration of a transit from normal to recruiting. This method proved the most reliable both as to accuracy and rapidity.

In *series III* the results of difference limen testing were compared to those of Lüscher—Zwislocki's difference limen test and loudness balance test (Figs. 4, 6, 8, 11). There have been no marked deviations in the results of the Békésy-test.

The behaviour of the difference limen in different types of impaired hearing

We have analysed the behaviour of the difference limen in various diseases of the ear.

I. In *hearing loss due to impaired conduction*, such as occurs in affections of the prelabyrinthine part of the conduction system, in the diseases of the external and middle ear, (acute and chronic otitis media, tubal catarrh, adhesive processes, perforations, residues of precedent otitis media etc.) distinction could be made between three types of hearing curve and 2 types of difference limen behaviour.

1. *Low-tone loss with good bone conduction.* In such cases the difference limen was usually normal at each frequency (Fig. 2/1).

2. In another group of impaired conduction *the marked loss of hearing was more at higher tones.* In some cases there was also an impairment of bone conduction acuity for high frequencies. This suggested the contribution of perceptive deafness, so that in these cases deafness was of the combined type rather than a pure conductive disorder (Fig. 5).

1. M. E., a 15 years old girl, had had acute purulent otitis media of 5 days duration in the right ear. Hearing loss was more marked at high tones. Bone conduction was better than air conduction, but even the former diminished up to about 40 db with increasing frequency. The difference limen, as tested by bone and air conduction, was similar to normal.

2. B. B., a male patient 30 years of age, had been suffering from otorrhoea and his hearing had been impaired since childhood. He could not remember to have had any other disease and in the internal organ nothing pathological was revealed. There was a dense, purulent discharge from both ears, and two perforations through the right ear drum. One of these was a marginal perforation, with its central part adhering to the promontorium, while the other an isolated perforation of Shrapnell's membrane, through which small cholesteatomatic plates passed and one could insert a probe into the atticus. There was a small half-pea-sized central perforation of the left ear drum. Spontaneous and caloric vestibular symptoms were absent. Hearing acuity

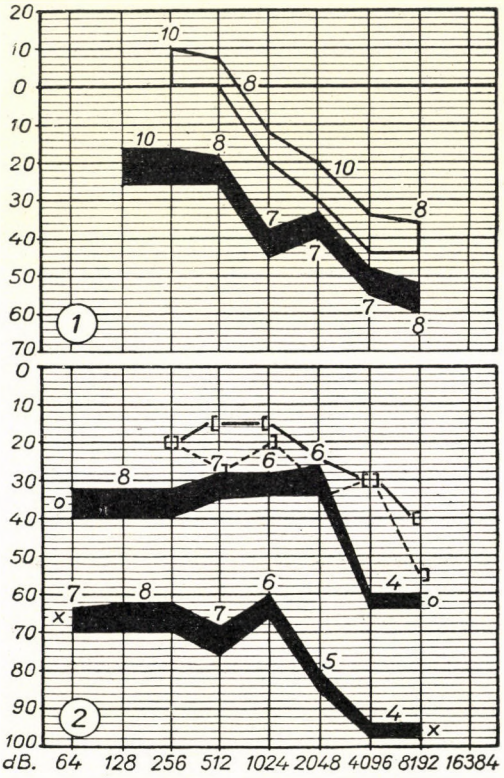


Fig. 5. 1. Acute suppurative otitis media. — 2. Bilateral chronic otitis media, with lesion to the organ of Corti

on the right side was 0,5 m, on the left side a. c. with whispered voice. Weber's test was lateralized to the right, Rinné's test was neg. and Schwabach's test were prolonged on both sides. The hearing curve showed a hearing loss increasing toward the high tones, followed by the curve of bone conduction acuity ; there was a corresponding narrowing in the difference limen and bilateral prelabyrinthine conducting deafness with bilateral receptor lesion at high tones.

The examples cited indicate that by means of the difference limen test it becomes possible to distinguish between two groups of prelabyrinthine conduction impairment associated with high-tone loss.

In one group, the marked impairment of air and bone conduction for high tones was not associated with a diminution of the difference limen. In such cases it is difficult to ascribe the high tone loss to some receptor lesion.

According to the results of the difference limen tests these are pure conduction impairments and marked hearing losses at high tones are due to pathologic changes in the impedance relations in the conduction system *(Johansen, Campbell, Miskolczy-Fodor* and *Farkashidy)*.

In the other group of our cases the high tone loss and the impairment of bone conduction were associated with a decrease in difference limen values. In view of this finding the presence of a receptor lesion had to be assumed. A further question was whether the receptor lesion was an independent entity, the result of the simultaneous presence of some other disease, or of the disease causing the impairment of conduction. A careful analysis of the clinical picture was always necessary to decide the issue.

By means of the difference limen test it is possible to recognize even very slight labyrinth lesions, which cause no significant complaints or symptoms. Here the transition is continuous toward the labyrinthine complications producing marked changes and clinical symptoms, that can be demonstrated by other methods as well.

K. S., a male patient, 29 years of age had had a discharge from the left ear ever since childhood. Six weeks before admission he had developed headache, loss of hearing and vertigo to the left. In the left auditory canal there was a foetid, purulent discharge, and a perforation on the posterior-superior margin of the ear drum, with granulation and cholesteatomatic detriment in its opening. The right ear drum was pale, free of reaction, with a dry, marginal perforation in its superior-posterior part. Hearing acuity : 1 m in the right ear for whispered voice, a. c. in the left ear for conversational voice. Rinné pos. on the right, neg. on the left side. Schwabach : slightly shortened on the right, prolonged on the left side. Positive fistula symptom. One day after admission the patient developed a serous labyrinthitis, with spontaneous nystagmus of grade II, uncertain hearing and caloric stimulability. When tested by audiometry 2 weeks after a conservative radical mastoidectomy the spontaneous vestibular symptoms had subsided and hearing returned to the earlier level. The hearing curve for the right ear showed a pure conductive hearing loss, especially for deep tones, which is in accordance with the presence of the dry perforation. In the left ear there were a loss for high tones, a diminution of the difference limen above 500 c/s, and a marked loss of bone conduction. The receptor lesion was confirmed by the loudness balance test, too (Fig. 6).

3. In *conduction deafness associated with equal hearing losses* it is also possible to distinguish between two groups, one with the difference limen normal throughout, and another in which the difference limen is decreased owing to the appearance of a receptor lesion at high tones (Fig. 7).

II. In *perceptive deafness* accompanied by a shortening of bone conduction there are two types : 1. deafness in which the difference limen is either normal or slightly decreased so that no receptor lesion can be diagnosed. 2. Perceptive deafness associated with a decrease of the difference limen.

1. In *typical perceptive deafness showing normal difference limina and no recruitment*, two localisations are possible.

a) *Intralabyrinthine impairment of conduction* due to changes in the composition of the labyrinthine fluid and or in the osseous and membraneous parts *(Lüscher* and *Zwislocki)*. Like *Lüscher* and *Ermanni* we, too, have been unable to find such a case. In diseases involving changes in the labyrinthine

fluid (Ménière's disease, otosclerosis, quinine poisoning etc.) recruitment occurred. The organ of Corti is very sensitive to any injury even simple tiring may suffice to produce recruitment and a decrease of the difference limen

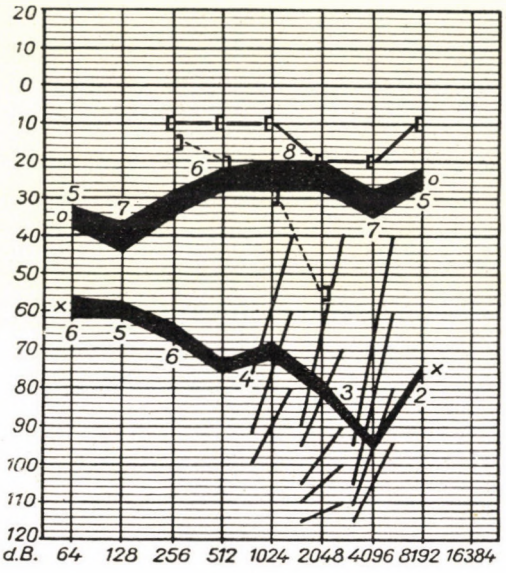


Fig. 6. Dry perforation of the right ear drum. Chronic otitis media and serous labyrinthitis of the left ear

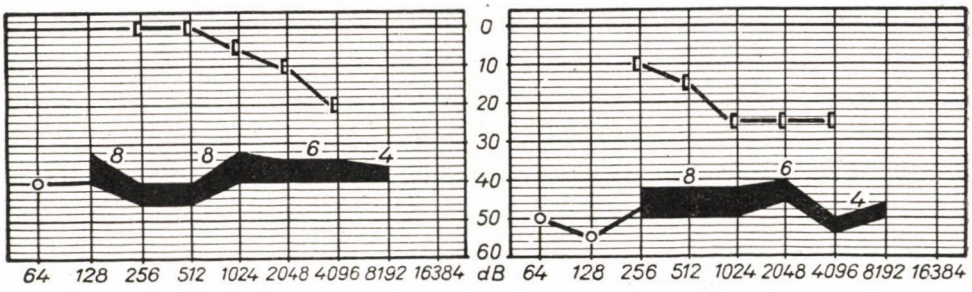


Fig. 7. Otosclerosis

(Békésy). Lesions which impair intralabyrinthine conduction, soon cause injury to the receptors and consequently reduce the difference limen.

b) The mentioned studies by *Dix*, *Hallpike* and *Hood*, *Lüscher* and *Ermanni*, *Eby* and *Williams*, *Lundborg*, have shown that with acoustic neurinomas, in certain streptomycin lesions etc. there was no recruitment. In the light of this evidence it seems possible that *retrolabyrinthine lesions* would not be associated with recruitment. The observations published do not comprise

more but a few cases verified at operation or post mortem and this accounts for the divergence of opinion in this point.

The problem is that the mechanism of recruitment is not known. It is not known whether recruitment occurs only with lesions of the organ of Corti, or also with those of the spiral ganglion, whether the peripheral and central neurones of the nerve cells of the ganglion behave in a similar manner and, above all, it is not known where the border is between the anatomical location

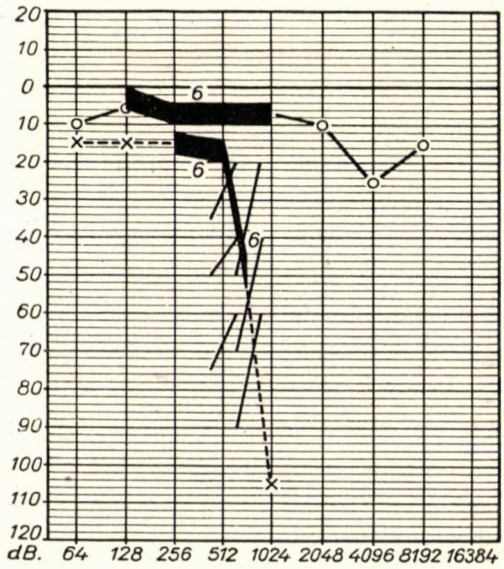


Fig. 8. Lesion to the acoustic nerve due to brain commotion

of the so-called "retrolabyrinthine" hearing loss and that of the "receptor lesion"? *(Langenbeck, Brandstetter).*

N. I. a male patient 43 years of age had suffered cerebral commotion in a car accident 2 years ago, followed by marked vertigo for one month and deafness which was still existent on admission, when tinnitus or vertigo were absent. Right ear hearing was normal. The audiogram for the left ear showed a very steep fall in the frequency range between 500 and 1000 c/s, in both air and bone conduction. The upper limit of hearing at the level of 120 db was at the 1250 c/s frequency. Neither the loudness balance test nor the difference limen test showed recruitment at the 500 and 700 c/s frequencies. At the time of examination no spontaneous vestibular symptoms were present. There were a normal reaction to rotation on both sides, a moderate reduction of caloric reaction on the left side, anosmia and ageusia. The hearing curve was closely similar to those found after the *Dandy* operations and in the experiments of *Neff*, and indicated a partial injury to the accustic nerve and to the other sensory cranial nerves (Fig. 8).

2. Perceptive impairments of hearing associated with recruitment occur if the end apparatus is injured. Diseases accompanied by Corti-organ lesion are associated by a decrease of the difference limen (for example Ménière's disease, noise injury etc.). Receptor lesions produce marked high tone loss

and in such cases the difference limen decreases gradually from the deep tones upwards (Figs. 2/2, 3, 4, 11).

In the audiograms showing a steep fall in the direction of the high tones or in local depressions in the curve, the sudden increase in hearing loss may be accompanied by a steep fall in the size of difference limen (Fig. 2/3). On the other hand with curves showing a smooth course and great hearing losses the difference limen may be small throughout, with little variations (Figs. 3, 4, 6).

The behaviour of the difference limen permits of concluding to the severity of the lesion ; the example cited above also show that the relationship between the difference limen and the hearing loss may be of two types. 1. The greater

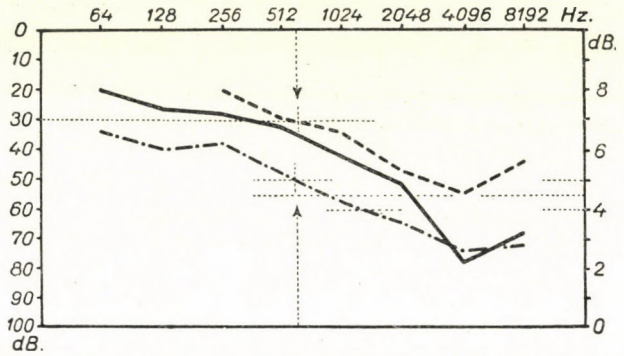


Fig. 9. Pure perceptive deafness, associated with recruitment (lesion of the organ of Corti). Average hearing losses by air (————), and by bone conduction (— — —), and average difference limen (—.—.—). The right ordinata shows the difference limen, the left the hearing loss in db. The abscissa shows the frequency

the hearing loss at a given frequency, the more the diminution of the difference limen. The more serious the lesion, the greater a part of the organ of Corti will be affected, the wider the frequency range involved, and the more marked the reduction of the difference limen (usually from deep to high tones).

In an effort to elucidate this point the air conduction hearing loss, the bone conduction hearing loss, and the difference limina were determined in 40 cases of pure receptor lesion (50 ears) and the means of these results were calculated *(Miskolczy-Fodor)*. The cases included patients with more or less marked deafness and with more or less marked changes in hearing. The air-bone conduction threshold and the difference limen being interdependent they equally influence their means. Consequently, the comparison of the means does not involve a significant error.

Fig. 9 illustrates the well-known phenomenon that in perceptive deafness the air and bone conduction thresholds move at the same level. The condition is only that the audiometer be properly calibrated, with the mean of normal air and bone conduction in the 0 db line. The more diminished are air and bone conduction, the less more decreased will be the mean difference limen,

which in our cases was less than 5 db in the frequency range of 500 to 1000 c/s. At that point the mean hearing loss by air and bone conduction was at 30 db.

To obtain further proof of the existence of the above relationship, the cases of a well-defined disease were summarized by us. These cases, noise injuries occured in the same weaving mill, in workers working under identical noisy conditions. The examination of 100 workers was carried out by *Varga, Kárpát, Kőmives, Rosinger*. The cases selected had normal ear drums, they had had no precedent ear disease and they had no disease detectable by a simple medical examination. Thus, the most important factor responsible for the change in hearing was the number of years spent at work. Individuals who at intervals had been working elsewhere were not included in the material. The over-all loudness level of noise in the mill was estimated to 106 phons *(Biró, Molnár)*.

The cases were divided into two groups. Group I included 54 subjects working in the mill for 1 to 15 years, while group II 46 workers, active since 16 to 30 years.

In Table I are shown the means of the examinations for the two age groups. The severity of the receptor lesion increased in proportion with the

Table I

Average air and bone conduction hearing loss and average difference limen in the workers of a weaver mill. Two groups, according to years spent at work

Years at work	Number of cases	Test	Average in db							
			64	128	256	512	1024	2048	4096	8192
1 to 15	56	air conduction	9	10	12	13	12	14	36	19
		bone conduction	—	—	13	19	19	24	32	19
		difference limen	7,9	7,6	7,3	7,2	6,4	6,2	3,6	4,7
16 to 30	44	air conduction	12	15	18	19	18	24	49	30
		bone conduction	—	—	12	19	18	24	40	27
		difference limen	6,6	7,0	7,2	6,5	6,5	6,4	3,1	4,2

length of time spent at work ; both in air and in bone conduction the hearing loss increased at each frequency, more markedly at the high tones. With the increase in hearing loss there was a proportional decrease in difference limen. The latter was less than 4,5 db in that frequency range, in which the air and bone conduction hearing loss was less than 30 db (dotted line) and agreed completely with the results shown in Fig. 9.

The data presented above show once again that any figure assumed to represent a borderline separating the normal values from those indicative of

a receptor lesion is just approximate, transition from normal to pathological being continuous and in the presence of a receptor lesion a difference limen less than normal is in fact characteristic of a lesion. In practice, however, the estimated results show some deviation, so that notable differences are required satisfactorily to prove the actual presence of a decrease. Sufficient is a decrease to below 5 db of the difference limen at a hearing loss in excess of 30 db.

In practice this means that with a hearing loss of more than 30 db a difference limen of less than 5 db represents a nerve lesion. The difference

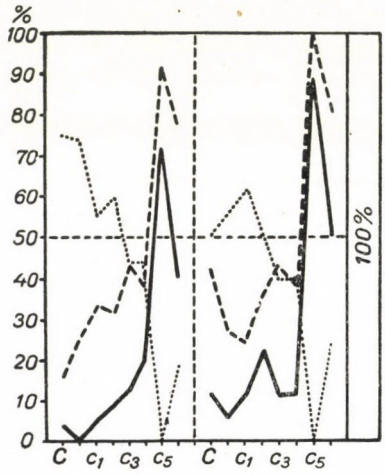


Fig. 10. Percentage incidence of small difference limina in noise injury, as found in workers of a weaver mill, divided into two age groups, according to years (1—15 and 16—30) spent at work. The abscissa shows the frequency, the ordinata the percentage incidence. Dotted horizontal line indicates 50 per cent of cases. Heavy line : the total incidence of 2, 3 and 4 db difference limina. - - - - - : the former + the cases with 5 db difference limina. . . . . : number of difference limina of 7 db or more (Cases of *Varga* and *al.)*

limen may decrease also when the hearing loss amounts to less than 30 db, but in this case a decrease of the difference limen of less then 5 db is difficult to evaluate in view of the normal variability of the results. According to these, a difference limen of less than 5 db is a reliable sign of receptor lesions occurring with air conduction and bone conduction hearing losses in excess of 30 db. In a given case, the hearing loss may vary from 10 to 35 db because of the variability of the results of the threshold-test ; this is in agreement with the view of *Lüscher* who by his own test could demonstrate the presence of a nerve lesion if the hearing loss was more than 30 db. As the number of years spent at work increases, at more and more frequencies is the difference limen decreased and the incidence of small difference limina at all frequencies also increases (Fig. 10).

III. The greatest significance of the difference limen test is in the diagnosis of *mixed deafness.*

A normal bone conduction acuity, or a bone conduction considerably better than air conduction decisively points at a conduction disturbance, while a decrease in the value of the difference limen is indicative of a receptor lesion. In the presence of a receptor lesion the difference limen is always decreased, irrespective of the deafness being perceptive or mixed. Thus, a comparison of bone and air conduction thresholds with the difference limen values is an important new method for demonstrating and analysing mixed deafness.

In mixed deafness the behaviour of the difference limen is the same as in pure receptor lesions: there are audiograms with gradually declining dif-

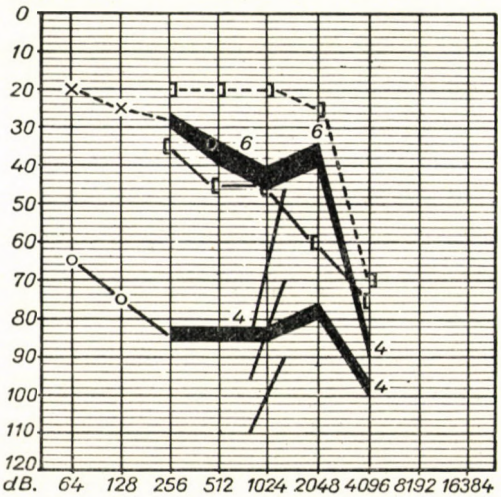


Fig. 11. Ménière's disease. Both ear drums are cicatrised and retracted

ference limina and also steeply falling audiograms with sudden drop in the limen (Figs. 2/3, 3, 5/2, 6, 7, 11).

M. F., a male patient, had some 7 months ago suddenly collapsed and had a sensation as if the world would turn around him. These symptoms disappeared within a few days, but since then he had episodes of vertigo. In 1939 he had had purulent otitis media, which left behind an impaired hearing, which deteriorated recently. At admission both ear drums were cicatrised, thickened and moderately retracted. Hearing on the left side was 4 m, on the right side 3 m with conversational voice. Rinné's test was negative on both sides and Schwabach's test on both sides moderately shortened. Spontaneous vestibular symptoms were absent, vestibular excitability was normal. The difference limen for the left ear decreased when air conduction acuity fell below 50 db, and bone conduction acuity below 30 db. According to these findings, the patient had a lesion of the organ of Corti (Ménière's syndrome) affecting all audible frequencies in the right and the high tones in the left ear. There was also a bilateral impairment of conduction acuity (Fig. 11).

Miskolczy-Fodor studied the behaviour of air and bone conduction, and of the difference limen by analysing the mean values obtained in 22 cases of mixed deafness (30 ears) (Fig. 12). The means were at first compared to those obtained in pure receptor lesions (Fig. 9). According to the two figures,

the bone conduction and the difference limen curves were similar in shape and it was in the frequency range between 500 and 1000 c/s that difference limina of less than 5 db began to occur. It was only in the shape of the air conduction curve that the means of the two series differed from each other. This means that in the two series the receptor lesions were of a similar degree (in pure receptor lesion alone, and in mixed deafness in combination with conduction hearing loss). Accordingly in both series the distribution of receptor lesions of different intensity was equal, and was in agreement with the probability of natural incidence. The two series were thus suitable for comparison and

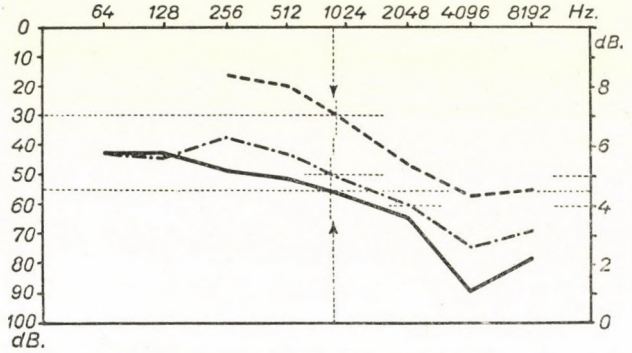


Fig. 12. Mixed deafness. Averages of conductions losses by air (———) and bone conduction (— — — —) and average difference limen (—.—.—.—). Right ordinata: difference limen. Left ordinata: hearing loss. Abscissa: frequency

in mixed deafness they could be used for determining the behaviour of the difference limen.

In the mean curves for mixed deafness the difference limen was less then 5 db where the mean bone conduction loss exceeded 30 db, and air conduction loss 55 db.

Thus, in mixed deafness the decrease of the difference limen begins at a greater air conduction hearing loss than in patients with pure receptor lesion. Normal difference limina were obtained at hearing-losses in excess of 10 to 30 db, at those frequencies where there was no nerve lesion and where the hearing loss was due to an impairment of conduction. The maximum hearing loss due to impaired conduction, however, cannot exceed 50 to 60 db ; a greater hearing loss indicates the additon of a perceptive component. Therefore, at a mixed hearing loss of more than 50 to 60 db the difference limen must be decreased.

Just as in cases of pure receptor-lesion, the difference limen may be decreased also with smaller hearing losses, but well-defined differences (values lower than 5 db) occur at the afore-mentioned hearing loss levels.

Miskolczy—Fodor and *Hajts* have studied patients with otosclerosis in an effort to obtain further support to the relationships demonstrated in mixed deafness. The disease begins as an impairment of conduction and later in its course the initially protracted bone conduction (as determined by tuning fork test) diminishes. The cause of this was for long sought in a change in the inner ear, which has been believed to be only a sequel to the primary impairment of conduction.

The nature and the role of the perceptive component in otosclerosis remain to be elucidated. According to *Fowler*, the perceptive component would be due to a natural loss of perception in the aging patient. *MacKenzie* has put forward a similar explanation, that it is the age, rather than the duration of otosclerosis, that is the measure of the hearing loss. On the other hand, some authors distinguish between forms with different rates of progression *(Kobrak)*, while others *(Holmgren, M. Meyer, Kobrak, Mygind, Woods, Miskolczy-Fodor)* assume the existence of a partially reversible lesion of the inner ear.

Like *MacKenzie*, we, too, have divided our patients according to age groups of ten years each and compared the air conduction hearing loss average to the average difference limen (Table II).

Table II

Average air conduction hearing loss and average difference limen in otosclerosis

Age years	Number of cases	Test on	Average in db							
			64	128	256	512	1024	2048	4096	8192
20 to 30	32	hearing loss	46	44	41	41	44	40	51	54
		difference limen	6,2	6,4	6,5	6,8	5,1	4,6	4,0	3,6
30 to 40	40	hearing loss	47	46	45	46	47	48	68	69
		difference limen	6,0	6,4	6,1	6,2	5,8	5,2	3,8	3,3
40 to 50	42	hearing loss	49	48	50	50	53	50	77	81
		difference limen	5,7	5,3	5,4	5,6	4,7	4,1	3,8	2,7
50 to 60	26	hearing loss	52	58	56	64	72	63	92	96
		difference limen	5,0	5,0	5,5	5,0	4,1	3,5	2,4	2,0
60 to 70	16	hearing loss	55	58	65	68	68	69	89	100
		difference limen	4,4	4,1	4,7	4,3	2,9	2,6	2,3	2,0

We carried out serial examinations of the difference limen and summarized the results obtained in 100 cases, in which the signal given by the test sub-

ject was reliable. The difference limen was tested at 8 frequencies and the age distribution was as follows : 20 to 30 years, 24 audiograms ; 30 to 40 years, 22 ; 40 to 50, 24 ; 50 to 60, 18 : 60 to 70, 10 ; and 70 to 80 years, 2 audiograms.

The percentage incidence in otosclerosis of the different difference limina at single frequencies and in the single age groups has been calculated. Fig. 13 clearly shows that in the age group of 20 to 30 years the incidence of small

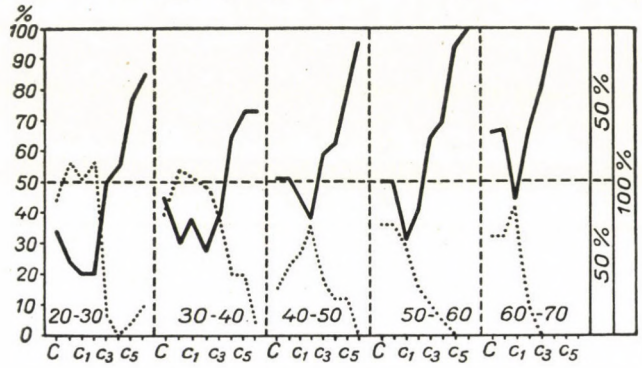


Fig. 13. Percentage total incidence of small (2 and 4 db) difference limina characteristic of receptor lesion, according to frequency and age, in otosclerosis. Abscissa : frequency. Ordinata : percentage incidence. — — — — : 50 per cent of cases. ———— : total incidence of 2 and 4 db difference limina. . . . . : difference limina of 8 or higher db value

(2 to 4 db) values at high **frequ**encies, i. e. those indicating the presence of a receptor lesion, was already increased (at c^5 75 per cent ; at c^6 85 per cent). Broad difference limina (8 or more db) occured only at deep tones in that age group, and with increasing frequency their incidence was greatly reduced.

In the subsequent age groups the incidence of 4 to 2 db difference limina increased, especially at high tones, but there was an increasing tendency at deep tones as well. Over 50 years of age at c^5 and over 60 between c^4 and c^6 each difference limen was reduced to less than 5 db. In contrast with the former, the incidence of a normal difference limen decreased with the advance of age.

Another method of presenting the results consists in listing the arithmetic mean of all difference limina according to frequency (Fig. 14). This of course does not indicate the incidence of small difference limina in single cases, but is suitable for the demonstration of a decreasing tendency in the size of the difference limen. This occurred partly in the direction of high tones, and partly, with advancing age, at all frequencies. A marked decrease towards high tones was already obvious in the age group from 20 to 30 years.

Our investigations into the behaviour of the difference limen brought the following results.

1. In pure receptor lesions and in mixed deafness a relationship was demonstrated between the decrease of the difference limen and the increase of

hearing loss. In mixed deafness the involvement of conduction loss must, naturally, be subtracted from the value obtained.

The decrease of the difference limen is related to the total hearing loss in the presence of a pure receptor lesion, and to the perceptive component in mixed deafness. According to present knowledge, however, the magnitude

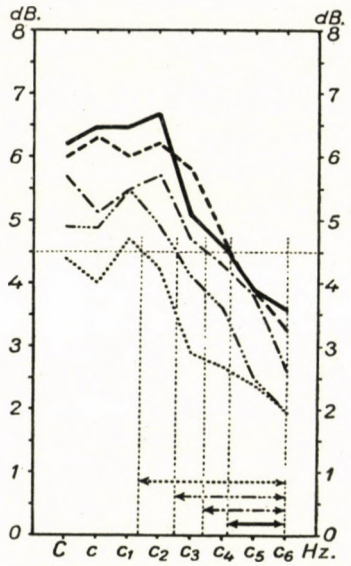


Fig. 14. Average difference limen per frequency, in otosclerosis, at different ages. Abscissa: frequency. Ordinata: average difference limen in db. ———: 20 to 30 years of age; — — — —: 30 to 40, —.—.—.—: 40 to 50, —..—..—..—: 50 to 60, and .....: 60 to 70 years of age

of the perceptive component cannot be assessed with any reasonable accuracy on the basis of this decrease, because, the receptor lesion values being distributed over a narrow range (2 to 5 db), the error of the test is comparatively great.

2. In mixed deafness normal difference limina are obtained at air conductive hearing losses as high as 30 db or more, while at losses of 50 to 60 db the difference limen is reduced to levels indicative of a receptor lesion.

3. Recruitment and reduction in the difference limen occurring in receptor lesion are closely related to bone conduction acuity. If in the audiogram the normal threshold for bone conduction coincides with the 0 db line for air conduction, the decrease of the difference limen will be clearly observable when the bone conduction loss is more than 30 db, irrespective of the case being one of pure receptor lesion, or one of mixed deafness. This fits well into the empirical principle of the indications to fenestration surgery, viz. when the bone conduction loss is more than 30 db, one should take into account the presence of a nerve lesion. If no reduction in the difference limen occurs when

the bone conduction loss exceeds 30 db, a conductive or a recruitmentless perceptive deafness must be reckoned with.

4. Pure receptor lesion is probably present when the reduction of the difference limen to below 5 db takes place at small hearing losses, at about 30 db. If it occurs at higher hearing losses, the receptor lesion has combined with some other disturbance.

In such a case a loss of 50 to 60 db or more associated with a normal difference limen should be interpreted as indicating a measuring-error, or the presence of some nonrecruiting perceptive deafness.

Our investigations into otosclerosis have lead to the following conclusions.

1. It is only in early otosclerosis that the audiogram shows a rising tendency and in such cases there is no decrease in the difference limen at high tones, either. Equal hearing losses indicate a mild nerve lesion (Fig. 7), and any fall of the curve below the horizontal line in the presence of high tone loss is to be ascribed to the involvement of the perceptive component.

2. According to the frequency point of the fall below 5 db of the mean value shown in Fig. 14, the average for otosclerosis tends to indicate that beginning from the age of maturation the receptor lesion extends toward the deep tones in the organ of Corti by about an octave in each decade. In a given case the deviation from this average is of a prognostic significance (stationary and rapidly progressing cases).

3. The difference limen test has made it possible to unmask the presence of a nerve lesion in very young patients, in whom no presbyacusis could be assumed to be present. In view of this, a detailed study of each case with the difference limen test will be of aid in establishing the extent of the receptor lesion.

Our results do not discredit the view that senile perceptive losses can combine with a loss already present. The early development and the rapid progression of the receptor lesion, however, shows that the otosclerotic loss of bone conduction is due to an impairment of perception, and, being part of the disease process, will tend to progress with the duration of the disease and aging. Deducing the average loss due to presbyacusis, an increase in high-tone-loss is still demonstrable as the patient grows older.

4. As it has been shown, the involvement of perception may occur already in the early stage of otosclerosis. The inefficiency of earlier hearing tests accounts for the fact that it was only in the later, so-called secondary stage that the presence of perceptive lesion was suspected, since in the early stage the slowly progressing perceptive involvement had remained masked by the more conspicuous clinical symptoms of stapesankylosis. The early development of perceptive deafness supports our view that this is not a sequel to an impairment of conduction, but an independent lesion developing simultaneously with the latter.

The recruitment, as determined by the difference limen test, offers a direct proof of a receptor lesion. Air conduction and bone conduction hearing loss and their comparison to the presence or absence of a reduction in the difference limen will supply further important data.

The actually well distinguishable deafnesses are the following.

1. Pure prelabyrinthine conduction loss. In this condition there are usually air conductive hearing losses, a normal bone conduction acuity, and normal difference limina at each frequency. In such a case the behaviour of bone conduction is the decisive point in diagnosis, which is further supported by the normal difference limen.

2. In pure Corti-organ lesion hearing curves of air and bone conduction run a parallel course and the difference limen is reduced in proportion with the hearing loss. The reduction is reliably determinable at the frequencies at which air and bone conduction hearing losses amount to more than 30 db. In such a case it is the reduction in the difference limen that decides the diagnosis.

3. In mixed deafness (prelabyrinthine conductive deafness associated with Corti-organ lesion) bone conduction is better than air conduction. At frequencies showing bone conduction losses of more than 30 db, and especially when air conduction acuity is decreased by more than 50 or 60 db, the difference limen is also reduced. This reveals the presence and the frequency range of the receptor lesion (and to some extent also the degree of the receptor lesion).

4. In perceptive deafness without recruitment the air conduction curve coincides with that of bone conduction, but the difference limen remains normal. In this case again the normal difference limen decides the diagnosis.

The following types of hearing loss are difficult to diagnose by the Békésy difference limen test.

1. In the *impaired function of both labyrinthine windows* bone conduction is better than air conduction. The air conduction hearing loss may exceed 50 to 60 db and there may be bone bone conduction hearing loss, too, but no reduction in the difference limen. The conductive high-tone-loss in *Fig.* 5/1. may serve as an example.

2. The Békésy-test is unreliable in detecting *psychogenic deafness (Lüscher* and *Zwislocki*, *Lüscher* and *Ermanni)*. With the continuous turning of the attenuator, the possibility of a psychologic error is greater, if the patient is late in giving the signal, as it often occurs with neurotic subjects. For this reason, the Békésy-test is not suited to decide whether a difference limen wider than normal is due to an impairment of loudness discrimination or simply to a delay in the patient's response. The delay in the response does not influence the results obtained by the Lüscher—Zwislocki technique.

In conclusion we shall compare the method used by us with other methods for the detection of recruitment.

Technically, the Békésy-audiometer, which is automatically controlled, is more precise. Though we have had no occasion to work with such an apparatus, it still seems to have the disadvantage that during the test the patient's response cannot be satisfactorily controlled, and the patient is unable to correct an eventual erroneous signal by repeated testing at the same frequency, unless he is influenced by the otologist. The test cannot be adjusted to the tolerance of the patient, since it is difficult to stop and rest during a test.

As regards the advantages of the Békésy difference limen test, it has to be pointed out that it is a threshold measurement, thus the error due to fatigue becomes negligible. Although the simultaneous determination of the threshold and the difference limen has been said to increase the error, the patient trained in threshold measurements needs no special instructions and special training. Finally, it is the just audible tone which the patient will be able most easily to signal.

Undoubtedly, the method has the disadvantage that it depends on individual, uncontrollable factors, such as the reaction time, so that the value of the difference limen may display great individual variations. Finally, there will always be individuals whose response is so unreliable that it will not be possible to evaluate the results.

SUMMARY

The difference limen has been determined in about 400 cases, according to the Békésy principle, by means of a standard audiometer. The technique employed has been described. It has been found, in agreement with the data in the literature that both in normal ear and in the presence of conduction and retrolabyrinthine deafness, the difference limen is broad (6 to 15 db), while in receptor lesion it is reduced to below 5 db. However, for diagnosing a receptor lesion it does not suffice to show that the difference limen is narrow ; the decisive point to be demonstrated is that a decrease has occured in its value.

The most suitable apparatus for use in the test is an audiometer calibrated to 2—2,5 db steps. In about 33 per cent of the cases the difference limen test supplied evidence that could not have been obtained, or only with great difficulty from other hearing measurements. The error of the measurement can be reduced by performing the threshold determination first and the difference limen test afterwards, as an independent test.

Conductive deafness with marked low tone loss is usually associated with normal difference limina, while with high tone loss and equal hearing losses the ear may be recruiting. There are, however, cases in which the difference limina are normal ; in these the high tone loss is due to a change in impedance or to an impairment of round window function.

In some cases of perceptive deafness the difference limen is normal, while in others it is reduced (recruitment, receptor lesion). In the presence of a receptor lesion there is a relationship between the mean decrease of the difference limen and the hearing loss : the greater the hearing loss, the narrower the difference limen. When hearing losses by air and bone conduction exceed 30 db, the difference limen is reduced to below 5 db.

In mixed deafness the difference limen is reduced to below 5 db at the frequencies at which there is a bone conduction loss in excess of 30 db and an air conduction loss of more than 50 to 60 db. The difference limen test shows only whether or not a receptor lesion is present, but fails to reveal whether the detected receptor lesion is a pure one, or a component of mixed deafness. In receptor lesions the size of the difference limen is in a quantitative relation to bone conduction acuity. The comparing of the difference limen with air and bone conduction acuity has been of great assistance in precise diagnosis. A detailed report has been given of the behaviour of the difference limen and the conclusions drawn from it have been summarized.

REFERENCES

Békésy, Gy.: Acta oto-laryng. (Stockh.) **35,** 411, 1947. and Laryngoscope **57,** 765 : 1947.
Brandstetter, L.: Archiv f. Ohrenh. **162,** 163, 1952.
de Bruīn-Altes, J. G. and *Huizing, H. C.:* Acta oto-laryng. (Stockh.) **37,** 385, 1949.
Dandy, W. E.: Laryngoscope **47,** 594, 1937.
Denes, P. and *Naunton, R. F.:* J. Laryng. & Otol. **63,** 251, 1949.
Dix, M. R., Hallpike, C. S., Hood, J. D.: J. Laryng. & Otol. **62,** 671, 1948.
Eby, L. G. and *Williams, H. L.:* Laryngoscope **61,** 400, 1951.
Fowler, E. P. sen.: Laryngoscope **47,** 269, 1937.; **48,** 263, 1938. and **60,** 680, 1950.
Fowler E. P. jun.: Acta oto-laryng. (Stockh.) **28,** 263, 1940.
Gersuni, G. V.: Vestn. Otol. **5,** 3, 1939. Ref. Zentralblatt f. Hals. **34,** 218, 1941.
Gersuni, G. V., Andrejev, A. M., Arapova, A. A.: Vestn. Otol. **2,** 5, 1939. Ref. Zentralblatt f. Hals. **33,** 370, 1940.
Harris, J. D.: Psychol. Bull. **50,** 190, 1953.
Halm, T.: J. of Laryng. **63,** 464, 1949.
Hirsh, I. J.: The Measurement of Hearing. McGraw-Hill. New York. 1952.
Hirsh, I. J., Palva, T., Goodman, A.: Archives of Otol. **60,** 525, 1954.
Holmgren, G.: Acta oto-laryng. (Stockh.) **27,** 338, 1939. — Practica oto-rhino-laryng. **8,** 441, 1946. and **10,** 230, 1948.
Holmgren, L.: Acta oto-laryng. (Stock.) Suppl. **34,** 1939.
Huizing, H. C.: Acta oto-laryng. (Stockh.) Suppl. **78,** 169, 1949. and Acta oto-laryng. (Stockh.) **40,** 297, 1950.
Jerger, J. F.: Laryngoscope **62,** 1316, 1952. and Archives of Otol. **57,** 490, 1953.
Kobrak, F.: Practica oto-rhino-laryng. **10,** 423, 1948.
Langenbeck, B.: Ztschr. f. Laryng. **29,** 103, 1950. and Archiv f. Ohrenh. **162,** 458, 1950.
Lansberg, M. P.: Archives of Otol. **59,** 712, 1954.
Lidén, G. and *Nilsson, S.:* Acta oto-laryng. (Stockh.) **38,** 54, 1950.
Lundborg, T.: Acta oto-laryng. (Stockh.) Suppl. **99,** 1952.
Lüscher, E.: J. Laryng. & Otol. **65,** 486, 1951. and Archiv f. Ohrenh. **162,** 98, 1952.
Lüscher, E. and *Ermanni, A.:* Archiv f. Ohrenh. **157,** 158, 1950.
Lüscher, E. and *Zwislocki, J.:* Archiv f. Ohrenh. **155,** 323, 1948., — Acta oto-laryng. (Stockh.) Suppl. **74,** 158, 1949. — Mtschr. Ohrenh. **83,** 184, 1949.
MacKenzie, W.: J. Laryng. & Otol. **62,** 267, 1948.
Metz, O.: Acta oto-laryng. (Stockh.) Suppl. **63,** 1946.
Meyer, M.: Acta oto-laryng. (Stockh.) **27,** 1, 1939.
Miskolczy-Fodor, F.: Mtschr. Ohrenh. **82,** 27, 1948. and Acta oto-laryng. (Stockh.) **43,** 573, 1953.
Miskolczy-Fodor, F. and *Farkashidy, J.:* Acta Medica Hungarica **2,** 397, 1951.
Miskolczy-Fodor, F. and *Hajts, Gy.:* Magyar Sebészet (Hungarian Chirurgical Review) **3,** 72, 1950.
Mygind, S. H.: Acta oto-laryng. (Stockh.) Suppl. **78,** 1948.
Neff, W. D.: Ref. Excerpta Medica XI. **1,** 530, 1948.
Neuberger, F.: Metschr. Ohrenh. **84,** 169, 1950.
Riesz, R. R.: Phys. Rev. **31,** 867, 1928.
Rösler, G. and *Lundborg, T.:* Archiv f. Ohrenh. **166,** 179, 1954.
Steinberg, J. C. and *Gardner, M. B.:* J. Acoust. Soc. Am. **9,** 11, 1937.
Stevens, S. S. and *Davis, H.:* Hearing. J. Wiley & Sons. New York 1954.
Varga, Gy.: Magyar Sebészet (Hungarian Chirurgical Review) **6,** 219, 1953.
Varga, Gy. and *Miskolczy-Fodor, F.:* Orvosi Hetilap (Hungarian Medical Journal) **89,** 353, 1948.
Wever, E. G.: Theory of Hearing. J. Wiley & Sons. New York. 1949.
Woods, R. R.: J. Laryng. & Otol. **62,** 22, 1948.

ИССЛЕДОВАНИЕ НА ТИПОВОМ АУДИОМЕТРЕ ПОРОГА РАЗЛИЧИМОСТИ, ЕГО ДИАГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ И ПОВЕДЕНИЕ ПРИ ОТОСКЛЕРОЗЕ И ШУМОВОМ ПОРАЖЕНИИ

Ф. МИШКОЛЬЦИ-ФОДОР и Д. ХАЙЧ

Резюме

Авторами был исследоваи порог различимости по принципу Бекеши с помощью типового аудиометра приблизительно в 400 случаях. Описывается методика исследования. В соответствии с литературными данными, при нормальных условиях, а также в случаях нарушения слуха на фоне ретролабиринтных заболеваний и поражений звукопроводящего аппарата, порог различимости показывал высокие величины (в пределах от 6 до 15 дб). При поражении же рецепторов полученные величины не превышали 5 дб. Вместе с тем, при поражении рецепторов необходимо определить не только номерную низкую величину порога различимости, но также и «динамику понижения» его величины. Приводится оценка этих исследований.

Для такого исследования самым пригодным является аудиометр, затухающий в ступенчатом порядке с интенсивностью 2 - 2,5 дб. В 33% взятых без разбора случаев тугоухости исследование порога различимости разрешало добиться данных, вовсе не, или лишь трудно доступных с помощью иных способов исследования. Наименьшая погрешность при этом отмечалась в случаях, когда определение порога различимости производилось как самостоятельное исследование после определения обычного порога.

При расстройстве слуха на фоне нарушения проводимости, сопровождающегося резким понижением слуха по отношению к низким звукам, отмечается нормальный порог различимости. Наряду с резким понижением слуха по отношению к высоким звукам и равномерной потерей слуха, наблюдаются и регрессивные случаи (смешанные формы понижения слуха), а также случаи, не сопровождающиеся понижением порога различимости, когда причиной резкого понижения слуха по отношению к высоким звукам является изменение импеданса или же расстройство функции круглого окна.

При расстройстве перцепции слуха иногда отмечается и нормальный порог различимости, но чаще всего он понижен (регрессия), (поражение рецепторов). При поражении рецепторов наблюдается взаимоотношение между понижением порога различимости и потерей слуха : чем более выражена тугоухость, тем ниже порог различимости. При понижении воздушной и костной проводимости свыше 30 дб, порог различимости ниже 5 дб.

В случае смешанной формы тугоухости при частоте, соответствующей понижению костной проводимости свыше 30 дб и понижению воздушной проводимости свыше 50 – 60 дб, порог различимости ниже 5 дб.

Однако понижение порога различимости указывает лишь на то, поражены ли рецепторы или нет, но не информирует о том, имеем ли мы дело с чистым поражением рецепторов, или же лишь со смешанной формой тугоухости. При поражении рецепторов величина порога различимости тесно связана с костной проводимостью. Сравнение величин порога различимости, а также воздушной и костной проводимости способствовало утончению диагностики.

Авторы подробно описывают поведение порога различимости при шумовом поражении и отосклерозе и трактуют оценку полученных данных.

PHENYLBUTAZONE (BUTAZOLIDINE) IN THE TREATMENT OF THROMBOPHLEBITIS

By

R. KÓS, J. VOTIN and F. DÁNIEL

2nd DEPARTMENT OF SURGERY, UNIVERSITY MEDICAL SCHOOL, BUDAPEST

(Received May 20, 1955)

Although it is generally accepted that phenylbutazone cannot be considered to be a specific agent, it has proved of a high therapeutic efficacy by virtue of its complex, peripheral and central, mode of action. We have been using phenylbutazone preparations at our department since about 3 years. Last year, 130 patients were treated with the drug under careful clinical and laboratory control. On the basis of personal experience [1] we agree with those, who, in contrast with the authors of the English-speaking world, reported that in European, and mainly Central-European patients the phenylbutazone preparations produced excellent results, accompanied by mild side effects only *(de Sêze)* [2], *B. Antoine* [3], *R. Amstein* [4], *F. Coste* [5], *H. K. v. Rechenberg* [6]. This has stimulated us to make use of the excellent therapeutic effect of phenyilbutazone preparations in novel fields of indication. The trials were made on patients with thrombophlebitis and, on the basis of the results obtained in 30 cases since June 30, 1954, it can be stated that the phenylbutazone preparations have proved of great value in the treatment of that condition.

The effect of phenylbutazone (butazolidine) preparations (Rheopyrin, or its equivalent: Irgapyrine) is characterized by the typical pharmacological actions of pyrazolone compounds, of which the analgesic, antipyretic, antiphlogistic and vasodilating ones can be utilised at advantage. Phenylbutazone remains long in the blood stream and enhances the action of pyramidon contained in the preparations and retards elimination. According to *Krawkow — Pissemski* [7], an antihistaminic action plays an important role in the antiphlogistic and vasodilating effect, while *H. W. Harwerth* [8] observed that phenylbutazone has a direct inhibitory action on cell metabolism. The existence of such an action has been proved in fibroblast cultures.

The selection of thrombophlebitic patients was based on the principles laid down for other indications for the use of the drug. The patients treated with phenylbutazone longer than 6 days were under routine and special laboratory and clinical control. Any other drug was withdrawn and it was only in two cases, in which phlebitis was associated with pyogenic infection, that phenylbutazone was given in combination with antibiotics. Administration was through

the intramuscular route so as rapidly to attain an effective blood level. The patients were confined to bed throughout the treatment.

Prior to the onset of treatment each patient was examined by the *Lowenberg* test [9], in addition to routine methods (inspection, palpation, *Homan's* sign, laboratory tests), in an effort to ensure an early diagnosis. The *Lowenberg* test was repeated later, for controlling the progress of recovery. Recently, it has been pointed out by several authors that stormy clinical symptoms may be absent early in the course of an active phlebitis. (*Ochsner* [10], *De Bakey* [11]). *Belt* [12] found that in 90 per cent of the patients with fatal pulmonary embolism there was no sign of a precedent vascular change. In early necropsies, *Towbin* [13] demonstrated that the incidence of fatal pulmonary embolism is much higher than generally believed, but the condition is often mistaken for a terminal bronchopneumonia since the symptoms are not always textbook-like. The *Lowenberg* test was often of aid in establishing the diagnosis in suspected cases of thrombophlebitis, even before grave symptoms had developed. The technique of the *Lowenberg* test was the following. The cuff of a sphygmomanometer was placed on the limb to be tested, usually on the thigh, and pressure was increased to 180 mm Hg within 10 to 15 seconds. This causes no complaints in the normal subject, but in the presence of thrombophlebitis it is well below that level that the patient feels pain. In each of the 30 patients the test was positive prior to the onset of therapy. Apart from the improvement, or disappearance, of other symptoms, a negative test was considered to be the measure of recovery. The patients included in this series had an inflammation localised exclusively to the superficial veins. In 29 patients the phlebitic process was restricted to the inferior extremity and it was only in 1 patient, one with polycytaemia, that the antecubital vein was involved. The treated cases and the results of treatment may be grouped as follows.

	Number of cases	Recovered	Treatment ineffective
Thrombophlebitis of varicose aetiology	8	8	—
Associated with Bürger's disease	2	2	—
Associated with acute pyogenic infection	2	2	—
Associated with leg ulcer	2	2	—
Associated with polycytaemia	1	—	1
Thrombophlebitis migrans	6	5	1 (recurrence)
Post operative thrombophlebitis	8	8	—
Post-traumatic thrombophlebitis	1	1	—

It has been found that from among the symptoms the pain, that had been intensive and often unresponsive to morphiates, was considerably alleviated within 8 to 12 hours following the first injection of butazolidine and the patients' state greatly improved. Fever, when it had been present, disappeared within 24 hours. The local symptoms of phlebitis, such as redness of skin, oedema, tenderness, either spontaneous induced or by pressure or cough, subsided in about 24 to 48 hours and in most cases it disappeared altogether in 72 to 96 hours. The increase in vasomotor tone and the congestion in superficial veins were similarly relieved. It is believed that in these effects the vasodilating action of phenylbutazone, observed in experiments, was also involved.

On the first two days of treatment 5 ml of Rheopyrin was given daily. Later an injection of 5 ml was given every other day. Of the 30 patients, 21 were given 3 ampoules. To achieve complete recovery, in four patients 4 ampoules were needed, while in 3 cases 2 ampoules sufficed. In 21 cases recovery was complete within 6 days. One patient was treated by mouth. The patients, with a bandage on the affected limb, were soon out of bed. In one patient the disease recurred five days after treatment had been discontinued and in another case, that of polycytaemia associated with thrombophlebitis, treatment was ineffective.

Four characteristic cases are presented to illustrate the course of treatment and of recovery.

Mrs. J. I., a female patient, aged 59 years, had extensive recurrent varicosities in both legs and thighs, in the area supplied by the great saphenous vein. About 3 years before admission, the saphenous vein had been ligated on both sides and the dilated veins had been resected. The present complaints began 3 days before admission. In her left leg, along the course of the great saphenous vein, an inflamed bundle, similar to a little finger in thickness, was present, running to the popliteal fossa. She was subfebrile. Before admission, treatment had consisted of 300 000 U of penicillin daily, analgesics and local wet compresses. On admission she had severe pains. The Lowenberg test was positive. She was given 1 ampoule (5 ml) of Rheopyrin on each of the first two days, followed by further doses every other day. Pain disappeared in 24 hours and temperature became normal. On the 3rd day of treatment the Lowenberg test was negative. On the 7th day the infiltration disappeared, the patient was walking with a crural bandage and was free from complaints.

K. S., a 36 years old male patient had developed intolerable, burning pain in the area of the left external malleolus 5 days after an operation for recurrent varicosities of the left leg. In spite of 200 000 U of penicillin daily and wet compresses the complaints increased. Phenylbutazone treatment was begun 3 days after the onset of symptoms. At that time an area 8 cm long and 3 mm wide below the left external malleolus was infiltrated, the foot was oedematous, and the temperature was 38,4 °C. The patient could not exist without analgesics. This earlier treatment had been discontinued and Rheopyrin was prescribed, as outlined above. 17 to 18 hours following the first injection the patient was well, quiet, his temperature fell to 37,1 °C. By the fourth day the infiltration disappeared and only a mild redness marked the site of the process. The Lowenberg test was negative. The patient had practically recovered, he walked about wearing a crural bandage.

V. I., a male patient, 46 years of age mentioned in the history frequent episodes of tonsillitis and articular complaints. 3 weeks before admission he had had tonsillitis ; a few days later he had developed pain, redness and swelling in the right leg and ankle. Two weeks on penicillin, rest in bed, wet compresses and salicylates had brought no relief. On admission there was a red patch of the size of a child's palm in the area supplied by the great saphenous vein, with an infiltrated bundle in its centre. The temperature was normal. The Lowenberg test was positive. There was subacute tonsillitis ; pus could be squeezed out of the tonsils, which were considered a potential focus. Five ml of Rheopyrin were given on each of the first two days, and subse-

quently every other day. Eight days later the Lowenberg test turned negative and recovery was complete.

K. K., a male patient, 78 years of age, had three weeks before admission developed in the left leg a swelling extending to the thigh. An inflamed bundle could be palpated in the area supplied by the great saphenous vein. Before admission he had been treated with penicillin, wet packs and had been confined to bed. On admission he was subfebrile. The Lowenberg test



Fig. 1

was positive. Penicillin was continued and Pelentan was prescribed. This treatment brought no relief in 5 days, when temperature rose to 38,7 °C. ESR (Westergren) was 104 mm in 1 hour ; WBC, 10 000. Treatment with Rheopyrin was started, as outlined above. Seven days later the condition was improved ; pain, redness of skin were absent. ERS was 42 mm in 1 hour ; WBC, 8 200 ; Lowenberg test negative. On the loth day, the saphenous vein was ligated in the thigh. A specimen of the inflamed vein was resected for histology. In the section an organized thrombus attached firmly to the vascular wall was seen (Fig. 1). According to this finding, Rheopyrin did nor interfere with the organisation of the thrombus.

One-third of our patient material had been given other drugs before Rheopyrin, with no results. It has been found that phenylbutazone was effective

also in cases which had not responded to any previous therapy. The results obtained were excellent and convincing. This statement agrees well with the observations of Stein and Rose [14] who before we started our experiments had been the first and sole authors to report on the use of phenylbutazone in thrombophlebitis. The advantages of phenylbutazone therapy are seen in that that the drug exerts not only a central analgesic and antipyretic action, but also a peripheral antiphlogistic and antihistaminic effect. Our clinical observations had been in progress 10 months when the report by *H. L. Küng* [15] on the peripheral effect of phenylbutazone in experimental thrombophlebitis was published.

Before, the treatment of thrombophlebitis consisted of bed rest not infrequently over weeks ; wet compresses, cold or hot ; anticoagulants ; analgesics to relieve pain ; antipyretics to control fever and shivers ; and antibiotic therapy. The latter, however, was effective mainly in those cases in which thrombophlebitis was associated with pyogenic infection. The advent in recent years of paravertebral and intraarterial procaine and vasodilators, as well as the use of heparin in the first place, greatly enhanced the chances of recovery. Heparin, however, can be given only to the hospitalized patient. For the treatment of superficial thrombophlebitis, phenylbutazone may be prescribed also to out-patients and we have found the drug most effective even in cases which have been known to be most liable to develop complications. Phenylbutazone may be applied also in hospitals, since the high cost of heparin usually makes one to consider its use in the treatment of superficial phlebitic conditions.

The further advantages of phenylbutazone are that its beneficial effect develops rapidly, reducing the duration of the disease, so that the patient may soon be back at work.

In thrombophlebitis, phenylbutazone acts in the first place on the changes in the vascular wall. Improvement was the more dramatic the acuter and the more intensive was the inflammation of the vein wall. As far as it has been elucidated by data in the literature, the action of phenylbutazone on blood clotting is negligible.

We did not wish to compare in this report the therapeutical effect of phenylbutazone and heparin, but it seems that in certain cases the two agents may be combined at advantage. Our patient material permits no conclusions to be drawn as to the efficacy of phenylbutazone therapy in the treatment of deep thrombophlebitis. We have selected cases of superficial venous disease for the trials because in this condition the process can be visualized and the pharmacological action can be determined simply by inspection. The *Lowenberg* test has been found valuable for determining the degree of improvement of the phlebitic process. It must, however, be emphasized that the test does not make control clotting tests superfluous, since a thrombophlebitis can be con-

sidered to be cured only if in addition to the changes in the vascular wall the eventual alteration of blood clotting has been also normalized.

The dose of phenylbutazone effective in thrombophlebitis is low and thus only small quantities of the drug are introduced into the organism. Treatment is short in duration and consequently toxic effects are less liable to develop than with the prolonged type of treatment described in the literature. In none of the 30 cases tested were there toxic side effects observed, but it is still highly advisable to bear in mind all the precautions recommended with the use of the drug in rheumatic disease.

SUMMARY

Thirty cases of superficial thrombophlebitis have been treated with butazolidine (phenilbutazone), with convincingly good results in 28 patients. Fever, pain, local symptoms of phlebitis, subsided in 24 to 48 hours and disappeared in 72 to 96 hours. In one case of polycytaemia treatment was ineffective and in a patient with thrombophlebitis migrans the disease recurred.

It has been concluded that phenylbutazone acts on the phlebitic component of thrombophlebitis, in the first place.

REFERENCES

1. *Votin, J., Kós, R., Dániel, F.:* Therapia Hungarica **3,** 21, 1955.
2. *de Sèze, St., Levernieux, J.:* Presse Med. **62,** 203, 1954.
3. *Antoin, B.:* Rev. Prat. **4,** 1589, 1954.
4. *Amstein, R.:* Schweiz. Med. Wschr. **84,** 180, 1954.
5. *Coste, F.:* Sem. Hôp. Paris **30,** 3225, 1954.
6. *Rechenberg, H. K., Gsell, O.:* Schweiz. Med. Wschr. **83,** 1079, 1953.
7. *Krawkow-Pissemski:* cit.: Wilhelmi G: Schweiz. Med. Wschr. **79,** 577, 1949.
8. *Harwerth, H. W.:* Rev. Sciences Med. **98,** 3, 1954.
9. *Lowenberg, R. J.:* J. Amer. Med. Ass., **155,** 1566, 1954.
10—11. *Ochsner, A., M.* de *Bakey:* New England J. Med. **225,** 207, 1941.
12. *Belt, T. H.:* Amer. Path. **10,** 129, 1934.
13. *Towbin, A.:* J. Amer. Med. Ass. **156,** 209, 1954.
14. *Stein, J. D., Rose, O. A.:* Arch. Int. Med. **93,** 899, 1954.
15. *Küng, H. L.:* Schweiz. Med. Wschr. **95,** 262, 1955.

ЛЕЧЕНИЕ ТРОМБОФЛЕБИТА ПРЕПАРАТАМИ БУТАЗОЛИДИНА

Р. КОШ, И. ВОТИН и Ф. ДАНИЕЛ

Резюме

Авторы лечили 30 больных, страдавших поверхностным тромбофлебитом, препаратами бутазолидина. Дихорадка, боли, и местные симптомы флебита уменьшались в течение 24—48 часов, а после 72—96 часов совершенно прекратились. В одном случае полицитемии лечение оказалось неэффективным, и у одного больного, страдавшего мигрирующим тромбофлебитом появился рецидив. Лечение бутазолидином действует прежде всего на компонент «флебит» данной болезни.

POLAROGRAPHIC STUDIES ON BLOOD-PROTEINS IN HEPATIC DISEASE

By

M. FRANK, I. GARTA and G. LAMM

NATIONAL INSTITUTE OF RHEUMATOLOGY AND BALNEOLOGY,
NATIONAL INSTITUTE OF BALNEOLOGICAL RESEARCH, INSTITUTE OF NUTRITION, BUDAPEST

(Received June 11, 1955)

The incidence of hepatic disease is increasing year by year throughout the world. This fact is attributed to the occurrence of infectious (viral) hepatitis epidemics, to the increase of the incidence of homologous serum jaundice, to nutritional damage, as well as to a widespread use of certain pharmaceutical agents (such as Irgapyrine, Isonicide, Largactil etc.). Acute hepatitis is a benign disease, which subsides spontaneously in the majority of cases. The factors responsible for its turning subchronic or chronic are as yet unknown, and at present we are unable to prevent such a sequence of events. In the stage of hepatic fibrosis our efforts are concentrated on the maintenance of parenchymatous and vascular compensation. *Hetényi* [6] has emphasized that in future the therapy of hepatic cirrhosis must be directed by the recognition and influencing of the intracellular biochemical disturbances of the liver.

In accordance with this view, an increasing number of reports has been published on examinations and tests concerned with the hepatic cells rather than with the liver as a whole. The advance in the field of experimental liver pathology illustrates the coordination of the latest morphological and physicochemical methods of examination. Such a method, for instance, is the differential centrifugation of hepatic tissue (*Claude* [3]) and the chemical examination of the cellular fractions separated. These investigations proved that the enzymic proteins as the mediators of the reactions of the intermediary metabolism, are concentrated in certain components of the liver cells (mainly in the mitochondria) in regular quantities and in a steric arrangement conform to their actions. In 1935, *Weichselbaum* [23] described only haemorrhagic necrosis in the liver of rats kept on a protein deficient diet, while in 1950, *Seifter* et al. [17] have already studied the intercellular sequelae of protein deficiency and the quantitative changes occurring in cellular nitrogen, ribonucleic and desoxyribonucleic acid. It has been found that by administering methionine it is possible to prevent the development of acute liver necrosis, but the loss of the mentioned intracellular components was not influenced. It is known that diets deficient in protein cause more damage to the so-called active proteins (enzyme systems, in the first place) than to structural proteins, lipids or glycogen. The rapid

disappearance of mitochondria on the effect of a protein-free diet has been proved by *Kosterlitz* [9] not only by histological, but also by chemical methods, establishing a considerable loss of labile proteins in the hepatic cytoplasm.

Investigations into the pathology of liver disease have been more and more concerned with intracellular functions. On the basis of these, most authors have arrived at the conclusion that the pathological functions arise in consequence of changes in enzymic reactions within the cells. According to *Sós* [18], "the hepatic lesions of different (toxic or dietetic) origin must be interrelated, since toxic lesions may be alleviated by an appropriate diet. This interrelation is most probably in the chain of enzymic reactions . . ." The fact that the apoenzyme component of the different enzymes is a protein, lends particular significance to disturbances in intracellular protein metabolism in the liver, and to the qualitatively or quantitatively inferior protein synthesis resulting from it. Thus, a disturbance of protein synthesis will ultimately lead to disturbances in the enzymic processes.

Certain enzymes require the presence of free SH groups for their function. Such enzymes are, among others, transaminase, cholinesterase, most of the dehydrogenases etc. The oxydation of SH groups to SS groups, or a formation of linkages with specific SH blocking agents inhibits a variety of enzyme reactions and of biological processes correlated to them. The organism uses its sensitive redox systems in order to maintain the free SH-level required for optimal function (reduced and oxydized glutathione etc.). *Ling* [13] and *Chow* suggested that the common basis of the multidirectional metabolic effect of vitamin B_{12} lies in the fact that cobalamine shifts the SH—SS equilibrium of the organism in the direction of the reduced form.

It follows from the data in the literature that in the development of hepatic lesions the changes in the metabolism of SH-containing substances form an important link. *Yang* and *Olson* [22] reported that hepatic coenzyme-A was very soon reduced in experimental dietary necrosis of the liver. *Lindan* and *Work* [12] found a marked decrease in the amount of reduced glutathione in the prenecrotic rat liver. According to *Whipple* [26], a dynamic protein equilibrium exists between organs and serum, especially between the liver — the main centre of protein synthesis — and serum. Thus, it appears justifiable to assume that from changes in the sulfhydril content of the serum conclusions could be drawn to similar changes taking place in the liver. The changes are not merely quantitative, since the ratio of albumin resp. globulin nitrogen to the SH-content also varies, indicating a qualitative, pathological alteration of protein synthesis in the liver. Most of the pertaining reports offer little information of practical use as to the different liver diseases, and even these are usually comprised under a common heading. We have endeavoured to test the SH-activity of serum proteins and their degradation products in a number

of patients with clinically well defined diseases of the liver, such as acute infectious (viral) hepatitis, chronic hepatitis and liver cirrhosis.

Methods

Polarography of serum proteins was the method adapted. The method described by *Brdicka* [2] is based on the electrochemical activity of SH groups in proteins. The characteristic, so-called catalytic double wave, however, is produced not only by the native proteins or by those mildly denatured by alkali, but also by the albumose and polypeptide fractions that remain in the filtrate of serum deproteinized with sulphosalicylic acid. In this way it is possible to determine by an objective, electrometric method the SH-activity of both serum proteins and their breakdown products within a few minutes. The principles [10] and the technique [11] of the method have been described in detail by one of us. The results obtained by the two estimations are expressed by the so-called polarographic protein index (P. I.), according to *Müller* [16]. This index shows the ratio of the polarographically determined SH-activity of the whole serum and of the sulfosalicylic acid filtrate, on basis of the equation

$$\text{P. I.} = \frac{\text{height ef filtrate wave in mm}}{\text{height of denatured whole serum wave in mm}} \times 15.$$

According to *Müller* the index is remarkably constant in the normal individual and relatively independent of external conditions (temperature etc.). However we have found the index to vary somewhat even in normal individuals in repeated tests. The normal values may also vary under the influence of external conditions, of which temperature appears to be the most important. In view of these, we also tested normal blood in each case and the values obtained in blood from patients with hepatic disease were related to the results yielded by normal subjects.

Müller and his followers reported to have found a significant increase in the value of the index in the case of cancer or inflammation. Values lower than normal have, to our knowledge, not been reported in the literature.

By the above method 52 blood samples from patients with hepatic disease were tested. 32 patients suffered from acute hepatitis which, according to the history, was epidemic in origin and not of the homologous serum hepatitis type. The patients were selected from a relatively small area during the second half of 1953. The cases, therefore, can be considered epidemiologically homologous. The hepatitis was associated with jaundice in 30 cases and was non-icteric in 2 cases. The data for liver cirrhosis were obtained in 18 patients with cirrhosis, mostly of the Laennec type. They all showed definite signs of portal hypertension. Blood was taken immediately on admission, so that in most cases the first examination occurred early in the icteric phase. The control test was made just before, or at the end of that phase. The results are shown in the table under the headings "convalescent" and "recovered".

Especial mention must be made of those cases which were diagnosed as chronic hepatitis. In a preliminary report [4] we gave an account of four such patients, of whom, according to the clinical classification of *Magyar* [14], three were of the "primary chronic hepatitis" type, and one a case of chronic recurrent hepatitis, developed as a sequel to acute hepatitis. By the term 'primary' chronic hepatitis we did not intend to suggest a disease of distinct aetiology, but wished to indicate that the onset of the disease had been insidious, without having been preceded by acute symptoms or a jaundice-free period.

In each of the patients bilirubin in serum was estimated, and also liver function by the thymol, cadmium etc. tests. No rigid parallelism could be recorded between the degree of paraproteinaemia and the polarographic index.

The patients with acute hepatitis were treated by a variety of methods, which will be evaluated elsewhere. Each patient was on the Patek-diet and confined to bed until bilirubin in the serum had returned to normal. The patients with liver cirrhosis were treated as usual.

Results

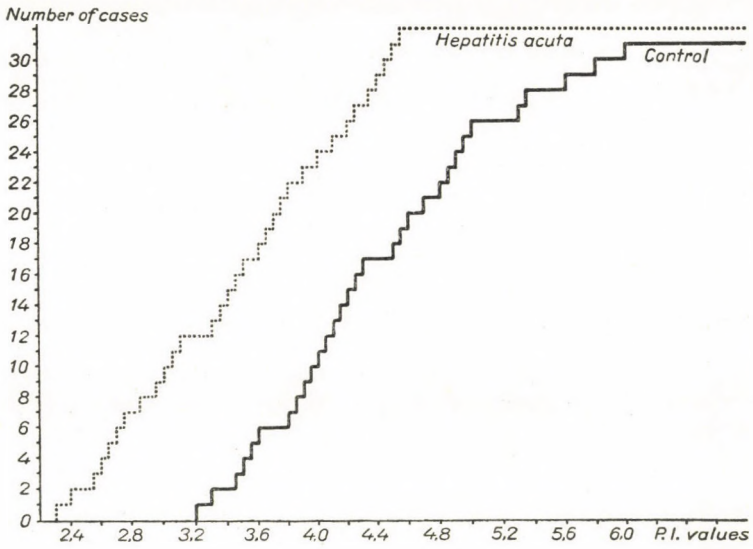
The results are summarized in Table I, where it can be seen that the polarographic index was definitely lower than normal during the acute stage of infectious hepatitis. In order to eliminate errors due to a disturbing effect of

Table I

	(1) Number of cases	(2) Filtrate wave mm	(3) Denaturated wave mm	(4) P. I. 2/3 × 15	(5) Difference %
Acute hepatitis	32	13,4	57,9	3,48	—23,8
Hepatitis, convalescent	25	16,0	60,3	3,92	—14,2
Hepatitis, recovered	16	16,5	63,5	4,12	— 9,8
Normal cases	82	18,7	62,7	4,57	—
Chronic hepatitis	4	12,0	60,9	3,1	—32,0
Cirrhosis of the liver	18	17,9	44,7	6,63	+ 45,0

Table II

Distribution of polarographic index values in hepatitis and in control cases, according to Gnedyenko—Rvatcheva



external conditions that may have occurred on repeated testing, the results have been expressed in the percentage of deviation from the normal value obtained on the day of the test. In acute hepatitis the index was lower than normal. A statistical analysis by Gnedyenko—Rvatcheva's method has shown the deviation to be significant ($p = 0,5$) (Table II). With recovery the polarographic index as a rule approached the normal. The index of the recovered patients, however, did not quite reach the normal during their stay at the hospital (Table III).

Our data referring to chronic hepatitis, though few in number, are rendered interesting by the fact that the polarographic index was markedly lower than

Table III

Changes in the polarographic index during recovery from hepatitis

Name, age	Diagnosis	Polarography		Liver function tests	
		P. I. (protein index)	Difference %	Serum bilirubin mg %	Thymol U.
Sz. L., 65 yrs. male	Infectious hepatitis	2,9	—50	23,1 direct, prompt	7,2
		3,7	—18	3,5 « «	3,5
		3,8	—15	0,58 « «	2,5
L. I., 62 yrs. female	Infectious hepatitis	3,7	—19	12,3 direct, prompt	15,6
		3,7	—16	4,2 « «	7,2
		4,1	—21	0,99 « «	4,3
		4,6	± 0	0,58 « «	4,2
G. I., 49 yrs. male	Infectious hepatitis	3,4	—20	12,9 direct, prompt	14,4
		3,9	—29	11,4, « «	17,0
		4,4	— 6	0,85 « «	4,3
S. A., 39 yrs. female	Infectious hepatitis	3,5	—27	15,85 direct, prompt	4,3
		3,9	— 5	2,85 « «	5,4
		4,0	— 2	0,68 « «	1,5
B. L., 24 yrs. female	Infectious hepatitis	2,9	—28	10,78, direct, prompt	21,2
		2,6	—27	4,86 « «	22,4
		3,2	—16	2,70 « «	11,0
		3,8	— 4	0,68 « «	10,0

* The vertical sequence of index values denotes at the same time the chronological sequence of tests. The last value for each patient is that obtained at the control examination, after clinical recovery.

in the acute stage of hepatitis, presumably indicating a grave disturbance of hepatic SH-metabolism.

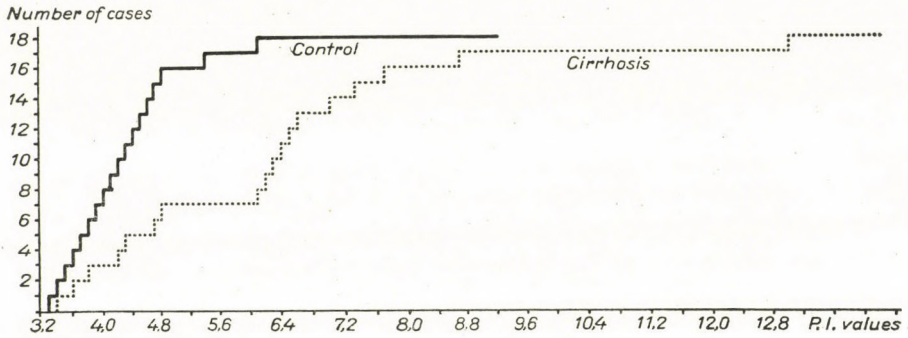
The patients without jaundice displayed a similar polarographic index as those with hepatitis associated with jaundice.

In cirrhosis the polarographic index was significantly increased (Table IV) ($p = 0{,}1$), with a positive deviation.

The polarographic index was lower than normal in acute and chronic hepatitis, and considerably higher than normal in cirrhosis of the liver. We thought it of a decisive clinical and patho-physiological significance to gain a deeper insight into the transformation of a negative index into a positive one in the course of liver cirrhosis. In order to clear this point, animal experiments were carried out.

Table IV

Distribution of polarographic index values in cirrhosis and in control cases, as shown according to Gnedyenko—Rvatcheva



It is known that rats given a single dose of carbon tetrachloride (0,1 ml/100 g body weight) intramuscularly will in 12 to 24 hours develop typical centrilobular necrosis, the same type of hepatic cell injury as has been described to occur in biopsy specimens from human cases of acute hepatitis. If carbon tetrachloride is given at three day intervals for a prolonged period, the liver of the animal will gradually undergo fatty degeneration and, thereafter, in about 6 weeks to 3 months, severe fibrosis *(Himsworth* [7]).

The aim of the rat experiments was to study the changes in the polarographic index of the serum, partly in the presence of centrilobular necrosis, partly in the later stages of the development of fibrosis, so as to gain a better insight into the variations of the polarographic index.

Male rats of 200 g ($\pm$10 per cent) body weight, from the stock of the Institute of Nutrition, were used. The animals were kept on a standard diet that had proved fully adequate at that Institute. They were treated intramuscularly with 0,1 ml of carbon tetrachloride per 100 g of body weight at three day intervals. Some of the 25 animals involved in the tests were killed by bleeding at different intervals following the first injection ; blood samples were tested by polarography, and the livers were examined histologically. On each occasion some of the 16 control rats were also killed, and the results obtained in the experimental animals were related to those for the controls.

The injection of carbon tetrachloride was followed by an increase in the value of the polarographic index of the serum in about 15 hours. As assumed, the value of the index steadily rose on repeating the injection of carbon tetrachloride, and this increase was still more conspicuous if, instead of the absolute value, the percentage increase related to the index yielded by the controls was considered. The histological pattern of the liver showed the changes described

in the literature. In the beginning fatty degeneration, and later increasing fibrosis developed.

The experimental results thus confirmed our observations made in human cirrhosis of the liver. For the time being we cannot answer the question why the polarographic index was not lower than in the initial stages of acute carbon tetrachloride lesion, as might have been expected from the findings obtained in human cases. The cause of this divergency may lie in anatomical and biochemical differences between the human liver and that of the rat. It is, however, also possible that the mode of action of the hepatitis virus differs from that of carbon tetrachloride.

Discussion

It has been found that in infectious hepatitis and in cirrhosis of the liver the polarographic index of serum proteins and their degradation product differed significantly from the normal value, and were of opposite direction. In connection with this obviously interesting finding, the first question that arose was whether the opposition of the deviations from normal may at the same time mean a qualitative difference in the disturbance of SH-metabolism in the two pathological processes.

As shown above, the polarographic index according to Müller defines the ratio between the SH-activity of serum proteins and that of their breakdown products. In connection with the terms 'breakdown' and 'degradation' products, we want to emphasize that they have been used solely for being the generally accepted terminology and should not be considered as denoting also the metabolic origin of albumoses and polypeptides. It is beyond doubt that the accumulation of these 'degradation' or 'breakdown' products may be due not only to an increased degradation of proteins, but also to the inhibition of protein synthesis, as intermediate products in the synthetic process.

An analysis of the components of the index will reveal the following facts. The height of the polarographic wave of denaturated protein, i. e. the SH-activity of total serum protein, decreases slightly in acute hepatitis and markedly in cirrhosis of the liver. Albumins are known to contain about twice as many SH groups as globulins, that is about 80 per cent of the SH-content of serum proteins is attached to the albumin fraction. The question is, therefore, justified whether the diminution of wave height could not be explained simply by a decrease of albumin in serum. This would be in accordance with the well-known changes in the serum protein pattern, since in acute hepatitis the amount of serum albumin is only slightly decreased, while in cirrhosis of the liver hypalbuminaemia is marked. The results of some unpublished animal experiments made by one of us, seem to indicate that changes in the height of the polarographic

wave of denaturated protein are but loosely correlated with changes in the level of serum albumin. The wave heights may considerably differ even if the total protein and albumin contents are closely similar. We think that the divergences obtained cannot be attributed simply to a quantitative decrease in albumin content, but that they also involve the appearance in the serum of a protein of decreased SH-activity, indicating a qualitative alteration of protein synthesis. This view is supported by investigations of *Schoenbach* and *Armistead*, as well as of *Weisman* [19], according to which in the presence of liver disfunction a decrease in albumins is associated with a decrease of the SH-content of the albumin. We are aware that this notion wants corroboration by further studies.

In acute hepatitis the wave height of the sulfosalicylic acid filtrate is markedly decreased. Along with the normal or slightly decreased wave height of denaturated protein, this accounts for the consequently subnormal index values. On the other hand, in cirrhosis the filtrate wave height is normal or even increased, resulting, together with the decrease of the wave height of denaturated protein in a significant increase in the value of the polarographic index. *Berman* [1] reported that in liver diseases the filtrate wave was diminished, and that this decrease invariably indicates a lesion of the hepatic parenchyma, thus facilitating to differentiate between inflammatory and neoplastic hepatic diseases (cholangitis, cancer). In the latter cases the filtrate wave is always elevated, while in cirrhosis low filtrate waves were also recorded. Similar results were reported by *Melka* [15].

Winzler [25] isolated from the sulfosalicylic acid filtrate of the serum a mucoprotein, marked by a high carbohydrate and sulphur content. This mucoprotein is polarographically active and gives a protein wave similar to the filtrate wave. *Winzler* claimed that the polarographic activity of the filtrate was bound mainly to this mucoprotein, on the basis that in neoplastic and inflammatory diseases the elevation of the filtrate wave was parallel with the increase in the level of mucoprotein.

At the same time, there is ample evidence in the literature that the total amount of SH in serum is decreased in neoplastic and inflammatory diseases [8, 20, 21]. It can be seen that an increase in the mucoprotein content, or an elevation of the filtrate wave generally occurs in pathological conditions associated with a decrease of total SH in serum. The determination of the mucoprotein content or of the height of the filtrate wave within the estimation of the total sulfhydril content, allows a finer analysis of the sulfhydril metabolism. This is supported, along with our results, by *Berman*'s, as well as *Greenspan* and *Dreiling*'s [5] reports concerning filtrate waves. The latter authors found that in hepatitis and cirrhosis the mucoprotein content of the serum was markedly diminished, while it was increased in cholangitis and other inflammations, as well as in malignant tumours, in agreement with the results reported by *Winzler*. While in this way a decrease of the total amount of SH in serum

appears to be a non-specific response of the organism to inflammation and neoplasm, a decrease in the level of mucoprotein or a diminution of the height of the filtrate wave probably indicates a lesion of the hepatic parenchyma.

To our opinion the polarographic index is a more reliable source of information than the amount of mucoprotein or the height of the filtrate wave. An analysis of our results reveals that a deviation of the index value from the normal in negative or positive direction usually agrees with the clinical picture, and can be observed before any characteristic changes in the components of the index value have manifested themselves. This corroborates the view of *Müller* — which we share — that the polarographic index is constant reflecting some, presumably important, regulation of sulfhydril metabolism in serum proteins. The ratio between the SH-activity of total serum protein and that of 'breakdown products' is more relevant than the analysis of the single components. Further investigations are in progress to elucidate the physiological and biochemical basis of this ratio.

We think that the results obtained may be of pathophysiological, rather than of diagnostic interest. The polarographic protein index and the changes in the wave of denaturated or filtrated protein are not always synchronous with the results of liver function tests ; the former may lay behind clinical improvement in many a case. The index, however, definitely reveals great differences between changes in the metabolism of proteins, or more strictly in the metabolism of SH groups, in the various diseases of the liver.

SUMMARY

1. In the acute phase of infectious (viral) hepatitis the value of the polarographic protein index is definitely decreased.

2. On recovery the polarographic protein index becomes normal.

3. In chronic hepatitis the polarographic protein index is markedly decreased.

4. In cirrhosis of the liver, especially during its decompensated parenchymal stage, the value of the polarographic protein index is markedly increased.

5. In experimental liver cirrhosis of the rat the polarographic protein index increases similarly as in man. In acute rat experiments exhibiting a histological pattern similar to that in human hepatitis, the decrease in the value of the polarographic protein index could not be reproduced.

6. It has been concluded that disturbances of SH-metabolism in hepatitis or cirrhosis of the liver may be greatly different.

Acknowledgements

We are indebted to *L. Podhragyai* for the histological examination of the rat livers, and to *I. Juvancz* for the statistical evaluations.

BIBLIOGRAPHY

1. *Berman, J.* : Čas. Lék. Cesk. **87**, 226, 1948.
2. *Brdicka, R.* : Acta Radiol. et Cancerol. Boh. et Mor. **2**, 47, 1939.
3. *Claude, J.* : cit. : Kühnau, J. : Dtsch. Z. für Verdauungs u. Stoffwechselkr. XV. Tagung in Bad Kissingen. Leipzig, 1952, 104. Ambrosius Barth. Verl.

4. *Frank, M., Garta, I., Lamm, Gy.:* Orv. Hetil. **21,** 581, 1954.
5. *Greenspan, E. M., Dreiling, D. A.:* Arch. Int. Med. **91,** 474, 1953.
6. *Heténvi, G.:* Orv. Hetil. **15,** 393, 1953.
7. *Himsworth, H. P.:* The Liver and its Diseases. Harvard Univ. Press. Cambridge, 1950.
8. *Kindred, J. E.:* Arch. Path. **43,** 253, 1947.
9. *Kosterlitz, M.:* J. Physiol. **106,** 194, 1947.
10. *Lamm, Gy.:* Orv. Hetil. **52,** 1443, 1953.
11. *Lamm, Gy.:* Kísérl. Orvostud. **6,** 565, 1954.
12. *Linden, O., Work, E.:* Biochem. J. **48,** 31, 1951.
13. *Ling, C. T., Chow, B. F.:* J. Biol. Chem. **202,** 445, 1953.
14. *Magyar, I.:* Magy. Belorv. Arch. **7,** 97, 1954.
15. *Melka, J.:* Čas. Lék. Česk. **87,** 467, 1948.
16. *Müller, O. H., Davis, J. S.:* Amer. J. Med. Sci. **220,** 298,, 1950.
17. *Seifter, J., Muntwyler, W. E., Harkness, S.:* Proc. Soc. Exp. Biol. **75,** 1950.
18. *Sós, J.,* Doktori disszertáció. 1953.
19. *Schoenbach, E. B., Armistead, E. D., Weissman, N.:* Proc. Soc. Exp. Biol. **73,** 44, 1950.
20. *Shacter, B., Suplee, H., Entenman, C.:* Amer. J. Physiol. **169,** 499, 1952.
21. *Shacter, B., Suplee, H., Entenman, C.:* Amer. J. Physiol. **169,** 508, 1952.
22. *Yang, C. S., Olson, B. F.:* Fed. Proc. **13,** 1586, 1954.
23. *Weichselbaum, T. E.:* Quart. J. Exp. Physiol. **25,** 363, 1935.
24. *Weissman, N., Schoenbach, E. B., Armistead, E. B.:* J. Biol. Chem. **187,** 153, 1950.
25. *Winzler, H. J., Devor, A. V., Mehl, J. W., Smith, J. M.:* J. Clin. Invest. **27,** 609, 1948.
26. *Whipple:* cit.: *Cannon:* Advances in Protein Chemistry. **2,** 140, ff. Academie Press. New York. 1946.

ПОЛЯРОГРАФИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ КРОВИ БОЛЬНЫХ, СТРАДАЮЩИХ БОЛЕЗНЬЮ ПЕЧЕНИ

М. ФРАНК, И. ГАРТА и ДЬ. ЛАММ

Резюме

1. В острой фазе вирусного гепатита полярографический показатель белков значительно понижается.

2. При выздоровлении больного полярографический белковый показатель нормализируется.

3. В случаях хронического гепатита полярографический белковый показатель понижается.

4. При циррозном гепатите, в частности в паренхиматозной декомпенсированной фазе, полярографический белковый показатель значительно повышается.

5. У крыс при экспериментальном циррозе полярографический белковый показатель повышается подобно человеческим случаям. В острых опытах над крысами, проявляющих гистологическую картину, соответствующую гепатиту человека, уменьшение полярографического белкового показателя не было воспроизводимым.

6. На основании результатов своих опытов, авторы указывают на различные расстройства обмена SH при гепатите и циррозе.

ANGIOGRAPHIC STUDIES IN EXPERIMENTAL SHOCK

By

P. GÖRGŐ, L. RÁNKY and J. STEFANICS

3rd DEPARTMENT OF SURGERY, UNIVERSITY MEDICAL SCHOOL, BUDAPEST

(Received June 23, 1955)

In recent years, research in experimental and human shock, as well as the advances in the therapy of shock in man have placed the cardiovascular system more and more in the focus of interest [14, 21, 38, 74]. Circulatory haemodynamics and vasomotor functions form a functional entity in the organism. The disruption of this entity often causes irreversible lesions characteristic of shock.

Angiograms have been made of the vessels of the lesser circulation, abdominal cavity, and limbs, first under normal conditions, then in shock due to haemorrhage, in tourniquet shock and in shock produced by infiltrating the pancreas with alcohol. This has been done to obtain information as to the changes taking place in blood vessels in the above conditions as well as to determine whether such changes are characteristic of shock.

Methods and experimental results

Young fasted dogs weighing 6 to 8 kg were used. Under chloralose anaesthesia or, in the pancreatic lesion series, in ether anaesthesia after premedication with morphine, the following radiographic examinations were carried out: angiocardiography with about 10 ml of Joduron through the right jugular vein; after laparatomy, portography with about 10 ml of Joduron through the splenic vein; coeliacography and, at the same time, pancreatography (6 to 7 ml), or hepatography through the common hepatic artery (4 to 5 ml), and intestinal arteriography with 2 to 2,5 ml of 70 per cent Joduron for each examination. 3 to 4 ml of Joduron were used for making arteriograms in each fore limb and 4 to 5 ml for each hind limb. In tourniquet shock, in which the hind leg was compressed, the arteriograms were made in the fore limbs.

The radiograms were made with the animal supine. The temperature of the room was about 20 °C. The Joduron injected had been warmed to body temperature. Abdominal surgery had been carried out under sterile conditions and in the interval between the single radiographic examinations the abdominal wall was completely closed.

The serial radiograms illustrating the changes occurring in one type of shock have been made not in one, but several animals and the radiograms were so grouped that an angiocardiogram and an abdominal arteriogram were made in one animal, a portogram and arteriogram of a limb in another, and a portogram and a coeliacogram in still another. This procedure has been adopted in order to avoid the introduction of too much Joduron into the system of an animal so small as the dog. Thus, the number of animals involved in the study of a single type of shock varied from 9 to 12, and, as it is shown in the „Table of the Experiments", one kind of angiogram has been taken 3 to 4 times in each type of shock. Prior to angiography, and in shock blood pressure was recorded from the right carotid artery.

Haemorrhagic and tourniquet shocks were induced by the technique described by *Kovách* and *Takács* [46].

A condition similar to acute haemorrhagic pancreatitis has been induced on the basis of the data in the literature.

In general, experimental pancreatitis may be induced in animals by the following methods. (i) Injection into the efferent duct of the pancreas of bile [42], trypsine, or 0,1 *N* sodium hydrocarbonate [43]. (ii) Ligation of the duct and stimulation of pancreatic function [61], or ligation of the duct and filling the pancreas with oil [64], or ligation of the duct and temporary or permanent clamping of the pancreatic arteries [9]. The histological changes induced by the latter procedure are the ones most closely resembling the pattern of human haemorrhagic pancreatitis. The technique used for bringing about a mechanical obstruction of small glandular ducts and smaller blood vessels was the infiltration with alcohol of the pancreas, as recommended by Bettie and Dickson [8], with regard to the destructive action of alcohol on tissues.

A thin needle was introduced 5 to 6 cm deep into the distal arc of the horseshoeshaped dog pancreas and on withdrawing the needle 0,3-ml/kg body weight of 96 per cent alcohol was injected into the gland. Within a short time, the site of injection became oedematous and later developed greyish-red haemorrhagic spots. Subsequently, the abdomen was closed. The shock, with transient hypertension in single cases, developed in 16 to 18 hours. (This period agrees well with the time lethal pancreatitis took to develop in Warren's [73] patient's with gastric resection performed because of an ulcer penetrating into the pancreas.) After the abdomen had been closed, the animals were allowed to waken. They refused to feed, vomited the water they had drunk, and eighty per cent of them died in 24 to 36 hours.

X-ray examination, infiltration with alcohol and angiography during shock were carried out in ether anaesthesia.

Another problem was in which state of shock to make the angiograms.

In agreement with the view of *Agress et al* [1], the radiograms were taken as soon as blood pressure had fallen by 30 to 40 per cent and remained at that level or continued to fall, after the reinfusion of blood in haemorrhagic shock, after the release of the tourniquet in tourniquet shock, and after the infiltration of pancreas with alcohol, respectively. The physiological stages of shock [74] had been ignored considering only the changes in blood pressure.

In 3 animals with shock induced by alcoholic infiltration of the pancreas, abdominal angiography (including porto- hepato- and pancreatograms) was repeated 30 minutes after transecting the bilateral splanchnic nerves.

Table of experiments

Explanations to and designation of radiograms

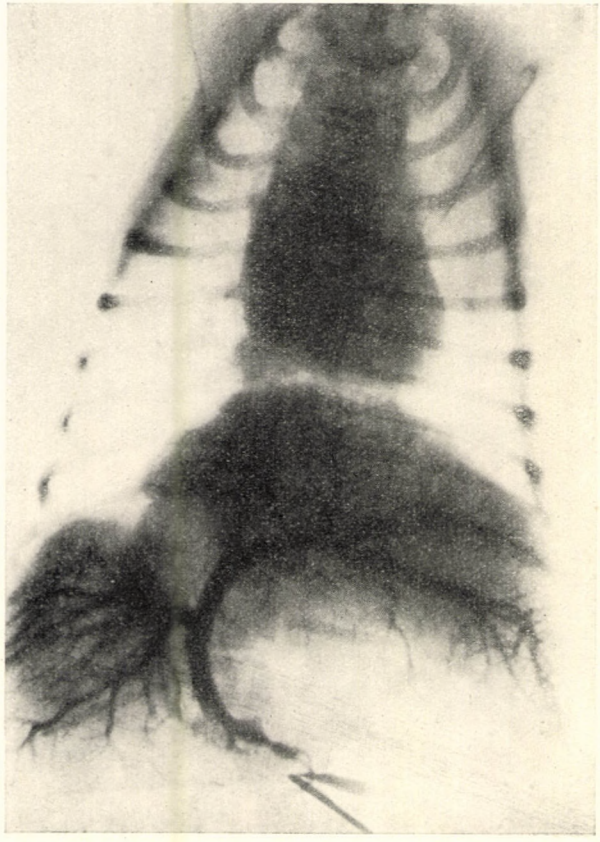
I. Abdominal angiograms

A) *Portograms.*

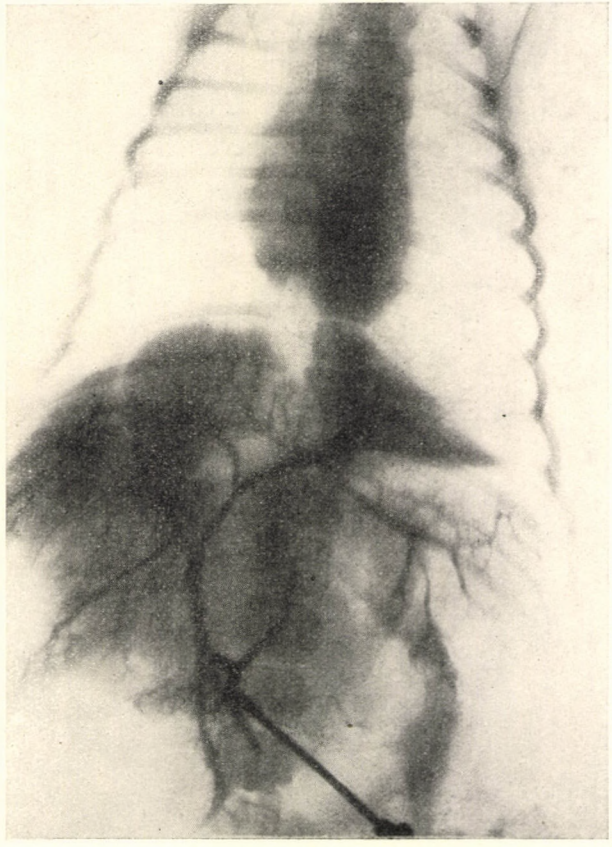
1. Haemorrhagic shock
   a) Normal portogram.
   b) Shock. Trunk and branches of the portal vein are extremely narrowed.
2. Tourniquet shock.
   a) Normal portogram.
   b) Shock. Trunk and branches of the portal vein are narrowed. Also visible is the reduction in the size of the heart shadow induced by shock.
3. Pancreatic shock.
   a) Normal portogram.
   b) Shock. The portal vein and its branches are narrowed, like above.
   c) Shock. 30 minutes after bilateral splanchnicectomy. The diameter of the portal branches is the same as before shock.

B) *Hepatograms.*

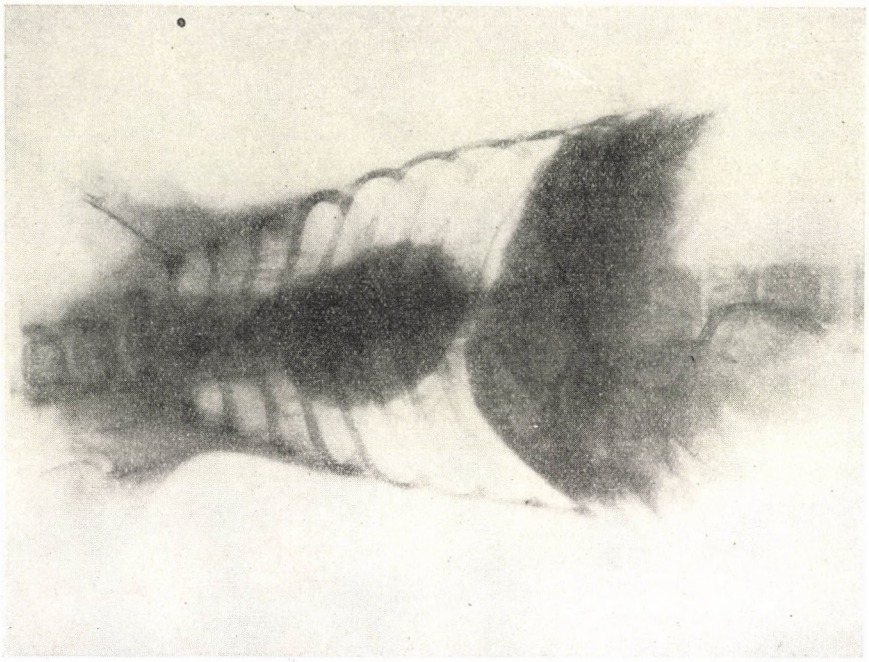
1. Haemorrhagic shock.
   a) Normal hepatogram.
   b) Shock. Arterial trunks are narrowed, collateral network is poor.
2. Tourniquet shock.



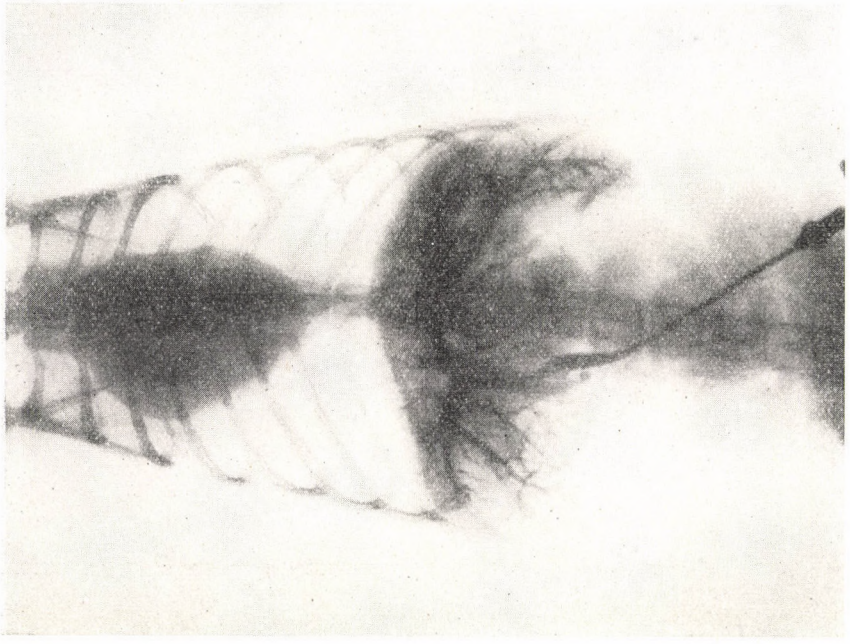
I. A. 1. a,



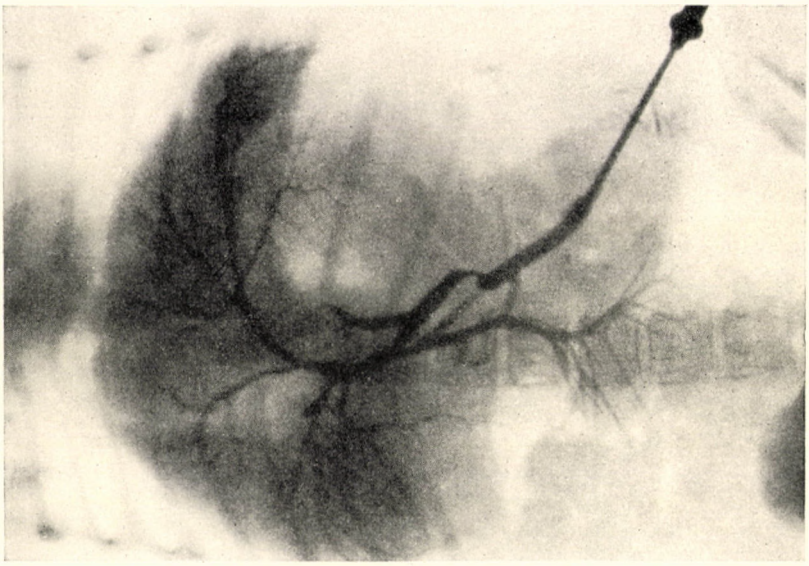
I. A. 1. b,



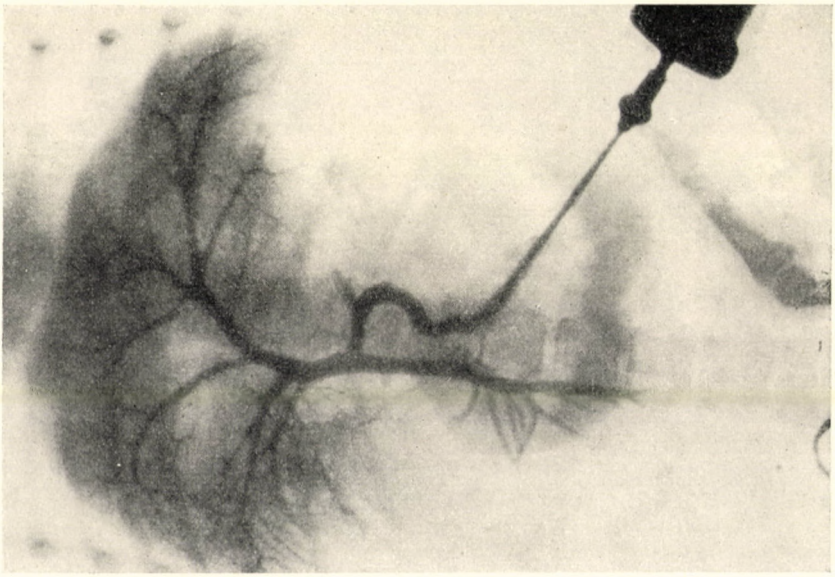
I. A. 2. b.



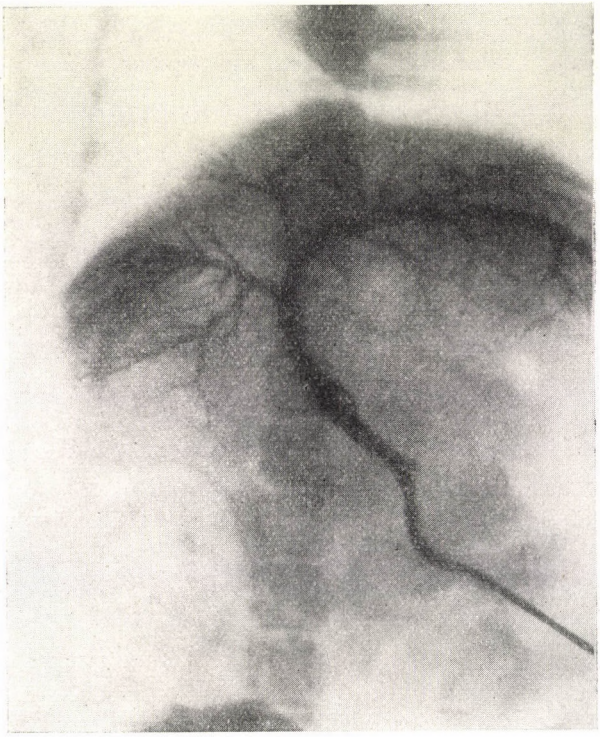
I. A. 2. a.



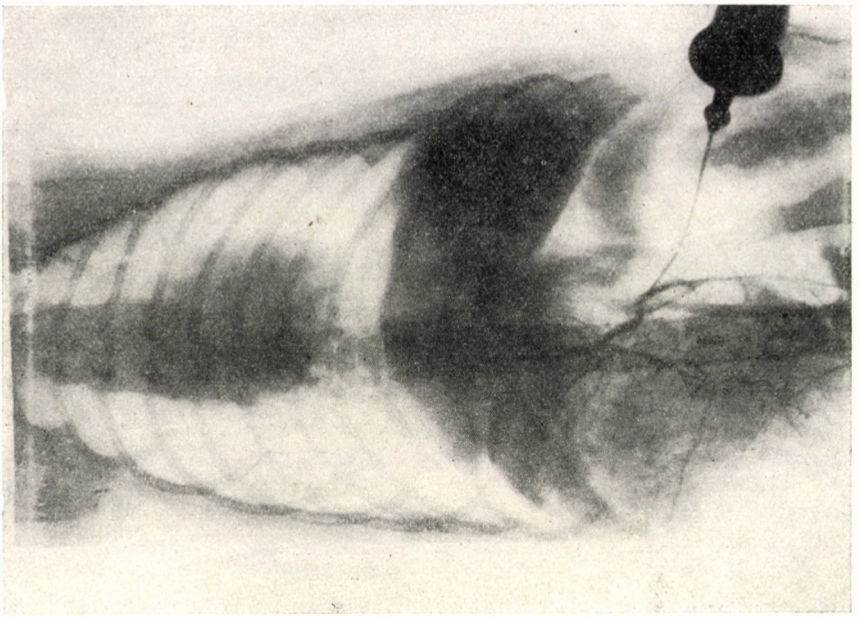
I. A. 3. b.



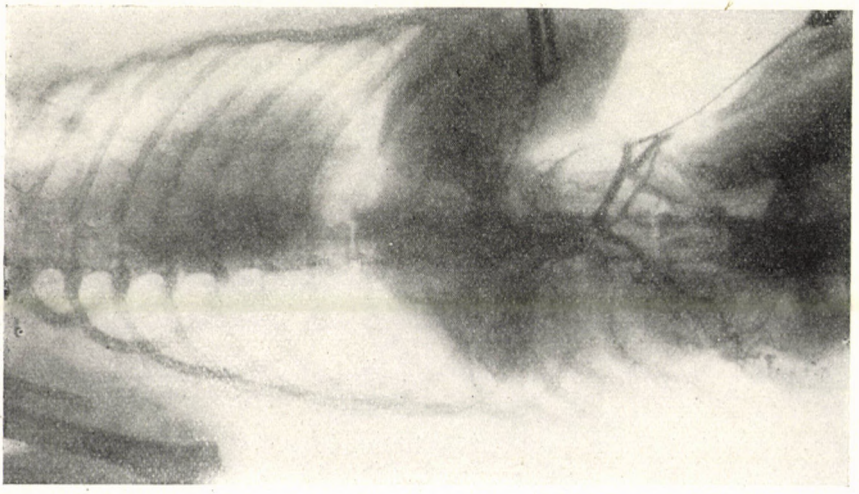
I. A. 3. a.



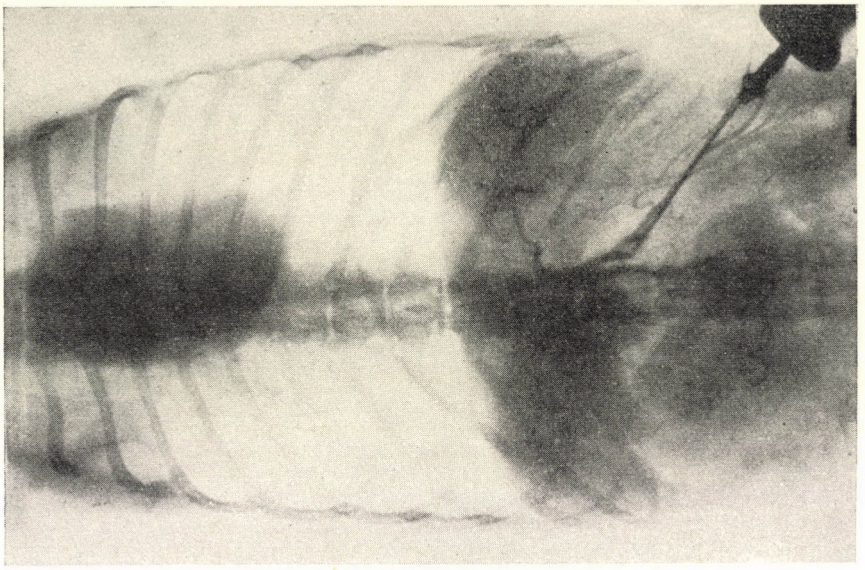
I. A. 3. c.



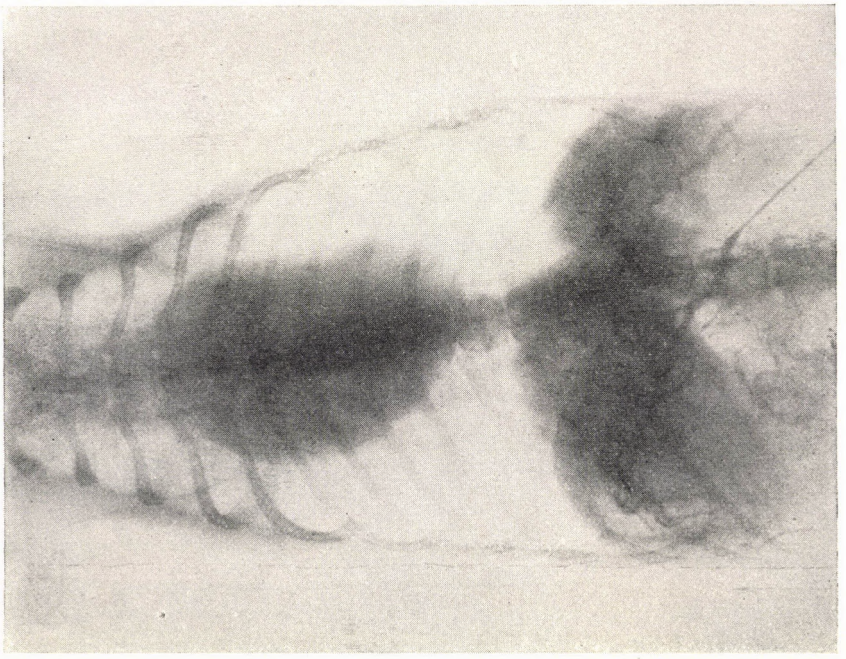
I. B. 1. b.



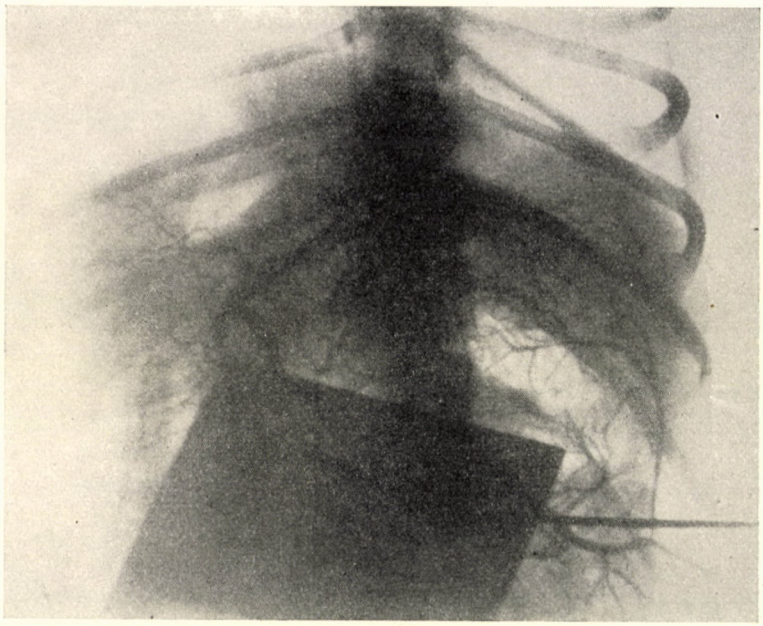
I. B. 1. a.



I. B. 2. b.



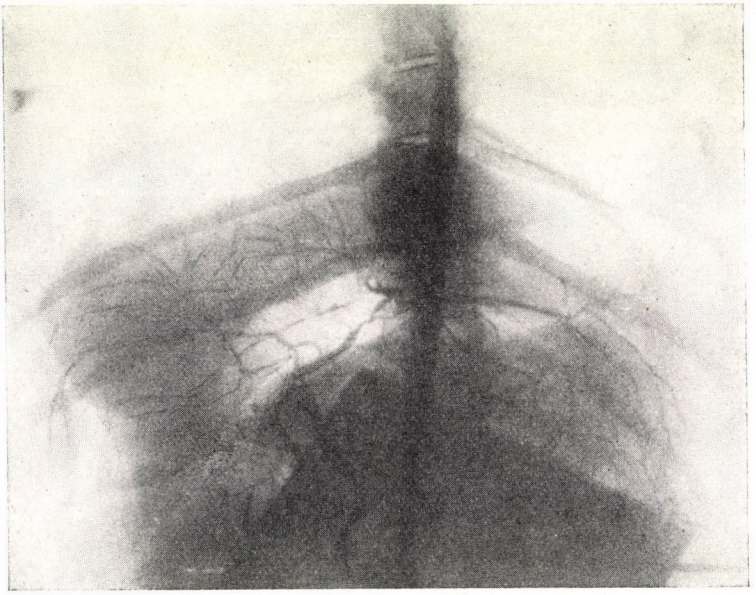
I. B. 2. a.



I. B. 3. a.



I. B. 3. b.



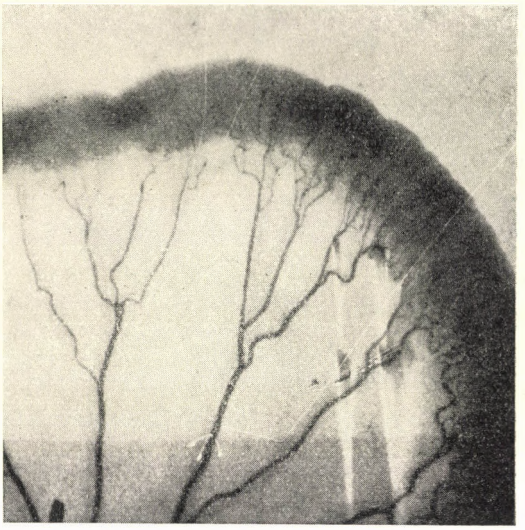
I. B. 3. c.



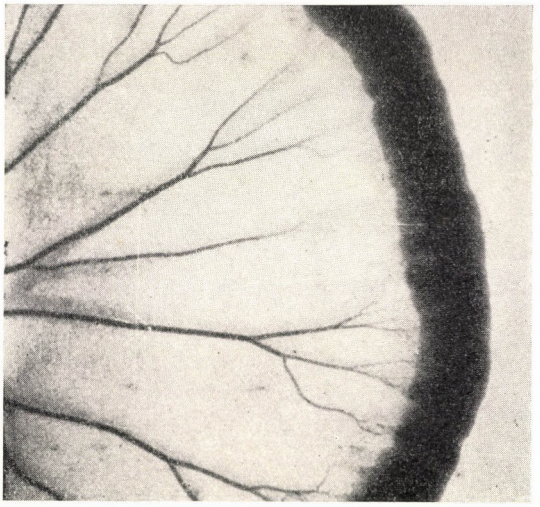
I. C. 1. a.



I. C. 1. b.



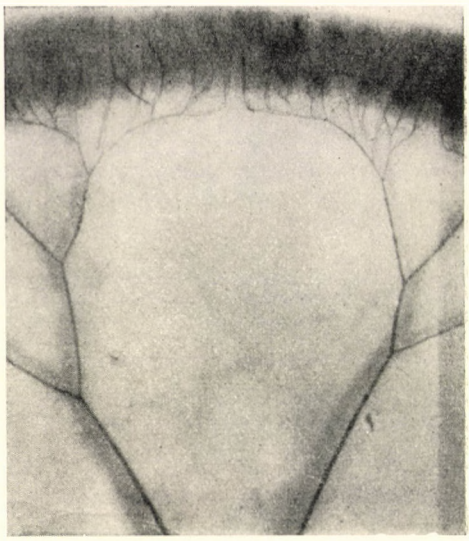
I. C. 2. a.



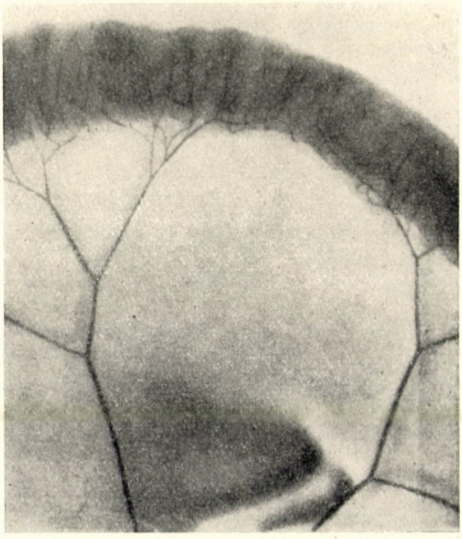
I. C. 2. b.



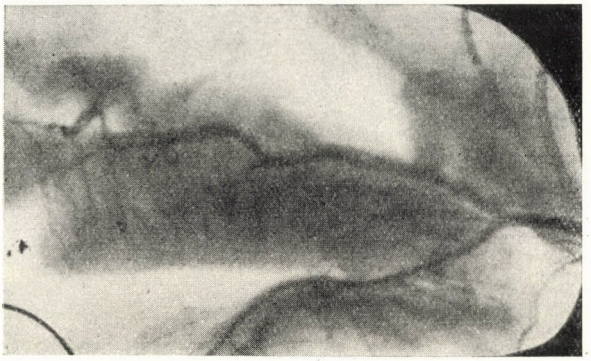
I. C. 3. a.



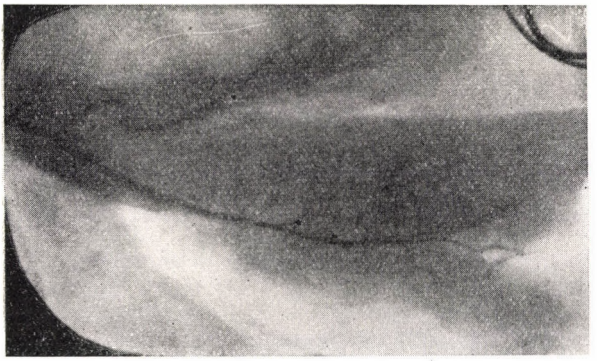
I. C. 3. b.



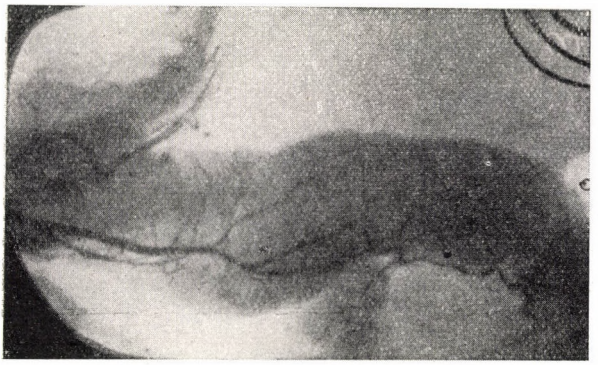
I. C. 3. c.



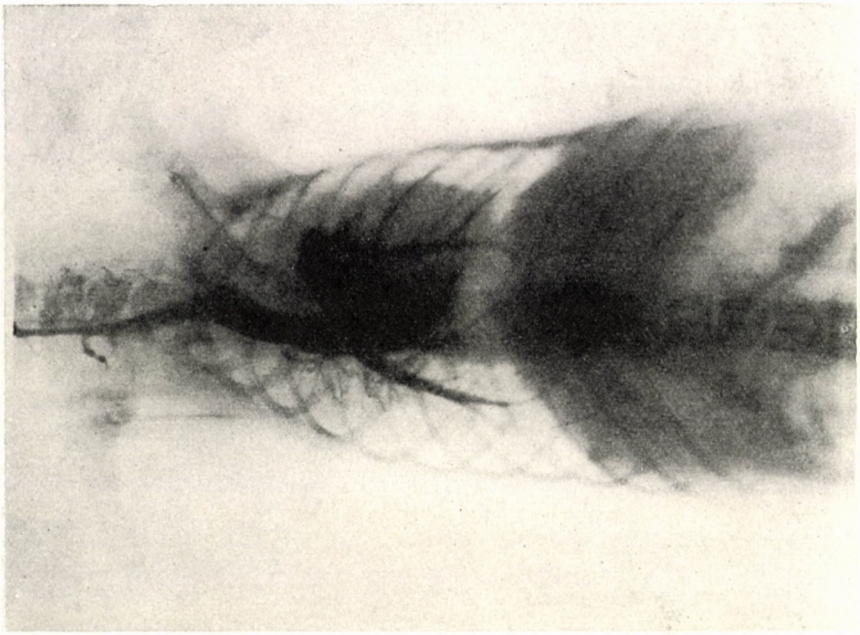
I. D. 3. a.



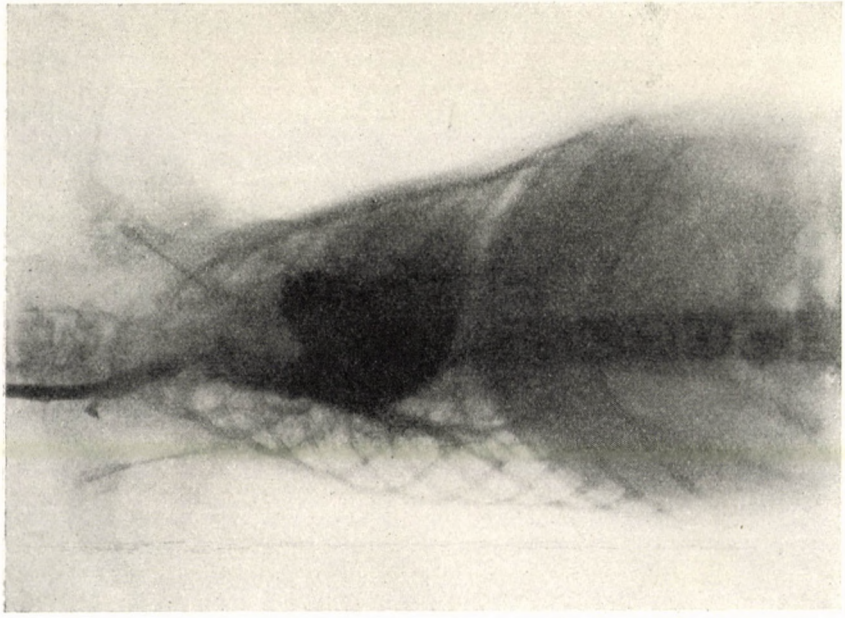
I. D. 3. b.



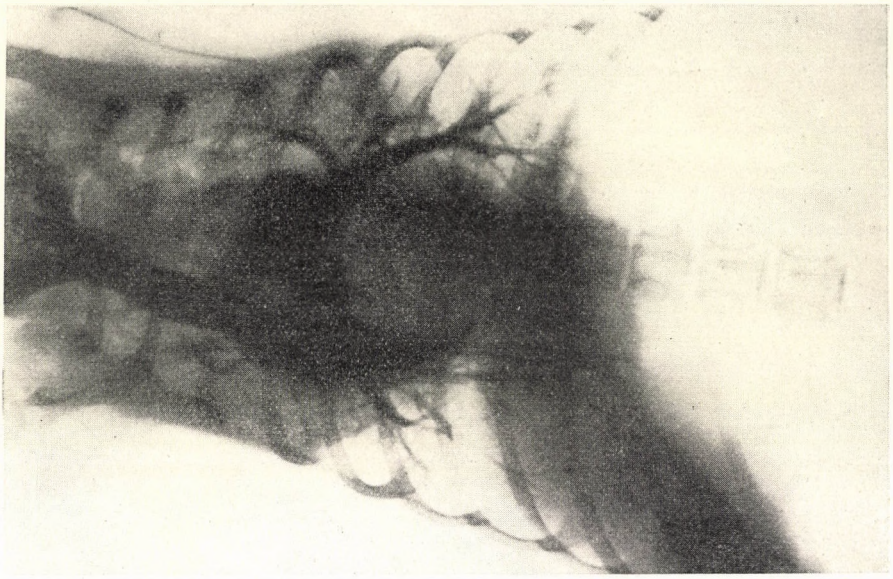
I. D. 3. c.



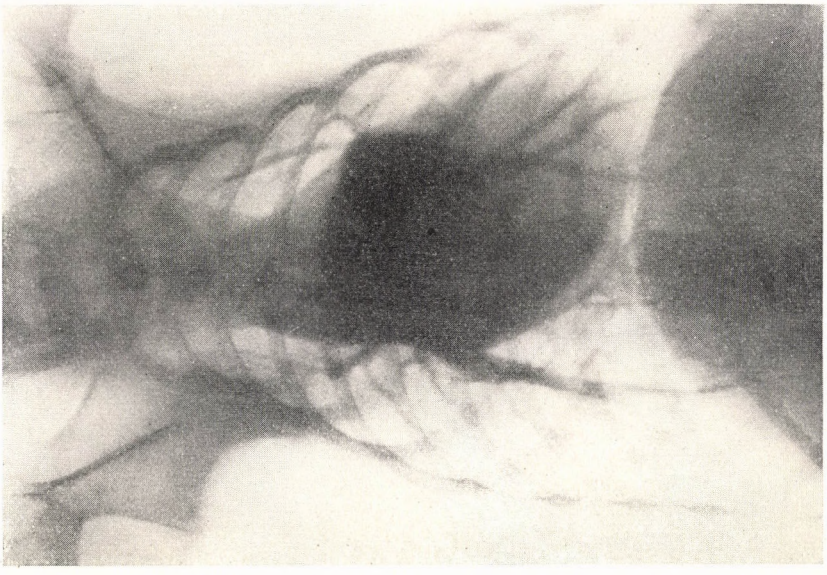
II. 1. b.



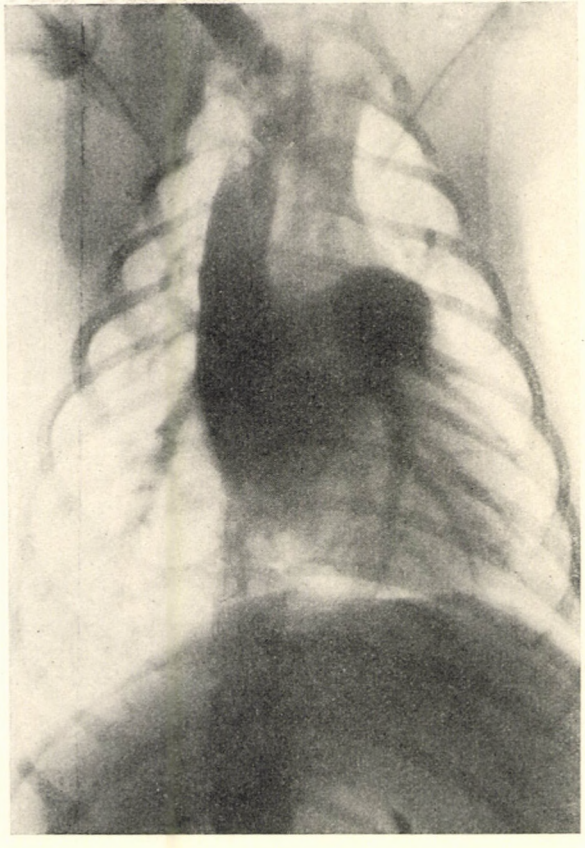
II. 1. a.



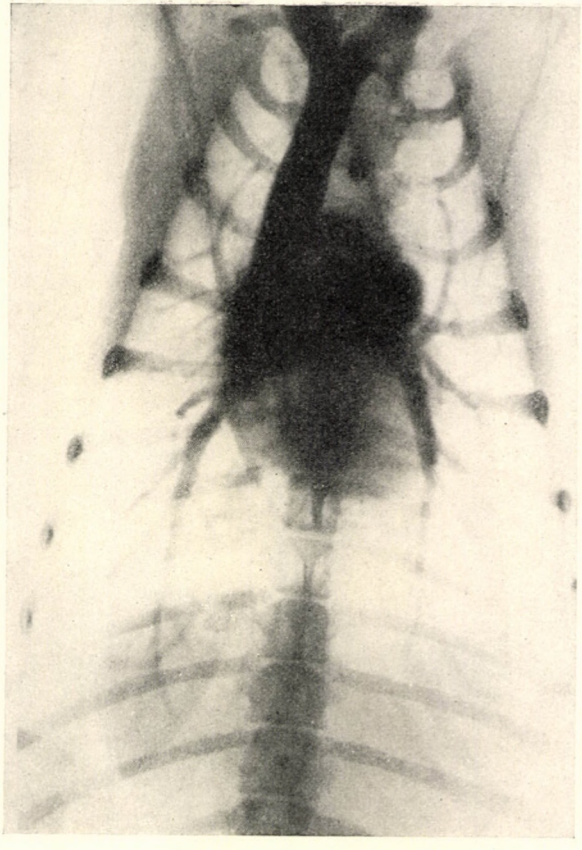
II, 2, b.



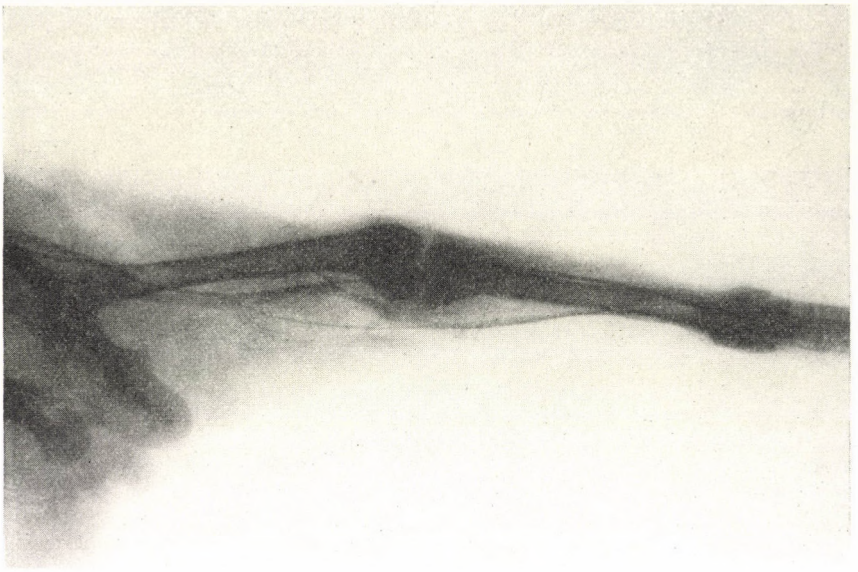
II, 2, a.



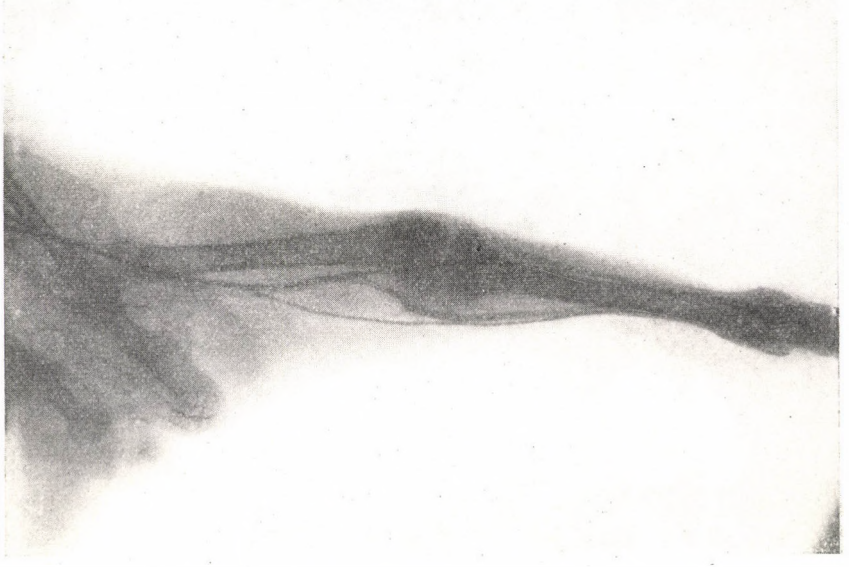
II. 3. a.



II. 3. b.



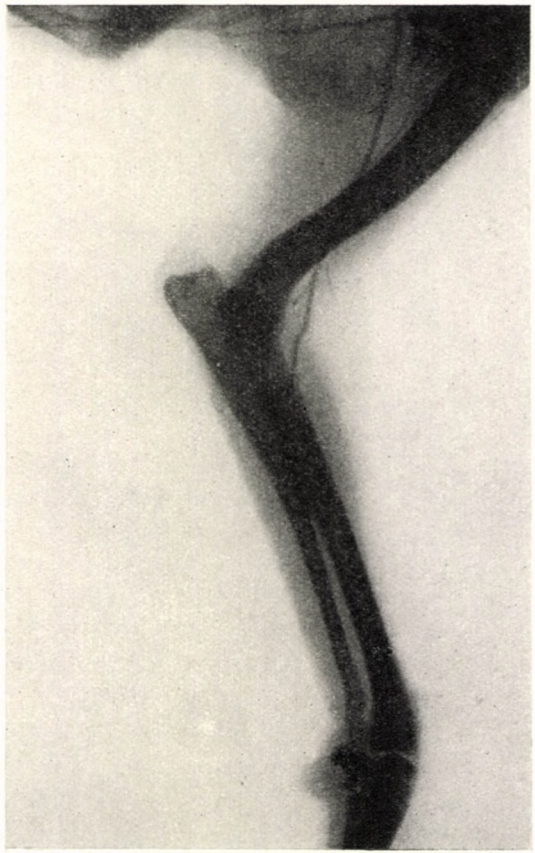
III. 1. b.



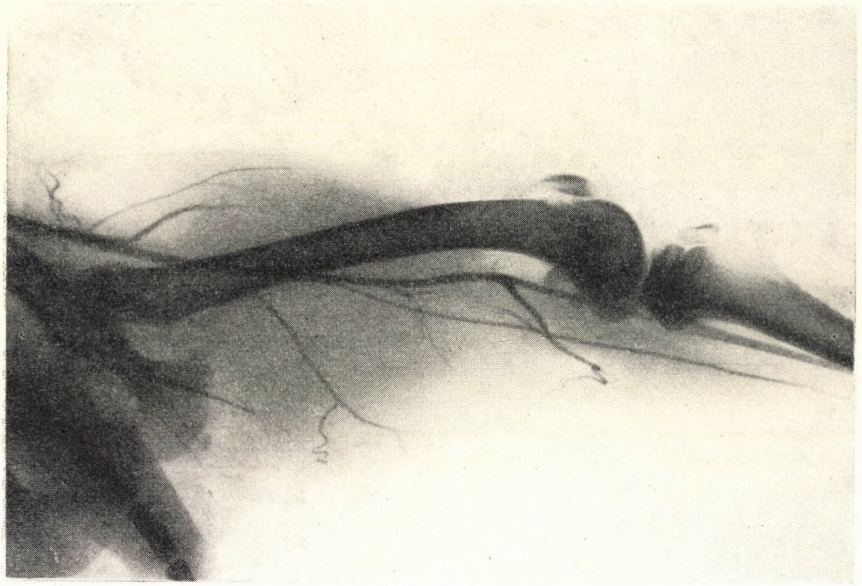
III. 1. a.



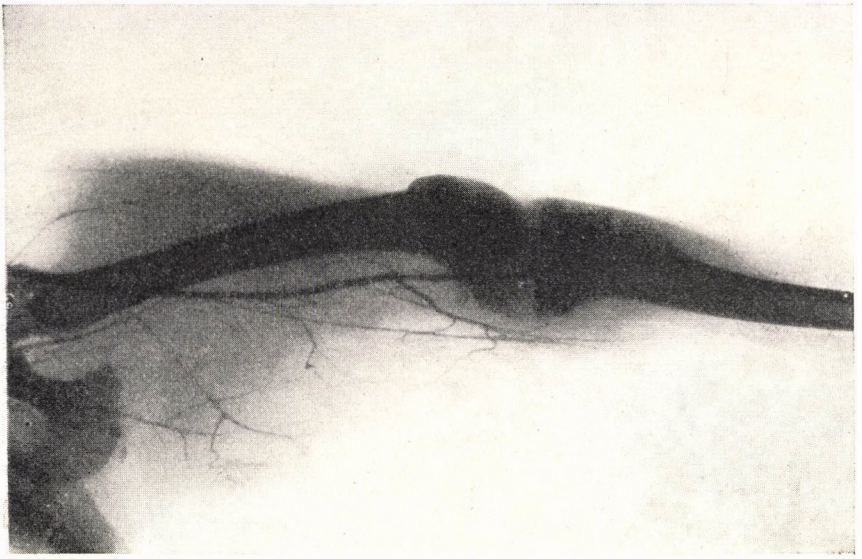
III. 2. a.



III. 2. b.



III. 3. b.



III. 3. a.

a) Normal hepatogram.
b) Shock. Arterial branches are narrowed, collateral network poor. The reduction in the size of the heart shadow during shock is also visible.

3. Pancreatic shock.
a) Normal hepatogram.
b) Shock. Vasoconstriction in the coeliac artery and in its branches.
c) Shock. 30 minutes after bilateral splanchnicectomy. Both the coeliac artery and its branches are dilated, with the diameters approximating the pre-shock ones. The shadow seen in these 3 radiograms has been cast by the film case used for making the simultaneous pancreatogram.

C) *Small intestine arteriograms.*

1. Haemorrhagic shock.
a) Normal arterial patterns in mesentery and intestinal wall.
b) Shock. The mesenterial arteries are narrowed, the arterial pattern of the intestinal wall is indistinct. The contrast shadow of the intestine is more marked.

2. Tourniquet shock.
a) Normal arteriogram of the small intestine.
b) Shock. The tertiary arches of the mesenterial arteries are narrowed. The contrast shadow of the intestinal wall is more marked.

3. Pancreatic shock.
a) Arteriogram of the normal small intestine.
b) Shock. Narrowing of the tetiary arteries is more definitive. The contrast shadow of the intestinal wall is obviously marked.
c) Shock. After bilateral splanchnicectomy the intestinal vessels are less constricted, the pattern of the intestinal wall more marked.

D) *Pancreatogram.*

3. Pancreatic shock.
a) Normal appearance of the pancreatic artery, its V-shaped division and branches.
b) Shock. Trunk, division and branches of the artery are definitely narrowed.
c) Shock. After bilateral splanchnicectomy the trunk and branches are less constricted.

II. *Angiocardiograms*

1. Haemorrhagic shock.
a) Dextrogram. The pulmonary artery and its pulmonary branches are clearly visible.
b) Shock. The heart shadow is reduced. The capacity of the right heart filled with contrast medium is reduced, the pulmonary artery and its pulmonary branches are constricted, casting a more intense shadow.

2. Tourniquet shock.
a) Dextrogram, showing the filling of the pulmonary artery and its pulmonary branches.
b) Shock. The heart shadow is greatly reduced in size. The capacity of the right heart is remarkably small, resulting in a diminution of venous inflow, as indicated by the appearance of contrast medium in the superior vena cava. It is in this case that the trunk and pulmonary branches of the pulmonary artery are most definitely narrowed.

3. Pancreatic shock.
a) Dextrogram. The pulmonary artery and its branches are visible.
b) Shock. The size of the shadow of the heart is definitely reduced. The right heart capacity is considerably diminished.

III. *Limb arteriograms*

1. Haemorrhagic shock.
a) Normal arteriogram of the hind leg, with venous filling.
b) Shock. Both the trunks and the filled collaterals are definitely constricted.

2. Tourniquet shock.
   a) Normal arteriographic pattern of the fore limb.
   b) Shock. Both the trunk and the filled collateral branches are markedly narrowed. The collateral network is very poor, with almost no vascular filling in the lower leg.
3. Pancreatic shock.
   a) Normal arteriogram of the hind leg.
   b) Shock. Trunks and branches are markedly constricted.

Control experiments

No vasoconstriction was seen in the angiograms made in dogs lying supine with the limbs tied down for 4 to 6 hours, without shock. Similarly, no vasoconstriction resulted in the vessels after injecting 0,3 ml/kg alcohol of into the abdominal muscle, into the spleen, or into the subperitoneum of the minor pelvis.

Table of experiments

No.	BP	Haemorrhagic shock	BP^1
1	140	portogram, arteriogram of the limb	95
2	120	angiocardiogram, arteriogram of the limb	70
3	112	hepatogram, arteriogram of the limb	+
4	145	portogram, hepato- and intestinal arteriogram	90
5	170	angiocardiogram, hepatogram	100
6	160	hepatogram, arteriogram of the limb	95
7	125	portogram, arteriogram of the limb	60
8	120	angiocardiogram, intestinal arterio-hepatogram	+
9	110	angiocardiogram, arteriogram of the limb	60
		Tourniquet Shock	
10	115	angiocardiogram, arteriogram of the limb	75
11	150	portogram, arteriogram of the limb	90
12	120	angiocardiogram, intestinal arterio-hepatogram	+
13	145	angiocardiogram, intestinal arterio-hepatogram	80
14	110	portogram, arteriogram of the limb	80
15	180	hepatogram, arteriogram of the limb	75
16	115	portogram, arteriogram of the limb	70
17	120	portogram, hepatogram	70

BP : blood pressure during radiography prior to shock
BP^1 : blood pressure during radiography in shock
BP^2 : blood pressure during radiography after splanchnectomy
\+ : animal died during experiment.

No.	BP	Pancreatic shock	BP^1
18	130	angiocardiogram, arteriogram of the limb	90
19	115	portogram, coeliaco-pancreatogram intestinal arteriogram	55
20	90	hepatogram, arteriogram of the limb	+
21	145	angiocardiogram, coeliaco-pancreatogram	95
22	160	portogram, arteriogram of the limb	100
23	120	portogram, intestinal arteriogram, arteriogram of the limb	70
24	125	angiocardiogram, arteriogram of the limb	75
25	170	portogram, hepato-extremital arteriogram	105
26	115	portogram, coeliacogram	85
		splanchnicectomy bilateral, portogram, coeliacogram	BP^2_{55}
27	160	portogram, coeliacogram, splanchnicectomy, bilateral	+
28	120	portogram, coeliacogram	80
		splanchnicectomy bilateral, portogram, coeliacogram	BP^2_{60}
		Control experiments	
1	120	hepatogram, arteriogram of the limb	115
2	150	angiocardiogram, arteriogram of the limb	140
3	140	portogram, coeliacogram infiltration with alcohol of parametrium	135
4	160	portogram, coeliacogram infiltration with alcohol of abdominal wall	150
5	110	portogram, arteriogram of the limb, infiltration with alcohol of spleen	95

Discussion

I

Portograms and coeliacograms revealed vasoconstriction in all three types of experimental shock

According to *Bradley* [11], the liver is a metabolic and circulatory organ. Liver blood flow is estimated at 1200 ml/min. under normal conditions, thus, it is similar to renal blood flow. Two-thirds or three quarters of this amount of blood reaches the liver via the portal vein, with the remaining one third or one quartes coming through the hepatic artery [7, 28, 30]. It is also known that the branches of the hepatic artery and those of the portal vein will contract on stimulating the hepatic plexus or the splanchnic nerves, or on the intraportal injection of adrenalin [4, 29, 44]. On the other hand, these vessels dilate on administration of dibenamine or on transecting the above nerves [29]. We, too, have found that in experimental shock splanchnicectomy resulted in a diminution of the vasoconstriction in the abdominal arteries and the branches of the portal vein. In this connection *Culbertson* [16] has found that following sympathectomy for the relief of arterial hypertension portal resistance was reduced in the upright posture.

The constriction shown to be present in the branches of the portal vein during shock has been corroborated by other methods. *Friedmann* et al. [29] have found similar changes in haemorrhagic shock and claimed that intrahepatic vasoconstriction is maintained throughout the shock state and should be looked upon as part of a systemic vasospasm. They are of the opinion that the increase in portal resistance seems to be characteristic of shock and could prove this statement experimentally, by demonstrating that while under normal conditions the creation of an anastomosis between femoral artery and lienal artery resulted in an insignificant rise in portal pressure (though portal flow was considerably increased), in haemorrhagic shock portal pressure rose to four times its normal value. They have also claimed that these spastic phenomena develop through sympathetic nervous action. The angiograms made in haemorrhagic shock after re-infusion of blood showed only a slight dilatation of the spastic portal branches and the pressure in the portal vein remained high, as compared to that in the femoral vein, indicating that intrahepatic resistance was unaffected. From all these, *Friedmann* et al. have drawn the conclusion that in haemorrhagic shock the re-infused blood, or at least a certain proportion of it, is congested in the abdominal cavity.

Other authors, too, have been concerned with such a congestion (a so-called sequestration) of blood in shock. *Meyers* [54] induced shock by injecting a 2,5 per cent solution of zinc hydroxide into the heart muscle and studied the minute volume, the plasma volume, the total blood volume, the blood

pressure as well as the specific gravity of plasma ; he has concluded that, although circulating blood was reduced in volume, the reduction was due not to an increase in plasma flow, but to a congestion of blood ("sequestration") in postarteriolar vessels. To use his expression, the blood in these areas collected in lakes. *Meyers* [54] cites the observation by *Huggins* and *Smith* that in dogs with the chest open blood volume is reduced because blood is congested in the liver. *Gibson* et al. [32] have demonstrated a marked congestion in the liver and intestinal wall of dogs dead of experimental shock.

The importance of abdominal congestion, or that of the hepatic blockade, is stressed by the data showing that under certain conditions the liver may take up 20 to 30 per cent [66], and the splanchnic area 30 to 50 per cent [22] of the total blood volume. Since the splanchnic area serves as an important reservoir of blood for the right heart [39, 45], under pathological conditions, for example in severe hepatic congestion, this volume of blood will be arrested in its flow to the right heart, resulting in a decrease of venous pressure and loss of cardiac efficiency [19, 75]. *Pierce* et al. [59] recorded venous blood pressure in 60 operations associated with great loss of blood and found that the fall in venous pressure preceded the fall in arterial pressure and the increase in pulse rate. This reduction in venous flow to the heart, characteristic of shock, has been ascribed in part (if the role of the kidneys is left unconsidered) to a spasm in the portal branches by *Wiggers* [76] and *Friedmann* [29]. This has been corroborated in our experiments.

It is difficult to interpret the development of abdominal blood retention in tourniquet and haemorrhagic shock, but the analogy between acute pancreatitis and the experimentally induced lesions of the pancreas may facilitate a deeper insight into its mechanism.

Mandl [52], *Gubergitz* [37] and *Popper* [60] were the first to use paravertebral procaine blockade in human cases of acute pancreatitis, first in diagnosis, and later also in therapy. The blockade did not only relieve abdominal pain, but also made the subsequent course of the disease less severe. Then *Marion* and *Reis* [53] introduced the splanchnic blockade and reported on equally good results ; subsequently, several authors observed beneficial effect of blockade in acute pancreatitis [17, 51, 52]. More recently, *Berk* [6], as well as *Warren* and *Orr* [73] have recommended protracted peridural procaine blockade to replace splanchnic block ; they introduced an ureter catheter epidurally at the level of the thoracic vertebrae VI—IX, and maintained a continuous flow of procaine into the epidural space for days.

Ochsner [62] is of the opinion that in acute pancreatitis splanchnic block not only relieves pain, but also shortens the duration of the disease or even dramatically arrests the process, because this kind of treatment relieves contraction of the vessels in the pancreas, improving thereby the blood supply to the necrosing organ.

Other authors, for example *Berg* [6], and *Dale* [17], did not share that optimistic view, which, however, has been greatly supported by Mallet-Guy's experiments [51], namely that by electric stimulation of the splanchnic nerve acute serous or haemorrhagic pancreatitis could be induced.

Friedmann et al. made portograms during shock and observed vasoconstriction, which was abolished following transection of the splanchnic or hepatic nerve, and on dibenamine injection. In our experiments, vasoconstriction occurred in the portal vein, coeliac and hepatic arteries alike, in haemorrhagic and tourniquet shock just as well, as in shock induced by lesioning the pancreas. Vasoconstriction in the above areas was relieved by transection of the splanchnic nerve. *Wiggers* [77] and *Mondini* [56] have found that after desympathization shock was better tolerated and survival was longer. The same has been achieved by previous treatment with dibenamine or TEAB. *Brancadoro* and *Cecchi* [13] have observed in dogs that in experimental pancreatitis bilateral splanchnic blockade brings about an improvement of renal circulation and ample diuresis. The action of splanchnic blockade is sympatholytic. Its favourable therapeutic effect, as well as its inconvenient technique have induced *Davis* et al. [18] to prescribe hexamethonium, a sympatholytic agent, in their 2 cases of acute pancreatitis confirmed at operation. These authors have found that hexamethonium treatment, carried out under continuous control of blood pressure, was almost equivalent with splanchnic blockade. The patients' pain was relieved and their general condition improved. Similar results have been achieved by *Berk* [6] in pancreatitis by means of TEAB and intravenous procaine.

The above data, as well as the results of angiography in shock after splanchnicectomy suggest that in acute pancreatitis sympathetic blockade acts by relieving vasoconstriction in the branches of the portal vein and in the abdominal vessels (including the renal arteries), as a result of which renal and hepatic blood supply is improved and venous flow to the heart increases. We have not made angiograms of the renal vessels since renal circulation and the function of the kidney in shock have been extensively studied [4, 33, 34, 69, 74]; in this connection we must also refer to the investigations into renal hypoxia of *Gömöri* et al. [35]. These authors showed that artificial hypoxia increased the constriction of renal vessels via the nervous system.

Reynel [67], according to whom there is no congestion in the splanchnic area in shock, believes the contraction of portal branches to be a compensatory response similar to the arteriolar contraction occurring throughout the whole organism, which has the essential consequence that it may lead, when long-lasting, to a progressive deterioration of liver function owing to a reduction in hepatic blood flow.

The clinical and experimental studies of shock have supplied ample evidence as to the role of liver, its circulation and function. According to

Wiggers [74], in the progressive stage of shock peripheral resistance is remarkably high in the vessels of the liver, kidney and limbs, though it is only slightly elevated in the mesenterial vessels and, in haemorrhagic shock, it gradually decreases in the coronaries. According to *Delorme* [21], in circulatory failure the associated splanchnic vasoconstriction gives rise to early and severe hepatic lesions. *Eck* [65] clamped the portal vein and the hepatic artery temporarily in dogs 24 hours after creating a fistula and found that around the vena centralis haemorrhagic necrosis developed in the liver. *Kühne* [47] observed a similar central necrosis after excessive loss of blood in both man and experimental animals. *Anlyan* et al. [3] have reported that as early as 35 to 40 minutes after the induction of hypotension by bleeding and Arfonade there develops paracentral necrosis and a dilatation of paracentral sinuses. Paracentral necrosis of similar localisation has been found by *Sosa-Gallardo* [50] in the liver of patients dead of pancreatitis. The development of these structural changes is explained by the hypoxia that develops as hepatic blood flow decreases in shock [3, 47]. According to *Kühne*, cellular damage in liver lobules is the most extensive around the central veins because this area is the remotest from the site where the portal vein and hepatic artery unite and where the blood contains most oxygen.

The significance of portal hypoxia is well illustrated by the observation of *Delorme* [21], that after creating a shunt between femoral artery and lienal vein, or after transfusing artificially oxygenized blood into the portal vein, twice as many dogs survived haemorrhagic shock as when normal venous blood was introduced into the portal vein or when the blood withdrawn for inducing haemorrhagic shock was reinfused into the venous stream.

Apart from structural changes, the biochemistry of the liver also undergoes deep changes. It is known, for example, that in haemorrhagic hypotension great amounts of potassium enter the circulation *via* the hepatic veins and in the blood of the femoral vein there is also an increased amount of potassium [68]. Anaphylactic shock, too, is known to be associated with an elevated potassium level [72]. Recently, *Henry* et al. [40] have shown that in experimental thermal shock the level of potassium in plasma is increased, but in this instance potassium is transferred into the circulation from burnt tissues. On the basis of *György*'s quotient (K/Ca) the well-known hypocalcaemia in acute pancreatitis [11, 25, 49] must be considered a relative hypopotassaemia. When the level of potassium is elevated, the excitability of the neuromuscular junction is enhanced. Taking into account the observation made by *Zsótér* and *Szabó* [78], that in the rat infusion of potassium intensifies and prolongs the adrenalin-induced constriction in mesenterial vessels, it will be easier to interpret the vasoconstriction observed in our angiograms made during shock. According to *Steward* [68], in haemorrhagic shock the level of potassium in plasma may be so high that cardiac block (asystole) may result.

II

In the angiograms made during shock the heart shadow was considerably reduced in size ; the trunk and branches of the pulmonary artery were moderately contracted

A comparable diminution of the size of the heart shadow has been found by *Eppinger* [26] to occur in shock in both man and animal, according to whose opinion the reduction in the size of the heart shadow results from a diminution of venous return flow. According to *Dock* [20], the reduction in venous return flow is due to a diminution of circulating blood volume. As a result, the heart shadow becomes smaller, systolic pressure decreases, the pulse rate increases and the venous pressure falls, because part of the blood stagnates at the periphery or in the abdomen. *Pierce* [59] has already called attention to the pathognomonic behaviour of venous pressure in shock. As a result of a reduction in venous return flow, heart function is impaired ; and as shock progresses toward the terminal phase, a progressive injury to the myocardium also develops. The myocardial damage is principally ischaemic in nature and manifests itself in the ECG, too. The ECG changes, for example in pancreatitis, have been ascribed to a low calcium level [11, 36, 58], to an elevated potassium level [68], or to a circulatory impairment in the coronaries due to hypotension [75]. The experiments by *Case* et al. [14] emphasized the importance of coronary circulation. It has been found that in experimental haemorrhagic shock venous blood pressure is low, systole is weak and slow, arterial blood pressure falls, there is a moderate increase in pressure in the pulmonary artery, and a marked increase in the auricle (especially in the left one), while at the same time coronary flow is reduced. This condition does not improve on the intravenous, or even intraarterial, reinfusion of the blood that has been withdrawn to induce haemorrhagic shock ; on the contrary, the left auricular pressure continues to increase. On the other hand, by reinfusing blood into the left coronary, systolic blood pressure can be increased and auricular pressure decreased. Also by reinfusing the blood withdrawn to induce haemorrhagic shock, *Opdyke* and *Wiggers* [63] found that while the pressure in the left ventricle continues to fall gradually as shock progresses, in the right ventricle the pressure remains almost constant or, as it has been seen in one case, may even rise above the initial level. All the above experiments suggest that a change has taken place in the pulmonary circulation. *Eaton* [23] has found that in haemorrhage, when blood pressure reaches the shock level, the pressure in the pulmonary artery and in the femoral vein remains constant until death ensues, in spite of the gradual fall of peripheral arterial pressure. In view of this evidence, *Eaton* believes that in shock a circulatory obstacle is created in the arteries of the lung or in the left heart, or in both.

Mukherjee [57] studied haemorrhagic shock by means of radioactive isotope, and found that pulmonary circulation time was increased to almost double the normal value. The elevation of pulmonary arterial pressure, as well as the increase in pulmonary arterial resistance (indicated by arterial constriction, observed also in our own angiocardiograms) are significant factors, since they occur in association with a decrease in coronary flow and with a fall in peripheral arterial pressure [19, 38]. *Blumgart* believes that this cardio-pulmonary reflex plays an important, though as yet not fully elucidated, role in the pathomechanism of shock. Other authors claim that the cardio-pulmonary blood system should be looked upon as being a unit serving as blood reservoir for the greater circulation [70]. When aortic pressure falls, the systemic peripheral arteries contract and venous flow to the left heart increases. It is possible that like in the liver, in the lung there is also a venous valvular mechanism and under pathological conditions the above mentioned reflex may enable the lung to store blood [39]. *Eufinger* and *Teltzner* [27] induced shock by various methods in the cat, rabbit and guinea pig. Shock was ascertained by determining the haematocrit and measuring blood pressure. It has been found that excessive hyperaemia developed in the splanchnic area in every case. *Moon* [55] found massive pulmonary and hepatic congestion in a patient dead of acute pancreatitis. The occurrence of pleural effusion in acute pancreatitis has been described first by *Clairmont* [15], and later by other authors. It has not yet been elucidated in what way the above mentioned pulmonary congestion is involved in the arisal of this pleural effusion.

III

In all three types of shock, in the limbs the arteriograms showed marked vasoconstriction in the main trunks, in the visible branches including the muscle branches

The limbs of the patient in shock are cool, pale, indicating a marked impairment of extremital blood flow. Another evidence of this circulatory impairment is that circulation time in the extremity is 5 to 6 times as long in shock as it is under normal conditions, depending on the extent of the fall in blood pressure [57]. The experiment by *Lewy* and *Francel* [48] has, however, shown that the impairment of flow depends not only on blood pressure, but also on the active role of the arterial system. In shock developing after ligation of the left coronary artery blood pressure fell by 30 per cent and remained at that level for a long time ; meanwhile venous outflow from the femoral vein progressively decreased. *Lewy* and *Francel* believe that such a progressive deterioration of venous outflow may be the result of progressive arterial constriction, which presumably arises on grounds of a nervous mechanism. A region-

al vascular spasm, developing by transmittance through the sympathetic nerves in a similar reflectory manner, has been shown by *Trueta* and *Barnes* [71] to occur in the hind leg of rats in tourniquet shock; in their experiment the release of the tourniquet that had been in place for four hours on one limb was followed by a vasoconstriction in the arteries of both limbs; this constriction was definitely relieved by lumbar sympathectomy.

A progressive increase in the resistance to peripheral flow similar to that described by *Lewy* and *Francel* has been shown by *Eckstein* et al. [24] to occur in the hind leg of dogs in experimental haemorrhagic shock. According to the latter authors, the increase of peripheral resistance is obvious not only when arterial pressure is constant, but also when it is steadily decreasing. Meanwhile, the volume of the limb tested increased by 2—5 ml/100 gr. The decrease in the venous flow from the limb and the increase in the weight of the extremity also suggest that blood is congested at the periphery.

More recently, *Alexander* [2] has studied the behaviour of venomotor tone in haemorrhagic shock and found that like the arteries, the veins, too, exert a compensatory action in shock. To the first sign of a fall in blood pressure the venomotor tone responds with a compensatory increase and the lack of venomotor compensation becomes more and more evident as shock progresses. From this it follows that the impairment or loss of venomotor tone is an important haemodynamical factor in shock and may lead to congestion of blood in the venous system. All these observations tend to corroborate the statement by *Gibson* [32] that in shock a congestion (sequestration) of blood is more common, than expected on grounds of the post mortem appearance of the organs.

SUMMARY

1. The behaviour during experimental shock of the vessels of the lesser circulation, abdominal cavity and limbs has been studied by angiography in dogs in 8 cases of haemorrhagic shock, 8 cases of tourniquet shock, and 12 cases of shock induced by injecting alcohol into the pancreas gland.

2. Two series of angiography have been made in single animals; for example: portography and arteriography of the limb, or intestinal arteriography and angiocardiography.

3. Radiograms made during shock revealed vasoconstriction in the branches of the portal vein, as well as in the arteries throughout the body. Angiocardiograms revealed that the heart shadow was considerably decreased in size in every case.

REFERENCES

1. *Agress, C. M., Rosenberg, M. J., Jakoba, H. I., Binder, M. I., Schneidermann, A., Clark, W. G.:* Amer. J. Phys. **170,** 536, 1952.
2. *Alexander, R. S.:* Circulation Res. **3,** 181, 1955.
3. *Anlyan, W. G., Shingleton, W. W., Benson, W. R., Stephens, R., Salem, M., Taylor, H. M.:* Surgery **36,** 375, 1954.
4. *Bálint, P., Fekete, Á., Györgypály, J., László, K., Romhányi, Gy.:* Kíséri. Orvostud. **5,** 414, 1953.

5. *Bayliss, W. M., Starling, E. H.:* J. Physiol. **16,** 170, 1894.
6. *Berk, J. E.,:* J. A. M. A. **152,** 1, 1953.
7. *Bermann, J. K., Hull, J. E.:* Ann. Surg. **137,** 424, 1953.
8. *Bettie, J. M., Dickson, E. C.:* Textbook of Pathology, Heinemann London, 1948. p. 921.
9. *Block, M. E., Wakim, K. G., Baggenstoss, A. H.:* Surg. Gyn. Obst. **99,** 83, 1954.
10. *Blumgart, H. L.:* J. A. M. A. **154,** 107, 1954.
11. *Bockus, A. L., Roth, J. L., Sifre, R. A.:* Surg. Clin. North. America **1581,** 1951.
12. *Bradley, M. D., Stanley, E.:* New Engl. J. Med. **240,** 456, 1949.
13. *Brancadoro, G., Cecchi, G.:* Policlinico. (Surg. Sect.) **60,** 137, 1953. Ref. J. A. M. A. **153,** 984, 1953.
14. *Case, R. B., Sarnoff, S. J., Waith, Ph. E., Sarnoff L. Ch.:* J. A. M. A. **152,** 208, 1953.
15. *Clairmont, P.:* Schweiz. Med. Wschr. **301,** 1923.
16. *Culbertson, J. W., Wilkins, R. W., Ingelfinger, F. J.: Bradley, S. E.:* J. Clin. Invest. **30,** 305, 1951.
17. *Dale, W. A.:* Surgery **32,** 605, 1952.
18. *Davis, R. M., Moore, F. I., Wynn-Williams, D.:* Brit. Med. J. **4,** 1251, 1953.
19. *Davis, J.:* Amer. J. Physiol. **123,** 50, 1938.
20. *Dock, W.:* Disorders of the Circulatory System. Ed. R. K. Craig. Macmillan New York, p.192.
21. *Delorme, E. J.:* Lancet **1,** 259, 1951.
22. *Delorme, E. J.* et al.: Quart. J. Exp. Physiol. **36,** 219, 1951.
23. *Eaton, R. M.:* J. Thorac. Surg. **16,** 668, 1947.
24. *Eckstein, R. W., Liebow, I. M., Wiggers, C. J.:* Amer. J. Physiol. **147,** 685, 1947.
25. *Edmunson, H. A., Berne, C. J.:* Surg. Gyn. Obst. **78,** 240, 1944.
26. *Eppinger:* cit. *Van Gelderen.* p. 36.
27. *Eufinger, H., Stelzner, A.:* Dtsch. Z. Chir. **278,** 312, 1954.
28. *Evans, L.:* Principles of Human Physiology Churchill. London, 1949. p. 629.
29. *Friedmann, E. W., Frank, H. A., Fine, J.:* Ann. Surg. **134,** 70, 1951.
30. *Fine, J., Seligmann, A. M., Frank, H. A.:* Ann. Surg. **134,** 72, 1951.
31. *Van Gelderen:* Functionelle Pathologie in der Chirurgie. Springer. Berlin, 1949.
32. *Gibson, J.:* J. Clin. Invest. **26,** 126, 1947.
33. *Gömöri, P.:* Orv. Hetil. **89,** 136, 1948.
34. *Gömöri, P., Földi, M., Szabó, Gy.:* M. Belorv. Arch. **1,** 283, 1948.
35. *Gömöri, P., Kovách, A., Takács, L., Földi, M., Szabó, Gy., Nagy, Z., Wiltner, W.:* Orv. Hetil. **95,** 225, 1954.
36. *Gottesmann, J., Casten, D., Beller, A.:* J. A. M. A. **123,** 892, 1943.
37. *Gubergitz, R.:* Arch. Verdaungskrh. **50,** 127, 1931.
38. *Guyton, A. C., Lindsey, A. W., Gilluly, J. J.:* Circulation Res. **2,** 326, 1954.
39. *Habelmann:* cit. *Eufinger* and *Stelzner.*
40. *Henry, C. L., Amspacher, W. H.:* Surgery **36,** 740, 1954.
41. *Hess, W.:* Chirurgie des Pancreas. Benno. Schwabe. Basel (1950).
42. *Ivy, A. C., Gibbs, L.:* Surgery **31,** 614, 1952.
43. *Kenwell, H. N., Wels, Ph. B.:* Surg. Gyn. Obst. **96,** 169, 1953.
44. *Kinzlmeir, H., Demling, L.:* Z. Kreislaufforschg. **40,** 201, 1951.
45. *Kniseley, M., Bloch, E., Warner, L.:* cit. *Friedmann, Frank, Fine.*
46. *Kovách, A., Takács, L.:* Acta Physiol. Hung. **3,** 91, 1952.
47. *Kühne, H.:* Bruns'Beitr. **1,** 189, 1954.
48. *Lewy, M. N., Francel, A. L.:* Amer. J. Physiol. **172,** 427, 1953.
49. *Lipp, W. F.:* Gastroenterology. **7,** 569, 1946.
50. *Longo, O. F., Sosa-Gallardo, C., Ferrasi, A.:* Lyon Chir. **45,** 297, 1950.
51. *Mallet-Guy, P., Sermonard, J., Berben, Y.:* Lyon Chir. **45,** 403, 1950.
52. *Mandl, F.:* Blockade und Chirurgie des Sympathicus, Springer, Wien, 1953.
53. *Marion, P.:* Lyon Chir. **40,** 315, 1945.
54. *Meyers, F. H., Schoolar, I. C., Overmann, R. C.:* Circulation Res. **2,** 304, 1954.
55. *Moon, W. H.:* Shock and Related Capillary Phenomena. Oxford Univ. Press. New York, 1938. p. 298.
56. *Mondini, P. G., Fabris, F.:* Acta Anaesth. Padova, 1953, 3/6. 369. Ref. Excerpta Med. sect. Surg. **8,** 1013, 1954.
57. *Mukherjee, L., Rowlands, R.:* Lancet **260,** 1041, 1951.
58. *Paxton, J. R., Payne, J. H.:* Surg. Gyn. Obst. **86,** 69, 1948.
59. *Pierce, V. K., Boyan, C. P., Masterson, J. G.:* Surg. Gyn. Obst. **96,** 310, 1953.
60. *Popper, H. L.:* Zbl. Chir. **35,** 2050, 1933.
61. *Popper, H. L., Necheles, H.:* Surg. Gyn. Obst. **87,** 79, 1948.
62. *Ochsner, A.:* J. A. M. A. **142,** 84, 1950.

63. *Opdyke, D. F., Wiggers, C. J.:* Amer. J. Physiol. **147,** 270, 1947.
64. *Radakovich, M., Pearse, H. E., Strain, W. H.:* Surg. Gyn. Obst. **94,** 749, 1953.
65. *Rappaport, A. M., Macdonald, M. H., Borrowy, Z. J.:* Surg. Gyn. Obst. **97,** 748, 1953.
66. *Rein:* cit. *Van Gelderen.*
67. *Reynel, P. C.:* Gastroenterologia **81,** 72, 1954.
68. *Stewart, J. D., Potter, W. H., Hubbard, R. S., Andersen, M. N.:* Ann. Surg. **138,** 593, 1953.
69. *Van Slyke:* Ann. Intern. Med. **28,** 701, 1948.
70. *Sjöstrand, T.:* Acta Med. Scand. **145,** 155, 1953.
71. *Trueta, J.:* Principles and Practice of War Surgery, Mosby, St. Louis, 1943, p. 141.
72. *Went, I.:* Általános kórtan. Egyetem Nyomda. Debrecen, 1944.
73. *Warren, K. W.:* J. A. M. A. **154,** 803, 1954.
74. *Wiggers, C. J.:* Physiology of Shock. The Commonwealth Fund. New York, 1950.
75. *Wiggers, C. J.:* Amer. J. Physiol. **144,** 91, 1945. Amer. Heart. J. **33,** 633, 1947.
76. *Wiggers, C. J.:* Amer. J. Physiol. **146,** 192, 1946.
77. *Wiggers, H. C.:* Amer. J. Physiol. **153,** 511, 1948.
78. *Zsótér, T., Szabó, M.:* Acta Med. Hung. **6,** 198, 1954.

АНГИОГРАФИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМ ШОКЕ

П. ГЁРГЁ, Л. РАНЬКИ и Я. ШТЕФАНИЧ

Резюме

1. Авторы проводили ангиографические исследования кровеносных сосудов малого круга кровообращения, брюшной полости и конечностей при экспериментальном шоке.

2. Исследования проводились при шоке после 9 случаев геморрагической, 8 случаев турникетовой и 12 случаев алкоголевой поражений поджелудочной железы.

3. У одного и того же животного проводились по две серии ангиографических исследований, напр., портограммы и артериограммы конечностей, или артериограммы кишечника и ангиокардиограммы.

4. На рентгеновских снимках, снятых при шоке, наблюдалось повсеместно сужение сосудов как на ветвях воротной вены, так и на артериограммах. На ангиокардиографах, снятых в шоке сердечная тень была всегда уменьшенной.

DURCH VIBRATIONSSCHÄDEN VERURSACHTES RAYNAUDSCHES SYNDROM

Von

L. MAGOS und G. OKOS

STAATLICHES INSTITUT FÜR ARBEITSHYGIENE UND I. INNERE ABTEILUNG DES ISTVÁN-KRANKENHAUSES, BUDAPEST

(Eingegangen am 31. Juli 1955)

Pressluft-Handwerkzeugmaschinen werden in den verschiedensten Industriezweigen benutzt. Sie vereinigen den Vorzug der Handwerkzeuge, die Beweglichkeit, mit dem Vorteil des mechanischen Antriebs, grösserer Kraft und erhöhter Wirtschaftlichkeit. Die Schlagwerkzeuge funktionieren im wesentlichen nach folgendem Prinzip: Die dem Apparat durch eine Rohrleitung zugeführte Pressluft von 6—7 Atü. Druck bringt den im Werkzeug befindlichen und sich auf- und abbewegenden Kolben unter Leitung eines entsprechenden Ventilsystems in rasche Bewegung, so dass sie abwechselnd von oben bzw. von unten auf den Kolben wirkt. Der Kolben schlägt am Ende jeder Abwärtsbewegung mit grosser Kraft auf den dort befindlichen Werkzeugkopf, der die Bewegungsenergie des Kolbens übernimmt und an den zu bearbeitenden Gegenstand weitergibt. Bei den rotierenden Werkzeugen (Schleif-, Bohrmaschinen) setzt die Pressluft eine Turbine in Gang.

Bei der Anwendung der Pressluftwerkzeuge ist der Organismus verschiedenen schädigenden Effekten ausgesetzt, ausserdem erfordert die Betätigung — insbesondere bei Schlagwerkzeugen — starke Kraftentfaltung. Die wichtigste jener Effekte ist die Vibration, die vor allem auf die Hände, und zwar am stärksten auf die linke Hand wirkt, welche den Werkzeugteil des Apparates umgreift. Die Vibrationsstärke ist insbesondere bei Schlagwerkzeugen gross. Bei diesen kommt zu der von der Kolbenbewegung verursachten Vibration auch noch die Bewegungsenergie des von dem zu bearbeitenden Gegenstand zurückschnellenden Werkzeugs hinzu.

Eine Schädigung von geringerer Bedeutung ist die Kälte. Aus dem Zylinder entfernt sich nämlich die plötzlich expandierte Luft stark abgekühlt. Diese Abkühlung kann so stark sein, dass an den Auspuffschlitzen häufig auch im Sommer ausgeprägte Vereisung und Reifbildung zu beobachten ist.

Der Vibrationsschaden ruft im Falle einer bestimmten Frequenz und Amplitude [2, 4] bei einem Teil der Werktätigen Raynaudsches Syndrom hervor: durch Kälteeinwirkung werden die Finger oder gegebenenfalls auch die ganze Hand weiss, starr und eventuell gefühllos [1, 3, 4, 11, 14, 16, 18, 20, 21, 25, 26, 27]. In Ungarn ist auf die Häufigkeit des Raynaudschen Syn-

droms bei Stahlgussputzern zuerst von uns hingewiesen worden [23, 24]. Später dehnten wir unsere Untersuchungen auch auf andere Arbeitsgebiete der Schwerindustrie aus, wo die Werktätigen während eines beträchtlichen Teils der Arbeitszeit mit Presslufthandwerkzeugen arbeiten.

Zu Beginn der Untersuchungen klärten wir die Häufigkeit des Raynaudschen Syndroms auf den verschiedenen Arbeitsgebieten der Schwerindustrie durch Sammlung von Angaben. Hierbei wurden die Angaben von 135 Stahlgussputzern, 31 Eisengussputzern, 93 Kesselschmieden, 51 Schlossern und 50 Stampfern aufgearbeitet. Wir stellten fest, dass das Raynaudsche Syndrom am häufigsten unter Stahlgussputzern vorkommt.

Bei den Stahlgussputzern nimmt die Häufigkeit der Erkrankung in den ersten Jahren sprunghaft zu. Unter denen, die seit 1 Jahr in diesem Arbeitsgebiet tätig sind, fanden wir keine Kranken, hingegen waren 43% der seit 2 Jahren, 75% der seit 3 Jahren und bereits fast 90% der seit 4 Jahren darin tätigen krank. Wir stellten fest, dass unter den Arbeitern mit noch längerer Expositionszeit 9 von 10 erkrankt waren.

Unter den Kesselschmieden und Eisengussputzern ist die Krankheit weniger verbreitet. Allerdings arbeiten Eisengussputzer in geringerem Umfange mit Pressluftwerkzeugmaschinen als die Stahlgussputzer, da sie die Schnitzarbeit vielfach mit Handwerkzeugen, meist aber mit dem Pressluftschleifer ausführen. Kranke fanden wir nur unter denjenigen, die mit dem Pressluft-Meisselhammer arbeiten. Unter den Kesselschmieden entwickelt sich das Raynaudsche Syndrom hauptsächlich an den Händen jener Arbeiter, welche mit dem Meissel-, Bördel- und Kesselverstemmerhammer arbeiten. Weniger gefährdet sind Nieter, Bohrer und jene Kesselschmiede, die abwechselnd mit verschiedenen Werkzeugmaschinen arbeiten. Beim Vergleich der Kesselschmiede mit den Stahlgussputzern stellten wir fest, dass bei den seit mindestens 3 Jahren tätigen Arbeitern im Gegensatz zu den 75% unter den Stahlgussputzern nur 30% erkrankt waren. Auch wenn wir mit Ausnahme der Nieter nur diejenigen Werktätigen in Betracht ziehen, die ausschliesslich mit Schlagwerkzeugen arbeiten, ergibt die Erkrankungsziffer nur 57%.

Unter den mit Pressluftwerkzeugen arbeitenden Maschinenschlossern kamen Erkrankungen nur vereinzelt vor. Sie führen hauptsächlich Schleifarbeiten aus; ein Teil dieser Arbeiter benutzt aber neben der Schleifmaschine auch noch den Pressluftbohrer oder Meisselhammer. Erkrankungen fanden wir nur unter jenen, die auch mit dem Meisselhammer arbeiteten.

Unter den in der Giesserei arbeitenden Stampfern haben wir durch die Beschäftigung bedingtes Raynaudsches Syndrom überhaupt nicht feststellen können.

Kapillarmikroskopische Untersuchungen nahmen wir nur unter den Stahlgussputzern, Kesselschmieden und Schlossern vor. Diese drei Beschäftigungsgruppen verhalten sich nämlich vom Gesichtspunkt der Gefährdung durch

Vibrationsschäden, wie aus obigen Ausführungen hervorgeht, auf verschiedene Weise. Am meisten gefährdet sind die Stahlgussputzer, am wenigsten die Schlosser. Die Kesselschmiede stehen in dieser Hinsicht zwischen den beiden.

Bei unseren Untersuchungen interessierte uns vor allem, ob sich die drei Gruppen in bezug auf das kapillarmikroskopische Bild abweichend verhalten oder nicht, bzw. ob zwischen der in der Gefährdung vorhandenen Differenz und dem mikroskopischen Bild der Kapillaren ein Zusammenhang besteht. Bekanntlich tritt das nicht vibrationsbedingte Raynaudsche Syndrom am häufigsten bei Individuen mit dysplastischen Kapillaren auf. Deshalb schien uns die Annahme *Bocks* [5] begründet, dass unter den mit Vibrationswerkzeugen arbeitenden Werktätigen jene, bei denen die Erkrankung nach kurzer Expositionszeit in Erscheinung tritt, zu den Personen mit dysplastischen Kapillaren zählen, im Gegensatz zur Beobachtung von *Meyer-Brodnitz* und *Wollheim* [21], die bei 20 Kranken mit vibrationsbedingtem Raynaudschen Syndrom keine morphologischen Veränderungen fanden. Allerdings sahen diese Autoren lediglich eine abnorme Erweiterung der Kapillaren als Anomalie an.

Über die funktionelle Natur der durch den Vibrationsschaden verursachten Erblassungsanfälle sind sich die Autoren fast ausnahmslos einig. Organische Veränderungen vermochten *Gurdjian* und *Walker* [10] auch mit Biopsie nicht nachzuweisen, und auch *Seyring* [26] fand derartige Veränderungen lediglich bei über 50jährigen Kranken. *Rieder* [25] gelangte auf Grund von serienmässigen Hauttemperaturmessungen nach vorangegangener Kälteeinwirkung zu der Schlussfolgerung, dass die Veränderung nicht organisch sei. *Lindquist* und *Flemberg* [16] stellten die Temperatur der Fingerbeere nach Kältewirkung fest, während die untersuchten Personen ihre Füsse in 44° C warmes Wasser hielten, und fanden, dass sich die Erwärmung bei Vorliegen eines Spasmus verzögert, aber wenn sie in Gang kommt, rasch vor sich geht. *Meyer-Brodnitz* und *Wollheim* vermochten bei 8 von 20 Kranken auf dem Handrücken Dermographia alba auszulösen. Nach Abschnürung der Arteria brachialis trat die weisse Reaktion (Dermographia alba) bei sämtlichen untersuchten 20 Personen auf. Gleichzeitig konnten die Autoren bei der auf die Abschnürung der Arteria brachialis folgenden reaktiven Hyperämie keine charakteristische Differenz feststellen. *Jepson* [15] fand bei Anwendung des heat-flow-Testes bei seinen Kranken im Vergleich zur Kontrollgruppe in höherer Zahl persistenten Spasmus, obwohl sich bei 11 seiner 24 Fälle der Spasmus auch an Kranken mit Raynaudschem Syndrom löste.

Im Laufe unserer Untersuchungen führten wir zuerst einige in der Diagnostik von peripheren Gefässkrankheiten routinemässig angewandte funktionelle Untersuchungen bei Kranken mit berufsbedingtem Raynaudschen Syndrom aus und suchten dann festzustellen, inwieweit die Kältedilatation vom Normalen abweicht bzw. ob sie mit den Reaktionen der Kranken mit Raynaudschem Syndrom anderer Ätiologie übereinstimmt. Bei früheren Untersuchungen

[17] hatten wir nämlich festgestellt, dass in den Gefässreaktionen von Individuen mit gesundem Gefässsystem und Kranken mit Raynaudschem Syndrom nach Kältewirkung ein Unterschied besteht. Bei Kranken mit Raynaudschem Syndrom tritt die Dilatation auf Kältewirkung entweder nicht auf, oder sofern sie in Erscheinung tritt, entsteht sie später und ist von geringerem Umfang als bei Personen mit gesundem Gefässsystem. Wir stellten fest, dass bei Kranken mit Raynaudschem Syndrom der Durchschnitt der während der 6—15 Minuten der Abkühlung je Minute gemessenen Wärmeabgabe 300 Kalorien (auf 100 ml Fingervolumen bezogen) nicht übersteigt und das Maximum der in der gleichen Zeit je Minute gemessenen Wärmeabgabe weniger als 500 Kalorien ausmacht.

Unseres Erachtens ist die Tatsache, dass es Kranke mit Raynaudschem Syndrom gibt, bei denen — wenn auch in geringem Umfange und verspätet — die durch Kälte bewirkte Dilatation auftritt, teils auf die verschiedene Schwere der Erkrankung, teils auf die unterschiedliche Empfindlichkeit der Gefässe gegenüber Kälte in den verschiedenen Jahreszeiten zurückzuführen. Es ist nämlich bekannt, dass die Anfälle bei Kranken mit Raynaudschem Syndrom im Winter und Sommer nicht mit gleicher Heftigkeit auftreten, sondern mit dem Eintritt der wärmeren Jahreszeit auch ganz ausbleiben können. Jene Fälle *Jepsons*, bei denen sich der Spasmus löste, sind vielleicht damit zu erklären, dass die Kranken in einer beschwerdefreien Periode untersucht wurden. Im Laufe unserer Beobachtungen wandten wir daher der Frage, ob die Kranken in einer Periode mit Beschwerden oder im beschwerdefreien Stadium untersucht wurden, besondere Beachtung zu.

Methodik

Die mikroskopische Untersuchung der Kapillaren wurde mit dem Leitzschen Kapillarmikroskop vorgenommen. Wir beobachteten in erster Linie das kapillarmikroskopische Bild des Handnagelrandes, ausserdem aber auch in jedem Falle die Kapillaren des Handrückens, der Lippen und der Konjunktiva. Neben den morphologischen Anomalien wandten wir den spastischen Erscheinungen besondere Aufmerksamkeit zu. Obwohl laut *O. Müller* [22] und *Bugár-Mészáros* [6, 7] das dysplastische Kapillarsystem stets auch mit allgemeiner Spasmusbereitschaft der Kapillaren verbunden ist, führten wir bei der Auswertung der Untersuchungsbefunde die morphologischen Veränderungen (gekrümmte, unregelmässige Formen), und die spastischen Erscheinungen (spastische Einschnürungen, verlangsamte Blutströmung oder atonisch erweiterte Kapillaren) gesondert an.

Die oszillometrische Untersuchung der Arterien wurde an beiden Unterarmen und am unteren Drittel der Unterschenkel (über den Knöcheln) mit dem *Boulitte*schen Oszillometer vorgenommen.

Die reaktive Erwärmung wurde mit dem thermoelektrischen Hautthermometer nach der Methode von *Bugár-Mészáros* und *Okos* [8] in der Weise gemessen, dass wir den 3. Finger einer Hand 2 Minuten lang mit einem Gummiring ischämisierten und nach dessen Durchschneidung alle 15 Sekunden die Hauttemperatur der Rückenfläche der zweiten Phalanx feststellten.

Unter normalen Verhältnissen erreicht die Hauttemperatur innerhalb von 1′15″ den vor der Ischämisierung gemessenen Wert.

Die reaktive Hyperämie wurde nach *Herzog* [12] und *Mészáros* [19] in der Weise untersucht, dass wir parallel mit der Untersuchung der reaktiven Erwärmung beobachteten, ob die reaktive Hyperämie nach Durchschneidung des Gummiringes auftritt oder nicht, und in wie-

viel Sekunden. Als verzögert sahen wir die Reaktion an, wenn die Hyperämie erst nach 3″, als prompt, wenn sie innerhalb von 3″ auftrat. Die Untersuchung der reaktiven Hyperämie und der reaktiven Erwärmung wurde stets an der Hand vorgenommen, an der die Beschwerden bestanden.

Die Kältedilatation untersuchten wir mit dem von uns modifizierten Verfahren [17] von *Greenfield* und *Shepherd* [9]. Das Wesentliche dieses Verfahrens besteht darin, dass nach einem Handbad von 25° C im Kalorimeter bei 9,5° C die Wärmeabgabe des in einer Länge von 2,8 cm eingetauchten Zeigefingers festgestellt wird.

Untersuchungsergebnisse

Die kapillarmikroskopische Untersuchung wurde bei 228 Werktätigen ausgeführt, die seit länger als 1 Jahr mit Pressluftwerkzeugen arbeiteten; es handelte sich um 135 Stahlgussputzer, 47 Kesselschmiede und 46 Schlosser. Von den Untersuchten hatten 102 Personen mit dem Raynaudschen Syndrom zusammenhängende Beschwerden, während 126 beschwerdefrei waren. Von den 126 Beschwerdefreien hatten 105 ein normales, 21 ein morphologisch abweichendes Kapillarsystem, während in der Krankengruppe mit Raynaudschem Syndrom das Bild des Kapillarsystems in 25 Fällen normal und in 77 verändert war. Bei dieser Aufteilung reihten wir auch jene unter die morphologisch Normalen ein, deren Kapillarsystem zwar konstitutionell erscheinende Anomalien aufwies, diese aber geringfügig waren (d. h. es befanden sich zwar unter den Kapillaren gekrümmte Formen, jedoch nur in ganz geringer Zahl) oder aber in einzelnen Körperteilen, z. B. Lippen, Konjunktiva, abnorme Formen überhaupt nicht angetroffen wurden.

An den Kapillaren von 78 der 126 beschwerdefreien Werktätigen sahen wir überhaupt keine spastischen Erscheinungen, während unter den Kranken mit Raynaudschem Syndrom nur 3 derartige Fälle vorkamen. Sofern bei den Beschwerdefreien spastische Erscheinungen vorlagen, waren diese meist geringfügig, bei den Raynaud-Kranken hingegen im allgemeinen sehr ausgeprägt.

Im Laufe usnerer Untersuchungen fiel auf, dass unter den mit Pressluftwerkzeugen arbeitenden Stahlgussputzern im Vergleich zu den anderen beiden Gruppen abnorm geformte Kapillaren in überraschend hoher Zahl vorkamen. Zu gleicher Zeit nahmen wir auch an 100 im gleichen Alter befindlichen, aber Vibrationsschäden nicht ausgesetzten Männern kapillarmikroskopische Untersuchungen vor. Die Vergleichszwecken dienenden Angaben finden sich auf Tabelle I.

Nach den Angaben der Tabelle I. bestehen zwischen den Stahlgussputzern und den übrigen Gruppen offensichtliche Unterschiede. Während bei den seit 1—2 Jahren als Stahlgussputzer tätigen Arbeitern das morphologische Bild der Kapillaren mit dem der Kontrollgruppe übereinstimmt, liegt bei den seit mehr als 2 Jahren mit Vibrationsapparaten arbeitenden Stahlgussputzern genau das umgekehrte Verhältnis vor. Der Unterschied zwischen den beiden Gruppen ist selbst dann ausgeprägt signifikant, wenn wir die Stahlgussputzer

Tabelle I

Vorkommen eines morphologisch normalen und vom Normalen abweichenden Kapillarsystems bei Stahlgussputzern, Kesselschmieden, Schlossern und Kontrollgruppen

	Normal	Abweichend
Stahlgussputzer nach 1—2jähriger Arbeit	30 (77%)	9 (23%)
Stahlgussputzer nach 3jähriger oder längerer Arbeit	33 (34%)	63 (66%)
insgesamt	63 (47%)	72 (53%)
Kesselschmiede nach 1—2jähriger Arbeit	4	3
Kesselschmiede nach 3jähriger oder längerer Arbeit	29	11
insgesamt	33 (70%)	14 (30%)
Schlosser nach 1—2jähriger Arbeit	8	3
Schlosser nach 3jähriger oder längerer Arbeit	26	9
insgesamt	34 (74%)	12 (26%)

Statistische Messzahlen der zwischen den Stahlgussputzern und der Kontrollgruppe in bezug auf das Kapillarsystem in Erscheinung tretenden Differenz:

$$X^2_{[1]} = 16{,}5 \qquad P < 0{,}1\%$$

ohne Rücksicht auf ihre Expositionszeit mit der Kontrollgruppe vergleichen. Ganz anders verhält es sich bei den Kesselschmieden und Schlossern. Deren Kapillaren stimmen morphologisch mit denen der Kontrollgruppe überein. Dies steht mit der Erfahrung in Einklang, dass die Arbeit der Stahlgussputzer vom Gesichtspunkt der Vibrationsschädigung am meisten gefährdet ist, die Krankheit sich sehr rasch entwickelt und dieser gegenüber bei längerer Expositionszeit nur etwa 10% der Werktätigen resistent bleiben. Bei den Kesselschmieden und noch eher bei den mit Pressluftwerkzeugen arbeitenden Schlossern kommen viel weniger Erkrankungen vor, und auch das Raynaudsche Syndrom tritt viel später auf.

Das derart häufige Vorkommen eines morphologisch vom Normalen abweichenden Kapillarsystems unter den Stahlgussputzern führt zu der Überlegung, dass das Vibrationstrauma im Kapillarsystem Veränderungen hervorzurufen vermag, die von der konstitutionellen Dysplasie (Vasoneurose) nicht differenziert werden können. Bei dieser Veränderung spielt aller Wahrscheinlichkeit nach die gesteigerte Spasmusbereitschaft der kleinen Gefässe eine sehr grosse Rolle. Untersuchen wir die 3 Gruppen vom Gesichtspunkt der spastischen Erscheinungen, sehen wir folgendes (Tabelle II):

Tabelle II veranschaulicht, dass Häufigkeit und Grad der spastischen Erscheinungen mit der Gefährdung der 3 Gruppen durch das Raynaudsche Syndrom übereinstimmen. Am häufigsten und ausgeprägtesten kommen die

Tabelle II

Häufigkeit des Vorkommens spastischer Erscheinungen unter den mit Pressluftwerkzeugen arbeitenden Werktätigen

Spastische Erscheinungen an den Kapillaren	Stahlgussputzer	Kesselschmiede	Schlosser
Keine	33	20	25
Geringe	31	20	14
Ausgeprägte	71	7	7

Statistische Messzahlen der zwischen den Stahlgussputzern und den andern beiden Gruppen (Kesselschmiede und Schlosser als eine Grupp egerechnet) in bezug auf die spastischen Phänomene in Erscheinung tretenden Differenz:

$$X^2_{[2]} = 31{,}5 \qquad P \ll 0{,}1\%$$

spastischen Erscheinungen bei den Stahlgussputzern vor, während bei den vom Gesichtspunkt des Raynaudschen Syndroms am wenigsten gefährdeten Schlossern bei mehr als der Hälfte der Werktätigen spastische Veränderungen überhaupt nicht angetroffen wurden.

Im kapillarmikroskopischen Bild der beiden Hände fanden wir — obwohl die Beschwerden in der Mehrzahl der Fälle nur an einer Hand auftraten — keinen wesentlichen Unterschied. Die Anomalien waren am Fingernagelrand viel ausgeprägter als an den Lippen und an der Konjunktiva, doch legten wir bei der Beurteilung des Kapillarsystems nicht nur den Nagelrand zugrunde. Die Veränderungen wurden nur dann als ausgeprägt abnorm bewertet, sofern sie, wenn auch in geringerem Masse, auch an Handrücken, Lippe und Konjunktiva vorkamen.

Die oszillometrische Untersuchung der Arterien wurde bei Kranken mit vibrationsbedingtem Raynaudschem Syndrom in 27 Fällen durchgeführt. Mit Ausnahme eines Falles war der oszillometrische Index normal. Hieraus darf geschlossen werden, dass der Vibrationsschaden in den grossen Gefässen keine dauerhaften Veränderungen hervorruft.

Bei der Untersuchung der reaktiven Erwärmung sahen wir unter den 27 Personen mit Beschwerden normale Erwärmung (innerhalb von 75″) nur in 3 Fällen. Bei einem von diesen war das Kapillarbild normal, beim zweiten sahen wir geringe und im dritten Fall mittelmässige morphologische Veränderungen an den Kapillaren. In 12 Fällen war die Erwärmung der Temperatur auf die Grundtemperatur verzögert, in 11 Fällen wurde die Grundtemperatur gar nicht erreicht, und in einem Fall kam weder Temperaturerhöhung noch-senkung vor, da die Gefässe der untersuchten Person auch nach viertelstündigem Aufenthalt im Zimmer mit 21° C Temperatur im spastischen Zustand blieben.

Bei der Untersuchung der reaktiven Hyperämie sahen wir nur in 2 Fällen prompte Rötung, bei den anderen beobachteten wir eine verzögerte oder etwas verzögerte Reaktion. Diese Beobachtung steht scheinbar im Gegensatz zur Wahrnehmung von *Meyer-Brodnitz*, doch untersuchte er die Hyperämie nach Abschnürung der Arteria brachialis, während wir die Arteriae digitales mit dem bis zur Basis der III. Phalanx hinaufgezogenen Gummiring abschnürten. Einer der kranken Werktätigen, bei dem die Reaktion prompt zustande kam und der sich auch bei der reaktiven Erwärmung normal verhielt, wies ebenfalls morphologisch normale Kapillaren auf, an denen wir kaum spastische Erscheinungen sahen. Die Gefässe desselben Arbeiters reagierten auch auf Kältewirkung normal (Tabelle III, Nr. 15). Auf Grund dieser Feststellungen und der übertrieben wirkenden Beschwerden tauchte der Verdacht der Aggravation auf.

Die kalorimetrische Untersuchung wurde bei insgesamt 26 Werktätigen ausgeführt. Die auf Kältewirkung eintretende Reaktion war davon abhängig, ob die Beschwerden auch im Zeitpunkt der Untersuchungen vorlagen oder

Tabelle III

Kältedilatationswerte der an Raynaudschem Syndrom erkrankten Werktätigen bei Untersuchung im akuten Stadium

Nr.	Zimmer-temperatur °C	Wärmeabgabe cal/100 ml Fingervolumen/min	
		Maximum	Durchschnitt von 6—15 Minuten
1	19,0	68	49
2	19,5	0	0
3	19,5	180	134
4	19,5	50	37
5	20,0	140	53
6	20,0	455	144
7	20,0	33	16
8	20,6	63	34
9	21,0	180	59
10	21,0	70	44
11	21,5	166	119
12	21,5	66	73
13	21,5	492	299
14	21,5	127	74
15	23,0	1200	952

ob die Untersuchung im beschwerdefreien Stadium erfolgte. Die Untersuchungsergebnisse dieser beiden Gruppen sind auf den Tabellen III und IV zusammengefasst.

Tabelle IV

Kältedilatationswerte der an Raynaudschem Syndrom erkrankten Werktätigen bei Untersuchung im beschwerdefreien Stadium

Nr.	Zimmertemperatur °C	Wärmeabgabe cal/100 ml Fingervolumen/min	
		Maximum	Durchschnitt von 6—15 Minuten
1	19,5	910	749
2	21,0	1160	811
3*	21,0	1450	1084
4	21,0	636	513
5*	21,5	330	153
6	23,0	796	613
7	23,0	528	349
8	23,0	290	241
9	24,0	998	672
10	27,0	1160	804
11	28,0	740	462

Bei den mit * bezeichneten Werktätigen waren 2—3 Wochen vorher, bei den anderen mehrere Monate früher Beschwerden aufgetreten.

Aus den Angaben in Tab. IV ist ersichtlich, dass die auf Kältewirkung eintretende Gefässreaktion — mit Ausnahme von 2 Fällen — normal war: nach der unmittelbar auf die Kältewirkung folgenden Konstriktion dilatierten die Gefässe in entsprechendem Masse. Bei denjenigen Werktätigen wiederum, die mit vorhandenen Beschwerden untersucht wurden (Tab. III), dilatierten die Gefässe entweder nicht oder in geringerem Masse und zu einem späteren Zeitpunkt als bei den gesunden Personen. In dieser Gruppe gab es lediglich einen Untersuchten, dessen Gefässe auf Kältewirkung normal reagierten. Bei diesen Werktätigen führten, wie oben erwähnt wurde, auch alle anderen Gefässuntersuchungen zu negativem Resultat.

In einigen Fällen untersuchten wir nicht nur die kranke, sondern auch die andere Hand, bei der kein Raynaudsches Symptom vorlag. In diesen Fällen war die Wärmeabgabe der beschwerdefreien Hand stets grösser als die der kranken. Dieser Unterschied ist nicht nur im aktiven Stadium, sondern — wie Abb. 1 zeigt — auch im beschwerdefreien zu beobachten.

Besprechung

Die Untersuchungsergebnisse zeigen, dass der Vibrationsschaden in den grossen Arterien keine dauerhaften Veränderungen hervorruft, sich dagegen die Reaktivität der kleinen Gefässe verändert. Dies geht aus den Untersuchungen der reaktiven Hyperämie, der reaktiven Erwärmung und der Kältedilatation, aber auch aus der kapillarmikroskopischen Untersuchung hervor. Bei der letzteren stellten wir nämlich fest, dass das kapillarmikroskopische Bild der

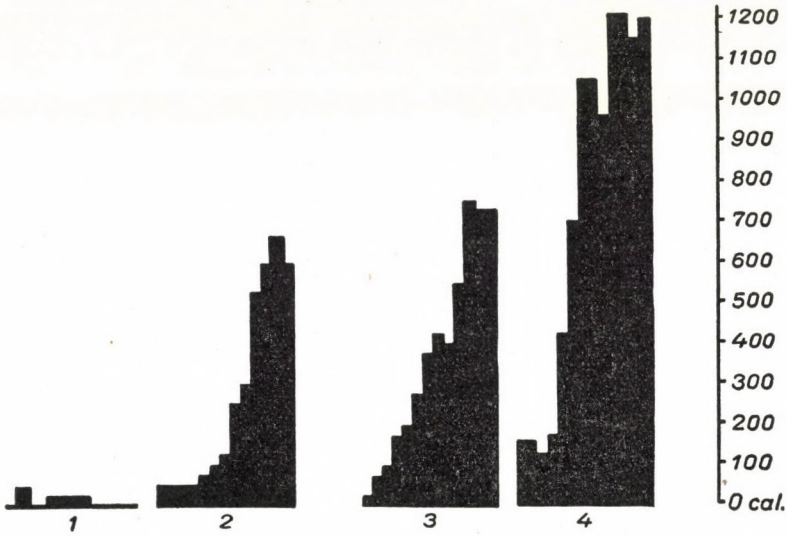


Abb. 1. Vergleich der Reaktion der beiden Hände bei einseitiger Lokalisation der Beschwerden. 1—2 im akuten Stadium ; 3—4 im beschwerdefreien Stadium (Wärmeabgabe in 3—15 Minuten cal/100 ml Fingervolumen/min.)

vom Gesichtspunkt des Raynaudschen Syndroms am meisten gefährdeten Stahlgusspützer wesentlich vom Normalen abweicht. Unter den Stahlgusspützer kamen im Vergleich zu gesunden Personen morphologisch anomale Kapillaren in viel grösserer Zahl vor. Im Zusammenhang damit tauchte der Gedanke auf, dass das Vibrationstrauma im Kapillarsystem morphologische Veränderungen hervorrufen kann, die sich von der konstitutionellen Dysplasie (Vasoneurose) nicht differenzieren lassen. Aus diesem Grunde liess sich auch bei der Untersuchung der Kapillaren dieser Gruppe nicht feststellen, ob Personen mit dysplastischem (vasoneurotischem) Kapillarsystem von der Erkrankung rascher befallen werden als Menschen mit normalem Kapillarsystem, da ja im Zeitpunkt der Untersuchung nur beobachtet werden kann, wer von den Untersuchten auch gegenwärtig ein normales Kapillarsystem besitzt, dagegen nicht, wer vorher über ein dysplastisches und wer über ein normales Kapillarsystem verfügte.

Zur Beurteilung der konstitutionellen Disposition sind Arbeiter derjenigen Beschäftigungsgruppen viel geeigneter, bei denen das Raynaudsche Syndrom zwar vorkommt, aber die Aufteilung unter den in morphologischer Hinsicht als normal und anomal zu bezeichnenden Kapillarkonstitutionen mit der bei den Werktätigen übereinstimmt, die nicht mit Vibrationsapparaten arbeiten. Derartige Gruppen sind die Kesselschmiede und jene Schlosser, die auch mit Schlagwerkzeugen arbeiten. Unter diesen suchten wir jene aus, die seit mehr als 2 Jahren mit Vibrationswerkzeugen arbeiteten und beobachteten die Kapillaren der Kranken mit Raynaudschem Syndrom und der Beschwerdefreien. Die Resultate finden sich auf Tabelle V. In dieser Tabelle teilten wir die Werktätigen nach der Kapillarkonstitution in 3 Gruppen ein : in die erste Gruppe wurden diejenigen aufgenommen, deren Kapillaren vollständig normal waren, in die zweite jene, an deren Kapillaren geringe oder mässige Anomalien angetroffen wurden, und in die dritte solche, deren Kapillaren morphologisch völlig abnorm waren.

Tabelle V

Vorkommen der auch an den Kapillaren sichtbaren morphologischen Anomalien bei länger als 2 Jahre mit Pressluftwerkzeugen arbeitenden Kesselschmieden und auch mit Schlagwerkzeugen arbeitenden Schlossern

Morphologische Anomalien	Werktätige mit Raynaudschem Syndrom	Werktätige ohne Raynaudsches Syndrom
Keine	—	23
Geringe oder mittelmässige	6	19
Ausgeprägte	5	—

Wie aus Tabelle V hervorgeht, fanden wir unter den Werktätigen, bei denen sich das Raynaudsche Syndrom nicht entwickelt hatte, keine solchen, an deren Kapillaren sich die morphologischen Anomalien als ausgeprägt erwiesen ; ja, in der Mehrzahl waren an den Kapillaren dieser Personen morphologische Anomalien überhaupt nicht nachzuweisen. Unter den Werktätigen mit Raynaudschem Syndrom sahen wir demgegenüber keinen einzigen, dessen Kapillarsystem völlig normal gewesen wäre.

Auf Grund dieser Feststellungen dürfen wir als erwiesen ansehen, dass von der Krankheit in erster Linie Individuen mit dysplastischem (vasoneurotischem) Kapillarsystem befallen werden. Hieraus können wir ferner den Schluss ziehen, dass das Raynaudsche Syndrom auch unter den Stahlgussputzern zuerst bei den Personen auftritt, die an und für sich über dysplastische Kapillaren verfügen. Bei einer anderen Gruppe der Werktätigen entwickelt sich das dysplastische Bild im Laufe der Arbeit, und nur ein verschwindend geringer

Teil bleibt sowohl den morphologischen Anomalien als auch dem Auftreten des Raynaudschen Syndroms gegenüber resistent. Ein gutes Beispiel hierfür boten 2 Stahlgussreiniger, die selbst nach 28- bzw. 30jähriger Exposition beschwerdefrei waren und deren Kapillaren ebenfalls keinerlei Anomalien aufwiesen.

Im Zusammenhang mit den kapillarmikroskopischen Untersuchungen ergibt sich die Frage, worauf es zurückgeführt werden kann, dass zwar die Beschwerden in der Mehrzahl der Fälle nur an einer Hand auftraten, trotzdem aber im kapillarmikroskopischen Bild beider Hände kein Unterschied festgestellt wurde. Die morphologischen Veränderungen und spastischen Erscheinungen waren an der kranken und an der beschwerdefreien Hand von gleichem Ausmass. Dieses Phänomen erklären wir damit, dass der Tonus des vegetativen Nervensystems infolge der Vibrationswirkung zunimmt [4]. Mit der Tonussteigerung hängt die Erhöhung der Spasmusbereitschaft zusammen und diese sowie die konstant gewordenen spastischen Zustände sind dann für die Entwicklung der morphologischen Anomalien verantwortlich. All dies aber bereitet nur eine günstige Grundlage für die Entwicklung der Krankheit. An der der Vibrationsschädigung am meisten ausgesetzten Hand oder den der Krankheit gegenüber empfindlicheren beiden Händen ändert sich ausser den kapillarmikroskopisch zu beobachtenden Veränderungen auch die Reaktivität der Arteriolen und Arteriae digitales.

Diese Reaktivitätsveränderung geht auch aus den Resultaten der funktionellen Untersuchungen vor. Bei diesen müssen wir die reaktive Erwärmung und reaktive Hyperämie von der Kältedilatation unterscheiden. Unsere Beobachtungen zeigen, dass diese Untersuchungen nur dann übereinstimmende Ergebnisse aufweisen, wenn der Kranke zu einem Zeitpunkt untersucht wird, wo seine Beschwerden bestehen. Im beschwerdefreien Stadium verhält es sich anders. In diesem Fall reagieren sie vom Gesichtspunkt der reaktiven Erwärmung und reaktiven Hyperämie pathologisch, gleichzeitig aber in Bezug auf die Kältedilatation normal.

Zwischen den beiden Reaktionstypen besteht — wie bekannt — ein wesentlicher Unterschied. Vom Gesichtspunkt der Dilatation bedeutet es einen anderen Reiz, wenn die Fingergefässe abgeschnürt werden, und einen anderen, wenn die Konstriktion spontan, als Folge der Abkühlung, auftritt. Hier sei erwähnt, dass z. B. *Hertzman* und *Roth* [13] einige Fälle mitteilten, in denen sie mit einer Temperatur von 8 °C bei Kranken mit Raynaudschem Syndrom Kältedilatation hervorriefen und die Dilatation gleichzeitig in Wasser von 15° C ausblieb. Auch diese Beobachtung beweist, wie wir schon bemerkten, dass im Pathomechanismus des Syndroms auch der Läsion des Dilatationsmechanismus eine wesentliche Rolle zukommt [17]. Durch Verstärkung des Reizes lässt sich die Dilatation eventuell auch bei Kranken mit Raynaudschem Syndrom auslösen, was unverständlich wäre, wenn das Wesentliche der Er-

krankung eine gesteigerte Kälteempfindlichkeit sein würde. Nicht die Empfindlichkeit gegen Kälte ist bei Kranken mit Raynaudschem Syndrom gesteigert, sondern gerade im Gegenteil, zur Auslösung der Kältedilatation bedarf es bei diesen grösserer Kälte als bei Personen mit normalem Gefässsystem.

Es ist eine bekannte Tatsache, dass der Grundmechanismus der Kältedilatation teilweise vom vasomotorischen Tonus beeinflusst wird. Wahrscheinlich spielt beim Auftreten der Kältedilatation im beschwerdefreien Stadium auch die Senkung des vasomotorischen Tonus eine Rolle. Die Läsion des Dilatationsmechanismus der kranken Hand lässt sich aber auch in beschwerdefreien Perioden nachweisen. Obwohl die Kältedilatation auch an der kranken Hand erscheint, bleibt sie doch unter dem Dilatationswert der beschwerdefreien Hand. Die Senkung des vasomotorischen Tonus vermag also die Läsion des Dilatationsmechanismus nur bis zu einem gewissen Grade zu kompensieren. Das Resultat dieser Kompensation ist die beschwerdefreie Periode und die positiv werdende Kältedilatation.

Eine weitere Frage wäre, welche organische Veränderung der in der Reaktivität der kleinen Gefässe nachweisbaren funktionellen Abweichung in der Gefässwand entspricht. Nach den bioptischen Untersuchungen von *Gurdjian* und *Walker* [10] lassen sich organische Veränderungen nicht nachweisen; indessen wurde bei diesen Untersuchungen lediglich die Entwicklung der Okklusionserscheinungen ausgeschlossen. Endgültig kann man das Problem, so glauben wir, nur durch histochemische Untersuchungen klären.

ZUSAMMENFASSUNG

Es wurden an in der Schwerindustrie mit Pressluft-Handwerkzeugen arbeitenden Werktätigen Untersuchungen vorgenommen. Diese ergaben, dass das Raynaudsche Syndrom am häufigsten unter Stahlgussputzern, seltener bei Kesselschmieden und Eisengussputzern und nur ganz vereinzelt unter Schlossern auftritt, die neben Schleif- auch mit Schlagwerkzeugen arbeiten. Ferner wurden kapillarmikroskopische Untersuchungen an 135 Stahlgussputzern, 47 Kesselschmieden und 46 Schlossern durchgeführt, die seit länger als 1 Jahr mit Pressluftwerkzeugen arbeiten. Endlich wurden an 27 Werktätigen mit Raynaudschem Syndrom oszillometrische Untersuchungen vorgenommen, ferner die reaktive Erwärmung und reaktive Hyperämie sowie an 26 Werktätigen auch die Kältedilatation untersucht.

Die Untersuchungen ergaben folgende Resultate:

1. Bei Stahlgussputzern kommt ein morphologisch vom Normalen abweichendes Kapillarsystem sowohl im Vergleich zur Kontrollgruppe als auch zu Kesselschmieden und Schlossern sehr häufig vor. Hieraus wurde der Schluss gezogen, dass das Vibrationstrauma bei den Stahlgussputzern am kapillarmikroskopisch zu beobachtenden Kapillarsystem morphologische Veränderungen hervorrufen kann, deren Differenzierung von der konstitutionellen Dysplasie nicht möglich ist. Bei Kesselschmieden und Schlossern erreicht die Intensität der Vibrationsschädigung nicht das Ausmass, das eine derartige Veränderung herbeiführen könnte. In diesen beiden Gruppen kommt auch das Raynaudsche Syndrom viel seltener vor als unter den Stahlgussputzern.

2. Auf Grund der Analyse der bei Kesselschmieden und auch mit Schlagwerkzeugen arbeitenden Schlossern gewonnenen Untersuchungsergebnisse konnte festgestellt werden, dass von der Krankheit vor allem Personen mit dysplastischem Kapillarsystem befallen werden. Unter denjenigen Werktätigen, bei denen die Krankheit nicht aufgetreten war, fand sich keiner mit ausgeprägt dysplastischem Kapillarsystem. Auch bei den Stahlgussputzern konnten bei

jenen, die nach langer Expositionszeit resistent waren, an den Kapillaren morphologische Abweichungen nicht nachgewiesen werden.

3. Der Gefährdung der drei Beschäftigungsgruppen durch das Raynaudsche Syndrom entsprechend, wurde festgestellt, dass die spastischen Erscheinungen am häufigsten und schwersten bei Stahlgussputzern, weniger ausgeprägt bei Kesselschmieden und am leichtesten bei Schlossern auftreten.

4. Der oszillometrische Index war mit Ausnahme eines Falles bei allen Werktätigen normal. Das Vibrationstrauma verursacht demnach in den grossen Gefässen keine bleibenden Veränderungen.

5. Auf Grund der Untersuchung der reaktiven Hyperämie und der reaktiven Erwärmung war festzustellen, dass diese Reaktionen bei dem durch Vibrationsschädigung hervorgerufenen Raynaudschen Syndrom verzögert in Erscheinung treten. Es wurden stets pathologische Reaktionen beobachtet, ob nun die Untersuchung bei vorliegenden Beschwerden oder im beschwerdefreien Stadium durchgeführt wurde. Im Gegensatz zu diesen beiden Reaktionen war die Kältedilatation in der beschwerdefreien Periode normal, jedoch pathologisch, wenn die Untersuchung zur Zeit des Vorliegens der Beschwerden vorgenommen wurde.

6. In den Kältedilatationswerten der an Raynaudschem Syndrom erkrankten uud der beschwerdefreien Hand besteht eine Differenz nicht nur, wenn Beschwerden vorliegen, sondern auch im beschwerdefreien Stadium. Die Kältedilatation der Gefässe der gesunden Hand ergibt nämlich auch im beschwerdefreien Stadium höhere Werte als die kranke Hand.

*

Auch an dieser Stelle danken wir *Gy. Barsy* und *Á. B. Lukács* für ihre Hilfe bei der statistischen Auswertung.

LITERATUR

1. *Agate, J. N.:* Brit. J. Indust. Med. **6,** 144, 1949.
2. *Agate, J. N., Druett, H. A.:* Brit. J. Indust. Med. **4,** 141, 1947.
3. *Agate, J. N., Druett, H. A., Tombleson, J. B. L.:* Brit. J. Indust. Med. **3,** 167, 1946.
4. *Andrejewa-Galanina, E. C.:* Gig. i. san. **9,** 22, 1949.
5. *Bock, K.:* Med. Welt **2,** 948, 1933.
6. *Bugár-Mészáros, K.:* Belorv. Egy. Nagy. Munk. 26, 1941.
7. *Bugár-Mészáros, K.:* Az érbetegségek diagnosztikája, pathológiája és gyógyítása. MOKT, Budapest, 1944.
8. *Bugár-Mészáros, K., Okos, G.:* Orv. Hetil. **93,** 1447, 1952.
9. *Greenfield, A. D. M., Shepherd, J. T.:* Clin. Sci. **9,** 323, 1950.
10. *Gurdjian, E. S., Walker, L. W.:* J. A. M. A. **129,** 668, 1954.
11. *Hamilton, A.:* Arch. Gewerbepath. Gewerbehyg. **1,** 348, 1930.
12. *Herzog, F.:* Dtsch. Arch. klin. Med. **168,** 108, 1929.
13. *Hertzman, A. B., Roth, L.:* Amer. J. Physiol. **136,** 669, 1942.
14. *Hunter, D., McLaughlin, A. I. G., Perry, M. A.:* Brit. J. Indust. Med. **2,** 10, 1945.
15. *Jepson, R. P.:* Brit. J. Indust. Med. **11,** 180, 1954.
16. *Lindquist, T., Flemberg, T.:* Acta med. Scand. **120,** 309, 1945.
17. *Magos, L., Okos, G.:* Orv. Hetil. **95,** 1204, 1954; Acta Med. Hung. **7,** 323, 1955.
18. *Marshall, J., Poole, E. W., Reynard, W. A.:* Lancet, **1,** 1151, 1954.
19. *Mészáros, K.:* Ztschr. ges. exp. Med. **71,** 496, 1930.
20. *Moschinski, G.:* Arch. Gewerbepath. Gewerbehyg. **9,** 689, 1938.
21. *Meyer-Brodnitz, Wollheim, E.:* Zentrbl. Gewerbehyg. **16,** 271,1929.
22. *Müller, O.:* Die feinsten Blutgefässe des Menschen. Enke, Stuttgart, 1937.
23. *Okos, G., Magos, L., Kovács, G.:* Orv. Hetil. **95,** 1262, 1954.
24. *Okos, G., Magos, L., Kovács, G.:* Orv. Hetil. **95,** 1317, 1954.
25. *Rieder, W.:* Arch. klin. Chir. **193,** 737, 1938.
26. *Seyring, M.:* Arch. Gewerbepath. Gewerbehyg. **1,** 359, 1930.
27. *Telford, E. D., McCann, M. B., MacCormack, D. H.:* Lancet, **2,** 359, 1945.

БОЛЕЗНЬ РЕЙНО, ВЫЗВАННАЯ ВИБРАЦИОННОЙ ТРАВМОЙ

Л. МАГОШ и Г. ОКОШ

Резюме

Авторы проводили исследования среди рабочих тяжелой промышленности, работающих пневматическими ручными инструментами. Они установили, что болезнь Рейно наблюдается чаще всего среди рабочих, производящих очистку стальных отливок, реже среди котелщиков и рабочих, производящих очистку чугунных отливок, и только в исключительных случаях среди слесарей, работающих кроме шлифовальными также и ударными инструментами. Они проводили далее капилляромикроскопические исследования 135 рабочих, производящих очистку стальных отливок, 47 котелщиков и 46 слесарей, работавших в течение выше 1 года пневматическими инструментами. Наконец они проводили у 27 рабочих, страдающих болезнью Рейно, осциллометрические исследования, также как и исследования реактивного нагревания и реактивной гиперемии, а у 26 рабочих они проводили также исследование холодной дилатации.

В результате исследований авторы установили:

1. У рабочих, производящих очистку стальных отливок — как по сравнению с контрольными группами, так и по сравнению со слесарь-монтажниками — часто наблюдается капиллярная система, морфологически отличающаяся от нормальной. Следовательно, вероятным кажется, что у рабочих, производящих очистку стальных отливок, вибрационная травма вызывает морфологические изменения капиллярной системы, которые нельзя различать от конституционной дисплазии. У котелщиков и слесарей интенсивность вибрационной травмы не достигает размеров, могущих вызвать вышеупомянутые изменения. В последних двух группах болезнь Рейно также наблюдается гораздо реже, чем среди рабочих, производящих очистку стальных отливок.

2. На основании анализа результатов исследований котелщиков и слесарей, работающих также и с ударными инструментами, авторы установили, что болезнью Рейно поражаются прежде всего рабочие, проявляющие дисплазию капиллярной системы, тогда как среди рабочих, не пораженных болезнью Рейно, не наблюдались лица с выраженной дисплазией капиллярной системы. Среди рабочих, производящих очистку стальных отливок, оставшихся резистентными после длительного времени, морфологических изменений капилляров нельзя выявить.

3. Соответственно степени подвергания опасности поражения болезней Рейно у трех вышеприведенных профессиональных групп самые тяжелые явления спазм наблюдаются чаще всего среди рабочих, производящих очистку стальных отливок, реже у котелщиков и меньше всего у слесарей.

4. За исключением одного случая, осциллометрический индекс был нормальным у всех рабочих. Следовательно вибрационная травма не вызывает остаточных изменений больших кровеносных сосудов.

5. На основании исследования реактивной гиперемии и реактивного нагревания было установлено, что в случае болезни Рейно, вызванной вибрационной травмой, эти реакции затягивались. Кровеносные сосуды пальцев реагировали патологически, равным образом как в фазе с жалобами, так и в свободной от жалоб фазе. В противоположность этим реакциям в свободной от жалоб фазе холодная дилатация была нормальной, а если исследования проводились во время проявления жалоб болезни Рейно, то холодная дилатация была патологической.

6. Между величинами холодной дилатации руки больного, пораженного болезнью Рейно и здоровой руки проявляется разница не только в фазе с жалобами но и в свободной от симптомов фазе. Величины холодной дилатации кровеносных сосудов здоровой руки выше величин холодной дилатации, измеренных на больной руке в свободной от жалоб фазе.

ÜBER DAS KLINISCHE BILD DER UNGARISCHEN ZECKENENZEPHALITIS

Von

A. JUBA

NEUROLOGISCH-PSYCHIATRISCHE ABTEILUNG DES KOMITATSKRANKENHAUSES, GYULA

(Eingegangen am 8. August 1955)

Unter den Viruserkrankungen des Nervensystems kommt den Zeckenenzephalitiden, von denen wir die von *Silber* zuerst beschriebene »Frühjahr-Sommer-Taiga-Enzephalitis« (die von den Zecken der sibirischen Wälder unter dem Wild verbreitete und den Menschen durch die Zecke ebenfalls infizierende Krankheit) am längsten kennen, eine immer grössere Bedeutung zu. Später wurde die Krankheit auch in den westlichen Gebieten bzw. europäischen Wäldern der Sowjetunion nachgewiesen *(Kroll* und Mitarbeiter, *Beljman*, *Szamovitsch*, *Szawenko*, *Dawidenkow*, u. a.). Im Gegensatz zu *Silber* und Mitarbeitern, vertritt *Chumakow* die Ansicht, dass die westliche und fernöstliche Variante von der gleichen Virusart verursacht wird. Im klinischen Bild entwickelt sich ein akuter, gegebenenfalls biphasischer meningealer Symptomenkomplex, doch kommt auch sehr häufig eine schwere Läsion des Nervenparenchyms vor (»Poliomyelitis« des Schultergürtels bzw. der oberen Extremität, Meningoenzephalitis, Enzephalomyelitis, Polyradiculoneuritis usw.) ; die Lähmung des Schultergürtels kann in chronische Atrophie übergehen. Abortive Formen ohne neurologische Veränderungen kommen seltener vor. — Die in Schottland heimische, Hammel befallende »louping ill« wird gleichfalls von Zecken verbreitet, und nach neueren Angaben *(Lawson*, *Manderson* und *Hurst*, *Davison*, *Neubauer* und *Hurst*, *Brewis*, *Neubauer* und *Hurst)* wird selten auch der Mensch befallen. — Von Zeckenenzephalitis-Epidemien wurde ferner noch aus Tschechisch-Mähren *(Hloucal*, *Krejci)* und Österreich *(Leypold* und *Blum)* berichtet : das von *Gallia* und Mitarbeitern isolierte tschechisch-mährische Virus steht nach den Untersuchungen von *Edward* mit den Viren der Frühjahrs-Sommer-Enzephalitis und der louping-ill in naher Verwandtschaft.

Bei der Untersuchung der Pathogenese der in Tatabánya vorgekommenen Meningoenzephalitiden konnte von *Fornosi* und *Molnár* zum erstenmal nachgewiesen werden, dass die Zeckenenzephalitis auch in Ungarn vorkommt ; die mit dem tschechisch-mährischen Virus vorgenommene Neutralisation ergab in den Jahren 1950—51 im Rekonvaleszentenserum von 23 Kranken stark positive Resultate. Das Virus wurde später von *Fornosi* und *Molnár* aus den Zecken der Waldgebiete isoliert, und es stellte sich heraus, dass es sich um

einen dem Virus der tschechisch-mährischen Zeckenenzephalitis sehr nahestehenden Krankheitserreger handelt. Mit dem klinischen Bild der Epidemie (1945—51; 120 Fälle) beschäftigten sich *Gyergyay* und *Kamarás*, die neben dem meningealen Typ auch poliomyelitische, enzephalomyelitische usw. Formen beschrieben; da diese Autoren jedoch die neurologischen Befunde der durch positive Neutralisationen bestärkten 23 unzweifelhaften Zeckenenzephalitis-Fälle nicht mitteilten, bietet ihre Beschreibung über das Bild der ungarischen Erkrankungen keine autentische Aufklärung.

In der vorliegenden Mitteilung soll über ein neues Vorkommen der Erkrankung in Ungarn und im Zusammenhang damit auch über das klinische Bild der ungarischen Zeckenenzephalitis berichtet werden. Im Komitat Békés liegt zwischen den Gemeinden Sarkad und Gyulavári ein grösseres Laubwaldgebiet mit reicher Bodenflora, zahlreichem Wild und vielen Zecken. Auffallend war, dass Waldarbeiter oder Personen, die sich länger im Wald aufhielten, verhältnismässig häufig unter Symptomen »abakterieller« Meningitis erkrankten und bei den Kranken auch verschiedene Ausfallserscheinungen des funktionierenden Nervenparenchyms häufig angetroffen werden konnten. Unter Berücksichtigung einiger »grippöser«, jedoch neurologisch negativer Beobachtungen und nach Kontrolle der vom Gesichtspunkt der Zeckenenzephalitis verdächtigen Fälle mit der Neutralisationsprobe (die Untersuchungen wurden auf der Virusabteilung des Staatlichen Instituts für Gesundheitswesen, Budapest, von *F. Fornosi* ausgeführt) konnten wir in den Jahren 1952—54 bisher 9 Zeckenenzephalitis-Fälle feststellen (im Rekonvaleszentenserum des Falles Nr. 9 betrug der Neutralisationsindex < 50, so dass der Fall lediglich »verdächtig« ist; im Hinblick auf die typische Anamnese und die charakteristischen Symptome betrachten wir jedoch auch diesen Fall als unzweifelhafte Zeckenenzephalitis). — Die Einzelheiten der Beobachtungen sind auf der beigefügten Tabelle zusammengefasst.

Aus dieser geht hervor, dass die Mehrzahl der Erkrankungen im Spätfrühjahr-Frühsommer und im Spätsommer-Frühherbst, d. h. in den Monaten Mai—Juni (Fall Nr. 1, 2, 5) und August—September (Fall Nr. 3, 4, 7—9) auftritt. All dies hängt offensichtlich mit der wohlbekannten periodischen Fortpflanzung der Zecken zusammen; nach den bisherigen nicht systematischen Beobachtungen kommt in erster Linie der Ixodes ricinus vor. Familiäre und mit den Befunden von *Szaienko* übereinstimmende, eventuell mit dem Genuss der Milch befallener Ziegen zusammenhängende Erkrankungen haben wir nicht beobachten können. — Die anamnestischen Daten waren charakteristisch: in allen Fällen handelte es sich um Waldarbeiter bzw. um Personen, die sich viel im Wald aufhielten und die — mit Ausnahme der Fälle Nr. 3 und 9 — Zeckenstiche oder Serien von Zeckenstichen erwähnten. Deshalb stösst auch die Schätzung der Inkubationszeit auf Schwierigkeiten; auf Grund der Beobachtungen Nr. 1 und 3 beträgt diese mindestens 1 Woche oder etwas

mehr. Die Erkrankung beginnt mit Kopfschmerzen, Fieber, Brechreiz-Erbrechen, d. h. diese unterscheiden sich nicht von den üblichen »Grippe«-Symptomen. Eine zeitweilige Remission, d. h. den insbesondere von *Szamowitsch*, *Dawidenkow* und *Hloucal* hervorgehobenen biphasischen Verlauf, haben wir nur im Fall Nr. 9 beobachtet; unsere Kranken klagten im allgemeinen über zunehmendes Unwohlsein. Bei der neurologischen Untersuchung waren in der Mehrzahl der Fälle meningeale Symptome von variierender Stärke zu beobachten, und es kam nur selten vor, dass das meningeale Syndrom völlig fehlte (Fall Nr. 3 und 4): darüber hinaus lassen sich in der Mehrzahl der Fälle (Nr. 1, 2, 4—7, 9) auch verschiedene Schädigungen des funktionierenden Nervenparenchyms nachweisen.

Die entzündliche Erkrankung des Nervensystems wird unmittelbar durch die Liquoruntersuchung bestätigt. Im Einklang mit der allgemeinen Erfahrung besteht mässige Globulinvermehrung, und auch die Zellzahlerhöhung (meist Lymphozyten) erreicht kein grösseres Ausmass. Die Kolloidkurven sind nicht charakteristisch; der Chloridgehalt ist hie und da erhöht (Fall Nr. 5, 8), ein andermal (Fall Nr. 4) herabgesetzt. Unbedingt erwähnenswert ist auch die Erfahrung, dass zwar durch entsprechende Behandlung die subjektiven Beschwerden rasch verschwinden und sich im allgemeinen auch die objektiven Veränderungen rasch bessern, die Liquorzellzahl- und Globulinvermehrung jedoch lange erhöht bleiben, ja vorübergehend auch noch zunehmen können. So glauben wir die Behandlung erst dann als abgeschlossen ansehen zu können, wenn sich auch das Liquorbild normalisiert.

Im Zusammenhang mit der Erörterung der in der Sowjetunion vorkommenden Typen der Zeckenenzephalitis unterscheidet *Panow*, die westlichen und östlichen Erkrankungen bzw. die einschlägigen Mitteilungen zusammenfassend, meningeale, meningoenzephalitische, polioenzephalomyelitische, polioenzephalitische, poliomyelitische, polyradikuloneuritische und abortive Formen. *Hloucal* erwähnt im Zusammenhang mit einer tschechoslowakischen Epidemie (Strakonice, 1948) meningeale, meningoenzephalitische, seltener enzephalomyelopolyradikuläre und abortive Typen. — Nach unseren Erfahrungen sind die Fälle am häufigsten, bei denen in Begleitung eines meningealen Syndroms — oder gegebenenfalls ohne dieses — Pyramidensymptome, vielleicht zerebellare und Opticusläsion usw., mit einem Wort gewöhnlich leichtere Symptome einer diffusen Schädigung des zentralen Nervenparenchyms auftreten (Fälle Nr. 4—7): diesen Typ bezeichnen wir am zweckmässigsten als enzephalomyelitische (meningo-enzephalomyelitische) Form. Die Pyramidenläsion von variierender Intensität dürfte mit dem Hemisphären-, d. h. mit dem in der weissen Substanz von Hirnstamm-Rückenmark zum Ablauf kommenden Prozess zusammenhängen, kann aber gegebenenfalls auch mit einer Erkrankung der motorischen Rinde selbst in Verbindung stehen. Besonders beachtenswert ist Fall Nr. 7, bei dem die sich rasch bessernde linksseitige Hemiparese nach der

Anamnese von einem Jackson-artig beginnenden epileptiformen Anfall eingeleitet wurde; *Glasunowa* und *Chapoval*, *Kanter*, *Chumakow* teilten ähnliche Erfahrungen mit.

Bei einer anderen Form entwickeln sich Paresen peripheren Typs entweder auf dem Gebiet des Schultergürtels-Oberarms oder der unteren Extremität (Fall Nr. 1, 2 und 9): der Ausfall der Sehnenperiost-Reflexe der Extremität tritt nicht unbedingt ein, und die Schultergürtel-Oberarm-Lähmung geht in progressive Atrophie über. Im Hinblick auf das Fehlen von objektiven Sensibilitätsstörungen kann eine Läsion peripherer Nerven oder des Nervus radicularis kaum in Frage kommen, und gerade mit Rücksicht auf die fortgeschrittene Atrophie dürfte es am wahrscheinlichsten sein, dass es sich um eine Läsion des spinalen Vorderhorns, d. h. um eine poliomyelitische Form handelt. Ein bezeichnender Fall der Epidemie in Tatabánya wurde von *Fornosi* und *Molnár* mitgeteilt; in der sowjetischen Literatur veröffentlichten *Kroll*, *Altschuller*, *Glasunow*, *Sergejewa* und *Chapowal*, *Sefer* und *Polykowski*, *Chapowal* und *Glasunow* sowie *Beljman* ausführliche Beschreibungen, und auch *Hloucal* erwähnt ähnliche Beobachtungen. Die Kranken mögen über die Schmerzhaftigkeit der paretischen Extremität klagen; unserer Ansicht nach bedeutet dies jedoch nicht notwendigerweise eine radikuläre Beteiligung, vielmehr handelt es sich eher darum, dass der poliomyelitische Prozess auch das sich kreuzende spino-thalamische Neuron berührte.

Fall Nr. 8 repräsentiert die rein meningeale, parenchymläsionsfreie Untergruppe; nach unseren bisherigen Erfahrungen tritt diese Form selten auf. Einzelne sowjetische Autoren teilen ähnliche Beobachtungen mit: nach der Zusammenstellung *Panows* kommt im Gegensatz zu der in 36% der Fälle unter den östlichen Erkrankungen auftretenden meningealen Form im Westen der rein meningeale Typ höchstens zu 4,8—7,7% vor *(Rafalowitsch, Krassnow)*.

Im Fall Nr. 3 sahen wir keine meningealen oder Nervenparenchymsymptome, die entzündliche Erkrankung des Nervensystems wurde allein durch die Liquoruntersuchung bestätigt. Diesen Typ bezeichnen *Panow* und *Hloucal* als abortiv; wir würden — im Hinblick auf die klinischen Symptome — eher die Benennung »grippöse Form« benutzen. Bei der lediglich im Bilde einer »Grippe« verlaufenden Zecken-Virusinfektion sind übrigens zwei Varianten denkbar: bei der ersten handelt es sich um eine reine Virämie, bei der eine Teilnahme des Nervensystems, der Meningen, nicht einmal in Liquorveränderungen zum Ausdruck kommt; im anderen Fall hingegen treten — wie auch bei der vorliegenden Beobachtung — nicht klinische, sondern nur humoralpathologische Symptome einer Schädigung des Nervensystems in Erscheinung. Die Klärung der Frage, ob einfache Zeckenvirus-Virämie als selbständige klinische Krankheitsform, d. h. als eine humoralpathologisch negative »Grippe«, vorkommt, erfordert weitere Untersuchungen. Vom praktischen Gesichtspunkt ist es jedenfalls bedeutsam, dass eine Infektion ohne neurale Symptome auch in

Ungarn vorkommt, bei der der Arzt nur akuten Kopfschmerzen, Fieber, Bronchitis usw., d. h. dem Bilde der Grippe begegnet.

Bisher konnten wir demnach bei der in der Gegend von Sarkad auftretenden Zeckenenzephalitis folgende Typen beobachten: 1. Enzephalomyelitische (meningo-enzephalomyelitische) Form (4 Fälle); 2. poliomyelitische Form (3 Fälle); 3. meningeale Form (1 Fall); 4. »grippöse« Form (1 Fall). — Im Fall Nr. 4 sahen wir übrigens in den späteren Rekonvaleszentenseren eine Erhöhung des Neutralisationsindexes; dies wurde in den Fällen aus Tatabánya auch von *Fornosi* und *Molnár* beobachtet und stellt einen unzweifelhaften Beweis dafür dar, dass die Anwesenheit der Antikörper nicht mit einer früheren Infektion, sondern mit der unmittelbar vorher abgeklungenen Erkrankung zusammenhängt. — Bei den Fällen aus Sarkad ist noch ungeklärt, welches Waldtier oder welche Tiere das »Virusreservoir« *(Smorodintseff)* repräsentieren. Aus dem Umstand, dass die Erkrankung in den benachbarten Waldgebieten (z. B. in der Umgebung der Gemeinde Doboz) bisher nicht aufgetreten ist, können wir jedenfalls den Schluss ziehen, dass eher ortsgebundene Tierarten befallen sind und die Krankheit von ihren Zecken verbreitet wird. Auch auf diesem Gebiet sind weitere Untersuchungen notwendig.

Aus dem Vorangegangenen geht hervor, dass die Diagnose der Zeckenenzephalitis nur dann aufgestellt werden kann, wenn die biologischen Untersuchungen (vor allem die mit den Rekonvaleszentenseren durchgeführte Neutralisation) positiv ausfallen; die sichere Diagnose ist also stets von retrospektivem Charakter. In Zeckenenzephalitis-Gebieten, d. h. dort, wo die Krankheit endemisch auftritt und wo mit neuen Fällen gerechnet werden kann (z. B. Tatabánya, Sarkad-Gyulavári), lässt sich in einzelnen Fällen eine Wahrscheinlichkeitsdiagnose auch schon auf Grund der klinischen Angaben aufstellen; dies gilt in erster Linie für die mit der Lähmung des Schultergürtels und der Oberarmmuskulatur einhergehenden »Poliomyelitiden« der Erwachsenen. Waldarbeit und Zeckenstiche in der Anamnese bieten weitere Anhaltspunkte. Die Diagnostizierung der meningealen Form allein auf Grund des klinischen Bildes scheint unmöglich: bei der »lymphozytären Meningitis« liegen so viele Möglichkeiten vor (Leptospirose, lymphozytäre Choriomeningitis, Parotitis epidemica, Heine-Medinsche Krankheit, Coxsackie-Virus-Infektion usw.), dass der Ursprung ohne biologische Untersuchungen nicht geklärt werden kann; in noch höherem Masse gilt dies für die »grippöse« Zeckenvirus-Infektion.

Der therapeutische Erfolg kann neben den gegebenenfalls zur Verfügung stehenden Spezifika (passiv immunisierende Sera) vor allem durch Liquordränage, Mikrotransfusionen bzw. Eigenblutimpfungen, Dehydrierung und Antipyretika, eventuell noch durch Anwendung einzelner Antibiotika (z. B. Aureomycin) gesichert werden; in endemischen Gegenden ist die geeignete Prävention von grosser Bedeutung. — Nach der objektiv festgestellten Heilung können übrigens »neurotische« Beschwerden noch lange bestehen und in Überein-

stimmung mit den Erfahrungen von *Chapowal* und *Glasunow* die Arbeitsfähigkeit der Individuen noch längere Zeit einschränken.

ZUSAMMENFASSUNG

9 durch Serumneutralisation bestätigte Fälle der bei den Waldarbeitern im Sarkader Wald (Komitat Békés, Waldgebiet zwischen Sarkad und Gyulavári) vorkommenden Zeckenenzephalitis werden mitgeteilt. Eine Infektion tritt nur im Frühjahr, Sommer und Herbst auf; in der Anamnese spielen regelmässig Waldarbeit oder Aufenthalt im Wald und fast ausnahmslos massenhafte Zeckenstiche eine Rolle. In Begleitung von Kopfschmerzen, Fieber und Erbrechen entwickelt sich fast stets ein akutes meningeales Syndrom und in der Mehrzahl des Fälle eine Nervenparenchymläsion; ein biphasischer Verlauf wurde nur einmal beobachtet. Im Liquor besteht mässige Zellzahl- (Lymphozyten-) und Globulinvermehrung; die Chlorid- und Zuckerwerte variieren. Nach der klinischen Heilung bleibt der Liquorbefund noch längere Zeit positiv. Die bisherigen Fälle lassen sich in 4 Untergruppen einteilen: die enzephalomyelitische (meningoenzephalomyelitische), poliomyelitische, meningeale und grippöse Form. Beim ersten Typ kommen Pyramidenzeichen, optische Affektionen und Hirnstamm- bzw. Cerebellum-Symptome in verschiedener Stärke vor; in der poliomyelitischen Form wurde vor allem die in Atrophie übergehende Parese der Schultergürtel-Oberarmmuskulatur beobachtet. Die rein meningeale Form war im bisher gesammelten Material selten, ebenso auch die einfache »grippöse« Infektion, bei der kein objektiver neurologischer Befund vorliegt und die entzündliche Erkrankung des Nervensystems nur durch die Untersuchung des Liquors bestätigt werden kann. Die sichere Diagnose der Erkrankung lässt sich nur unter Anwendung biologischer Methoden aufstellen, ist also von retrospektivem Charakter. Eine auf klinisch-epidemiologische Feststellungen aufgebaute Wahrscheinlichkeitsdiagnose ist allein bei der poliomyelitischen Form erwachsener Patienten möglich.

LITERATUR

Belman, H. L.: Невропат. и псих. **19,** 1950. 2, 21.
Brewis, E. G., Neubauer, Ch. und *Hurst, E. W.:* Lancet 1949. 1, 689.
Chapoval, A. N. und *Glasunow, I. S.:* Невропат. и псих. **9,** 1940. 1, 21.
Davidson, G., Neubauer, A. und *Hurst, W. E.:* Lancet, 1948. 2, 453.
Davidenkov, S. N.: Невропат. и псих. **3,** 1954, 221.
Fornosi, F. und *Molnár, E.:* Orvosi Hetilap, 1954, 144.
Gyergyay, K. und *Kamarás, A.:* Orvosi Hetilap, 1953, 593.
Hloucal, L.: Schweiz. med. Wschr. **83,** 1953, 78.
Juba, A.: Orvosi Hetilap, 1953, 1185.
Kanter, V. M.: Невропат и псих. 1940. 2, 28.
Krejci, J.: Pres. Med. **74,** 1949, 1084.
Karoll, M. B., Altschuler, I. S., Glasunow, I. S., Sergejewa, J. S. und *Chapowal, A. N.:* Арх. биол. наук **56,** 1939. 2, 59.
Lawson, J. H., Manderson, W. G. und *Hurst, E. W.:* Lancet, 1949. 2, 696.
Leopold, F. und *Blum, A.:* Wien. klin. Wschr. 1954, 477.
Panow, A. G.: Невропат. и псих. **56,** 1951, 9.
Schäfer, D. G. und *Polikowski, M. G.:* Невропат. и псих. **11,** 1940. 7, 816.
Silber, L. A.: Арх. биол. наук. 1939. **2,** 9.
Smorodintscheff, A. A.: Arch. f. Virusforsch. **1,** 1940, 468.
Ssamovitsch, N. W.: Невропат. и псих. **19,** 1950. 2, 19.
Ssawenko, S. H.: Невропат. и псих. **18,** 1949. 2, 18.

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА КЛЕЩЕВОГО ЭНЦЕФАЛИТА В ВЕНГРИИ

А. ЮБА

Резюме

Автор излагает 9 случаев клещевого энцефалита, выявленных сывороточной нейтрализацией, обнаруженных среди рабочих в Шаркадском лесу (простирающемся между Шаркадом и Дьюлаваром). Случаи заражения наблюдались только в весенне — летне — осеннем периоде ; в анамнезе как правило отмечались работа или пребывание в лесу, и почти без исключения массовые укусы клещей. В присутствии головной боли, лихорадки и рвоты развивался почти без исключения острый менингеальный синдром, и в большинстве случаев поражение нервной паренхимы. Двухфазное течение болезни наблюдалось только в одном случае. В ликворе наблюдалось умеренно повышенное число клеток (лимфоцитов) и повышение содержания глобулина ; величины хлорида и сахара колебались. После клинического выздоровления исследование ликвора еще длительное время давало положительные результаты. Наблюденные до сих пор случаи можно делить на 4 подгруппы, а именно на энцефаломиэлитические, (менинго-энцефаломиэлитические), полиомиэлитические, менингеальные и гриппозные формы. У первого типа наблюдались пирамидные симптомы, меняющейся силы, поражения зрительного нерва и стволово-церебральные симптомы ; при полиомиэлитической картине отмечается прежде всего парез мускулятуры плечевого-пояса-плеча, переходящий в атрофию. В собранном до сих пор материале чисто менингеальная форма редко наблюдается, и только изредка встречается также чисто «гриппозное» заражение, при котором объективного нейрологического отклонения не отмечается и воспалительное поражение нервной системы доказуемо лишь на основании исследования ликвора. Возможность точного диагноза предоставляется только на основании биологических методов, то есть ретроспективный диагноз вероятности, основанный на клинически эпидемологических данных, можно поставить только у взрослых для полиомиэлитической формы.

Nr.	Name Alter Wohnort	Wichtigere anamnestische Angaben	Krankenhaus aufenthalt		Meningeale Symptome	Symptome des Nervenparenchyms	Liquor							Datum der Entnahme des Rekonval.-Serums	Neutralisations Index	Bemerkungen
			Aufn.	Entl.			Pándy	Zellz.	Kolloid	Chlorid	Zucker	WaR	Bakt.			
1	V. M. 34 j. Sarkad	Arbeitete im Wald und wurde 1 Woche vor der Erkrankung von einer Zecke gestochen. — Seit 2 Tagen Kopfschmerzen, Fieber, Brechreiz, das linke Bein schwach.	5. VI. 1952	16. X. 1952	Nackenstarre	Muskelkraft der l. u. Extremität herabgesetzt; l. Kniereflex fehlt, Achillesreflex herabgesetzt. An der l. u. Extr. distal subj. takt. Hypästhesie.	++	175/3	55500 00022			—	—	11. VII. 1952	1000	Die Parese der l. u. Extremität heilt sehr langsam; an der l. u. Extremität spontane Schmerzen
2	K. J. 50 j. Sarkad	Arbeitete im Wald, wurde häufig von Zecken gestochen. — Seit 5 Tagen Kopfschmerzen, Fieber, Erbrechen.	19. VI. 1952	11. X. 1952	Nackenstarre Kernigsches Zeichen angedeutet	Hals- u. Schultergürtelmuskulatur beiderseitig paretisch. L. Bauchreflexe abgeschwächt.	+	75/3	55550 00022			—	—	11. II. 1953	100	Es entwickelt sich beiders. Schultergürtel-Muskelatrophie, die sich nur sehr langsam bessert
3	Frau T. J. 23 j. Sarkad	Arbeitete 1 Woche vor der Erkrankung im Wald. — Seit 2 Wochen Kopfschmerzen, Erbrechen, Fieber.	9. IX. 1953	20. IX. 1953	—	—	+	345/3				—	—	4. IX. 1954 12. XII. 1954	100 338	Bei der Aufnahme diffuse Bronchitis. Nach Entlassung »neurotische« Beschwerden
4	Frau B. L. 40 j. Sarkad	Arbeitete im Wald; wurde 3 Wochen früher von Zecken gestochen. Seit 6 Tagen Kopfschmerzen, Erbrechen, Fieber	21. IX. 1953	22. X. 1953	—	Beiderseitige Papille nasal verwaschen. L. feine zentr. Fazialparese. Beiderseits inverser Radius-Periost-Reflex; beiderseits —l. stärker — SchuckowskyZeichen	+	350/3	55000 00000	603 mg%	45 mg%	—	—	26. IX. 1954 4. XII. 1954	19 1000	Nach Entlassung »neurotische« Beschwerden
5	S. A. 26 j. Gyulavári	Arbeitete im Wald; wurde häufig, zuletzt 1 Woche vor der Erkrankung von Zecken gestochen. Seit 3 Tagen Kopfschmerzen, Erbrechen, Fieber.	12. V. 1954	12. VI. 1954	Nackenstarre Kernigsches Zeichen	L. horizontaler Nystagmus. R. Rippenbogen-, beiderseitige Bauch-Cremaster-Reflexe fehlen	op.	600/3	55550 00000 00	819 mg%	115 mg%	—	—	9. VI. 1954	50	
6	J. M. 28 j. Sarkad	Arbeitete im Wald, wurde vielfach von Zecken gestochen. — Seit einer Woche Kopfschmerzen, Temperaturerhöhung.	6. VII. 1954	12. IX. 1954	Geringe Nackenstarre, Kernigsches Zeichen	Oedema papillarum; links 2 D. hervortretend. — Gesichtsfeld: konzentrische Einengung. L. vestibuläre Hypästhesie.	op.	30/3	11222 10000 00			—		12. V. 1955.	50	Enzephalogramm: normale Füllung. Nach Entlassung häufig Kopfschmerzen, »schwach«
7	U. I. 31 j. Sarkad	Arbeitete im Wald; wurde ständig von Zecken gestochen. — Seit 3 Tagen Zuckungen im linken Arm, dann Bewusstseinsverlust, biss sich auf die Zunge. Kopfschmerzen, Fieber	19. VIII. 1954	6. X. 1954	Geringe Nackenstarre	Linksseitige Hemiparese, die sich rasch bessert	+	60/3	22111 00000 00	790 mg%	58 mg%	—	—	12. V. 1955	100	
8	D. K. 28 j. Sarkad	Arbeitete im Wald; wurde häufig von Zecken gestochen. Seit 5 Tagen Kopfschmerzen, Fieber.	24. VIII. 1954	6. X. 1954	Geringe Nackenstarre	—	+	130/3	11110 00000 00	840 mg%	87 mg%	—		16. V. 1955	100	
9	K. K. 49 j. Sarkad	Arbeitete 2 Tage vor der Erkrankung im Wald. — Seit 3 Wochen Kopfschmerzen, Erbrechen, Fieber; gebessert, später Rückfall. Seit 3 Tagen ist der rechte Arm schwächer.	17. IX. 1954	9. XI. 1954	Nackenstarre Kernigsches und Brudzinsky-Zeichen	R. o. Extremität hypotonisch; Schultergelenkbewegungen fehlen; die Ellbogen-Handgelenk-Bewegungen sind schwach. Sehnen-Periost-reflexe sind auslösbar; sensorisches System intakt.	op.	115/3						23. V. 1955	< 50	Blut: WaR neg. Bei der Entlassung fehlen praktisch die Bewegungen des r. Schultergelenks: Muskelatrophie. Am 23. V. 1955 der gleiche Befund; auch der r. Knöchel ist »schwach«

THE PATHOLOGICAL AND NEUROSURGICAL ASPECTS OF TUBERCULOUS SPONDYLITIS (POTT'S DISEASE)

By

L. ZOLTÁN and M. NÉMETH

FROM THE STATE INSTITUTE OF NEUROSURGERY, BUDAPEST

(Received September 1, 1955)

The gravest form of tuberculous spondylitis arises when the pathologic process invades the spinal canal and involves the cord. It is well-known that, as in certain systemic diseases (pernicious anaemia [8]), in long-lasting, protracted tuberculous spondylitis the lytic and proliferative changes taking place in the vertebrae and paravertebral soft tissue exert an untoward influence upon spinal blood and lymph flow. The impairment of haemo- and lymphodynamics may result in transitory, or even permanent, changes in the blood supply to the cord, in the form of oedema, congestion, hypoxaemia, acute venous thrombosis, etc. The condition may be further aggravated by a prolonged activity of the systemic tuberculous infection, and the continuous toxic action resulting from it often makes normalisation of spinal functions impossible.

The above mentioned changes in spinal circulation sometimes develop into true space-narrowing processes in which the increase in the volume of epidural venous plexus resulting from an impairment of venous blood flow acts, even in the absence of any other mechanostatic changes, as a mechanical factor on the spine.

Morphological changes of the bone and connective tissue structure of the spinal canal, as well as a tumour-like invasion of the canal by tuberculous proliferating tissue may also act as true space-narrowing factors or may cause compression of the cord. The morphological changes may be due to 1. compression fracture of the vertebral body with deformity of the spine as a result; 2. luxation of vertebrae; 3. intravertebral sequestration; 4. dislocation of the intervertebral disc. A tumour-like narrowing of space may be caused by the proliferating tuberculous tissue and by a cold abscess, depending on the nature of the process [39, 3, 29].

It is only the space-narrowing processes that are of interest for the neurosurgeon, since changes due to a primary impairment of spinal circulation are not amenable to surgery. It is not difficult to differentiate between the two types of condition and to determine whether or not to operate, although it should be borne in mind that impairment of spinal function may be due to causes other than those outlined above.

The afore-mentioned space-narrowing tuberculous processes may cause dislocation, infraction and/or elongation of the cord (by compression, dislocation of vertebrae); or may narrow the lumen of the canal (by infraction of the spine, invasion of vertebral sequestrum, protrusion of a dislocated disc into the canal); or exert direct pressure on the cord (proliferative granulation tissue, cold abscess). All these have often been described [31, 35, 14, 38, 13, 25, 1].

The recognition of the results of neurosurgery has led to an increase in the number of patients admitted to our Institute with tuberculous spondylitis causing compression of the cord. With due regard to the indications, most of these patients have been operated on and the following observations have been made.

Highly variable compression symptoms were caused by proliferation of granulation tissue; infraction of the spine; sequestration of vertebrae; specific degenerative changes in intervertebral tissues; dislocation of the intervertebral disc; intraspinal cold abscess; etc. Irrespective of the actual cause of compression (proliferating tissue, sequestrum, destroyed disc, or intradural abscess), it seemed to be the rule in every case that *the site of the maximum extent of the pathologic process, in which the most marked changes occurred was the intervertebral space, the region corresponding to the intervertebral disc.* [38, 25, 17, 26, 23, 36, 21].

In Table I are presented the data of our surgical material, according to the findings at surgery. Included are all the changes observed that have been held responsible for the clinical symptoms. The grouping is not arbitrary but has been based on the incidence of changes. The framing of statical changes is meant to illustrate in what combination and how often these have occurred together with the changes listed in the different subgroups.

On the basis of the evidence obtained at operation, the material has been divided into 3 main groups. In two of them (I, III) changes in the disc system obviously participated in the pathologic process underlying the clinical symptoms (58 cases). In main group II only static impairment was detectable at operation (21 cases) that, however, was believed to be the result of a precedent destruction of the intervertebral disc. It is remarkable how often were pathological changes of the intervertebral disc associated with static impairment (in the 58 framed cases).

Thus, apart from the 21 cases with solely static impairment, partial or total destruction of the disc system was invariably present in 58 cases, in association with the other changes shown in the Table. This fact alone suffices to prove that pathologic changes of the intervertebral disc are of great significance in the genesis of spinal cord compression caused by spondylitic changes. Since in the changes of the discs the vertebral body is always involved; depending on the extent of destruction in the latter and on the exposure to strain,

Table I

The cause of spinal cord compression

I. Destruction of intervertebral space		
+ intradural abscess	1	
+ proliferating granulation tissue	9	
+ proliferating granulation tissue + extradural abscess	1	
+ proliferating granulation tissue + extradural abscess + sequestrum	3	
+ proliferating granulation tissue + sequestrum	1	
+ proliferating granulation tissue + static change	3	
+ proliferating granulation tissue + sequestrum + static change	9	
+ proliferating granulation tissue + extradural abscess + static change	3	
+ proliferating granulation tissue + extrad. abscess sequestrum + static change	5	35
II. Changes in spinal morphology static change (gibbus, dislocation, of vertebra, scoliosis, torsion, *etc.)*	21	21
III. Dislocation of intervertebral disc		
+ extradural abscess + static change	1	
+ sequester + static change	5	
+ sequester + extradural abscess + static change	11	58
+ extradural abscess	1	
+ sequester	3	
+ proliferating granulation tissue	2	23
IV. Corpus sequester + proliferating granulation tissue	1	1
Total	80	80
Intervertebral disc destruction + dislocation of disc	58	72,5%
Changes in spinal column morphology	58	72,5%

variable degrees of gibbus may also develop. These static changes may complete spinal cord compression, initiated by soft tissue changes (granulation tissue, etc.).

With respect to function, the disc region is considered to include the intervertebral disc composed of the nucleus pulposus and annulus fibrosus, the cartilagineous membranes delimiting it, as well as the junction of these membranes with the subchondral spongiosa.

As regards the relationship of this region, as a form of articulation and functional unit, to the tuberculous process in the vertebral body, the following points should be taken into consideration. In general, the infection is believed to spread *via* the blood stream [25, 30, 40], or in that and through the lymphatics [26, 23, 22, 2]. There is almost absolute agreement in that the process is located to the vertebral body. Within the vertebral body, a primarily central position of the focus is postulated by some authors [13, 23, 26, 1, 10, 30], while others think that the focus is primarily marginal, subepiphyseal or subchondral in site [33, 41, 19, 25, 3, 14, 27].

A classification of intravertebral foci according to site (central, superficial, anterior, posterior, etc.) or a statistical evaluation of the incidence of such foci are of no practical importance with respect to function, partly because the spine responds as a functional unit to the pathologic changes in the vertebrae (26, 26), and partly because we have arrived at the conclusion that

a tuberculous affection of the vertebrae presents a neuro-surgical problem only when the process has involved the disc region. The specific vertebral affections diagnosed as such, but not reaching this state, will to be dealt with by the orthopedist and should be properly analysed as to pathology and therapy. A case of such severity, on the other hand, often escapes detection, since in this stage tuberculous spondylitis causes no pain or static complaints and X-ray changes are almost non-existent or still extremely slight [18].

In support of this view is the fact that isolated vertebral body processes are detected only post mortem and they never cause complaints during life. *Bremer* encountered 22 cases of a focus in the vertebral body in a material of 2600 necropsies. *Krasnobaiev* and *Korniev* [26, 25] are also of the opinion that tuberculous spondylitis causes symptoms only if the process has extended over the vertebral body proper. Thus, in the light of pathological evidence and on the basis of our findings it appears that a focus located in the centre of the vertebral body has usually no practical significance unless it has involved the disc region.

What is the pathological mechanism of this phenomenon?

Anatomically, the intervertebral disc is essentially an amphiarthroidal joint possessing no capsule, synovia, blood and lymph vessels. It communicates only through microscopic foramina in the cartilagineous bounding plates with the vertebral body (mainly at the annular surface) and it is by diffusion through this that the disc exchanges its fluids [50, 4, 16]. It is delimited ventrally and dorsally by the longitudinal ligaments. The characteristics of the latter is that they possess less abundant fibres on their side facing the spinal canal than on the medial surface. These fibres attach loosely to the vertebral bodies, and more firmly to the intervertebral discs [5, 16].

Physiologically, the intervertebral disc is a mechanical shock-absorber, exposed to and neutralising cranio-caudally acting forces (*Cunningham*'s 'water cushion'). On exposure to mechanical force, the elastic factor of the disc, the nucleus pulposus, usually moves backward in the horizontal plane, while in the presence of vertebral body changes it may also move toward the confirmedly weaker inferior surface of the cartilage, toward the corpora [16].

From the above it follows that the vertical force continuously acting on the spinal column will drive the tuberculous focus in the vertebra toward the inferior intervertebral disc, through the loose structure of the spongiosa. This way the focus may extend over the intervertebral system more readily, than into the dorsal or ventral corticalis of the vertebra. Once the focus appears subchondrally, below the weaker bounding plate, the fluid exchange of the disc is immediately disturbed, resulting in a premature degeneration of the disc, which shows a tendency to regressive changes even under physiological conditions. The above pathological changes make it possible for the proliferative or lytic specific process to invade the intervertebral space, which is otherwise

known to be highly resistant to other infiltrative-tumourous or common inflammatory-suppurative processes [17]. Apart from those mentioned above, the decreased resistance of the intervertebral disc is at first further aggravated by the fact that the disc has to change its shape early, so as to adapt itself to the static alterations resulting from the disease of the vertebral body. Almost the only early X-ray sign of tuberculous spondylitis is an alteration in the shape of the intervertebral space [12, 27, 34, 9, 32]. In the weakened or opened intervertebral space the proliferative or lytic process develops easily and, in accordance with the mechanical laws, spreads horizontally in the ventral or dorsal direction [11, 25, 33, 24].

The often observed bi-vertebral specific changes, which always develop on two adjacent surfaces, appear when the destruction of the intervertebral disc has advanced, because thereby it becomes possible for the process to spread also vertically, in the direction of the mechanical forces mentioned above. *Krasnobaiev* [26] estimated the incidence of such bi-vertebral processes to around 25 per cent.

On the basis of our clinical experience it has been concluded that, as it is the intervertebral disc that ultimately determines the motility of the spine, it is the changes caused in the disc that determine the extent, direction of spread and effect on the spinal cord of vertebral disease. As far as tuberculous spondylitis is concerned this means that as regards the effect on the spinal cord it is not only the quality of, and tissue changes produced by, the specific process, but also its relation to the intervertebral system that are of decisive importance. The physiologic connections of the disc with the cartilagineous plate, and through this with the spongiosa of the vertebral body, the motions of the nucleus resulting from vertebral motions, the increased tendency of the disc to degeneration, etc. all are such factors as may be changed by the specific process in the way outlined above and may finally result in a destruction of the spinal structure, including static changes in the vertebrae and promoting compression of the cord by opening up the way for proliferation. Dislocation of the disc thus means that a partial or total destruction of the intervertebral space is associated with a shift of parts of the nucleus pulposus or of the annulus fibrosus from their anatomical position, and, by means of the mechanism described, their penetrating into the spinal canal, causing compression there. Accordingly, the mechanism is similar to what leads to rupture of the disc in discopathy. Destruction of the intervertebral space means a condition when a pathological change is observed at biopsy, but no penetration into the spinal canal of the tissues in the interspace has occurred. It must again be emphasized that, apart from exceptional cases, there was always a variety of factors to produce the compression in our patients, in agreement with data in the literature. Still, the decisive factor was invariably a change of the intervertebral space. In patients with an isolated morphological change of the spine the process was

of long duration, not infrequently of 5,8 or 12 years. The massive destruction of numerous vertebrae in these cases made it impossible to determine whether the initial change had actually been of intervertebral origin. Neither could, however, the opposite be proved, either by radiology, or by clinical examination.

In support of the views outlined above, a few characteristic case histories are presented in brief.

1. K. E., a 23 years old male patient complained of low back pain and scoliosis of 4 months' standing. Discopathy on the right side was diagnosed. At operation, tuberculous granulation tissue originating lumbosacrally, compressing the root L5 was removed. Previous X-ray examination had revealed only a narrowing of the lumbosacral interspace, while after operation the metal shadow indicated the depth of the destroyed intervertebral space (Fig. 1).

2. Sz. M., a male patient aged 48 years, had four months before admission lifted a heavy object and developed low back pain and pain in the right leg, which increased and irritated on coughing. The predominant features were the intensive pain, defense and the compression syndrome of the right L4 root. The patient had been operated on for discopathy in another institute, but the operation brought no improvement. X-ray examination revealed the interspace L4—5 was almost totally obliterated, the vertebra L4 was reduced to 1/2, the L5 to 1/3 its original size. The massive calcinous bridge between L4 and L5 indicated the long standing of the process. Tuberculous spondylitis was diagnosed and at operation granulation tissue, a vertebral sequestrum and a dislocated disc were removed from the intervertebral space. The X-ray taken after operation shows well the depth of destruction in the intervertebral space (Fig. 2).

3. K. T., a male aged 20 years complained of disability to walk and numbness of the legs of 2 weeks standing. There were from D7 downward hypaesthesia, a positive Babinski sign on both sides. Both inferior extremities were spastico-paretic. The X-ray examination showed only a narrowing of the D7—8 interspace. At operation the dura did not pulsate and there was granulation tissue in the D7—8 interspace.

4. F. A., a 4 years old boy, had developed back pain 4 days, and an almost total flaccid paralysis of both inferior extremities 2 days, before admission. An X-ray examination revealed a vertebra plana between D6 and D7. Neurological examination disclosed a process narrowing the space at that level. Pott's disease was diagnosed and at operation granulation tissue and a destroyed intervertebral space containing a not dislocated, movable disc were found (Figs. 3., 4.).

5. H. J., a male aged 25 years had low back pain irradiating into the right thigh and lumbar defense for a few months. The anterior aspect of the right thigh was hypaesthesic. Radiology revealed a narrowing of the interspace L2—3, destruction of both cartilagineous surfaces and caries of the subchondral region. At operation, granulation tissue, a sequestrum and a dislocated disc were removed (Figs. 5, 6, 7).

6. L. J., a female patient 57 years of age had been under treatment for sciatica for a year before admission. Four weeks before admission she had developed flaccid paraplegia. X-ray examination revealed that the vertebrae D10 and D11 were compressed, with no visible space between them. Moreover, a subchondral process was detected in the lumbosacral area, especially at the upper surface of S1. The clinical pattern was attributed to the thoracic process. At operation a cold abscess, granulation tissue and degenerated parts of the disc were removed from the interspace D10—11 (Fig. 8).

7. B. B., a male patient of 31 years had been operated on for brain tuberculoma. He was admitted with recurrent tuberculoma and spondylitis. X-ray examination revealed that the vertebrae D6 and D7 had fused to form a block and, in addition, a narrowed intervertebral space, diminution in the size of vertebra D6, destruction of the intervertebral space and a sequestrum. The intervertebral space between D9 and D10 was also narrowed (Fig. 9, 10).

8. P. A., a male patient aged 56 years had grave paraparesis of the lower extremities since a year, increasing in severity. Clinically, a space-narrowing process at the level of D7 was found. X-ray examination revealed slight spondylosis between D7 and D11. At operation, a specific duct, 3 to 4 cm long, and a cystic, encapsulated epidural cold abscess were removed from the space between D6 and D7. On the 6th day after the operation, tha patient died of paralytic ileus. The direct summation X-ray and summation tomograph of the spine removed at autopsy (Figs. 11, 12), as well as the tomograph of the sawed-up specimen showed a mild spondylosis only. On the other hand, on gross examination the surgical duct created between vertebra D7 and the interspace D6—7 was clearly visible (Fig. 13), along with the specific process located in the vertebrae D6 and D7, which caused the compression and broke into, or



Fig. 1.

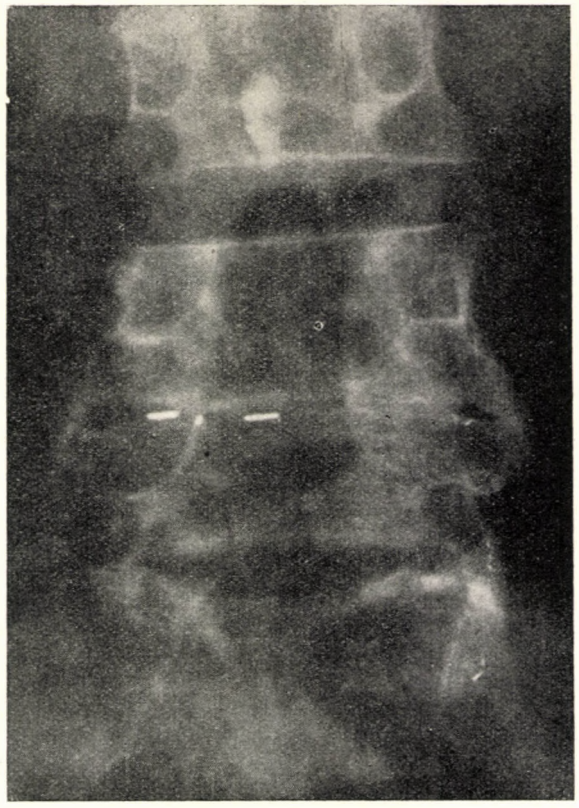


Fig. 2.

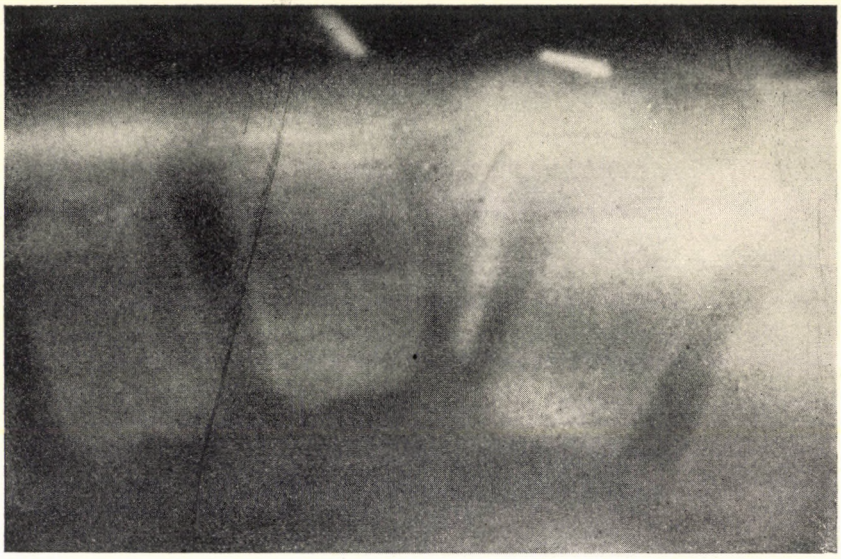


Fig. 4.

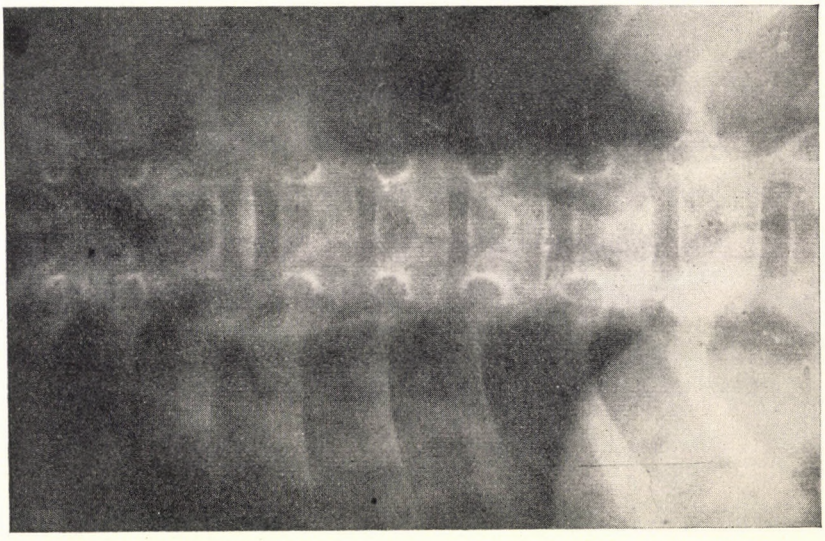


Fig. 3.



Fig. 6.



Fig. 5.



Fig. 8.

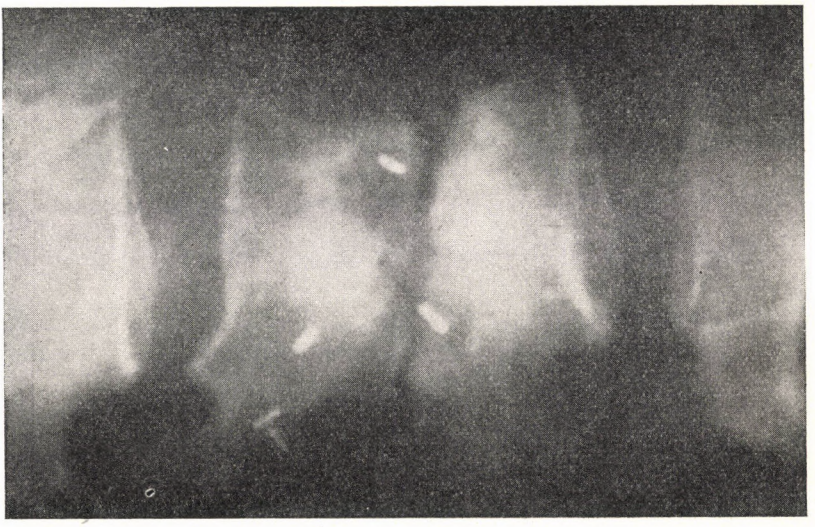


Fig. 7.

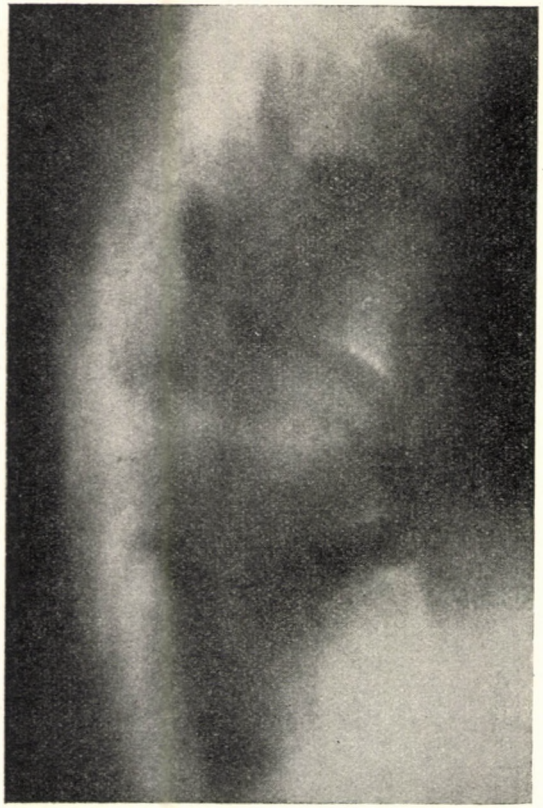


Fig. 9.

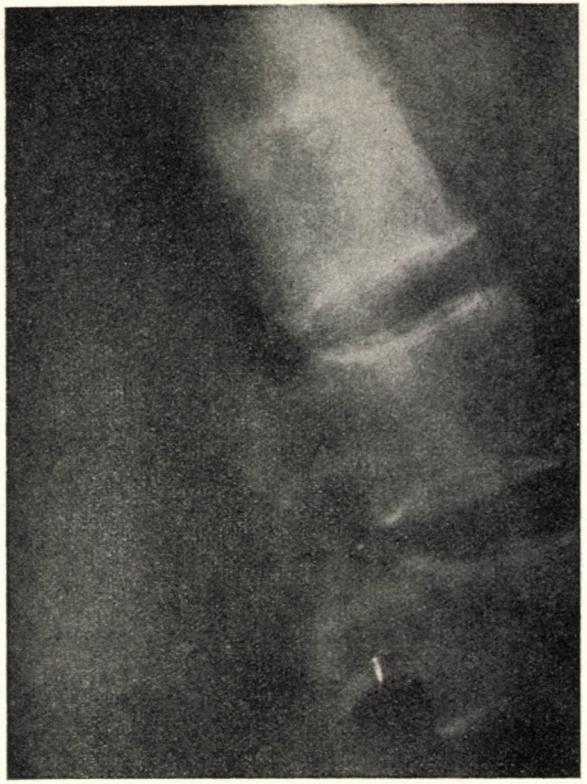


Fig. 10.



Fig. 12.

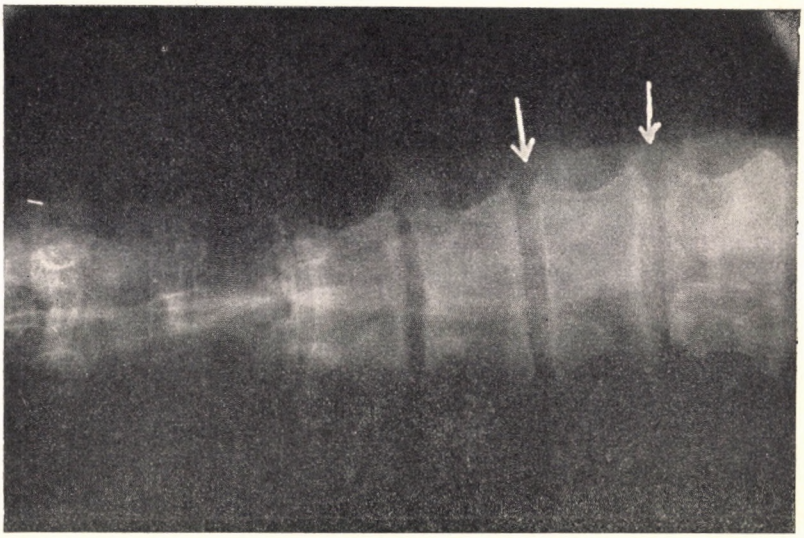


Fig. 11.

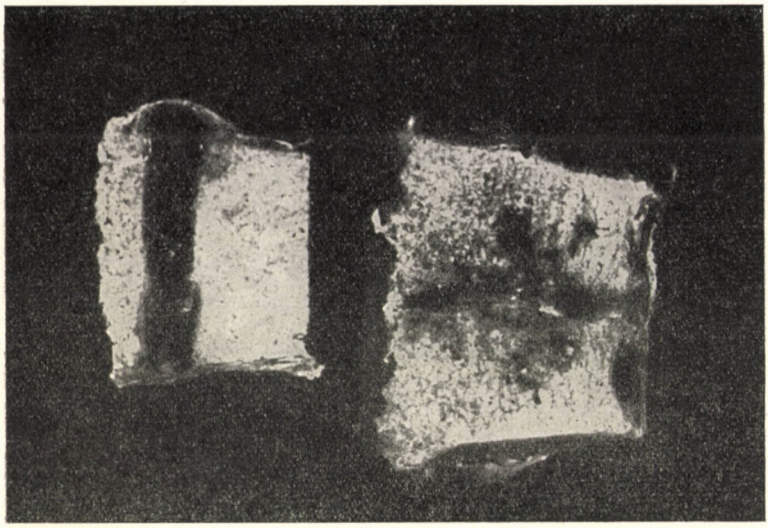


Fig. 14.

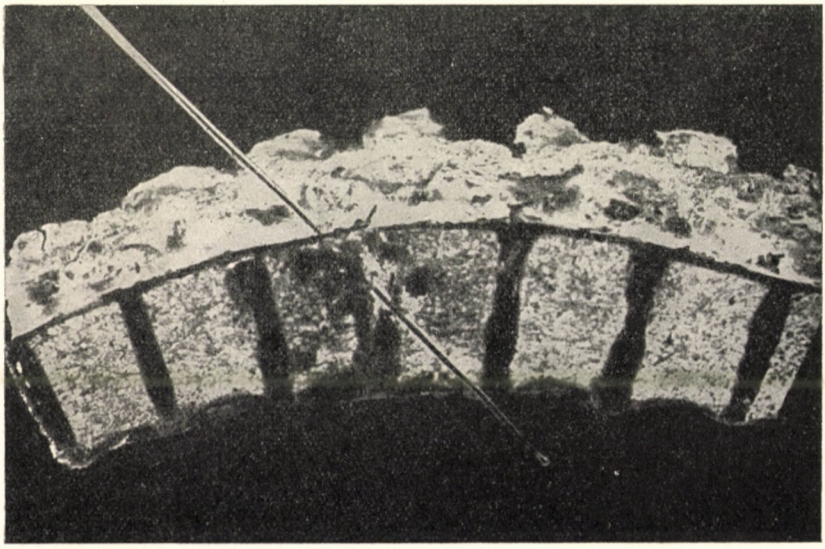


Fig. 13.

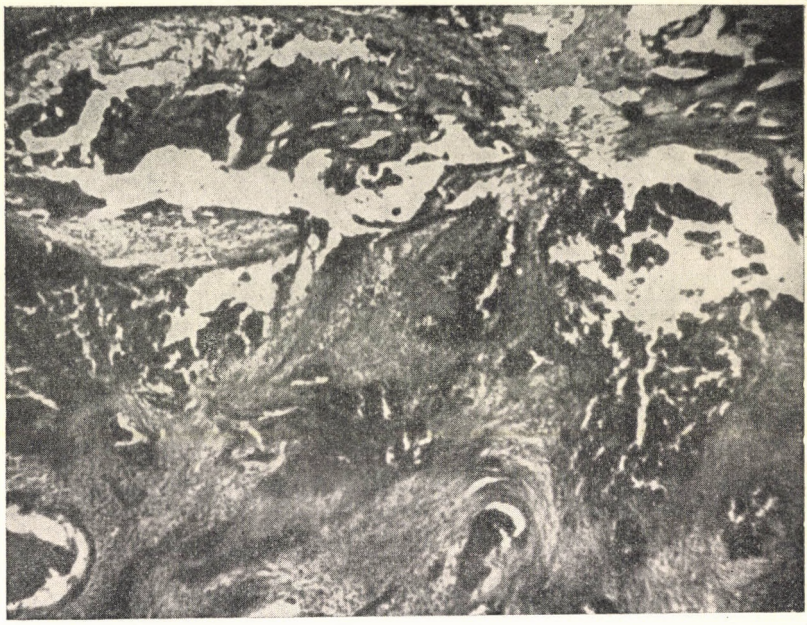


Fig. 16.



Fig. 15.

was closely related to, the disc (Fig. 14.). Fig. 14. shows, in addition, that the discs D8 and D9 began to protrude in the ventral direction. Under the microscope the specimens from these areas revealed the following changes.

a) Fig. 15. shows the overall view of the affected disc, stained with haematoxylin-eosin. At the middle third of the disc the sharp boundary between cartilage and bone is indistinct, partly absent. Centrally, the cartilage has been replaced by detrimental, caseous granulation tissue.

b) Fig. 16. shows a low power view of the affected disc, stained with haematoxylin-eosin. The cartilaginous plate is interrupted, with the margin uneven. Toward the centre, the disc becomes increasingly ragged, then disintegrated.

The clinical symptoms of the pathological process are the following.

In the initial stage there are no clinical symptoms whatever.

When the proliferative process has reached the intervertebral space, involved the anterior longitudinal ligament and spread beneath it paravertebrally, clinical symptoms are still absent, except for the occasional development of a cold abscess. Once the process has attained the posterior longitudinal ligament, this being fixed medially the process can spread only towards the side. This will result in elevation and traction of the roots in the affected area and, owing to an impairment of efferent blood flow, in an increase in the volume of venous plexuses. Clinically, radicular pain, defensive muscle tension are observable, as a prodromal syndrome. As proliferation increases, compression of the cord begins, with neurological symptoms such as radicular pain, paraesthesia, paresis. In this stage paresis is not complete unless the granulation tissue has grown in volume in a tumour-like manner. Complete paresis is more common in the stage of sequestration when the compression of the cord becomes marked, vertebral body sequestra and parts of the disc having penetrated into the spinal canal. It is essentially in the stage of sequestration that static disturbances develop ; the vertebral body decreases in volume, is compressed, the axis of the spine is dislocated, infraction, gibbus develop in consequence of the luxation of the vertebra. The relation of the vertebrae to one another is changed by the destruction of the disc between them and, according to the given situation, dislocation, compression along the longitudinal axis of the vertebra, etc. result. It cannot be left unmentioned that, also in our experience, injury has an important role in the arisal of the grave static changes.

It is the above interpretation of the pathologic process that determines the indications for, and the time of, operation.

As well-known from surgical and experimental evidence, the spinal cord readily adapts itself to slow, compressing processes, but fails to do so to sudden pressure. Sudden pressure may be exerted on the spine by processes similar to those outlined above, by acute oedema of the intraspinal granulation tissue, by a sequestrum, or by dislocation of a disc, the latter usually being due to injury. In such cases surgery is to be resorted to without delay. Cases of recurrent or permanent paraplegia (the latter arising after prolonged exposure to pressure) are the proof that the adaptability of the spinal cord may be ex-

hausted or insufficient. With the anatomical relations outlined above, increasing pressure may be caused by (i) the growing granulation tissue alone; (ii) static disturbances which further reduce the space narrowed by the granulation tissue; (iii) the penetration of a sequestrum or a disc into the interspinal space. The situation is improved by conservative measures only if spinal compression is rapidly relieved. When the pressure has become constant, or when compression increases, surgery should be performed before the spinal cord has lost its adaptability.

SUMMARY

The arisal of spinal symptoms lends a neurosurgical significance to tuberculous spondylitis (Pott's disease). From experience obtained in 80 cases of Pott's disease operated on because of the presence of medullar complications the conclusion has been drawn that the neurological symptoms are brought about by the specific process of the intervertebral system and that this is mainly responsible for the compression syndrome. Also, that a focus in the vertebral body may cause symptoms only if it exerts a pathologic action on the intervertebral system and, passing by or through the destroyed disc in the form of proliferative granulation tissue, sequestrum, dislocated disc or abscess, it narrows the spinal canal. A circumscribed focus in the vertebral body does not cause symptoms. The spread of a vertebral body process toward the discs is determined mainly by physical forces acting on the spine. In general, static changes of the spine (infraction, dislocation, gibbus) arise in consequence of pathologic changes in the disc system.

Since the intervertebral disc is nourished solely by diffusion, and diffusion is greatly dependent on the intactness of the vertebral body, it may be accepted that pathologic changes in the vertebral body lead to early degeneration of the disc, which, in turn, promotes the spread into the intervertebral space of the specific process.

Findings at operation and X-ray observations have been presented to substantiate the view that the intervertebral space plays a decisive role in the genesis of the clinical symptoms of tuberculous spondylitis.

REFERENCES

1. *Achmeteli, M. A.:* Вопроси патогенеза и терапии туберкулеза. Moscow. 1953. Medgiz.
2. *Amberson, B. J.:* J. Bone Joint Surg. **22,** 807, 1940.
3. *Bodechtel, G., Schreder, A.:* Handbuch der inneren Medizin Springer Berlin, 1953.
4. *Bradford, Spurling:* Cit. *Brain, W. R., Strauss, E. B.:* Recent Advances in Neurology and Neuropsychiatry. Churchill. London. 1947.
5. *Brash, J. C.:* Cunningham's Text-Book of Anatomy Oxford University Press. New York, 1951.
6. *Bremer:* cit. 26.
7. *Bruce, G.:* J. Bone Joint Surg. **22,** 796, 1940.
8. *Cartellieri, L.:* Psych., Neur. Med. Psychol. **4,** 4, 1954.
9. *Chavany, J. A., Daum, S.:* Revue de Neurol. **80,** 360, 1948.
10. *Cleveland, M., Bosworth, D. M.:* J. Bone Joint Surg. **24,** 547, 1942.
11. *Compere, E. L., Jerome, J. T.:* Ann. Surg. **102/II,** 286, 1935.
12. *Deák, P.:* personal communication
13. *Dollinger, B.:* Orv. Hetil. **59,** 3, 1915.
14. *Dott, M. N.:* Edinburgh Med. J. **54,** 620, 1947.
15. *Dufourmentel, M. L.:* Mém. Acad. Chir. 255, 1948.
16. *Furka, S., Somogyi, B., Zsebők, Z.:* Magyar Seb. **2,** 91 1951.
17. *Gabibov, G. A.:* Вопр. Неирохир. **4,** 40, 1954.
18. *Girdlestone, G. R.:* Brit. J. Surg. **19,** 121, 1931.
19. *Guri, Kusevickij,* Cit. 38.
20. *Hanbery, J. W., Ajmone-Marsan, C.:* J. Neuropath. Exp. Neur. **13,** 297, 1954.

21. *Harlyn, K. E.:* Fortschr. Geb. Röntgenstr. **51,** 521, 1935.
22. *Harris, R. J., Coulthard, H. S.:* J. Bone Joint Surg. **24,** 382, 1942.
23. *Key, A. J.:* J. Bone Joint Surg. **22,** 799, 1940.
24. *Kittreiber, J.:* Budapesti Orv. Újs. **30,** 293, 1932.
25. *Korniev, P. G.:* Патогенез и патологическая анатомия туберкулезных спонилитов. Костносуставной туберкулез. Moscow, 1951. Medgiz.
26. *Krasnobajev, T. P.:* Костно-суставной туберкулез у детей. Moscow, 1950. Medgiz.
27. *Liechti, A.:* Die Röntgendiagnostik der Wirbelsäule. Springer. Wien. 1948.
28. *Oljen,* cit.: 26.
29. *Purdon Martin, J.:* Proc. Roy. Soc. Med. **39,** 723, 1945—46.
30. *Rolje, Z. J.:* Sov. Med. **9,** 18—21, 1953.
31. *Ruttě, B.:* Schweiz. Ztschr. Tuberc. **5,** 11, 1948.
32. *Schenk:* Cit. 35.
33. *Scherb, R.:* Schweiz. Ztschr. Tuberc. **4,** 291, 1947.
34. *Schinz, H. R.:* Lehrbuch der Röntgendiagnostik. Thieme. Stuttgart. 1951.
35. *Seddon, H. jun.:* Brit. J. Surg. **22,** 769, 1934—35.
36. *Tagjer, I. L.:* Вопр. рэнтгенол. Изд. АМН 130—134. 1951.
37. *Tarlov, I. M.:* Arch. Neur. Psych. **71,** 588, 1954.
38. *Weeden-Butler, R.:* Brit. J. Surg. **22,** 738, 1934—35.
39. *Wilkinson, M. C.:* Proc. Roy. Soc. Med. **39,** 712, 1945—46.
40. *Wullstein, Freund, Schmorl, Bajensz:* Cit.: 26.
41. *Zoltán, L.:* Magyar Sebészet **1,** 1, 1952.

ПАТОЛОГО-НЕЙРОХИРУРГИЧЕСКИЕ ОТНОШЕНИЯ ТУБЕРКУЛЕЗА ПОЗВОНОЧНИКА

Л. ЗОЛТАН и М. НЕМЕТ

Резюме

Значение туберкулеза позвоночника в нейрохирургии обусловливается возникновением спинномозговых симптомов. Из результатов оперированных 80 случаев специфического спондилита, сопровожденных мозговыми осложнениями, авторы делали то заключение, что *патологицеская картина, вызывающая нейрологические симптомы обусловливаемся специфическим процессом межпозвоночной системы, являющимся в первию очередь ответственным за компрессионный симптомокомплекс.* На основании оценки материала авторы пришли к тому мнению, что очаг в теле позвонка обусловливает клинические симптомы только в том случае, если достигая межпозвоночную систему он оказывает патологическое действие на последнюю и возле разрушенного хряща, или через последний он суживает позвоночный канал (либо в виде пролиферативной грануляционной ткани, либо в качестве секвестра, вывихнутового диска или же абсцесса). *Ограниченный очаг в теле позвонка не может вызвать симптомов.* Распространение процесса тела позвонка в направлении к хрящам обусловливается главным образом физическими воздействиями, вызванными на позвоночник. Статические расстройства позвоночника как правило также обусловливаются патологическими изменениями системы межпозвоночных дисков (перегиб, вывих, горб).

Ввиду того, что межпозвоночный диск питается исключительно путем диффузионного обмена жидкостями, и это в большой степени зависит от целостности тела, то можно предполагать, что при развитии процесса в теле позвонка рано происходит также вырождение хряща, и это способствует распространению специфического процесса в межпозвоночное пространство.

Полученные при операциях данные и рентгеновские снимки больных доказывают решающую роль межпозвоночного пространства в возникновении клинических симптомов, вызванных туберкулезом позвоночника.

THE HORMONAL THERAPY OF MERCURY BICHLORIDE POISONING

AN EXPERIMENTAL STUDY

By

L. KÁDAS and P. ZSÁMBÉKY

DEPARTMENT OF PATHOLOGICAL ANATOMY AND 1ST DEPARTMENT OF MEDICINE, THE "MARKUSOVSZKY" HOSPITAL OF VAS COUNTY COUNCIL, SZOMBATHELY

(Received September 3, 1955)

A decisive turn in the therapy of mercury bichloride poisoning was represented by the introduction af BAL. Later, peritoneal dialysis and the extensive use of the artificial kidney enhanced the chances of preventing uraemia caused by mercury. The old and new methods, however, have the common disadvantage that they fail, partly or totally, to influence the lesion of the proximal tubular epithelium. Mercury bichloride is namely known to exert its noxious action on the epithelium of the proximal convoluted tubules, in the first place. More recently, some data, obtained mainly in animal experiments, have raised the hope that certain hormones may prevent the destruction of tubular epithelium, thus reducing injury to a minimum and, in addition, promote epithelial regeneration. More or less favourable results have been obtained in this respect with ACTH [24], cortisone [17, 18, 19, 33, 39], and testosterone [2, 36, 38].

In grave cases of acute mercury bichloride poisoning death in shock may ensue in 24 to 48 hours. In most cases, however, death occurs between the eighth and tenth days and is due to uraemia consequential upon anuria. Eventual cortical ischaemia, as well as exsiccation resulting from vomiting and diarrhoea have also their share in the development of uraemia, the cause of which is epithelial necrosis in the proximal convoluted tubules and occlusion by cellular detritus of the distal tubuli and of the efferent ducts of the pyramids. As to prognosis, it is generally accepted that the quantity of the poison ingested, the individual sensitivity, as well as the length of time between the ingestion of poison and the onset of therapy are the factors of decisive importance. Recovery has often been achieved also by the earlier methods [4, 6, 7, 12, 14, 26, 27, 29, 40, 43].

At necropsy, symptoms of gastric catarrh, intestinal catarrh, as well as renal changes usually predominate. The organs are moderately enlarged, flaccid, the renal cortex is ischaemic, pale, with yellowish spots in the indistinct pattern. The histological finding varies according to the duration of survival. In the first 24 hours, no changes are yet observable. Mercury bichloride exerts its action mainly on the epithelium of the proximal convoluted tubules where

most of it is accumulated. The poisoned epithelium is necrosed, broken up and irregularly desquamated ; the lumen of the destroyed tubules is filled with amorphous epithelial detriment. There remains, however, a thin layer of apparently intact basal epithelium which from the eighth to tenth day serves as the starting point of regeneration. The newly formed cells are not of full value and, consequently, tubular secretion will be disturbed and selective reabsorption impossible. As a result of increased reabsorption, the mercury once excreted by the kidney will re-enter the circulation *via* the peritubular capillaries, again to exert its poisonous effect. The interstitial tissue is oedematous and infiltrated by round cells and leucocytes ; the peritubular capillaries are greatly distended. In general, the glomeruli remain intact. Poisoning has no direct action on the function of the distal tubules and efferent ducts, or on their histological pattern, although secondary, reversible changes may occur. Single sections of the loop of Henle may namely exhibit a cavernous distension, resulting from the occlusion by casts of the efferent ducts, and even the efferent ducts in the pyramid may become slightly dilated.

In the present series of experiments we have studied the effects of cortisone, ACTH, testosterone and BAL in acute mercury biochloride poisoning, by means of different histochemical techniques. To our knowledge, cortisone and ACTH have not yet been used for such a purpose, and only two authors have achieved success with testosterone [2, 36, 38]. We wish to point out emphatically that the primary aim of these studies was to elucidate the therapeutic effect of the above hormones in acute mercury bichloride poisoning.

Materials and methods

A total of 120 white male rats, weighing 250 to 300 g, were divided into groups of 20. Each animal was given 5 ml of a 0,1% mercury bichloride solution through a stomach tube. The first group served as control. Group 2 was given 0,5 mg of ACTH (Cortropine, Organon OSS, Holland), daily, in two equal doses. Each animal in group 3 was given 0,5 mg of Cortisone (Adresone, Organon OSS, Holland) daily, in two equal doses. Group 4 was treated with ACTH plus Cortisone, in the above dosage. Group 5 was treated with 0,1 mg of testosterone (Androfort, Richter, Budapest) daily, in two doses ; and those of group 6 with 3 mg of BAL (Dicaptol, Chinoin, Budapest), daily, in two doses. In each group treatment was started simultaneously with the administration of mercury bichloride.

In every animal NPN was determined every third day and the urine examined every other day. Treatment lasted for 18 days. On the 3rd, 5th and 7th days, two animals each, those in the test condition, were sacrificed from each group and on the 18th day all animals but two of each group were killed. The two survivors in each group were sacrificed 90 days after treatment had been discontinued. With the exception of two, all the animals in the control group succumbed between the 2nd and 9th day. The two survivors were killed on the 18th day.

The organs were preserved in 10 per cent formaldehyde and 96 per cent alcohol. The following staining and histochemical techniques were used : haematoxylin-eosin [34] ; Gömöri's alkaline phosphatase reaction [34] ; the Brachet-technique for detection of nucleic acids (as modified by Kádas) [3, 20) ; the McManus—Schiff-reaction for polysaccharides [28] ; fat and lipid stains [34] ; Kossa' calcium reaction [34] ; Endes' trichrome staining [10]. Except the kidneys, all organs showed (is spite of BAL and hormonal treatment) the changes peculiar to mercury bichloride poisoning, these will not be dealt with this time.

Group 1. (controls). The two survivors were killed on the 18th day. The rest died of poisoning between the 2nd and 9th days. (Table I) Usually from the second day on the animals began to show inertia, dishevelling and loss of fur. They passed bloody diarrhoeic stools, ate very little and gradually developed anuria. NPN rose to high levels (Table II) and the urine showed the changes typical of mercury bichloride poisoning (Table III). In sections stained with haematoxylin-eosin the above described specific changes were

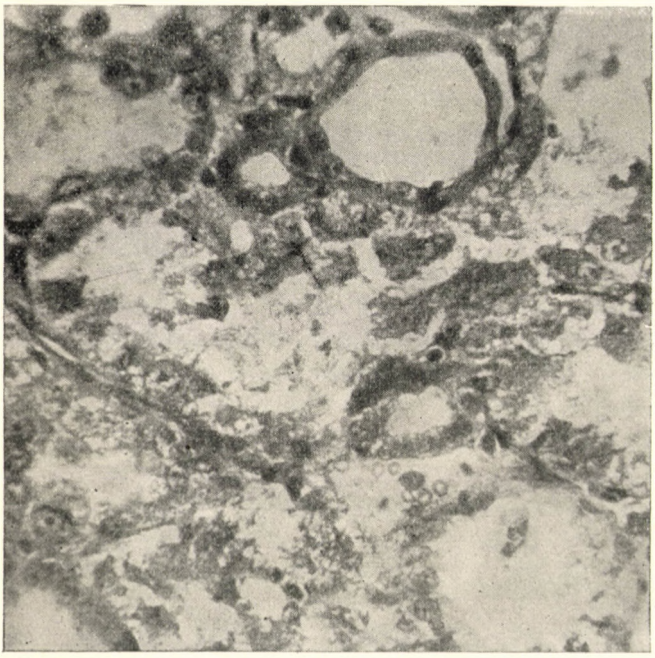


Fig. 1. Control animal. Haematoxylin-eosin. × 400. Most of the proximal tubular epithelium has perished, at other sites the spithel shows endothelium-like flattening. There is amorphus detritus in tubular lumina. At 3 days following the administration of 5 ml 1% mercury bichloride

visible (Figs. 1, 2, and 3). The nucleic acids in cytoplasm, nuclei and brush border, as well as the alkaline phosphatase in the latter were characteristically altered. In the normal animal, the cytoplasm of the proximal tubular epithelium contains abundant, very finely dispersed ribonucleic acids and the nuclei are saturated with desoxyribonucleic acid. In the brush border the strongly reacting nuclei acids are present in coarser granules than those in the cytoplasm (Fig. 4*a*). At the same time, the brush border gives an intensive alkaline phosphatase reaction (microphotogram 5*a*). After mercury bichloride poisoning the nucleic acids disappeared from the tubular epithelium in two to four days and there was a gradual decline in the alkaline phosphatase activity of the brush border

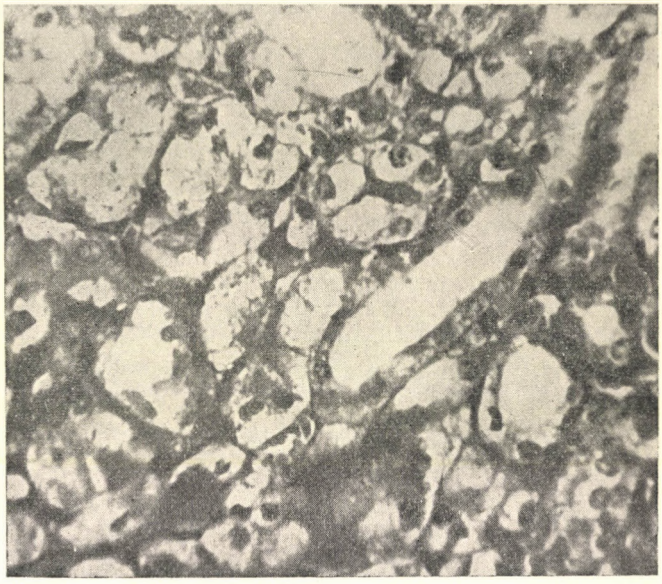


Fig. 2. Control animal. Haematoxylin-eosin. × 400. Extensive necrosis of proximal tubular epithelium the lumina are filled with cellular detriment. In the lumen of distal tubuli a protein-rich mass can be seen. At 3 days following the administration of 5 ml $1^0/_{00}$ mercury bichloride

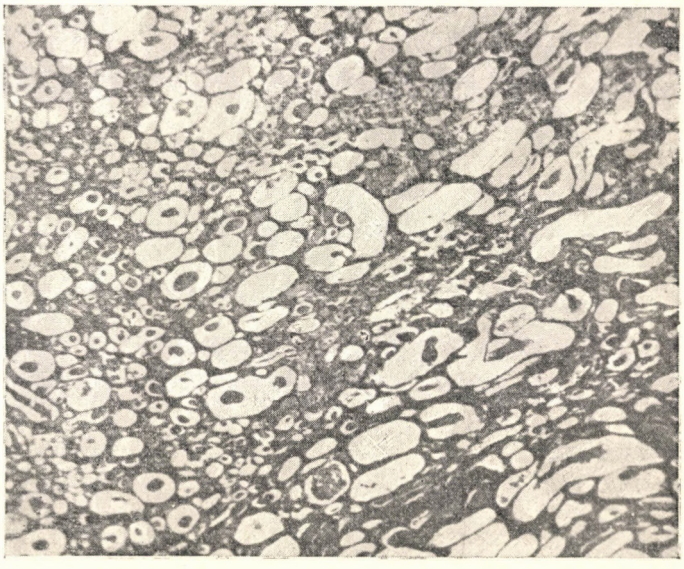


Fig. 3. Control animal. Haematoxylin-eosin. × 100. The loop of Henle, the distal tubuli and the efferent ducts of pyramides are dilated, "cavernoma-like". Casts are seen at many sites in the lumina. At 4 days following the administration of 5 ml $1^0/_0$ mercury bichloride

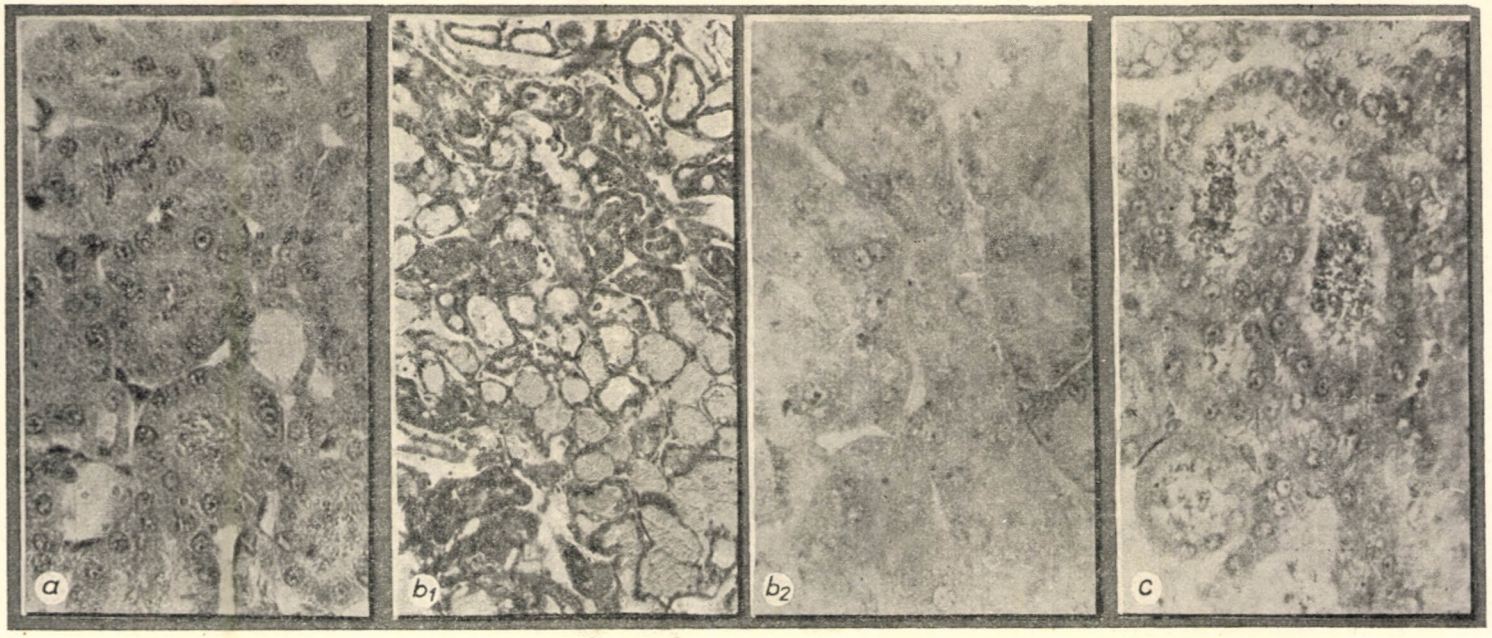


Fig. 4. Normal kidney a. Methylengreen-pyronin. The nucleic acids in nucleus and cytoplasm give a fine, the brush border a rough granular reaction.

Cortison-treated animal b1. Overall view. The nucleic acids stain well and alongside them nonstaining, necrosed tubuli appear. At 3 days following the administration of 5 ml $1^0/_{00}$ mercury bichlorid + 3 × 0,5 mg cortisone.

Control animal b2. The nucleic acids of nuclei do not stain at sites. The cytoplasm shows spotty reaction. Brush border negative. At 4 days following the administration of 5 ml $1^0/_{00}$ mercury bichloride.

Testosterone-treated animal c. × 400. The nucleic acids in nuclei, cytoplasm and brush border show the same reaction as the normal kidney. 5 ml $1^0/_{00}$ mercury bichloride + 18 × 0,5 mg testosterone

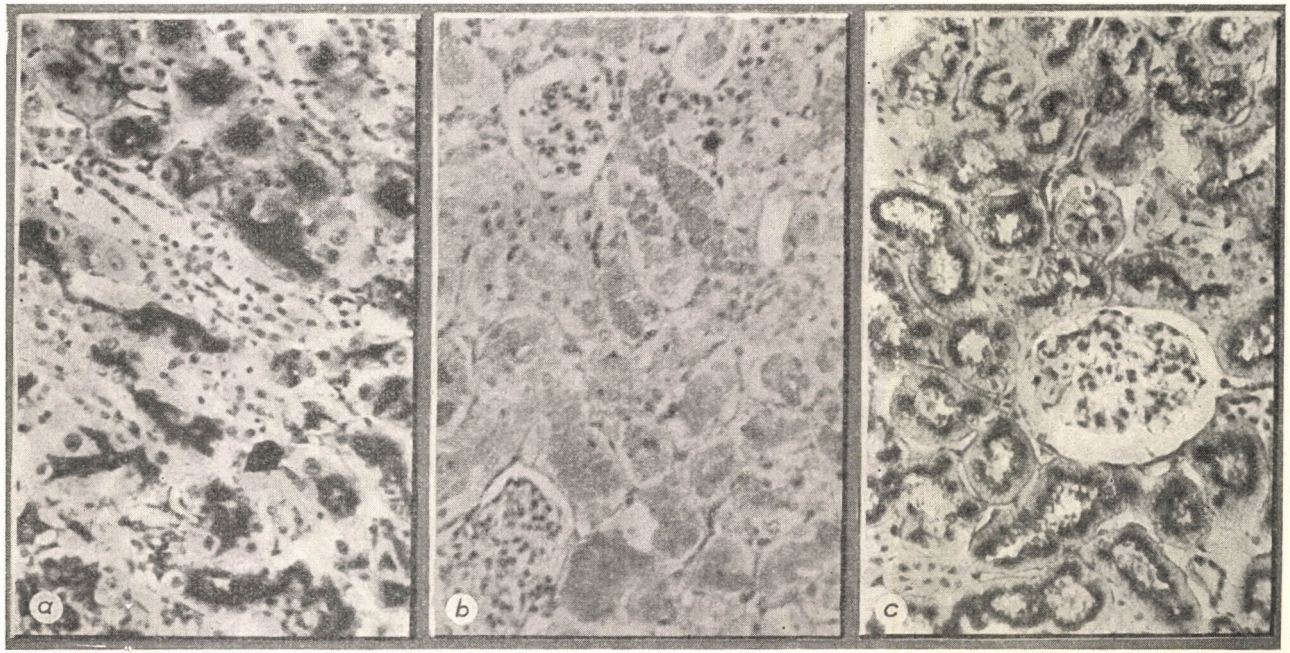


Fig. 5. Normal kidney a. Alkaline phosphatase reaction. × 400. The brush border gives a positive reaction (black spots). Control animal b. The brush border shows negative reaction. The phosphatase dissolved out is in the lumina. At 5 days following the administration of 5 ml 1‰ mercury bichloride.
Testosterone-treated animal c. Like in the normal kidney, the brush border gives a positive reaction. 5 ml 1‰ mercury bichloride + 18 × 0,5 mg testosterone

(Figs. 4b and 5b). These changes were present in practically every proximal convoluted tubule.

On careful examination it became apparent that in 2 days, when in the sections stained with haematoxylin-eosin the tubular epithelium still seemed intact, there was already a significant decrease in the amount of nucleic acid and alkaline phosphatase. Between the 3rd and the 6th day the destruction

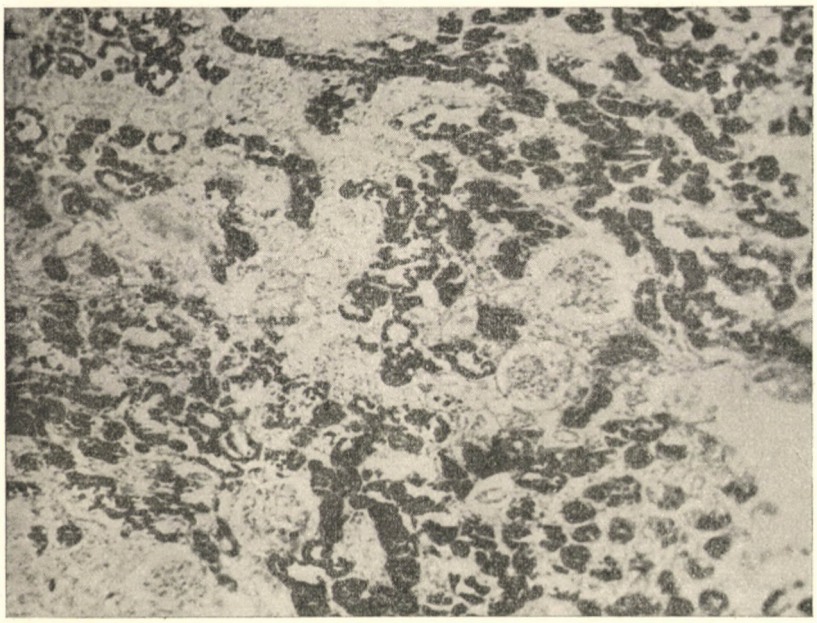


Fig. 6. Control animal. Alkaline phosphatase reaction. × 100. In the necrosed proximal tubuli the phosphatase dissolved out from brush border gives a strong reaction (homogenous black spots). At the same time the brush border shows no reaction anymore. 4 to 6 days after 5 ml $1^0/_{00}$ mercury bichloride

of the tubular epithelium way visibly advanced, homogeneous or granulated detritus, giving a marked phosphatase reaction, was detectable in the lumina (Fig. 6), with a caverusus carvernous distension of the loop of Henle, dilatation of efferent ducts and marked stromal oedema but no inflammatory infiltration (microphotogram 3). Between the 7th and 9th day the pattern was changed insofar as the detritus occluding the tubuli was considerably reduced or absent, and some epithelial regeneration has begun, as indicated by the reappearance of nucleic acids in both the nuclei and the cytoplasm. The area corresponding to the brush border, however, displayed neither nucleic acids, nor alkaline phosphatase activity. In the two survivors on the 18th day the tubular epithelium showed signs of advanced regeneration, although it was flat, poor in nucleic acids and only at sites was there a brush border with phosphatase

activity. Like in the normal kidney, the periodic acid Schiff stain (McManus) gave a positive reaction along the glomeruli and in the basal membrane of the tubuli. The brush border lost its staining parallel with the decrease in nucleic acids and alkaline phosphatase activity. The cellular detriment in the lumen of the proximal tubules also gave the phosphatase reaction and positive staining. On the other hand, the protein-rich mass filling the distal tubules and the

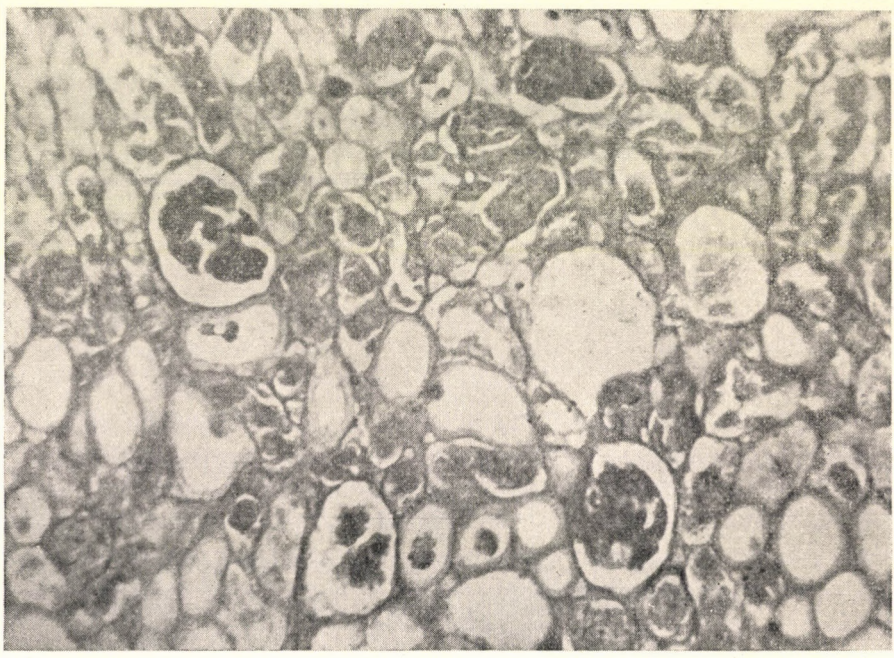


Fig. 7. Control animal. McManus periodic acid Schiff-reaction. × 400. The glomeruli and the tubular basal membranes show positive staining. The brush border lost reactivity and Schiff positive material can be seen in the lumina of necrosed tubuli. At 4 days following 5 ml 1‰ mercury bichloride

efferent ducts gave a positive Schiff reaction, but a negative alkaline phosphatase test (Fig. 7). Staining with Scharlach R. or Sudan Black revealed the presence of finely dispersed fat in the necrosed tubular epithelium. The regenerated epithelium in the survivors also proved to contain droplets of fat. Parallel with the positivity of the fat reaction, the above areas were found to contain finely distributed hyaline globules from the 2nd day on. No hyaline was detected in the tubular epithelium of the survivors. Finally, the lumina of the tubuli which perished between the 7th and 9th day gave a positive reaction with Kossa's calcium stain.

Group 2. (Cortisone series). Apart from the rats killed after 3, 5 and 7 days, one animal each died of poisoning on the 2nd, the 3rd, and the 9th day,

while two died on the 8th day. Of the 8 survivors, 6 were sacrificed after 18 days and 2 three months later (Table I). The rats died of poisoning showed clinical symptoms similar to those observed in the controls. The rats killed during the treatment, as well as the recovered ones tolerated the poisoning better than the controls. Except the first 4 to 5 days, they were lively, fed well and their diuresis was not considerably reduced (Table III) ; they had diarrhoea during the first few days only, during which time there was a significant increase in NPN, which, however, was soon normalized (Table II). The gross and microscopic findings in the animals dead of mercury bichloride poisoning were essentially identical with those observed in the controls. In the animal killed after 3 days there was extensive destruction of the epithelium but at the same time much histochemically intact tubular epithelium was also found (Fig. 4*b*). The latter is believed to account for the absence of anuria. A comparison of the kidneys of rats killed in the course of treatment with those of animals which died on the same days revealed much graver changes in the latter. This is thought to indicate that individual sensitivity to mercury bichloride has an important role in the development of renal changes. In almost every animal sacrificed on the 18th day epithelial regeneration was complete. Brush borders showing a weak alkaline phosphatase reaction were encountered only occasionally. In the specimens from rats dead of poisoning, staining according to Schiff, Endes, and fat stains revealed changes similar to those seen in the controls. It was remarkable that in the poisoned rats whether they died, survived, or were killed, the glomeruli were enlarged and showed a markedly positive phosphatase activity, which in the normal rat was either negative or only slightly positive.

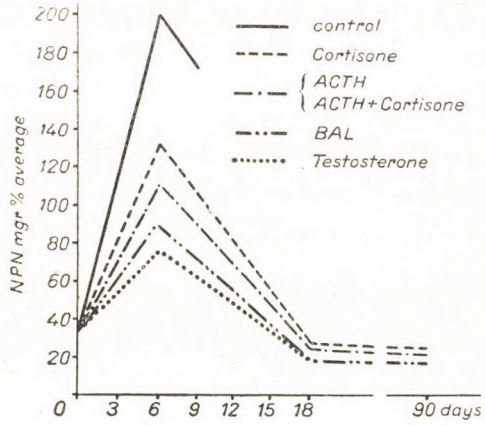
Group 3. (ACTH series). In this group 2 animals each were sacrificed on the 3rd, the 5th and the 7th day, and 2 died on the 8th day. Ten animals were killed on the 18th day, and the remaining 2 were killed after 90 days. Except the two animals which died spontaneously and exhibited the same clinical symptoms as the controls, treatment was well tolerated. The animals were lively, they fed abundantly ; they had a mild diarrhoea during the first few days. After a transient increase, NPN became normal and protein disappeared from the urine by the 10th day. The urinary sediment was normal (Tables I, II, III). The only change visible at gross examination was a relative hyperaemia. In the 3-day specimens stained with haematoxylin-eosin the tubular epithelium was destructed only in patches ; exclusively in these areas were the nucleic acid contents and phosphatase activity decreased or absent. At other sites the brush border showed a normal phosphatase reaction. In contrast with the kidney of the control animal which died at the same time, extensive areas in the kidneys of ACTH-treated animals contained unchanges amounts of nucleic acid and phosphatase activity was also unaffected. The animals killed on conclusion of the experiment appeared to be normal on both gross

Table I

Number of animals	Treatment	Animals poisoned		Number of recovered animals
		Number	Time of death, days	
20	Control	18 (90%)	2, 3, 5, 7, 7, 7, 8, 8, 8, 8, 8, 8, 9, 9, 9, 9, 9, 9,	2 (10%)
20	Testosterone	2 (10%)	8, 9	18 (90%)
20	BAL	4 (20%)	2, 3, ,3 3,	16 (80%)
20	ACTH	2 (10%)	8, 8	18 (90%)
20	ACTH + cortisone	2 (10%)	8, 9	18 (90%)
20	Cortisone	6 (30%)	2, 3, 5, 8, 8, 9	14 (70%)

The data indicate that the poisoned animals succumbed to uremia subsequent to anuria on the critical 7 to 8th days.

Table II



and histological examination. Except in a few cases, the epithelial cells in the proximal convoluted tubules were of normal height and contained the usual amounts of nucleic acids ; the brush border showed an intensive phosphatase activity. By the Schiff-reaction, fat stains and by Endes' trichrome stain changes were revealed only in the areas with destroyed tubules. A positive Kossa-reaction was obtained in a single kidney, that of an animal dead of poisoning. Just like in cortisone series, the enlarged glomeruli gave a positive phosphatase reaction.

Group 4. (ACTH + Cortisone series). Only two animals were lost due to poisoning, one on the 8th, and one on the 9th day. The remaining rats were

Table III

Day of test	Urine	Control	Cortisone	ACTH	ACTH + cortisone	BAL	Testosterone
2	alb.: ++ sed.: 3—5 RBC, casts, 8—10 WBC	++ 1—1 RBC, 5—6 WBC	+ 1—2 RBC, 1—2 WBC	+ 1—1 RBC, 1—2 WBC	+ 5—8 RBC, 8—10 WBC	+ 1—2RBC
4	alb.: ++ sed.: 4—5 RBC, casts, 3—5 WBC	+ 1—2 RBC casts, 5—6 WBC	+ epith. casts 8—10 WBC	+ epith. casts 1—1 RBC	+ epith. casts 12—15RBC	op. 1—2RBC 3—5WBC
6	alb.: + sed.: 4—5 RBC, epithel cells 6—7 WBC	+ epith. casts, 6—8 WBC	op. epith. casts, 8—10 WBC	op. 1—1 RBC 4—5 WBC	op. epith. casts, 5—10 WBC	op. 2—3W BC
8	alb.: + sed.: 3—5 RBC epith. cells 4—6 WBC casts	op. 2—3 RBC 2—4 WBC	op. 1—1 RBC 2—3 WBC	∅ 2—3 RBC	∅ 8—10 WBC	∅ 2—3WBC
10	alb.: op. sed.: not evaluable	∅ 1—2 RBC	∅ norm.	∅ norm.	∅ norm.	∅ norm.
12	alb.: op. sed.: not evaluable	∅ norm.	∅ norm.	∅ norm.	∅ norm.	∅ norm.
14	alb.: op. sed.: 2—4 WBC	∅ norm.	∅ norm.	∅ norm.	∅ norm.	∅ norm.
18	alb.: op. sed.: norm.	∅ norm.	∅ norm.	∅ norm.	∅ norm.	∅ norm.
90	alb.: — sed.: —	∅ norm.	∅ norm.	∅ norm.	∅ norm.	∅ norm.

Abbreviations : RBC : red blood cells, — WBC : white cells, — norm. : normal, — epith. casts : epithelial cell casts, — op. : opalescence, — alb. : albumen, — sed. : sediment.

worked up with the same technique as those of the other groups. As to the findings, changes in the rats subjected to combined treatment agreed with the ones given ACTH only, both clinically and histologically (Tables I, II, III).

Group 5. (Testosterone series). One animal succumbed to poisoning on the 8th, and another on the 9th day of treatment. The rest was killed and worked up as specified above. Except for the two animals that died spontaneously, the animals tolerated treatment well. Initial diarrhoea was general also in

this group. NPN and the results of urine analysis were similar to those in the ACTH series (Tables I, II, III). The kidney showed no gross change. The histological pattern in the animals dead of poisoning was similar to that seen on the controls, except for the presence of marked regeneration at numerous sites. The kidneys of the animals killed on the 3rd, 5th or 7th day showed circumscribed, relatively small, areas of cell destruction. With the exception of these areas, the renal structure remained normal throughout the experiment. The nucleic acids took the stain well, even in the lesioned epithelium ; no major amounts of fat or hyaline were observable. Though in these areas the phosphatase activity of the brush border was significantly reduced, at the end of treatment regeneration seemed complete and more extensive than in any of the other groups (Fig. 4*c* and 5*c*).

Group 6. (BAL series). Like in the former ones, in this group too, 2 animals each were sacrificed on the 3rd, 5th and 7th day. One animal died of poisoning on the second, and 3 on the third day. The survivors were treated as specified above. The poisoned animals exhibited mild toxic symptoms, while the others appeared to be normal. After an initial slight increase, NPN returned to normal and only traces of protein (albumin) were detectable in the urine on the 6th day (Tables I, II, III). On gross examination the kidneys were found slightly hyperaemic. In the kidney of the animal dead of poisoning there was extensive epithelial necrosis ; in other areas the nucleic acid content and the phosphatase activity were unchanged, unlike in the lesioned epithelium. Not even traces of fatty deposits, hyaline or calcification were visible. The tubular epithelium in the sacrificed animals was similar to that seen in the former group, except that less proximal tubules were necrosed and in the recovered animals regeneration was correspondingly more complete.

Discussion

For a correct interpretation of the results, we must first of all deal briefly with the biochemical action of mercury on the kidney and with the structure of the renal tubules. In mercury bichloride poisoning the highest concentration of mercury is found in the mitochondria of the proximal tubular epithelium [32]. This is due to the fact that the mitochondria contain great amounts of SH-amino acids [25], to which mercury has a specific affinity. By combining with SH-radicals, mercury blocks the function of various vital enzymes, causing thus cell necrosis [30].

The proximal tubular epithelium contains considerable quantities of pentose-nucleic acid and of phospholipids [25], while the brush border, apart from its high alkaline phosphatase activity, is also rich in nucleic acids. The decisive significance of enzymic activity in the brush border is emphasized

by the observation that a decrease in nucleic acid content and a diminished phosphatase activity are the earliest signs of damage to the renal epithelium [15, 22]. Our results corroborate this view.

With all these in mind, in the control group 1 to 2 days after poisoning almost no change could be detected in the epithelium of the proximal convoluted tubules by haematoxylin-eosin staining, while more sensitive histochemical techniques revealed first a significant reduction, and later a complete disappearance of nucleic acids in both cytoplasm and nucleus, and, first of all, in the brush border, which at the same time lost also its phosphatase activity. Thus, by losing its nucleic acids, the cell lost its dynamic force controlling the synthesis of proteins and the function of enzymes. The phosphatase dissolved out from the brush border was found in the lumen of the necrosing tubule. A similar phenomenon occurs in exsiccation calcium nephrosis in which condition, according to *Gömöri* and *Romhányi*, phosphate ions are split off from organic phosphate radicals and are precipitated in the alkaline medium. We, too found precipitation of calcium by the Kossa-reaction after 7 or 9 days. The necrosed epithelial cells contained fine droplets of fat and hyaline. The dilated loops of Henle and the dilated efferent ducts were filled with a Schiff-positive, protein-rich mass. Altough signs of regeneration were detectable in gravely poisoned animals, too, the regenerated cells were neither histologically, nor functionally of full value. Although nucleic acids were again present in these cells, the phosphatase activity of the brush border, this most reliable histochemical index of cellular function, has not been returned. A comparison of the histological pattern with the clinical symptoms shows that death due to uraemia may be explained in the following way. Destruction of the proximal tubules leads to a grave impairment of tubular secretion; in consequence of the increased reabsorption the excreted mercury is reabsorbed into the organism and anew acts there as poison. On the other hand, the efferent ducts are completely occluded by the detritus composed of necrosed cells and thus anuria results.

In contrast with the controls, the cortisone-treated animals did not show such extensive and severe necrosis of the proximal tubular epithelium. In spite of the poisoning, there remained tubules with a normal structure and that small number of normal tubules seemingly sufficed to maintain a normal renal function in most animals. There were, of course, some non-occluded efferent ducts, so that urine flow was unimpeded. In support of the normality of renal function was the fact that these animals had developed neither anuria nor uraemia. Unlike in the controls, here the necrosed tubular epithelium contained less fat and hyaline and, at the same time, the nucleic acids were reduced, but not absent. The phosphatase activity of the brush border was markedly reduced or totally absent, but reappeared again by the 10th or 12th day, parallel with the increase in nucleic acid contents. From then on, however,

the cells gradually lost their fat and hyaline contents. In the recovered animals only small islets of functionally and histologically inferior tubular epithelium were detectable. The regeneration of perished tubular epithelium, as well as the resuming of phosphatase activity have been ascribed to a direct action of cortisone. When making this statement, we rely upon data in the literature according to which adrenal cortical steroids exert a definite protective action on the tubular epithelium, increase the alkaline phosphatase activity in the brush border, influencing thereby renal function [17, 18, 19, 24, 35, 39, 41]. It is believed to be another effect of cortical steroids that was responsible for the gradual increase in phosphatase activity in the glomerules [8, 17]. Moreover, cortisone is known to increase the concentration of enzymes in the tissues [13], and has a significant influence upon the excretion of urine by the tubular epithelium [9].

Essentially the same results have been obtained in the ACTH, as well as in the ACTH + cortisone series. It has been found that in the latter series even less tubules fell victim to poisoning than in the group treated with cortisone. The necrosed epithelial cells contained only minute amounts of fat and hyaline, and even these disappeared on recovery. The initial loss in nucleic acids was followed by an increase between the 8th and 10th days, accompanied by a gradual restoration of the brush border. In the recovered animals regeneration was satisfactory, both clinically and histologically, and the number of tubules with in completely regenerated epithelium was very small. In these groups, too, we have attributed the regeneration to a direct action of ACTH on the adrenal cortex, the stimulation of the latter being responsible for the protection of tubular epithelium and for the increase in glomerular phosphatase activity [2, 4, 9, 17, 18, 19, 35, 39, 41].

The most perfect results, clinical and histological, were obtained in the animals treated with testosterone. Epithelial destruction was minimal and regeneration was complete. The cause of this is seen in the fact that testosterone is definitely an anabolic agent [9, 37, 42], causing nitrogen retention, and the retained N is built back into protein again [1, 21]. It produces a hypertrophy of tubular epithelium and an increase of secretion in the rat and the mouse [23]. Finally, it has been observed that in mercury bichloride poisoning testosterone is capable of promoting the regeneration of tubular epithelium [2, 36, 38].

The tubular epithelium in the rats treated with BAL was similar to that in the testosterone-treated animals, as far as destruction was restricted and regeneration satisfactory. The excellent clinical results obtained with the use of BAL in mercury poisoning [4, 6, 7, 12, 14, 26, 27, 29, 40] lend full support to our view. As it is known, mercury blocks the SH-containing enzymes (such as e. g. succinodehydrogenase) present in great amounts in the proximal convoluted tubules ; at the same time, BAL, by means of its 2 SH-groups, binds and neutralises mercury bichloride. Thus, it is not directly on the epithelial

cells that BAL exerts its action like the hormones tested do, but it prevents the mercury from acting on enzymes [5, 11, 30, 31, 33]. This sequence of events was clearly reflected in the changes observed ; the animals dead of poisoning showed extensive areas of epithelial necrosis, while in animals that recovered necrosed cells were hardly detectable. The nucleic acids in the tubular epithelium were almost unaffected and enzymic functions were not interfered with.

On the basis of the above it may be concluded that testosterone, as well as ACTH plus cortisone, by virtue of their favourable action on the regeneration of tubular epithelium, may prove useful in the treatment of mercury bichloride poisoning. This treatment, of course, is just one link in the therapeutic schedule and by recommanding it we do not intend to minimize the decisive significance of BAL. While BAL, by its SH-groups, combines with mercury and blocks its poisonous action, testosterone, as well as ACTH + cortisone, tend to prevent the necrosis of tubular epithelium and promote its regeneration. As to the site of action, there is a difference between testosterone and ACTH + cortisone ; the combined use of the latter two hormones has been indicated by well-known data (cortical atrophy).

Apart from BAL and the hormones recommended by us, the classical forms of therapy, such as the maintenance of the equilibrium of the water and electrolyte household, etc., are also greatly important. The individual sensitivity to mercury (v. the animals that died of poisoning and those killed at the same time), the quantity of poison ingested, as well as the onset of therapy all remain important factors. Paravertebral procaine infiltration for the relief of cortical ischaemia, peritoneal dialysis, as well as the use of the artificial kidney for fighting off uraemia are indispensable for gaining time to let the agents recommended initiate or complete the process of regeneration.

SUMMARY

The action of different hormones on the acute mercury bichloride poisoning of the rat was examined. It has been found that testosterone is the most effective agent in the prevention of damage to the epithelium of the proximal convoluted tubules in the kidney. BAL has been found to have a comparable beneficial effect, though it is emphasized that this chemical acts by neutralizing the poison and not by promoting regeneration. ACTH alone, or in combination with cortisone, may be used effectively in mercury bichlorid poisoning. As far as the regeneration of the epithelium is concerned, cortisone has been found to be inferior to the former agents.

On the basis of evidence obtained, use of testosterone, resp. of ACTH + cortisone are recommended in the treatment of acute mercury bichloride poisoning, as a supplement to the other well-established methods of therapy.

REFERENCES

1. *Abels & Co.:* cit. Krantz, J. C. & Carr, C. J.: The Pharmacologic Principles of Medical Practice. Sec. Edit. Baltimore, 1951. The Williams & Wilkins Co.
2. *Anderson, W. A. D.:* Pathology. Sec. Edit. St. Louis. 1953. C.V. Mosby Comp.
3. *Brachet, J.:* Comp. rend. Soc. Biol. **133**, 90, 1940. — Arch. Biol, **13**, 207, 1942.
4. *Braun, M. A., Lusky, L. M., Calvey, H. O.:* J. Pharmacology, **87**, Suppl. 119, 1948.
5. *Cameron, J.:* Brit. J. Pharmacol., **2**, 59, 1947.
6. *Czikajló, Gy., Kerkovits, Gy.:* Orvosi Hetilap, **94**, 332, 1953.
7. *Deák, J., Halász, M.:* Orvosi Hetilap, **93**, 1093, 1952.
8. *Dorfman, R. I.:* Vitamins & Hormones, **10**, 331, 1952.
9. *Drill, V. A.:* Pharmacology in Medicine, New York-Toronto-London, 1954. Mc Graw-Mill Book Comp.
10. *Endes, P.:* Kisérletes Orvostudomány, **VI.** 479, 1954.
11. *Garattini, S. Mussini, E.:* Atti. Soc. Lombarda Sci. Med. e Biol., **9**, 131, 1940.
12. *Garta, I.:* Orvosi Hetilap, **90**, 120, 1949.
13. *Gaunt, R., Birnie, J. H., Erersole, W. J.:* Physiol. Rev., **28**, 281, 1949.
14. *Gilman & Co.:* cit. Krantz, J. C. & Carr, C. J.: The Pharmacologic Principles of Medical Practice, Sec. Edit., Baltimore, 1951. Williams & Wilkins Comp.
15. *Gömöri, P., Romhányi, Gy.:* Orvosi Hetilap, **89**, 335, 1948.
16. *Gömöri, P., Romhányi, Gy.:* Magyar Belorvosi Archivum, **3**, 109, 1952.
17. *Herlant, M., Timiras, P. S.:* Acta anat., **14**, 65, 1952.
18. *Jimenez-Diaz, C.:* Lancet, **2**, 1135, 1936.
19. *Kádas, I.:* Kísérletes Orvostudomány, **V**/5. 1953.
20. *Kádas, L.:* Unpublished Data.
21. *Krantz, J. C. & Carr, C. J.:* The Pharmacologie Principles of Medical Practice, Sec. Edit. Baltimore, 1951. The Williams & Wilkins Co.
22. *Kochakian, M. D., Dontigni, J.:* Proc. Soc. exper. Biol. & Med., **67**, 61, 1948.
23. *Kuschinszky, G., Langecker, H., Hotovy, R.:* Arch. exper. Path., **204**, 699, 1947.
24. *Lange, K., Slobody, L. Strang, R.:* Proc. Soc. exper. Biol. & Med., **82**, 315, 1953.
25. *Lee, J. Ch.:* J. of Exper. Med., **99**, 621, 1954.
26. *Longcope & Co.:* cit. Krantz, J. C., Carr, C. J.: The Pharmacologie Principles of Medical Practice, Sec. Edit. Baltimore, 1951. Williams & Wilkins Co.
27. *Longcope, H., Lutscher, K.:* Excerpta Med., Sec., **VI. 4**, 1609, 1950. Refer.
28. *McManus, J. F. A.:* Nature, **158**, 202, 1946.
29. *Nagy, I.:* Népegészségügy, **31**, 311, 1950.
30. *Pastinszky, I., Simon, M., Andrássy, K.:* Orvosi Hetilap, **91**, 841, 1950.
31. *Peters, R. A.:* Biochem. Jour., **40**, 512, 1946.
32. *Reber, K.:* Schweiz. Z. Allg. Path., **16**, 755, 1953.
33. *Remels, E. G., Ruskin, A.:* Proc. Soc. exper. Biol. & Med., **85**, 309 : 1954.
34. *Roulet, F.:* Methoden der Pathologischen Histologie, Wien, 1948. Springer Verlag.
35. *Ruyter, J. H.T., Croon, D. B., Neumann, H.:* Acta anat., **14**, 42, 1952.
36. *Selye, H.:* J. Urol., Baltimore, **42**, 657, 1939.
37. *Sirek, O. V., Best, C. H.:* Endocrinology, **52**, 390, 1953.
38. *Teyel, P.:* Med. Travaill., **1**, 40, 1944.
39. *Tissieres, A.:* Acta anat., **5**, 224, 1948.
40. *Voegtlin, M. &. Co.:* cit. Pastinszky, I. Simon, M., Andrássy, K.: Orvosi Hetilap, **91**, 841, 1950.
41. *Vogt, K., Wütrich, F., Reubi, F.:* Helv. med. Acta, **19**, 357, 1952.
42. *Wilkins, K. L., Fleischmann, W.:* J. Clin. Endocrinol., **6**, 383, 1946.
43. *Wirth, F., Cseke, I.:* Orvosi Hetilap, **91**, 1139, 1950.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ ДАННЫЕ К ГОРМОНОТЕРАПИИ ОТРАВЛЕНИЯ СУЛЕМОЙ

Л. КАДАШ и П. ЖАМБЕКИ

Резюме

Авторы исследовали на крысах терапевтическое действие различных гормонов при остром отравлении сулемой. Они установили, что поражение эпителия проксимальных канальцев почки лучше всего отражается Тестостероном. Подобно хорошие результаты наблюдались при применении BAL, причем авторы подчеркивают, что действие BAL проявляется в связывании яда, а не в регенерации эпителия. При отравлении Hg, АКТГ сам по себе, или же вместе с Кортизоном применяется с почти одинаковым терапевтическим эффектом. При лечении Кортизоном авторы наблюдали менее хорошие результаты регенерации эпителия, чем вышеприведенные.

Исходя из результатов своих исследований авторы рекомендуют при остром отравлении сулемой — наряду с примененными до сих пор терапевтическими вмешательствами — лечение Тестостероном или же АКТГ + Кортизоном.

KLEBSIELLA PNEUMONIAE PNEUMONIA

By

B. STEINER

DEPARTMENT OF PAEDIATRICS OF THE SZABOLCS STREET STATE HOSPITAL, BUDAPEST

(Received September 8, 1955)

In the period from December 7, 1954, until July 1, 1954, Klebsiella pneumoniae was recovered once or repeatedly, on a total of 94 occasions, from the throat of 52 premature and normal infants, 2 children, 2 adults, as well as from the cerebrospinal fluid of one infant [15]. This extensive material has made it possible to study in detail the relationship between the presence of the organism in throat cultures and the occurrence of pneumonia in the subject the organism had been recovered from.

The diagnosis of Klebsiella pneumonia

In the textbooks of paediatrics the condition is mentioned briefly or not at all. In *Brennemann*'s Practice it is pointed out that the disease is characterised by a tendency to develop pulmonary abscess and necrosis [1]. According to *Nelson* [8], Klebsiella pneumoniae pneumonia occurs in lobar and lobular forms. Abscess formation, empyema are common. In acute cases, the symptoms are similar to those of common bronchopneumonia. Haematemesis and melena have been recorded to occur in infants. The condition often becomes chronic. The mortality rate is high. In contrast with this, *Obrinsky* et al. [9] have emphasized that in young age abscess formation is uncommon, there is no tendency to necrosis, the chronic form is infrequent, the mortality rate for children is lower than for adults. In differential diagnosis it is noteworthy that with Staphylococcus pneumonia the development of multiple minute abscesses and empyema are the most frequent complications. These changes are shown by X-rays (*Nelson*, 8). Staphylococcal pneumonia is a disease of young infants.

The remarkable divergences in the descriptions of Klebsiella pneumonia appear to result from a lack of detailed knowledge of the condition and also from the fact that abortive or fruste forms are often overlooked. This can be excused, since the disease is exceptionally rare. The total number of recorded cases was 30 in 1950 [9]. Thus, a grouping can rely on a few cases only. Distinction has been made between acute, subacute and chronic forms.

1. The acute form usually begins with grave symptoms, including severe cyanosis, dyspnoea, painful cough, convulsion. The inflammation extends rapidly over a whole lobe or lobes, or over both lungs. Death may ensue within 2 to 3 days [10]. In other cases the very grave initial symptoms respond favourably to antibiotics, or eventually to sulphonamide therapy [9]. Improvement is slow or remarkably rapid ; sometimes the pneumonia does not respond to streptomycin or to a combination of streptomycin and sulphonamides and only a mixture of chlortetracyclin, oxytetracyclin and chloramphenicol brings relief [17]. Cavities may develop, but not as a rule.

2. The subacute form is introduced by bronchitis of a few days' duration. The pneumonia that develops responds favourably to streptomycin. Of the 7 cases described by *Grotts* [5], the X-ray finding was positive in 5. Unusual paleness and cyanosis, as well as diarrhoea and vomiting were the prominent features in these cases. Abscess or cavity formation did not occur.

3. The chronic form has been mentioned only by *Miller* [7]. The condition did not respond to penicillin and sulphonamides. Streptomycin was effective, but bronchitis persisted for several weeks. Radiology revealed cavity formation.

It must be stressed that the disease has been found to be unresponsive to penicillin. Not infrequently, the forms that are classical but poor in symptoms are treated with penicillin erroneously and ineffectively. In a condition appearing as common bronchopneumonia Klebsiella pneumonia is usually not suspected. Another mistake is to diagnose Klebsiella pneumonia where it does not exist. Klebsiella is very rare in normal children [2, 6]. Thus, it appeared justifiable to claim that a causal correlation might exist between the presence of Klebsiella pneumoniae in the throat and pneumonia [8]. When this theory was discredited by practice, *Perlman* and *Bullowa* [11] went to the other extreme and suggested that Klebsiella pneumonia can be diagnosed only when clinical and X-ray signs of pulmonary infiltration are present, when the organism is repeatedly isolated in pure cultures from the sputum, blood and pulmonary aspirate and when specific polysaccharides are present in blood and urine.

Most hospital laboratories are unable to carry out all the above tests on a routine basis. The above exaggerated claims would also mean that Klebsiella pneumonia could not be diagnosed even in cases where it is present. The standpoint of Obrinsky [9] is nearer to reality. This author considers the diagnosis of Klebsiella pneumonia justified if penicillin is ineffective, streptomycin brings rapid relief and makes Klebsiella disappear from the throat where it had been the dominant organism or present in pure culture. These criteria have been based on data in the literature and personal observations. In the following, we shall examine in what measure these criteria are valid in establishing or rejecting the diagnosis of pneumonia due to Klebsiella pneumoniae.

S. F., a premature infant weighing 1400 g showed a marked flattening of the weight curve during the 6th week of life. A high respiratory rate, forced breathing, scrobicular intraction were noted. Administration of penicillin was started. Streptococcus haemolyticus, Diplococcus pneumoniae, Gram positive cocci and diplococci, but no Klebsiella pneumoniae were isolated from the throat. Penicillin was given for 4 days, without effect. On repeated bacteriological examination Klebsiella pneumoniae was isolated in pure culture from the throat. It had to be decided what antibiotics should be given. It seemed quite possible that the change in the throat flora indicated at the same time a change in the pathogenic agent. Penicillin being ineffective against Klebsiella, streptomycin or some broad spectrum antibiotic ought to have been used. However, according to the clinical pattern, the pneumonia was interstitial rather than due to Klebsiella. For this reason daily 2 mg of ACTH, 0,02 g of sodium iodide and 1 mg of Syntestrin were prescribed, the then usual therapeutic schedule for interstitial pneumonia at our department. Although no antibiotics were given, the patient's condition soon improved, rapid and forced breathing disappeared and there was a steep rise in weight. After 8 days treatment was discontinued, with the patient apparently cured. Five days later, however, the baby developed subfebribility and tachypnoea. Another 10 days' course of ACTH brought final recovery. Klebsiella pneumoniae was recovered from the baby's throat for 3 weeks, to disappear during the second course of ACTH.

The pure culture of Klebsiella pneumoniae obtained from the patient's throat and the pneumonia were not necessarily in a casual relationship. In this case we have not analysed the disease for all the criteria suggested by Obrinsky, since streptomycin administration was not indicated. It was interesting to note that the disappearance of Klebsiella from the throat lagged far behind the improvement in the patient's condition.

The following case is thought to be instructive from the point of view of differential diagnosis.

S. J., aged 19 months, was admitted with the diagnosis of pleuropneumonia. At the time of admission, the child had been ill 3 weeks, and febrile 1 week. When admitted, body temperature was 38 °C, and there were a marked shortening and weakened basal breathing over the inferior lobe of the left lung. Pleuritis was suspected ; an X-ray examination showed an almost palm-sized inhomogeneous, rather dense shadow, occupying in the latero-lateral view a considerable part of the left lower lobe. The diaphragm could not be differentiated. With the patient supine, there was no change in the position and intensity of the shadow. In the differential diagnosis, pneumonia and a specific infiltration were considered. From the sputum Klebsiella pneumoniae, Diplococcus pneumoniae, Gram negative cocci and diplococci were grown. The isolated strains showed a more than medium sensitivity to streptomycin, chloramphenicol and terramycin, and were resistant to penicillin. Penicillin was discontinued and streptomycin was prescribed, but no improvement occurred ; on the contrary, the temperature began to show a septic course. Further observations have then disclosed that the cause of the lung disease was an aspirated foreign body (not known by the parents) that stenosed the left main bronchus. Bronchoscopy was done *(Prof. Kassay)* and a sunflower seed was removed from the left main bronchus.

Epicrisis. An overestimation of bacteriological findings might have led us to apply further antibiotics to control the pneumonia resistant to penicillin. Clinical observations, however, have shown that the bacteria played but a secondary role in the genesis of pneumonia. In this case *Obrinsky*'s criteria would have been of aid in the differential diagnosis of Klebsiella pneumonia, which could have been excluded, since after penicillin streptomycin was also ineffective.

A case of Klebsiella pneumonia observed

Until 1950, there were only 30 cases of Klebsiella pneumoniae pneumonia described in the literature, as occurring in children. This number is very small and thus each new case merits interest. New observations are required, partly strictly to define the pathologic condition and thus to facilitate a correct diagnosis, and partly to evaluate the effectiveness of therapy.

K. I., a four months old infant weighing 4950 g was admitted in a very grave condition. There was cough of 3 days', and fever of 1 day's duration. He had been given a single injection of penicillin. On admission, the rectal temperature was 40 °C. A clinical examination revealed

extensive, bilateral pneumonia, marked scrobicular intraction, an enlarged liver reaching 5 cm below the costal arc. The pulse rate varied between 150 and 160 per minute. X-rays showed an extensive opacity of both superior pulmonary lobes. Penicillin (400 000 U) and streptomycin (0,15 g) were given. From a throat culture Klebsiella pneumoniae, Gram negative cocci and diplococci were isolated.

24 hours following the onset of therapy the temperature fell critically from 40 °C to 37,5° C, but the clinical symptoms remained marked for four days. Clinical improvement began on the fifth day only. Rough râles were audible for 9 days but on the 7th day the weight curve began to rise steeply and the X-ray examination was already negative.

Penicillin and streptomycin were given for 3 days after which a bacteriological examination revealed in the throat Klebsiella pneumoniae alone, this time in pure culture. At admission the organism, isolated from the throat were penicillin-resistant, but definitely sensitive to streptomycin, chloramphenicol, and terramycin. In view of this finding, penicillin was discontinued and only streptomycin was given, in doses of 0,20 g daily. On the 9th day following admission staphylococci and Gram negative diplococci grew from the throat culture, Klebsiella pneumoniae was not any more detectable.

What was the proof of the pathogenic role of Klebsiella in this case? The condition appeared as a grave, but otherwise usual case of bronchopneumonia and it was only due to the special attention devoted to the disease that Klebsiella pneumonia was suspected. From among the criteria outlined by Obrinsky, the positivity of the bacterial examination, the subsequent disappearance of the organism from the throat and the effectiveness of streptomycin therapy supported the diagnosis. According to Obrinsky, it should be proved that penicillin (that had been given in combination with streptomycin for 3 days) was ineffective, considering the general view that Klebsiella pneumoniae is resistant to penicillin. Gill [4] lost all his 4 patients treated with penicillin alone. In our case, the organism grown from the throat were resistant to penicillin. The fact that on streptomycin therapy started after the discontinuation of penicillin the gravely ill patient recovered without relapse, and that Klebsiella pneumoniae disappeared from the throat, makes it very probable that the case was actually one of Klebsiella pneumonia.

A number of practical problems arose in connection with the case. At our department such acute cases of grave pneumonia (in the absence of bacteriological evidence) are usually treated with a combination of penicillin and streptomycin. Is this practice not harmful in the case of Klebsiella pneumonia? The question cannot be answered until more evidence has been collected. In our patient this combined treatment did not interfere with recovery. The view put forward by Szabó and Farkas [16] is of interest in this connection. One of their patients with Klebsiella pneumonia recovered on streptomycin treatment, but shortly afterwards developed pneumococcal pneumonia, and the authors have raised the question whether it would not be advantageous always to administer a combination of penicillin and streptomycin in Klebsiella pneumonia.

Our case illustrates clearly the value of serial bacteriological tests when there is doubt as to the identity of the pathogenic agent, and emphasizes at the same time the importance of sensitivity tests from the point of view of aimed antibiotic therapy.

The oligosymptomatic form of Klebsiella pneumonia

Our material enables us to contribute to the following problems : (i) Is the oligosymptomatic form of the disease recognizable? (ii) Is it possible early to start aimed therapy? The practical importance of these problems lies in the fact that if the answers were in the affirmative, late complications would be easier preventable.

Unless there are several patients with Klebsiella infection in a ward, in common pneumonia there is no need to institute special measures against Klebsiella. Under our special circumstances we have had a case of common pneumonia treated against Klebsiella from the very beginning. This was made possible by the fact that all our infants, even the normal ones, were continuously examined for a potential Klebsiella infection and when in a case bacteriology had revealed Klebsiella right at the onset of the disease, specific therapy could be started at once.

From the throat of B. L., a newborn infant weighing 2300 g, Klebsiella pneumoniae was isolated on the first day of life. There were no symptoms whatever until the 5th day when body temperature rose from 36° to 37 °C, and next day to above 38 °C. There was both sternal and scrobicular intraction. Pneumonia due to Klebsiella pneumoniae was suspected and streptomycin, 50 mg/kg of body weight, was started. Another bacteriological examination revealed Klebsiella pneumoniae, numerous Gram positive and a few Gram negative cocci and diplococci. Sensitivity tests showed the pathogenic agent to be resistant to penicillin, and somewhat sensitive to streptomycin, chloramphenicol and terramycin. On the 5th day of illness mucous stools were passed. Chloramphenicol was prescribed in doses of 100 mg per kg body weight ; this treatment was maintained for 9 days. Recovery was somewhat slow but after therapy had been discontinued, there was no Klebsiella pneumoniae in the baby's throat.

Before drawing conclusions it must first of all be settled whether the pneumonia was actually caused by Klebsiella pneumoniae. As far as Obrinsky's criteria are concerned, the answer is in the affirmative : Klebsiella pneumoniae was isolated from the throat, streptomycin proved to be effective and the Klebsiella disappeared from the throat by the end of the treatment. Administration of chloramphenicol was perhaps superfluous, although our experience with the drug in the treatment of Klebsiella meningitis has been favourable [13]. There was, however, one feature that made diagnosis somewhat doubtful and that was the fact that Klebsiella pneumoniae was but a member of the bacterium flora of the throat. Although this has been reported in the literature to have occurred more than once, it is not certain, only probable, that in our case the pneumonia was caused by Klebsiella pneumoniae. In spite of this, or just because of this, the case merits discussion.

In the presence of a mixed bacterium flora it is advisable to isolate the strains one by one in order to identify the pathogenic agent and to test the single pure cultures for sensitivity to antibiotics. In our case this practice could be omitted, since all the organisms isolated were resistant to penicillin. The pathogenic role of Klebsiella could have been substantiated also by isolating

it from blood, as *Obrinsky* did it in one of his cases [9]. The evidence collected to prove the validity of the diagnosis did not include the ineffectiveness of penicillin therapy. This was done on purpose : it is certainly more advantageous for the patient if the correctness of diagnosis is proved by the effectiveness of streptomycin, rather than by the failure of penicillin.

Another question that emerges in connection with this case is whether the apparently saprophytic Klebsiella frequently turns to be the pathogen responsible for the pneumonia. This problem has extensively been dealt with in the literature, especially in connection with pneumococcal pneumonia, but to our knowledge the problem has not been considered in cases of Klebsiella pneumoniae infections. It has been claimed that pneumococci may turn pathogenic, for some reason, the number or, even more so, the virulence, of the pneumococci increases in nose and throat [12, 3]. The pneumococcus causing disease may be of a different type than that previously present in the nasopharynx [1]. Since to-day there are more than 50 serological types of Klebsiella pneumoniae known, this possibility must be borne in mind, too. Such investigations are the more necessary since some time ago 70 to 100 per cent of the Klebsiella pneumonias had been due to type 1A, in the 24 cases of Weiss [17] only 3 cases were caused by that type.

Pneumonia of uncertain aetiology occurring during Klebsiella pneumoniae epidemics

Here belong the cases in which it could not be determined with certainty whether Klebsiella pneumoniae, that was but a member of the nasopharyngeal bacterium flora, was actually involved in the pneumonia observed. Three examples are presented.

G. P., a baby six days of age, was admitted one day after the onset of illness. Klebsiella pneumoniae, Diplococcus pneumoniae, Gram positive and negative cocci and diplococci were isolated from his throat. The following day pneumonia developed on both sides. Since at that time the bacteriological finding had not yet been known, penicillin was prescribed. At first this had no effect and the temperature rose to 39 °C on the third day of treatment, but on the fourth day fever subsided and instead of crepitation only rough râles were audible over the lungs. Therefore no new antibiotic was prescribed but treatment was continued. In four days marked improvement and in one week complete recovery resulted.

In this case treatment deviated from what is considered to be the rule, since after the bacteriological finding had become known we ought to have given also streptomycin. In that case, however, it could have been claimed that the sudden improvement was due to the action of streptomycin on the Klebsiella. This observation, too, shows how difficult it is to point out the pathogenic agent in the presence of a mixed bacterium flora. Still, considering the mode of treatment, there is every reason to belive that the Klebsiella,

being resistant to penicillin, was not involved in causing the pneumonia observed.

Interpretation of the findings presented some difficulty in the next case, too. B. L., a premature infant, was found to harbour Klebsiella pneumoniae at the age of 2 days. Breathing was somewhat superficial. No treatment was prescribed. On the 7th day the baby developed fever and symptoms of bronchopneumonia. On the basis of a previous bacteriological examination, 0,1 g of streptomycin was prescribed. In a subsequent bacteriological test, Klebsiella pneumoniae, numerous Gram positive, and a few Gram negative cocci and diplococci were demonstrated. When tested for resistance to antibiotics, the organism proved to be resistant to penicillin and only moderately influenceable by streptomycin, chloramphenicol and terramycin. Since recovery was slow, chloramphenicol (50 mg per kg body weight) was also given. The patient recovered in 11 days.

In this case it may be assumed that the originally saprophytic Klebsiella has later turned pathogenic. In support of this view were the leucopenia, the results of sensitivity tests, the effectiveness of the therapy prescribed, and, the disappearance of Klebsiella pneumoniae from the throat. It is, however, also possible that the Klebsiella remained saprophytic and that the disease was caused by other bacteria present in the throat culture, or eventually by some virus.

Experience has shown that recovery on streptomycin and disappearance from the nasopharyngeal culture of Klebsiella pneumoniae are not very reliable points in the diagnosis of Klebsiella pneumonia. We have observed [15] in a newborn infant pneumonia with the predominance of Klebsiella pneumoniae in the nasopharyngeal culture ; there was prompt recovery on streptomycin treatment but the Klebsiella remained present in the throat. Was this latter fact sufficient to reject on its grounds the diagnosis of Klebsiella pneumonia? In this connection we refer to the two cases of Grotts [5], in which Klebsiella pneumoniae remained demonstrable after recovery from pneumonia. We are of the opinion that the persistance of Klebsiella pneumoniae in the throat after clinical recovery does not yet justify one to reject an adequately substantiated diagnosis of Klebsiella pneumonia.

Secondary Klebsiella pneumonia

This diagnosis means that pneumonia due to an organism other than Klebsiella fails to heal on antibiotic treatment because, after the disappearance of the organism primarily responsible for the condition, Klebsiella pneumoniae has taken the causative role.

At the age of 1 month, B. J., a premature infant, suddenly developed pneumonia in the right superior lobe. After 200 000 U of penicillin had been given a throat culture showed the presence of streptococci, Gram positive cocci and diplococci. Unfortunately, no sensitivity tests were done in this case. Penicillin had no effect and on the 5th day the disease involved also the right inferior lobe. Streptomycin (70 mg/kg) was started to support penicillin. On the 8th day a change took place in the nasopharyngeal flora, Klebsiella pneumoniae and Diplococcus pneumoniae were recovered from it. Penicillin was discontinued ; streptomycin was continued for four more days and the baby made a full recovery.

The course of the disease apparently suggested that recovery from pneumonia had been prevented by a change in the pathogenic agent and very probably the Klebsiella rather than the diplococcus had been responsible for the failure of penicillin therapy, the latter organism being sensitive to that antibiotic.

The value of this observation is greatly reduced by the fact that the bacteria grown from the first and second throat cultures had not been tested for sensitivity to antibiotics, so that the views put forward are mostly speculative. But resistance tests were not performed because the case was one of common pneumonia occurring in the course of an outbreak. The conclusion we can draw from the case is that the treatment of pneumonia is the more effective and reliable, the more often an eventual change in the pathogenic agent responsible for the condition is controlled even during treatment and the more the results of sensitivity tests are relied upon when making our choice of the antibiotic used.

Discussion

Observations on a large material indicate that the common views on the diagnosis and treatment of Klebsiella pneumonia ought to be revised. Quite recently it has been postulated in surveys [9] and textbooks [8] that 1. when Klebsiella pneumonia is suspected, the presence in the throat of Klebsiella pneumoniae will decide the issue, and 2. it is characteristic of Klebsiella pneumonia that penicillin has no effect on it, while streptomycin brings quick recovery, with the disappearance of Klebsiella from the throat. The diagnosis is further corroborated if Klebsiella pneumoniae can be isolated in pure culture from, or is the dominant organism in, the throat.

These principles proved to be inadequate from the point of view of both diagnosis and treatment in the course of a massive outbreak of Klebsiella infection at our department. The view that in making the diagnosis one should rely upon the failure of a certain form of therapy seems untenable. If the disease is characterized by the ineffectiveness of penicillin therapy, it is obvious why we shall loose the gravest cases, streptomycin administration being delayed. Early diagnosis and proper therapy are important also in the prevention of late complications (necrosis, empyema, cavity formation). Since the incidence of Klebsiella pneumonia is increasing, this problem is not only of theoretical, but also of practical importance.

Our difficulties in making the diagnosis were partly due to the fact that initially we were not aware of the differences between sporadic cases and those occurring in the course of an outbreak. Unlike in the adult, in the newborn and the infant Klebsiella pneumoniae is rarely present in the throat [2, 6].

This explains why a relationship is supposed to exist between the presence of Klebsiella pneumoniae in the throat and infantile pneumonia. This situation, however, is different in extensive outbreaks of Klebsiella infection. In the epidemic studied by us Klebsiella pneumoniae was present as a saprophyte in more than 50 per cent of the patients and it is more than probable that in such cases no correlation exists between the mere presence of Klebsiella pneumoniae in the throat and pneumonia. In support of this view are the following findings: (i) The presence of Klebsiella pneumoniae in the throat caused no disease whatsoever in many a case. (ii) On penicillin treatment, Klebsiella pneumoniae disappeared from the throat, although tests *in vitro* showed the organism to be resistant to that antibiotic. (iii) Klebsiella pneumoniae, isolated in pure culture from the throat, was often absent from a subsequent culture, only to reappear again later. (iv) Klebsiella pneumoniae had been recovered in pure culture from the throat of certain patients in whom interstitial pneumonia was found at necropsy.

Consequently, the presence of Klebsiella pneumoniae in the throat culture is even less of an evidence of Klebsiella pneumonia during an outbreak than in sporadic cases. Similarly, the disappearance of Klebsiella pneumoniae from the throat may be the result of streptomycin treatment, but may be spontaneous as well.

In our experience the diagnosis of Klebsiella pneumonia is easier, and, at the same time, also more difficult during an epidemic that it is in a sporadic case. It is easier to make the diagnosis, since we think of it. The diagnosis should be corroborated by the effective, rather than the ineffective therapy. In the presence of mass infection it is more difficult to diagnose the disease, because in such an environment many carriers may be present and the disappearance of the organism from the throat following streptomycin therapy is less of a proof. In this situation usually more, rather than less, patients are diagnosed as suffering from the disease. The task is even more difficult if Klebsiella pneumoniae is but a member of the faucial flora. If the microorganism could more frequently be isolated from blood, it would be easier to make the diagnosis.

We are of the opinion that no considerable advance can be made in the diagnosis and treatment of the disease in infants unless more attention is devoted to the clinical picture. Symptoms usual in adults do not appear in infants. It must be emphasized that Klebsiella pneumonia, as it occurs in the child, is not characterized primarily by a tendency to necrosis and cavity formation. These are partly uncommon, and partly late, changes in childhood. With respect to diagnosis it is important to point out that Klebsiella pneumonia is a disease of infants and not liable to occur in late childhood.

The characteristics of that form of the disease which is the most dangerous and wich soon leads to death are an acute onset, a steeply rising temperature, and the fast extension over a whole lobe, several lobes and both lungs. Leuco-

penia, or the absence of leucocytosis, lessen the probability of pneumococcal infection. In such cases one should think of Klebsiella pneumonia, and institute combined penicillin and streptomycin therapy at once. If there is no improvement in 3 to 4 days and the bacteriological examination shows the presence of Klebsiella pneumoniae, it should be taken into account that sometimes streptomycin is not effective and a combination of chlortetracyclin, oxytetracyclin and chloramphenicol should be prescribed. Another important point to be borne in mind is that the young infant, who once underwent pneumonia, usually puts up very little systemic resistance and consequently should be subjected to complex treatment [14]. The patient with pneumonia, treated in his home or as an outpatient with penicillin without beneficial results should be given streptomycin, too, and should be sent to hospital without delay, even in the absence of bacteriological evidence. The report by *Weiss* et al. [17], according to which it took an average of 31 days until patients with Klebsiella pneumonia had been hospitalized, makes it clear how little use is made of the information obtainable from the bacteriological examination of sputum. Forms displaying few symptoms, as well as cases in which Klebsiella pneumoniae is but one of the organisms recovered from the throat, are difficult to identify and diagnose. The chances of early diagnosis would be greatly enhanced if blood cultures, typing of Klebsiella pneumoniae and the agglutination tests would be more often made use of.

*

Some of the bacteriological examinations and sensitivity tests have been discussed in an earlier study [15].

The author is indebted to Professor *Gy. Putnoky* for several data included in this report

SUMMARY

During the first half of 1954, Klebsiella pneumoniae (Friedländer's bacillus) was isolated from the throat of a great number of babies and premature infants treated in our department. It has been shown that the pneumonia observed in the patients was not necessarily related to Klebsiella pneumoniae obtained from the throat in pure culture or as the dominant organism. To illustrate this claim, two cases have been presented ; in one of them interstitial pneumonia, in the other aspiration pneumonia was the correct diagnosis.

On the basis of personal experience an account has been given of the various forms of Klebsiella pneumonia, such as the acute form treated with penicillin and streptomycin from the beginning ; a form displaying few symptoms, treated with streptomycin ; and the secondary form, which develops during treatment with antibiotics. It has been pointed out that when there were many Klebsiella infections at our department, we were often tempted to brand the organism as being the pathogenic agent, although, it was actually just a saprophyte.

We disagree with the view postulated in the literature that Klebsiella pneumonia is recognizable in the first place by the failure of penicillin therapy. Obviously, by so doing one would take a risk of loosing the acute cases. In making the diagnosis we should concentrate on the clinical picture, and it should be borne in mind that empyema, cavity formation are uncommon and late complications of infantile Klebsiella pneumonia.

An improvement in diagnosing the disease may be expected if 1. we remember the condition when making the differential diagnosis, 2. in suspected cases we make use of the blood culture, and 3. we make agglutination tests for typing Klebsiella pneumoniae.

REFERENCES

1. *Adams, J. M.:* Brennemann's Practice of Pediatrics. Prior Hagerstown. Chapter 48. Vol. II. 1952.
2. *Bloomfield, A. L.:* Bull. Johns Hopkins Hosp. **31,** 14, 1920.; **31,** 203, 1920.
3. *Gaskell, J. F.:* Lancet, **1,** 951, 1927.
4. *Gill, R. J.:* Amer. J. Med. Sci. **221,** 5, 1951.
5. *Grotts, B. F.:* J. Pediat. **31,** 521, 1947.
6. *Kliewe, H.:* Zentralb. f. Bacteriol. **116,** 92, 1930.
7. *Miller, B. W., Orris, H. W., Taus, H. H.:* J. Pediat. **31,** 521, 1947.
8. *Nelson, W. E.:* Textbook of Pediatrics, Saunders, Philadelphia 6th ed., 1954. p. 822 and 982.
9. *Obrinsky, W., Dormont, R. E., Fowler, R. E. L., Ruhstaller, F.:* Amer. J. Dis. Child. **80,** 621, 1950.
10. *Očko-Cetković, G., Vesenjak-Zmijanac, J.:* Ann. Paediat. **181,** 17, 1953.
11. *Perlman, E., Bullowa, J. G.:* Arch. Int. Med. **67,** 907, 1941.
12. *Shibley, G. S., Mills, K. C., Dochez, A. R.:* J. A. M. A. **95,** 1553, 1930.
13. *Steiner, B.:* Orv. Hetil. **95,** 1100, 1954. Therapia Hungar. 3, 21, 1954.
14. *Steiner, B., Kovács, K., Székely, O.:* Gyermekgyógvászat **5,** 169, 1954.
15. *Steiner, B., Putnoki, Gy.:* Orv. Hetil. 97, 323, 1956. Arch. Dis. Childh. *31,* 96, 1956 .
16. *Szabó, Z., Farkas, M.:* Orv. Hetil. **93,** 764, 1952.
17. *Weiss, W., Eisenberg, G. M., Alexander, J. D., Filippin, H. F.:* Amer. J. Med. Sci. **228,** 148, 1954.

ВОСПАЛЕНИЕ ЛЕГКИХ, ВЫЗВАННОЕ ФРИДЛЕНДЕРОВСКОЙ ПАЛОЧКОЙ (KLEBSIELLA PNEUMONIAE)

Б. ШТЕЙНЕР

Резюме

В первой половине 1954 года автор выявлял в зеве недоношенных и детей в грудном возрасте множество фридлендеровской палочки (Klebsiella pneumoniae). Было установлено, что между воспалением легких, обнаруженным у больных, и фридлендеровской бациллой, выращенной доминантно или в чистых культурах из зева, не имеется обязательной связи. Для иллюстрации этого установления автор приводит два случая; правильный диагноз в первом случае был межуточная пневмония, а во втором: аспирационная пневмония.

На основании собственных наблюдений автор сообщает о различных формах весьма редко встречаемого воспаления легких, вызванного фридлендеровскими бациллами, а именно: об острой формой, леченной с самого начала пенициллином и стрептомицином, далее о олигосимптомной формой, леченной стрептомицином, и о вторичной формой, развившейся во время антибиотического лечения. Автор подчеркивает, что в случае частого заражения фридлендеровскими палочками легко бывает, что даже при самой большой осторожности сапрофитная фридлендеровская палочка принимается за болезнетворный агент.

Автор оспаривает тот встречающийся в литературе взгляд, согласно которому фридлендеровская пневмония распознавается прежде всего на основании неэффективности лечения пенициллином, так как по его мнению в этом случае острые формы не обнаруживаются. При распознавании болезни клиническая картина должна быть на первом плане, причем подчеркивается, что эмпиема, образование полости, является поздним, и сравнительно редким симптомом фридлендеровской пневмонии.

Улучшение диагностики можно ожидать: 1. если при дифференциальном диагнозе более часто принимается во внимание фридлендеровская пневмония, 2. если при подозрении фридлендеровской пневмонии пользуются культурами крови, и 3. если внедрить определение фридлендеровской бациллы агглютинационной пробой.

A kiadásért felel az Akadémiai Kiadó igazgatója Műszaki felelős: Farkas Sándor
A kézirat nyomdába érkezett: 1956. V. 19. — Terjedelem: 13,25 (A/5) ív, 81 ábra, 1 melléklet

39553/56 — Akadémiai nyomda, Bp., V., Gerlóczy utca 2. — Felelős vezető: Puskás Ferenc

Les Acta Medica paraissent en russe, français, anglais et allemand et publient des mémoires du domaine des sciences médicales.

Les Acta Medica sont publiés sous forme de fascicules qui seront réunis en un volume.

On est prié d'envoyer les manuscrits destinés à la rédaction et écrits à la machine à l'adresse suivante :

Acta Medica
Szeged, I. Belklinika

Toute correspondance doit être envoyée à cette même adresse.

Le prix de l'abonnement est de 110 forints par volume.

On peut s'abonner à l'Entreprise du Commerce Extérieur de Livres et Journaux «*Kultura*» (Budapest, VI., Sztálin út 21. Compte-courant No. 43-790-057-181) ou à l'étranger chez tous les représentants ou dépositaires.

The Acta Medica publish papers on medical science in Russian, French, English and German.

The Acta Medica appear in parts of varying size, making up one volume.

Manuscripts should be typed and addressed to :

Acta Medica
Szeged, I. Belklinika

Correspondence with the editors or publishers should be sent to the same address.

The rate of subscription to the Acta Medica is 110 forints a volume. Orders may be placed with „*Kultura*" Foreign Trade Company for Books and Newspapers (Budapest, VI., Sztálin út 21. Account No. 43-790-057-181) or representatives abroad.

Die Acta Medica veröffentlichen Abhandlungen aus dem Bereiche der medizinischen Wissenschaften in russischer, französischer, englischer und deutscher Sprache.

Die Acta Medica erscheinen in Heften wechselnden Umfanges. Mehrere Hefte bilden einen Band.

Die zur Veröffentlichung bestimmten Manuskripte sind, mit Maschine geschrieben, an folgende Adresse zu senden :

Acta Medica
Szeged, I. Belklinika

An die gleiche Anschrift ist auch jede für die Redaktion bestimmte Korrespondenz zu richten.

Abonnementspreis pro Band : 110 Forint. Bestellbar bei dem Buch- und Zeitungs-Aussenhandels-Unternehmen »*Kultura*« (Budapest, VI., Sztálin út 21. Bankkonto No. 43-790-057-181) oder bei seinen Auslandsvertretungen und Kommissionären.

37,— Ft

INDEX

Miskolczy-Fodor, F. and *Hajts, G.:* The Difference Limen for Intensity at Threshold, its Clinical Examination by Standard Audiometer, its Significance in the Diagnosis and its Behaviour in Different Types of Deafness — *Ф. Мишкольци-Фодор* и *Д. Хайч:* Исследование на типовом аудиометре порога различимости 245

Kós, R., Votin, J. and *Dániel, F.:* Phenylbutazone (Butazolidine) in the Treatment of Thrombophlebitis — *Р. Кош, И. Вотин* и *Ф. Даниел:* Лечение тромбофлебита препаратами бутазолидина 273

Frank, M., Garta, I. and *Lamm, G.:* Polarographic Studies on Blood-Proteins in Hepatic Disease — *М. Франк, И. Гарта* и *Дь. Ламм:* Полярографическое исследование крови больных, страдающих болезню печени 279

Görgő, P., Ránky, L. and *Stefanics, J.:* Angiographic Studies in Experimental Shock — *П. Герге, Л. Ранки* и *Я. Штефанич:* Ангиографические исследования при эксперментальном шоке 289

Magos, L. und *Okos, G.:* Durch Vibrationsschäden verursachtes Raynaudsches Syndrom — *Л. Магош* и *Г. Окош:* Болезнь Рейно, вызванная вибрационной травмой 321

Juba, A.: Über das klinische Bild der ungarischen Zeckenenzephalitis — *А. Юба:* Клиническая картина клещевого энцефалита в Венгрии 337

Zoltán, L. and *Németh, M.:* The Pathological and Neurosurgical Aspects of Tuberculous Spondilitis (Pott's Disease) — *Л. Золтан* и *М. Немет:* Патолого-нейрохирургические отношения туберкулеза позвоночника 345

Kádas, L. and *Zsámbéky, P.:* The Hormonal Therapy of Mercury Bichloride Poisoning — *Л. Кадаш* и *П. Жамбеки:* Экспериментальные данные к гормонотерапии отравления сулемой 363

Steiner, B.: Klebsiella pneumoniae pneumonia — *Б. Штейнер:* Воспаление легких, вызванное фридлендеровской палочкой (Klebsiella pneumoniae) 381