

# ACTA MEDICA

ACADEMIAE SCIENTIARUM  
HUNGARICAE

---

*STEPHANO RUSZNYÁK  
SEPTUAGENARIO*

---

ADIUVANTIBUS

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

REDIGIT

G. HETÉNYI

TOMUS XIII

FASCICULI 1—4



1959

ACTA MED. HUNG.

# ACTA MEDICA

A MAGYAR TUDOMÁNYOS AKADEÉMIA  
ORVOSTUDOMÁNYI KÖZLEMÉNYEI

KIADÓHIVATAL: BUDAPEST V., ALKOTMÁNY UTCA 21.

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

Az *Acta Medica* változó terjedelmű füzetekben jelenik meg, több füzet alkot egy kötetet. A közlésre szánt kéziratok a következő címre küldendők :

*Acta Medica*  
Szeged, I. Belklinika

Ugyanerre a címre küldendő minden szerkesztőségi levelezés.

Az *Acta Medica* előfizetési ára kötetenként belföldre 80 forint, külföldre 110 forint. Megrendelhető a belföld számára az „Akadémiai Kiadó”-nál (Budapest, V., Alkotmány utca 21. Bankszámla : 05-915-111-34), a külföld számára pedig a „Kultúra” Könyv és Hírlap Külkereskedelmi Vállalatnál (Budapest, VI., Népköztársaság útja 21. Bankszámla 43-790-057-181), vagy annak külföldi képviselőinél, bizományosainál.

---

Die *Acta Medica* veröffentlichen Abhandlungen aus dem Bereiche der medizinischen Wissenschaften in deutscher, englischer, französischer und russischer Sprache.

Die *Acta Medica* erscheinen in Heften wechselnden Umfanges. Mehrere Hefte bilden einen Band.

Die zur Veröffentlichung bestimmten Manuskripte sind 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., Népköztársaság útja 21. Bankkonto Nr. 43-790-057-181) oder bei seinen Auslandsvertretungen und Kommissionären.

# ACTA MEDICA

ACADEMIAE SCIENTIARUM  
HUNGARICAE

---

*STEPHANO RUSZNYÁK  
SEPTUAGENARIO*

---

ADIUVANTIBUS

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

REDIGIT

G. HETÉNYI

TOMUS XIII



1959

ACTA MED. HUNG.



STEPHANO RUSZNYÁK  
SEPTUAGENARIO

PROFESSORI ILLUSTRISSIMO  
ET DE ARTE MEDICA OPTIME MERITO

COLLEGAE DISCIPULIQUE  
HOC VOLUMEN GRATO ANIMO

D. D.



*Professor Dr. I. Rusznyák*

## PROFESSOR RUSZNYÁK CELEBRATES HIS 70th BIRTHDAY

*The great number of his pupils — past and present — and both those who were and are his collaborators, offer the Professor on this occasion their warm congratulations and express their deep affection and admiration for his person.*

*They have decided to celebrate the occasion by making the present issue of *Acta Medica Academiae Scientiarum Hungaricae*, in a modest way, a festive publication. They concluded that the tribute most likely to appeal to Professor Rusznyák would be to collect in this form some of the most recent research work done by a number of his own pupils. Such work reveals a very living and actual bond between us and our distinguished Professor, and it is in this spirit that we offer it.*

*Professor Rusznyák graduated in medicine at the University of Budapest, in 1911.*

*The spirit of inquiry, which still informs his work, was aroused early. From his third year as a student until January 1912 he worked in the 2nd Institute of Pathology of the Medical University in Budapest, under Professor Pertik and Professor Krompecher, as junior assistant, and later as professor's assistant. His first independent papers were devoted to problems of haemolysis and the mode of action of antitoxins.*

*In 1912, as an unpaid assistant, he joined the staff of the 3rd Department of Internal Medicine, at that time directed by Professor Korányi. He is still proud of being one, by now perhaps the only one of those whom the great professor himself taught how to perform percussion.*

*He served throughout the 1914—18 war, mostly in hospitals for infectious diseases, gaining great experience, chiefly of malaria. In 1918 he returned to Professor Korányi's Clinic to serve there till 1931 as clinical assistant, professor's assistant and, in the last three years of that period, as adjunct professor.*

*In those years his scientific interest embraced practically the whole field of internal medicine; his profound knowledge of biochemistry combined with his gift for methodizing has enabled him to elaborate a number of new procedures, of which his micromethod for the quantitative determination of chlorine has won world-wide recognition. It was in this period of his career that the blood proteins began increasingly to become his chief interest. In recognition of his scientific achievements he qualified as Privatdozent in 1926.*

*1931 was the year of his appointment to the Chair of Internal Medicine of Szeged University which he held until the summer of 1944. Six sturdy volumes reflect the many-sided research work carried out in the Szeged Department for Internal Diseases during that period. He crowned his investigations into blood proteins with the monograph entitled "Die Eiweisskörper des Blutplasmas", in which he collaborated with Bennhold and Kylin. He also devoted much attention to the other blood constituents, the origin and control of postoperative circulatory disorders, and to significant details of the vitamin problem. In fact, it was at that time that he discovered, with Szent-Györgyi, vitamin P.*

*He was dean of the Szeged Medical Faculty in the 1937—38 academic year, and deputy dean the following year.*

*After the second World War he joined the Medical Workers' Trade Union and soon became leader of the Internists' Section which resumed its sessions as early as April 1945. He has been a member of the Presidium of the Hungarian M. W. T. U. since 1950.*

*In July 1945 Professor Ruzsnyák was invited by the Budapest Faculty to head the 2nd Department of Internal Medicine, and in February 1946 he was appointed Director of the 1st Internal Department which, despite enormous initial difficulties, his and his co-workers' efforts have successfully raised to a high place among this country's most advanced medical research institutes.*

*Professor Ruzsnyák's scientific activities are reflected in nearly 200 papers and 3 monographs. His monograph on the Physiology and Pathology of the Lymphatic System, written with Földi and Szabó, has been translated into German and Russian, and French and English editions are now under publication.*

*The Hungarian Academy of Sciences elected him a Corresponding Member in July 1946, and an Ordinary Member in December of the same year. He has been President of the Academy since November 1949. He is also a Corresponding Member of the Bulgarian Academy of Sciences and a Foreign Member of the Academy of the U. S. S. R.*



From 1945 to 1949 he presided over the Forensic Medical Council.

He was editor-in-chief of "Orvosok Lapja", the first Hungarian medical journal to appear after the Liberation.

He is Chairman of the Council of Scientific and Higher Education.

*What are the properties that go to produce a man like Professor Ruzsnyák, to whom fell the exacting honour of succeeding Professor Korányi? What qualities have made him the pride of the Hungarian medical profession and the mentor of generations of Hungarian physicians and medical research workers?*

*A personality full of diverting variety, he continues to study with unflagging energy, and is possessed of a mind enormously alive to what is new — in a word, to the future. A man of reflective and analytical turn of mind he has the gift of filing away every new item of knowledge in its proper place.*

*His interests are universal: he is conversant with most of the natural sciences, and his knowledge of history is impressive.*

*Professor Ruzsnyák is a lover of beauty, a diligent frequenter of picture galleries and concert halls, and is well-read in Hungarian and world literature. Always ready to appreciate a witticism or a good joke, when it comes to a point of scientific exactitude or the absolute reliability of a piece of research he displays an uncompromising respect for truth and accuracy. A man of perfect veracity in thought, word and deed, — what characterizes him is great veracity in soul. In still another respect he is characterized by dedicated seriousness: he insists on the utmost delicacy and gentleness in the treatment of patients. One of his characteristic sayings, which has become a bye-word, is "The patient is always right". The great clinician's ripe wisdom and love of man seem to be condensed in these words.*

*His personal charm is captivating. Gracious to everyone, he is always accessible alike to the medical student and members of his staff and ready to give a fair hearing to their problems. He never fails to encourage the lower man; indeed, whoever stands in awe of him, does not do so for long: the warmth of the Professor's first words immediately dispels any constraint.*

*An unsparing critic, but without malice, his criticism is of the kind that instructs, and guides, and seeks to inculcate love of systematic research work. Whenever he censures, he does so to teach the humanitarian point of view. The Ruzsnyák school is not only a centre of scientific research and healing of a high standard; it is also a centre of progressive thought and humanitarianism. It is no coincidence*

*that four of the present chairs devoted to the teaching of medicine are occupied by four of Professor Rusznyák's former pupils.*

*On the occasion of this auspicious day the pupils, co-workers and the entire Hungarian medical profession wish Professor Rusznyák good health and undiminished energy to lead them for many many years to come and to impart to them steadfastness and courage in the pursuit of the final aim — which is human health and happiness.*

*On behalf of the pupils and collaborators :*

M. JULESZ

# THE RELATION BETWEEN CARDIAC OUTPUT AND RENAL CIRCULATION IN SEVERE DEHYDRATION

By

P. BÁLINT and J. STURCZ

Technical assistants: S. BÁCSALMÁSY and S. SZALAY

INSTITUTE OF PHYSIOLOGY, MEDICAL UNIVERSITY, BUDAPEST

(Received June 15, 1958)

Dehydration results when the organism is in a negative water balance, *i. e.* when the output of water exceeds the intake and the water content of the body decreases. KERPEL-FRONIUS [1, 2] showed experimentally that dehydration may be of two types: one due to primary water depletion and one due to primary salt depletion. The best-known representative of the first type is dehydration due to thirsting, which is characterized by the maximally concentrated, small volume of urine, moderate haemoconcentration and azotemia associated with hypersalemia. The reduction in the volume of body fluids places a burden on the extra- and intracellular space alike. This form may be called a hyperosmotic hypovolemia. A primary salt depletion results when the body loses a large amount of salts in some way (for example loss of digestive juices by vomiting, diarrhea or through a fistula, in Addison's disease, in cases of excessive sweating, when the loss is replaced with water only . . .) and this is followed secondarily by a loss of water. In this form the characteristic feature is the extracellular hyposalemia, which, by osmotic equilibration, leads to a migration of water toward the intracellular space, thus the extracellular hypovolemia is accompanied by an intracellular hypervolemia. The competition between the osmo- and volume regulation leads to a certain measure of normalization in the osmotic relations through water output, but this may take place only through a maximum extracellular hypovolemia. The results are: excessive haemoconcentration, severe azotemia, variability of the volume and specific gravity of the urine and circulatory collapse. The primary water depletion can be resolved simply by the administration of water, whereas in cases of primary salt depletion the normal relations can be restored exclusively by the simultaneous administration of salts and water (BLACK [3]).

In general, diuresis is very low in severe dehydration. There is no agreement of opinion as to the measure in which the reduction in the renal haemodynamics and GFR and the increase in tubular reabsorption are involved in the mechanism of oliguria. McCANCE and YOUNG [4] found that in human subjects thirsted for 84 to 108 hours and maintained on a dry diet GFR decreased in a negligible measure only even when the body weight decreased by 4

to 7 per cent as a result of the loss of water. According to BLACK, McCANCE and YOUNG [5], an increased tubular reabsorption is responsible for the maximal oliguria in man after water deprivation. McCANCE and WIDDOWSON [6] induce salt deficiency in man by using a low-salt diet and allowing water ad libitum; as a result, the plasma and extracellular volumes are reduced by 28 to 38 per cent, GFR decreases by 14 to 36 per cent. The authors suggest that the azotemia that develops is due to that decrease in filtration. KENNEY [7] has found oliguria and decreased haemodynamics in thirsted man. CHESLEY [8] has reported that in man below a minute diuresis of 0,4 ml, the endogenous creatinine clearance is the function of diuresis, *i. e.* in extreme oliguria GFR is substantially diminished. SHANNON [9] has made a similar statement for dogs, in which GFR decreased when diuresis was lower than 0,5 ml in 1 minute. KERPEL-FRONIUS, VARGA, KUN and VÖNÖCKY [10], using the clearance technique, showed for dehydrated infants that the renal circulation was excessively reduced, and reported on the basis of simultaneous cardiac output measurements that the so-called renal fraction (RF) of the total circulation was significantly decreased.

In animal experiments the renal function was studied extensively in dehydration induced by the widest variety of methods. The most efficient method is the renal blockade induced by the subcutaneous administration of extreme volumes of hyperosmotic glucose solution, developed by BOUCKAERT, NAEYER and VAN OESTVELDT [11]. According to DE MUYLDER [12], this would cause a steep fall in GFR through maximal hyposalemia, and the former is accompanied by extreme oliguria or anuria, in spite of the simultaneous decrease in tubular water reabsorption. KERPEL-FRONIUS, VÖNÖCKY and KELEMEN [13] have shown in rabbits with salt depletion dehydration that GFR was maximally reduced and tubular water reabsorption was inhibited. CORT [14] gave dogs an intraperitoneal infusion of a hyperoncotic isoosmotic albumin solution, which resulted in a considerable haemoconcentration and in a reduction of renal haemodynamics. HOLMES and CIZEK [15] dehydrated dogs by injecting intravenously excessive doses of hyperosmotic sucrose, which is associated with a fall in GFR even when water intake is unrestricted.

MELLORS, MUNTWYLER and MAUTZ [16] induce dehydration in dogs by ligating the pylorus. According to them, the resulting dehydration is of mixed form; the salt depletion is determined by vomiting and at the same time the complete restriction of water intake produces the symptoms of primary water depletion. GÖMÖRI, ROMHÁNYI, FÖLDI and SZABÓ [17] reported that following the ligation of the pylorus in dogs the endogenous creatinine and PAH clearances substantially decrease and meanwhile the filtration fraction (FF) increases. The diminution of renal circulation is disproportionate to the impairment of systemic circulation. TAKÁCS and KÁLLAY [18] studied 3 days after pylorus ligation the cardiac output after mannitol infusion and the renal blood flow

by the clearance technique. They found a more significant decrease in renal circulation than in the systemic one and in this form of dehydration the renal fraction (RF) is significantly reduced. In his referate on exsiccosis, GÖMÖRI [19] expressed his view that in exsiccosis (dehydration) the extreme diminution of renal circulation is the result of a regulative mechanism of compensatory nature that diverts the blood to momentarily more vital organs.

In our own investigations (BÁLINT, FEKETE, HAJDU [20], BÁLINT, KISS, SZALAY [21]) we have demonstrated that in oliguria the RBF computed from  $C_{PAH}$  and  $E_{PAH}$  is significantly lower than the value determined by the direct measurement of renal venous outflow. In posthemorrhagic hypotension we have measured simultaneously the cardiac output and RBF (by direct measurement) (BÁLINT, KISS, STURCZ [22]) and found that RBF decreased practically parallelly with the arterial blood pressure and the renal fraction of circulation decreased in a much lesser degree than it is universally claimed on the basis of clearance studies. In view of these facts we wished to elucidate in the present series of experiments the changes in the directly measured RBF and in the renal fraction of circulation during severe dehydration induced by pylorus ligation.

### Methods

Mongrel dogs of both sexes were used. The pylorus was ligated under morphine-ether anaesthesia 3 days before the experiment.

The experiments were conducted under chloralose (0,1 g/kg, intravenous infusion of a 1 per cent solution). The left kidney was exposed from a lumbar incision and the renal vein was connected with the external jugular vein by means of a plastic tube. Renal blood outflow could be measured directly from a T attachment in the tube. The maximum duration of renal ischemia during operation was 3 minutes. Urine was collected by means of ureter catheters extending into the pyelon. The plasma inulin and PAH concentrations required for the clearance tests were attained by giving a priming dose (0,15 g/kg of inulin and 0,015 g/kg of PAH, dissolved in about 50 ml of a 0,9 per cent NaCl solution) and a maintenance dose (1,5 per cent inulin and 0,15 per cent PAH dissolved in 0,9 per cent NaCl, infused at a rate of approximately 0,5 ml/min). Inulin was determined according to HARRISON [23], PAH according to SMITH, FINKELSTEIN, ALIMINOSA, CRAWFORD and GRABER [24]. Sodium concentration was determined by flame photometry, Cl was estimated by a modification of RUSZNYÁK's method [25] and NPN by the method of CLEGHORN and JENDRASSIK [26]. The haematocrit values were determined by the copper sulphate technique of PHILLIPS, VAN SLYKE, HAMILTON, DOLE, EMERSON and ARCHIBALD [27].

The animals were most carefully prevented from ingesting any fluid other than what was absolutely necessary in anaesthesia and for the administration of the clearance substances. Thus the dogs weighing 10 to 15 kg were given about 150 ml of physiologic saline, then 0,5 ml every minute throughout the experiment. Repeated tests were made to ascertain that the blood samples taken in the conscious state (*i. e.* before infusion) and the ones taken after the infusions showed comparable haematocrit values.

The serial cardiac output determinations were made by the Evans blue dilution method described by HAMILTON, MOORE, KINSMAN and SPURLING [28]. Arterial blood pressure was recorded from the femoral artery by means of a mercury manometer. The appropriate veins and arteries were cannulated for the administration of the various solutions and for taking the arterial blood samples, respectively.

The experimental procedure may be described in brief as follows: After determining 2 or 3 times the cardiac output and the renal blood flow of the dehydrated animal rehydration was effected by the intravenous infusion of a 0,85 per cent NaCl solution equivalent to 3 per cent of the body weight; then the tests for cardiac output and RBF were repeated. In both periods also the usual urinary clearance tests were made.

### Results

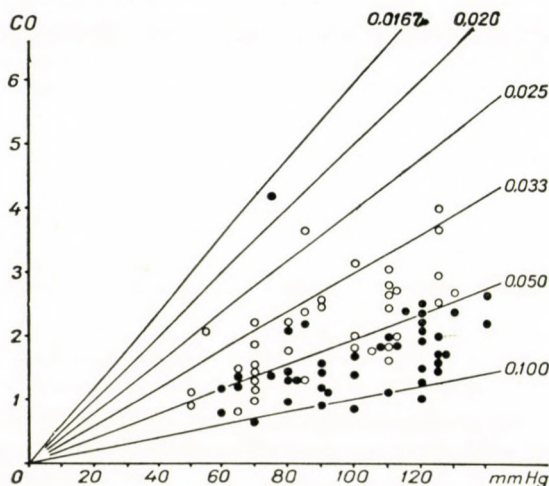
The results are presented in *Figs. 1 to 3*, the means in *Table I*. In each experimental period we measured the arterial blood pressure, the cardiac output, the renal blood flow by the direct and by the clearance technique. The total peripheral (TPR) and renal resistance (R) values were computed by dividing the arterial pressure expressed in mm Hg by the cardiac output and renal blood flow, respectively, expressed in ml/min. To facilitate evaluation, we present the reciprocal resistance values in the table. The so-called renal fraction (RF) of cardiac output is computed by the following formula  $\text{RBF} \cdot 100 : \text{cardiac output}$ . To facilitate comparison, the cardiac output is computed for 1 square metre of body surface area, the renal blood flow values are calculated for two kidneys and 1 square metre of body surface area. Statistical analysis was performed by the aid of the FISHER's t test [29].

Table I

	Pylorus-ligated animal		Normal animal
	before infusion	after infusion	
Blood pressure ....	101 ± 24 (42)	91 ± 25 (37)	120 ± 14 (27)
Cardiac output ....	1,64 ± 0,64 (42)	2,07 ± 0,75 (36)	3,30 ± 1,49 (27)
1/TPR.....	16,6 ± 7,4 (42)	22,9 ± 6,6 (36)	27,4 ± 11,2 (27)
RBF <sub>dir</sub> .....	318 ± 161 (42)	415 ± 220 (37)	455 ± 92 (27)
RBF <sub>C/E</sub> .....	41 ± 83 (41)	268 ± 334 (31)	361 ± 137 (25)
1/R <sub>dir</sub> .....	3,13 ± 1,43 (42)	4,39 ± 1,64 (37)	3,82 ± 0,98 (27)
1/R <sub>C/E</sub> .....	0,35 ± 0,67 (27)	2,49 ± 2,96 (31)	3,13 ± 1,39 (27)
RF <sub>dir</sub> .....	20,3 ± 8,6 (40)	20,4 ± 9,8 (38)	15,4 ± 4,8 (27)
RF <sub>C/E</sub> .....	2,5 ± 5,0 (26)	11,5 ± 14,8 (31)	12,6 ± 6,5 (27)
E <sub>PAH</sub> .....	0,43 ± 0,16 (36)	0,42 ± 0,14 (29)	0,66 ± 0,13 (24)
E <sub>in</sub> .....	0,12 ± 0,07 (34)	0,13 ± 0,09 (30)	0,17 ± 0,09 (24)
V/min .....	0,07 ± 0,09 (17)	0,51 ± 0,54 (23)	0,70 ± 0,35 (23)
Haematocrit .....	51 ± 7 (42)	41 ± 7 (31)	39 ± 5 (40)
NPN mg% .....	125 ± 52 (17)		
Plasma Na, mEq/L	153 ± 24 (17)		
Plasma Cl, mEq/L	95 ± 12 (17)		

The total number of experiments was 17. The blood samples taken before the infusion of the clearance substances were tested for haematocrit, NPN, plasma sodium and plasma Cl values. The means are presented in *Table I*. Besides the high haematocrit and NPN we found hypernatremia and hypochloremia.

*Fig. 1* shows the correlation between cardiac output and blood pressure in all the experimental periods. The diagonal lines represent the quotient of abscissa and ordinata, *i. e.* the total peripheral resistance. Thus, the points falling into the same diagonal mean the same resistance; the steeper the diagonals run, the lower is the resistance. The solid circles indicate the periods before saline infusion, the empty ones those after saline infusion. As it is clear, the blood pressure of dehydrated animals varies within a wide range, the cardiac output is low before infusion, *i. e.* total peripheral resistance is



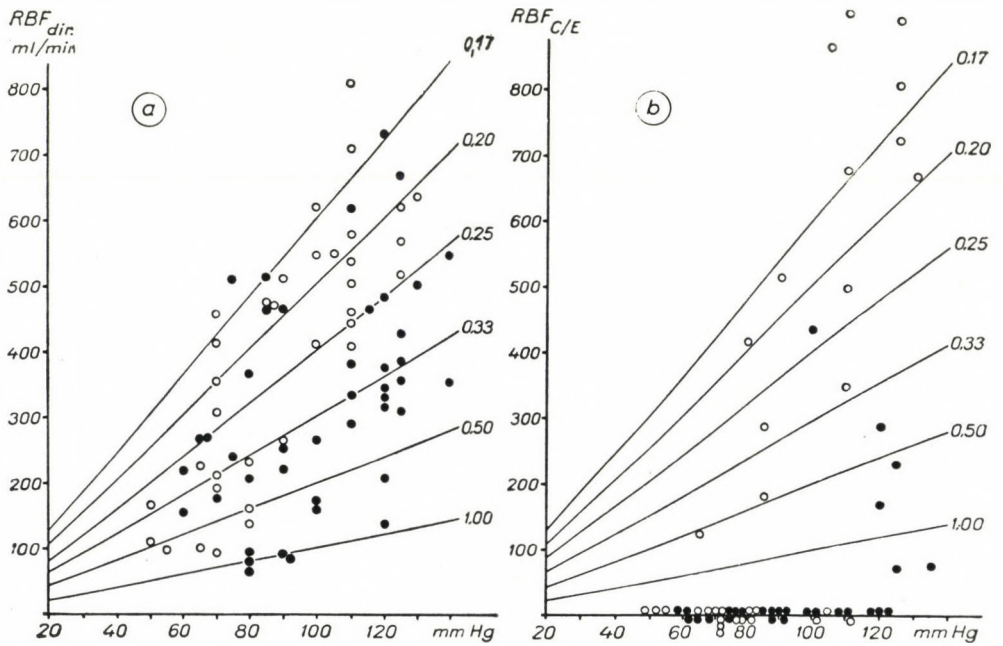
*Fig. 1.* Relation of cardiac output to arterial blood pressure. Solid circles : periods before infusion. Empty circles : periods after infusion. Diagonals : total peripheral resistance

highly increased. The same is reflected by the mean values presented in *Table I*. As compared to the normal control values in the third vertical column, the cardiac output decreased disproportionately more strongly than the arterial pressure, as it is reflected by the significantly lower mean value for reciprocal resistance. After saline infusion the total peripheral resistance decreases, but does not reach the normal yet.

*Fig. 2* illustrates the relation of the blood pressure to renal blood flow. On the left side the results of the direct RBF determinations, on the right the clearance results can be seen. In every experiment the RBF was computed from the clearances with due regard to  $E_{PAH}$  and haematocrit. The left side of *Fig. 2* shows clearly that RBF is significant even in those cases in which the clearance test (owing to the anuria) suggests complete renal ischemia. The difference between the direct and the clearance values is much smaller after the infusion of physiologic saline. The diagonal lines express the quotient of abscissa and ordinata, *i. e.* the calculated renal vascular resistance.

Thus, the points along the steeper lines indicate lower renal vascular resistance.

Those outlined above are reflected also by the means in *Table I*. Even as measured directly, RBF is lower than in the normal control series, but the reciprocal resistance ( $1/R_{dir}$ ) indicates a relatively small increase in renal vascular resistance. After saline infusion RBF strongly increases, as it is



*Fig. 2.* On the left: relation of the directly measured renal blood flow to arterial blood pressure. On the right: relation of the renal blood flow measured on the basis of PAH clearance and extraction to arterial blood pressure. Signs as in *Fig. 1*. Diagonals: renal vascular resistance

expressed also by the decrease in renal vascular resistance. On the basis of the clearance values the RBF of the dehydrated animal is extremely low and the calculated renal resistance is extremely high ( $RBF_{C/E}$ , and  $1/R_{C/E}$ , respectively).

The result of all these is what *Fig. 3* shows. The relation of the renal fraction of systemic circulation to blood pressure is shown on the left side as determined by direct measurements and on the right as calculated from the clearances and extraction ratios. As it can be seen, the RF value is considerable at every level of blood pressure when measured directly, whereas the clearance technique shows it to be very low, and at lower blood pressures to be nil. This is reflected by the RF value in *Table I*, that, as measured



directly, is higher than that for the control, but as determined from the clearance it is substantially lower than the control value. A comparison of the mean diuresis for the normal control with that for the dehydrated animal makes it clear that the low clearance value is the result of the extremely low diuresis.

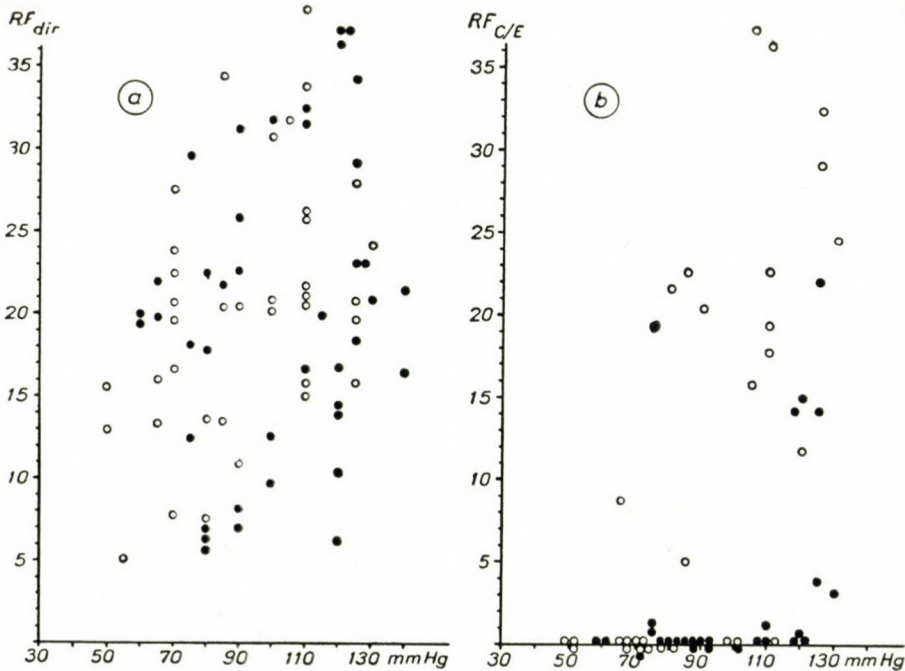


Fig. 3. Relation of the so-called renal fraction (RF) of systemic circulation to blood pressure. On the left: renal blood flow, determined by direct measurement. On the right: renal blood flow, determined on the basis of clearance and extraction. Signs as in Fig. 1

### Discussion

In contrast to the generally accepted view, those elaborated above show that in dogs dehydrated by pylorus ligation the value of the renal blood flow is rather high. In all the studies referred to in the introduction, the renal blood flow was examined by the clearance technique in dehydration and the results of these investigations are fully confirmed by our own results obtained by the clearance technique. Thus, also in our experiments the clearance results suggest complete or near-complete renal ischemia.

We do not know of any investigation in the literature that would have involved the direct measurement of renal blood flow in severe dehydration. For this reason we cannot compare our results directly with data in the liter-

ature. As far as the high value for the renal fraction (RF) is concerned, it is the natural consequence of what has been elaborated. TAKÁCS and KÁLLAY [18] have examined the renal fraction by the clearance technique, likewise in pylorus ligated dogs. The cardiac output values they obtained are somewhat higher than ours, but they, too, stated that the total peripheral resistance was increased, *i. e.* that the decrease in the cardiac output is disproportionately more marked than that in the blood pressure. The renal fraction values they obtained by the clearance technique are higher than ours, which we believe to be due to the fact that they used mannitol infusion in their experiments. This may be the explanation also for the higher cardiac output values they obtained. Thus, our data do not support the view, according to which in this severe form of dehydration renal circulation would be reduced compensatorily and thereby the blood would be diverted to momentarily more vital organs.

The question arises: Does the high renal blood flow mean a blood supply to the functioning nephrons, or is it some shunt-mechanism that we are dealing with here? We do not wish to discuss in detail here the problem of the so-called Trueta shunt [30]. We point out that according to MAXWELL, BREED and SMITH [31] a significant decrease in the PAH and inulin extraction is one of the functional criteria of the Trueta shunt. According to the data in *Table I*, with our explanted kidney technique the extraction values for the normal controls are 0,66 and 0,17, respectively, as compared to the 0,43 and 0,12 mean values obtained for the dehydrated animals. This reduction in extraction may be correlated with an increased blood supply to inactive renal tissue, *i. e.* with a shunt, but it is also possible that the explanation for the quantitative reduction in extraction is due to a deterioration of PAH secretion, on the one hand, and of inulin filtration, on the other. The fact that GÖMÖRI *et al.* [17] were unable to demonstrate a Trueta shunt morphologically in similarly pretreated dogs, makes the presence of a Trueta shunt unlikely.

In our opinion the response of the dehydrated animal is characterized by oliguria or anuria. In the development of this, however, the decisive role is played by an extreme increase in tubular sodium and water reabsorption, beside the moderate decrease in renal haemodynamics. This is suggested by the investigations of GÖMÖRI, GLÁZ, WEISZ, SUHANYECKY, DÉSI and RIGÓ [32] who demonstrated an increased aldosterone-like activity of adrenal blood following the ligation of the pylorus.

## SUMMARY

The cardiac output (by the dye-dilution technique) and the renal blood-flow (by measuring directly the renal venous outflow) was compared in narcotized dogs dehydrated by ligating the pylorus 72 hours prior the experiment. The reduction in cardiac output was greater than expected from the fall in arterial pressure, so that the total peripheral resistance has increased. As determined by the direct technique, there was a small decrease in the absolute value of renal blood-flow and the calculated renal vascular resistance was somewhat increased. The decrease in renal blood-flow was nearly proportional to the diminished cardiac output. Thus the renal fraction of cardiac output did not decrease during dehydration. On the basis of the p-aminohippuric acid clearance and extraction ratio, a substantially reduced renal fraction was found.

## REFERENCES

1. KERPEL-FRONIUS, ED.: *Z. ges. exp. Med.* **97**, 733 (1936).
2. KERPEL-FRONIUS, ED.: *Ergebn. inn. Med.* **51**, 623 (1936).
3. BLACK, D. A. K.: *Body Fluids, in Recent Advances in Clinical Pathology*, ed. Dyke, S. C., 2nd Ed. Churchill, London, 1951.
4. McCANCE, R. A., YOUNG, W. F.: *J. Physiol.* **102**, 415 (1944).
5. BLACK, D. A. K., McCANCE, R. A., YOUNG, W. F.: *Nature*, London, **150**, 461 (1942).
6. McCANCE, R. A., WIDDOWSON, E. M.: *J. Physiol.* **91**, 222 (1937—38).
7. KENNEY, R. A.: *Acta Med. Scand.* **135**, 172 (1949).
8. CHESLEY, L. C.: *J. Clin. Invest.* **17**, 591 (1938).
9. SHANNON, J. A.: *Amer. J. Physiol.* **117**, 206 (1936).
10. KERPEL-FRONIUS, Ö., VARGA, F., KUN, K., VÖNÖCZKY, J.: *Acta Med. Hung.* **5**, 27 (1954).
11. BOUCKAERT, J. P., NAEYER, P. P., VAN OESTVELDT, M. C.: *C. R. Soc. Biol.* **117**, 91 (1934).
12. DE MUYLDER, E.: *Arch. int. Pharmacodyn.* **79**, 70 (1949).
13. KERPEL-FRONIUS, Ö., VÖNÖCZKY, J., KELEMEN, I.: *Magyar Belorvosi Archivum* **1**, 299 (1948).
14. CORT, J. H.: *J. Physiol.* **116**, 307 (1952).
15. HOLMES, J. H., CIZEK, L. J.: *Amer. J. Physiol.* **164**, 407 (1951).
16. MELLORS, R. C., MUNTWYLER, E., MAUTZ, F. R.: *J. Biol. Chem.* **144**, 773 (1942).
17. GÖMÖRI, P., ROMHÁNYI, G., FÖLDI, M., SZABÓ, G.: *Acta Morph. Hung.* **4**, 9 (1954).
18. TAKÁCS, L., KÁLLAY, K.: *Acta Med. Hung.* **10**, 309 (1957).
19. GÖMÖRI, P.: *Z. ärztl. Fortbild.* **48**, 1 (1954).
20. BÁLINT, P., FEKETE, A., HAJDU, A.: *Acta Physiol. Hung.* **10**, 239 (1956).
21. BÁLINT, P., KISS, E., SZALAY, Zs.: *Acta Physiol. Hung.* **12**, 137 (1957).
22. BÁLINT, P., KISS, E., STURCZ, J.: *In press.*
23. HARRISON, H. E.: *Proc. Soc. Exp. Biol., N. Y.* **49**, 111 (1942).
24. SMITH, H. W., FINKELSTEIN, N., ALIMINOSA, L., CRAWFORD, B., GRABER, M.: *J. Clin. Invest.* **24**, 388 (1945).
25. RUSZNYÁK, I., cit. BÁLINT, P. and HEGEDÜS, A.: *Klinikai Laboratóriumi Diagnosztika* 2. kiad. Művelt Nép, Budapest, 1955.
26. CLEGHORN, R. A., JENDRASSIK, L.: *Biochem. Z.* **274**, 189 (1934).
27. PHILLIPS, R. A., VAN SLYKE, D. D., HAMILTON, P. B., DOLE, V. P., EMERSON, K., JR., ARCHIBALD, R. M.: *J. Biol. Chem.* **183**, 305 (1950).
28. HAMILTON, W. F., MOORE, J. W., KINSMAN, J. M., SPURLING, R. G.: *Amer. J. Physiol.* **99**, 534 (1932).
29. FISCHER, R. A.: *Statistical Methods for Research Workers*, 10th Ed. Oliver & Boyd, Edinburgh—London, 1946.
30. TRUETA, J., BARCLAY, A. E., DANIEL, P. M., FRANKLIN, K. J., PRICHARD, M. M. L.: *Studies on Renal Circulation*. Blackwell, London, 1944.
31. MAXWELL, M. H., BREED, E. S., SMITH, H. W.: *Amer. J. Med.* **9**, 216 (1950).
32. GÖMÖRI, P., GLÁZ, E., WEISZ, P., SUHANYECKY, A., DÉSI, I., RIGÓ, J.: *Acta Med. Hung.* **11**, 371 (1958).



# BEITRÄGE ZUR DIAGNOSTISCHEN BEDEUTUNG DER LINIENATELEKTASEN UND ZUR PATHOGENESE IHRER ENTSTEHUNG

Von

J. BENEDICT und B. SZELEI

ABTEILUNG FÜR INNERE KRANKHEITEN UND RÖNTGENLABORATORIUM  
DES KOMITATSKRANKENHAUSES BÁCS-KISKUN

(Eingegangen am 15. Juni 1958)

In vorliegender Arbeit wird untersucht, bei welchen Krankheiten und unter welchen Umständen die anlässlich von Röntgendurchleuchtungen beobachteten und zuerst von HAUDEK [9] beschriebenen linienförmigen Atelektasen, deren eingehende Analyse von FLEISCHNER [3] stammt, in Erscheinung treten und inwiefern sie dem Kliniker zur Klarstellung der Diagnose verhelfen. Zu gleicher Zeit wollen wir die bisher erörterten Möglichkeiten des Pathomechanismus der Veränderung einer Kritik unterziehen. Als klinische Grundlage dienen am Material unseres Krankenhauses beobachtete 56 einschlägige Fälle.

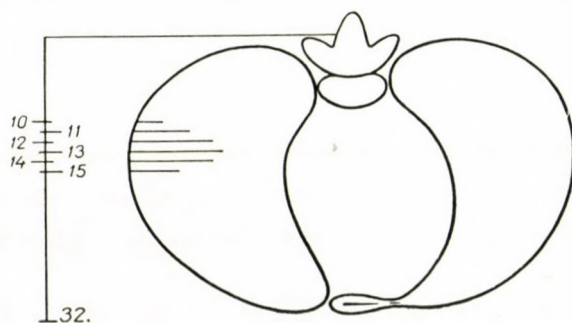
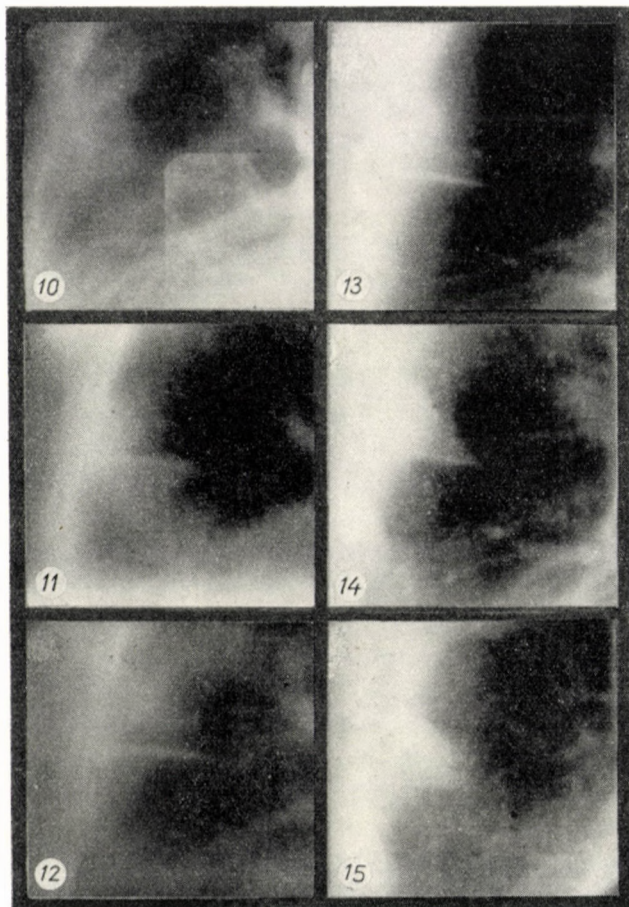
Bereits der erste Beschreiber der Veränderung — HAUDEK [9] — brachte die Linienatelektase mit den eitrigen Prozessen in der Bauchhöhle in Zusammenhang, und von ihm stammt auch die Benennung transpleurale lymphogene metastatische Pneumonie, da die den intraabdominalen eitrigen Prozeß begleitende Pneumonie seiner Ansicht nach über die Lymphgefäße in das Gebiet über dem Diaphragma vordringt. Demgegenüber behauptete FLEISCHNER [3], diese horizontalen Schatten seien nicht entzündlicher Herkunft, sondern plattenförmige Atelektasen, und ihr Zustandekommen hänge mit dem eigentümlichen Aufbau der Lungen und mit der Lähmung einzelner Diaphragmateile zusammen. Später wurden Fälle mitgeteilt, in denen intraabdominale Eiterung nicht nachgewiesen werden konnte, sondern die Erscheinung ausschließlich zugleich mit einer Lungen- oder Pleuraveränderung beobachtet wurde. UDVARDY [22] betont bereits entschieden die Auffassung, daß es sich bei der Veränderung nicht ausschließlich um einen abdominalen Prozeß handle, sondern daß sie auch die Folge anderer, extraabdominaler Schädigung sein könne. So beobachtete er Linienatelektase auf der rechten Seite neben rechtsseitiger Thrombophlebitis, ferner neben Myokardinfarkt und hebt insbesondere die diagnostische Bedeutung der die Pankreatitis begleitenden Linienatelektasen hervor. Mit den nach stumpfen thorakalen Verletzungen auftretenden Linienatelektasen befaßten sich noch FLEISCHNER [3], AUGUSZTIN [1] und neuerdings amerikanische Autoren (PHILLIPS, [15]; WESTERMARK [24]; GREENING, KYNETTE, HODES [8]); bei erworbener pulmonaler Hämosiderose wurde dieselbe Veränderung vor einigen Jahren

von FLEISCHNER und REINER [4] beschrieben. STURM [19] sah Linienatelektase nach Tonsillektomie, doch hat man sie auch bei Herpes zoster sowie bei Wirbelkaries wahrgenommen [19].

Bevor wir die tabellarische Zusammenfassung unseres Materials und den Krankengeschichtenauszug einiger interessanter Fälle mitteilen, wollen wir den Entstehungsmechanismus der Atelektasen kurz erörtern. Eine Atelektase entsteht, wenn der Bronchus, die Bronchiole, respiratorische Bronchiole irgendeines Lungenabschnitts (Lobus, Segment, Lobulus, Acinus) aus irgendwelcher Ursache obliteriert und zu gleicher Zeit die Luft aus dem zugehörigen Lungenabschnitt resorbiert wird. Hierbei fallen die Alveolen zusammen, werden luftleer, und es entsteht die Atelektase, die je nach der Größe des betroffenen Bronchus und dem anatomischen Aufbau der Lunge von kleinerer oder größerer Ausdehnung sein kann. FLEISCHNER [3] unterscheidet bereits prinzipiell zwei Atelektasenformen: die *obliterationsbedingte* Atelektase, wenn sich eine der oben angeführten Strukturen verschließt, und die *Kompressions- oder Ruheatelektase*, wenn neben der im Thorax anwesenden Flüssigkeit oder Gas, gegebenenfalls bei hoher Diaphragmastellung der Zeitpunkt eintritt, wo der auf die benachbarten Lungenabschnitte ausgeübte Druck größer ist als der Inspirationsdruck. Dann öffnen sich die Alveolen nicht, die Luft wird aus ihnen resorbiert, und zugleich verschlechtert sich der Kreislauf. Laut FLEISCHNER bildet die in den Alveolen anwesende Anschoppung bereits eine Folge der Kompression und wird immer durch Transsudation und Saugwirkung eingeleitet.

Um die Entstehung der Linienatelektasen klären zu können, müssen wir erst die Frage zu beantworten suchen, ob die räumliche Lage dieser Veränderungen mit einer Einheit des anatomischen Aufbaus der Lunge in Verbindung gebracht werden kann, deren röntgenologisches Bild der bei der anteroposterior gerichteten Durchleuchtung beobachteten Linie entspricht. Wir müssen uns nämlich darüber im klaren sein, daß das, was wir bei der a-p-Strahlenrichtung als Linie sehen, in seiner räumlichen Ausdehnung keine Linie, sondern eine flache Scheibe bzw. ein dieser nahestehender Kugelsektor ist, dessen Begrenzungsbogen zur Pleura blickt und dessen Höhendurchmesser nur einige mm ausmacht, während die begrenzenden ebenen Flächen am Hilus im Winkel zusammentreffen. Daß es sich wirklich so verhält, demonstriert die Schichtaufnahmenserie eines unserer Fälle (Abb. 1).

Die kleinste Einheit des anatomischen Aufbaus der Lunge, nach MILLER [12] *primary lobule*, nach BRAUS [2] *Pulmon*, hat einen Durchmesser von 5–10 mm. Der Querdurchmesser der verschiedenen Segmente variiert zwischen 4–12 cm. Erstere ist erheblich kleiner, letzterer größer als der im allgemeinen beobachtete Querdurchmesser von 3–8 cm der Linienatelektasen. Zwischen den beiden müssen wir also die Erkrankung einer Einheit voraussetzen, deren Größe dem angegebenen Ausmaß entspricht. Zwischen



*Abb. 1.* Schichtaufnahmenserie einer im rechten Unterlappen befindlichen Linienatelektase. Die sich auf den a-p-Aufnahmen ständig verlängernden, dann verkürzenden, die Querausdehnung der Atelektase bedeutenden Linien wurden in das Querschnittschema des Brustkorbes eingezeichnet

dem einen Durchmesser von 0,1 mm aufweisenden Bronchiolus respiratorius und dem Segmentbronchus mit annähernd 5 mm Kaliber gehen von den ständigen Verzweigungen des letzteren zahlreiche Bronchien niedrigerer Ordnung mit immer kleinerem Kaliber aus. Setzen wir den Verschluß eines Bronchus voraus, der um zwei-drei-vier-sechs Größenordnungen größer ist als der Bronchiolus respiratorius und zu dem bereits 4—16—60—240 Pulmone gehören, so erhalten wir immer größere Lungenabschnitte, deren Querdurchmesser bereits 3—8 cm erreicht. Da die Wand der Bronchiolen mit kleinerem Lumen als 1 mm neben Epithelelementen aus glatten Muskeln und elastischen Fasern besteht, in denen knorplige Elemente nicht anzutreffen sind, läßt sich ihre Kompression infolge äußerer Einwirkung und auf diese Weise das Zustandekommen der Atelektase von angegebener Größenordnung denken. Vorstehende Angaben haben wir in bezug auf das Bronchialsystem teils den Originalabbildungen des Werkes von KOVÁTS und ZSEBŐK [11] durch Proportionierung, teils den quantitativen Angaben über die Bronchiolen in demselben Werk und dem Buch von MILLER [12] entnommen.

Wenn wir in vorliegender Mitteilung von Linienatelektasen sprechen, so müssen wir eine auf die Definition bezügliche Einschränkung machen, der bei den Pathomechanismus Bedeutung zukommt. In diesem Sinne verstehen wir unter linienförmigen Atelektasen diejenigen Veränderungen, die nach Behebung des den Prozeß auslösenden Mechanismus, d. h. nach Wiederherstellung der physiologischen Verhältnisse am Röntgenbild nicht mehr nachgewiesen werden können, also reversibel sind. Nach abgeklungenen interlobären Pleuritiden oder nach Heilung der Hiluslymphknoten-Tbc können bekanntlich linienförmige Schatten in der Lunge entstehen, die einer Lappen- oder Segmentgrenze entsprechen und sich von den hier besprochenen darin unterscheiden, daß sie häufig nicht waagrecht über dem Diaphragma, sondern höher, im oberen Lungenfeld liegen und jahrelang bestehen bleiben. Bricht ein käsiger Lymphknoten in den Bronchus ein oder komprimiert diesen, so wird das Segment atelektatisch. Später aber wird das bis dahin größere atelektatische Gebiet durch die kompensierende Erweiterung des das Segment umgebenden intakten Lungengewebes auf dem Röntgenbild eventuell zu einer »Linie« zusammengedrückt. Es sind Fälle bekannt, in denen der rechte Ober- oder auch der mittlere Lungenlappen derart zusammenschrumpften, daß sie sich paraaortal bzw. über dem rechten Diaphragma beinahe zu einer Linie verschmälerten (SCHMIED [18]; WILLIAMS [17]). In 3 unserer Fälle dürfte das Zustandekommen der Linie auf einen ähnlichen Mechanismus zurückzuführen sein. Diese rechnen nicht zu den im engeren Sinne verstandenen FLEISCHNERSCHEN Atelektasen (Tabelle I, 12—14).

In der nachfolgenden Tabellen geben wir die kurze klinische Zusammenfassung unserer Fälle, die wir zweckmäßigerweise in 5 Gruppen einteilten. Außerdem führen wir die Krankengeschichtenauszüge einiger Fälle an.



## I. Intrathorakale Entzündungen

1. P. J., 61j.	Bronchopneumonie, Pneumonia indurativa	Frischer rechtsseitiger Herd, über dem linken doppelte Linienatelektase (La)
2. Frau M. A., 45j.	Pneumonia lob. inf. d.	Im Abklingen. Im mittleren Feld derselben Seite La.
3. O. D., 64j.	Bronchopneumonia l. d.	Im Verlauf der Resorption ebendort La.
4. J. J., 9j.	Pneumonia l. utr.	Im Verlauf der Resorption rechtsseitig La.
5. K. M., 8 Monate	Empyema thoracis. d.	Ausführlich s. im Text
6. N. P., 2j.	Morbilli	Im akuten Stadium La.
7. Sz. J., 54j.	Pleuritis sicca	Nach Influenza im fieberfreien Stadium linkss. Schmerzen, rechtss. La.
8. Frau B. I., 51j.	Pneumonia l. s. (str. viridans)	Auf dem Höhepunkt der klinischen Symptome bilaterale La. Nach klinischer Heilung noch linkss. La.
9. Frau L. P., 66j.	Pneumonie	Nach Entfieberung linkss. La.
10. G. S., 32j.	Influenza	Nach wöchigem Fieber fieberfrei, dann rechtss. La.
11. H. K., 30j.	Pneumonie	Nach Entfieberung rechtss. La.
12. V. E., 9j.	Hilus-Tbc (Bronchus-perf.), Residuum	Vor 5 J. Hilus-Tbc. Seit 4 J. aus kalkigem paraaort. Lymphknoten bogenförmiger Schatten lateralwärts
13. Frau F. L., 45j.	Tbc-Residuum	Vor 25 J. tuberkulös. Seither vom oberen Pol des r. Hilus bogenförmiger Schatten lateralwärts
14. Frau H. I., 28j.	Tbc-Residuum	Vor 1. Jahr Fieber einen Monat laug. Seit 1 J. vom r. Hilus bogenförmiger Schatten lateralwärts

## II. Intraabdominale Entzündungen und Geschwülste

1. Frau F. J., 38j.	Cholangiohepatitis, Pankreatitis	Ausführlich s. im Text
2. G. F., 40j.	Cholangiohepatitis	Leichter Ikterus, intermittierendes Fieber. (Abb. 3)
3. Z. A., 45j.	Cholecystitis (Calc.?)	Spasmen, Ikterus, rechtss. 2 La.
4. Ö. K. J., 53j.	Cholecyst. calc.	Rechtss. La. Operation.
5. Sz. V. Gy., 33j.	Periappendikulärer Abszeß, Onkotomie	Nach Onkotomie paranephr. Abszeß. Rechtss. La. (Tomo.: Abb. 1)
6. H. J., 34j.	Append. subac. Op.	Nach Op. am 3. Tage rechtss. La., 2 Wochen später neg.
7. Frau L. L., 53j.	Cystokele, Prol. uteri	Vor Op. Routineunters. In der Anamnese auch Trauma. Rechtss. La.
8. E. I., 32j.	Hernia diaphr. cong. ls. Ulcus paracard. perf., Absc. paraaort.	Ausführlich s. im Text. (Abb. 2)

9. K. I. 55j.	Hypernephroma met.	Ausführlich s. im Text
10. Gy. Gy., 63j.	Hypernephrom	Neben linkss. Nierentumor Lungenmetastasen. Linkss. La.
11. Frau Gy. S., 74j.	Cc. ves. urin.	Rechtss. La.
12. Frau Sz. S., 68j.	Cholecyst. chr. calc.	Rechtss. La.
13. K. A., 75j.	Empyema ves. fell.	Rechtss. La.
14. Frau S. J., 67j.	Empyema ves. fell. perfor. absce., paraves. Choledocholith., Cir- rhosis biliaris	Über beiden Diaphr. vor Op. mehrere La.
15. B. S., 72j.	Absc. periapp.	Rechtss. doppelte La.
16. Frau K. J., 47j.	Cholecystitis ac.	Rechtss. La.
17. A. L., 7j.	Appendicitis?	Fieber, gespannter Bauch, rechtss. La. Keine Operation, geheilt
18. D. B., 62j.	Hernia ingu. l. d.	Gelungene Reposition der Hernie. Rechtss. La.
19. F. J., 65j.	Hydrocele testis d.	Rechtss. La. Keine Operation
20. B. M., 54j.	Hernia ingu. s.	Linkss. La. Später neg. Op.
21. K. Á., 80j.	Hypertrophia prost., Retentio, sectio alta	Rechtss. mehrfache La.
22. Gy. Gy., 60j.	Occlusio renis, Uretero- lithiasis	Während der Okklusion Cholangitis. Am Höhepunkt des Ikterus rechtss. La.
23. M. J., 56j.	Ulcus duodeni, Haemat.	Rechtss. La.
24. K. M. 54j.	Diabetes, Obesitas	Rechtss. La.

### III. Mit Störungen des Flüssigkeitskreislaufs zusammenhängende Fälle

1. G. R., 51j.	Sten. et insuff. bicusp.	Ausführlich im Text
2. Frau H. M., 69j.	Scler. aortae et coron.	Dyspnoe, Fieber, rechtss. La.
3. H. Zs., 48j.	Sten. et insuff. bicusp.	Lungenembolie, Exsudat. Vor seiner Punktion La.
4. T. L., 38j.	Cor pulmonale	Rechtss. La.
5. N. A., 11j.	Nephrosis, Urämie	Ausführlich im Text

### IV. Traumatische Fälle

1. D. J., 33j.	Ruptura hepatis? Haematoma dia- phragmae?	Rechtss. Haemothorax, linkss. La. nach Tritt vom Pferd, später links Zwerch- fellhaematom?, buchtet die Magen- luftblase ein
2. R. A., 58j.	Fractura costae	Nach Trauma auf der gleichen Seite 3fache La. Inzwischen Colipyeitis 4 Mon. bestehend

3. B. J., 28j.	Rupt. hepatis, Operation. Blut in der Bauchhöhle.	Nach Trauma Op. Am 3. Tage rechtss. doppelte La, 3 Wochen lang nach- weisbar
4. G. J., 64j.	Cholecystitis, Cholangiohepatitis?	Nach Trauma Fieber, Ikterus, linkss. La.
5. Frau K. J.	Traumatische Pneumonie	Ausführlich im Text

V. Beschwerdefreie Fälle (bei Reihenuntersuchungen)

1. P. J., Blutspender	fettleibig, hypertonisch	Rechtss. La.
2. M. J., „	hohe Zwerchfellstellung	Rechtss. La.
3. B. F., „	fettleibig, hypertonisch	Rechtss. La. verschwindet bei Inspira- tion
4. B. J., „	fettleibig	Linkss. La., verschwindet bei Inspiration. Seit Jahren wahrnehmbar
5. B. I.	beschwerdefrei	Rechtss. La.
6. D. I., Blutspender	fettleibig	Rechtss. La.
7. Frau G. I.	Grav. I—II. mager, beschwerdefrei	Rechtss. La.
8. K. Sz.	Neurasthenie	Rechtss. La.

K. M., 8 Monate alter Säugling, wurde nach Masern mit hohem Fieber auf die Infektionsabteilung eingeliefert. Zwei Tage nach der Aufnahme war der Thoraxdurchleuchtungsbefund negativ. Nach eintägiger Fieberfreiheit Temperatur bis 39,5° C, dann weiterhin febril. Am 6. Tage des Krankenhausaufenthalts steht bei der Röntgendurchleuchtung das rechte Diaphragma höher, darüber befindet sich ein bogenförmiger Schatten, im Mittelfeld ein zweiter bogenförmiger Schatten, beide nahe dem hinteren Thoraxwand, im Unterlappen. Das rechte Diaphragma steht noch höher und bewegt sich nicht. Ein Linienschatten ist vorhanden, am höchsten Punkt der r. Diaphragmakuppel befindet sich eine walnußgroße, halb gefüllte Höhle. Wegen Verdacht auf Lungenabszeß wird der Säugling in die I. Budapester Kinderklinik eingeliefert. Hier erfolgt Pleurapunktion, man gewinnt 3—4 ml dichten Eiter, aus dem Staphylokokken gezüchtet werden. Die Schichtaufnahmen und bronchoskopischen Untersuchungen bestätigten nicht den Verdacht auf Lungenabszeß. Die auch auf den Schichtaufnahmen beobachteten Hohlräume wurden als durch Ventilstenose aufgeblasene Pseudokavernen diagnostiziert. Nach Hibernation, verschiedenen Antibiotika, Transfusionen, Plasma-verabreichung protrahierte Heilung. Anderthalb Monate nach Krankheitsbeginn waren die Höhlenschatten verschwunden und auch die linienförmige Atelektase nicht mehr wahrnehmbar.

*Epikrise:* Beim Kranken hatte sich nach Morbilli rechtsseitiges Empyem entwickelt, dessen erstes Röntgenzeichen die Linienatelektase im Mittelfeld war, die nach der Heilung verschwand (I, 5).

F. J., 38j. Frau. In der Anamnese seit anderthalb Monaten »Gallenkrämpfe«. Die Cholecystographie ergab damals negatives Resultat. Drei Monate vor der Aufnahme linksseitige Nierensteinattacke. Der Stein wurde entleert, aber während der Okklusion traten Thrombophlebitis und Mikrolungeninfarkt auf. Nach der Entlassung drei Monate beschwerdefrei, arbeitet. Drei Tage vor der neuerlichen Aufnahme rechtsseitig krampfartige Schmerzen, Subfebrilität, Ikterus. Durchleuchtung bei der Aufnahme: sich träge bewegende Diaphragmen, seitliche Konturen verschwommen. Linksseitig übereinander zwei, rechtsseitig im hinteren Sinus ein kleinerer Linienschatten. Punktion. Rechtsseitig 5 ml Exsudat. Thymol 9 E, Bilirubin 1,7 mg%. Harndiastase 640 E, SG 63 mm/h. Nach 24tägiger Beobachtung, während Pat. Streptomycin und Bilocid erhalten hatte, war der Ikterus behoben, Diastase 80, Thymol 8 E, SG 37 mm/h. Bei der Entlassung subfebril, sonst beschwerdefrei; Röntgenuntersuchung ergibt linksseitig kleinen Pleuracallus. Linienschatten auf keiner Seite zu sehen.

*Epikrise:* Die Kranke hatte an Cholangiohepatitis gelitten, die von leichter Pankreatitis begleitet war. Bei Krankheitsbeginn wurden an beiden Seiten Linienatektasen beobachtet, die nach Beruhigung des Prozesses verschwanden (II, 1).

K. I., 54j. Mann, wurde zwecks Bruchooperation in die Chirurgische Abteilung unseres Krankenhauses aufgenommen. Bei der internistischen Routineuntersuchung erwähnt er in beide Beine ausstrahlende sehr intensive Schmerzen. Er hat Fieber. Die Thoraxdurchleuchtung zeigt eine Linienatektase über dem rechten Diaphragma. Im Hinblick auf die Schmerzen, das Fieber und den Röntgenbefund sprechen wir uns gegen die Herniotomie aus und legen den Kranken zwecks eingehender Untersuchung auf die Innere Abteilung. Bei der Untersuchung ist die Wirbelsäule in Höhe von LII umschrieben empfindlich, im Bauch ist rechtsseitig unklare Resistenz tastbar. SG 81 mm/h. Röntgenaufnahme zeigt Osteolyse des r. oberen Quadranten von LII. Wir beginnen Strahlenbehandlung und suchen den primären Tumor. Bei erneuter Durchleuchtung sehen wir neben der Linienatektase Vergrößerung des rechten unteren Hiluspols. Phys. rechtsseitig hinten laute In-, lange Expiration. Wir denken an Bronchuskarzinom, bronchoskopischer Befund und Bronchographie fallen aber negativ aus. Wegen der in der rechten Bauchhälfte immer deutlicher palpablen Resistenz wird Hypernephrom in Betracht gezogen. In Hinblick auf die zunehmende Kachexie sehen wir aber von der urologischen Untersuchung ab. Inzwischen fällt die zunehmende Pigmentation des Kranken auf, an den Handflächen und auch an der Mundschleimhaut besteht für Addisonische Krankheit bezeichnende Pigmentation. Die Tension fällt ebenfalls. 10 Tage vor dem Exitus wird unter der Bauchhaut eine Lymphknotenmetastase tastbar. Die Probeexzision ergibt typisches Hypernephromgewebe. Exitus nach 99tägiger Pflege. Klinische Dg.: Hypernephroma metastaticum I. d. ad vertebra lumbalem II et glandulam suprarenalem. — Obduktion bestätigt die klinische Diagnose, indem in der Rinde und Marksubstanz beider Nieren mehrere kleinere und größere grauweiße massive Knoten angetroffen werden. Beide Nebennieren sind durch fremdes Gewebe destruiert. In der rechten Lunge wurde disseminierte katarrhalische Bronchopneumonie vorgefunden. Metastasen wurden in der Lunge nicht gefunden, dagegen enthielten die Milz, die abdominalen Lymphknoten und Lumbalwirbel ebenso wie die paravertebrale Muskulatur ausgedehnte Metastasen.

*Epikrise:* Der vom Abdomen ausgehende maligne Tumor führte im Verlauf der Krankheit, als mittels Röntgen auch Wirbelmetastasen nachgewiesen werden konnten, zu einer Linienatektase im rechten Unterlappen. Der Röntgenbefund spielte im Verein mit den klinischen Symptomen eine wesentliche Rolle in der Klärung der Diagnose und lenkte die Aufmerksamkeit auf die Möglichkeit des vom Abdomen ausgehenden malignen Tumors (II, 9).

E. I., 33j. Mann, wurde wegen zweiwöchiger Magenbeschwerden und ständigem Erbrechen auf die Chirurgische Abteilung unserer Anstalt aufgenommen. Bei der Röntgendurchleuchtung rechts konvexe Skoliose, I. Diaphragma steht anderthalb Handflächen höher, bewegt sich nicht, darüber ist ein schräg verlaufender linienförmiger Schatten sichtbar. Mächtig erweiterte Magenluftblase. Handtellergröße Intermediärschicht (12stündiges Residuum). Ösophagus mit dem Herzen nach rechts gedrückt, stark erweitert, endet an der Herzgegend mit lanzenförmig zugespitztem scharfem Rand. Während der Untersuchungsdauer gelangt aus dem Ösophagus kein Kontrastmittel in den Magen (Abb. 2). Zwei Tage später gleicher Befund. Operation (Dr. Kiss): Thorakolaparotomie, bei der man kongenitalen linksseitigen vollständigen Zwerchfellbruch findet. Der größere Teil des Magens, Milz und Colon transversum liegen im Brustkorb. In der Kardiagegend ein perforiertes kallöses Geschwür. Abdominalabschnitt des Ösophagus völlig obliteriert, in seiner Umgebung wurde ein abgekapselter Abszeß gefunden. Nach operativer Lösung kommt es am zweiten Tage unter Schocksymptomen zum Exitus. Todesursache laut Obduktion fibrinöse Peritonitis. Im Thorax Blutung aus dem mit der Wirbelsäure verwachsenen Omentum.

*Epikrise:* In diesem Fall war die schwere Entwicklungsanomalie durch intraabdominale Eiterung kompliziert. Die Linienatektase war in dem durch die dislozierte Magenluftblase komprimierten Lungenabschnitt nachweisbar. Das pathologisch-anatomische Substrat der Linienatektase wurde bei der Obduktion nicht klargestellt (II, 8).

G. R., 51j. Frau, weiß seit 20 Jahren von ihrer Herzkrankheit. Digitalis hatte sie niemals regelmäßig genommen. Aufnahme erfolgte wegen Dyspnoe, Zyanose und Ödem. Die physischen Anzeichen ergeben doppelten Herzfehler, mit dominierender Stenose des linken Venenostiums. Röntgenbefund: Herzschatten von Mitraltypus, linker Vorhofbogen wölbt sich in das Retrokard. Verstärkte Lungenzeichnung. In Höhe des r. Hilus Linienatektase im Unterlappen. Nach systematischer Digitalisbehandlung Kompensation. Bei der Entlassung Linienatektase nicht wahrnehmbar. Zu Hause regelmäßige Digitalismedikation. Bei der Kontrolluntersuchung nach 5 Monaten außer geringer Lebervergrößerung keine Anzeichen einer Kreislaufinsuffizienz. Linienförmige Atektase nicht vorhanden.

*Epikrise:* Neben doppeltem Mitralfehler waren Dekompensationssymptome in Begleitung einer beträchtlichen Stauung im kleinen Kreislauf sowie Linienatelektase zu beobachten. Nach Kompensation war letztere verschwunden (III, 1).

N. A., 11j. Mädchen. Drei Tage vor der Aufnahme waren Augenlider geschwollen und Bauch aufgebläht. Drei Wochen vorher hatte die Kranke eine Krankheit mit Fieber überstanden. Aus dem Status sei durch Perkussion nachweisbare Dämpfung und hochstehendes Diaphragma hervorgehoben. Aszites läßt sich durch Perkussion feststellen. Füße, Beine, Schenkel ödematös. Im Harn bei der Aufnahme 5<sup>0</sup>/<sub>00</sub> Albumin. Im Sediment Erythrozyten. RR 135/95. Reststickstoff 60 mg%. Intakter Augenhintergrund. Röntgendurchleuchtung: nach allen Richtungen größerer Herzschatten mit oberflächlicher Pulsation. Beide Diaphragmen zeigen verschwommene Konturen. In den Sinus wenig typische Flüssigkeit. Stauung in den unteren Lungenfeldern. Vom r. Hilus zieht sich lateral ein bogenförmiger Linien-schatten. Gesamteiweiß 6 g%. Während der Beobachtung steigt der Blutdruck (170/100). Zweimal Eklampsie. Wird mit der Diagnose Nephrosonephritis zur weiteren Behandlung in die Budapester I. Kinderklinik überwiesen. Dem rechten Oberlappen entsprechend wird ebenfalls ein intensiver Linienschatten festgestellt. Unter Symptomen zunehmender Kreislaufinsuffizienz und Urämie tritt Exitus ein. Bei der Obduktion in beiden Thoraxhälften 300 ml Hydrothorax. Beide Lungen gebläht, ihre Oberfläche glatt. Nach Kompression entleert sich aus ihrem Parenchym reichlich Serum. Pathologisch-anatomische Dg.: Nephritis subacuta. Hydropericardium, Hydrothorax, Dilatatio ventriculi sin. Induratio brunea pulmonum.

*Epikrise:* Zugleich mit generalisiertem Ödem in Erscheinung getretene Linienatelektase (III, 5).

K. J., 65j. Frau, ist im Januar 1957 mit der Diagnose Sclerosis aortae, Arteriosclerosis universalis auf der Inneren Abteilung gelegen. Nach der Entlassung fühlte sie sich wohl. Vor der zweiten Aufnahme war sie hingefallen, hat ihre linke Seite angeschlagen und war febril geworden. Phys. linksseitig feuchte, klingende Rasselgeräusche. Subfebril. SG 86 mm/h. Röntgenbefund bei der Aufnahme: hinterer Sinus beider Diaphragmen gefüllt. Über dem linken Diaphragma grünwalnußgroße Trübung. Über dem rechten Diaphragma Linienatelektase. Nach Salizylbehandlung Entfieberung. Röntgenbefund vor der Entlassung: hintere Sinus der Diaphragmen öffnen sich nicht. Linksseitig säuglingshandtellergröße Kallusschatten. Beschwerdefrei. SG 34 mm/h. Dg. Traumatische Pneumonie.

*Epikrise:* Nach linksseitigem thorakalem Trauma entstand an dieser Stelle Infiltration, an der kontralateralen Seite Linienatelektase (Contrecoup), die nach Heilung verschwand (IV, 5).

(Der Direktion der I. Budapester Kinderklinik sind wir für die Erlaubnis in den Einblick zweier Krankengeschichten zu Dank verpflichtet.)

Im Zusammenhang mit der Analyse der Fälle wollen wir zunächst zwei Fragen diskutieren: 1. *Warum liegen die Linienatelektasen immer waagrecht, und warum entspricht ihre Form einem flachen Kugelsektor?* — 2. *Durch welche gemeinsamen Ursachen kommen bei verschiedenen pathogenetisch verschiedenen Noxen gleiche Veränderungen der Lungenstruktur zustande?*

Die Lungen sind einerseits durch den sie zirkulär umgebenden knöchernen Thorax, andererseits durch das zentral liegende Mediastinum und die Hili als fixen Punkten auseinandergespannt. Die Veränderung des Lungenvolumens wird wegen der freieren Bewegung des Zwerchfells in Richtung der unteren Apertur, d. h. in senkrechter Linie möglich. Welcher Bronchus oder welche Bronchiole auch immer obliteriert, die Luft der Alveolen verschwindet aus einem beeren- oder kugelförmigen Gebiet, was zur Volumenverminderung im betroffenen Bereich führt. Die Wände der kugelförmigen oder polygonalen Alveolen legen sich aneinander. Es hängt von den von außen einwirkenden Kräften ab, bei welchen Wänden dies geschieht. Da die zwischen den Hili und der Thoraxwand bestehende hilifugale Dehnungskraft am stärksten zur Geltung kommt, kann in dieser Richtung keine Verkürzung entstehen. Dem-

gegenüber wird durch die Zwerchfellbewegungen in kraniokaudaler Richtung die Volumenverminderung nach dieser Richtung ermöglicht. Die gemeinsame Wirkung der beiden Kräfte äußert sich darin, daß sich die kraniokaudal

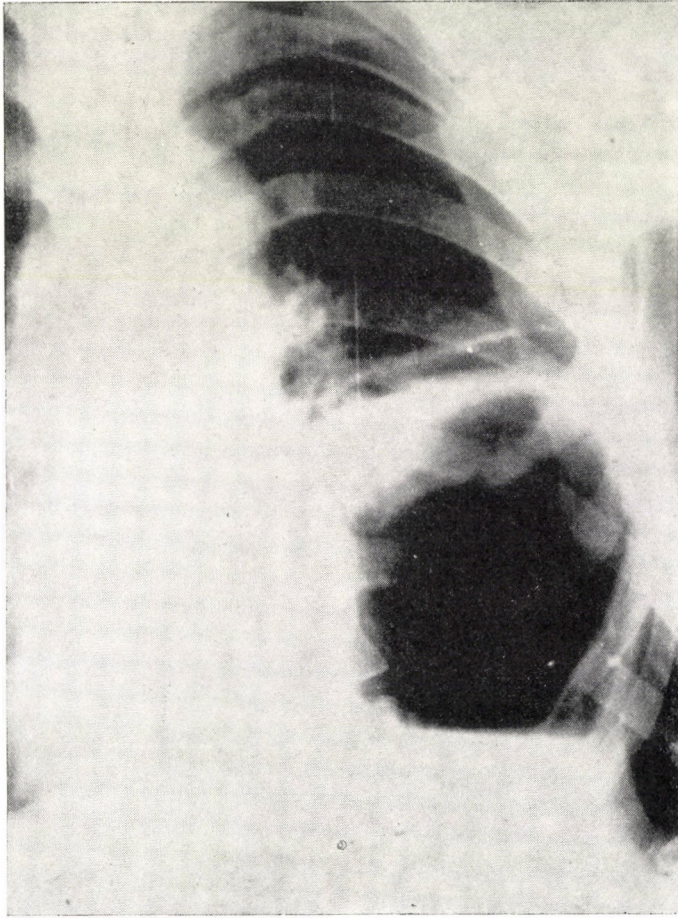


Abb. 2. Fall einer durch Ulkusperforation in der Herzgegend und durch periösophagealen Abszeß komplizierten Hernia diaphragmatica. Über der in der Brusthöhle gelegenen Magenluftblase eine Linienatektase

gegenüberliegenden Wände der einzelnen Alveolen aneinander legen, sich also jede einzelne Alveole in waagerechter Richtung abflacht. Die Volumenverminderung der luftleer gewordenen Lunge kommt demnach in der Abflachung längs der waagerechten, genauer der hilifugalen Kraftlinien zum Ausdruck. Deshalb sehen wir, daß die atelektatischen Kugelsektoren in den höher befindlichen Lungenabschnitten nicht mehr waagrecht, sondern in sich lateral

erhebender Bogenform liegen. Aus diesen Gründen benutzt FLEISCHNER [3] den Ausdruck »gerichteter Kollaps«.

Auf die zweite Frage geben die bisherigen Untersuchungen keine eindeutige Antwort. Einige Autoren lehnen die Kompressions- und Obstruktions-

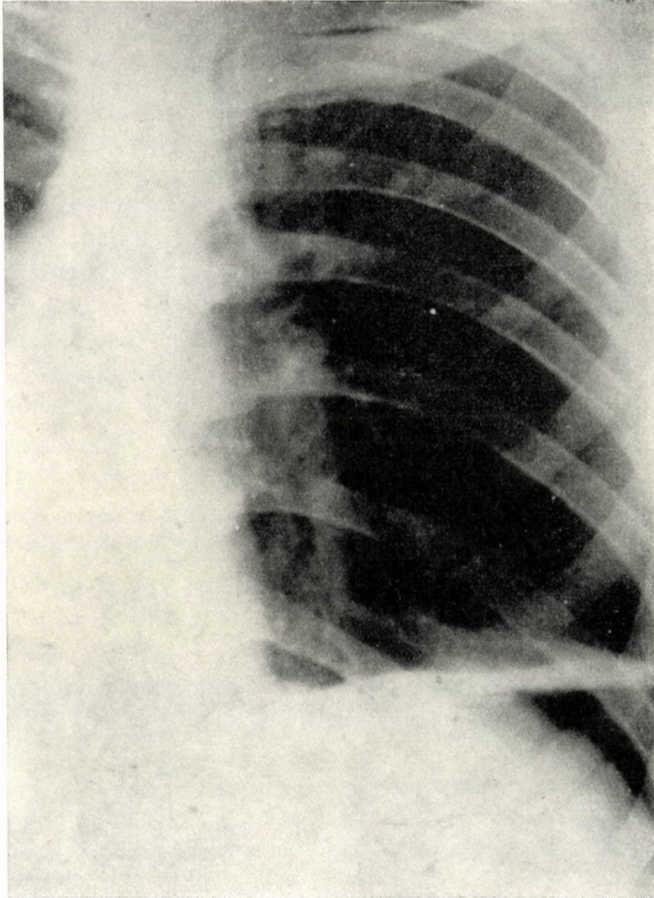


Abb. 3. Charakteristisches Bild einer Linienatelektase über dem rechten Diaphragma

theorie im Zusammenhang mit dem Entstehungsmechanismus der Atelektasen ab und sprechen von der auf neurovegetativer Grundlage durch Konstriktion zustande gekommenen Linienatelektase. Als extremster Repräsentant dieser Auffassung gilt STURM [19], der selbst bei lobärer Lungenentzündung das Einleitungsstadium für eine neural zustande gekommene Konstriktionsatelektase hält. Seiner Meinung nach komme es zu dem durch Schwellung der intrahilären Lymphknoten entstehenden hilopulmonalen Reflex noch früher als

zur Entwicklung des pneumonalen Infiltrates. PUDER [14] beschrieb die von ihm dermatopulmonale Reaktion genannte Erscheinung und wies durch histologische Untersuchungen nach, daß nach Irritation der Brusthaut des Kaninchens im Lungenparenchym der gleichen Seite Hyperämie auftritt und in die Alveolen Serum sickert. Gleichzeitig stellte er fest, daß dies reflektorisch über den Haut-Lungen-Reflexbogen entsteht, wobei in den entsprechenden Segmentganglien auch histologische Veränderungen beobachtet werden können. Unter Berufung auf obige Analogie denkt AUGUSZTIN [1] an die viszeropulmonalen Reflexe (Pleuro-, Broncho-, Kardio- und Abdominopulmonalreflex). DETAKATS u. Mitarb. [20] vermochten bei künstlich herbeigeführter Lungenembolie mit Hilfe der Bronchographie die Konstriktion der größeren Bronchien nachweisen. Dieselbe Erscheinung ließ sich durch stumpfe Traumen auf den Brustkorb hervorrufen, weiterhin auch von der Bauchhöhle her, beispielsweise durch Zerrung des Cysticus. In den Versuchen von DETAKATS konnte der Bronchuskrampf mittels Vagusdurchtrennung oder durch i. v. Atropinverabreichung abgewehrt werden. Bei den sog. traumatischen Pneumonien bzw. bei den nach Traumen entstehenden vorübergehenden Linienatelektasen kann man als Ausgangsgrundlage den neurogenen Ursprung in Betracht ziehen. Doch läßt es sich hiermit nicht mehr erklären, warum die Linienatelektasen nach Traumen, wie in einem unserer Fälle (IV, 2), wo sie erst 4 Monate nach dem Trauma verschwand, bisweilen monatelang bestehen bleiben. Auch die bei gesunden, beschwerdefreien Personen als Zufallsbefund beobachtete Veränderung (V. Gruppe) läßt sich allein auf neurogener Basis nicht erklären. Andererseits war in den traumatischen Fällen, in denen es zur Obduktion oder Operation kam (PHILLIPS [15]; GREENING u. Mitarb. [8]), in der Lunge interstitielles und alveoläres Ödem als histologisches Substrat der Linienatelektase wahrnehmbar. Mit der neurovegetativen Theorie kann man auch die von vielen Untersuchern (AUGUSZTIN [1]; TESCHENDORF [21]) befestigte Tatsache nicht in Einklang bringen, daß die Linienatelektasen bei Inspiration verschwinden können, was auch wir beobachtet haben (V, 3, 4). Offenbar spielt also die neurovegetative Störung bei der Inangsetzung des Prozesses eine Rolle, doch müssen auch andere Faktoren in Betracht gezogen werden. Der Umstand, daß obige Erklärungen als unzureichend betrachtet werden müssen, sowie die grundlegenden Untersuchungen RUSZNYÁKS und seiner Schule über die Physiologie und Pathologie des Lymphkreislaufs führten uns zu der Überlegung den Versuch zu machen, den Pathomechanismus der Linienatelektasen mit dem Lymphkreislauf der Lunge und deren Veränderung in Zusammenhang zu bringen.

Das Kapitel über den Lymphkreislauf der Lunge in MILLERS Werk [12], das von RUSZNYÁK und Mitarb. [16] in ihrer Monographie ausführlich zitiert wird, enthält die genaue Erklärung unserer Abb. 4. Hiernach verfügen die kleineren Bronchien nur noch über einen Lymphplexus, der in distaler Richtung



immer spärlicher wird und schließlich am distalen Ende der Ductuli alveolares in zwei kleinen Lymphgefäßen endet. Diese Lymphgefäße stehen mit dem Lymphgefäßnetz in Verbindung, das die Pulmonalvenen begleitet und an dieser Stelle beginnt. MILLER betont, daß distal von den Ductuli alveolares, also in

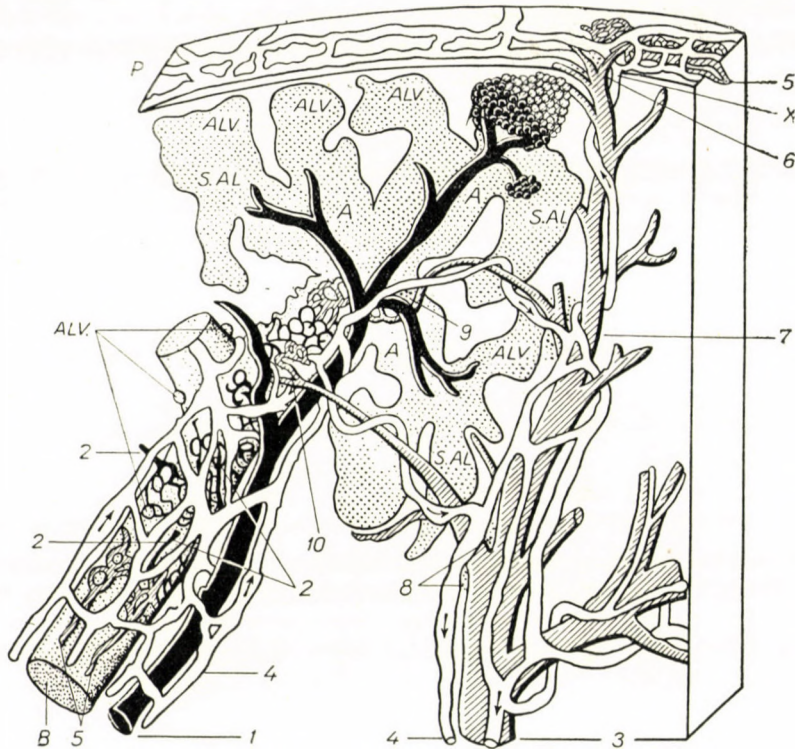


Abb. 4. Die kleinste Einheit des Respirationssystems: das Pulmon oder primary lobule (aus Miller: The Lung). P = Pleura, ALV = Alveole, S. AL = Sacculus alveolaris, A = Atrium, B = Bronchiolus respiratorius, 1 = Arteria pulmonalis, 2 = Zweige der A. pulm., 3 = Vena pulmonalis, 4 = Lymphgefäße, 5 = Arteria bronchialis, 6 = Ursprung der V. pulm. in der Pleuragegend, 7 = in der Atriumgegend, 8, 9, 10 = lymphatisches Gewebe. x = Lymphgefäßanastomose zwischen den Lymphgefäßen der Pleura und des Lungparenchyms

der Wand der Alveolen, keine Lymphkapillaren anwesend sind. In den bronchialen und die Arteria pulmonalis begleitenden Lymphgefäßen strömt die Lymphe in das Lungeninnere, in den die Venae pulmonales begleitenden hingegen zum Hilus. Beachtenswert ist ferner, daß die Lymphgefäße der Pleura mit dem zum Hilus führenden, die Venae pulmonales begleitenden Lymphgefäßnetz anastomisieren. Die ableitenden Lungenlymphgefäße münden nach Passieren der bronchopulmonalen Lymphknoten in den Ductus lymphaticus dexter. Die ableitenden Lymphgefäße der das Diaphragma bedeckenden

Pleura münden laut MINKINA [13] in die präperikardialen Lymphknoten, von hier strömt die Lymphe in die thorakalen, den lateroperikardialen, hinteren mediastinalen und oberen aortoabdominalen Lymphknoten. Dieses reichliche Lymphgefäßnetz und das von der diaphragmatischen Pleura her zum Lungeninneren anastomosierende Lymphgefäßsystem können, wie wir später sehen werden, bei der Entstehung der abdominalen Linienatelektasen eine Rolle spielen.

Im klinischen Teil unterschieden wir fünf klinische Atelektasengruppen. Was die Pneumoniegruppe betrifft, so fällt hier auf, daß die Linienatelektase bereits zu Beginn der febrilen Schüttelfrostperiode auftreten kann, während noch die physischen und Röntgenmerkmale der Pneumonie fehlen, und dabei evtl. schon einige Tage später der Pneumonieherd nachgewiesen wird (I, 5, 8). Andererseits ist die Linienatelektase nach Heilung des Prozesses, im Zustand der Fieberfreiheit, wenn unter den Laborbefunden lediglich die erhöhte Blutsenkungsgeschwindigkeit auf den abgeklungenen Prozeß hinweist, noch lange, oft noch 4—5 Wochen vorhanden (I, 1—4, 9). Diese unsere Wahrnehmung steht im Einklang mit der Beobachtung der Pathologen, wonach bei Lungenentzündung die fibrinöse Substanz vor allem in der Initial- und Endphase nicht nur in den Alveolen, sondern auch in den erweiterten Lymphgefäßen anwesend ist. Gleichzeitig ist auch das erweiterte subpleurale Lymphgefäßnetz deutlich zu sehen. Bei Pneumonie kommt also auch Lymphangitis und Perilymphangitis vor. Nach KAUFMANN [10] sind im frühesten Stadium der Pneumonie, wenn die Linienatelektase erscheint, die Lungenlymphknoten in diesen Regionen stark geschwollen; im Stadium der Hepatisation entwickelt sich die Lymphknotenschwellung zurück, erscheint aber wieder im Lösungsstadium. Hieraus folgt, daß im Initial- und Endstadium der Pneumonie verstärkte Lymphströmung zum Hilus stattfindet, die mit dem Zeitpunkt des Nachweises der Linienatelektasen zusammenfällt. Es scheint demnach, daß die eigentliche Exsudation mit der Überlastung des in der Wand des Alveolarbronchus bzw. des distal davon gelegenen, neben dem Ductus alveolaris verlaufenden Lymphkapillarnetzes in Gang kommt und die die Alveolarbronchiolen umgebenden reichen, geschwellenen Lymphkapillaren, noch bevor es in den Alveolen zur Fibrinausscheidung kommt, durch Kompression auf die Wand der Alveolarbronchiolen bzw. der Bronchiolen höherer Größenordnung die Bedingungen der Linienatelektase herbeiführen, dies um so mehr, da die Lymphkapillaren laut SHDANOW [23] außerordentlich erweiterungsfähig sind weiterhin die Zahl der ableitenden Lymphgefäße größer ist als die aus derselben Einheit ableitende Venen. Durch die ödematöse Infiltration des Lumens der Bronchien, die träge Diaphragmabewegung, als deren Folge sich der Lymphkreislauf verlangsamt und der Alveolardruck sinkt, wird in Fällen von beginnender oder resorbierter Pneumonie das Zustandekommen der Linienatelektase ebenfalls begünstigt. Eine Segment- oder Subsegmentatelektase tritt bei Pneumonie deshalb nicht

auf, weil einerseits die durch die regionären Lymphknoten verursachte Kompression an der Wand der mit größerem Knorpel umgebenen Bronchien nicht zur Geltung kommen kann und andererseits die Fibrinausscheidung in den Alveolen bereits in Gang gekommen ist, bis dieser Zustand hätte eintreten können.

Ein Zusammenhang zwischen dem Entstehungsmechanismus der Linienatelektasen und dem Lymphkreislauf der Lunge läßt sich aus unseren beiden Fällen ableiten, bei denen die Veränderung in Verbindung mit Mitralfehler beobachtet wurde (III, 1, 3). In einem Fall trat die Linienatelektase vor der Entwicklung der Kreislaufinsuffizienz, Lungenkreislaufstauung, multiplen Lungeninfarkte und des Hydrothorax in Erscheinung. Bei dem anderen Kranken war die Linienatelektase drei Monate später, im kompensierten Zustand, nicht mehr nachweisbar. In beiden Fällen war die Linienatelektase zu gleicher Zeit mit der Besserung bzw. Verschlechterung der Dekompensation verschwunden bzw. wieder erschienen. FÖLDI, KEPES, PAPP und RUSZNYÁK [6] riefen durch Unterbindung des Ductus lymphaticus dexter, des Ductus thoracicus und der tracheobronchialen Lymphgefäße Lymphstauung in der Lunge hervor und beobachteten hiernach neben erweiterten Lymphgefäßen histologisch Lungenödem verschiedenen Grades. Sie nehmen an, daß bei Mitralfehler der Widerstand im kleinen Kreislauf, die Erhöhung des pulmonalen Kapillardrucks, die erhöhte Kapillarfiltration und die Insuffizienz des Lymphgefäßsystems die Voraussetzungen für das Zustandekommen des Lungenödems bilden. Zu erhöhter Lymphströmung kommt es aber bei Mitralvitium unter allen Umständen. Am Röntgensschirm sieht man mitunter nur stauungsbedingte Lungenzeichnung, in anderen Fällen — wie in unseren — auch Linienatelektase. Es fragt sich indessen, ob die hierbei entstehende Linienatelektase als Röntgenmerkmal der vermehrten Lymphströmung, der durch erweiterte Lymphkapillaren bedingten Kompression oder aber des in den Alveolen stellenweise vermehrten Ödems zu betrachten ist. Die Antwort wird dadurch erschwert, daß die reversiblen Fälle nicht zu Sektion kommen, in jenen aber, in denen sich Lungenödem entwickelt hat und die letal ausgehen, das pathologisch-anatomische und histologische Bild bereits über das klinisch als Linienatelektase bezeichnete Stadium hinausgeht. Die Frage ließe sich experimentell klären, wenn man neben Anwendung der Lymphgefäßunterbindungsmethode von FÖLDI, KEPES, PAPP, RUSZNYÁK, SZABÓ zu gleicher Zeit auch Röntgenuntersuchungen durchführen würde.

Sehr lehrreich war unser Nephrosefall, bei dem die Linienatelektase neben allgemeinem Ödem zu gleicher Zeit mit der Hydrothoraxbildung zu Beginn der Erkrankung erschien und die unabhängig von uns auch an der I. Kinderklinik beobachtet wurde. Dort wurde uns auch mitgeteilt, daß man Linienatelektase bei Nephrosekranken ziemlich häufig beobachtet. Hier besteht wiederum die Möglichkeit der verstärkten Lymphströmung zum Hilus; wir

verweisen auf die 1951 durchgeführten Versuche von FÖLDI, RUSZNYÁK und SZABÓ [5], die nicht nur bei durch Plasmapherese hypoproteinämisch gemachten Tieren mächtige Lymphströmung in den geöffneten Ductus thoracicus beobachtet, sondern auch bei intaktem Lymphgefäßsystem die Erscheinungszeit des in ein Lymphgefäß gegebenen Farbstoffs festgestellt hatten. In unserem Fall zeigte das bei der Obduktion gefundene allgemeine Lungenödem bereits das Endstadium an und vermag daher bei diesem Krankheitsbild zum Verständnis des Pathomechanismus der Linienatelektasenentstehung keine Hilfe leisten. Erfolgt aber der Nachweis der Linienatelektase bereits in den ersten Tagen, so kann daraus geschlossen werden, daß der Lymphkreislauf in der Lunge zugenommen hat, in den Alveolarbronchien Kompressionsatelektasie besteht oder die einzelnen Alveolen bzw. Acini mit Ödemflüssigkeit angefüllt sind.

Was die im Zusammenhang mit Baucheiterungen und -geschwülsten einhergehenden Linienatelektasen betrifft, so hat bei diesen schon HAUDEK [9] durch den Namen transpleurale lymphogene metastatische Pneumonie auf die Rolle des Lymphkreislaufs hingewiesen. In unseren Fällen befanden sich die Abdominalveränderung begleitenden Linienatelektasen überwiegend auf der rechten Seite. In einem Fall sahen wir sie neben linksseitigem Nierentumor auf der linken Seite, in einem andern Fall neben linksseitiger Inguinalhernie gleichfalls links, und in einem Fall beobachteten wir neben Cholangiohepatitis begleitende Pankreatitis eine bilateral gelegene Linienatelektase. Besonderes Interesse verdient unser Fall mit kongenitalem Zwerchfellbruch, wo wegen des fehlenden linken Diaphragmas und bei im Thorax lokalisierten Magen, Colon und Milz ein perforiertes Kardiageschwür anwesend war, um welches sich ein verkapselter Abszeß gebildet hatte und dabei linksseitig eine Linienatelektase zu sehen war (Abb. 2).

Die Infektion der Lunge kann von der Bauchhöhle her grundsätzlich auf drei Wegen erfolgen. Erstens über das diaphragmatische Lymphgefäßnetz. Aus den anatomischen Beschreibungen (BARTELS, MILLER, SHDANOW) wissen wir, daß die pleuralen Lymphgefäße mit den Leberlymphgefäßen in vielfacher Verbindung stehen. Die diaphragmatische Lymphe strömt aber aus dem pleuralen diaphragmatischen Netz zum größten Teil nicht zum Lungenparenchym bzw. durch dieses zu den regionären Hiluslymphknoten, wie MILLER, aus der Lage der in den Lungenlymphgefäßen anwesenden Klappen gefolgert hatte, sondern nach den Untersuchungen von SHDANOW und MINKINA [23, 13] durch die präperikardialen Lymphknoten in den lateroperikardialen, hinteren mediastinalen und oberen abdominalen Lymphknoten. Es kann indessen vorkommen, daß die Lymphströmung an der im Abb. 4. mit einem Kreuz bezeichneten Anastomose auch durch das Lungenparenchym vor sich geht. Dies geschieht bei verstärkter Lymphströmung und Klappeninsuffizienz der Lymphgefäße. Diese Voraussetzungen sind aber bei abdominaler Ent-

zündung gegeben. Bei der Entstehung des konkomittierenden Exsudates fällt diesem Weg offensichtlich eine Rolle zu. Die zweite Möglichkeit bedingt das Vorhandensein einer retrograden Lymphstauung. Aus den in den Lungenhili liegenden infizierten Lymphknoten, die von der Bauchhöhle her infiziert wurden, erfolgt die Lymphströmung infolge des zum Teil insuffizienten Lymphkreislaufs nicht in physiologischer Richtung, sondern geht retrograd vor sich, und die Lymphkreislaufverhältnisse gestalten sich so, als ob der Truncus lymphaticus unterbunden wäre. FÖLDI, KEPES, PAPP, RUSZNYÁK und SZABÓ [5, 6, 7] denken an die Möglichkeit der retrograden Lymphströmung, da sie nach Unterbindung des Ductus thoracicus in den Lymphgefäßen der Lunge Chylus nachzuweisen vermochten. Nachdem Flüssigkeit in der Pleurahöhle nicht bei jeder mit Linienatelektase einhergehenden intraabdominalen Eiterung angetroffen wird, darf angenommen werden, daß die Linienatelektase in manchen Fällen auch nach diesem Mechanismus entsteht, der zugleich den durch die Kompression der insuffizienten und erweiterten Lymphgefäße verursachten Bronchiolenverschluß voraussetzt. Endlich besteht der dritte Weg in der Möglichkeit der lymphogenen Lungeninfektion. Dieser Mechanismus erscheint am wahrscheinlichsten bei Erkrankungen der von der Lunge weit entfernten Organe, z. B. bei Tonsillitis. Hier kann keinerlei Lymphgefäßverbindung zwischen dem erkrankten Organ und dem Lungenparenchym angenommen werden, und es liegt auf der Hand, daß in diesem Fall die infizierte Lymphe, wenn sie in die Blutbahn gelangt, das Lungengewebe über den kleinen Kreislauf hämatogen infiziert. Diese Möglichkeit besteht natürlich auch bei intraabdominalen Eiterungen.

Unter den in der Gruppe der beschwerdefreien Personen (V) beobachteten rechtsseitigen Linienatelektasen handelte es sich in 4 Fällen um fettleibige Individuen. In zwei dieser Fälle verschwand die Linienatelektase am Röntgenschirm bei tiefer Einatmung, war aber später wieder erkennbar. In der Monographie von RUSZNYÁK, FÖLDI, SZABÓ [16] wird darauf hingewiesen, daß zahlreiche Autoren eine Beschleunigung der Lymphströmung im Inspirium beschrieben haben. Daß nicht nur die hohe Zwerchfellstellung im Zustandekommen dieser Erscheinung eine Rolle spielt, geht daraus hervor, daß die Linienatelektase bei gesunden Mageren auch ohne hohe Zwerchfellstellung beobachtet werden kann (V, 7), und im Gegensatz dazu auch aus der Tatsache, daß sie bei hoher Zwerchfellstellung nicht in allen Fällen entsteht. Es besteht die Wahrscheinlichkeit, daß die bei Fettleibigen anzutreffende hohe Diaphragmastellung zusammen mit der Verlangsamung des Lymphkreislaufs für das Zustandekommen der Linienatelektasen verantwortlich gemacht werden muß.

## ZUSAMMENFASSUNG

Im Zusammenhang mit der Analyse von 56 Fällen von Linienatelektase werden die Bedingungen des Entstehungsmechanismus der Linienatelektase erörtert. Sowohl als Zufallsbefund wie bei ihrer Feststellung aus bereits bekannter Ursache bildet die Linienatelektase ein sehr wichtiges Röntgenzeichen, dessen Veränderung für den Kliniker bei der diagnostischen und prognostischen Beurteilung des Falles wertvolle Hilfe leistet. Durch tomographische Untersuchung wurde die flache Kugelsektorform der Veränderung nachgewiesen. Im Entstehungsmechanismus der Linienatelektasen verschiedener Ätiologie wird dem Lymphkreislauf eine wichtige Rolle zugeschrieben.

## LITERATUR

1. AUGUSZTIN, V.: Orv. Hetil. **91**, 279 (1950).
2. BRAUS, H.: Lehrbuch der Anatomie. Springer, Berlin, 1923.
3. FLEISCHNER, F.: Fortschr. Rtgstr., **53**, 607 (1935); **56**, 16 (1937); Röntgenpraxis, **9**, 381 (1937); Klin. Wschr. **16**, 163 (1937).
4. FLEISCHNER, F., REINER, L.: New Engl. J. Med. **250**, 900 (1954).
5. FÖLDI, M., KEPES, J., RUSZNYÁK, I., SZABÓ, Gy.: Acta Med. Hung. **7**, 345 (1955).
6. FÖLDI, M., KEPES, J., PAPP, M., RUSZNYÁK, I.: MTA Biol. és orv. tud. oszt. közl. **5**, 221 (1954).
7. FÖLDI, M., RUSZNYÁK, I., SZABÓ, Gy.: Belorv. Arch., **4**, 161 (1951); **4**, 166 (1951).
8. GREENING, R., KYNETTE, A., HODES, Ph.: Am. J. Rtg., **77**, 1059 (1957).
9. HAUDEK, M., POHL, R.: Fortschr. Rtgstr., **45**, 1 (1932).
10. KAUFMANN, E.: Részletes kórbonctan. Magyar Orvosi Könyvkiadó, Budapest, 1915.
11. KOVÁCS, F., ZSEBŐK, Z.: Grundlagen der Röntgenanatomie. Akademie-Verlag, Budapest, 1955.
12. MILLER, W. S.: The Lung. Thomas, Baltimore, 1937.
13. MINKINA, N. A.: zit. nach RUSZNYÁK—FÖLDI—SZABÓ.
14. PUDEK, S.: Orv. Hetil., **84**, 181 (1940).
15. PHILLIPS, J.: Amer. Med. Ass., **133**, 161 (1947).
16. RUSZNYÁK, I., FÖLDI, M., SZABÓ, Gy.: Physiologie und Pathologie des Lymphkreislaufes. Akademie-Verlag, Budapest, 1956.
17. SCHINZ, H. R. u. Mitarb.: Lehrbuch der Röntgendiagnostik. Thieme, Stuttgart, 1951.
18. SCHMID, P. Ch.: Fortschr. Rtgstr., **84**, 20 (1956); **85**, 199 (1956).
19. STURM: Dtsch. Med. Wschr., **71**, 201, (1946).
20. DETAKATS, G., FENN, G. K., JENKINSON, F. L.: J. Amer. Med. Ass. **120**, 686 (1942).
21. TESCHENDORF, W.: Lehrbuch der Röntgendifferentialdiagnostik. Thieme, Stuttgart, 1950.
22. UDVARDY, L.: Röntgenpraxis, **6**, 785 (1934); Belgyógyászati röntgendiagnosztika (ungar.) Debrecen, Városi nyomda, 1942.
23. SHDANOW, D. A.: zit. nach RUSZNYÁK—FÖLDI—SZABÓ.
24. WESTERMARK, N.: Acta Rad., **22**, 331 (1941).

# BEHANDLUNG DES BENEWOLENSKAJASCHEN RATTENSARKOMS MIT MILZZELLSUSPENSION UND METHYLZELLULOSE

Von

S. BENKŐ und T. TIBOLDI

I. MEDIZINISCHE UNIVERSITÄTSKLINIK, SZEGED

(Eingegangen am 15. Juni 1958)

In der Literatur finden sich über die tumorhemmende Wirkung der Milz stark abweichende Meinungen. Die Ergebnisse, die mit frischem Milzgewebe [1, 18, 19, 34, 41, 43, 61, 66, 69, 90], mit Milzpulpa [70], Milzgewebeamplantaten [32] und mit dem Extrakt der Milz von mit kanzerogenen Substanzen vorbehandelten Tieren [31, 40, 68], ferner mit Milzhomogenat [49] und -autolysat [44] erzielt wurden, sowie die Literaturangaben, welche die tumorhemmende Wirkung des aktiven Mesenchyms bestätigen [29, 36, 80], haben uns veranlaßt, den tumorhemmenden therapeutischen Effekt der Milz nachzuprüfen. Hierzu bewogen uns auch die mit BENCZE durchgeführten eigenen Versuche [12], welche ergaben, daß die tumorhemmende Resistenz durch wiederholte Streßwirkung herabgesetzt werden kann. Wir gingen von der Arbeitshypothese aus, daß wenn in den Organismus der tumorbeimpften Ratten eine entsprechende Menge lebender, über intaktes Enzymsystem verfügender und den vorausgesetzten mesenchymalen Schutzfaktor enthaltender Milzzellsuspension eingeführt wird, deren tumorhemmende Wirkung zur Geltung kommen muß.

## Methode

Bei dem zum Beweise unserer Überlegungen durchgeführten Versuch Nr. 1 benutzten wir 20 Rattenmännchen, denen jeweils je 50 mg makroskopisch intakt erscheinendes, unter sterilen Kautelen entnommenes, in steriler physiologischer Kochsalzlösung suspendiertes Benewolenskajasches Tumorgewebe subkutan injiziert wurden. Sodann wurden die Ratten in zwei gleiche Gruppen geteilt, wobei wir sorgfältig darauf achteten, daß das durchschnittliche Körpergewicht der Tiere beider Gruppen ungefähr übereinstimme. 10 Ratten injizierten wir unmittelbar nach der Impfung des Krebsgewebes intraperitoneal eine aus der unter sterilen Bedingungen entfernten Milz anderer, gesunder Ratten mit steriler Kochsalzlösung zubereitete Suspension. Die einzelnen Tiere erhielten je 270 mg des suspendierten Milzgewebes. Die 10 Kontrollratten wurden nach der Impfung des Milzgewebes keiner anderen Behandlung unterworfen.

Die Behandlung mit der Milzsuspension wiederholten wir zweitägig. Jedem Tier gaben wir 7mal je 200—270 mg und vom 14. Tage der Behandlung an 6mal je 520—675 mg Milzgewebe. Insgesamt erhielt jedes Tier 5,13 g.

Am 13. Versuchstage war ein Teil der Geschwülste bereits tastbar. Am 28. Tage wurden sowohl die behandelten wie die Kontrolltiere durch Nackenschlag getötet und damit der Versuch abgeschlossen. Das Gewicht der verendeten oder getöteten Ratten wurde festgestellt, das unter ihrer Rückenhaut anwesende, gut begrenzte Geschwulstgewebe sorgfältig

herauspräpariert und mit Zentigramm-Genauigkeit gewogen. Das Geschwulstgewebe sowie die Milz, die Nebennieren und einzelne Abschnitte des großen Omentums fixierten wir in 4%igem Formalin, betteten sie in Paraffin ein und untersuchten sie histologisch.

An Ratten mit höherem Körpergewicht wurden die Versuche auf gleiche Weise wiederholt.

Beide Versuche führten zu gleichen Ergebnissen. Bei den mit Milzszellsuspension behandelten Ratten war das Gewicht der wachsenden Tumoren in der gleichen Zeitspanne um die Hälfte geringer als bei den unbehandelten Kontrolltieren. Histologisch zeigten die Geschwülste der behandelten und Kontrolltiere keine bewertbaren Abweichungen.

In beiden Versuchen hatte das durchschnittliche Körpergewicht sowohl der behandelten wie der Kontrolltiere abgenommen, und zwar bei den behandelten stärker als bei den Kontrollen.

In der Bauchhöhle mehrerer behandelter Ratten waren auffallende Veränderungen anzutreffen. Das große Omentum war stark, in einigen Fällen auf Bohnengröße verdickt, mit dem Magen, häufig auch mit der Leber und Milz verwachsen und hatte sich zu einem bräunlich-rötlichen kompakten Gewebe umgestaltet. In einigen Fällen war Abszeßbildung am großen Omentum zu beobachten. Die Milz mehrerer behandelter Tiere war auffallend vergrößert, bei der Betastung massiv und von livider Färbung. Diese Veränderung läßt sich mit der nach Abschnürung der Vena lienalis entstandenen Stauung erklären. Die bei mehreren behandelten Tieren gefundene Stauungsleber hat das Milzdurchschnittsgewicht der behandelten Tiere gegenüber dem der Kontrollgruppe bewertbar erhöht.

Histologisch waren im großen Omentum chronische Entzündung, Entwicklung unspezifischen Granulationsgewebes und stellenweise Abszeßbildung zu beobachten. Die Milz der behandelten Tiere war induriert. An den Nebennieren sahen wir keine bewertbaren Unterschiede zwischen den beiden Gruppen.

Die Ergebnisse der beiden Versuche sind in den Tabellen I und II zusammengefaßt.

Aus diesen Resultaten ergaben sich zwei Probleme:

1. Handelt es sich um eine spezifische, lediglich von gewissen lebenden Milzzellen vorausgesetzte tumorwachstumshemmende Wirkung oder um ihre unspezifische, auch nach Verabreichung lebender Zellen anderer Organe eintretende Erscheinung?

2. Verfügt die eine beträchtliche Proliferation der Retikuloendothelzellen der Milz verursachende Methylzellulose ebenfalls über tumorwachstumshemmenden Effekt?

Zwecks Klarstellung dieser Probleme nahmen wir neue Versuche vor. Die Niere enthält weniger zum RES gehörende Zellen als die Leber und ihre Zellen lassen sich leichter suspendieren als die der Lunge oder des Herzen, weshalb jenes Organ zur Untersuchung der Spezifitätsfrage geeignet schien.



Nach der Tumorimpfung wurden die Tiere in 4 Gruppen eingeteilt. Der ersten Gruppe verabreichten wir Milzzellsuspension, der zweiten die gleiche Menge (täglich 500 mg) Nierensuspension. Die dritte Gruppe erhielt nach dem in vorangegangenen Mitteilungen [11, 38, 51, 58, 77] beschriebenen Verfahren vor der Tumorimpfung drei Wochen hindurch und nach der Tumorimpfung bis zum Abschluß des Versuches wöchentlich zweimal Methylzellulose, die vierte Gruppe diente als Kontrolle. Die Angaben einiger inzwischen an inter-

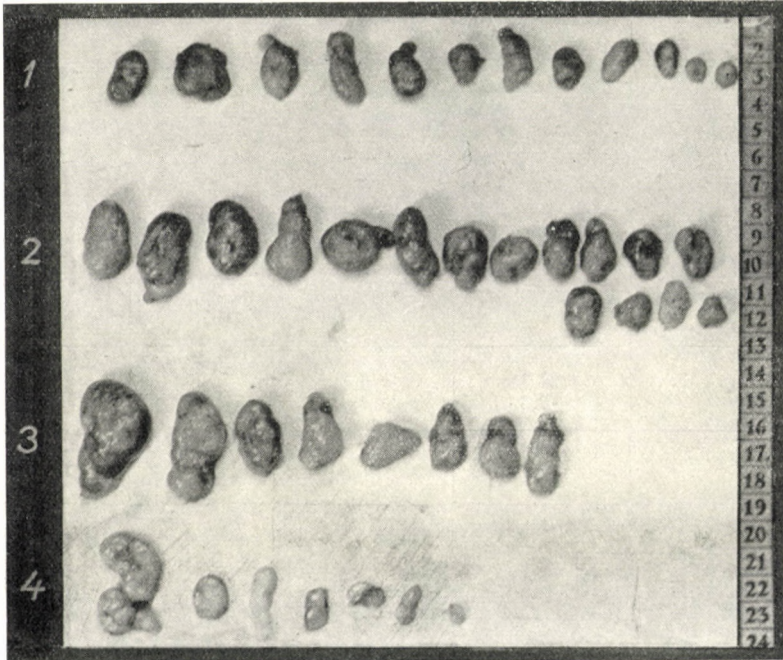


Abb. 1. Aufnahme von den Geschwülsten der im 3. Versuch behandelten Tiere  
 1. Mit Milzzellsuspension behandelte Ratten. 2. Mit Nierensuspension behandelte Ratten.  
 3. Unbehandelte Tiere. 4. Mit Methylzellulose behandelte Ratten

kurrenten Krankheiten zugrunde gegangener Tiere wurden nicht berücksichtigt.

Die Ergebnisse zeigt Tabelle III und Abb. 1. Das Durchschnittsgewicht der Geschwülste der mit Milzzellen und Methylzellulose behandelten Gruppen ist erheblich niedriger als das der Tumoren jener Ratten, die mit Nierengewebe oder gar nicht behandelt worden waren. Dieser Versuch zeugt für die Möglichkeit des Vorhandenseins einer spezifischen Milz- bzw. RES-Wirkung.

Im 4. Versuch wiederholten wir die Untersuchung des Methylzelluloseeffektes auf das Tumorwachstum an 40 Tieren. Die Tiere erhielten diesmal je 100 mg Tumorgewebe (d. h. doppelt so viel wie bei den früheren Ver-

**Tabelle I***1. Versuch: Intraperitoneale Verabreichung von Milzzellsuspension*

Anzahl der Tiere	Durchschn. Körpergewicht		Angehen des Tumors	Durchschnittsgewicht des Tumors
	vor dem Versuch	nach dem Versuch		
10 behandelte .....	177,5 g ± 7,09	128 g ± 11,5	9	2,49 g ± 0,74
10 Kontrollen .....	176,5 g ± 8,64	163 g ± 9,0	10	4,99 g ± 1,48
Signifikanz .....				0,05 > p > 0,01

**Tabelle II***2. Versuch: Intraperitoneale Verabreichung von Milzzellsuspension*

Anzahl der Tiere	Durchschn. Körpergewicht		Angehen des Tumors	Durchschnittsgewicht des Tumors
	vor dem Versuch	nach dem Versuch		
10 behandelte .....	224 g ± 8,3	178 g ± 14,26	6	1,23 g ± 0,53
10 Kontrollen .....	221,5 g ± 6,0	201,5 g ± 8,94	10	2,88 g ± 0,55
Signifikanz .....				0,05 > P > 0,02

**Tabelle III***3. Versuch: Verabreichung von Milzsuspension, Nierensuspension und Methylzellulose*

Art der Behandlung	Anzahl der Tiere	Durchschn. Körpergew.		Angehen des Tumors	Durchschnittsgewicht des Tumors	Signifikanz	
		vor dem Versuch	nach dem Versuch			zwischen Kontrollen und behand. Gruppen	zwischen milz- und nieren-behandelten Gruppen
Milz .....	13	196 g ± 5,0	158 g ± 4,64	11	1,16 g ± 0,055	0,05 < P < 0,1	p < 0,01
Niere .....	13	197 g ± 4,90	168 g ± 7,04	11	2,73 g ± 0,13	P > 0,5	
Methylzellulose ....	8	193,5 g ± 3,08	148 g ± 3,87	7	0,93 g ± 0,508	0,2 > P > 0,1	
Unbehandelte Kontrollen .....	10	201,5 g ± 6,01	230 g ± 5,15	8	2,84 g ± 0,96		

suchen) und wurden am 25. Tage nach der Tumorimpfung getötet. Wie aus Tabelle IV hervorgeht, war auch hier ein wesentlicher Unterschied zwischen den Kontrollen und behandelten Tieren festzustellen. Das Durchschnittsgewicht der Geschwulst der 24 Kontrolltiere betrug 9,8 g, das der behandelten Tiere 4,17 g.

Tabelle IV

## 4. Versuch: Verabreichung von Methylzellulose

Anzahl der Tiere	Durchschn. Körpergewicht		Angehen des Tumors	Durchschnittsgewicht des Tumors
	vor dem Versuch	nach dem Versuch		
14 behandelte . . . . .	135 g ±4,57	114 g ±8,11	14	4,17 g ± 1,20
24 Kontrollen . . . . .	140 g ±4,54	159 g ±3,94	17	9,8 g ± 1,87
Signifikanz . . . . .				0,1 > P > 0,05

In beiden Versuchen hatte also das Durchschnittsgewicht der behandelten Tiere ab-, das der unbehandelten Kontrolltiere zugenommen.

Obgleich die Versuche an verhältnismäßig wenigen Tieren durchgeführt worden sind, glauben wir doch, daß die Ergebnisse akzeptiert werden können, da bei der Wiederholung der Versuche stets dieselbe Wirkung in Erscheinung trat und auch mathematische Signifikanz nachgewiesen werden konnte.

## Besprechung

Bei der Bewertung unserer Resultate berücksichtigten wir nicht die Überlebensdauer der Tiere, sondern das Wachstum bzw. das während der Beobachtungszeit erreichte Gewicht der entstandenen Geschwülste. Bekanntlich wird das Tumorwachstum durch die Körpergewichtsabnahme an sich gehemmt. Wie schon erwähnt, hatte im ersten und zweiten Versuch das Gewicht der milzbehandelten Tiere in höherem Maße abgenommen als das der Kontrollen; aber auch die Methylzellulosebehandlung verursachte erhebliche Körpergewichtssenkung. Dennoch sind wir der Meinung, daß die in den Versuchen beobachtete, durch Milz- und Methylzelluloseverabreichung hervorgerufene Tumorwachstumshemmung nicht mit der Körpergewichtsabnahme in Zusammenhang gebracht werden kann, sondern auf andere Weise erklärt werden muß, da die Nierensuspension eine ähnliche Gewichtsabnahme herbeiführte wie die Milzzellenbehandlung, und bei den Tumoren der mit Niere behandelten Tiere dennoch keine Wachstumshemmung nachweisbar war.

Wie lassen sich nun unsere Ergebnisse mit den bisherigen Literaturangaben in Einklang bringen? Nach der Bodentheorie bedarf es zur Entstehung der Krebskrankheit außer krebsig degenerierten Zellen auch eines empfänglichen Organismus (PAGET). Das auch den Krebszellen gegenüber aktive Mesenchym, das retikuloendotheliale System (RES), sichert den Schutz. Wenn das Abwehrsystem versagt, beginnen die der krebsigen Mutation unterworfenen Epithelzellen zu wuchern, dringen in die Gewebe ein, und auch die Metastasenbildung kommt in Gang [29, 36]. Ebenso wie bei Infektionen dürften die zellulären und humoralen Faktoren auch in der Krebsabwehr eine Rolle spielen [76], wenn auch die Einzelheiten dieses Mechanismus noch nicht so klargestellt sind wie in bezug auf die infektiösen Agenzien. Über die Fragen der Tumorresistenz und Immunität liegt eine sehr umfangreiche Literatur vor, die wir hier nicht besprechen wollen. Nach eigenen Beobachtungen kommt auf wiederholte Streßwirkung das vermehrte Wachstum des Guérin- und Ehrlichschen Tumors zustande, was wir darauf zurückführten, daß der Widerstand des aktiven Mesenchyms dem Tumor gegenüber durch den häufigen Streß herabgesetzt wird [12].

Die tumorhemmende Funktion des RES suchte man indirekt durch Versuche nachzuweisen, in denen seine Lähmung oder Ausschaltung zum vermehrten Wachstum des Karzinoms und zur Metastasenbildung führte. Nach den Ergebnissen dieser Versuche begünstigt die Splenektomie das Angehen des Tumors [1, 18, 19, 24, 54, 60, 78], ja selbst die Heterotransplantation führt zu demselben Resultat [21]. Die Blockierung des RES wirkt auf ähnliche Weise (6, 35, 85). Zahlreiche Literaturangaben bestätigen den das aktive Mesenchym zurückdrängenden Effekt der ACTH- und Cortisonbehandlung und das damit zusammenhängende beschleunigte Wachstum des Karzinoms und die Förderung der Metastasenbildung [42, 75]. Mit Cortisonbehandlung vermag man sogar Heterotransplantation zu erreichen [25, 42, 48, 83, 84]. Der sowjetische Forscher BOGOMOLETZ und seine Schule beobachteten nach Verabreichung großer Gaben ihres antiretikulären zytotoxischen Serums RES-Lähmung und verstärktes Tumorwachstum bei den damit behandelten Tieren [17]. Mit kleinen Mengen vermochten sie das RES zu stimulieren, die Abwehr zu steigern und dadurch die Tumorübertragung zu hemmen.

Die antiblastomatöse Schutzwirkung des RES ließ sich in jenen Versuchen am entschiedensten nachweisen, in denen der therapeutische Effekt durch Verabreichung des prägnantesten Vertreters der RES-Organe, des Milzgewebes, erzielt wurde. Diese Versuche gingen von der pathologischen Erfahrung aus, daß Karzinommetastasen in der Milz sehr selten vorkommen [14, 26, 33, 46, 81, 89].

Die mit frischem Milzgewebe, Milzpulpa, Milzgewebeimplantation, Milzhomogenaten und Milzautolysaten durchgeführten erfolgreichen Versuche wurden bereits einleitend erwähnt. Nach CHAMBERS und Mitarbeitern [23]

handelt es sich bei der Substanz, die dem Tumor gegenüber Immunität gewährt, wahrscheinlich um ein Enzym, das auch im Extrakt der abgetöteten Zellen enthalten ist. Nach Behandlung mit einem in physiologischer Kochsalzlösung suspendierten Milzextrakt haben mehrere Autoren nicht nur in Fällen tierischer [16, 30, 62], sondern auch menschlicher Geschwülste [59, 87, 88] günstige Wirkungen beobachtet. Nach BÜNGELER sei der wirksame Milzfaktor eine wasserlösliche, nicht eiweiß- und nicht lipoidartige Substanz [22]. MCFARLANE und Mitarbeiter [65] stellten fest, daß die Teilungs- und nach Inokulation die Konzeptionsfähigkeit der Mäusekarzinomzellen bedeutend verringert war, wenn sie in Ochsenmilzextrakt inkubiert wurden.

Andere Autoren berichteten über die günstige Wirkung gerade des alkoholischen Milzextraktes [2, 9, 63].

Zahlreiche Forscher der italienischen onkologischen Schule gründeten ihre therapeutischen Erwägungen auf die tumorhemmende Funktion des aktiven Mesenchyms. Einige suchten die vorausgesetzte antineoplastische Wirkung der Milz durch Kurzwellenbestrahlung [5, 8], andere durch Vorbehandlung mit kanzerogenen Substanzen zu steigern [31, 40, 68, 74]. HOLEČKOVA und SEKLA [50] züchteten die Milzzellen mit Walkerschem Tumor immunisierter Ratten, und in der Gewebeskultur entstanden tumorhemmende Antikörper, da sie bei den mit der Gewebeskultur behandelten tumorbehafteten Tieren eine beträchtliche Verlängerung der Lebensdauer und in einzelnen Fällen Regression der Tumoren beobachten konnten.

Nach WARBURGS Theorie dominiert in den Karzinomzellen die anaerobe Glykolyse gegenüber der Oxydation. Laut BÜNGELER [22] wird die Respiration der Zellen von rohem Milzextrakt gesteigert, die Glykolyse der Tumoren herabgesetzt. Ähnliche Beobachtungen teilte auch SPERTI mit [82]. Von den die Antitumorresistenz steigernden Agenzien wird der Stoffwechsel des Geschwulstgewebes geschädigt; daß aber jedes oxydationsfördernde Agens gleichzeitig die dem Tumor gegenüber entwickelte Resistenz erhöhe, hat sich nicht bestätigt [2].

Alle diese Angaben zeugen für die antineoplastische Wirkung der Milz. Naturgemäß gibt es auch zahlreiche gegenteilige Meinungen. Wenn auch sehr selten, so kommen Karzinometastasen doch auch in der Milz vor [10, 20, 28, 39, 45, 47, 64, 67, 69, 72, 73, 79], ja auch in die Milz implantierte Tumoren gehen an. Nach den Untersuchungen von KOVÁCS und TIBOLDI geht das direkt in die Milz implantierte Krebsgewebe an und beginnt zu wachsen, ist aber hier von einer ungewöhnlich starken Bindegewebskapsel umgeben, was als Beweis für die sehr kräftige Mesenchymabwehr betrachtet werden muß. BISKIND [15] beobachtete an Ratten die blastomatöse Veränderung des in die Milz implantierten Ovariums, da die ovarialen Östrogene von der Leber abgebaut wurden und infolgedessen gonadotrophe Überproduktion entstand. Durch die mit Tetrachlorkohlenstoff herbeigeführte Leberintoxikation wird dieser Effekt

verhindert [27]. WALTHER [86] führt die sehr geringe Anzahl (1,95%) der Milzmetastasen auf die Filterfunktion der in Richtung der Blutströmung gelegenen Organe (Leber, Lunge, Gehirn, Knochenmark usw.) zurück und denkt auch an die Möglichkeit, daß die Milz den Filterorganen gegenüber ein sehr geringes Volumen repräsentiere und die Wahrscheinlichkeit der Invasion in die Milz auch deshalb kleiner sei. Nach WALTHER besitzt die Milz keine antineoplastische Wirkung. Laut KÖRPÁSSY, KOVÁCS und TIBOLDI (56) passiert die Krebszellsuspension das Kapillarsystem der Milz, ohne aufgehalten zu werden. KÖRPÁSSY, SZÓNYI und BARADNAY [57] vermochten die transmurale Passage der Krebszellen nachzuweisen. ZEIDMAN und BUSS [91] stellten fest, daß die Tumorzellen auch durch die Lungenkapillaren treten können, ja nach neueren Untersuchungen [92] besteht auch die Möglichkeit der transhepatischen und transrenalen Passage. Auf dieser Grundlage kann man von der Konzeption der transorganischen Passage der Geschwulstzellen sprechen [55].

Unserer Ansicht nach sollten auf Grund der neueren Forschungsergebnisse die Anhänger der hämodynamischen Theorie der Metastasenbildung und die der Bodentheorie einander nicht mehr gegenüberstehen. Das Haftbleiben oder Weiterdringen der Tumorzellen in den Kapillaren der einzelnen Organe kann von der gemeinsamen, aktuellen Wirkung hämodynamischer, Permeabilitäts-, Innervations-, Koagulations- und anderer, noch unbekannter Faktoren abhängen. Das weitere Schicksal der haftengebliebenen Krebszelle beruht sodann vielleicht gerade auf der mesenchymalen Reaktion des betreffenden Organs bzw. auf dem Ausmaß seiner Reaktion.

Auch über den krebsheilenden Effekt der Milz sind sich nicht alle Autoren einig. Die tumorhemmende Wirkung des von BRAUNSTEIN hergestellten Splendotherans vermochten BESSEMANS und VAN THIELEN [13] nicht zu bestätigen. Hier sei bemerkt, daß es sich um ein per os verabreichbares Präparat handelt.

Über den antikarzinomatösen Effekt der Milz berichten auffallend viele und über negative Beobachtungen verhältnismäßig wenige Literaturangaben. Dennoch hat die Milztherapie für die Praxis bisher keinerlei wesentliche Resultate erzielt. Hauptsächlich diese Tatsache und die abweichenden Meinungen hatten uns veranlaßt, die Milztherapie des Krebses einer neuen Prüfung zu unterziehen.

Einen Teil unserer Versuchstiere hatten wir Methylzellulose verabreicht. Methylzellulose stellt ein Kohlenhydratpolymer dar, das im RES sehr intensiv gespeichert wird [51, 52, 53, 58, 71] und dessen Hyperplasie herbeiführt. Nach permanenter Verabfolgung kommen konsekutive Hypersplenie, Anämie und Leukozytose [3, 71], Dysproteinämie [37, 38], Senkung der Immunhämolyseproduktion [7] und mäßige Gerinnungsstörungen [77] zustande. Diese bedeuten eine sehr erhebliche Veränderung der RES-Funktion. Wir hatten von

2,5%iger Methylzellulose in physiologischer Kochsalzlösung intraperitoneal zweitäglich 1 ml verabfolgt; diese Behandlung ergab eine sehr bedeutende tumorhemmende Wirkung, die noch größer war als der Effekt der Milzzellsuspension. Vielleicht waren daran die RES-Hyperplasie und Milzvergrößerung beteiligt, doch besteht auch die Möglichkeit anderer Mechanismen, vielleicht in Form der Einwirkung auf irgendein Enzymsystem.

Unsere Versuche bedeuten keine ganz neue Richtung in der Tumorthherapie, doch bieten die mit lebender Milzzellsuspension und Methylzellulose-Dosierung erzielten Resultate unter Berücksichtigung der einschlägigen Literaturangaben eine Stütze für die Forschungsrichtung, welche die praktische Lösung der Krebsheilung in den biologischen Kräften des aktiven Mesenchyms sucht. Wir setzen unsere Versuche in dieser Richtung fort.

Für seine Hilfe bei den Bestimmungen sei Dr. J. KOVÁTS, für ihre Unterstützung bei der mathematischen Auswertung der Chemikerin M. FRÖHLICH, für die gewissenhafte Durchführung der technischen Arbeiten dem wissenschaftlichen Mitarbeiter K. SZEITZ auch an dieser Stelle gedankt.

#### ZUSAMMENFASSUNG

Von lebender Milzzellsuspension und Methylzellulose, intraperitoneal verabreicht, wird das Wachstum des Benewolenskajaschen Rattentumors signifikant gehemmt. Es wird angenommen, daß der beobachtete Effekt durch Mobilisierung der biologischen Abwehrkräfte des aktiven Mesenchyms zustande kommt.

#### LITERATUR

1. D'AGATA, F.: Tumori, **5**, 2 (1911).
2. AMERSBACH, J. C., WALTER, E. M., SPERISPERTI, G.: Arch. Dermat. Syphil. **54**, 119 (1946).
3. ANDRÁSY, L., CSAPÓ, G., KECSE-NAGY, J., BENKŐ, S.: Kisérl. Orvostud. (erscheint demnächst).
4. APOLANT, H.: Ztschr. Immunitätsforsch. **17**, 219 (1913); **18**, 337 (1913).
5. ASTONI, P.: Neoplasie **3**, 36 (1954).
6. BAILLIT, B. F.: Cancer Res. **16**, 497 (1956).
7. BALÁZS, V., TISZAI, A., KOVÁCS, K., BENKŐ, S.: Kisérl. Orvostud. (erscheint demnächst).
8. BARBAZZA, M.: Neoplasie **9**, 67 (1956).
9. BAUER, E., KHALETZKAYA, F., LEWISOHN, H., SHABAD, L. M.: Acta Cancr. **2**, 17 (1936).
10. BEHRENS, H.: Zbl. allg. Pathol. **37**, 18 (1951).
11. BENKŐ, A.: Z. ges. inn. Med. (erscheint demnächst).
12. BENKŐ, A., BENCZE, G.: Arch. f. Geschwulstforsch. **11**, 277 (1957).
13. BESSEMANS, A., VAN THIELEN, E.: Ztschr. Krebsforsch. **51**, 244 (1941).
14. DI BIASI, W.: Virch. Arch. path. Anath. **261**, 885 (1926).
15. BISKIND, M. S.: Proc. Soc. exp. Biol. **55**, 176 (1944).
16. BISOTTI, T.: Neoplasie **1**, 49 (1945).
17. BOGOMOLETZ, A.: Acta Med. (USSR) **26**, 65 (1939).
18. BRANCATI, R.: Tumori **2**, 74 (1912).
19. BRAUNSTEIN, A.: Berl. klin. Wschr. **45** (1911). zit. Miseli [68]
20. BRAUNSTEIN, A.: Ztschr. Krebsforsch. **32**, 119 (1930).
21. BRÜDA, B. E.: Münch. Med. Wschr. **76**, 1671 (1929); Ztschr. Krebsforsch. **34**, 105 (1934).
22. BÜNGELER, W.: Z. allg. Path. **39**, 314 (1930); **39**, 426, (1930); **43**, 409 (1932).
23. CHAMBERS, H., SCOTT, G. N.: Brit. J. exper. Path. **5**, 1 (1924).
24. CONTI, T., SABAINO, D.: Neoplasie **2**, 15 (1947).

25. CRABB, D. E., KELSALL, M. A.: *Cancer Res.* **11**, 243 (1951).
26. CZIGLER, P.: *Magyar Biológiai Kutató Intézet Munkái* **8**, 301 (1935—36).
27. DÁVID, M., JAKABOVITS, A., KOVÁCS, K., KORPÁSSY, B.: *Ztschr. Krebsforsch.* **62**, 197 (1957).
28. DIAL, D. E.: *Amer. J. Path.* **6**, 79 (1939).
29. DOMAGK, G. Z.: *Ztschr. Krebsforsch.* **56**, 1 (1949).
30. DONATI, G.: *Pathologica* **31**, 249 (1939).
31. FERRARI, S.: *Neoplasie* **4**, 3 (1948).
32. FICHERA, G.: *Ztschr. Krebsforsch.* **41**, 151 (1934); *Strahlenther.* **50**, 302 (1934).
33. FISCHER-WASELS, B.: *Allgemeine Geschwulstlehre. Die Metastase.* In Bethe und Bergmann. *Handbuch der normalen und pathologischen Physiologie.* Berlin, Springer, 1927. Bd. XIV/2.
34. FLEXNER, S., ZOBLINGER, J. W.: *Proc. Soc. exp. Biol.* **5**, 16 (1907).
35. FOULDS: *Sci. Rep. Invest. Canc. Res. Fund.* 10, 21, 1932. zit. WALTER, F. E.: *Schweiz. Med. Wschr.* **73**, 907 (1943).
36. FROMME, A.: *Das Mesenchym und die Mesenchymtheorie des Karzinoms.* Steinkopf, Leipzig, 1953.
37. FRÖHLICH, M., BALÁZS, V., BENKŐ, A.: *Nature* **180**, 1474 (1957).
38. FRÖHLICH, M., BALÁZS, V., KOVÁCS, K., TISZAI, A., BENKŐ, A.: *Wirkung der Methylzellulosespeicherung auf die Plasmaeiweiße.* Internat. Hämatologenkongreß, Kopenhagen, 1957.
39. FUJIKI, J., HAMAGUCHI, S., MIMURA, F.: *Gann, Japan. J. Cancer Res.* **45**, 254 (1954).
40. DE GAETANI, G.: *Tumori* **17**, 477 (1931).
41. VAN GRAFF, E., RANZI, E.: *Mitt. Grenzgeb. Med. Chir.* **25**, 278 (1912).
42. GREEN, H. N., WHITELEY, H. J.: *Brit. Med. J.* **47**, 538 (1952).
43. HAALAND, M.: *Proc. Roy. Soc. B.* **82**, 293, (1909); *Lancet* **1**, 787 (1910).
44. HENSCHEN, C.: *Arch. Klin. Chir.* **173**, 488 (1932), zit. FROMME [36].
45. HERBUT, P. A., GABRIEL, F. R.: *Arch. Path.* **33**, 914 (1942).
46. HIRST, A. E. JR., BULLOCK, W. K.: *Amer. J. Med. Sci.* **223**, 414 (1952).
47. HIRTZLER, R.: *Ztschr. Krebsforsch.* **59**, 557 (1953).
48. HOCH-LIGETI, C., HSÜ, T.: *Science* **117**, 360 (1953).
49. HOEPKE, H.: *Ztschr. Krebsforsch.* **58**, 378 (1952).
50. HOLEČKOVA, E., SEKLA, B.: *Neoplasma* **5**, 20 (1958).
51. HORVÁTH, É., KOVÁCS, K., BENKŐ, A.: *Acta Histochem.* **3**, 273 (1957).
52. HUEPER, W. C.: *Amer. J. Path.* **18**, 895 (1942).
53. JUNG, H. D., BRIZIARELLY, G.: *Virch. Arch. Path. Anat.* **326**, 1 (1954).
54. KALLÓS, P., KALLÓS-DEFFNER, L.: *Schweiz. Ztschr. allg. Path. Bact.* **3**, 149 (1940).
55. KORPÁSSY, B.: *Sperimentale* **106**, 344 (1946).
56. KORPÁSSY, B., KOVÁCS, K., TIBOLDI, T.: *Orv. Hetil.* **94**, 1434 (1953); *Acta Morph. Hung.* **4**, 271 (1954).
57. KORPÁSSY, B., SZÖNYI, F., BARADNAY, GY.: *Ztschr. Krebsforsch.* **62**, 370 (1958).
58. KOVÁCS, K., HORVÁTH, É., BENKŐ, A.: *Arch. exper. Path. Pharm.* **231**, 401 (1957).
59. LERICH-BONCOUR zit. HOEPKE, H.: *Ztschr. Krebsforsch.* **58**, 378 (1952).
60. KORENSTSCHEWSKY zit. H. EULER u. B. SKARZYNSKI: *Biochemie der Tumoren.* F. Enke, Stuttgart, 1942, S. 200.
61. LEWIN, J.: *Proc. Soc. exp. Biol.* **7**, 64 (1909).
62. LEWISOHN, R.: *Surg. Gynec. Obstet.* **66**, 563 (1938).
63. LEWISOHN, R., LEUCHTENBERGER, R., LÁSZLÓ, P.: *Surg. Gynec. Obstet.* **71**, 274 (1940).
64. LOEPER, M., MALLARMÉ, J., CHASSAGUE, P.: *Progrès Méd.* **70**, 409 (1942).
65. MACFARLANE, E. W. E., SCHMOCK, N. G.: *Cancer Res.* **3**, 438 (1949).
66. MICHAELIS, L.: *Ztschr. Krebsforsch.* **5**, 191 (1907).
67. MILTON, G. W.: *M. J. Austral.* **2**, 736 (1952); *Canad. Med. Ass. J.* **69**, 65 (1953).
68. MISELI, L.: *Arch. Ital. Path.* **1**, 49 (1957).
69. MURPHY, J. B.: *Some fundamental aspects of the cancer problem.* Science Press, New York, 1934, 104.
70. OSER, E. G., PRIBRAM, E. E.: *Ztschr. exper. Path. Pharm.* **12**, 295 (1913).
71. PALMER, J. G., EICHWALD, G. L., CARTWRIGHT, G. E., WINTROBE, M. M.: *Blood* **3**, 72 (1953).
72. PENNA DE AVEDO, A., DE SALLES, I. F.: *Mem. Inst. Oswaldo Cruz* **39**, 389 (1944).
73. POCHÉ, R.: *Ztschr. Krebsforsch.* **57**, 95 (1950).
74. POLLARD, M., BUSSEL, R. H.: *Proc. Soc. exp. Biol.* **83**, 671 (1953).
75. POSTLETHWAIT, R. W., MOSELEY, V., MCKEE, K. T., MURDOCH, J. H., MCCORD, W. H.: *Cancer* **4**, 984 (1951).



76. PUTNOKY, GY., KERESTÉLY, I., HOFFMANN, E.: *Magy. Onkológia* **1**, 17 (1958).
77. RÁK, K., KOVÁCS, K., BENKŐ, A.: *Fol. Haematol.* (erscheint demnächst).
78. REEKE, TH.: *Münch. Med. Wschr.* 1706, II (1930).
79. ROUSSELOT, L. M., STEIN, C.: *Surg. Clin. North Amer.* **33**, 493 (1953).
80. SALAMON, M.: *Magyar Orv. Arch.* **31**, 398 (1930).
81. SKARUPINSZKY, N.: *Magyar Pathologus Társaság Nagygyűléseinek Munkálatai* **3**, 86 (1934).
82. SPERI-SPERTI, G.: *Stud. Inst. Divi Thomae* **3**, 17 (1941), zit. AMERSBACH, I. C., WALTER, E. M., SPERI-SPERTI, G., *Arch. Dermat. Syphil.* **54**, 119 (1946).
83. SZEGVÁRI, M., TIBOLDI, T., MOLNÁR, P., KOVÁCS, K., KORPÁSSY, B.: *Kísérl. Orvostud.* **5**, 464 (1954).
84. TOOLAN, H. W.: *Cancer Res.* **13**, 389 (1953).
85. URBACH, E., SCHNITZLER, H.: *Wiener. klin. Wschr.* **41**, 941 (1928).
86. WALTHER, H. E.: *Schweiz. Med. Wschr.* **24**, 907 (1943).
87. WATSON, G. F.: *Cancer Res.* **11**, 288 (1951).
88. WATSON, G. F., DILLER, J. C., LUDWICK, N. Y.: *Science* **106**, 348 (1947).
89. WILLIS, R. A.: *Pathology of Tumours.* Butterworth, London, 1948.
90. WOGLOM, W. H.: *J. exper. Med.* **12**, 29 (1910).
91. ZEIDMAN, I., BUSS, J. M.: *Cancer Res.* **12**, 731 (1952).
92. ZEIDMAN, I., GAMBLE, W. J., CLOVIS, W. L.: *Cancer Res.* **16**, 814 (1956).



# DIE BEHANDLUNG DER CHRONISCHEN POLYARTHRITIS MIT CHLOROQUIN\*

Von

A. DE CHATEL

HAUPTSTÄDTISCHE HEILBÄDER UND HEILQUELLEN IN BUDAPEST

(Eingegangen am 15. Juni 1958)

Unsere klinischen und pathologischen Kenntnisse über die Polyarthritis chronica mehren sich von Jahr zu Jahr, nur wissen wir leider nichts über ihre Ätiologie, und zu heilen vermögen wir sie auch nicht. Die Behandlungsergebnisse lassen sich schwer beurteilen, weil die Erkrankung zu spontanen Remissionen neigt, so daß man sich über die Wirkung eines neuen Mittels endgültig nur nach mehrjähriger Beobachtung äußern kann. So hat man den Wert der Goldtherapie in den Vereinigten Staaten erst nach 10jähriger Erfahrung anerkannt, nachdem europäische Autoren bereits mehr als 20 Jahre vorher über gute Resultate berichtet hatten. Lediglich über den Erfolg der Hormontherapie wagten angesehenen Autoren bald nach ihrer Einführung ein Urteil zu fällen, da man infolge Rückentwicklung der entzündlichen Symptome einen bisher noch niemals wahrgenommenen raschen Effekt auf die Bewegungsfähigkeit der Kranken beobachtet hatte. Erst später stellte sich heraus, daß auch die Hormontherapie — aus mehrjähriger Perspektive gesehen — die Progression der chronischen Polyarthritis nicht aufzuhalten vermochte. Wir müssen daher weiter experimentieren und Mittel suchen, die nicht toxisch sind, wie das Gold, und bei höherer Dosierung keine Nebenwirkungen hervorrufen, wie die Kortikoide.

Über die bei der Therapie des als Kollagenkrankheit mit der chronischen Polyarthritis verwandten Lupus erythematodes mit Atebrin erzielten Ergebnisse hat in Ungarn PETRÁNYI berichtet. Nachdem PAGE 1951 mitgeteilt hat, daß sich die rheumatoid-arthritischen Symptome von zwei seiner mit Mepacrine (Atebrin) behandelten Lupus erythematodes-Kranken zugleich mit den Hautveränderungen gebessert hatten, erprobten mehrere ausländische Autoren in Fällen von Lupus erythematodes und chronischer Polyarthritis verschiedene synthetische Malaria-mittel, vor allem das wenig toxische Chloroquin (7-Chloro-)4-diäthylamino-1-methylbutylamino(-chinolin) [3—17]. Die günstige Wirkung trat langsamer in Erscheinung wie bei Lupus erythematodes, und die Besserung der Bewegungsfähigkeit der Kranken war in den ersten Wochen weniger frappant wie nach Cortisonbehandlung. Nach 3—4-

\* Resochin, Bayer.

wöchiger Medikation war jedoch festzustellen, daß die Aktivität der Gelenkentzündungen, die Druck- und Bewegungsempfindlichkeit abnahm, ja letztere ganz verschwanden und sich Kräftezustand sowie Gehfähigkeit der Kranken besserten. Die Besserung ist jedoch nicht endgültig, kann sich aber — im Gegensatz zur rasch vorübergehenden Wirkung der Kortikoidtherapie — nach 5—8wöchiger Behandlung auf mehrere Wochen, ja selbst Monate erstrecken. Chloroquin muß daher von den Kranken wiederholt oder systematisch genommen werden, aber nach den Erfahrungen von FREEDMAN [8] treten ernsthaftere toxische Nebensymptome selbst dann nicht auf, wenn zwei Jahre hindurch täglich 200—300 mg Chloroquin verabreicht werden. Vereinzelt kommen Übelsein, Erbrechen, Akkomodationsstörungen und geringe Gewichtsabnahme vor, sehr selten auch vorübergehende leichte Hautausschläge. Nach Beobachtungen anderer Autoren werden die T-Wellen im Ekg in allen Ableitungen reversibel niedriger [1].

Auch nachdem angesehene Autoren, wie FORESTIER, über günstige Resultate berichtet hatten, war Chloroquin in verhältnismäßig wenigen Fällen erprobt worden, weshalb wir uns veranlaßt sahen, der zur Verfügung stehenden Arzneimenge entsprechend 10 Kranke mit chronischer Polyarthrit mit Chloroquin zu behandeln. Es handelte sich ausnahmslos um schwere Fälle, die seit 2—5 Jahren unter unserer Beobachtung standen und mit mehr oder minder Erfolg auch mit Gold behandelt worden waren. Hilfloze, ans Bett gebundene Kranken wurden in die Gruppe nicht aufgenommen, weil sich bei diesen eine objektive Besserung nur schwer feststellen läßt. Auch frische Fälle im Anfangsstadium wurden nicht eingestellt, obwohl bei diesen nach den bisherigen Erfahrungen mit Chloroquin die besten Ergebnisse erzielt werden können. Es schien uns wichtig, die Fälle gründlich zu kennen, d. h. mit annähernder Wahrscheinlichkeit zu wissen, wie weit sie zu spontanen Remissionen neigen. Unter den verschiedenen Typen der chronischen Gelenkentzündung wählten wir die besonders schmerzhaften »weichen«, zu exsudativer Entzündung und Kontrakturen weniger neigenden Fälle, und zwar Frauen im Alter von 32—46 Jahren. Der Heilungsgrad wurde zum Teil in Anlehnung an FREEDMAN nach der Druckkraft der Hände, der Bewegungsfähigkeit, Schwellung und Schmerzhaftigkeit der berührten Gelenke beurteilt. Von den Laboratoriumsuntersuchungen berücksichtigten wir lediglich die Blutsenkungsgeschwindigkeit und das Blutbild.

Während der Versuche mit Chloroquin nahmen die Kranken weiterhin ihre gewohnten Analgetika, Phenylbutazon und seine Derivate ausgenommen; physikalische Behandlung und Heilbäder gelangten jedoch nicht zur Anwendung. Wir gaben täglich 250 mg Chloroquin, das sämtliche Kranke 3 Monate hindurch kontinuierlich nahmen. Da eine Kontrollgruppe nicht eingestellt wurde, teilten wir den Kranken — um suggestive Wirkungen nach Möglichkeit zu vermeiden — nicht mit, daß es sich um die Erprobung eines neuen

Medikamentes handelt. Sie wurden auch nicht aufgefordert, ihren Zustand besonders zu beobachten, vielmehr beschränkten wir uns darauf, sie gründlicher auszufragen und anlässlich der seit Jahren üblichen 2—3wöchigen Konsultationen eingehend zu untersuchen.

Tabelle

Nr.	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Alter der Kranken . . . . .	44	38	46	36	45	46	39	40	41	32
Dauer der Krankheit (in Jahren) . . . . .	2	3	5	3	4	4	2	5	2	3
Ausmaß der objektiven Veränderungen* . . . . .	II	II	III	II	II	II	III	III	II	II
Grad der Funktionsfähigkeit*	III	III	III	III	III	III	III	III	III	III
Grad der Besserung* . . . . .	II	II	IV	I	III	II	II	II	III	II
SG vor d. Behandlung . . . . .	24	30	48	20	40	30	18	24	32	18
SG nach d. Behandlung ..	22	28	38	16	40	28	20	22	30	18

\* Nach STEINBROCKER, TRAEGER und BATTERMAN (J. Amer. Med. Ass. **140**, 659. 1949.).

Die Ergebnisse können wir dahingehend zusammenfassen, daß sich der Zustand von 7 der 10 Kranken bedeutend und der von 2 mäßig besserte, während bei 1 Kranken Verschlechterung eintrat. Die Senkungsgeschwindigkeit zeigte im Laufe der Kur keine bewertbaren Veränderungen, sondern lediglich die bei den Kranken seit Jahren beobachteten Schwankungen. In dieser Hinsicht stehen unsere Beobachtungen im Einklang mit denen von FREEDMAN und im Gegensatz zu den Feststellungen von FORESTIER (1954) und ENGESET (1958), die eine Abnahme der Blutsenkungsgeschwindigkeit wahrgenommen hatten. Zu Gewichtsverlust kam es in keinem Fall, ja 2 Kranke hatten 1,5 kg zugenommen, was offenbar darauf zurückzuführen war, daß wir den Kranken reichliche Ernährung angeraten hatten. Der Allgemeinzustand der Kranken war also im wesentlichen unverändert geblieben, und nach der Blutsenkungsgeschwindigkeit zu urteilen, hatte die Aktivität des Prozesses nicht abgenommen. Im Gegensatz dazu war die klinisch wahrnehmbare Aktivität, d. h. die Schwellung, Bewegungs- und Druckempfindlichkeit der Gelenke und daher auch ihre Funktionsfähigkeit, entschieden gebessert. Den besten Beweis dafür bildet vielleicht die Tatsache, daß die Kranken immer weniger Analgetika und einige nach 4 Wochen nur noch Chloroquin nahmen. Die Besserung trat auch in unseren Fällen erst nach 3—4wöchiger Therapie in Erscheinung, machte dann aber rasche Fortschritte. Mit Rücksicht auf die Kürze der seither verstrichenen Zeit läßt sich die Dauerhaftigkeit der Resultate des dreimonatigen Versuches noch nicht beurteilen. Wie schon erwähnt, hält die Wirkung von Chloroquin nach den bisherigen Mitteilungen einige Wochen,

in frischen Fällen auch länger an, und in diesen soll sich auch die Senkungsgeschwindigkeit normalisieren. Die Frage, ob es sich nicht um spontane Remissionen handelte, bleibt daher noch offen.

### Besprechung

Aus den Ergebnissen unserer sehr bescheidenen Versuchsreihe lassen sich keine weitgehenden Schlußfolgerungen ziehen. Die Zahl der Kranken war zu gering, so daß nicht alle der außerordentlich variablen Krankheitsformen der chronischen Polyarthritis berücksichtigt werden konnten. Wir hatten aber diese erste Gruppe des Krankenmaterials mit voller Absicht in dieser Weise zusammengestellt, weil wir vor allem feststellen wollten, wie Chloroquin die Aktivität der Gelenkentzündung beeinflußt. Mit Kortikoiden und ACTH läßt sich dies bei entsprechender Dosierung sehr rasch, binnen 12 Stunden erreichen, aber ohne anhaltende Wirkung. Bei Anwendung von Goldpräparaten währt es Wochen oder Monate, bis das Resultat in Erscheinung tritt, und nach unseren Beobachtungen dauert es auch bei der Chloroquinbehandlung mehrere Wochen, bis sich die entzündlichen Symptome zu lindern beginnen, was aber dennoch früher zu beobachten ist als nach Goldverabreichung. Eine Erklärung dafür bieten die Untersuchungen von ALVING und Mitarbeitern (1948), nach deren Feststellungen die Konzentration des Mittels im Plasma, wenn täglich 0,3 g Chloroquin verabfolgt werden, 4 Wochen hindurch ansteigt und einen Spiegel von 350  $\mu\text{g}/\text{Liter}$  erreicht. Nach Unterbrechung dieser 10 Wochen lang durchgeführten Dosierung nimmt es weitere 6—8 Wochen in Anspruch, bis die Plasmakonzentration allmählich auf 20  $\mu\text{g}/\text{Liter}$  sinkt. Bei dieser Dosierung besteht keine ernsthaftere Gefahr einer toxischen Reaktion. Bei Kranken, die auf Gold gut reagieren, läßt sich mitunter eine jahrelange Remission erzielen. Bei Anwendung von Chloroquin beschränkt sich die Wirkung nur auf einige Wochen oder gegebenenfalls Monate, doch läßt sie sich durch wiederholte oder chronische Dosierung ebenfalls stabilisieren. Wir verfügen noch nicht über diesbezügliche Erfahrungen, wenn es sich aber wirklich so verhält, so ist es für den Kranken günstiger, wenn er seinen Arzneibedarf mit täglich 1 Chloroquin-Tablette deckt. Andererseits wissen wir heute noch nicht, ob sich die Kranken nicht an das Mittel gewöhnen und ob eine längere Behandlung die Progression des polyarthritischen Prozesses aufzuhalten vermag. Die Erfahrungen von FREEDMAN (1956) und ERLIENSSON (1958) stimmen in dieser Hinsicht nicht überein. Zur Klärstellung dieser Frage bedarf es noch jahrelanger Beobachtungen mit wiederholten Röntgenaufnahmen, um die Knorpeldestruktion als die in vivo feststellbare pathologisch-anatomische Veränderung beurteilen zu können. Eine weitere Frage bleibt, ob sich die langsam, mit weniger Schmerzen entwickelnden

den, aber zu Kontrakturen und Subluxationen neigenden Polyarthritidfälle bzw. die zunehmenden Gelenkdeformitäten dieser Kranken mit Chloroquin aufhalten lassen werden. In dieser Beziehung stehen ebenfalls Literaturangaben noch nicht zur Verfügung, offenbar, weil auch andere Autoren der Meinung sind, daß sie sich zu dieser Frage erst nach mehreren Jahren äußern können. Da nur unbedeutende Nebenwirkungen vorkommen, liegt es im Interesse schnellerer Ergebnisse nahe, die Behandlung mit größeren Anfangsgaben einzuleiten. Um aber Komplikationen zu vermeiden, und da wir das Präparat in einer einheitlichen Versuchsreihe erproben wollten, haben wir diesmal von höheren Initialgaben abgesehen. FORESTIER hat Schwerkranken während kürzerer Zeit auch 300—400 mg täglich verabfolgt.

Den Wert unserer Ergebnisse beeinträchtigt neben der geringen Zahl der Fälle und der kurzen Beobachtungsdauer auch der Umstand, daß der therapeutische Versuch in den Frühjahrsmonaten durchgeführt wurde, wo die chronische Polyarthritid ohnehin zur Remission neigt. Künftige Erfahrungen werden zeigen, welche Resultate mit Chloroquin im Zeitpunkt der akuten Exazerbation zu erreichen sind. Noch wichtiger erscheint uns die Klärung der Frage, ob Chloroquin bei längerer Verabreichung neben den Gelenkveränderungen auch den Gesamtorganismus beeinflußt. Einigermaßen ermutigend ist die Beobachtung von ENGESET (1958), daß die ROSESche Reaktion und Agglutinationspositivität der Streptokokken bei einem Teil seiner Kranken abgenommen hat. Die rheumatoide Arthritis ist ebensowenig nur eine Gelenkerkrankung wie das rheumatische Fieber. Die klinische Heilung des Gesamtorganismus haben wir bisher nur bei spontanen oder bei den mit der Goldtherapie erzielten längeren Remissionen gesehen, und auch in diesen Fällen beobachteten wir den Kranken immer in der Besorgnis, daß wir uns vielleicht täuschen. Die Hormontherapie hat in dieser Hinsicht die hervorragendsten Fachautoritäten eine Zeitlang irregeführt, und dieser Irrtum bildete den Ausgangspunkt einer unübersichtlichen Reihe von Untersuchungen über die Ätiologie der chronischen Polyarthritid, die bisher keine Resultate erbrachten.

Den Wirkungsmechanismus von Chloroquin kennen wir ebensowenig wie den der Goldsalze, aber soviel ist sicher, daß es sich nicht um eine parasitotrope Wirkung handeln kann und auch nicht um einen unmittelbar entzündungshemmenden und analgetischen Effekt. Nach PETRÁNYI wirkt Atebrin nicht über das Hypophysen-Nebennierensystem, und auch die Untersuchungen von ENGESET beweisen dies. Laut HAYDU hemmt Chloroquin die Adenosintriphosphatase-Aktivität, wodurch der rheumatoid-arthritische Organismus befähigt wird, den erhöhten ATP-Bedarf der Gewebe zu decken. An Ratten vermochte man die experimentelle Pleuropneumonie-Arthritis ebenso wie mit Gold auch mit Pentaquin zu beeinflussen [13]. Es bedarf also weiterer Untersuchungen, die man jedoch zweckmäßigerweise erst durchführen sollte, wenn

an größerem Material vorgenommene mehrjährige klinische Versuche die therapeutische Wirkung von Chloroquin bei rheumatoider Arthritis bestätigt haben werden.

#### ZUSAMMENFASSUNG

Im Anschluß an PETRÁNYIS Versuche mit Atebrin und an die ermutigenden Mitteilungen ausländischer Autoren wurden 10 an chronischer Polyarthrit leidende Kranke drei Monate lang mit täglich 0,25 g Chloroquin in Tablettenform behandelt. Der schwere Verlauf sämtlicher Fälle war auf Grund mehrjähriger ständiger Beobachtung bekannt. Bei 7 Kranken besserten sich die entzündlichen Symptome wesentlich, in 2 Fällen mäßig, während in 1 Fall Verschlechterung eintrat. Drei Wochen nach Absetzen des Mittels hielt die Wirkung noch an, so daß die Kranken weniger Analgetika als üblicherweise oder überhaupt keine mehr nahmen. Nebenwirkungen wurden kaum beobachtet.

#### LITERATUR

1. ALVING, A. S. u. Mitarb. : J. Clin. Invest. **27**, Suppl. 60 (1948).
2. BERLINER, W. u. Mitarb. : J. Clin. Invest. **27**, Suppl. 99 (1948).
3. CRISSEY, D. T. und MURRAY, M. H. : A.M.A. Arch. Dermat. **74**, 69 (1956).
4. DUTHIE, J. J. R. u. Mitarb. : Ann. Rheum. Dis. **14**, 133 (1955).
5. ENGESET, A. : Acta Rheum. Scand., **4**, 28 (1958).
6. ERLANDSSON, F. : Ugeskr. f. laeger. **117**, 1677 (1955).
7. FORESTIER, A. und CERTONCINY, A. : Rev. Rhumat. **5**, 395 (1954).
8. FREEDMAN, A. : Ann. Rheum. Dis. **15**, 251 (1956).
9. GRUPPER, P. : Bull. Mém. Soc. Hop. Paris, No. 32 (1953).
10. HAYDU, G. G. : Amer. J. Occ. Ther. **3**, 177 (1949).
11. HAYDU, G. G. : Amer. J. Med. Sci. **225**, 71 (1949).
12. HAYDU, G. G. : Rheumatism, **10**, 32 (1954).
13. KUZELL, W. M. u. Mitarb. : Proc. VII. Intern. Congress Rheum. Dis. 1952, in „Rheum. Diseases“, Saunders, Philadelphia.
14. LACAPÈRE, J. MONIER, H. und VIAL, G. : Rev. Rhumat. **5**, 389 (1954).
15. PAGE, F. : Lancet, **2**, 755 (1954).
16. PETRÁNYI, G. : Orv. Hetilap **94**, 1045 (1953).
17. RACHMANOW, T. und KSANFOPULO, X. : Vestn. Vener. Derm. **4**, 8 (1956).
18. THIEL G. : Derm. Wschr. **133**, 660 (1956).



# CHEMISCHE BETRACHTUNG PHARMAKOLOGISCHER ANGABEN\*

## I. RESERPIN

O. CLAUDER

INSTITUT FÜR ORGANISCHE CHEMIE DER PHARMAZEUTISCHEN FAKULTÄT DER MEDIZINISCHEN  
UNIVERSITÄT, BUDAPEST

(Eingegangen am 15. Oktober 1958)

Einer der bedeutendsten Erfolge der Pharmakologie im letzten Jahrzehnt war die Entdeckung des Reserpins. Über die Verwendung sowie die Pharmakologie und Chemie dieses wichtigen Mittels wurde in der Literatur öfters berichtet. Doch wirft die weitere Auswertung der zahlreichen pharmakologischen und physiologischen Angaben vom chemischen Standpunkt aus sehr interessante neue Gesichtspunkte auf.

Um die eingehende Besprechung des vorliegenden Gegenstandes einzuleiten, sei die nähere Zielsetzung und der Aufbau dieser Abhandlung hier dargetan.

Die Wirkung der Arzneimittel ist entweder einheitlich oder zusammengesetzt.

Auf Grund dieser Feststellung wird im weiteren die physiologische Wirkung des kompliziert zusammengesetzten Reserpins an Hand einer neuen, die wahre Konfiguration und Elektronenstruktur der Verbindung berücksichtigenden chemischen Anschauung eingehend dargelegt. Das Wesentliche des Prinzips besteht darin, daß die Konstitution des kompliziert aufgebauten Alkaloids entweder durch Abbau oder durch Herausheben eines an der Oberfläche des Moleküls befindlichen leicht zugänglichen Strukturelements vereinfacht wird.

Die wirkliche Konfiguration und eventuelle Rotation oder Konstellation der entworfenen Strukturelemente berücksichtigend, werden — teils unter Zuhilfenahme von Atommodellen — Zusammenhänge mit der pharmakologischen Wirkung bereits bekannter Elemente und von ähnlicher Struktur enthaltenden Verbindungen bzw. Arzneimittel gesucht. Solche Zusammenhänge lassen sich finden

1. zwischen Reserpin und anderen, auf das zentrale Nervensystem einwirkenden wichtigeren Arzneimitteln, wie Morphin oder Dolantin ;

\* Vorgetragen am Internationalen Pharmazeutischen Kongreß in Gdansk am 22. September 1958.

2. zwischen dem tranquillierend wirkenden Chlorpromazin und Reserpin bzw. Serotonin ;
3. bezüglich Effekte auf das vegetative Nervensystem zwischen Reserpin und Tensilon bzw. Neostigmin ;
4. zwischen Reserpin und Mescaline ;
5. zwischen Reserpin und dem die depressive Wirkung kompensierenden Ritalin.

Nach der ausführlichen Darlegung des aufgeworfenen Problems werden die Feststellungen in Regeln zusammengefaßt und die auf diese Weise erhaltenen Angaben verallgemeinert.

Werden alle pharmakologischen Daten über Reserpin in Betracht gezogen, so können dessen Wirkungen — im Vergleich zu den bisherigen Literaturangaben vereinfacht — in die folgenden zwei großen Gruppen eingereiht werden :

- I. Einwirkung auf das zentrale Nervensystem.
- II. Blutdrucksenkende Wirkung.

Diese letztere kann jedoch auch als sekundäre Erscheinung des ersten Effekts aufgefaßt werden.

Infolge der chemischen Betrachtungsweise wird das Thema im folgenden nach der ersten Einteilung behandelt.

### 1. Zusammenhang zwischen Reserpin, Morphin und Dolantin

Aus den pharmakologischen Angaben über Reserpin [1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12] ist es leicht nachzuweisen, daß es eine zusammengesetzte Wirkung ausübt und durch zahlreiche Effekte verschiedenen Typs bzw. Effektenüberdeckungen charakterisiert wird. Um die für die einzelnen Wirkungstypen charakteristischen Strukturelemente aufzufinden, wurde es versucht das Reserpinmolekül

a) durch *Abbau* in seiner Konstitution und Wirkung zu vereinfachen. Der Abbau wird so lange fortgesetzt, bis die gewählte bzw. untersuchte Wirkung dem Molekülteil noch eigen ist. Danach wurden an diesen einfacher aufgebauten Verbindungen

b) durch teilweisen und allmählichen *Aufbau* an Hand der pharmakologischen Untersuchungen der synthetischen Intermediäre des Endprodukts die von der Einführung verschiedener Radikale herrührenden Wirkungsänderungen registriert.

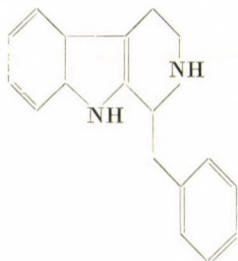
c) Die dritte Möglichkeit besteht in der abgegränzten *Heraushebung* eines einfacheren, aber physiologisch wirksamen *Strukturelements*, und der besonderen,

von der Gesamtwirkung des Moleküls abgesonderten Behandlung dieses Teils. Da Reserpin nach seiner Raumstruktur kein Sphäromolekül ist, sondern aus einer ziemlich langgestreckten, stabilen und teils angulären Zyklenreihe zusammengesetzt ist, läßt sich an den Enden des Moleküls ein leicht zugängliches und nur ein Teil des Moleküls umfassendes einfaches Strukturelement herausheben. Bei der Heraushebung müssen aber alle bisherigen Angaben, Konstellationsmöglichkeiten der die wirkliche Konfiguration beschreibenden Konstellationsanalyse sowie die Rotationsmöglichkeiten der vom Ringgerüst getragenen Gruppenteile in Betracht gezogen werden. Mit Hilfe verschiedener Atommodelle können auf diese Weise Zusammenhänge mit der pharmakologischen Wirkung einer anderen, bereits gut bekannten und aus ähnlichen Strukturelementen wie der vorliegende Teil aufgebauten Verbindungen bzw. Arzneimittel gefunden werden.

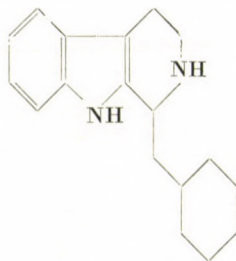
Schließlich soll noch erwähnt werden, daß die üblichen und allgemein verwendeten Formeln die Verbindungen einheitlich, auf eine Ebene projiziert darstellen. Die kompliziert zusammengesetzten Verbindungen sind aber meistens multiplanar. Ihre wahre Konfiguration ließe sich exakt nur dreidimensional wiedergeben. Die Zusammenhänge der physiologischen Wirkung und der chemischen Konstitution können nur im Raum veranschaulicht werden. Im folgenden wird teils einfachheitshalber die übliche Darstellungsmethode angewendet, doch wird es oft angebracht sein, die die wahre Konfiguration annähernde und richtiger andeutende perspektivische Darstellungsmethode zu gebrauchen. In Zusammenhängen wird jedoch stets mit dem die wahre Konfiguration ausdrückenden Zustand gerechnet.

Im Rahmen dieser Abhandlung beschränke ich mich nur auf die Auswertung der Literaturangaben. Die Forschungsarbeit an den inzwischen aufgetauchten Problemen ist im Gange.

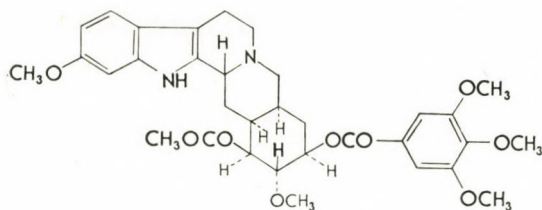
PROTIVA und Mitarbeiter [13] stellten durch Teilsynthese des Reserpinmoleküls das 1-Benzyl- bzw. 1-Cyclohexyl-methyl-1,2,3,4-tetrahydronorharman und einige dessen weiterer Derivate her.



1-Benzyl-1,2,3,4-tetrahydronorharman



1-Cyclohexyl-methyl-1,2,3,4-tetrahydronorharman



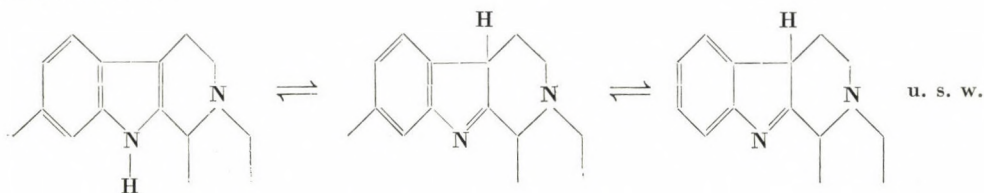
Reserpin

Die pharmakologische Wirkung der neuen Verbindungen wurde von TRČKA und VANEČEK untersucht. Sie stellten fest, daß auch diese hypotensiv wirken, und der Wirkungsmechanismus — gleichwie beim Reserpin — mit dem zentralen Nervensystem verknüpft ist.

Andererseits ist es aus den Angaben von BEIN [7] bekannt, daß verhältnismäßig hohe Dosen von Reserpin bei der Maus den für Morphin charakteristischen speziellen Schwanzspasmus von Straub auslösen.

Da aus weiteren Angaben von SCHAUMANN [15] bekannt ist, daß die vorerwähnten Reaktionen nicht nur von Morphin, sondern auch von dessen Ersatzmittel, dem in der Morphinkonstitution vereinfachten Dolantin ausgelöst werden, läßt sich die Entwicklung dieser Reaktion auf eine gemeinsame Grundlage zurückführen. Die Aufmerksamkeit richtet sich deshalb auf das in den Molekülen von Dolantin, Morphin und Reserpin gleicherweise anwesende Element identischer Konstitution, d. h. auf die substituierte N-Piperidin-4-phenyl-Gruppe.

Aus Rauwolfia-Arten wurde das erste Alkaloid im Jahre 1930 durch SIDDIQI und Mitarbeiter [16, 17] sowie durch VAN ITALLIE und STEENHAUER [18] gewonnen. Reserpin wurde von SCHLITTLER und J. MÜLLER (1952) [19] isoliert. Die Konstitutionsaufklärung der Verbindung gelang in den Jahren 1953—1954 [20, 21, 22, 23], während die Totalsynthese unlängst von WOODWARD und Mitarbeiter [24] vollbracht wurde. Danach befindet sich im mittleren Ring des Reserpinmoleküls ein in zwei Richtungen eingebautes Dehydropiperidin. Werden aber in die in der Literatur angegebene Formel die vermuteten tautomeren Formen, unter anderen auch die bei der ursprünglichen Deutung des Mills-Nixon-Effekts angenommene Grenzstruktur aufgenommen, so kann an der erwähnten Stelle als Übergangszustand auch die Piperidinform als eine Form der resonierenden Grenzstrukturen angenommen werden.



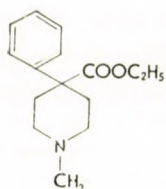
Wünscht man den oben erwähnten Piperidinring durch Vereinfachung des Moleküls herauszuheben, so kann dies sowohl in Bezug auf den Ring A B, wie auf den Ring D E besprochen werden. Diese Abhandlung befaßt sich nur mit den Möglichkeiten der Anknüpfung an Ring A B.

Wird der Piperidinring im Reserpinmolekül am Ring A B angeknüpft untersucht, so kann durch Verlassen gewisser Strukturelemente das N-substituierte-4-Phenylpiperidinsystem gut nachgewiesen werden, ebenso wie beim Morphin und Dolantin.

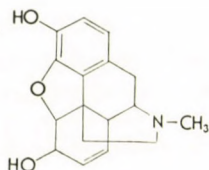
Während aber im Dolantin die Phenylbindung von Piperidin frei rotiert, wird die Rotation des Systems im Morphin durch einen vermittels eines Kohlenstoffatoms angeknüpften Cyclohexenring, in Reserpin bzw. Norharman durch einen an Stelle 3 von Piperidin vermittels einer NH-Bindung gebundenen Pyrrolring unterbunden. Demnach können die letzteren beiden Verbindungen so aufgefaßt werden, als ob sich in der Konfiguration von Dolantin ein Rotationsisomer oder ein Konstellationszustand in einer festen Lage stabilisiert hätte.

Die NH-Gruppe des Ringes B von Reserpin kann als Isooster des gleichständigen Cyclohexenringes von Morphin angesehen werden.

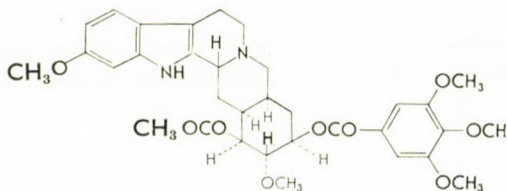
Gebräuchliche Formeln :



Dolantin

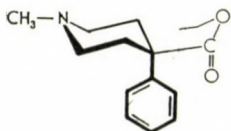


Morphin nach ROBINSON

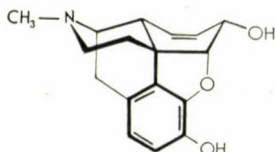


Reserpin

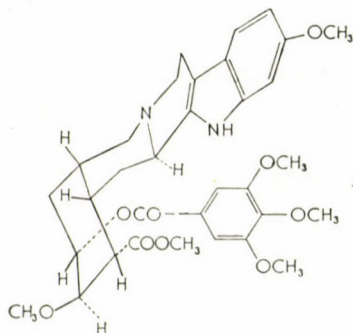
Der tatsächlichen Raumstruktur entsprechende Formeln :



Dolantin nach BOGNÁR [25]

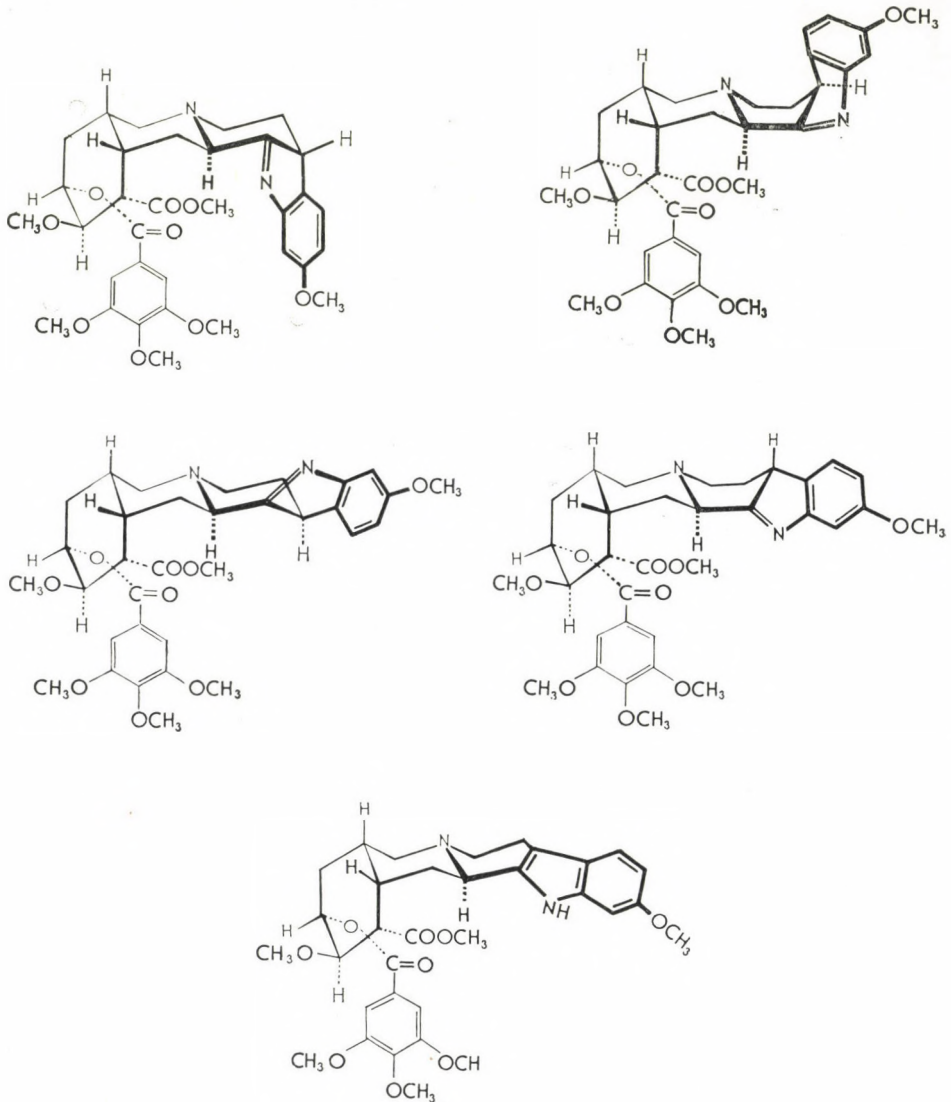


Morphin nach BOGNÁR [25]



Reserpin nach WOODWARD [24]

### Konstellation- und Konfigurationsmöglichkeiten von Reserpin am B—C Ring nach dem Verfasser



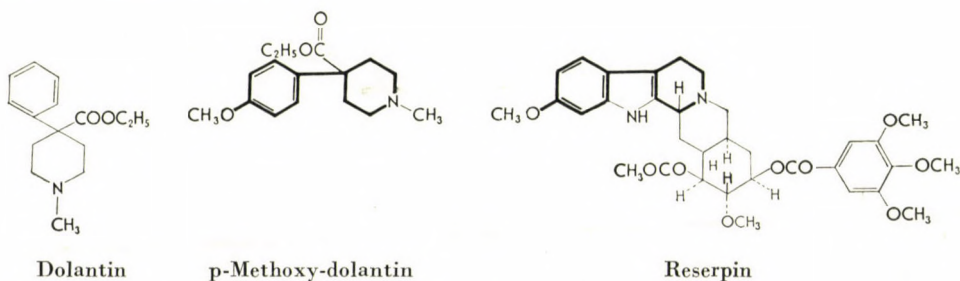
Zahlreiche Angaben, die die Wirkung von Reserpin auf das zentrale Nervensystem feststellen, erklären es an Hand der obigen strukturellen Analogien, bzw. — damit gleichbedeutend — durch Anknüpfung an identische und zum zentralen Nervensystem gehörende Rezeptoren in neues Licht gestellt [26].

In ihren Einzelheiten kann gegen die Ähnlichkeit des Reserpinmoleküls mit der Morphinstruktur — sowohl aus pharmakologischem wie aus chemischem Standpunkt — mancher Einwand erhoben werden.

a) Vom pharmakologischen Standpunkt aus kann beispielsweise bezüglich der Ähnlichkeit zwischen Reserpin und Morphin in erster Reihe der Mangel an analgetischer Wirkung vorgebracht werden. Als Antwort kann man sich auf die Angaben von SCHAUMANN [15] berufen. EISLEB und Mitarbeiter [27, 28] stellten viele Derivate der das Dolantingerüst enthaltenden Verbindungen dar. Bei diesen konnte SCHAUMANN in zahlreichen Fällen einen vollständigen Mangel an analgetischer Wirkung nachweisen, ausschließlich die spasmolytische Wirkung blieb erhalten. So stellten die Autoren beispielsweise fest, daß wenn sich auch dem Phenylring eine Methoxygruppe para-ständig angeschlossen hat, die *analgetische Wirkung vollständig unterbleibt*.

	Lentin	BaCl <sub>2</sub>	Hista- min	Analge- tische Wirkung
Dolantin .....	1	1	1	1
p-Methoxy-dolantin .....	1/4	1	1/3	0

Die Lage ist dieselbe bei Reserpin, wenn gewisse Teile des Gerüsts weggelassen werden, wodurch das völlige Ausbleiben der analgetischen Wirkung, ja sogar die Beobachtungen von SCHNEIDER [29], wonach an Mäusen die analgetische Wirkung von Morphin durch Reserpin antagonisiert wird, direkt erklärt werden können.



Es wäre zugleich von Interesse das diese Methoxygruppe nicht enthaltende Deserpidin zu untersuchen. Diese Frage wird weiter untersucht.

b) Auch vom *chemischen Standpunkt* aus können mehrere Einwände erhoben werden. Der Ring C vom Reserpin enthält laut der angegebenen und bisher vorgelegten Konstitutionsformel eine Doppelbindung, und könnte für ein Dehydropiperidin bzw. Tetrahydropiperidin angesehen werden. Es

ergibt sich die Frage, mit welchem Recht die völlig gesättigte Piperidinform beim Darlegen der pharmakologischen Wirkung angenommen wird.

Wenn es bei der Beurteilung der pharmakologischen Wirkung anderer Verbindungen, beispielsweise Ephedrin genügt den Mittelwert der Wirkung aller Rotationsisomere zu beobachten, wobei über den pharmakologischen Wert von ein oder zwei, vielleicht beständigeren Formen gar keine Angaben zur Verfügung stehen, so kann in dem Ringsystem C von Reserpin die Piperidinform des Ringes B als einer der resonatorischen Grenzzustände der tautomeren Formen aufgeworfen werden.

Diese Annahme ist umso mehr berechtigt, da in diesem Falle höchstens mit dem in der Konstellation des Ringes C entstandenen Unterschied zwischen der stabilen Halbsessel- und der Sesselform bzw. Wannenform zu rechnen ist. Dies bedeutet, daß an der Anellationsstelle des Ringes BC eine  $\sigma$ - oder  $\sigma\pi$ -Bindung angenommen wird, und die miteinander eingeschlossenen Winkel der Ringe BC in den beiden verschiedenen Lagen um  $54,5^\circ$  voneinander abweichen. Andererseits hätte die Veränderung der Konstellation des großen Reserpinmoleküls an dieser zentralen Stelle infolge der möglicherweise mit Umlagerung verbundenen großen Verschiebungen wahrscheinlich einen hohen Energiebedarf. So kann im Grenzzustand der tautomeren Formen mit der Piperidinform als mesomerer Zustand gerechnet werden.

In beiden Fällen befindet sich der Stickstoff an der Spitze der Sessel- bzw. Halbsesselform.

Die bei Reserpin beobachtete Miosis kann, der Morphin bedingten ähnlich, als von zentralem Ursprung angenommen werden [30], die von den erhöhten Tonus des Nervus oculomotorius ausgelöst wird.

## 2. Zusammenhang zwischen Reserpin, Chlorpromazin und Serotonin

Zwar in der ersten Zeit die hypotensive Wirkung als das Hauptindikationsgebiet von Reserpin angenommen wurde, verschiebt sich dessen Indikationsgebiet und praktische Verwendung mehr und mehr auf das Gebiet der Neurologie [31]. In dieser Beziehung wird es in seiner Wirkung meistens mit dem Chlorpromazin verglichen.

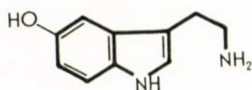
Zwischen den obigen Verbindungen ist es jedoch schwerer direkte strukturelle Zusammenhänge festzustellen, doch helfen da neuere biochemische Angaben. Es wurde festgestellt, daß der Funktionszustand des Gehirns von dessen gebundenem bzw. freigesetztem Serotoningehalt stark beeinträchtigt wird [32].

Reserpin setzt aus den Gehirnzellen das zwischenzelluläre Serotonin frei und das freigesetzte Serotonin wird von Aminoxydase schnell zu 5-Hydroxy-indolessigsäure oxydiert [33]. Diese Verbindung wird mit dem

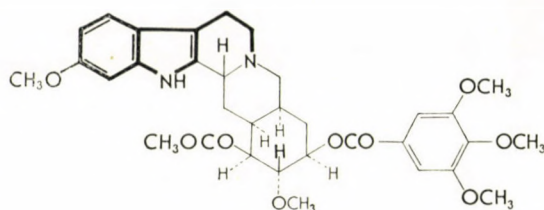


Harn entleert und ihre Bestimmung ermöglicht die Registrierung der Menge des auf Wirkung von Reserpin ausgeschiedenen Serotonins [34].

Das Serotoningerüst ist aber in der Reserpinstruktur leicht nachweisbar.



Serotonin



Reserpin

Es kann also leicht angenommen werden, daß in dem besonders langgestreckten Molekül von Reserpin der das Serotoningerüst enthaltende Teil leicht zugänglich ist, und ermöglicht, daß Reserpin durch kompetitiven Antagonismus den Serotoningehalt der Hirnzellen verdrängt. Das neueintretende Reserpin ist unfähig die Funktion von Serotonin zu versehen, und die dadurch entstandene Serotoninarmut der Hirnzellen verursacht auch die anhaltende, sich nach verhältnismäßig langer Zeit entfaltende Mattigkeit.

LAFON und Mitarbeiter [35] stellten fest, daß Serotonin und Reserpin nach den Ergebnissen der experimentellen psychologischen Untersuchungen synergetisch wirken. Die Intelligenzleistung, die Beobachtungsfähigkeit, die Merkfähigkeit steigen, und auch bei dem Szondi-Test ist ein gewisses Ansteigen bemerkbar. Die Autoren nehmen an, daß Reserpin die psychische Wirkung vermittelt des intermediär freigewordenen Serotonins ausübt.

Nach der obigen Annahme ist das Freiwerden von Serotonin strukturell bedingt. Die Wirkung und Funktion des freigewordenen Serotonins wird von dem in den Rezeptoren an die Stelle von Serotonin getretenen Reserpin bis zu dessen reversiblen Verdrängung beeinflußt [36].

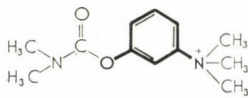
Ähnlicherweise läßt sich die blutdrucksenkende Wirkung von Reserpin erklären. Reserpin vermindert allmählich den Serotoningehalt des Organismus bzw. der Zellen, und der Mangel an Serotonin verursacht die sich langsam ausbildende Blutdruckverminderung.

### 3. Zusammenhang zwischen Reserpin, Neostigmin und Tensilon

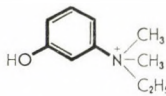
Eine weitere spezifische Eigentümlichkeit der Reserpinwirkung ist die Beschleunigung der Peristaltik. Einige Auffassungen bringen dies mit dem Reizen des vorderen parasympatischen Teils des Hessschen Diencephalon in Zusammenhang [37], das nämlich Schläfrigkeit, Bradycardie, Miosis,

Blutdrucksenkung durch Schwächung des Carotissinus- und anderer Blutkreislaufsreflexen, sowie die Verlangsamung des Atmens, die Beschleunigung der Peristaltik und die Erschlaffung der Nickhaut verursacht.

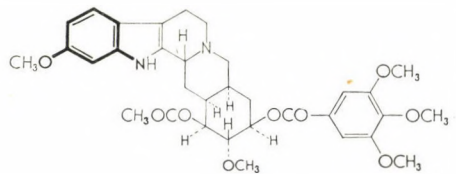
Von den obigen kann die Beschleunigung der Peristaltik als parasympatischer Erregungszustand mit einem gewissen Teil des Ringes AB des Reserpinmoleküls in Zusammenhang gebracht werden. Es ist nämlich bekannt, daß die Arzneimittel Neostigmin und Tensilon bzw. die dieser Gruppe angehörigen Verbindungen eine beträchtliche parasympathomimetische bzw. cholinesterasehemmende Wirkung haben [38].



Neostigmin



Tensilon



Reserpin

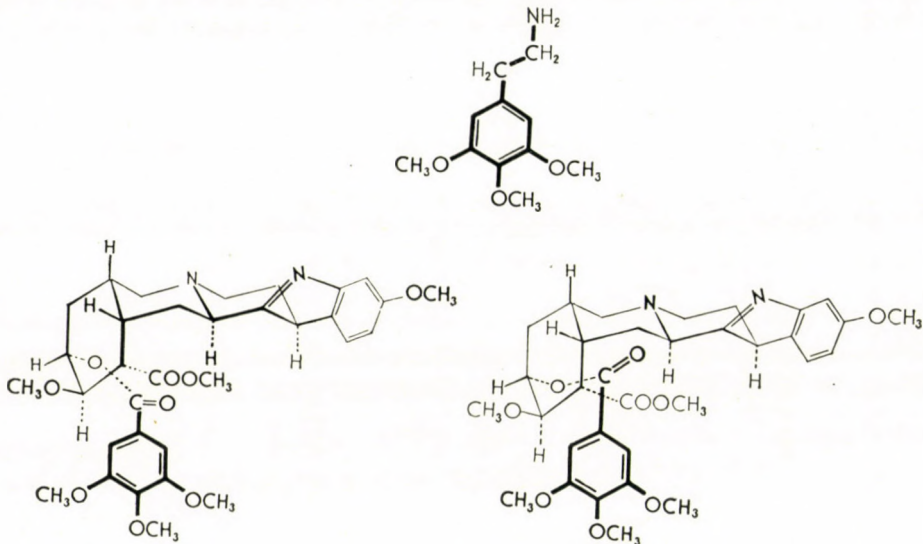
Zweifellos ist der interprothetische Abstand von  $O \wedge \wedge N$  identisch mit dem im Ringsystem AB von Reserpin bestehenden Abstand  $O \wedge \wedge N$ . Für sich allein kann der richtige interprothetische Abstand von  $O \wedge \wedge N$  die entsprechende cholinesterasehemmende bzw. eine der Acetylcholinbedingten ähnliche parasympathomimetische Wirkung noch nicht sichern, es ist aber unentbehrlich bei der Ausbildung der Grundwirkung. Es unterliegt ferner keinem Zweifel, daß

a) die am phenolischen Hydroxyl von Neostigmin ausgebildete Carbaminsäureestergruppe beim Reserpin fehlt, doch scheint die Carbaminsäure zur Entfaltung der Wirkung nicht unbedingt nötig zu sein, da Tensilon ein freies Hydroxyl oder dessen andere Acylderivate enthält und auch diese eine zufriedenstellende, der des Acetylcholins ähnliche Wirkung aufweisen. Im Falle von Neostigmin verleiht der Verbindung die Carbaminsäureestergruppe auch noch eine cholinesterasehemmende Wirkung [39, 40, 41].

b) Stickstoff hat in den erwähnten Parasympathomimetiken einen quaternären Charakter. AESCHLIMANN und STEMPEL [42] haben dagegen zahlreiche Neostigminderivate dargestellt, worin der Stickstoff tertiär ist. Auch haben diese Verbindungen eine beträchtliche physiologische Wirkung, die Wirkung ist also der Metaständigkeit der vom Phenylring getragenen OH- und  $NH_2$ -Gruppen zu verdanken und läßt sich durch vorteilhafte Substitutionen noch steigern.

#### 4. Zusammenhang zwischen Reserpin und Mescalin

An Hand der obigen Überlegungen tauchen zwei weitere interessante Vorstellungen in Zusammenhang mit der Raumstruktur von Reserpin auf. Das Kohlenstoffatom der Carboxylgruppe des Gallussäureesters gelang räumlich verhältnismäßig nahe an das Stickstoffatom des Ringes C. Bei der Untersuchung dieser Lage an einem Stuartschen Modell stellte sich heraus, daß der Abstand des Phenylringes vom erwähnten Stickstoff dem Abstand des Stickstoffs von Mescalin nahekommt. In diesem Falle ergibt sich aus der Raumlage die Merkwürdigkeit, daß obwohl der über die C-Bindungen gemessene kürzeste Abstand auch eine sechsgliedrige Kette ergeben würde,



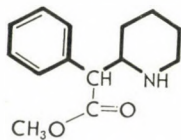
Mescalin und einige Rotationsmöglichkeiten von Reserpin

gelangt es in dem tatsächlichen Raumabstand bei einer gewissen Rotation bedeutend näher. Auf diese Weise wirft der entsprechend angenäherte Raumabstand der Trimethoxy-phenyl-Gruppe und des erwähnten Stickstoffes die Möglichkeit der Entfaltung der partiellen pharmakologischen Wirkung von Mescalin auf, und es ergibt sich die Frage, ob damit manche ungewünschte Nebenwirkungen von Reserpin nicht erklärt werden könnten.

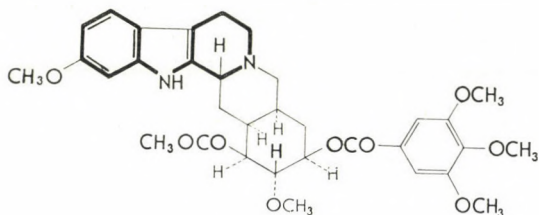
#### 5. Zusammenhang zwischen Reserpin und Ritalin

Zum Schluss sei noch die andere Merkwürdigkeit erwähnt, daß zur Kompensierung der depressiven Wirkung von Serpasil Ritalin verwendet wird [43, 44, 45, 46]. Bei Untersuchung der Konstitutionen der beiden Verbindungen werden bis zu einem Grade ähnliche Konstitutionselemente gefunden.

In diesem Falle findet bei der Umdrehung der Formel zweimal isostere Stellenwechsel NH—CH statt. Einmal befindet sich in der die zwei Ritalinringe verbindenden Kette gegenüber dem NH von Reserpin ein CH, das zweitemal kann im Ring C von Reserpin die Stellenwechsel von N wahrgenommen werden. In der Literatur sind zahlreiche Fälle erwähnt, wobei der isostere Stellenwechsel der erwähnten beiden Gruppen mit Antagonismus verknüpft ist. Mit dieser Annahme läßt sich für die auch zwischen Ritalin und Reserpin auftretende antagonistische Wirkung eine Erklärung finden. Die gründliche Aufklärung der Frage ist im Gange.



Ritalin



Reserpin

In der vorliegenden Arbeit wurden die auf ein wichtiges Alkaloid bzw. Alkaloidgruppe bezogenen pharmakologischen Ergebnisse nach einer neuen chemischen Anschauung behandelt, deren Verallgemeinerung und Anwendung auf andere Beispiele den Gegenstand unseres weiteren Studiums bildet. Wie einleitend erwähnt, ging ich in dieser Arbeit ausschließlich aus schon bisher bekannten, von Anderen beschriebenen Angaben aus. Die Ergänzung dieser Angaben an Hand der geschilderten Anschauung ist im Gange.

### Diskussion\*

Zur Verallgemeinerung der im vorhergehenden entworfenen chemischen Anschauung können aus den obigen Feststellungen die folgenden Regeln abgeleitet werden.

Die Wirkung eines Arzneimittels ist entweder

- A) einheitlich oder
- B) zusammengesetzt.

A) *Einheitlich wirkt ein Arzneimittel*, wenn das Molekül eine wohlumgrenzte einheitliche physiologische Funktion auslöst. Diese elektive Wirkung wird in den folgenden Fällen erreicht:

A<sub>1</sub>) Das Molekül ist strukturell so klein und einfach, daß es nur eine einzige physiologisch wirksame Gruppe enthält. Dadurch kann es den Rezeptor nur an einem Punkt angreifen. (Z. B. TEA.)

Der Begriff Rezeptor wird außer bei den Reaktionen des zentralen Nervensystems auch bei allen Fermentreaktionen verwendet.

A<sub>2</sub>) Die Verbindung enthält nicht eine, sondern zwei oder mehrere funktionelle Gruppen. Sie schließt sich einem Rezeptor an, der dem Arzneimittel ähnlich in entsprechenden interprostetischen Abständen über physiologisch aktive Punkte empfangenden Gruppen verfügt

\* Mit Rücksicht auf die Leser die im Mehrzahl Ärzte und nur kleinsten chemische Fachleute sind, wurde die folgende Diskussion wegen ihres chemischen Inhalts kurz gefaßt.

oder bei der Anschließung an mehreren Rezeptoren an eine den gleichen Wirkungstyp darstellende Rezeptorengruppe anhaftet. (Z. B. Acetylcholin usw.)

A<sub>3</sub>) Das Molekül ist so groß, das es sogar den Umfang eines Makromoleküls erreicht. Dennoch bleibt die Wirkung völlig spezifisch, da die Konfiguration der Verbindung sowie die räumliche Anordnung der physiologisch wirksamen Gruppen derart spezifisch ist, daß sie sich im Organismus ausschließlich einem einzigen Funktion vertretenden bzw. regelnden Rezeptor anschließt. (Z. B. ACTP, ACTH, Insulin usw.)

Die hier geschilderte einheitliche Wirkung kann aber nur in dem Falle tatsächlich spezifisch einheitlich sein, wenn die Funktion bzw. Funktionsänderung des angegriffenen Rezeptors im Organismus nicht einen direkten Zusammenhang oder durch indirekten Zusammenhang auch eine andere Funktionsänderung hervorruft.

B) Die physiologische Wirkung des Moleküls ist zusammengesetzt.

B<sub>1</sub>) Die Verbindung von Typ A haftet infolge ihres einfachen Aufbaus an mehrere Wirkungstypen darstellende Rezeptoren an, die Wirkung wird also zusammengesetzt sein.

B<sub>2</sub>) Von den aktiven Gruppen der Verbindung von Typ A<sub>2</sub> bzw. A<sub>3</sub> haften eine oder mehrere auch an einem anderen Wirkungstyp vertretenden Rezeptor bzw. sie beeinflussen diesen.

B<sub>3</sub>) Ein Teil oder mehrere separate Teile des Moleküls von Typ A<sub>2</sub> bzw. A<sub>3</sub> schließen sich auch einem außer der vollen spezifischen Wirkung A<sub>3</sub> auch andere physiologische Wirkungen entfaltenden Rezeptor an.

B<sub>4</sub>) Im Falle der zusammengesetzten Wirkung der di- oder polyfunktionelle Gruppen enthaltenden Verbindungen kann die Verbindung als Arzneimittel verwendet werden, da a) die auftretenden physiologischen Effekte nicht antagonistisch sind;

b) sie sind zwar teilweise antagonistisch, aber nur bis zu einem Grade wo noch eine physiologische Wirkung besteht;

c) Als Arzneimittel kann die Verbindung nicht verwendet werden, da ihre physiologische Wirkung therapeutisch unzulänglich ist, doch kann sie vom Standpunkt der Auswertung von Interesse sein.

Außer den geschilderten physiologischen Wirkungen müssen noch die folgenden berücksichtigt werden:

C<sub>1</sub>) die ganze Konfiguration der physiologisch wirksamen Verbindung;

C<sub>2</sub>) die stereospezifische Raumlage und Zugänglichkeit der einzelnen funktionellen oder physiologisch aktiven Gruppen;

D<sub>1</sub>) die Elektronenwolke, Ladungsverhältnisse und Dipolabmessungen der physiologisch aktiven Gruppen;

D<sub>2</sub>) die Induktiv- und Tautomer-Effekte (I und T) und die Reversibilität der physiologisch aktiven Gruppen;

D<sub>3</sub>) die Beeinflussung der physiologisch aktiven Gruppen durch die Effekte I und T der im inneren Gerüst befindlichen Gruppen und deren Reversibilität;

D<sub>4</sub>) der interprothetische Abstand der aktiven Punkte der Verbindung;

E<sub>1</sub>) das Chemosorptions- oder Adsorptionsvermögen der Verbindung;

F<sub>1</sub>) die Erwägung der Isosteriebedingungen;

G<sub>1</sub>) die Raumlage der Rezeptoren;

G<sub>2</sub>) die Zugänglichkeit und Aufnahmefähigkeit der physiologisch aktiven Punkte der Rezeptoren;

G<sub>3</sub>) die auf D<sub>1</sub>, D<sub>2</sub>, D<sub>3</sub>, D<sub>4</sub> und E<sub>1</sub> bezogenen Punkte der Rezeptoren.

Ferner müssen die in die folgenden Regeln zusammenfaßbaren Erscheinungen in Betracht gezogen werden:

1 §. In der Ausübung der physiologischen Wirkung spielt die Oberfläche des Moleküls die Hauptrolle, ähnlich den Valenzelektronen an den Molekülbahnen.

2 §. Die im Molekülinnern befindlichen Gruppen üben ihre durch tautomere und induktive Effekte sekundär auf die äußere Hülle des Moleküls aus.

3 §. Der interprothetische Abstand der physiologisch aktiven Punkte ist entscheidend. Ausnahmen davon sind kaum vorstellbar, auftauchende scheinbare Ausnahmen können wahrscheinlich oder teilweise durch anderen Reaktionsmechanismus erklärt werden.

4 §. Isoosterer Stellenwechsel ist nur dann erlaubt, wenn sich die Ladungsverhältnisse im physiologisch aktiven Punkt im Grunde genommen nicht verändern oder die Chemosorption oder Adsorption des Moleküls auch an anderen Punkten stattfinden können und deren Haftung noch genügend ist.

5 §. Bei der Vereinfachung eines großen Moleküls kann die gleiche oder wenigstens annähernd ähnliche Wirkung erreicht werden, wenn man den inneren Teil des Moleküls teils wegläßt. Doch können nur diejenige Elemente weggelassen werden, deren Fortlassung aus der Struktur

a) womöglich keine Rotation hervorruft. Wenn diese dennoch einsetzt, so soll der gegenwärtige Zustand dominieren.

b) Die Fortlassung soll keine Veränderung herbeiführen, bei denen die voneinander getrennten Teile eine Rotation neuer Art beginnen können und in diesem Zustand ein gegenüber der ursprünglichen Verbindung stabileres, aber strukturell abweichendes Rotationsisomer liefern und sich zugleich auch der interprosthetischen Abstand der ursprünglichen funktionellen Gruppen verändert.

c) Die aus der Struktur fortgelassenen inneren Teile sollen neutrale Gruppen sein, die keine direkte elektrostatische Wirkung, Effekt I und T, auf die an der Oberfläche befindlichen Gruppen ausüben.

d) Die eventuelle Rotation soll von der auftretenden Atropisomerie nicht nachteilig beeinträchtigt werden.

e) Physiologische Wirkung kann ausnahmsweise auch in solchen Fällen vorkommen, wenn in entsprechendem interprosthetischen Abstand befindliche aktive Gruppen nicht in direkter Verbindung stehen, nur ihre Raumlage bzw. Rotation den gewünschten Abstand erbringt.

f) An den Rezeptor eines Sphäromoleküls kann sich auch eine offenkettige Verbindung anschließen, indem die Kette den Platz des Sphäromoleküls allmählich unter Rotation einnimmt.

6 §. Die bisher geschilderten Möglichkeiten waren durch die direkte Anknüpfung der Arzneimittel charakterisiert. Bei komplizierten Reaktionsmechanismen ist auch eine ähnliche Substitution jedes intermediären Produkts nach den obigen Prinzipien möglich.

#### ZUSAMMENFASSUNG

1. Es wurde an Hand der chemischen Anschauung pharmakologischer Angaben eine neue Theorie über die Zerlegung der zusammengesetzten physiologischen Wirkung von Reserpin aufgestellt.

2. Die Wirkung von Reserpin auf das zentrale Nervensystem wird auf die N-substituierte Phenylpiperidingruppe zurückgeführt.

3. Die tranquillante Wirkung der Verbindung wird mit einem der Konfiguration von Serotonin ähnlichen Verbindungsteil erklärt.

4. Die Wirkung auf das vegetative Nervensystem wird auf die Strukturelemente der Derivaten von Tensilon gedeutet.

5. Es wurde eine Ähnlichkeit zwischen den Strukturen gewisser Rotationsisomeren von Reserpin und dem Mescaline gefunden.

6. Es wird eine Erklärung für den Antagonismus zwischen Reserpin und Ritalin gegeben.

7. An Hand der obigen Zusammenhänge werden allgemein anwendbare Regeln zur chemischen Anschauung pharmakologischer Angaben gegeben.

#### LITERATUR

1. CHOPRA, R. N., GUPTA, J. C., MUKHERJEE, B. : Ind. J. Med. Res. **21**, 261 (1933).
2. CHOPRA, R. N., GUPTA, J. C., BOSE, B. C., CHOPRA, I. C. : Ind. J. Med. Res. **31**, 71 (1943).
3. CHOPRA, R. N., CHAKRAVARTY, M. : Ind. J. Med. Res. **29**, 763 (1941).
4. CHAKRAVARTY, N. K., CHAUDHURI, M. N. R., CHAUDHURI, R. N. : Ind. Med. Gazette **348** (1951).
5. BEIN, H. J., MEIER, R. : Schweiz. Med. Wschr. **81**, 446 (1951).
6. MÜLLER, J. M., SCHLITTLER, E., BEIN, J. J. : Experientia, **8**, 33 (1952).
7. BEIN, H. J. : Experientia **9**, 107 (1953).
8. BEIN, H. J., GROSS, F., TRIPOD, J., MEIER, R. : Schweiz. med. Wschr. **83**, 42, 1007 (1953).
9. TRIPOD, I., MEIER, R. : Arch. int. Pharmacodyn. **99**, 104 (1954).
10. DASGUPTA, S. R., WERNER, G. : Bull. Calcutta School Trop. Med. **1**, 1 (1954), Chem. Abstr. **49**, 12700 c (1955).
11. PHILIPS, D. D., CHADHA, S. : J. Amer. Pharm. Ass. Sci. Ed. **44**, 553 (1955).
12. QUEEN, E. G. MC., DOYLE, A. E., SMIRK, F. H. : Nature **174**, 1015 (1954).
13. JILEK, J. O., HACHOVÁ, E., NOVÁK, L., ADLEROVÁ, E., VEJDELEK, Z. J., PROTIVA, M. : I. Pharmazeutisches Symposium, Praha 1956. S. 71.
14. TRČKA, V., VANEČEK, M. : I. Pharmazeutisches Symposium, Praha 1956. S. 72.

15. SCHAUMANN, O. : Arch. exp. Path. Pharm. **196**, 109 (1940).
16. SIDDIQUI, S., SIDDIQUI, R. H. : Ind. Chem. Soc. **8**, 667 (1931).
17. SIDDIQUI, S., SIDDIQUI, R. H. : Ind. Chem. Soc. **9**, 539 (1932).
18. ITALIE VAN L., STEENHAUER, A. J. : Arch. Pharmaz. **270**, 313 (1932).
19. MÜLLER, J. M., SCHLITTLER, E., BEIN, H. J. : Experientia **8**, 338 (1952).
20. SCHLITTLER, E. M., SANER, H., MÜLLER, J. M. : Experientia **10**, 133 (1954).
21. SCHLITTLER, E., SCHNEIDER, J. A., PLUMMER, A. J. : Angew. Chem. **66**, 386 (1954).
22. NEUSS, N., BOAZ, H. E., FORBES, J. W. : J. Amer. Chem. Soc. **75**, 4870 (1953).
23. NEUSS, N., BOAZ, H. E., FORBES, J. W. : J. Amer. Chem. Soc. **76**, 2463 (1954).
24. WOODWARD, R. B., BADES, F. E., BICKEL, H., FREY, A. J., KIERSTEAD, R. W. : Tetrahedron **2**, 1 (1958).
25. BOGNÁR, R., GAÁL, GY. : M. T. A. Kémiai Tud. Oszt. Közl. **9**, 8 (1957).
26. BENOSI, P., FAVA, D. : Arch. psic. neurol. **17**, Suppl. 489 (1956).
27. EISLEB, O., SCHAUMANN, O. : DRP 679281.
28. EISLEB, O. : Medizin und Chemie, Berlin 1942. Bd. IV. S. 213.
29. SCHNEIDER, J. A. : Proc. Soc. exp. Biol. **87**, 614 (1954).
30. HAUSCHILD, F. : Pharmakologie und Grundlagen der Toxikologie, VEB Georg Thieme. Leipzig 1956. S. 826.
31. JURG, A., SCHNEIDER, A., PLUMMER, A. J., EARL, A. E., GAUNT, R. : Ann. N. Y. Acad. Sci. **61**, 17 (1955).
32. ISSEKUTZ, B. : Gyógyszertan, Medicina Budapest, 1957. S. 91
33. HOTOVY, R. : Mercks Jahresber. **70**, 42 (1956—57).
34. BRODIE, B. B., PLETSCHER, A., SHORE, P. A. : Science **122**, 968 (1955).
35. LAFON, R. : Mercks Jahresber. **70**, (1956—57).
36. ZBINDEN, G., PLETSCHER, A., STUDER, A. : Schweiz. med. Wschr. **87**, 629 (1957).
37. TARJÁN, P. : Orv. Hetil. **97**, 595 (1956).
38. ISSEKUTZ, B. : Gyógyszertan, Medicina Budapest, 1957. S. 150.
39. RANDALL, L. O., LEHMANN, G. : J. Pharmacol. **99**, 16 (1950).
40. RANDALL, L. O. : J. Pharmacol. **100**, 83 (1950).
41. NÁDOR, K. : in Kovách, A. : A kísérletes orvostudomány vizsgáló módszerei. Akadémiai Kiadó, Budapest 1958., Bd III. S. 845.
42. AESCHLIMANN, J. A., STEMPER, A. : Roche Jubilee Volume for Emil Barelle Basel, 1946. S. 306.
43. New and Nonofficial Drugs 1958. J. B. Lippincott Comp. Philadelphia and Montreal. S. 150.
44. MILCHE, F. A. : Schweiz. med. Wschr. **86**, 162 (1956).
45. FERGUSON, J. F., FÜNDERBURK, W. H. : J. Amer. Med. Ass. **160**, 259 (1956).
46. HÜCHTEMANN, K., PFLÜGFELDER, G. : Schweiz. med. Wschr. **85**, 627 (1956).
47. CLAUDE, O. : Gyógyhatású szénvegyületek kémiája. I-II. rész. Egyetemi jegyzet, Budapest.





# ÜBER DEN EFFEKT DER DAS ZENTRALNERVEN- SYSTEM BEEINFLUSSENDEN MITTEL AUF DIE SCHILD- DRÜSENFUNKTION

Von

J. FÖLDES und J. NAGY

I. MEDIZINISCHE UNIVERSITÄTSKLINIK, BUDAPEST UND MEDIZINISCH-PHYSIKALISCHES INSTITUT,  
BUDAPEST

(Eingegangen am 15. Juni 1958)

Es wurde seit langem angenommen, daß zwischen neuraler Regulation und Schilddrüsenfunktion ein gewisser Zusammenhang besteht. JENDRASSIK [1] hat bereits in der klassischen Ära der Endokrinologie dem Zentralnervensystem in der Regulation der Schilddrüsenfunktion eine entscheidende Bedeutung beigemessen. Seit PERRY [1a] wissen wir, daß nach schweren psychischen Einwirkungen hyperthyreotische Symptome auftreten können. Am Ende des vorigen Jahrhunderts wurde von CRAWFORD hervorgehoben, daß lange Zeit hindurch bestehende Sorgen und Erregungen die Basedowsche Krankheit auszulösen vermögen. In letzter Zeit sind immer mehr Angaben veröffentlicht worden, die diese Tatsache bestätigen. Alle diese Feststellungen beruhen indessen eher auf psychiatrisch-klinischen Studien als auf physiologischen Versuchen.

Laut KRACHT [2] tritt bei den in Gefangenschaft geratenen Hasen ein hyperthyreoseähnlicher Zustand auf, und die Tiere gehen binnen drei Wochen zugrunde. Andere vermochten diese Beobachtung nicht zu bestätigen [3]. Verschiedene Autoren nahmen in akuten Versuchen an Tieren die Wirkung von unterschiedlichen emotionellen und physikalischen Stress-Reaktionen wahr. Nach diesen Untersuchungen sei eine vorübergehende Senkung der Schilddrüsenfunktion festzustellen. Diese Reaktion kommt sowohl bei adrektomierten Tieren als auch nach Resektion des Ganglion stellatum zustande [4]. Die durch den emotionellen Reiz bewirkte vorübergehende Hemmung der Schilddrüsenfunktion bildet eine Teilerscheinung der durch diese Stimuli hervorgerufenen Reaktionsserie. Hierzu rechnen die wohlbekannte Aktivierung des sympathischen Nervensystems, die Steigerung der ACTH-Sekretion, die Hemmung der Wasserdiurese.

Neben den eben erwähnten Stress-Reaktionen hat man vor allem an Kaninchen und Ratten die Wirkung von erregenden und beruhigenden Mitteln auf die Schilddrüsenfunktion beobachtet. So wurde experimentell der Effekt von Coffein, Adrenalin, Largactil, Reserpin, Dibenamin, Hexamethonium und TEAB untersucht. Aus allen diesen Versuchen vermag man aber heute noch kein ganz klares Bild zu gewinnen [5—9]. In den vorliegenden Unter-

suchungen prüften wir die Wirkung des das Zentralnervensystem erregenden Amphetamins (Akedron) und des über sedativen Effekt verfügenden Reserpins (Rausedyl) auf die Schilddrüsenfunktion. Unter den sedativ wirkenden Substanzen wählten wir deshalb Reserpin, weil es vor allem das sympathische Nervensystem beruhigt und wir bei seiner Anwendung auch in der Therapie der Hyperthyreose eine gewisse günstige Wirkung beobachtet hatten.

### Methodik

Die Untersuchungen wurden an 84 Albinorattenmännchen im Gewicht von 180—200 g vorgenommen. Die Versuche erfolgten mit der von einem von uns konstruierten Anordnung[10].  $J^{131}$  wurde uns vom Staatlichen Atomenergieausschuß zur Verfügung gestellt.

Die Durchführung der Tierversuche erfolgte in zwei Gruppen: a) Die Ratten wurden 3 Tage lang mit 4 mg/kg Akedron bzw. 0,5 mg/kg Reserpin vorbehandelt, erhielten am 4. Tage morgens dieselbe Dosis und 1 Stunde später 30  $\mu\text{C}$   $J^{131}$ . 1, 24 und 48 Stunden nach Verabreichung des Isotops wurde in vivo, ohne Narkose, die Aktivität der Tiere über der Schilddrüse gemessen. Aus dem Istündigen Wert ergibt sich der Jodidbedarf der Schilddrüse, das Ausmaß der Jodaufnahmegeschwindigkeit, aus dem 24stündigen Wert ungefähr die maximale Jodaufnahmefähigkeit, aus der Differenz zwischen dem 24- und 48stündigen bereits die Hormonjod-Ausscheidungsgeschwindigkeit.

b) Wir verabfolgten den Ratten 50  $\mu\text{C}$   $J^{131}$ . 48 Stunden nach der Injektion des Isotops befindet sich wahrscheinlich beinahe das gesamte  $J^{131}$  in organischer Bindung in der Schilddrüse. Wird hiernach die Aktivitätssenkung über der Schilddrüse registriert, so bildet dieser Wert einen Maßstab für die Hormonausscheidungsgeschwindigkeit der Thyreoidea. Es wurden Messungen 48, 51, 53, 56, 71, 73, 75, 77, 79 und 95 Stunden nach Einführung von  $J^{131}$  vorgenommen. In der 73. Stunde verabreichten wir 4 mg/kg Akedron bzw. 0,5 mg/kg Reserpin. Hiernach wurde die Schilddrüsenaktivität zu den erwähnten Zeitpunkten weiter gemessen. Die Veränderung der Hormonausscheidungsgeschwindigkeit nach Verabfolgung von Akedron bzw. Rausedyl betrachteten wir als Indikator der Wirkung dieser Mittel auf die Schilddrüsenfunktion. Bei der Hemmung der Schilddrüsenfunktion nimmt die Hormonausscheidungsgeschwindigkeit ab, nach der Aktivierung geschieht das Gegenteil.

In der folgenden Untersuchungsserie beobachteten wir den Effekt der erwähnten Mittel auf die radioaktive Jodausscheidung der Niere. Den laut Punkt a) vorbehandelten Tieren wurden 30  $\mu\text{C}$   $J^{131}$  injiziert und die binnen 1 Stunde nach Verabreichung des Isotops mit dem Harn entleerte Isotopgesamtmenge im Bleiturm mit der G.—M.—Röhre bestimmt.

### Ergebnisse

Tabelle Ia

Anschlagzahl (TPM) bei den mit Akedron bzw. Reserpin vorbehandelten Tieren über der Schilddrüse 1, 24 und 48 Stunden nach Verabreichung von  $J^{131}$

Durchschnittswerte und Streuungen

Zeit	1 <sup>h</sup>			24 <sup>h</sup>			48 <sup>h</sup>		
	Akte-dron	Reser-pin	Kon-trollen	Akte-dron	Reser-pin	Kon-trollen	Akte-dron	Reser-pin	Kon-trollen
Vorbehandlung je Gruppe (Durchschnitt von 10 Tieren)									
Mathemat. Durchschnitt der Anschlagzahl (m) ...	376	651	551	527	887	692	426	691	440
Log. Durchschnitt der An- schlagzahl ( $\bar{x}$ ) .....	2,576	2,814	2,741	2,721	2,948	2,840	2,630	2,940	2,643
Log. Streuung der An- schlagzahl (s) .....	0,062	0,081	0,098	0,072	0,077	0,063	0,071	0,158	0,051

Tabelle Ib

Differenzen zwischen den Behandlungsergebnissen

	1 <sup>h</sup>		24 <sup>h</sup>		48 <sup>h</sup>	
	Aktedron — Kontr.	Reserpin — Kontr.	Aktedron — Kontr.	Reserpin — Kontr.	Aktedron — Kontr.	Reserpin — Kontr.
Abweichungen der Durchschnitts- werte ( $\bar{x}_1 - \bar{x}_2$ ) ..	- 0,167	0,072	- 0,119	0,118	- 0,014	0,196
t .....	3,169	2,018	3,952	3,746	0,389	4,285
P% .....	< 1	= 6	= 0,1	< 1	= 70	< 0,1
Signifikanz .....	stark	Grenzfall	sehr stark	stark	∅	sehr stark

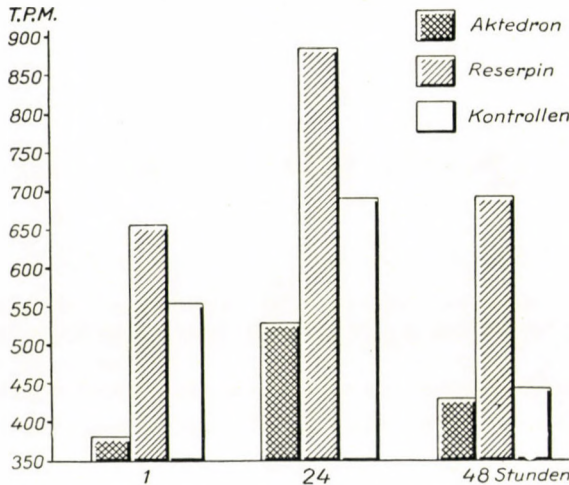


Abb. 1

Wie aus Tabelle Ia hervorgeht, enthielt die Schilddrüse der mit Aktedron vorbehandelten Ratten bei der Messung in der 1., 24. und 48. Stunde weniger  $J^{131}$  als die der unbehandelten Tiere. Diese Differenz ist nach einer Stunde sehr groß, nach 24 Stunden ebenfalls signifikant, aber nach Messung in der 48. Stunde nicht mehr signifikant (Tabelle Ib). Wie Abb. 1 zeigt, beruht dies auf der größeren Hormonausscheidungsgeschwindigkeit bei den Kontrollen, wodurch auch die Differenz der in der 24. und 48. Stunde über der Schilddrüse gemessenen Aktivität größer wird als bei den mit Aktedron vorbehandelten Tieren. Die Schilddrüsenfunktion der mit Rausedyl vorbehandelten Ratten ist ebenfalls den vorstehenden Tabellen und der Abbildung zu entnehmen. Im Gegensatz zu den aktedronbehandelten Tieren war hier die  $J^{131}$ -Aufnahme der Schilddrüse, insbesondere bei den Messungen in der 24. und 48. Stunde, im Vergleich zu den Kontrollen signifikant höher.

Tabelle IIa

Untersuchung der Hormonausscheidungsgeschwindigkeit der Schilddrüse nach Verabreichung von Aktedron bzw. Reserpin. Je Gruppe 10 Tiere

Mittelwerte

Zeit	Mathemat. Durchschnitt der Anschlagzahl (m)			Log. Durchschnitt der Anschlagzahl( $\bar{x}$ )		
	Aktedron	Reserpin	Kontrollen	Aktedron	Reserpin	Kontrollen
75h	734	755	748	2,866	2,878	2,874
79h	702	759	670	2,846	2,880	2,826
95h	648	668	591	2,812	2,825	2,772

Tabelle IIb

Differenzen zwischen den Behandlungsergebnissen

	75 <sup>h</sup> —79 <sup>h</sup>		79 <sup>h</sup> —95 <sup>h</sup>	
	Aktedron — Kontr.	Reserpin — Kontr.	Aktedron — Kontr.	Reserpin — Kontr.
Abweichungen zwischen den Durchschnittswerten ( $\bar{x}_1 - \bar{x}_2$ ) .....	- 0,010	- 0,033	0,019	0,001
t .....	2,280	6,913	1,693	0,102
P% .....	< 5	< 0,1	= 10	> 90
Signifikanz .....	ja	sehr stark	∅	∅

Da die  $J^{131}$ -Aufnahmefähigkeit der Schilddrüse von vielen Faktoren beeinflusst wird und daher nicht sicher ist, daß die gewonnene Abweichung als Indikator der Thyreoideafunktion betrachtet werden kann, untersuchten wir im weiteren die Hormonausscheidungsgeschwindigkeit der Schilddrüse. Wie aus Tabelle IIa entnommen werden kann, weist die Hormonausscheidungsgeschwindigkeit besonders zwischen der 2. und 6. Stunde nach Reserpinverabreichung (75—79. Stunde) Hemmung auf, die laut Tabelle IIb sehr stark signifikant ist. Von der 6. Stunde nach der Einführung an (79—95. Stunde) besteht zwischen der Hormonausscheidungsgeschwindigkeit der reserpinbehandelten und unbehandelten Tiere keine signifikante Differenz mehr. Eine ähnliche Abweichung fanden wir im Vergleich zur Kontrollgruppe auch auf Wirkung von Aktedron, aber während dieser Effekt weniger ausgeprägt in Erscheinung tritt als der des Reserpins, hält er länger an.

Aus Tabelle IIIa und b ist schließlich ersichtlich, daß während die Ausscheidung des radioaktiven Jods im Harn der mit Aktedron vorbehandelten Tiere wesentlich zugenommen hat, nach Behandlung mit Reserpin eine derartige Wirkung nicht zu beobachten war.

Die Auswertung wurde mit den Logarithmen der Resultate vorgenommen, weil es sich um einen exponentiellen Zusammenhang handelt und daher

**Tabelle IIIa**

*Radioaktiver Jodgehalt des Harns  $I^h$  nach Verabreichung von Aktedron bzw. Reserpin*  
Durchschnittswerte

	Aktedron 6 Tiere	Reserpin 6 Tiere	Kontrollen 12 Tiere
Mathematischer Durchschnitt der Anschlagzahl (m) .....	39,301	14,749	14,251
Log. Durchschnitt der Anschlagzahl(x) ..	4,5944	4,1673	4,1551

**Tabelle IIIb**

	Aktedron — Kontrollen	Reserpin — Kontrollen
P% .....	< 0,01	> 90
Signifikanz ....	sehr stark	∅

diese Berechnungsart sowohl biologisch wie physikalisch am meisten berechtigt erscheint.

**Besprechung**

Unter den das Zentralnervensystem erregenden Mitteln haben wir Amphetamin (Aktedron) verwendet, das nach ISSEKUTZ [11] vor allem auf die sympathischen Zentren wirkt. Die von Aktedron hervorgerufenen Symptome kann man durch Dekapitation der Tiere oder mit subkortikal wirkenden Hypnotika abwehren. Wahrscheinlich wird im Gehirn die Entstehung der sedativ wirkenden Aldehyde aus Glukose durch Lähmung der Aminoxydase-Aktivität gehemmt und dadurch der zentrale Erregungszustand verursacht.

Nach unseren Untersuchungen war die  $J^{131}$ -Aufnahme der Schilddrüse der mit Aktedron vorbehandelten Tiere in der 1. und 24. Stunde im Vergleich zu der der Kontrollen signifikant niedrig. Wenngleich diese Abweichung in der Regel auf die herabgesetzte Schilddrüsenfunktion zurückgeführt wird, kann sie auch durch andere extrathyreoidale Faktoren beeinflusst werden. Es muß mit vier derartigen Faktoren gerechnet werden, welche die erwähnte Erscheinung herbeiführen können: 1. die Ausscheidung des radioaktiven Jods im Harn nimmt zu; 2. Hemmung der Thyreotrophormonbildung; 3. lokale Vasokonstriktion in der Schilddrüse; 4. unmittelbare Wirkung auf die Schilddrüse.

Was den 1. Punkt betrifft, so ist bekannt, daß die  $J^{131}$ -Aufnahme der Thyreoidea auch im akuten Stress-Zustand, auf Wirkung eines Traumas, von

Kälte und Wärme, Hungern, Anoxie und nach Formalin-Injektion abnimmt. In allen diesen Versuchen bildet die  $J^{131}$ -Aufnahme der Schilddrüse keinen sicheren, spezifischen Index der Thyreoidea-Aktivität, weil die Ausscheidung des radioaktiven Jods im Harn durch die erwähnten experimentellen Bedingungen gefördert wird [6].

Es läßt sich daher denken, daß die verringerte Jodaufnahme der Thyreoidea durch den Umstand bedingt ist, daß ihr weniger  $J^{131}$  zur Verfügung steht. In vorliegenden Untersuchungen haben wir diesen Umstand berücksichtigt, nach Aktedrongabe den radioaktiven Jodgehalt im Harn gemessen und diesen im Vergleich zu den Kontrollen wesentlich erhöht gefunden. Die verminderte  $J^{131}$ -Aufnahme der Schilddrüse kann demnach zum Teil auf dieser Erscheinung beruhen. Allerdings läßt sich nicht ausschließen, daß die erhöhte Ausscheidung des radioaktiven Jods nicht die Ursache, sondern nur eine Folge des auf Wirkung von Aktedron herabgesetzten Jodbedarfs der Schilddrüse bildet. Ferner ist es auch möglich, daß in diesem Fall die Thyreotrophormonbildung vorübergehend abnimmt. Wie aus unseren Untersuchungen hervorgeht, wird nämlich von Aktedron — wenn auch in geringem Maße — auch die Hormonausscheidungsgeschwindigkeit aus der Schilddrüse herabgesetzt. Neben diesen beiden Tatsachen muß noch mit einer dritten Möglichkeit gerechnet werden, nämlich der lokalen vasokonstriktorischen Wirkung. Aktedron ist imstande, die Adrenalin oxydation zu hemmen. Adrenalin aber übt seinen die  $J^{131}$ -Aufnahme der Thyreoidea vermindern den Effekt zum Teil durch seine lokale vasokonstriktorische Wirkung aus.

Neben den erwähnten drei Theorien kann als vierte auch die unmittelbare Aktedronwirkung auf die Schilddrüse, eventuell auf eines der Ferment-systeme des Organs, in Frage kommen. In früheren Untersuchungen haben wir zwischen dem Schilddrüsengewicht der Kontrollen und der mit Aktedron vorbehandelten Tiere keine Abweichung feststellen können. Obwohl diese Beobachtung eine unmittelbare Wirkung auf die Schilddrüse nicht mit Sicherheit ausschließt, spricht sie doch gegen diese Möglichkeit.

Zusammenfassend kann festgestellt werden, daß in den obigen Versuchen die Rattenschilddrüse auf Aktedron ebenso reagierte, wie es im akuten Stress gewöhnlich wahrgenommen wird.

\*

Wiederholt ergab sich die Frage, ob Reserpin neben seinem zentralen sedativen Effekt auch auf die Schilddrüsenfunktion wirkt. Das wäre hauptsächlich deshalb interessant, weil dieses Mittel vor allem die sympathischen Zentren beruhigt. Experimentelle Untersuchungen ergaben, daß Reserpin die thyroxinbedingte Grundumsatzerhöhung bei Ratten zu verhindern vermag [12], eine Feststellung, die von anderen nicht bestätigt werden konnte [13].

Mit sehr großen Gaben (40 mg/kg) läßt sich an Ratten hypotensiver Schock herbeiführen, und nach Anwendung dieser Dosierung hat GOODMAN [14] die ausgeprägte Erhöhung des eiweißgebundenen Serumjodwertes sowie die erhöhte Jodaufnahme der Thyreoidea festgestellt. Nach Verabreichung von 10 mg/kg traten aber diese Veränderungen nicht mehr ein. KARR und BOSCO [15] fanden nach Verabfolgung von 2,5 mg/kg während 3 Tagen die Jodaufnahme der Schilddrüse bei Ratten nicht erhöht. Laut FREYDBERG und LUCAS [16] war mit größeren Dosen als täglich 0,1 mg/kg Reserpin bei Ratten die Hemmung der Schilddrüsenfunktion zu erreichen. Auch nach einigen klinischen Beobachtungen hat sich Reserpin in der Therapie der Hyperthyreose als wirksam erwiesen [17, 18]. Indessen zeigen die einschlägigen Erfahrungen kein einhelliges Bild. Während z. B. VANOTTI [19] *in vitro* nachzuweisen vermochte, daß die Umwandlung von Thyroxin zu Trijodthyronin an der Peripherie von einer großen Reserpindosis gehemmt wird, fand er Serpasil bei Kranken nur in den Fällen des sog. »Parabasedow« sehr wirksam. Nach unseren Erfahrungen kann Reserpin bei hyperthyreotischen Kranken, allein verabreicht, zu einer Besserung der Beschwerden führen, aber nur bis zu einem gewissen Grade, anschließend muß wieder eine andere Antithyreoideabehandlung zur Anwendung kommen. Sehr günstig wirkt es bei den zentralnervösen Tachykardien und subfebrilen Zuständen [20]. Nach unseren Beobachtungen ist Reserpin bei Hyperthyreose neben der üblichen Antithyreoideatherapie von guter Wirkung und übertrifft den Effekt der anderen bei diesem Leiden gewöhnlich angewandten Sedativa.

In vorliegenden Untersuchungen enthielt die Schilddrüse der mit Reserpin (Rausedyl) vorbehandelten Tiere mehr  $J^{131}$  als die der Kontrolltiere. Die Abweichung war bei der Messung nach 1 Stunde noch nicht ausgeprägt, obwohl über der Thyreoidea der vorbehandelten Tiere bereits zu diesem Zeitpunkt höhere Radioaktivität nachgewiesen werden konnte. Die Ursache kann nicht die veränderte Harnausscheidung des radioaktiven Jods sein, weil diese Möglichkeit bei unseren Versuchen nicht vorhanden war. Da wir zwischen der Aktivität über der Schilddrüse bei den mit Reserpin vorbehandelten und den Kontrolltieren anlässlich der Messungen in der 24. und 48. Stunde signifikante Abweichungen fanden, ergab sich die Möglichkeit, daß die Aktivität bei den vorbehandelten Tieren deshalb größer war, weil das hauptsächlich in organischer Bindung anwesende Hormonjod von der Schilddrüse der reserpinbehandelten Tiere zu diesen Zeitpunkten langsamer abgegeben wurde. Zur Klarstellung dieser Hypothese hatten wir Untersuchungen vorgenommen, welche ergaben, daß die Hormonausscheidungsgeschwindigkeit der Schilddrüse auf Wirkung einer großen Reserpindosis in der 2—6. Stunde nach der Injektion wesentlich vermindert war. Diese Erscheinung erwies sich als temporär, da die Hormonausscheidungsgeschwindigkeit 6 Stunden nach der Reserpinverabreichung wieder normalisiert war.

## ZUSAMMENFASSUNG

Der Effekt von zwei auf das Zentralnervensystem wirkenden Mitteln auf die Schilddrüsenfunktion wurde an Ratten untersucht.

Nach den Ergebnissen der mit radioaktivem Jod durchgeführten Versuche reagierte die Rattenschilddrüse auf das hauptsächlich das sympathische Nervensystem reizende Aktedron in der angewandten Dosis auf ähnliche Weise wie im akuten Stress. Neben erhöhter Ausscheidung von radioaktivem Jod im Harn war die  $J^{131}$ -Aufnahmefähigkeit der Schilddrüse herabgesetzt und die Hormonausscheidungsgeschwindigkeit der Thyreoidea vorübergehend etwas verlangsamt.

Die mit Reserpin vorgenommenen Untersuchungen ergaben, daß die Hormonausscheidungsgeschwindigkeit der Schilddrüse von diesem Mittel in hoher Dosis vorübergehend verlangsamt wird.

\*

Für die Durchführung der statistischen Berechnungen danken wir Dr. I. JUVAN CZ und J. FISCHER, dem Leiter bzw. Mitarbeiter der Gruppe für Medizinische Statistik des Forschungsinstituts für Mathematik der Ungarischen Akademie der Wissenschaften, ebenso É. TAKÁCS für ihre technische Hilfe bei den Untersuchungen.

## LITERATUR

1. JENDRASSIK, E.: Orvosi Hetilap, **39**, 1093 (1885).
- 1a. PERRY: cit. WERNER, S. C.: The Thyroid. New York, Hoeber-Harper 1955.
2. KRACHT, J.: Acta Endocrinol. **15**, 355 (1951). — KRACHT, J., KRACHT, U.: Arch. Path. Anat. **321**, 238 (1952).
3. BROWN-GRANT, K., VON EULER, C., HARRIS, G. W., REICHLIN, S.: J. Physiol. **126**, 1 (1954).
4. HARRIS, G. W.: Neurological Control of the Pituitary Gland. London, Arnold (1955).
5. WILLIAMS, R. H., JAFFE, H., KEMP, C.: Amer. J. Physiol. **159**, 291 (1949).
6. BOGOROCH, R., TIMIRAS, P.: Endocrinol. **49**, 548 (1951).
7. SMIRNOV, S.: Probl. Endocr. 2/4, 181 (1956).
8. SCHWARCZ, F.: Acta Endocrinol. 19/4, 411 (1955).
9. SKABELSKAJA, J. B.: Dokl. Akad. Nauk SSSR 84/6, 1273 (1952).
10. NAGY, J.: Magyar Radiologia **1**, 39 (1957).
11. ISSEKUTZ, B. ID.: Orvosi Hetilap. **9**, 257 (1949).
12. KUSCHKE, H. J., GRUNER H.: Klin. Wochenschr. **32**, 563 (1954).
13. ERBÁN, S.: Sc. Pharm. **22**, 145 (1954).
14. GOODMAN, J. R., FLORSHEIM, W. H., TEMPEREAU, C. E.: Proc. Soc. Exp. Biol. **90**, 196 (1955).
15. KARR, A. B., BOSCOG, R.: cit. FREYDBERG-LUCAS, Acta Endocrinol. **23**, 419 (1956).
16. FREYDBERG-LUCAS, V.: Acta Endocrinol. **23**, 419 (1956).
17. MONCKE, C. L.: Die Medizinische **50**, 19 (1955).
18. LÖVEL, E., BONA, E.: Z. Ges. Inn. Med. 12/8, 372 (1957).
19. VANOTTI, A.: Schweiz. Med. Wochenschr. 87/1, 412 (1957).
20. POLITZER, M., SZÉKELY, Á., FÖLDES, J.: Ars Medici. **8**, 568 (1957).



# UNTERSUCHUNGEN ÜBER DIE NEUROHORMONALE REGULATION DER NATRIUMAUSSCHIEDUNG DER NIERE

Von

M. FÖLDI und A. G. B. KOVÁCH

I. MEDIZINISCHE KLINIK, PHYSIOLOGISCHES INSTITUT DER UNIVERSITÄT UND FORSCHUNGSINSTITUT  
FÜR EXPERIMENTELLE MEDIZIN DER UNGARISCHEN AKADEMIE DER WISSENSCHAFTEN, BUDAPEST

(Eingegangen am 15. Juni 1958)

Die Entdeckung der antinatriuretisch wirkenden Nebennierenrindenhormone, vor allem des Aldosterons, hat zur Klärung vieler mit der Regulation der Natriumausscheidung zusammenhängender Fragen geführt, aber das Problem noch bei weitem nicht völlig gelöst. Aus gewissen Beobachtungen geht hervor, daß der Organismus auch ohne funktionsfähige Nebennierenrinde zur Regulation der Natriumausscheidung, mit anderen Worten zur wirksamen Volumenregulation, unter gewissen Umständen imstande ist. So fanden ROSENBAUM, PAPPER und ASHLEY [1] bei der Untersuchung von drei an Addisonscher Krankheit Leidenden, daß die Natriumausscheidung in zwei Fällen nach Orthostase abnahm, in einem Fall die Senkung der Natriumausscheidung durch Anwendung des Venentourniquets auf die beiden unteren Extremitäten gesenkt wurde und bei allen drei Kranken die Natriumausscheidung nach der hypotonischen Expansion des extrazellulären Raumes in Gang kam. SZABÓ, SOLTI, RÉV und MÁRTON [2] beobachteten an größerem Patientematerial bei Addisonscher Krankheit nach akuter Verminderung der effektiven kreisenden Blutmenge ebenfalls Antidiurese. Daß die Frage noch ungelöst ist, geht auch daraus hervor, daß erhöhte Aldosteronausscheidung nicht bei jedem ödematösen Kranken nachgewiesen werden konnte (LUETSCHER und JOHNSON [3]), ferner erscheint die Angabe beachtenswert, daß die Glukokortikoide auch über natriuretische Wirkung verfügen. Von Interesse ist im Zusammenhang mit der Frage noch, daß die Sekretion der Rindenhormone u. a. auch von ACTH und ADH beeinflußt wird, während die Steroide auf die Sekretion der Hypophysenhinterlappenhormone rückwirken (DINGMAN [4]).

Bereits aus der Arbeit von STARLING und VERNEY [5] geht hervor, daß an der Regulation des Elektrolythaushaltes neben den Rindenhormonen auch andere humorale Faktoren teilnehmen. Wie VERNEY [6] nachwies, nimmt, wenn man zu gleicher Zeit mit hypertotonischer Kochsalzlösung auch ADH einspritzt, parallel mit der Diuresesenkung die Na-Exkretion zu. Laut BROOKS und PICKFORD [7] wirken die Hypophysenhinterlappenhormone nicht nur auf die Wasserausscheidung, sondern auch auf die Na-Exkretion. Reines Oxytocin wirkt auf Tiere im Zustande niedriger Wasserdiurese natriuretisch, und werden

Oxytocin und Vasopressin zusammen eingespritzt, so erhöht sich die Natriumausscheidung. Nach diesen Autoren stehen in gewissen Phasen der Dehydratation die zwei Hypophysenhinterlappenhormone mit ihrem natriuretischen und antidiuretischen Effekt im Dienste der Homeostase des Organismus. Nach Angaben von DE WARDENER [8] und anderen sei die Harnkonzentration bei Dehydratation höher, als durch maximale Vasopressingaben erreicht werden kann. Vielleicht läßt sich dies damit erklären, daß bei Dehydratation nicht nur Vasopressin, sondern auch natriuretisch wirkendes Oxytocin sezerniert wird. Zu gleicher Zeit führt die Senkung des kreisenden Blutvolumens zur Aldosteronproduktion, welche die Oxytocinwirkung zu kompensieren vermag. Möglicherweise läßt sich die Differenz auch auf die Mitwirkung weiterer, bisher unbekannter Mechanismen zurückführen.

Aus der menschlichen Pathologie kennt man viele Fälle, in denen verschiedenartige Läsionen (Traumen, entzündliche Prozesse, Neoplasmen) des Zentralnervensystems, insbesondere des Hypothalamus bzw. Thalamus, zu schweren Störungen des Natriumstoffwechsels führen: es entsteht hochgradige, chronische Natriurese, die sich durch Verabreichung von Mineralkortikoiden nicht beeinflussen läßt und in denen die Nebennierenfunktionsproben normal ausfallen. Den Natriumverlust vermag man lediglich durch Verabfolgung von Natriumchlorid zu substituieren.

KEELER [9] und CORT [10] brachten an Ratten durch Läsion des hinteren Hypothalamuskernes ein ähnliches Syndrom zustande, das nach KEELER von der Nierendenerivation nicht beeinflußt wird. In Katzenversuchen wies demgegenüber CORT nach, daß nach intracarotischer Injektion hyperosmotischer Lösungen lebhaft elektrische Tätigkeit im Gebiet des Nervus supraopticus und paraventricularis registriert und vom Plexus renalis efferente Impulse abgeleitet werden können. Die Reizung derselben Region führt bei unveränderten renalen hämodynamischen Verhältnissen zur Steigerung der tubulären Natriumresorption. Im Zusammenhang mit der zentralen Regulation der Natriumausscheidung sind die Untersuchungen von KOELLA [11] von Bedeutung, die ergaben, daß die innervierte Niere der Katze auf Reizung bestimmter vorderer Hypothalamusabschnitte sogleich mit Antidiurese reagiert, während die Reaktion der denervierten Niere verspätet eintritt. CLEMENTE, SUTIN und SILVERSTONE [12] beobachteten nach Einspritzung von hypertoni-scher Salzlösung Veränderungen in der elektrischen Aktivität der Oblongata.

In diesem Zusammenhang müssen wir auf die eigenen Untersuchungen verweisen (FÖLDI, KOVÁCH, TAKÁCS, KOLTAY [13]; KOVÁCH, FÖLDI, PAPP, KOLTAY [14]), in denen wir nachwiesen, daß an Hunden, wenn bei gekreuztem Kreislauf der vom Rumpf in bezug auf den Blutkreislauf isolierte Kopf mit hypoxischem Blut durchströmt wird, Senkung der Natriumausscheidung beobachtet werden kann. Die Adrenalektomie ist auf diese Erscheinung ohne Einfluß: die Impulse verliefen bis zur Niere über die Nervenbahnen. Durch

Dibenaminbehandlung werden die hypoxischen Nierenveränderungen abgewehrt. Diesen hypoxieempfindlichen zentralen Volumenregulationsmechanismus vermochten wir auch im hämorrhagischen Schock nachzuweisen (KOVÁCH, FÖLDI, MENYHÁRT, RÓHEIM und ERDÉLYI [15, 16, 17]): wurde bei gekreuztem Kreislauf die Sauerstoffversorgung im Zentralnervensystem des

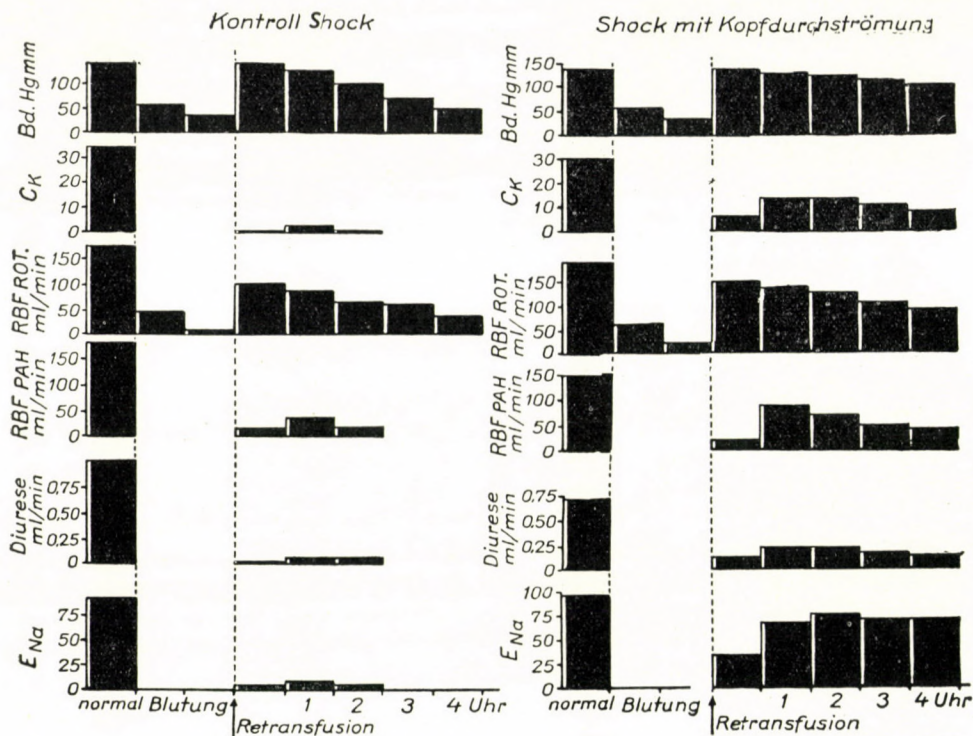


Abb. 1. Durch Aufrechterhaltung des normalen Blutkreislaufs im Zentralnervensystem werden die Folgen des hämorrhagischen Schocks auf die Nierenfunktion abgewehrt (KOVÁCH, FÖLDI, MENYHÁRT, RÓHEIM, ERDÉLYI [17]). ENa: Natriumausscheidung; RBF: Nierenblutströmung auf Grund der PAH-Clearance; RBF ROT: Nierenblutströmung, mit dem Rotameter gemessen; Bd: arterieller Blutdruck

Akzeptortieres mittels Durchströmung des normalen Blutes eines Donatorhundes gesichert, so vermochten wir die bekannten Folgen des hämorrhagischen Schocks auf die Nierenfunktion weitgehend abzuwehren (Abb. 1).

Aus VERNEYS Versuchen [18] wissen wir, daß die intracarotische Injektion hypertonscher Lösungen bei Wasserdiurese am wachen Hund zur Sekretion des antidiuretischen Hormons führt. CLARK, ZUIDEMA und MINTON [19] gelangten bei chloralosenarkotisierten Hunden zum gleichen Ergebnis. Die in andere Gefäßgebiete gegebene hypertonsche Lösung löst nicht dieselbe Wirkung aus. Nach neueren Angaben JEWELLS ist der Effekt an die Intaktheit

des vorderen Hypothalamusabschnitts gebunden [20]. Die Einspritzung der hypertonen Kochsalzlösung wirkt sich auf die Funktionen des ganzen Zentralnervensystems aus, was die Untersuchungen von SAWYER und GER-NANDT [21], FULLER und SAWYER [22] zeigen, nach denen sich im Anschluß an die intracarotische Einspritzung der hypertonen Salzlösung die elektrische Tätigkeit der Gehirnrinde verändert.

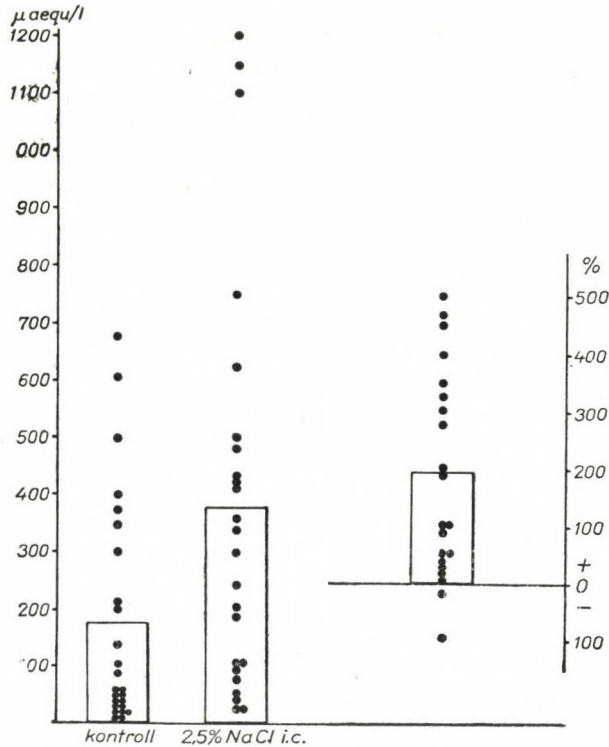


Abb. 2. Wirkung der intracarotischen Einspritzung 2,5%iger NaCl-Lösung auf die Natrium-ausscheidung bei gekreuztem Kreislauf. Jeder Punkt entspricht einem Versuch (FÖLDI, KOVÁCH, RÓHEIM, PAPP, KOLTAY [27])

Die Versuche von BIKOW u. Mitarb. [23] ergaben, daß die Diureseveränderung nicht nur nach dem ADH-Mechanismus vor sich geht, da die konditionierte Diurese bzw. Antidiurese nach Hypophysektomie nicht aufhört, jedoch ausbleibt, wenn gleichzeitig die Niere denerviert wird. In der Diureseregulation müssen demnach neben dem ADH-Mechanismus auch andere neurale Faktoren eine Rolle spielen.

Zur weiteren Klärung der Frage führten wir experimentelle Bedingungen herbei, in denen die Möglichkeit einer Wirkung der Hypophysenhormone dadurch ausgeschlossen wurde, daß wir einen isolierten Kopfkreislauf zustande brachten und die Wirkung der intracarotisch eingeführten NaCl-Lösung auf

die Wasser- und Salzausscheidung der Niere untersuchten. Kopf und Rumpf blieben nur in neuraler Verbindung, der Kopf wurde mit dem Blut eines Donatorhundes durchströmt. In bezug auf die Einzelheiten der Methoden verweisen wir auf die vorangegangenen Arbeiten von KOVÁCH und RÓHEIM [24, 25, 26].

Die erste Untersuchungsserie bestand aus 21 Versuchen (FÖLDI, KOVÁCH, RÓHEIM, PAPP, KOLTAY, [27]). In einem Teil der Fälle infundierten wir nach

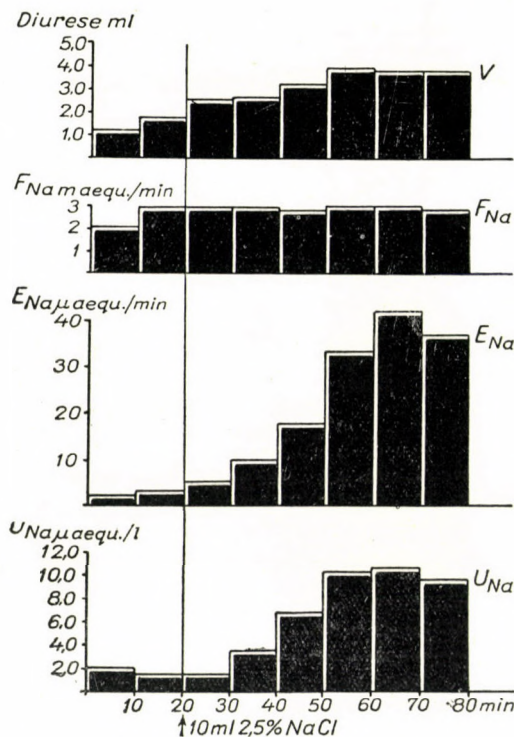


Abb. 3. Wirkung der intracarotischen Einspritzung 2,5%iger NaCl-Lösung auf die Natrium-ausscheidung bei gekreuztem Kreislauf. Ergebnisse eines Versuches. Die erhöhte Natrium-ausscheidung ist von der Veränderung der Natriumfiltration unabhängig (FÖLDI, KOVÁCH, RÓHEIM, PAPP, KOLTAY [27])

Aufnahme der Kontrollperioden intracarotisch 20–40 Minuten hindurch 10%ige Kochsalzlösung mit 4 ml/min Geschwindigkeit, im anderen Teil injizierten wir intracarotisch während 5 Minuten 10 ml 2,5%ige Kochsalzlösung.

Wie Abb. 2 zeigt, nahm die Natriumausscheidung nach Einspritzung der hypertonischen Salzlösung statistisch signifikant zu ( $p = 0,02$ ), und zwar durchschnittlich auf 306% des Ausgangswertes. In 8 Versuchen war die

Steigerung der Natriumausscheidung unverändert bzw. kam sie bei verminderter Natriumfiltration zustande, war also die Folge einer Senkung der tubulären Natriumresorption (Abb. 3). Die Diurese hatte nach NaCl-Einspritzung etwas zugenommen oder war unverändert geblieben, die Na-Konzentration im Harn war signifikant erhöht.

Aus diesen Ergebnissen konnten wir die Schlußfolgerung ziehen, daß die Nierenfunktion durch Einspritzung der hypertonischen NaCl-Lösung neben dem VERNEY'schen Mechanismus auch neural, und zwar durch Steigerung der Natriumausscheidung, beeinflußt wird. Die intracarotisch verabreichte

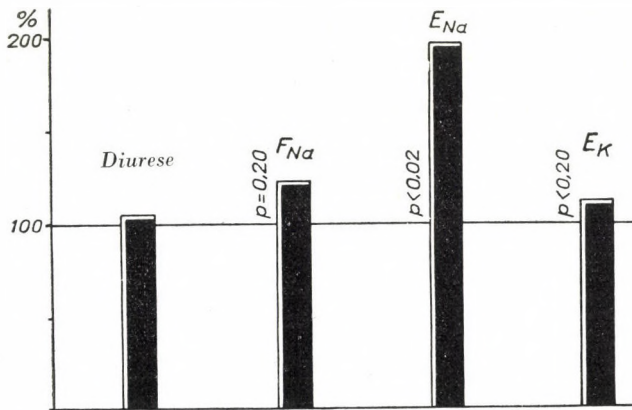


Abb. 4. Wirkung der intracarotischen Injektion von Natriumphosphatlösung auf Diurese, Natriumfiltration, Natrium- und Kaliumausscheidung bei gekreuztem Kreislauf (KOVÁCH, FÖLDI, PAPP, RÓHEIM, KOLTAY [28])

hypertonische NaCl-Lösung hat also zwei Wirkungen: 1. Diuresesenkung durch ADH-Sekretion, 2. neural bedingte Steigerung der Natriumausscheidung. Es mußte durch weitere Untersuchungen klargestellt werden, ob letztere Erscheinung bis zur Niere neural ausgelöst wird, ebenso wie wir das bei zerebraler Anoxie festgestellt hatten (KOVÁCH, FÖLDI, PAPP, KOLTAY [14]), oder unter Einschaltung einer humoralen Stufe.

Die folgende Frage war, ob bei der nach intracarotischer Einspritzung der hypertonischen Kochsalzlösung beobachteten Natriuresesteigerung dem Natrium- oder dem Chlorion eine Rolle zufällt. Statt Natriumchloridlösung injizierten wir daher intracarotisch 10 ml 5,4%igen, auf pH 7,3 eingestellten Natriumphosphatpuffer. Die Natriumausscheidung stieg durchschnittlich auf 196% des Kontrollwertes. Die Veränderung erwies sich statistisch als signifikant ( $p = 0,02$ , Abb. 4). Aus dieser Versuchsreihe geht hervor, daß die auf intracarotische Einspritzung von Kochsalzlösung folgende Steigerung der Natriumausscheidung nicht mit den Chlorionen, sondern mit den Natriumionen zusammenhängt (KOVÁCH, FÖLDI, PAPP, KOLTAY [28]).

Es ergab sich die Frage, ob außer Natriumionen auch die hypertotonische Lösung anderer Ionen zur Herbeiführung erhöhter Natriumausscheidung imstande sei, ebenso wie sich bei den Versuchen VERNEYS verschiedene hyperosmotische Lösungen zur Ingangsetzung der ADH-Sekretion als geeignet gezeigt hatten.

In 10 Versuchen injizierten wir den Akzeptortieren intracarotisch 15–30%ige Mannitlösung. Die Natriumausscheidung stieg durchschnittlich nur auf 135% der Kontrollwerte. Die Differenz war statistisch nicht signifikant ( $p > 0,05$ ; Abb. 5) (KOVÁCH, FÖLDI, RÓHEIM, PAPP, KOLTAY [29]).

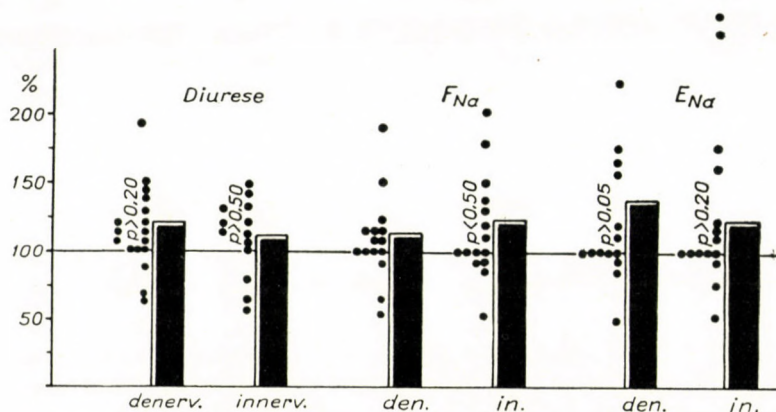


Abb. 5. Wirkung der intracarotischen Injektion von Mannitlösung auf Diurese, Natriumfiltration und Natriumausscheidung der denervierten und innervierten Niere bei gekreuztem Kreislauf (KOVÁCH, FÖLDI, PAPP, RÓHEIM, KOLTAY [29])

Zwecks Feststellung der Lokalisation der Akzeptoren wurden bei den folgenden Versuchen (17 Fälle) beide Sinus carotici der Akzeptortiere denerviert. Trotz des Eingriffs stieg die Natriumausscheidung nach intracarotischer Verabfolgung von 10 ml 2,5%iger Kochsalzlösung auf 262% des Kontrollwertes, und diese Veränderung erwies sich statistisch als signifikant ( $p = 0,02$ , Abb. 6).

Wie bereits erwähnt wurde, konnten die Impulse bei unserer Versuchsanordnung vom Kopf ausschließlich neural in den Rumpf des Tieres gelangen. Zur weiteren Untersuchung der Efferentation denervierten wir bei den oben erwähnten 17 Versuchen die linke Niere und untersuchten separiert die Reaktion der beiden Nieren auf die intracarotische Kochsalzinjektion. (Unter Denervation verstehen wir in vorliegenden Versuchen die Durchtrennung der Splanchnici und die Entfernung der sympathischen Kette vom 5. thorakalen bis zum 3. lumbalen Segment.) Wie wir gesehen haben, war die Natriumausscheidung in der innervierten Niere auf 262%, in der denervierten Niere auf 249% des Kontrollwertes gestiegen. Beide Differenzen weisen den Kontroll-

werten gegenüber Signifikanz auf ( $p = 0,02$ , Abb. 6) (KOVÁCH, FÖLDI [30]). Aus diesen Resultaten kann geschlossen werden, daß die Impulse oder zumindest ein beträchtlicher Teil derselben die Niere nicht auf neuralem Wege erreichen. Bei der Bewertung dieses Versuchstyps muß man naturgemäß berücksichtigen, daß die Nierendenerivation technisch als problematisch zu betrachten ist und eher in positiven Fällen Beweiskraft hat als bei negativen Versuchen. Neben dem Sympathicus kann auch der Vagus eine Rolle spielen ;

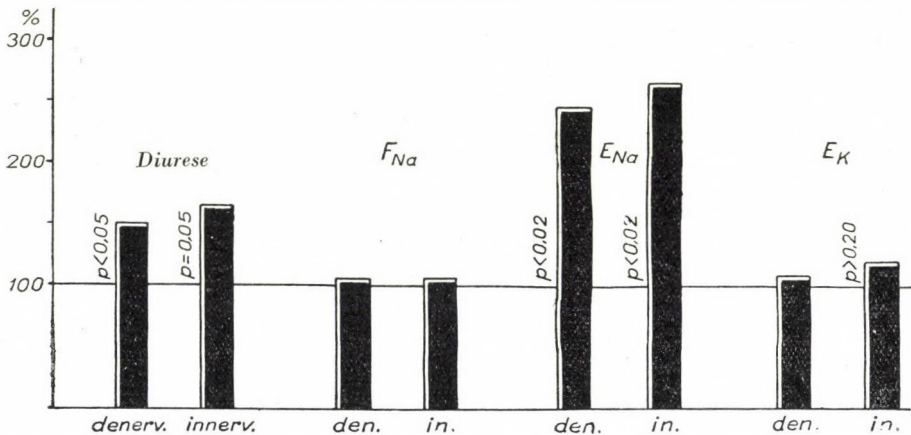


Abb. 6. Wirkung der intracarotischen Injektion von hypertotonischer NaCl-Lösung auf Diuresis, Natriumfiltration, Natrium- und Kaliumausscheidung des Hundes mit denerviertem Sinus caroticus und denervierter linker Niere bei gekreuztem Kreislauf (KOVÁCH, FÖLDI, PAPP, RÓHEIM, KOLTAY [29])

wie PINTÉR, BACSÁNYI, SZÉKELY und FEHÉR [31] nachgewiesen haben, nimmt die Natriumausscheidung der Niere nach Reizung des peripheren Vagusstumpfes zu.

In 6 zur Klärung der Rolle der Nebennierenrinde durchgeführten Versuchen stellten wir an adrenaletomierten Tieren fest, daß die Natriumausscheidung nach intracarotischer Injektion von hypertotonischer Kochsalzlösung unverändert blieb bzw. eher verringert war [30]. Daraus kann gefolgert werden, daß die vom Zentralnervensystem kommenden Nervenimpulse in der Nebenniere auf hormonale Bahnen übertreten. Diese Feststellung wird noch durch eine weitere Beobachtung gestützt. Während der Natrium-Kalium-Quotient im Harn des normalen Akzeptors vor intracarotischer Kochsalzeinspritzung durchschnittlich 1,5 betrug, stieg der Quotient nach der Injektion auf 2,8; diese Differenz ist statistisch signifikant ( $p = 0,02$ ,  $t : 3,471$ ).

Auf Grund unserer Versuchsergebnisse erscheint die Schlußfolgerung berechtigt, daß das Zentralnervensystem ein chemosensitives Gebiet aufweisen muß, welches nach Erhöhung der Natriumkonzentration im Blut die Funktion der Nebenniere durch neurale Impulse in der Weise verändert, daß



die renale Natriumausscheidung auf hormonalem Wege gesteigert wird. Die chemosensitiven Zonen müssen wir wahrscheinlich im Bereich des Nucleus supraopticus und Nucleus paraventricularis suchen. Es fragt sich, ob die Konzentrationserhöhung des Blutnatriums auf diese noch nicht näher definierten Zentren unmittelbar wirkt, oder ob es sich darum handelt, daß die intracarotisch injizierte hyperosmotische Lösung irgendein humorales Agens (z. B. ADH) freisetzt und diese Substanz die Entsendung natriuretischer Impulse in die vorausgesetzten Zentren bewirkt.

Welche Veränderung der Nebennierenhormonproduktion mag nun die Erhöhung der Natriurese herbeiführen? Man kann mit folgenden Möglichkeiten rechnen:

1. Sekretionsverminderung der das Natrium retinierenden Mineralokortikoide (Aldosteron).

2. Sekretionssteigerung der die Natriumausscheidung erhöhenden Glukokortikoide. Gegen diese Möglichkeit spricht, daß die Glukokortikoide laut DINGMAN [4] durch Zurückdrängung der ADH-Sekretion antidiuretisch wirken, andererseits die Glukokortikoidsekretion mit ACTH zusammenhängt und dieses unter unseren experimentellen Bedingungen nicht in den Rumpfkreislauf hinabgelangen konnte.

Aus unseren Untersuchungen kann demnach auf die Möglichkeit einer direkten neuralen Beeinflussung der Sekretion des den Salz-Wasserhaushalt der Nebennierenrinde regelnden Hormons geschlossen werden. Hierfür zeugt u. a. auch die Literaturangabe, wonach die durch Abschnürung der Vena cava ausgelöste Steigerung der Aldosteronsekretion durch Hypophysektomie nicht beeinflußt wird (DAVIS, BAHN, GOODKIN, BALL [32]). Neuestens vermochten ORTI, RALLI, LAKEN und DUMM [33] bei adrenaletomierten Ratten eine Substanz nachzuweisen, die mit ACTH nicht identisch ist und auf deren Wirkung die Aldosteronsekretion der Nebennierenrinde zunimmt. Für den Produktionsort der Substanz gibt es bisher keinerlei Anhaltspunkte. Möglicherweise nimmt auch dieser Faktor am Mechanismus der unsererseits beobachteten Erscheinung teil.

Es ist eine sehr interessante Frage, bei deren Beantwortung wir heute jedoch lediglich auf Hypothesen angewiesen sind, auf welche Weise die die Salz- und Wasserausscheidung regulierenden verschiedenen Mechanismen beim intakten Tier und insbesondere beim Menschen zusammenwirken. Auf Grund der Literaturangaben und eigener Arbeiten sind wir der Auffassung, daß Oxytocin und Vasopressin sezerniert werden, wenn sich die Natriumkonzentration in dem ins Zentralnervensystem strömenden Blut erhöht: infolgedessen vermindert sich die Wasserdurese und nimmt die Natriumausscheidung zu. Gleichzeitig findet auf Wirkung neuraler Impulse eine Veränderung der Nebennierenrindenhormonausscheidung statt, d. h. die Natriumausscheidung wird erhöht.

Diese Feststellung läßt sich naturgemäß nicht ohne weiteres auf den Menschen übertragen, weil es nicht ausgeschlossen ist, daß in der Regulation der Salz- und Wasserausscheidung eine wesentliche Speziesdifferenz vorliegt. Für diese Möglichkeit zeugt die Beobachtung von GINSBURG und BROWN [34], die auch wir zu unterstützen vermochten. Wenn bei Ratten durch intravenöse Tropfinfusion 1%iger Dextroselösung eine hohe Diurese aufrechterhalten wird, so ist nach intracarotischer Injektion hypertotonischer NaCl-Lösung nicht

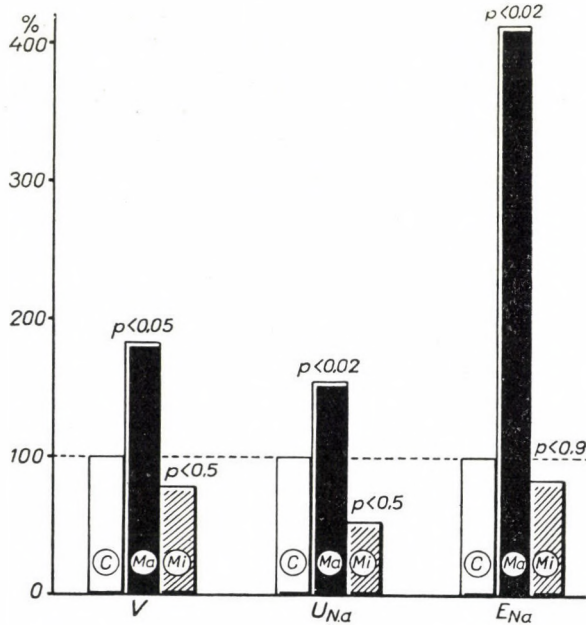


Abb. 7. Wirkung der intracarotischen Injektion von hypertotonischer NaCl-Lösung auf die Wasserdiurese, Natriumkonzentration des Harnes und Natriumausscheidung von Ratten. C: Durchschnitt der Vorperioden von 10 Versuchen = 100%; Ma: durchschnittliche Maximalwerte der Perioden nach der Injektion von NaCl-Lösung, im Prozentsatz der Vorperioden; Mi: durchschnittliche Minimalwerte der Perioden nach der Injektion von NaCl-Lösung, im Prozentsatz der Vorperioden (FÖLDI, KOVÁCH, KOLTAY [35])

Antidiurese, sondern im Gegenteil Diuresesteigerung zu beobachten. Bei unseren Versuchen (FÖLDI, KOVÁCH, KOLTAY [35]) verfolgten wir auch die Natriumausscheidung und stellten fest, daß nach der Kochsalzinjektion sowohl die Natriumkonzentration im Harn als auch die absolute Natriumausscheidung signifikante Erhöhung zeigten (Abb. 7).

Um zu klären, ob der am Tier ermittelte Mechanismus der Regulation der Salz- und Wasserausscheidung auch für den Menschen gilt, untersuchten wir, ob sich der VERNEYSche Effekt am Menschen auslösen läßt. Nach KOVÁCH, FÖLDI, FEHÉR, RÉV, VÁRADI, HERMANN und KOLTAY [36] kommt das Phänomen auch am Menschen zustande. Die durch perorale Wasserbelastung herbei-

geführte hohe Wasserdurese geht auf Wirkung von 20 ml intracarotisch eingespritzter 5%iger Kochsalzlösung binnen wenigen Minuten in hochgradige Oligurie über (Abb. 8). In bezug auf das Gesamtphänomen wissen wir nicht, inwieweit diese Beobachtung bei normaler Diurese ohne Wasserbelastung ihre

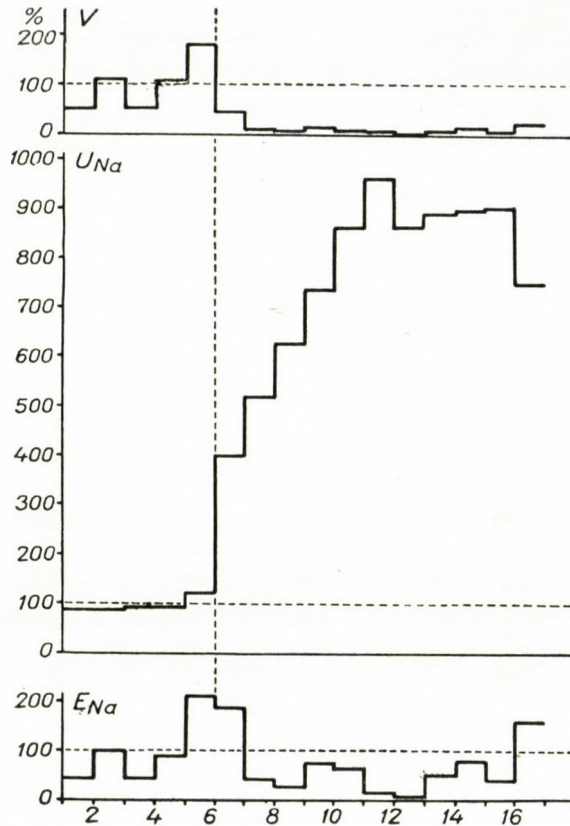


Abb. 8. Der VERNEYSche Effekt am Menschen. Wirkung der intracarotischen Injektion von 20 ml 5%iger NaCl-Lösung in dem durch perorale Wasserbelastung herbeigeführten Zustand hoher Diurese auf Diurese, Natriumausscheidung und Natriumkonzentration des Harns. Die Werte sind im Prozentsatz des Durchschnitts der Vorperioden angegeben; Grundlinie = 100% (KOVÁCH, FÖLDI, FEHÉR, RÉV, VÁRADI, HERMANN, KOLTAY [36])

Gültigkeit hat. Darüber geben weder die vorhin mitgeteilten eigenen Ergebnisse noch die Angaben von VERNEY Aufklärung.

Im Zusammenhang mit dem VERNEYSchen Effekt wird gewöhnlich nur die Diurese untersucht; die Chlorauscheidung beachtet man selten, und die Natriumkonzentration des Harns wird in der Regel nicht bestimmt.

Bei unseren Versuchen am Menschen [36] bestimmten wir auch die Natriumausscheidung und stellten fest, daß die Natriumkonzentration des Harns nach intracarotischer Einspritzung der Kochsalzlösung in einem Teil

der Fälle wesentlich gestiegen war (Abb. 8). Ob diese Erscheinung auf der Oxytocinsekretion oder auf dem unsererseits beschriebenen neural-suprarenalen Mechanismus oder auf beiden beruht, muß in weiteren Untersuchungen geklärt werden. Zur Untersuchung der Frage ergibt sich folgende Möglichkeit: Wenn bei einer an Addison'scher Krankheit leidenden Person nach Herbeiführung der Wasserdiurese auf Wirkung intracarotisch injizierter hyperosmotischer Kochsalzlösung die Wasserdiurese abnimmt, aber die Natriumkonzentration sich nicht erhöht, so kann beim gesunden Menschen der unsererseits beschriebene Mechanismus für die Erhöhung der Natriumkonzentration verantwortlich gemacht werden.

Durch Regelung der Natriumausscheidung sichert der Organismus nicht nur einen der wichtigsten Faktoren der Isoionie und Isotonie, sondern auch die Konstanz des kreisenden Plasmavolumens und überhaupt des Volumens des ganzen extrazellulären Raumes. Die Senkung des zirkulierenden Blutvolumens geht automatisch mit einer Störung der Sauerstoffversorgung einher [37], so daß man sich nicht darüber wundern darf, daß auch der unsererseits schon früher beschriebene und oben erwähnte hypoxieempfindliche »zentrale Volumenregulationsapparat« an der Regelung der Natriumausscheidung teilnimmt. Die verschlechterte Sauerstoffversorgung der Gehirnsubstanz und die Senkung des Natriumgehalts in dem das Gehirn versorgenden Blut (Hypotonie mit der Gefahr stagnierender Hypoxie) stellen für den Organismus Reize dar, auf die er u. a. durch verminderte Natriumausscheidung reagiert, und umgekehrt. Erstere bringt die Veränderung der Natriumausscheidung bis zuletzt neural, letztere durch Ingangsetzung der Nebennierenrindenfunktion zustande. Neben dem VERNEYSchen Effekt und den unsererseits beschriebenen zwei zentralen Mechanismen muß auch der GAUER—HENRYsche [38] erwähnt werden, dessen adäquater Reiz der Druck in den großen intrathorakalen Venen ist.

Die Möglichkeit zur endgültigen Synthese wird sich in der Volumenregulationsfrage erst nach Klarstellung weiterer Probleme ergeben.

#### ZUSAMMENFASSUNG

1. In Hundeversuchen vermindert sich bei isolierter Hypoxie im Kopf die Natriumabsonderung der Niere; diese Verminderung kann durch Dibenaminbehandlung abgewehrt werden. Nebennierenexstirpation erwies sich als unwirksam.
2. In den isolierten Blutkreislauf des Kopfes verabreichtes hyperosmotisches Natriumchlorid erhöht im Hundeversuch die Natriumabsonderung der Niere.
3. Natriumphosphat löst eine ähnliche Wirkung aus, hyperosmotisches Mannit ist unwirksam.
4. Nierendenervation wehrt die durch hyperosmotisches Natriumchlorid ausgelöste Erhöhung der Natriumabsonderung nicht ab.

5. In Nebennierenexstirpierten Tieren ist das in die Arteria carotis eingeführte hyperosmotische Natriumchlorid unwirksam.

6. In Rattenversuchen entsteht nach Einspritzung von hyperosmotischem Natriumchlorid am normalen Tier keine ADH-Wirkung, die Diurese und Natriumabsonderung erhöht sich vielmehr.

7. Am Menschen kann der Verney-Effekt durch intracarotische Einspritzung von hyperosmotischem Natriumchlorid ausgelöst werden.

## LITERATUR

1. ROSENBAUM, T. D., PAPPER, S., ASHLEY, N. M.: *J. Clin. Endocrin.* **15**, 1459 (1955).
2. SZABÓ, GY., SOLTI, F., RÉV, J., MÁRTON, I.: *Acta Med. Hung.* **10**, 343 (1957).
3. LUETSCHER, T. A. JR., JOHNSON, B. B.: *J. Clin. Invest.* **33**, 1441 (1954).
4. DINGMAN, J. F.: *Amer. J. Med. Sc.* **235**, 79 (1958).
5. VERNEY, E. B., STARLING, E. H.: *J. Physiol.* **56**, 353 (1922).
6. VERNEY, E. B.: *Lancet*, **2**, 1237 und 1295 (1957).
7. BROOKS, F. P., PICKFORD, M.: *The Neurophysis*. Butterworth, London, 1957.
8. DE WARDENER, H. E.: *The Neurophysis*. Butterworth, London, 1957.
9. KEELER, R. J.: *J. Physiol.* **130**, 9—10 P. (1955).
10. CORT, J. H.: *Lancet*, **2**, 754 (1954).
11. KOELLA, W.: *Helv. Physiol. Acta*, **7**, 498 (1949).
12. CLEMENTE, C. D., SUTIN, J., SILVERSTONE, J. T.: *Amer. J. Physiol.* **188**, 193 (1957).
13. FÖLDI, M., KOVÁCH, A. G. B., TAKÁCS, L., KOLTAY, E.: *Acta Med. Hung.* **8**, 19 (1955).
14. KOVÁCH, A., FÖLDI, M., PAPP, M., KOLTAY, E.: *Acta Med. Hung.* **10**, 25 (1956).
15. KOVÁCH, A. G. B., FÖLDI, M., MENYHÁRT, J., ERDÉLYI, A., KOLTAY, E.: *Acta Physiol. Hung.* **14**, 239 (1958).
16. KOVÁCH, A. G. B., RÓHEIM, P. S., IRÁNYI, M., KOVÁCH, E.: *Acta Physiol. Hung.* **14**, 247 (1958).
17. KOVÁCH, A., FÖLDI, M., MENYHÁRT, J., RÓHEIM, P., ERDÉLYI, A.: *Symposium über nervale Regulation der Nierenfunktion*. Berlin, 28. — 30. März, 1958.
18. VERNEY, E. B.: *Proc. Roy. Soc. B.* **135**, 25 (1947).
19. CLARKE, N. P., ZUIDEMA, G. D., MINTON, N. F.: *Fed. Proc.* **15**, 36 (1956).
20. JEWELL, P. A.: *J. Physiol.* **121**, 167 (1953).
21. SAWYER, C. H., GERANDT, B. E.: *Amer. J. Physiol.* **185**, 209 (1956).
22. FULLER, G. R., SAWYER, C. H.: *Fed. Proc.* **15**, 36 (1956).
23. BIKOW, K. N.: *Az agykéreg és a belsőszervek*. Akadémiai Kiadó, Budapest, 1952.
24. KOVÁCH, A.: *A kísérleti orvostudomány vizsgálató módszerei*, I. Akadémiai Kiadó, Budapest, 1954.
25. KOVÁCH, A. G. B., RÓHEIM, P. S., IRÁNYI, M., KISS, S., ANTAL, J.: *Acta Physiol. Hung.* **14**, 231 (1958).
26. KOVÁCH, A. G. B., KLEINSORCE, H., RÓHEIM, P., IRÁNYI, M., RÖSNER, K.: *Arzneimittelforsch.* **7**, 292 (1957).
27. FÖLDI, M., KOVÁCH, A., RÓHEIM, P., PAPP, M., KOLTAY, E.: *Ztschr. ges. exp. Med.* **129**, 15 (1957).
28. KOVÁCH, A., FÖLDI, M., PAPP, M., KOLTAY, E.: *Acta Phys. Hung.* (erscheint demnächst).
29. KOVÁCH, A. G. B., FÖLDI, M., PAPP, M., RÓHEIM, P. S., KOLTAY, E.: *Lancet* (erscheint demnächst).
30. KOVÁCH, A. G. B., FÖLDI, M.: *Symposium über nervale Regulation der Nierenfunktion*. Berlin, 28. — 30. März, 1958.
31. PINTÉR, G., BACSÁNYI, J., SZÉKELY, E., FEHÉR, P.: *Kísérl. Orvostud.*, **6**, 636 (1955).
32. DAVIS, J. O., BAHN, R. C., GOODKIN, M. J., BALL, W. C.: *Amer. J. Physiol.* **191**, 329 (1957).
33. ORTI, E., RALLI, E. P., LAKEN, N., DUMM, M. E.: *Amer. J. Physiol.* **191**, 323 (1957).
34. GINSBURG, M., BROWN, L. M.: *The Neurophysis*. Butterworth, London, 1957.
35. FÖLDI, M., KOVÁCH, A. G. B., KOLTAY, E.: Unveröffentlichte Angaben.
36. KOVÁCH, A. G. B., FÖLDI, M., FEHÉR, GY., RÉV, J., VÁRADI, J., HERMANN, R., KOLTAY, E.: Unveröffentlichte Angaben.
37. FÖLDI, M.: *MTA V. Osztály Közleményei*, 1958 (erscheint demnächst).
38. GAUER, O. H., HENRY, J. P.: *J. Clin. Invest.* **33**, 287 (1954)



# ELECTROCARDIOGRAPHIC CHANGES IN PROGRESSIVE SYSTEMIC SCLEROSIS (SCLERODERMA)

By

G. GÁBOR and L. ÚRAI

3rd DEPARTMENT OF MEDICINE, MEDICAL UNIVERSITY, BUDAPEST

(Received June 15, 1958)

In recent years detailed and thorough clinical studies have shown that scleroderma is not restricted to the skin, but is a pathological process that may affect any of the viscera. For this reason it is justified to use the term "progressive systemic sclerosis" to denote the condition, as suggested by GOETZ.

The involvement of the internal organs, but first of all, of the heart is of great importance in the prognosis of progressive systemic sclerosis. There are many reports to prove that heart failure is usually responsible for the fatal outcome. In their detailed pathological study, PIPER and HELWIG found cardiac lesion in 90 per cent of the cases. Although LEWIN and HELLER in 1895 had already mentioned the possibility of scleroderma heart involvement, it was only in 1943 that S. WEISS *et al.* created the concept of the clinical entity "sclerodermal heart disease".

Visceral progressive systemic sclerosis may remain hidden for long. However, even in the absence of symptoms, careful functional tests often reveal the visceral involvement at an early phase. BOCCARDELLI and FABBRI observed significant ECG changes in patients suffering from progressive systemic sclerosis while clinical and X-ray examinations were still normal.

During the past five years, 48 patients suffering from progressive systemic sclerosis were under observation in our Department. The age distribution was: 10 to 20 years, two cases; 20 to 30 years, four; 30 to 40 years, five; 40 to 50 years, 23; 50 to 60 years, 10; above 60 years, four cases. Four of these patients had hypertension, three valvular heart disease and 12 had manifest emphysema.

We shall deal in the following report exclusively with the electrocardiographic changes produced by progressive systemic sclerosis, as determined by serial studies, irrespective of the clinical picture.

Ten of our patients were under observation for two to five years, seven for one to two years, and 31 for periods shorter than one year. In every case, ECG recordings were made at shorter or longer intervals, independently of the complaints. In addition to the usual leads, the unipolar chest leads  $V_1$ ,

$V_2$ ,  $V_4$ ,  $V_5$ , the unipolar limb leads aVR, aVL and aVF and, if required, other leads were used too.

Table I

	Number of cases
I. Disturbance of impulse formation	
1. auricular extrasystole .....	1
2. ventricular extrasystole .....	8
II. Auricular fibrillation	
1. transient .....	1
2. persistent .....	1
III. Disturbance of conduction	
1. prolonged P—R interval .....	8
2. block of the Wenckebach type .....	1
3. atrio-ventricular dissociation .....	2
4. disturbance of auricular conduction (wide, high P in leads II and III) .....	9
5. disturbance of ventricular conduction (QRS > 0,10 sec)	
a) left bundle branch block .....	1
b) wide S in leads II—III .....	5
c) rSr' or rSR' .....	12
in aVR or $V_{1-2}$	
IV. Disturbance of repolarization	
1. flat T wave in 2 leads .....	2
2. masked T wave flattening .....	16
3. flat or inverted T wave in 3 leads .....	4
4. S—T segment more than 2 mm below the O line in 2 leads..	4
V. Low voltage	
1. transient .....	1
2. permanent .....	3
VI. Prolongation of Q—T <sub>c</sub> .....	28

The results have been summarized in *Table I*. Pathological ECG changes were absent in all but five of the 48 patients.

In each of the 43 pathological records at least one, but usually multiple alterations were detectable. Ten showed at least three kinds, 24 two kinds and nine patients one kind of change. Apart from the permanent changes, 12 patients exhibited transient changes in the ECG.

In the tracings a prolongation of the Q—T interval was the commonest alteration, detectable in 28 of our cases. In every case described by MUSTAKALLIO and SARAJAS the Q—T interval was prolonged. Similar observations have been reported by BEIGELMANN *et al.*, as well as by other authors.

The Q—T interval is known to change parallel with the frequency. It is shorter in tachycardia, and longer at a slow rate. The correlation between Q—T and frequency has been expressed by various formulae. We calculated the so-



called corrected Q—T interval ( $Q-T_c$ ) (TARAN and SZILÁGYI). Whether the Q—T interval was within the normal limits or was longer, had been determined on this basis. According to TARAN, the normal upper limit for  $Q-T_c$  is 405 sec. In the cases where QRS was wider than normal we computed the reduced  $Q-T_c$ .

In some cases where observation lasted several years, it was found that the prolongation of Q—T was not constant in the same patient. Of the 28

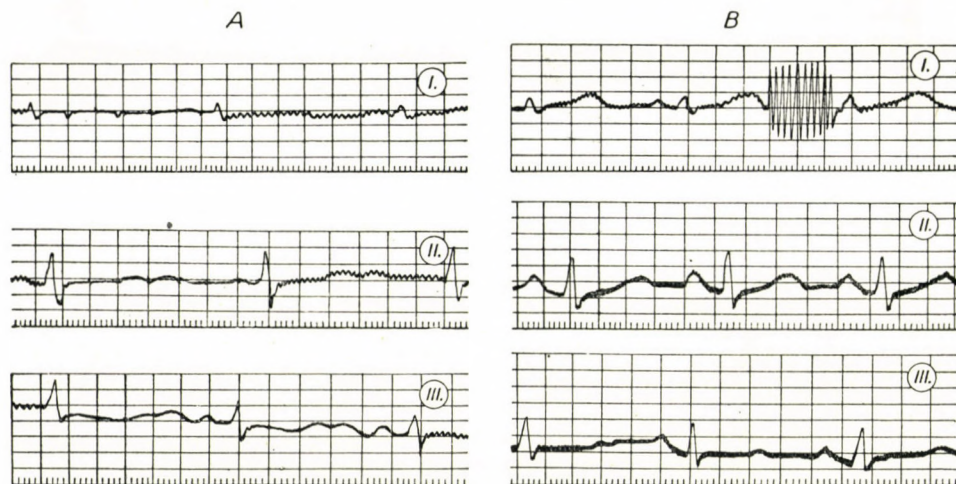


Fig. 1. A. In all three leads marked U waves are visible besides the flat, nearly isoelectric T waves.  $Q-T_c$ : 394 (normal). B. Nine months later, same patient: In I and II the T waves are normal in size, no U wave is visible.  $Q-T_c$ : 430 (prolonged)

patients with a prolonged  $Q-T_c$  values for longer or shorter periods of time. This temporary change of the Q—T interval is not explained by the actual cardiac or general condition, neither by the therapy introduced at that time (digitalis). The cause of the prolongation of the Q—T interval was revealed in study of the Q—T segment. The size and shape of the T wave indicated that in the curves exhibiting a prolonged Q—T interval, the T wave was usually normal. It rose slowly to the peak, then fell steeply, with the normalization of the Q—T interval, the T wave became flat, nearly isoelectric (Fig. 1). In most of the curves with a normal Q—T interval, positive U wave appeared in some leads. This supports the view that the prolongation of the Q—T interval and the simultaneous increase of the T wave are due to a fusion of the T wave with the positive U wave (Fig. 2). Accordingly, in most cases the prolongation of the Q—T interval, so common in scleroderma, is the only detectable alteration

(Fig. 3). The significance of the U wave brought about by the action potential of the contracting muscle is not fully known. Nevertheless, its remarkably fre-

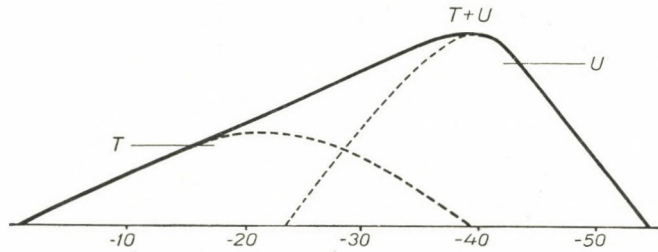


Fig. 2

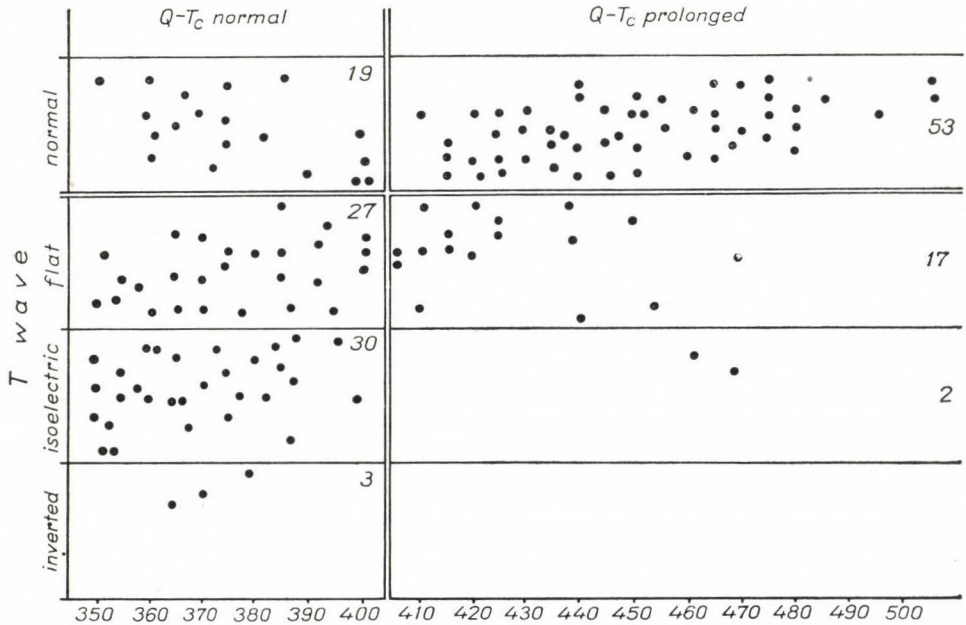


Fig. 3. Correlation between Q—T interval and the T wave size

- In 19 cases : Q—T<sub>c</sub> normal, T wave normal
- In 60 cases : Q—T<sub>c</sub> normal, T wave flat or inverted
- In 53 cases : Q—T<sub>c</sub> prolonged, T wave normal
- In 19 cases : Q—T<sub>c</sub> prolonged, T wave flat or inverted

quent occurrence in the ECG tracings of patients suffering from progressive systemic sclerosis makes the appearance of the U wave worth consideration.

Taking into consideration our above-mentioned data, we subjected the ECG tracings published by MUSTAKALLIO and SARAJAS, TAUBENHAUS, EISENSTEIN and PICK, as well as ORABONA and ALBANO, to careful study and found, as far as

one can judge from printed tracings that the normal Q—T interval was always followed by a U wave. On the other hand, in other tracings from the same patients, in which the Q—T interval was prolonged, the U wave was missing, but the T wave was large and positive.

Flat or nearly isoelectric T wave appears to be normal when it is combined with a positive U wave. In determination the size of the T wave one should always suspect the eventual presence of the U wave and its fusion with the T wave. The normality of the T wave can be proved only when this possibility has been ruled out.

Only six of our patients displayed a pathologically flat T wave. There were, however, 16 patients where the otherwise flat T appeared to be normal, because it was combined with the U wave. Adding these to the former six, there was a total of 22 cases, *i. e.* more than half of our cases, exhibiting pathological changes in the ECG. The discrepancy between the so common post-mortem finding of myocardial lesion and the "mute" clinical picture is sufficiently explained by an adequate interpretation of the flattened T wave, the sign of disturbed repolarization.

Beside the flattening of the T wave and the apparent and real prolongation of the Q—T interval, a prolongation of the QRS was the commonest change. In 18 of the 48 patients the QRS exceeded 0,10 sec. This has been mentioned more or less in every report dealing with the ECG changes in scleroderma. An analysis of our cases with lengthened QRS revealed that in five cases of 18 the S wave was wider in the limb leads I, II, or/and III, as well as in the unipolar leads  $V_5$ , VL or VF, and in 12 cases rSr' or rSR occurred in  $V_{1-2}$  and VR, respectively. This means that in 17 cases of 18 the disturbance of intraventricular conduction was localized to the right ventricle. There is no reason to believe that the fibrosis in progressive systemic sclerosis would affect exclusively the right heart. Recently MAHRER *et al.*, as well as other authors have emphasized the fact that it is not possible to distinguish between pulmonary changes and the consequent changes in circulation, on one hand, and the clinical symptoms due to primary myocardial lesion, on the other. The disturbance of conduction localized to the right ventricle, the part of the heart playing a decisive role in the widening of the QRS segment, obviously involves both factors, predominantly the impairment of pulmonary circulation. In addition, we may conclude that the ECG may reveal the sclerodermal pulmonary involvement much earlier than X-rays.

The various grades of "scleroderma" involvement may give rise to the widest variety of disturbances in the formation and spread of impulses (see Table I). These changes are, however, not characteristic.

In the case of some patients under prolonged observation, it has been found that certain ECG changes could not be discovered at a later stage of the examinations, but reappeared after various lengths of time, and

from then on were existing permanently in some cases, while in others they disappeared again and became finally established only much later. Such cases are presented in Table II.

Table II

Patient	Date	P-Q	QRS	Q-T <sub>c</sub>	
♀ D. I.	June 30, 1953 ..	.20	.08	.477	T 1-2 pos., T 3 flat
	July 24, 1953 ...	.20	.07	.408	T 1-2-3 isoelectric
	Aug. 31, 1953 ..	.17	.08	.432	T 1-2 pos., T 3 flat
	Sep. 23, 1953 ..	.20	.08	.500	T 1-2 pos., T 3 flat
	Nov. 18, 1953 ..	.16	.09	.466	T 1-2 pos., T 3 flat
	Oct. 26, 1955 ..	.17	.10	.463	T 1-2 pos., T 3 flat
	Jan. 20, 1956 ..	.19	.08	.421	T 1-2 pos., T 3 flat
	July, 10, 1956 ..	.16	.09	.440	T 1-2 pos., T 3 flat
	Sep. 5, 1956 ...	.17	.06	.345	T 1-2-3 isoelectric
	Sep. 20, 1956 ..	.19	.06	.392	T 1-2-3 isoelectric
	April 24, 1957...	.28	.13	.366	T 1-2-3 isoelectric
	June 4, 1957 ...	.20	.09	.421	T 1-2 flat, T 3 neg.
	July 16, 1957 ...	.26	.09	.373	T 1-2 isoelectric, T 3 neg.
	Feb. 18, 1958 ...	.24	.10	.366	T 1-2-3 isoelectric
March 20, 1958..	.22	.12	.381	T 1-2-3 isoelectric	
♀ Sz. J.	Aug. 24, 1955 ..	.15	.07	.431	R3 : 8, R2 : 5, R1 : 0. T wave flat
	Sep. 17 1955 ..	.16	.09	.412	low voltage
	Sep. 30, 1955 ..	.16	.08	.402	low voltage
	Dec. 1, 1955 ....	.16	.14	.396	R3 : 8, R2 : 6, R1 : 0 T 1-2 isoelectric
	Dec. 7, 1955 ....	.16	.13	.386	R3 : 8, R2 : 6, R1 : 0 T 1-2 isoelectric
	Dec. 8, 1955 ....	.16	.13	.392	low voltage
	Dec. 17, 1955 ...	.16	.14	.388	low voltage
	Jan. 5, 1956 ...	.15	.14	.376	low voltage
♀ A. I.	April 25, 1956...	.22	.07	.426	T 1-2-3 positive
	May 7, 1956 ....	.22	.08	.428	T 1-2-3 positive
	May 24, 1956 ...	.22	.08	.420	T 1-2-3 positive aVR : rSr'
	May 28, 1956 ...	.22	.08	.372	T 1-2-3 flat aVR : rS
	June 12, 1956 ..	.22	.07	.400	T 1-2-3 flat aVR : rS
	June 26, 1956 ..	.22	.09	.400	T 1-2-3 flat aVR : rSr'
	Aug. 9, 1956 ...	.24	.10	.428	T 1-2-3 flat aVR : rSR'
	Sep. 21, 1956 ..	.22	.11	.379	T 1-2-3 flat aVR : rSR'
	Feb. 21, 1957 ...	.22	.11	.422	T 1-2-3 flat aVR : rSR'
	March 22, 1958..	.22	.12	.411	T 1-2-3 flat aVR : rSR' and wide S in V <sub>4-5</sub>

### Explanation to Table II

In the first ECG of D. I. the P—R interval was lengthened and also the Q—T was prolonged. Five months later the P—R was normal, remained so for nearly two years, then it became permanently longer. The QRS complex was normal at first, then wider for two months and then normal again for more than one year, after which time it became permanently widened. The Q—T was longer than normal for nearly three years, with no pathological changes visible in the T wave. After a time the Q—T interval became normal and, at the same time, the T waves were isoelectric in all three leads. This series shows clearly that the prolongation of the Q—T interval is often only apparent, being caused by a fusion of the T and U waves, which overmasks the disturbance of repolarization manifested in a flattening of the T wave.

In the case of Sz. J., P—R interval was soon normalized. In the first tracings the R waves showed a normal potential, then temporarily low voltage appeared. The potential of R was normal again for a long time and it was only later that low voltage remained permanent.

A. I. showed a persistent lengthening of P—R. The QRS was normal for a longer time, then increased in duration. Then widening of QRS, however, was preceded by a change in the shape of the unipolar leads suggesting a disturbance of intraventricular conduction in the right ventricle. This at first was transient to reappear in a more marked form and permanently with the increase of QRS.

Similar observations have been made in pregnancy by GOTTSEGEN *et al.* A fluctuation of the tissue changes preceding fibrosis (oedema, mucoid degeneration) might be responsible for the temporary reversibility of the (finally irreversible) ECG changes.

In agreement with the data in the literature, there was no evidence of a relationship between the clinical picture, extent, severity of progressive systemic sclerosis and the character of the ECG changes. Nonetheless, serial ECG studies offer great aid in judging the condition of the heart in progressive systemic sclerosis, far in advance of the manifestation of other clinical symptoms.

### SUMMARY

Serial ECG tracings from 48 cases of progressive systemic sclerosis (scleroderma) have been analysed, regardless to other clinical considerations.

Pathological ECG changes of various extent and character were detected in 43 cases of the 48.

A prolongation of the Q—T<sub>c</sub> interval, which occurred in 28 cases, was the commonest change. This change was variable. It has been demonstrated that in the presence of a prolonged Q—T interval, the T wave was usually normal, and where the Q—T interval was of normal length, the T wave was either flat or isoelectric. In all these cases there appeared a positive U wave in some leads. This phenomenon suggests that the prolongation of the Q—T interval and the simultaneous increase in the size of the T wave were due to a fusion of the T wave with the positive U wave. So in a significant percentage of the cases the prolongation of the Q—T interval was only apparent.

In six cases flat or isoelectric T waves were found. In further 16 cases the T wave appeared to be normal only because it was fused with the U wave. Thus, in more than half of the cases, *i. e.* in 22, flat or isoelectric T waves were found, indicating a disturbance of repolarization.

In 17 cases of the 18 showing a pathological widening of the QRS complex the disturbance of conduction was localized to the right ventricle. In addition to the "scleroderma" heart involvement, this seems to have been due preponderantly to a complex disturbance of pulmonary circulation. This change is an early sign of pulmonary involvement in progressive systemic sclerosis.

In 12 cases the ECG changes were initially reversible and became established only after a certain period of time.

## REFERENCES

1. BARRITH, O. W., BRIEN, W. O. : *Brit. Heart. J.*, **14**, 421 (1952).
2. BEIGELMAN, P. M., GOLDNER, F., BAYLES, T. B. : *New Engl. J. Med.* **249**, 45 (1953).
3. BOCCARDELLI, V., FABBRI, G. : *Min. Cardioangiol.* **4**, 157 (1956).
4. BOYD, J. A., PATRICK, S. I., REEVES, R. J. : *Arch. int. Med.* **94**, 248 (1954).
5. DORNER, M. : *Strasbourg Méd.* **4**, 143 (1953).
6. EAST, T., ORAM, S. : *Brit. Heart. J.* **9**, 167 (1947).
7. FABRE, J., KOSTOPOULOS, G., ENGEL, E. : *Arch. Mal. Coeur.* **47**, 941 (1954).
8. FLACK, J. : *Ztschr. ges. inn. Med.* **10**, 22 (1955).
9. GOETZ, R. H. : *Clin. Proc.* **4**, 337 (1945).
10. GOETZ, R. H. : *Angiology*, **2**, 555 (1951).
11. GOTTSEGEN, GY., ROMODA, T. : *Orv. Hetil.* **93**, 464 (1952).
12. GOTTSEGEN, GY., ROMODA, T. : *Orv. Hetil.* **33**, 908 (1955).
13. HARPER, R. A. K. : *Proc. Roy. Soc. Med.* **46**, 512 (1953).
14. HOLZMANN, M. : *Verh. dtsh. Ges. Kreislauff.*, 20 Tagung. (1954).
15. HURLY, J., BILLINGS, M., COE, J., WEBER, L. : *Amer. Heart. J.* **42**, 758 (1951).
16. LEINWAND, I., DURYEE, A. W., RICHTER, M. N. : *Ann. int. Med.* **41**, 1003 (1954).
17. LEWIN, G., HELLER, J. : *Die Sclerodermie*, Berlin, (1895). Verlag von August Hirschwald.
18. MAHRER, P., EVANS, J., STEINBERG, I. : *Ann. int. Med.* **40**, 92 (1954).
19. MATHISON, A. K., PALMER, J. D. : *Amer. Heart. J.* **33**, 366 (1947).
20. MUSTAKALLIO, K., SARAJAS, S. : *Amer. Heart. J.* **47**, 437 (1954).
21. ORABONA, L., ALBANO, O. : *Acta Med. Scand.*, Suppl. 333 (1958).
22. PIPER, W. N., HELWIG, E. B. : *Arch. Derm. Syph.* **72**, 735 (1955).
23. PUGH, D. C., KVALE, W. F., MARGULIES, H. : *Proc. Mayo Clin.* **20**, 410 (1945).
24. ROBLES, G. J. : *Amer. Heart J.* **37**, 667 (1949).
25. ROBLES, G. J. : *Ann. int. Med.* **34**, 862 (1951).
26. RODNAN, G. P., SCHREINER, G. E., BLACK, R. L. : *Ann. rheum. Dis.* **44**, 16 (1956).
27. TAUBENHAUS, H., EISENSTEIN, B., PICK, A. : *Circulation*, **12**, 903 (1955).
28. TARAN, M., SZILÁGYI, N. : *Amer. Heart. J.* **33**, 14 (1947).
29. WEGELIUS, O., WAHLBERG, P. : *Acta Med. Scand.* **156**, 487 (1957).
30. WEISS, S. A., STEAD, J. V., WARREN, J. V., BAILY, D. T. : *Arch. int. Med.* **71**, 749 (1943).
31. YARDUMIAN, K., KLEINERMAN, J. : *Arch. int. Med.* **83**, 1 (1949).

# RENAL FUNCTION IN HYDRONEPHROSIS

By

P. GÖMÖRI, E. LÁNG and L. TAKÁCSY-NAGY

3rd DEPARTMENT OF MEDICINE, MEDICAL UNIVERSITY, BUDAPEST

(On the basis of a paper presented at February 27, 1958, at the Medical Department of the Hungarian Academy of Sciences)

(Received July 15, 1958)

The problem of hydronephrosis is not new in Hungary ; at the congress of the Hungarian Physiological Society several papers were presented proving that glomerular filtration and tubular reabsorption would take place in hydronephrosis. First of all we should refer here to the investigations of RÉNYI-VÁMOS *et al.* [1] and of JANCÓS [7]. RÉNYI-VÁMOS *et al.* have shown that the intravenously administered dye or inulin appears in the pyelon even after the ureters have been ligated, indicating that filtration will continue. JANCÓS demonstrated by histochemical techniques that intravenously injected inulin is stored in the tubules of the ureter-ligated rat kidney and claimed that it could get there only by way of filtration and resorption. Earlier the view had predominated that the counter-pressure in the occluded renal pelvis would reach the filtration pressure in the glomerular capillaries and thus glomerular filtration would have to cease. The well-known representative of this view is BELL [3]. We do not wish to deal here with all problems of hydronephrosis : BABICS and RÉNYI-VÁMOS discussed it in detail in their German monograph [1] and here we only refer to the contents of this work.

## I

Our (GÖMÖRI and TAKÁCSY-NAGY) aim was to ascertain whether glomerular filtration could be demonstrated in the occluded kidney by the use of substances which under normal conditions are filtered or reabsorbed by the glomeruli or not. For this purpose protein seemed to be the most appropriate. Considering that the rat excretes albumin physiologically, it was assumed (partly on the basis of some data obtained from the literature) that the rat kidney is filtering relatively more protein than that of other animals and thus it may be demonstrated in the urine. On the other hand, Evans blue is known to combine with plasma protein and thus may be suitable for labelling proteins. SELLERS *et al.* have demonstrated that 90 minutes after intravenous administration Evans blue appears in the form of blue droplets (dye bound

to protein) in the proximal tubular epithelium of the rat. Thus, under such conditions Evans blue may be used as a kind of indicator for demonstrating proteins or for proving the filtration and reabsorption of proteins.

This was the method we have made use of to investigate whether in the obstructed kidney there still was protein filtered or reabsorbed. In rats weighing 200 g each one ureter was ligated at its start. Two to thirty days after operation 25 mg of Evans blue was injected into a tail vein. Four hours later the animals were killed by transecting the carotids. The blood thus obtained contained no free Evans blue. The kidneys were removed, fixed in formaldehyde by the usual method and studied for the appearance of the dye in the tubules. As contrast dye carbol fuchsin was used and Sudan III for staining fat. Sections embedded in paraffine were stained by haematoxylin-eosin or by the trichrome technique of Endes.

### Results

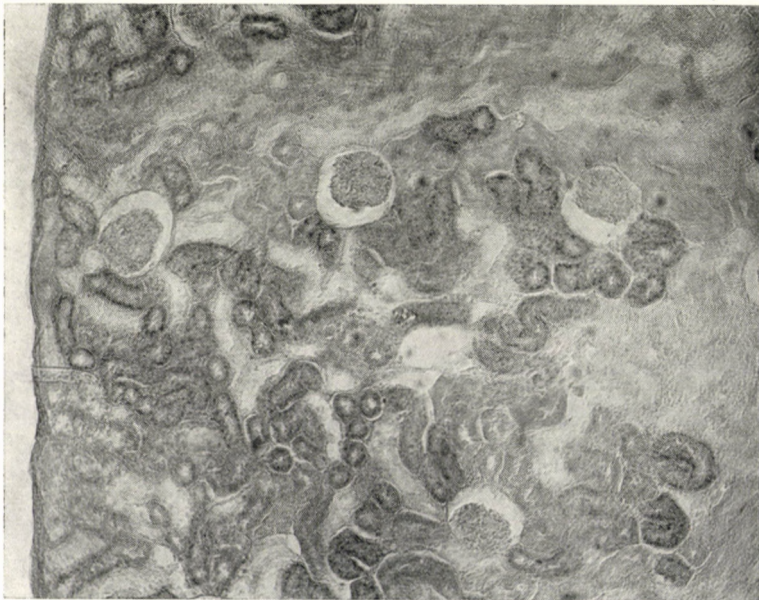
In no case was unbound Evans blue demonstrable in the blood, indicating that the intravenously injected dye combined quantitatively with serum protein. The contralateral (normal) kidney was used as a control. In this, like SELLERS described it, the epithelial cells of the cortical convoluted tubules contained fine blue granules in each case, diffusely in the cytoplasm and at sites also in the lumen. No dye was visible in the distal tubules or in the collecting canals. On the operated side 2 days after ligation the renal pelvis was somewhat dilated and slightly the tubules too. As compared with the control kidney, the number of reabsorbing tubules was a little less. Light blue filtrate was visible in the cavity of some Bowman's capsules and in the lumina of tubules. Four days after ligation the renal pelvis and some tubules were dilated and their epithelium was flattened. In this phase reabsorption of the dye was already slower and by staining with trichrome hydropic a minor grade of hyaline-drop degeneration was demonstrable as well as occasional vacuoles in the cytoplasm. Ten days after ureteric ligation there was severe hydronephrosis. Many tubules were dilated and their epithelium was atrophied. These tubules did not reabsorb dye any longer. After 24 days the change was of extreme severity and only a few, apparently normal, tubules were reabsorbing the dye. In 30 days the hydronephrotic sac kidney had completely developed. In the place of the parenchyma a fibrous cortical zone was found and very few tubuli were still reabsorbing the dye (Fig. 1, Fig. 2, Fig. 3, Fig. 4).

Accordingly, filtration and reabsorption of protein, respectively, continue even after the ureters had been ligated. The fact that in case of sustaining hydronephrosis for good very little dye is visible in the tubules, is due obviously

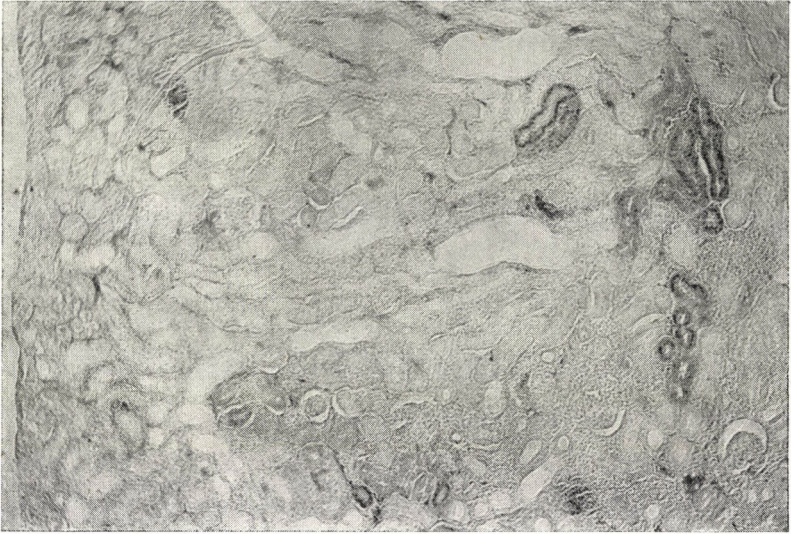




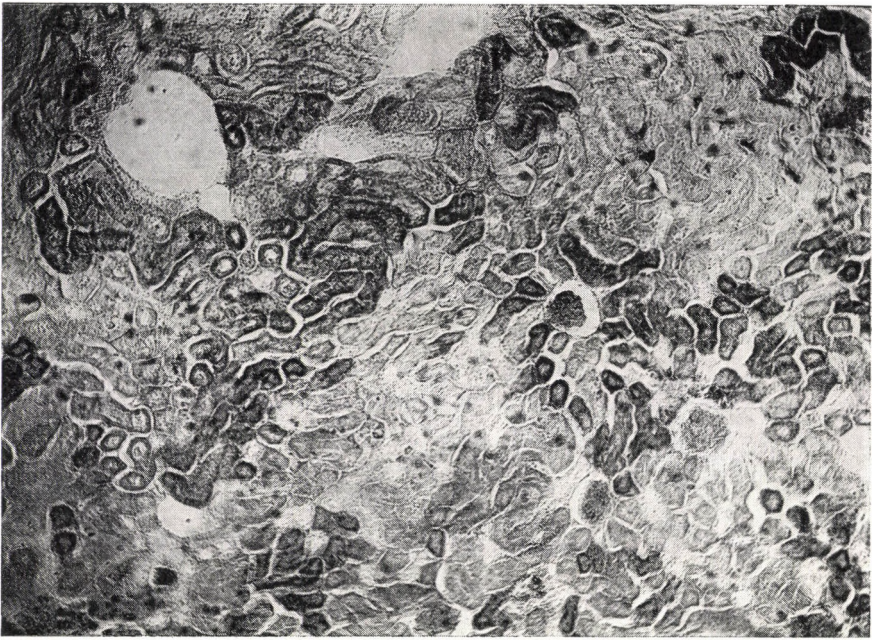
*Fig. 1.* Control kidney. In the proximal tubular epithelium the protein-dye complex appears in the form of granules. Magnification,  $\times 100$



*Fig. 2.* Four days after the ligation of the ureter protein reabsorption is only slightly diminished in the cortical area. Magnification,  $\times 40$



*Fig. 3.* Normal kidney, 10 days after ligation of the contralateral ureter. The protein-dye complex is clearly visible in the proximal convoluted tubules



*Fig. 4.* 10 days after ligating the ureter, dilated tubules are visible in the kidney and reabsorption of protein is apparent only in the tubules lined by intact epithelium. As compared to the contralateral (normal) side, a decrease is evident

to the destruction of tubules and not to a cessation of filtration. The presence of some dye still remaining in the tubules is confirming this.

Thus, our experiments, indicating that in hydronephrosis protein is filtered and reabsorbed, contribute further support to the findings of RÉNYI-VÁMOS and of JANCSÓ that in the occluded kidney filtration may continue for a relatively long period.

## II

In the second part of our experiments the oxygen consumption of the occluded kidney was studied (LÁNG), a question still constituting a serious problem in renal physiology, since up to now no reliable correlation has been established between the work and the oxygen consumption of the kidney. The problem becomes extremely intricate by the fact that the work of the kidney consists of tubular filtration, reabsorption, breakdown and synthesis of certain substances. The blood supply to the kidney is known to be considerable; on the other hand, renal arterio-venous oxygen difference varies between 1 and 2, as compared to the central value of 4 to 5. It still seems to be accepted theory in renal physiology that the kidney is unable to alter the arterio-venous oxygen difference and that oxygen consumption depends exclusively on renal blood flow. It is known that in response to an increased systemic oxygen demand the organism usually increases the minute volume and, if after this the oxygen supply is still deficient, the arterio-venous oxygen difference also increases. It has been proved by several authors (KRAMER, WINTON [8], HAYMAN, SMITH [6], GLASER, LÁSZLÓ, SCHÜRMEYER [5], VAN SLYKE, RHOADS, HILLER, ALVING [10]) that the correlation between renal blood flow and renal oxygen consumption is a linear one, *i. e.* the greater the renal blood flow, the smaller the renal oxygen uptake and *vice versa*. At the same time, the arterio-venous difference remains the same. It is remarkable that, according to DOLE, EMERSON, PHILLIPS, HAMILTON and VAN SLYKE [4], arterio-venous difference does not change in shock or increases in extremely severe conditions only. KRAMER and WINTON were the only investigators who found that when blood pressure is lowered to 70 mm Hg, the arterio-venous difference begins to increase, but even when blood pressure is below 50 mm Hg, the increase is slightly more than doubled. WINTON [11] in 1956 definitely stated that the oxygen consumption of the kidney was the function of renal blood flow and that the arterio-venous difference did not change.

We carried out our experiments on dogs, 2 to 14 days after the ligation of the ureter on one side only. Renal oxygen consumption was calculated from renal blood flow and from the difference of oxygen concentration between arterial and renal venous blood. Renal blood flow (RBF) was determined

by the usual direct method, after laparotomy. The contralateral normal kidney served as control. The preparation being suitable for the determination of the inulin clearance, too, this was also carried out in some cases. It is known that filtration can be calculated if RBF and the arterio-venous difference of the clearance substance are known. This method is employed usually for the determination of glomerular filtration rate (GFR) in cases when the kidney can be exposed (BÁLINT *et al.* [2]).

As regards the method used, the question may arise whether the normal kidney is a suitable quantitative control of the hydronephrotic one. As the quantitative function of both kidney, according to our experience too, is usually identical, it is our belief that this method may be used. In some of our experiments the results were referred to the g-weight of the dry substance, and the values obtained were identical with the absolute ones. An other problem of the procedure concerns the question how far the results of the inulin clearance test obtained with the above method could be applied to hydronephrotic kidney. It may occur, namely, that inulin enters the renal vein by way of the pylo-venous reflux and this results in reducing of the arterio-venous difference. On the other hand, it also may occur that the kidneys are storing the inulin, as it happened for example in the case of JANCSÓ's experiments. Considering, however, as we shall demonstrate later on in this paper, that during the first four days the decrease of clearance is parallel with the reduction of RBF in the hydronephrotic kidney, we believe that informative semi-quantitative tests may be carried out by using the above method, with appropriate criticism. Inulin was determined by spectrophotometry.

## Results

These investigations yielded the following results. In the majority of the cases RBF decreased in the hydronephrotic kidney and remained unchanged but in a few cases only, as to be expected and as known by the literature (Fig. 5). Oxygen consumption was normal during the first 5 days, but may be normal sometimes even on the 9th or 14th day (Fig. 6), later it generally decreases. Except for a few cases showing a decrease, the arterio-venous oxygen difference was significantly increased in several instances (Fig. 7). In one case, nine days after ligation of the ureter, we found a very significant decrease in the arterio-venous oxygen difference. In this case, however, renal circulation increased and thus renal oxygen consumption remained normal (Fig. 9).

The most astonishing finding of our experiments was that in contrast with the afore-mentioned physiological data, the arterio-venous oxygen difference underwent considerable changes. It seems that the theory that the arterio-venous oxygen difference does not change in the kidney and that

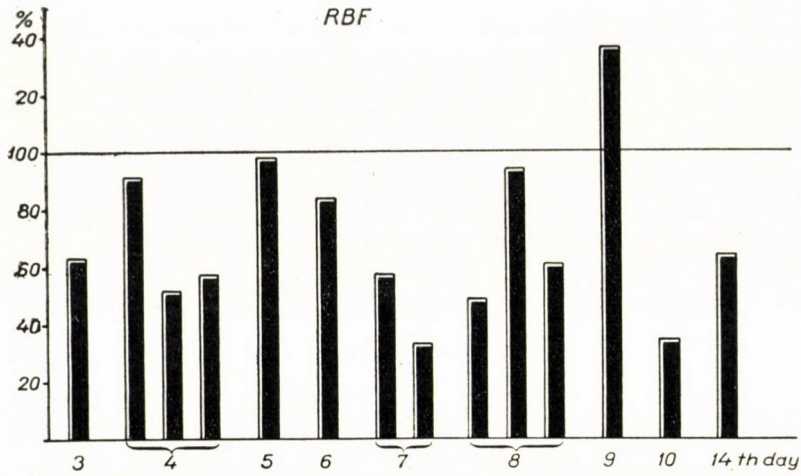


Fig. 5. Renal blood flow in the obstructed kidney, as related to that in the contralateral (normal) organ, in per cent

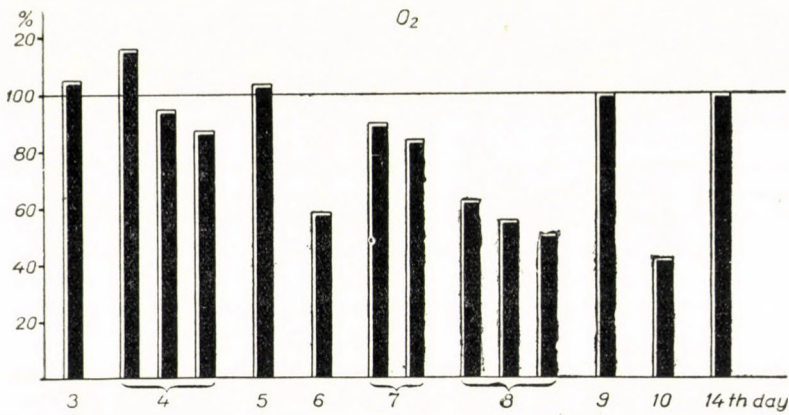


Fig. 6. Oxygen consumption in the obstructed kidney, in percentage of that of the normal (contralateral) one

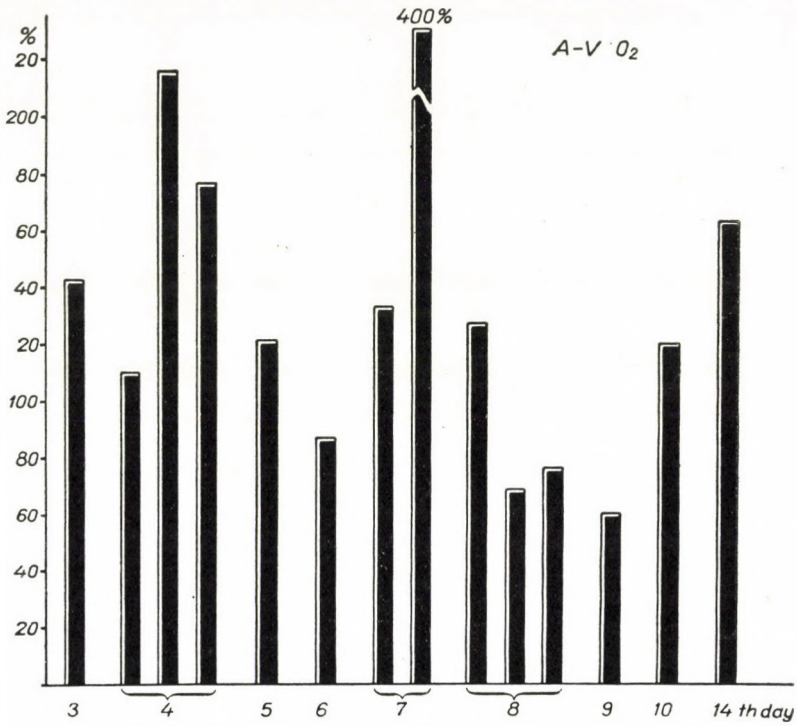


Fig. 7. Arterio-venous oxygen difference in the occluded kidney, in percentage of that of the contralateral (normal) one

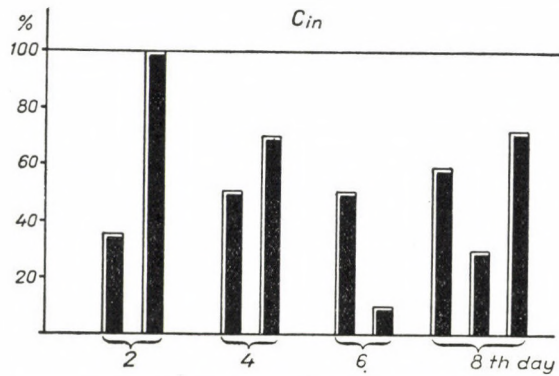


Fig. 8. Inulin clearance of the occluded kidney, in percentage of that of the contralateral (normal) one

the oxygen consumption there depends exclusively on RBF, does not hold, at least not in hydronephrosis. It appears that physiological rule is not valid under pathological conditions. In a considerable number of cases the arterio-venous difference increased with the decrease of RBF and, as a result, renal oxygen consumption remained normal or near to normal. It therefore appears that in hydronephrosis the oxygen supply to the kidney is determined not by the circulation, but by the oxygen demand of the organ, *i. e.* the hydronephrotic kidney behaves like the other organs, or the organism as a whole

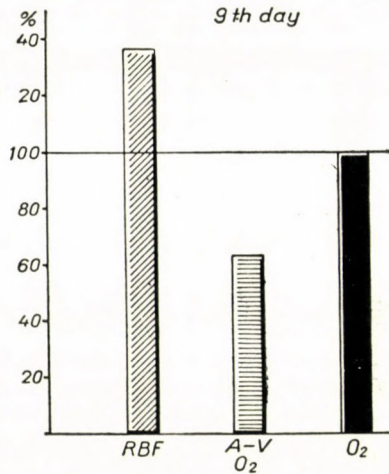


Fig. 9. Renal blood flow, arterio-venous oxygen difference and oxygen consumption in the kidney 9 days after its ureter had been ligated, in percentage of those of the contralateral (normal) kidney

would behave under normal conditions. Except in one case, the inulin clearance showed a decreasing tendency (Fig. 8), but inulin was being excreted even eight days after ureteric ligation. Until the fourth day the inulin clearance decreased parallel with the decrease of RBF and it was only later that it decreased to a greater extent.

#### SUMMARY

(i) Two types of experiments have been made to prove that the obstructed kidney continues to filtrate and to reabsorb, as it has been found by RÉNYI-VÁMOS and JANCsó.

(ii) In hydronephrosis, renal blood flow is decreased, oxygen consumption remains at first normal and is usually not proportionate to the change in the renal blood flow. The universally accepted view that renal oxygen consumption depends on the circulation and that the arterio-venous difference does not change, is not valid in hydronephrosis. The hydronephrotic kidney shows the same behaviour as other organs or the body as a whole.

## NOTE

One month after having presented this paper, at a Symposium (Symposium über nervale Regulation der Nierenfunktion, Berlin, March, 28—30, 1958), where we had occasion to report on our above investigations, JANSSEN, then Grupp (of the Pharmacological Institute, Freiburg i. Br.) presented undisputable evidence that even under physiological conditions there is no direct correlation between renal blood flow and renal oxygen consumption or heat production, and that the arterio-venous oxygen difference may show significant variations. It therefore seems that the former physiological belief does not hold any more.

## REFERENCES

1. BABICS, A., RÉNYI-VÁMOS, F. : Das Lymphgefäßsystem der Niere und seine Bedeutung in der Nierenpathologie und Chirurgie. — Akademischer Verlag, Budapest (1957).  
BABICS, A., RÉNYI-VÁMOS, F. : A vese üregrendszerének patho-fiziológiája és műtétei. — Akadémiai Kiadó, Budapest. (1950).
2. BÁLINT, P., FEKETE, Á., HAJDU, A., LÁSZLÓ, K., PINTÉR, G. : Kísérl. Orvostud. **5**, 332 (1953).
3. BELL, E. T. : Renal diseases. Lea & Febiger. Philadelphia (1950).
4. DOLE, V., EMERSON, K., PHILLIPS, R., HAMILTON, P., VAN SLYKE : Amer. J. Physiol. **145**, 337 (1945).
5. GLASER, H., LÁSZLÓ, D., SCHÜRMEYER, A. : Arch. exp. Path. Pharm. **167**, 292 (1932).
6. HAYMAN, J. M., SMITH, C. F. : Amer. J. Physiol. **33**, 502 (1928).
7. JANCsó, N. : Speicherung. Akademischer Verlag, Budapest. (1955).
8. KRAMER, K., WINTON, D. R. : J. Physiol. **96**, 87 (1939).
9. SELLERS, A. L. : Arch. Int. Med. **6**, 801 (1956).
10. VAN SLYKE, D. D., RHOADS, C. P., HILLER, A., ALVING, A. : Amer. J. Physiol. **109**, 336 (1934).
11. WINTON, F. R. : Annual Rev. Physiol. **18**, 225 (1956).



# THE BIPHASIC DEVELOPMENT OF MASUGI'S NEPHRITIS IN THE RABBIT

By

A. HÁMORI, S. TOMPA and I. KÁDAS

2nd DEPARTMENT OF MEDICINE AND INSTITUTE OF PATHOLOGY, UNIVERSITY MEDICAL SCHOOL, PÉCS

(Received June 15, 1958)

At the turn of this century, SCHICK [27] and PIRQUET [19] concluded from clinical observations that nephritis after scarlet fever was an allergic reaction, and later the fundamental experiments of MASUGI [15, 16] shed light on essential mechanism of the pathologic process. It is still not known why it is just the kidney to which the antibodies are bound in human nephritis. The doctrine of autoallergic diseases represented some advance toward a better understanding of the elective localization of the antigen-antibody reaction. It has been suggested by many authors that nephritis is due to autoimmunization. On the other hand, others think that the physical and chemical structure of the antigen determines localization.

In spite of extensive investigations, the problem has not been completely elucidated. This was due mainly to the difficulty in proving the allergic character of human glomerulonephritis. Exposure, treatment by elimination or desensibilization in this case fail to decide the problem. The intradermal test as a proof of streptococcal allergy has been only occasionally employed. Passive transfer of allergy is not known to occur. Nevertheless, according to numerous authors the antigen-antibody reaction is the best explanation for the clinical picture and the course of human glomerulonephritis. The data supporting the allergic hypothesis may be summarized in brief as follows:

1. Glomerulonephritis is a secondary disease. The primary lesion is some kind of a streptococcal infection. The interval between the onset of the primary infection and the appearance of the clinical symptoms corresponds to the period required for the production of specific antibodies.

2. There is no proof that streptococci invade the kidney.

3. There is a discrepancy between the severity of the preceding infection and of nephritis.

4. The incidence of the disease decreases with age.

5. The disease is by far less frequent than are streptococcal infections.

6. Exacerbation of nephritis follows recurrence of streptococcal infection with a certain interval.

7. Serum complement decreases or disappears.

8. The presence of antibodies against streptococcal toxins in the blood.
9. The presence of anti-kidney autoantibodies.
10. The experimental production of allergic nephritis.

The above make it clear that the clinical data are merely suggestive and that the interpretation of the human disease has to be derived from animal experiments.

Among these the most important is the nephrotoxic nephritis of MASUGI, which resembles closely the clinical and pathological features of human nephritis following upper respiratory infection or scarlet fever, and furnished the basis for the allergic theory of human disease.

It now seems to be clear that MASUGI's nephritis has two types of clinical manifestation. If the antiserum acting on the kidney of a mammalian is of mammalian origin, the nephritic symptoms develop immediately after the injection (Type I); if the antiserum injected into a mammal has been produced by a bird, nephritis develops only after a latent period (Type II). This latter type resembles human postinfectious glomerulonephritis.

According to MASUGI [15, 16], the antigen is the kidney *in situ* and the antibodies are introduced "ready-made" with the nephrotoxic serum. This form of the antigen-antibody reaction has been called by MASUGI the reversed allergy of the kidney.

The antigen-antibody reaction takes place *in vivo* within a matter of a few minutes. SARRE and WIRTZ [24, 25] succeeded to block the development of experimental nephritis almost completely by clamping the renal arteries for 25 minutes. When the artery of only one kidney has been clamped, "unilateral glomerulonephritis" develops, indicating that the unclamped kidney has bound the antiserum completely within a few minutes. In harmony with this ROTHER [21] proved serologically that anti-rabbit-kidney antibodies disappear within 10 to 12 minutes from the circulating blood after the intravenous injection of nephrotoxic duck serum. It is therefore difficult to explain why after injecting anti-rabbit-kidney duck serum into rabbits, proteinuria appears only after 5 to 9 days. The first symptoms are violent. KORÁNYI and HÁMORI [14], who were among the first to reproduce and reinvestigate the phenomenon, pointed out that the characteristic interval and the violent onset correspond to an anaphylactic reaction and resemble serum sickness.

KAY [11, 12] tried to elucidate the cause of the latency. According to his results, nephrotoxic nephritis develops in two phases. In the first phase, immediately after the injection of the nephrotoxin, the specific immunoglobulin is bound to the kidney, the second phase coincides with the outbreak of nephritis. According to this new conception, the antibodies of the nephrotoxic duck serum form an innocuous combination with the rabbit kidney; the outbreak of nephritis after a period of latency is due to antibody formation by the recipient rabbit against the foreign protein of the duck serum. When a

sufficient titre has been reached, these antibodies react with the circulating and kidney-bound duck protein. Albuminuria appears when the precipitin titre against the duck serum has reached a fairly high level. It has been confirmed by quantitative precipitation tests (ROTHER [21]) that the clinical onset of Masugi's nephritis coincides with the appearance of antibodies against the foreign serum proteins.

KAY has shown that whole body X-ray irradiation before the injection of nephrotoxin prevents in the rabbit the development of nephritis and the production of precipitins against duck serum. When, however, a few days after the injection of nephrotoxin the irradiated rabbits are injected with serum from rabbits immunized with normal duck serum, nephritis will develop. The favourable effect of X-rays appears to be due to inhibition of the production of antibodies eliciting the second phase. The favourable therapeutical results achieved in rabbits with Masugi's nephritis by the use of cortisone (SPÜHLER, ZOLLINGER and ENDERLIN [29]), ACTH (VOGT, WÜTHRICH and REUBI [31]), or hypophysis implantation (JULESZ, SZATMÁRI, HOLLÓ, ROMHÁNYI and SZUSZEKÁR [10]) have a similar explanation.

However, RATHE [20] has reported recently that rabbits pretreated with X-rays and nephrotoxin did not develop nephritis in response to the passive transfer of circulating antibodies (anti-duck-serum precipitins). RATHE, too, is inclined to accept the theory of biphasic development, but denies the participation of the normal serum proteins of nephrotoxic duck serum in the pathological process. Together with SPÜHLER [29], he believes, that immediately after the injection of nephrotoxic duck serum, the specific, anti-rabbit-kidney antibodies become fixed to their antigen, the kidney. The bound nephrotoxic factor combines with kidney proteins to form a new antigen. This complex gives rise to antibody formation, eliciting finally nephritis, as a manifestation of the anaphylactoid process.

In the present communication (a) experiments are reported on the second phase of MASUGI's nephritis, and (b) a re-evaluation of the first phase and (c) an analysis of the human disease are attempted.

### Materials and methods

By a slightly modified technique of MASUGI's, extremely active anti-rabbit-kidney sera were produced in ducks. Technical details have been published elsewhere (TOMPA and KÁDAS [10]).

Adult rabbits of both sexes, weighing 2800 to 3800 g, kept in individual cages, and fed wheat and carrots, were used. Water was allowed ad libitum.

Body weight, urine and blood pressure were examined daily. Blood pressure was measured by the technique of GRANT and ROTSCILD [5]. Nonprotein nitrogen, serum sodium, total serum protein, serum albumin and serum globulin were determined at intervals.

After sacrificing the animals, the kidneys were fixed in 10 per cent formaldehyde and 70 per cent alcohol, embedded in paraffine, stained with haematoxylin-eosin, or according to Mallory, and subjected to the test for alkaline phosphatase.

Table I

*The effect of anaphylactic shock in rabbits sensitized with doses of nephrotoxic duck sera ineffective in themselves*

Group	Rabbit No.	Sensitization	Reinjection	Urine after anaphylactic shock	
				Protein Esbach ‰	Sediment
1. Sensitization : 0,1 ml nephrotoxic duck serum ("4M")  Reinjection : 1,0 ml nephrotoxic duck serum ("4M")	35	Dec. 25, 1954	Jan. 7, 1955	+++*	masses of erythrocytes
	38	Jan. 19, 1955	Febr. 1, 1955	5	40—50 erythrocytes, 2—3 hyalin casts
	39	Jan. 19, 1955	Febr. 1, 1955	2	30—40 erythrocytes, 4—5 hyalin casts
	42	Jan. 19, 1955	Jan. 24, 1955	12	5—10 erythrocytes, 4—5 hyalin casts, 1—2 granular casts
	47	Jan. 19, 1955	Jan. 25, 1955	2	20—30 erythrocytes, 2—3 hyalin casts
2. Sensitization : 0,1 ml nephrotoxic duck serum ("4M") Reinjection : 1,0 ml normal duck serum	48	Febr. 18, 1955	Febr. 24, 1955	2	10—20 erythrocytes, 2—3 hyalin casts
	156	Jun. 16, 1955	Jún. 23, 1955	6	20—30 erythrocytes, 4—5 hyalin casts
	157	Jun. 16, 1955	Jun. 22, 1955	2	5—10 erythrocytes, 1—2 hyalin casts
3. Sensitization : 0,1 ml normal duck serum Reinjection : 1,0 ml nephrotoxic duck serum ("4M")	46	Febr. 18, 1955	Febr. 24, 1955	0	0
	152	Jun. 18, 1955	Jun. 25, 1955	0	0
	153	Jun. 18, 1955	Jun. 24, 1955	0	0
4. Sensitization : 0,1 ml normal duck serum Reinjection : 1,0 ml normal duck serum	45	Febr. 18, 1955	Febr. 24, 1955	0	0
	155	Jun. 16, 1955	Jun. 22, 1955	0	0
	154	Jun. 20, 1955	Jun. 26, 1955	0	0

\* +++ : Intense precipitation by sulphosalicylic acid

The activity of the nephrotoxic sera (nephrotoxin) was assayed in preliminary tests, involving sera "4M" and "7M". First of all, we determined the certainly ineffective dose of nephrotoxin, which was found to be 0,1 ml. One ml produced mild, 2—3 ml severe glomerulonephritis.

In the experiment, rabbits were sensitized intravenously with an ineffective dose of nephrotoxin and after 5 to 13 days a non lethal anaphylactic shock was elicited by the intravenously administration of 1 ml nephrotoxic or normal duck serum.

One to 1½ minutes after reinjection the animals became restless, and developed severe dyspnoea for 4 to 5 minutes. Then for about half an hour they were inactive. Subsequently they again became active and apparently normal.

In the control experiments, rabbits sensitized with normal duck serum were used.

Finally, we elicited anaphylactic shock by injecting pig serum into rabbits sensitized with nephrotoxic duck serum + pig serum. The reaction was similar to that described above.

Results

Anaphylactic shock changed the course of MASUGI's nephritis if sensitization was produced by ineffective doses of nephrotoxic serum (Table I, group

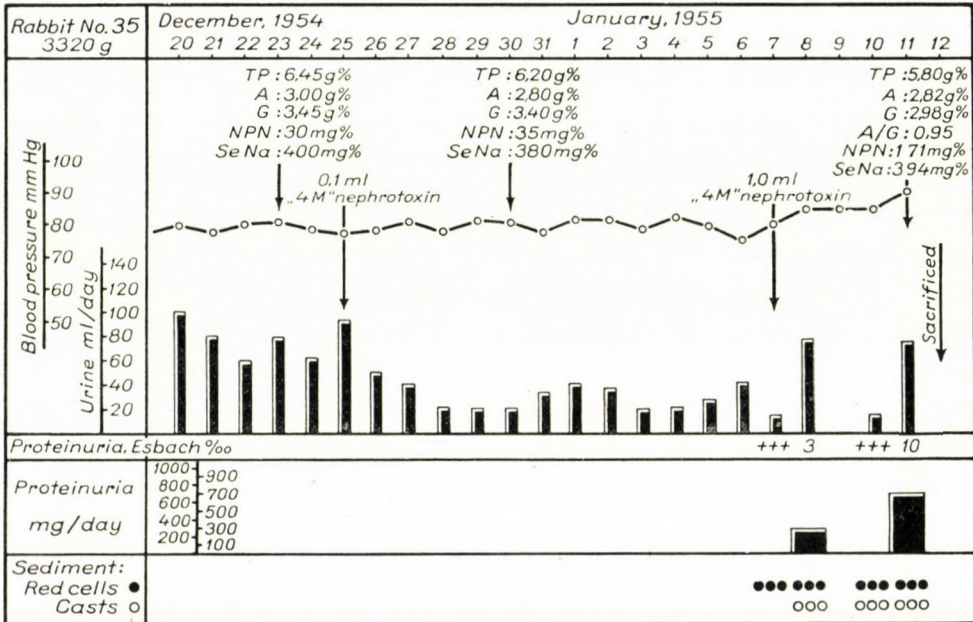


Fig. 1. Abbreviations: TP: total protein; A: serum albumin; G: serum globulin; NPN: nonprotein nitrogen; SeNa: serum sodium; +++: intense precipitation by sulphosalicylic acid

1 and 2), but failed to do so if the rabbits were sensitized with normal duck sera (Table I, group 3 and 4).

Fig. 1 demonstrates an experiment in which the rabbit had been sensitized with 0,1 ml nephrotoxic duck serum. Reinjection of 1,0 ml nephrotoxic

duck serum on the 13th day was followed immediately by severe proteinuria, i. e. without the interval otherwise characteristic for MASUGI's nephritis in rabbits. Simultaneously erythrocytes appeared in the sediment. Blood pressure began to increase and within a few days NPN rose to 171 mg per 100 ml, indicating diffuse glomerulonephritis. Thus, the anaphylactic shock had precipitated the onset of MASUGI's nephritis.

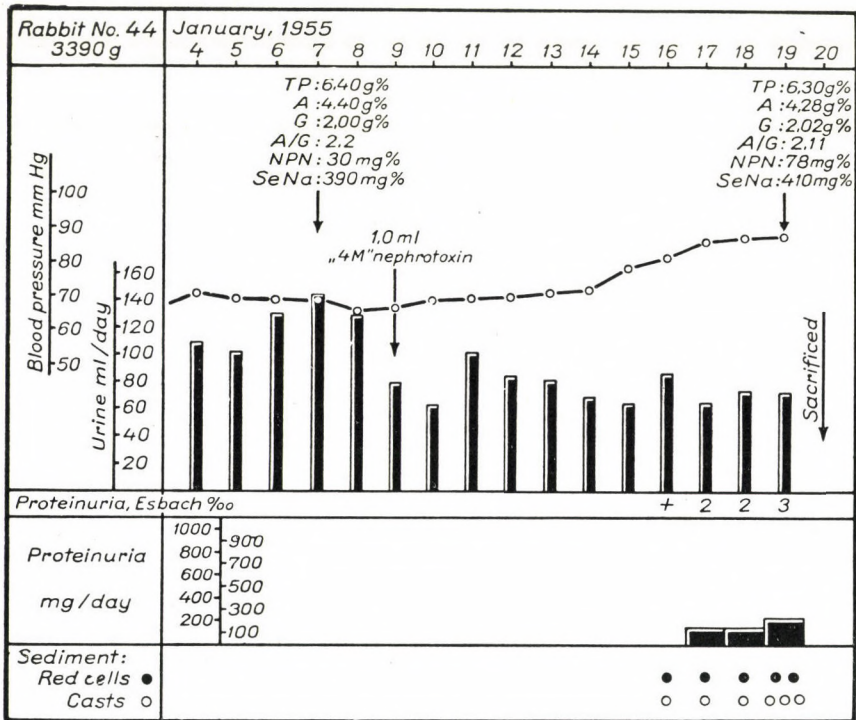


Fig. 2. Abbreviations: TP: total protein; A: serum albumin; G: serum globulin; NPN: nonprotein nitrogen; SeNa: serum sodium; +: traces of protein

Fig. 2 shows the effect of the injection of the same amount of the identical nephrotoxic serum without previous sensitization. In this proteinuria developed only after 7 days.

In the experiment shown in Fig. 3, the rabbit was sensitized also with an ineffective dose of nephrotoxin; reinjection took place on the fifth day and next day proteinuria, haematuria, hyalin and granulated casts appeared. Blood pressure increased within a few days from 70 to 93 mm Hg. Five days after reinjection NPN rose to 210 mg per 100 ml.

These experiments show if the rabbit is sensitized with an ineffective dose of nephrotoxin the kidney responds to reinjection as a "shock-organ". Even more convincing are experiments, in which instead of a nephrotoxic serum, normal duck serum was injected a few days after sensitization with an ineffective dose of a nephrotoxic serum, so that simple summation of the two doses of nephrotoxic serum can be excluded (Fig. 4). The animal had been

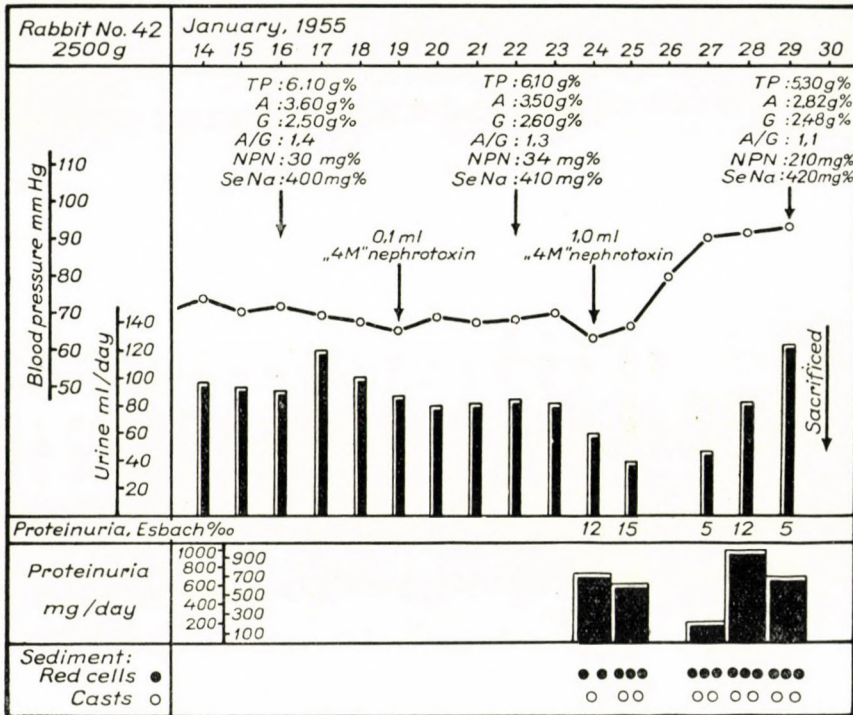


Fig. 3. Abbreviations: TP: total protein; A: serum albumin; G: serum globulin; NPN: nonprotein nitrogen; SeNa: serum sodium

sensitized with 0,1 ml of nephrotoxin and the anaphylactic shock was elicited with 1,0 ml normal duck serum. Reinjection was immediately followed by proteinuria and the appearance of erythrocytes and hyalin casts in the urinary sediment, and within a few days uraemia developed. On the fifth day after reinjection NPN was 120 mg per 100 ml. Thus, anaphylactic shock elicited by normal duck serum, was immediately followed by the onset of nephritis, although the animal received only an amount of nephrotoxin ineffective in itself.

The histological findings were characteristic for diffuse glomerulonephritis. Nearly all the glomeruli are enlarged by proliferative processes (Fig. 5).

The pathological process is obviously one of intracapillary proliferation. The glomerular changes manifest themselves in endothelial proliferation, ischaemia and thickening of the basal membrane, and in more advanced cases in extensive intraglomerular fibrosis (Fig. 6, 7, 8). The alkaline phosphatase activity of the tubules was normal in every case.

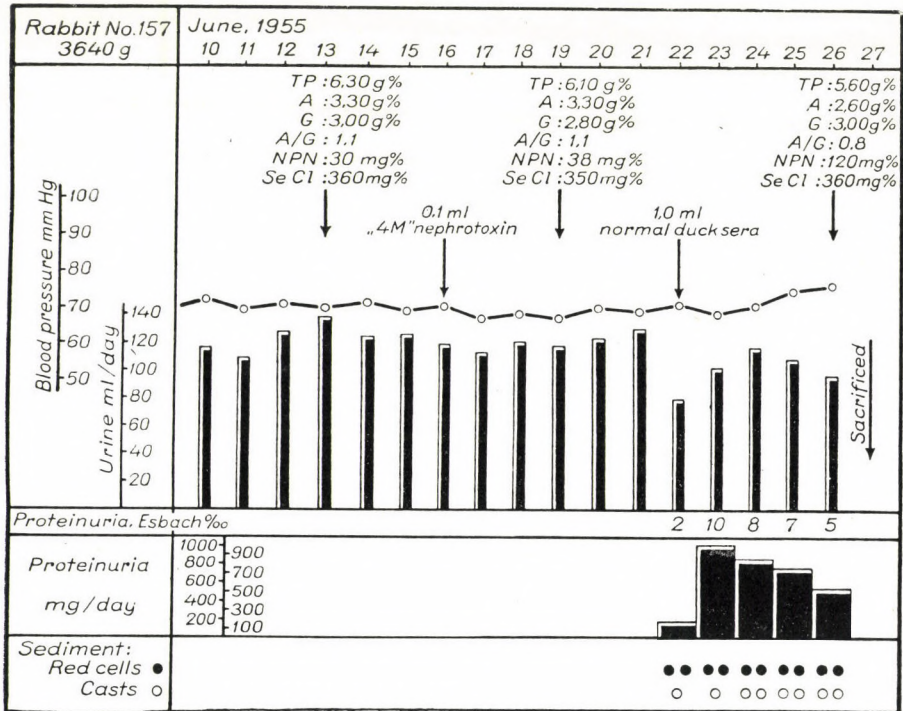
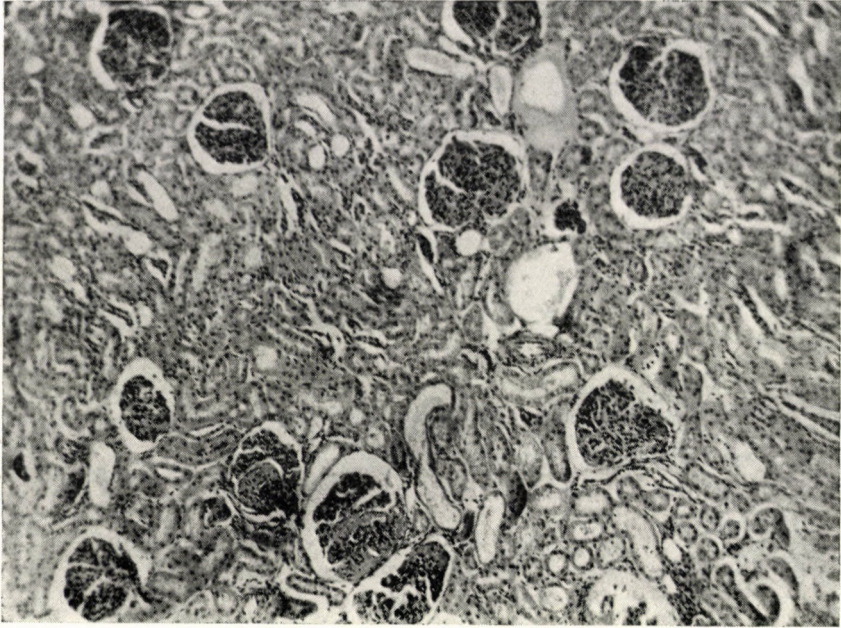


Fig. 4. Abbreviations: TP: total protein; A: serum albumin; G: serum globulin; NPN: nonprotein nitrogen; SeCl: serum chlorides

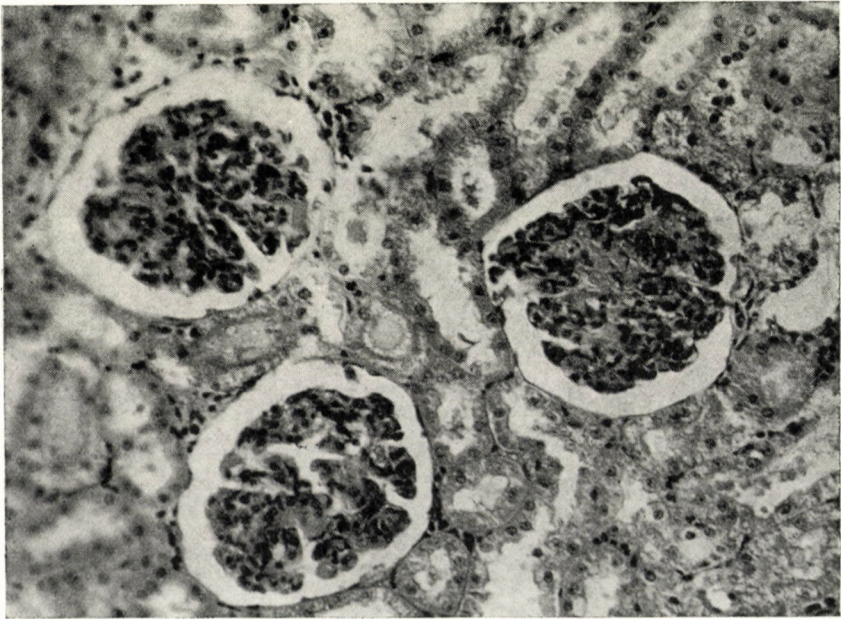
Sensitization with nephrotoxic duck serum, although ineffective in itself, is indispensable for eliciting a shock response from the kidney. Animals sensitized with normal duck serum do not develop proteinuria immediately even when reinjected with nephrotoxic duck serum (Fig. 9). Experiments involving sensitization with a small dose of nephrotoxic duck serum + pig serum and induction of shock with pig serum, failed also to cause proteinuria (Table II).

Control experiments with normal duck sera failed to produce proteinuria or any other symptoms of renal damage.

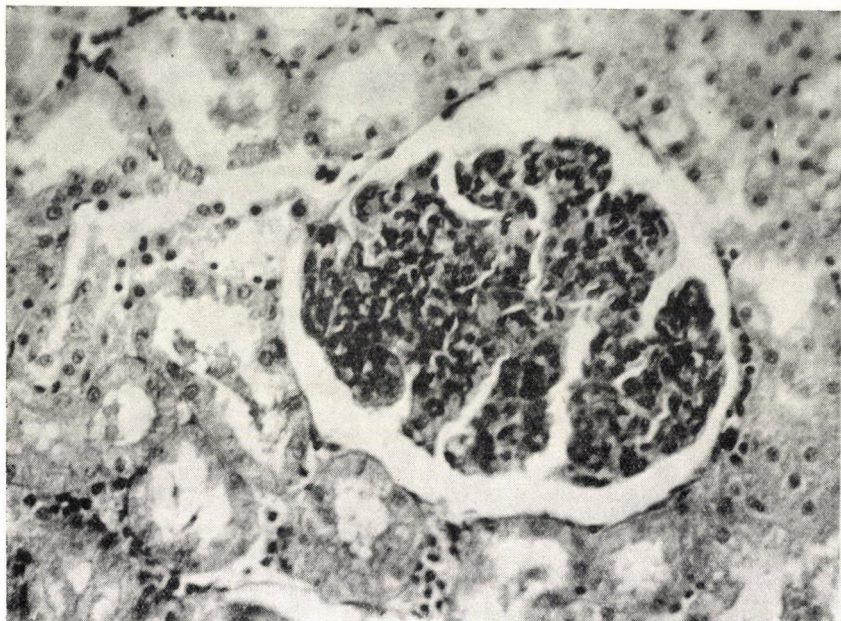




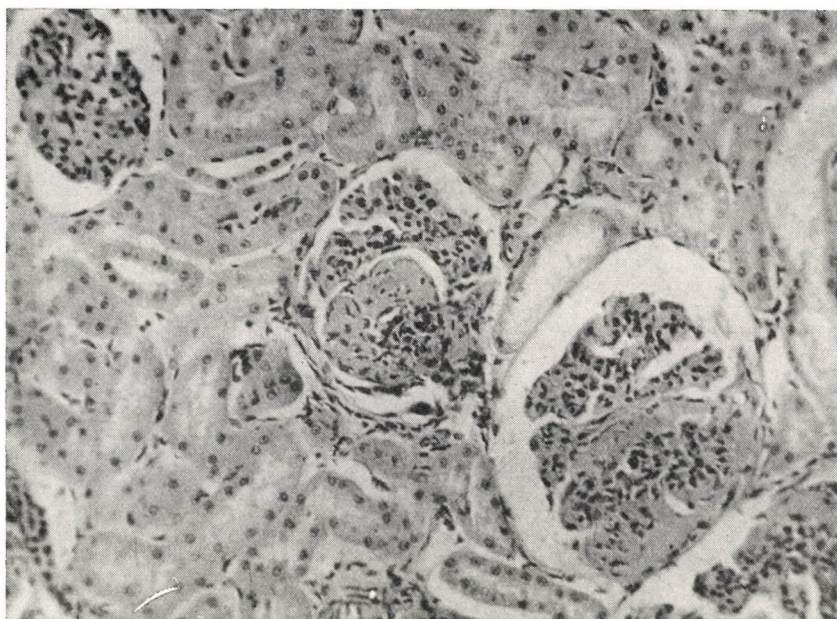
*Fig. 5.* Rabbit No. 157. Acute diffuse proliferative glomerulonephritis. (Haematoxylin-eosin)



*Fig. 6.* Rabbit No. 157. Endothelial proliferation, thickening of basal membrane and glomerular ischaemia. (Haematoxylin-eosin)



*Fig. 7.* Rabbit No. 157. Excessive endothelial proliferation. (Haematoxylin-eosin)



*Fig. 8.* Rabbit No. 157. Glomerular fibrosis. (Haematoxylin-eosin)

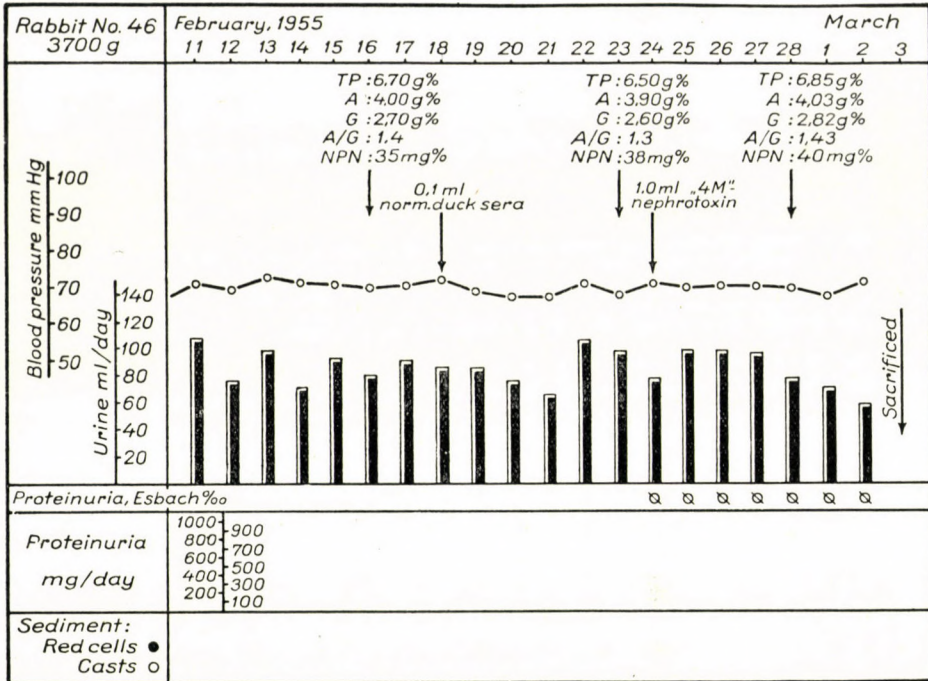


Fig. 9. Abbreviations : TP : total protein ; A : serum albumin ; G : serum globulin ; NPN : nonprotein nitrogen

Discussion

A) The mechanism of the second phase of Masugi's nephritis

These experiments demonstrate that in rabbits, sensitized with doses of nephrotoxic duck serum ineffective in themselves, the kidneys respond to reinjection as a "shock-organ". The instantaneous appearance of renal symptoms shows that the anaphylactic process takes place mainly in the kidney. Anaphylactic shock produces very different anatomical and functional changes in different species, but the response is characteristic for any one species.

Guinea pigs are known to respond to anaphylaxis by bronchiolar spasm leading to asphyxia and convulsions. At autopsy, inflated, ballooned lungs mark the presence of extreme emphysema.

In the dog as a result of venous spasm the liver is extremely enlarged, blood pressure drops, and the animal "bleeds to death" into his own portal system.

In the rabbit the pulmonary arterioles are the site of the main reaction. Arteriolar constriction nearly blocks pulmonary circulation, the right ventricle

Table II

*The effect of reinjection of normal pig serum, or nephrotoxic duck serum, into rabbits sensitized with an ineffective dose of nephrotoxic duck serum + normal pig serum\**

Rabbit No.		Urine after reinjection	
		Protein (sulpho-salicyl reaction)	Sediment
1	Sensitization : 0,5 ml nephrotoxic duck serum ("7M") + 0,5 ml normal pig serum Reinjection : 1,5 ml normal pig serum	0	0
6	Sensitization : 0,5 ml nephrotoxic duck serum ("7M") + 0,5 ml normal pig serum Reinjection : 1,5 ml normal pig serum	0	0
15	Sensitization : 0,5 ml nephrotoxic duck serum ("7M") + 0,5 ml normal pig serum Reinjection : 1,5 ml nephrotoxic duck serum ("7M")	+++	0
23	Sensitization : 0,5 ml nephrotoxic duck serum ("7M") Reinjection : 1,5 ml nephrotoxic duck serum ("7M")	++	0
25	Sensitization : 0,5 ml nephrotoxic duck serum ("7M") Reinjection : 1,5 ml normal pig serum	0	0
39	Sensitization : 0,5 ml normal pig serum Reinjection : 1,5 ml normal pig serum	0	0

\* Sensitization : October 15, 1957

Reinjection : October 22, 1957

++ : Turbidity

+++ : Heavy precipitate

dilates, its wall is reduced to paper-thinness and the animal dies in respiratory or circulatory failure. Post mortem the lungs are collapsed and the right ventricle is extremely dilated. Under the experimental conditions described, we have succeeded in localizing the anaphylactic reaction to the kidney. In rabbits sensitized with an ineffective dose of nephrotoxin, anaphylaxis, irrespective whether normal or nephrotoxic duck serum had been used for reinjection, gave rise within 24 hours to massive proteinuria. Thus, the latent period characteristic for the action of nephrotoxic duck serum in the rabbit disappeared. The experiments furnish direct proof of the role of the normal duck serum proteins in the pathomechanism of MASUGI's nephritis. It is clear, further, that in MASUGI's nephritis the duck serum, acting as a foreign protein, has to be regarded beside the anti-kidney specific immunoglobulins as a decisive

factor. Thus, these results confirm, and lend new support to the theory of the biphasic development of MASUGI's nephritis, as postulated by KAY [11, 12].

### B) *Re-evaluation of the first phase of Masugi's nephritis*

What occurs exactly in the first phase of MASUGI's nephritis, immediately after the injection of nephrotoxic duck serum? According to KAY [11, 12], it consists in an innocuous combination of the rabbit kidney (antigen) with the anti-rabbit-kidney antibodies of the duck serum. Numerous data, however, do not fit in this simple assumption. The nephrotoxic duck serum damages the kidney directly and immediately. This has been borne out by clinical, pathological and biochemical observations. The injection of nephrotoxin is followed by a rise in blood pressure even before the appearance of renal symptoms (MASUGI [16], KORÁNYI and HÁMORI [14], ARNOTT, KELLAR and MATTHEW [1]). Others have pointed out, that using sufficiently active nephrotoxin, oliguria (MASUGI [16]) or even anuria (WEISS [32], HÁMORI and KORÁNYI [6]) develop early in the prealbuminuric period. Immediately after the injection of nephrotoxic duck serum grave hyperaemia develops in the glomeruli (HEMPRICH [8], WEISS [32]).

HÁMORI and TOMPA [7] observed that the China ink injected *i. v.* into rabbits treated with nephrotoxin is immediately stored in the glomerular endothelium, a phenomenon never seen in control animals. Storage by capillary endothelium (the endothelial phenomenon of JANCsó) has been ascribed to endogenous histamine (JANCsó [9]). In agreement with this, DIECKHOFF [3, 4] observed immediately after the injection of nephrotoxin a transient fall in blood pressure, a rise in the histamine content of the renal venous blood, and in the histamine output in the urine. Thus, in the rabbit treated with nephrotoxic duck serum, MASUGI's nephritis is the result of two antigen-antibody reactions, each noxious in itself: the first reaction corresponding to passive, the second to active anaphylaxis.

Prealbuminuric latency could be due to the relative weakness of the nephrotoxic duck serum, which might fail to increase renal permeability sufficiently to cause immediate proteinuria. The onset of proteinuria in these cases is due to a second antigen-antibody reaction in which antibodies produced by the rabbit participate. This second antigen-antibody reaction following the first, elicits the complete syndrom of experimental nephritis.

SEEGAL and BEVANS [26] have stressed that KAY's theory, adequate for the mechanism of delayed nephritis, cannot explain the nephritis developing immediately after the injection of nephrotoxic serum. We do not think that the two types of experimental nephritis differ in principle. The difference might be due simply to the fact that in birds a weak and in mammals a strong antiserum is produced against the mammalian kidney. For this reason in the

latter type proteinuria develops without delay, and thus the second antigen-antibody reaction remains latent.

Using a fluorescence-optical method, ORTEGA and MELLORS [17] showed, that in the blood of rats treated with nephrotoxic rabbit serum, antibodies appeared after 6 to 9 days and were present for 3 months. These anti-rabbit-sera antibodies adhered, like the anti-rat-kidney antibodies of the nephrotoxic rabbit serum, almost exclusively to the basal membrane of the glomeruli. These observations prove the biphasic mechanism of MASUGI's nephritis by demonstrating a second, autogenous antibody, which reacts with the kidney-bound nephrotoxic antibody.

Accordingly, it may be assumed, that in all nephrotoxic renal lesions a biphasic mechanism is involved. The first phase, the reaction of the antibodies of the nephrotoxic serum with the intact kidney (passive anaphylaxis) elicits the full blown nephritic syndrom only when mammalian nephrotoxic serum had been used, while applying avian nephrotoxic sera, proteinuria develops only after a latent period, although oliguria and hypertension may develop early. The second phase, the reaction of the antibodies of the recipient with the proteins of the nephrotoxic serum (active anaphylaxis) fails to manifest itself, when mammalian nephrotoxic serum had been injected, full blown nephritis being elicited in this case already by the first antigen-antibody reaction. When avian nephrotoxic serum had been used manifestation of nephritis follows only this second antigen-antibody reaction.

### C) *The development of human glomerulonephritis*

The development of human nephritis is usually explained by

1. Streptococcal allergy. According to the classic view (SCHICK [27], PIRQUET [19]) the streptococcal protein sensitizes the human organism and the disease will become manifest when after an adequate period, in the course of reinfection, streptococcal proteins react with sessile antibodies.

2. According to others (SCHWENTKER and COMPLOIER [28], CAVELTI [2]) the streptococcal toxin merely alters the renal proteins, which enter the circulation acting as foreign proteins, and elicit the production of antibodies. The organism is assumed therefore to produce antibodies against its own kidney; these react with the kidney and elicit the nephritis (autoimmunization).

3. Others (KELLETT [13], SARRE [22, 23]) postulate a mechanism of reversed anaphylaxis: the streptococcal protein is bound to the kidney, the organism produces antibodies against the foreign protein, and these react with the streptococcal proteins bound to the kidney.

None of these theories can fully explain human nephritis, and none of them can be excluded as a pathogenic mechanism. In our opinion all three of them have to be taken into consideration in the pathogenesis of glomerulo-

nephritis, which may be a result of a combination of the various mechanisms. This seems to be also an adequate explanation for the low incidence of human glomerulonephritis, compared with the frequency of streptococcal infections. A somewhat similar hypothesis was proposed by PFEIFFER and BRUCH [18], according to which streptococcal allergy and autoimmunization following each other may combine to elicit chronic glomerulonephritis, but acute nephritis is due to streptococcal allergy alone. Acute allergic (streptococcal) nephritis usually heals with the control of infection, but in some cases autoantibodies, demonstrable by suitable techniques, are formed against the lesioned kidney. Autoimmunization would be responsible for the development of chronic nephritis and secondary nephrosclerosis.

#### SUMMARY

Under certain experimental conditions, anaphylactic shock accelerates or aggravates the pathological process of MASUGI's nephritis in the rabbit. In the rabbit sensitized with an in itself ineffective dose of nephrotoxic duck serum, proteinuria follows the intravenous reinjection of nephrotoxin without the usual latent period. MASUGI's nephritis develops even if under the same conditions normal duck serum is injected, indicating that the reaction of anti-duck antibodies with normal duck serum protein elicits the manifestation of a so far latent pathological process. These experiments demonstrate two, linked allergic mechanisms in the pathogenesis of experimental nephritis, and these may play a role also in the human disease.

#### REFERENCES

1. ARNOTT, W. M., KELLAR, R. J., MATTHEW, G. D.: *Edinburgh Med. J.* **43**, N. S. 233 (1936).
2. CAVELTI, P.: *Schweiz. med. Wschr.* **76**, 1082 (1946).
3. DIECKHOFF, J.: *Kinderärztl. Praxis, Sonderheft* **1953**, 141.
4. DIECKHOFF, J., SKIBBE, H.: *Ärztl. Forschg.* **10**, I/386 (1956).
5. GRANT, R. T., ROTSCCHILD, P.: *J. Physiol.* **81**, 265 (1934).
6. HÁMORI, A., KORÁNYI, A.: *Z. klin. Med.* **133**, 722 (1938).
7. HÁMORI, A., TOMPA, S.: to be published.
8. HEMPRICH, R.: *Z. exper. Med.* **95**, 304 (1935).
9. JANCsó, N.: *Speicherung*, Akademic Press, Budapest, 1955.
10. JULESZ, M., SZATMÁRI, É., HOLLÓ, I., ROMHÁNYI, GY., SZUSZEKÁR, J.: *Magy. Belorv. Arch.* **9**, 82 (1956).
11. KAY, C.: *J. Exper. Med.* **72**, 559 (1940).
12. KAY, C.: *Amer. J. Med. Sci.* **204**, 483 (1942).
13. KELLETT, C. E.: *Lancet* **2**, 1262 (1936).
14. KORÁNYI, A., HÁMORI, A.: *Z. klin. Med.* **130**, 774 (1936).
15. MASUGI, M.: *Beitr. path. Anat.* **91**, 82 (1933).
16. MASUGI, M.: *Beitr. path. Anat.* **92**, 429 (1933—34).
17. ORTEGA, L. G., MELLORS, R. C.: *J. Exper. Med.* **104**, 151 (1956).
18. PFEIFFER, E. F., BRUCH, H. E.: *Ergebn. inn. Med. N. F.* **4**, 670 (1953).
19. PIRQUET, C. v.: *Ergebn. inn. Med.* **5**, 459 (1910).
20. RATHE, I.: *Helv. med. Acta. Ser. A.* **22**, 133 (1955).
21. ROTHER, K.: *Arch. exper. Path. Pharm.* **220**, 448 (1953).
22. SARRE, H.: *Dtsch. med. Wschr.* **77**, 1158 (1952).

23. SARRE, H., ROTHER, K.: *Klin. Wschr.* **32**, 410 (1954).
24. SARRE, H., WIRTZ, H.: *Klin. Wschr.* **18**, 1548 (1939).
25. SARRE, H., WIRTZ, H.: *Dtsch. Arch. klin. Med.* **189**, 1 (1942).
26. SEEGAL, B. C., BEVANS, M.: *J. Chron. Dis.* **5**, 153 (1957).
27. SCHICK, B.: *Jahrb. Kinderh.* **65**, *Ergänzungsbd.*, 132 (1907).
28. SCHWENTKER, F. F., COMPLOIER, F. G.: *J. Exper. Med.* **70**, 223 (1939).
29. SPÜHLER, O., ZOLLINGER, H. U., ENDERLIN, M.: *Schweiz. med. Wschr.* **81**, 904 (1951).
30. TOMPA, S., KÁDAS, I.: *Acta Med. Hung.* **10**, 273 (1957).
31. VOCT, H., WÜTHRICH, F., REUBI, F.: *Helv. med. Acta Ser. A.* **19**, 357 (1952).
32. WEISS, A.: *Beitr. path. Anat.* **96**, 111 (1935—36).



# VERHALTEN DER AUSTAUSCHBAREN NA-MENGE IM HÄMORRHAGISCHEN SCHOCK

Von

L. HÁRSING, J. NAGY, GY. KÖVÉR und E. DUBECZ

mit der technischen Assistenz von K. GERBER und É. TAKÁCS

PHYSIOLOGISCHES INSTITUT UND MEDIZINISCH-PHYSIKALISCHES INSTITUT DER MEDIZINISCHEN  
UNIVERSITÄT, BUDAPEST

(Eingegangen am 15. Juni 1958)

Bei der Untersuchung des Pathomechanismus der schockbedingten Kreislaufinsuffizienz fand man im Wasser- und Elektrolythaushalt tiefgreifende Veränderungen. Der Wasser- und Na-Gehalt der verletzten Gewebe nimmt im traumatischen Schock zu, der K-Gehalt jedoch ab [1]. Die Na-Akkumulation ist viel größer, als der Flüssigkeitsansammlung entsprechen würde, wenn ihre Zusammensetzung mit der der extrazellulären Flüssigkeit identisch wäre. So haben FOX und KESTON [2] nachgewiesen, daß das normalerweise beinahe vollständig extrazellulär befindliche Na in den intrazellulären Raum der Haut und vor allem der Muskeln der verletzten Extremität infiltriert. Die Herkunft des sich lokal ansammelnden Wassers und Natriums ist indessen nicht ganz geklärt. Einige Autoren nehmen an, die Flüssigkeit stamme teils aus dem Plasma, teils aus der extrazellulären Flüssigkeit der intakten Gewebe [3], in bezug auf das Ausmaß der Dehydratation teilen aber die Literaturangaben verschiedene Werte mit [1]. Ebenso sind die Meinungen über die Rolle der intrazellulären Flüssigkeit geteilt. Manche Autoren beobachteten eine Verminderung der intrazellulären Flüssigkeit, andere ihre Vermehrung, ferner liegen Angaben vor, wonach im Volumen der intrazellulären Flüssigkeit eine wesentliche Veränderung nicht nachgewiesen werden könne [1].

Besonders wenige und widersprechende Angaben stehen über die Veränderungen der Wasser- und Na-Verteilung im hämorrhagischen Schock zur Verfügung. LANDS und JOHNSON [4] stellten an Katzen einige Stunden nach der Blutentnahme die Vergrößerung des Rhodanidraumes fest. BRUES und Mitarbeiter [5] vermochten demgegenüber mit Na<sup>24</sup> und Rhodanid im hämorrhagischen und traumatischen Schock keine Raumveränderung nachzuweisen. ASHWORTH und KREGEL [6] hingegen beobachteten die Vergrößerung des intrazellulären Raumes. Dabei wäre diese Schockform im Hinblick darauf, daß sie nicht mit einer Verschiebung der Wasser- und Na-Verteilung im Organismus einhergeht, besonders geeignet zur Klärung der Frage, in welcher Weise die schockbedingten Stoffwechselveränderungen auf den Wasser- und Elektrolythaushalt einwirken.

Im Rahmen der hier besprochenen Versuche untersuchten wir das Verhalten des extrazellulären und des  $\text{Na}^{24}$ -Raumes (austauschbare Na-Menge) durch kontinuierliche Bestimmungen des Inulin- und  $\text{Na}^{24}$ -Raumes im hämorrhagischen Schock.

### Methoden

Die Versuche wurden einerseits an nephrektomierten, andererseits an intakten, nicht operierten 10—20 kg schweren Hunden vorgenommen. Die Nephrektomie erfolgte 24—48 Stunden vor Versuchsbeginn in Morphin-Äthernarkose aus Medianlaparotomie. Vor dem Versuch wurden die Tiere mit 0,06—0,1 g/kg Chloralose narkotisiert, sodann gaben wir den nephrektomierten Tieren i. v. 0,2 g/kg Inulin und 20—30  $\mu\text{C}$ /Tier  $\text{Na}^{24}$ . Die nicht nephrektomierten Tiere erhielten nach derselben Vorbereitung nur  $\text{Na}^{24}$ , und im Laufe des Versuches wurde auch ihr Harn gesammelt. Die Raumwerte errechneten wir 3 Stunden später aus der verabreichten Inulin-/Plasmainulin, der eingeführten Aktivität/Plasmaaktivität bzw. verabfolgten — ausgeschiedenen Aktivität/Plasmaaktivität.

Nach Bestimmung der Kontrollwerte entnahmen wir den Tieren Blut, bis ihr Blutdruck auf 50—60 mm Hg sank. Dieser Druck wurde 90 Minuten aufrechterhalten. Sodann senkten wir den Blutdruck durch weitere Blutentnahme auf 30—40 mm Hg und hielten diesen Blutdruckwert weitere 45 Minuten aufrecht. Hiernach wurde die gesamte entnommene Blutmenge reinjiziert [7].

Die Bestimmung des Inulin- und  $\text{Na}^{24}$ -Raumes erfolgte in der hypotonischen Periode,  $\frac{1}{2}$ , 2, 4 und 6 Stunden nach der Reinfusion des entnommenen Blutes bzw. bis zum Verenden des Tieres. Inulin bestimmten wir nach HARRISON [8] und die Aktivität in je 0,5 ml der entsprechend verdünnten eingeführten Lösung, des Plasmas und Harns nach Eintrocknung mit dem Endfenster-Rohr.

### Ergebnisse

Von den 17 Versuchstieren verendeten 9 binnen 6 Stunden nach der Reinfusion des entnommenen Blutes, während 8 die 6stündige Beobachtungsdauer überlebten (Tabelle I).

Tabelle I

	Anzahl der Tiere	Verendet	Am Leben geblieben
Nephrektomiert .....	9	4	5
Nicht operiert .....	8	5	3
Insgesamt .....	17	9	8

Tabelle II enthält die Werte des Inulinraumes in l/kg. Wie ersichtlich, blieb der Inulinraum sowohl bei den nach Verblutung zugrunde gegangenen als auch bei den Tieren, welche die Blutentnahme überlebten, unverändert.

Tabelle III weist die Werte des  $\text{Na}^{24}$ -Raumes in l/kg, die Plasma-Na-Konzentration in  $\text{maeq/l}$  ( $P_{\text{Na}}$ ) und die austauschbare Na-Menge in  $\text{maeq/kg}$  ( $K_{\text{Na}}$ ) auf.

Wie aus den Ergebnissen hervorgeht, nimmt der  $\text{Na}^{24}$ -Raum der nach Verblutung zugrunde gegangenen Tiere allmählich zu. Bereits in der hypoto-

**Tabelle II**  
Inulin-Raum I/kg

Nr.	Kontrollen	Hypotonie	½ St.	2 St.	4 St.	6 St.
<i>Verendet</i>						
203	0,188	—	0,185	0,188	0,193	—
204	0,220	0,220	0,220	0,214	—	—
209	0,207	0,207	0,207	0,207	0,207	0,207
222	0,185	0,194	0,200	0,200	0,200	—
Durchschnitt	0,200	0,207	0,203	0,202	0,200	0,207
<i>Am Leben geblieben</i>						
242	0,161	0,164	0,166	0,164	0,166	0,174
249	0,252	0,256	0,246	0,259	0,252	0,252
250	0,202	0,198	0,204	0,208	0,204	0,200
252	0,186	0,190	0,190	0,188	0,190	0,186
258	0,177	0,187	0,182	0,185	0,185	0,185
Durchschnitt	0,196	0,199	0,198	0,201	0,199	0,199

nischen Periode ist eine geringe, durchschnittlich 11%ige Erhöhung nachzuweisen, die 2 Stunden nach Reinfusion des entnommenen Blutes schon durchschnittlich 19% größer ist als bei den Kontrollen. Der 4stündige Wert zeigt keine weitere Steigerung, während die starke Erhöhung des 6stündigen Wertes wahrscheinlich darauf zurückgeführt werden kann, daß nur noch 3 der 6 Tiere am Leben waren. Der Plasma-Na-Spiegel blieb unverändert, so daß die austauschbare Na-Menge mit dem Na<sup>24</sup>-Raum parallel zunimmt.

Der Na<sup>24</sup>-Raum der Tiere, welche die Blutentnahme überlebten, blieb im Vergleich mit den Kontrollen unverändert, die Na-Konzentration im Plasma und die austauschbare Na-Menge blieben im Laufe des Versuches gleichfalls konstant. Die nephrektomierten und die nicht operierten Tiere verhielten sich in bezug auf den Na<sup>24</sup>-Raum völlig gleichartig.

### Besprechung

Nach den Ergebnissen vergrößert sich der Na<sup>24</sup>-Raum bei den im post-hämorrhagischen Schock verendeten Tieren durchschnittlich um etwa 20%, d. h. es kommt bei unveränderter Plasma-Na-Konzentration zur Vermehrung der austauschbaren Na-Menge. Diese könnte im Prinzip auch dadurch herbeigeführt werden, daß sich das nach 3 Stunden verabreichte Na<sup>24</sup> noch nicht

Tabelle III

Nr.	Kontrollen			Hypotonie			½ St.			2 St.			4 St.			6 St.			
	Na <sup>24</sup> -Raum	P <sub>Na</sub>	K <sub>Na</sub>	Na <sup>24</sup> -Raum	P <sub>Na</sub>	K <sub>Na</sub>	Na <sup>24</sup> -Raum	P <sub>Na</sub>	K <sub>Na</sub>	Na <sup>24</sup> -Raum	P <sub>Na</sub>	K <sub>Na</sub>	Na <sup>24</sup> -Raum	P <sub>Na</sub>	K <sub>Na</sub>	Na <sup>24</sup> -Raum	P <sub>Na</sub>	K <sub>Na</sub>	
<i>Verendet</i>																			
222	0,330	155	51,1	0,390	156	60,9	0,393	156	61,4	0,373	158	59,0	0,370	158	58,5	—	—	—	nephrekt.
227	0,286	155	44,4	0,345	153	52,9	0,389	149	58,0	0,375	149	56,0	0,362	155	56,0	0,388	155	60,1	—
234	0,328	155	50,8	—	—	—	0,354	155	54,8	0,364	155	56,4	0,378	153	57,9	0,396	155	61,4	—
236	0,340	148	50,3	0,380	146	55,5	0,386	148	57,1	0,472	147	69,5	0,460	147	67,6	0,472	147	69,5	—
237	0,350	141	49,4	0,360	142	51,5	0,362	142	51,4	0,387	141	54,5	—	—	—	—	—	—	—
240	0,366	135	49,5	—	—	—	0,389	135	52,5	0,408	135	55,1	—	—	—	—	—	—	—
Durchschnitt	0,334	148	49,5	0,369	149	55,0	0,378	148	56,4	0,396	148	59,0	0,393	153	60,1	0,419	152	63,6	
<i>Am Leben geblieben</i>																			
225	0,319	148	47,2	0,291	149	43,4	0,301	148	44,5	0,327	148	48,5	0,300	147	44,1	0,326	147	48,0	—
226	0,323	156	50,4	0,334	155	51,8	0,334	157	52,5	0,349	155	54,1	0,344	155	53,3	0,340	156	53,1	—
228	0,305	157	48,0	—	—	—	0,311	155	48,1	0,298	155	46,2	0,283	155	43,9	0,300	155	46,5	—
242	0,269	155	41,6	0,262	156	40,9	0,272	155	42,1	0,257	156	41,6	0,268	155	41,5	0,288	155	44,6	nephrekt.
249	0,426	144	61,5	0,430	146	62,8	0,440	145	63,9	0,434	146	64,9	0,416	146	60,9	0,422	144	60,8	»
250	0,368	150	55,2	0,368	152	56,0	0,342	150	51,4	0,389	148	57,5	0,370	148	54,8	0,363	148	53,8	»
252	0,386	136	53,3	0,382	138	52,7	0,370	138	51,1	0,390	137	53,5	0,394	136	53,6	0,380	136	51,6	»
258	0,322	141	45,4	0,307	142	43,5	0,322	141	45,4	0,321	141	45,3	0,329	141	46,4	0,328	141	46,2	»
Durchschnitt	0,340	149	50,6	0,339	148	50,1	0,337	149	50,2	0,345	148	51,0	0,338	148	50,0	0,343	148	50,8	

ganz verteilt hat, der Na-Austausch in einzelnen Organen noch weiter vor sich geht und dies zur weiteren Senkung der Plasmaaktivität führt. Dagegen spricht, daß der Na<sup>24</sup>-Raum der die Blutung überlebenden Tiere während der Versuchsdauer keine wesentliche Veränderung aufwies. Nach den Angaben von GELLHORN, MERREL und RANKIN [9] besteht zwischen dem Na<sup>24</sup>-Raum der einzelnen Organe 2 und 24 Stunden nach der Verabreichung kein so großer Unterschied, daß sich eine derartige Vergrößerung damit erklären ließe. Unsere an normalen Tieren vorgenommenen Untersuchungen haben zwischen 3 und 11 Stunden, d. h. der Versuchsdauer entsprechend, ebenfalls die relative Konstanz des Na<sup>24</sup>-Raumes ergeben (Tabelle IV).

Da der Inulinraum im posthämorrhagischen Schock unverändert bleibt, kann die Vergrößerung des Na<sup>24</sup>-Raumes, sofern wir den Inulinraum als Maßstab des extrazellulären Raumes akzeptieren, bei unverändertem Plasma-Na-Spiegel nicht vom extrazellulären Na stammen und daher ausschließlich auf der Zunahme der intrazellulären Na-Menge beruhen. Jener Teil der intrazellulären Na-Menge, der sich unter normalen Verhältnissen nicht auswechselt, wird im posthämorrhagischen Schock wahrscheinlich austauschbar.

Nach Literaturangaben geht aber mit Ausnahme der Knochen in sämtlichen Organen ein totaler Austausch des Na-Gehaltes in entsprechender Zeit vor sich [10, 11, 12]. In den Knochen findet der Austausch langsam statt und macht selbst in 24 Stunden nur 50—60% aus [11, 12]. Es ist daher unwahrscheinlich, daß in den einzelnen Organen eine normalerweise nicht ausgetauschte Na-Menge anwesend sei, mit der sich die bei unseren Versuchen gefundene 20%ige Vermehrung der austauschbaren Na-Menge erklären ließe. Über derartige Na-Mengen verfügen nur die Knochen.

Zur Deutung unserer Resultate bieten sich zwei Möglichkeiten. Die eine wäre, daß sich der normalerweise langsame Austauschprozeß in den Knochen im posthämorrhagischen Schock beschleunigt. GELLHORN und Mitarbeiter [9] fanden bei Tieren im Schockzustand den Na<sup>24</sup>-Raum der Knochen nach 2 Stunden um etwa 20% größer als bei den Kontrollen. Vorausgesetzt, daß sich der Gehalt der Knochen an dem in 24 Stunden austauschbaren Na bei Tieren im Schockzustand bereits im Laufe des Versuches vollständig auswechselt, so würde dies nach annähernder Berechnung auch nur eine etwa 5—6%ige Vergrößerung des Na<sup>24</sup>-Raumes herbeiführen, d. h. für die bei unseren Versuchen beobachtete hochgradige Erhöhung keine Erklärung bieten.

Die andere Möglichkeit besteht darin, daß das extrazelluläre Na im posthämorrhagischen Schock in den intrazellulären Raum infiltriert. Diese Erscheinung geht im traumatischen Schock in den lädierten Geweben vor sich. GELLHORN und Mitarbeiter [9] haben an Tieren im Schockzustand festgestellt, daß der Na-Raum der Lunge, Leber, des Darms und der Haut, ja beinahe aller ihrerseits untersuchten Organe größer war als bei den Kontrolltieren. Als Folge der Na-Einströmung müßte aber die Na-Konzentration im

**Tabelle IV**  
Na<sup>24</sup>-Raum l/kg

Nr.	3 St.	5 St.	7 St.	9 St.	11 St.
243	0,303	0,307	0,308	0,312	0,316
244	0,340	0,345	0,344	0,349	0,350
247	0,363	0,367	0,386	0,371	0,390
248	0,404	0,406	0,413	0,423	0,418
Durchschnitt	0,353	0,356	0,363	0,364	0,364

Plasma bzw. in der extrazellulären Flüssigkeit sinken, es sei denn, daß sich der extrazelluläre Na-Verlust aus einem Na-Reservoir substituiert. Als einziges derartiges Na-Reservoir kommen die Knochen in Frage [13, 14]. Nach Beobachtungen von MUNRO, SATOSKAR und WILSON [15] bleibt der Plasma-Na-Spiegel bei jungen Ratten nach akutem Na-Verlust unverändert, während zugleich der Na-Gehalt der Knochen abnimmt. Der extrazelluläre Na-Verlust wird also aus den Knochen als Na-Reservoir ersetzt. Hierbei verändert sich nicht die spezifische Aktivität des Knochens, d. h. das in den extrazellulären Raum gelangende Na stammt aus dem normalerweise nicht ausgetauschten Na-Vorrat der Knochen, mit anderen Worten: nach akutem Na-Verlust vermehrt sich die austauschbare Na-Menge.

Im Sinne unserer Hypothese wäre die im posthämorrhagischen Schock beobachtete Vergrößerung des Na-Raumes so zu erklären, daß die Gewebe infolge der schockbedingten Stoffwechseleränderungen Na aus dem extrazellulären Raum aufnehmen und dieser Verlust aus den Knochen als dem Na-Reservoir ersetzt bzw. die gesamte austauschbare Na-Menge vermehrt wird. Diese Annahme bedarf indessen noch der Bekräftigung durch Gewebsanalysen.

#### ZUSAMMENFASSUNG

An Tieren, die im posthämorrhagischen Schock verendeten, wurde eine etwa 20%ige Zunahme des Na<sup>24</sup>-Raumes bzw. der austauschbaren Na-Menge beobachtet. Der Na<sup>24</sup>-Raum der Tiere, welche die Blutentnahme überlebten, blieb unverändert. Die Vermehrung der austauschbaren Na-Menge bei unverändertem Inulin-Raum und unveränderter Plasma-Na-Konzentration kann nur darauf beruhen, daß jener Teil des intrazellulären Na, der sich normalerweise nicht auswechselt, im posthämorrhagischen Schock austauschbar wird. Quantitativ verfügen nur die Knochen über derartige Na-Mengen. Es wird angenommen, daß im posthämorrhagischen Schock ein höherer Prozentsatz des Na-Vorrates der Knochen austauschbar wird.

## LITERATUR

1. ROSENTHAL, S. M., MILLICAN, R. C.: *Pharmacol. Rev.* **6**, 489 (1954).
2. FOX, CH. L., KESTON, A. S.: *Surg. Gynec. Obst.* **80**, 561 (1945).
3. HOLMES, J. H., PAINTER, E. E.: *Amer. J. Physiol.* **148**, 201 (1947).
4. LANDS, A. M., JOHNSON, W.: *Proc. Soc. Exper. Biol.* **49**, 123 (1942).
5. BRUES, A. M., COHN, W. E., KETY, S. S., NATHANSON, I. L., NUTT, A. L., TIBBETS, D. M., ZAMECNIK, P. C., AUB, J. C.: *J. Clin. Invest.* **24**, 835 (1945).
6. ASHWORTH, C. T., KRECEL, L. A.: *Arch. Surg.* **44**, 829 (1942).
7. WIGGERS, C. J.: *Physiology of Shock*. Commonwealth Fund, New York, 1950.
8. HARRISON, H. E.: *Proc. Soc. Exper. Biol.* **49**, 111 (1942).
9. GELLHORN, A., MERREL, M., RANKIN, R. M.: *Amer. J. Physiol.* **142**, 407 (1944).
10. MANERY, J. F., BALE, W. F.: *Amer. J. Physiol.* **132**, 215 (1941).
11. MILLER, H., WILSON, G. M.: *Clin. Science* **12**, 97 (1953).
12. GREEN, D. M., REYNOLDS, T. B., GIRERD, R. J.: *Circulation Res.* **3**, 330 (1955).
13. BERGSTROM, W. H.: *Metabolism* **5**, 433 (1956).
14. NICHOLS, G., NICHOLS, N.: *Metabolism* **5**, 438 (1956).
15. MUNRO, D. S., SATOSKAR, R. S., WILSON, G. M. : *J. Physiol.* **139**, 474 (1957).





# RETICULOENDOTHELIAL FUNCTION AND TUMOUR GROWTH

By

S. R. HOLLÁN

with the technical assistance of I. MOLDOVÁN

DEPARTMENT OF PATHOPHYSIOLOGY, INSTITUTE OF EXPERIMENTAL MEDICINE OF THE HUNGARIAN ACADEMY OF SCIENCES

(Received June 15, 1958)

In the vast literature on the correlation between the activity of the reticuloendothelial system and the growth of tumours, experimental or human, the results of both the clinical and experimental studies abound in contradictions. This is not astonishing, since conclusions as to the extremely complicated and complex function of the reticuloendothelial system are drawn from some arbitrarily chosen function (for example storage, phagocytosis, etc.) or on the basis of the morphological pattern. There are two data in human pathology that may be considered well-founded, *viz.* 1. gross metastasis formation in the spleen is most uncommon [1, 2]; and 2. in subjects with malignant tumour a marked increase of reticulum cells is observable in the bone marrow [3, 10], spleen [11] and in the regional lymph nodes [7]. Ample evidence has been obtained in animal experiments showing that splenectomy or any other lesion to the reticuloendothelial system promotes the growth of transplanted tumours and makes the heterotransplantation of tumours possible, whereas the administration of lienal tissue or lienal extracts has an inhibitory effect [28, 29]. Most of these experiments were made on rats. However, it has been usually ignored that, apart from a few exceptions, the overwhelming majority of the experimental rat strains are infected by *Bartonella muris ratti*, and that in rats infected with *Bartonella* splenectomy or any other serious damage to the reticuloendothelial system gives rise to the development of *Bartonella* anaemia [30, 34]. For this reason it has been thought important to investigate

(i) the influence of tumour transplantation on the development of *Bartonella* anaemia elicited by splenectomy; and

(ii) how bartonellosis affects the growth of an implanted tumour.

These problems seemed to be of additional interest because some data in the literature [35, 36] have suggested that tumor-bearing rats tolerated splenectomy better than healthy ones.

Of the 122 rats, aged about 6 to 7 months, used in our experiments, 73 originated from the inbred stock of the State Institute for Nutrition and Alimentation (ÉTI), on record since 1945, and 49 came from our own inbred

stock of Wistar strain. Of the former animals, referred to in the following as ÉTI rats, 38 were males and 35 were females, whereas 29 of the Wistar rats were proportionately represented in the single groups.

*I. Control group.* 10 ÉTI rats and 10 Wistar rats were splenectomized. Three to five days after splenectomy every animal exhibited the characteristic picture of severe Bartonella anaemia. From one day to the other the animals became seriously ill: they were inactive, roughed their furs, breathed at a fast rate, did not feed, the ears and legs were transparent light yellow. Serum bilirubin increased from 0,3–0,4 mg per 100 ml to 2,6–3,8 mg per 100 ml. Haemoglobinuria was common. The erythrocyte count fell from 7,6–9,8 million to under 2 million. There was marked aniso-poikilocytosis and polychromasia. Bartonella corpuscles were seen on the surface of the erythrocytes. The differential leucocyte count showed a marked shift to the left, hyperleucocytosis (leucocyte count, 30 to 72 thousand) and monocytosis. Erythrophagocytosis was a common finding. Eight of the 10 ÉTI rats and 6 of the 10 Wistar rats succumbed to severe anaemia. The blood counts returned to normal after 2 to 3 weeks of anaemia in 2 of the ÉTI, and 4 of the Wistar, rats.

*II. Control group.* Guérin tumour was implanted under the back skin in 20 ÉTI and 10 Wistar rats. Ten to 21 days later the tumour was the size of a hazelnut—to a nut and freely movable. After 20 to 32 days it was, attached to the environment and to the skin, and was usually ulcerated. By the 33rd to the 42nd day some tumours were as big as a child's fist. The first palpable metastases were detected by the 10th to 15th day, usually in 16 to 21 days in the ÉTI rats, whereas in the Wistar strain they appeared somewhat later. After 18 to 25 days. In the subsequent course of growth there was, however, no difference between the two strains. In 30 to 40 days the metastases in the axilla and neck were as big as a hazelnut or a small almond. In about 50 per cent of the cases pea or bean sized secondary deposits were found in the inguinal region and post mortem metastases were detected in the upper thoracic aperture and in about one third of the cases rice-sized metastases occurred on both sides of the abdominal aorta.

The condition of every rat deteriorated gradually from the 20th to 24th day after inoculation. The animals lost considerable weight. 24 to 32 days following inoculation 9 ÉTI and 4 Wistar rats died; in the period of from 33 to 42 days, 11 ÉTI and 5 Wistar rats; the last Wistar rat died on the 47th day.

Characteristic tumorous anaemia was evident in both groups 14 to 18 days after inoculation. From the initial 7,6 to 9,8 million, the erythrocyte count decreased to 5 to 6 million and continued to decline, reaching 3 to 3,5 million between the 21st and the 38th day. The anaemia was usually hypochrome, sometimes normochrome, with slight aniso-poikilocytosis. The leucocyte count was 20 to 46 thousand, with a marked shift to the left. Signs of

increased haemolysis were absent. *Bartonella* anaemia and anaemia of malignancy are so different in character that it was easy to differentiate one from the other (Table I).

**Table I**  
*Differentiation of bartonella anaemia from anaemia of malignancy*

Characteristic features of anaemia	<i>Bartonella</i> anaemia	Anaemia of malignancy
Onset .....	sudden	protracted
Erythrocyte count .....	<2 million	3 to 5 million
<i>Bartonella</i> corpuscles on erythrocytes	large numbers	none
Aniso-poikilocytosis and polychromasia .....	marked	moderate
Erythrophagocytosis .....	present	none
Jaundice .....	present	absent
Serum bilirubin .....	2.6 to 3.8 mg per 100 ml	0.2 to 0.4 mg per 100 ml
Haemoglobinuria .....	present	absent

*III. Experimental group.* Forty-three ÉTI and 29 Wistar rats were inoculated with Guérin tumour and when the tumour was about hazelnut-sized the animals were splenectomized. Splenectomy was performed 11 days after inoculation in 15 ÉTI and 10 Wistar rats, after 18 days in 15 ÉTI and 10 Wistar rats and after 20 days in 13 ÉTI and 9 Wistar rats. The above differences in the time of splenectomy had apparently no observable influence on the outcome of the experiments; nor was there any difference in behaviour between the male and female rats. On the other hand, significant differences were noted in this series between the two rat strains (Table II).

**Table II**

Intervention	ÉTI strain		WISTAR strain	
	total	Manifestation of bartonellosis	Total	Manifestation of bartonellosis
Splenectomy .....	10	10	10	10
Implantation of Guérin tumour .....	20	—	10	—
Guérin tumour + splenectomy .....	43	10	29	26

It is clear from *Table II* that the control rats, irrespective of the strain from which they had originated, without exception developed *Bartonella*

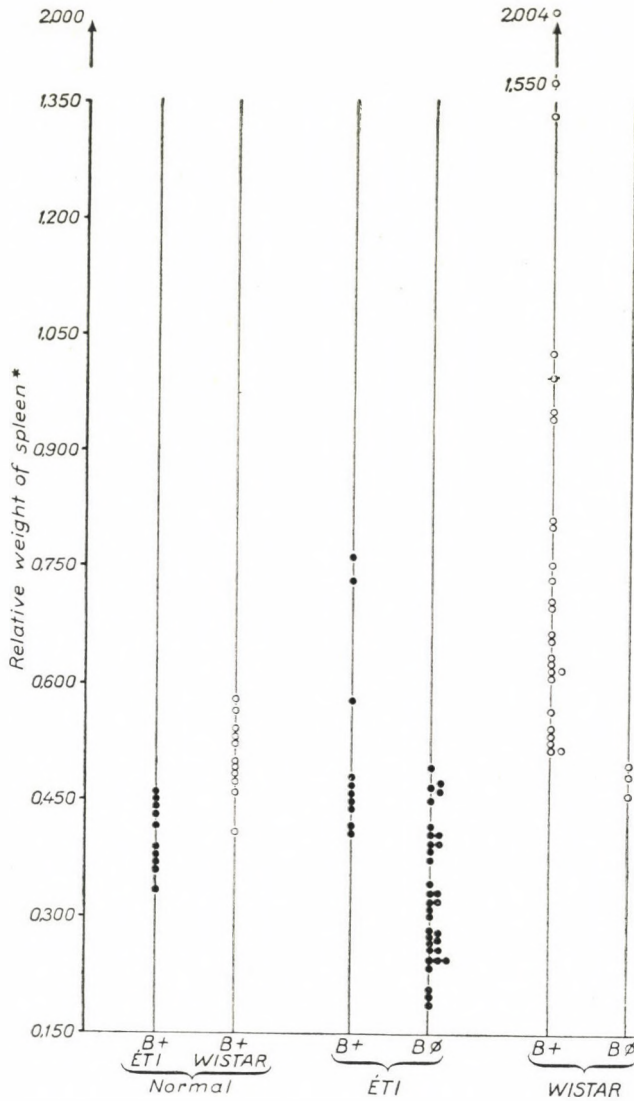


Fig. 1. Changes in the relative weight of the spleen in normal rats and rats with Guérin tumour, in different strains and their correlation with the manifestation of Bartonella infection after splenectomy. Relative weight of spleen = weight of spleen, g/100 g body weight; B+ = Bartonellosis manifest. BØ = Bartonellosis latent

anaemia after splenectomy and the Bartonella anaemia did not manifest itself in any of them after the implantation of the Guérin tumour. As regards their response to splenectomy, this was quite different in the tumorous ÉTI rats than in the tumorous Wistar rats.

Bartonellosis remained latent after splenectomy in 33 of the 43 ÉTI rats. The general condition of these animals was similar to that seen in the control group. The tumorous anaemia also developed gradually at about the same time as in the controls and no symptoms of Bartonella anaemia were observable. The life span of these splenectomized tumorous rats was not shortened; 16 rats died in 27 to 32 days, 14 in 33 to 42 days, and 3 in 43 to 47 days following inoculation.

The 10 tumorous ÉTI rats developed the characteristic symptoms of Bartonella anaemia 3 to 4 days after splenectomy. Of these animals, 2 died in 4 days and 8 in 5 to 6 days after splenectomy.

In the tumorous rats with no manifest bartonellosis, after splenectomy the relative weight of the spleen (weight of spleen in g/100 body weight) was low, whereas in the animals which after splenectomy had developed Bartonella anaemia, the spleen was definitely enlarged. This correlation was even more obvious in the Wistar rats (Fig. 1).

It is clear from *Fig. 1* that the relative weight of the spleen in the Wistar rats, even in the normal ones, exceeded that found in the normal ÉTI rats. Likewise, the relative weight of the spleen was increased in the 3 tumorous Wistar rats showing no manifestation of Bartonella anaemia. The difference was even more marked in the rats which had manifest symptoms of bartonellosis after splenectomy. Even in the 10 ÉTI rats the spleen was enlarged, but several of the 26 Wistar rats with symptoms of bartonellosis displayed enormous spleens. These 26 rats had developed characteristic severe bartonellosis 3 to 5 days after splenectomy. Nine of them died after 4 to 5 days from haemolytic anaemia, 7 died 21 to 34 days after splenectomy *i. e.* 32 to 54 days following inoculation with tumour.

Table III

Rat strain	Experimental group		Number of experimental animals	Relative weight of spleen*	
				range	mean
ÉTI	Normal controls		10	0.328—0.448	0.401
	Implantation of Guérin Tumour + splenectomy	Bartonellosis latent	33	0.182—0.492	0.323
		Bartonellosis manifest	10	0.405—0.760	0.516
WISTAR	Normal controls		10	0.405—0.576	0.503
	Implantation of Guérin Tumour + splenectomy	Bartonellosis latent	3	0.452—0.492	0.474
		Bartonellosis manifest	26	0.510—2.004	0.804

\*relative weight of spleen = weight of spleen, g/100 g of body weight

In *Table III* are summarized the data for the two strains of rat, concerning differences in behaviour following splenectomy and the relationship of the relative weight of the spleen to the manifestation of bartonellosis. The relative weight of the spleen varied within a wide range in the normal rats but the variations were much greater in the animals with tumour. *Table III* indicates clearly how the originally smaller relative weight of the spleen of the ÉTI rats decreased in response to the implantation of tumour in most animals and that on splenectomy the up to then latent bartonellosis did not become manifest. The Wistar rats, which *ab ovo* have a bigger spleen, mostly responded to the implantation of tumour by an excessive enlargement of



*Fig. 2.* Rat No. 43, 31 days after the inoculation of Guérin tumour and 20 days after splenectomy. *Bartonella* infection did not become manifest

the spleen and to splenectomy by a characteristic manifestation of severe bartonellosis. Thus, the two strains agreed in behaviour in the point that if at splenectomy the relative weight of the spleen was low, bartonellosis remained latent, whereas when the relative weight of the spleen was high, bartonellosis became manifest.

In both groups serial bone marrow studies were made and the liver, spleen, bone marrow and the transplanted tumours were examined histologically (Prof. L. HARANGHY, P. RÁCZ). These investigations will be published elsewhere.

Further, there was a remarkable correlation between the manifestation of *Bartonella* anaemia after splenectomy and the grade of tumour growth or metastasis formation. In the rats with a low relative spleen weight at splenectomy and no subsequent manifestation of bartonellosis, after splenectomy, tumour growth was more rapid than in the controls and the Guérin tumour produced unusually extensive metastases in the emaciated animals

(Figs. 2, 3, 4). The secondary deposits in the thoracic aperture and the neck caused enormous oedema of the head. The voluminous metastases made the chest quite flat. Further metastases varying in size from that of a bean to that of a big pea occurred also on both sides of the abdominal aorta.

On the other hand, the rats which at splenectomy had had a large spleen and in which subsequently symptoms of bartonellosis had appeared, exhibited



*Fig. 3.* Rat No. 6, 30 days after the inoculation of Guérin tumour and 10 days after splenectomy. Bartonella infection did not become manifest



*Fig. 4.* Rat No. 37, 30 days after the inoculation of Guérin tumour and 12 days after splenectomy. Bartonella infection did not become manifest

a marked slowing of the rate of neoplastic growth after splenectomy, as compared to the controls. During Bartonella anaemia the tumour almost ceased to grow. When the bartonellosis improved, tumour growth started again but at a much slower rate than in the controls. In 4 of the 7 rats no metastasis was formed and in 3 rats there were only single, bean-sized metastases in the axillary lymph nodes. It must, however, be emphasized that this observation has been based on 7 rats only, this having been the number of Wistar strain animals which had survived the manifestation of bartonellosis. A typical case of the above correlation is illustrated in *Fig. 5*.



*Fig. 5.* Rats with Guérin tumour. Illustrative examples of the correlation between the size of the spleen, the manifestation of bartonellosis after splenectomy, neoplastic growth and metastasis formation

Splenectomy followed the implantation of Guérin tumour by 11 days.

Rat W 58 ♂  
 Body weight: 250 g  
 Relative spleen weight: 0.623  
 Size of implanted tumour:  $2 \times 2 \times 1$  cm  
 Bartonella infection manifested itself (∅)  
 Rate of tumour growth: slow  
 Metastasis formation: ∅  
 30 days after inoculation of Guérin tumour

Rat E 47 ♂  
 250 g  
 0,311  
 $2 \times 2 \times 1$  cm  
 fast  
 extensive, intense



### Discussion

The experiments described have shed light on many an interesting correlation between reticuloendothelial activity and neoplastic growth. According to the data in the literature, the spleen of rats with tumour increase in size [27, 28 and 37—39]. Our experiments have been performed in parallel on two rat strains. The relative weight of the spleen was markedly different in the normal members of the two strains. The majority of the Wistar rats, which *ab ovo* have a big spleen, responded to the inoculation of tumour with a further increase in the size of their spleen, whereas the ÉTI rats, in which the spleen is smaller, showed no increase of lienal weight at the time of splenectomy. Thus, the change in the relative weight of the spleen in response to tumour implantation is not uniform in every rat and the different rat strains, even the single members of the same strain, seem greatly to differ in regard to their reticuloendothelial reaction.

The same conclusion has to be drawn from the answer we have to give to our first question, *viz.* the influence of tumour implantation on the development of Bartonella anaemia elicited by splenectomy.

In one of the strains, implantation of Guérin tumour had prevented the bartonellosis to manifest itself in 33 out of 43 rats, while in the other strain the opposite occurred, as in 26 of 29 animals splenectomy was followed by symptoms of bartonellosis in spite of previous inoculation of tumour. Such differences between the strains should be occur, as far as the reactions of rats with Guérin tumour are concerned. In the tumour-bearing rats a remarkable parallelism was observable between the changes in the relative weight of the spleen and the manifestation of Bartonella anaemia following splenectomy. In the rats in which the relative weight of the spleen had not increased or had even decreased after the implantation of tumour, bartonellosis did not become manifest; on the other hand, all the tumour-bearing animals which had responded with a considerable enlargement of their spleen, developed severe Bartonella anaemia after splenectomy.

How to explain the interesting fact that in a significant percentage of the rats tumour growth had prevented the development of Bartonella anaemia? All the evidence hitherto published suggest that the precondition for the development of Bartonella anaemia is a severe damage to the reticuloendothelial system [30—34], and splenectomy means the sudden loss of a considerable reticuloendothelial area. It should, therefore, be assumed that in tumour-bearing rats without splenomegaly reticuloendothelial activity increases in the whole organism, *i. e.* not only in the spleen, but also in the liver and bone marrow, so that the loss of the spleen ought not result in such a functional deficit that would make the Bartonella infection to manifest itself. On the other hand, in the tumour-bearing animals with a great relative spleen weight

the increase of reticuloendothelial activity appears to have been restricted mainly to the spleen and thus the loss of the big, hyperactive spleen represented such a loss that bartonellosis has led to symptoms. The histological evidence available seems to lend support to this view, but further experiments and detailed microscopical studies will have to be carried out in order to clear this point.

The marked difference in the relative weight of the spleen between rats of different strains and the different reticuloendothelial response given by the different strains to the inoculation of the same kind of tumour, are problems obviously worth investigating. In experiments to be carried out in the near future we wish to clarify the role the adrenals may play in the different evolution of these reticuloendothelial reactions. The two rat strains we have employed differ from each other also in that the ÉTI rats have accessory adrenals and the Wistar rats have not. After the implantation of tumour, remarkably big adrenals were found in the ÉTI rats, in which the relative spleen weight was always low. These correlations will be subjected to systematic study.

The other problem to be elucidated was, how the manifestation of bartonellosis affected the growth of the implanted tumour? Although only 7 of our rats with tumour had survived the Bartonella anaemia long enough to supply evidence as to the course of tumour growth and metastasis formation, the results hitherto obtained are unequivocal. In each of these 7 animals the growth of tumour proceeded at a markedly reduced rate or stopped altogether as long as bartonellosis was manifest. Once the symptoms of infection had disappeared, the tumour began to grow again, but metastases were either not formed, or only small ones occurred in the regional lymph nodes. When, however, tumour growth prevented the bartonellosis from manifesting itself, the rate of tumour growth increased after splenectomy and unusually large, extensive metastases resulted.

The controversial views concerning the effect of splenectomy on the growth of implanted tumours has already been discussed. At least in part, the contradiction might be ascribed to the fact that the presence of latent Bartonella infection on most of the experimental rats has been ignored. Our experiments have shown that if the implantation of tumour prevents infection from becoming manifest, the growth of the implanted tumour increases after splenectomy, but when the tumour-bearing animal develops Bartonella anaemia following splenectomy, removal of the spleen does not enhance neoplastic growth, but reduces its rate and extent.

The influence of various infectious diseases, bacterial toxins and viruses on the course of neoplastic growth has been extensively investigated. In spite of the many interesting and encouraging results [40, 41], pathology stands on unfirm ground in this field. We do not intend to draw far-reaching conclu-

sions from our results, the less so as transmissible tumours are not at all identical with spontaneous ones. Nevertheless, we wish to make two points clear. Up to now, it was always the effect of infection on neoplastic growth that has been studied, whereas we investigated the interaction between the two factors and demonstrated on the one hand that neoplastic growth could prevent the manifestation of a latent infection, and, on the other hand, that if an infection once gives rise to symptoms in a tumour-bearing animal, it also can inhibit neoplastic growth in general and the formation of secondary deposits in particular. We believe this inhibition to be non-specific and think it to be a sequel to the metabolic disturbances resulting from the increased reticuloendothelial activity brought about by the infection becoming manifest. Thus, our experiments have supplied a further example of the antagonism presumably existing between certain infectious diseases and malignant tumours, an understanding of which requires further investigations into the metabolic changes taking place in the reticuloendothelial system.

#### SUMMARY

(i) In parallel experiments made on rats belonging to two different strains it has been found that great strain and individual differences are demonstrable in the response of the reticuloendothelial system to the implantation of Guérin tumour, even when neoplastic growth appears to proceed at an identical rate.

(ii) A remarkable parallelism has been demonstrated between the relative weight of the spleen in tumour-bearing animals and the manifestation of Bartonella anaemia following splenectomy.

(iii) Splenectomy enhanced the rate of neoplastic growth only if implantation of tumour had prevented the development of Bartonella anaemia. In such cases unusually intense and extensive metastasis formation was observable. If in the tumour-bearing animal splenectomy had made the up to then latent bartonellosis to manifest itself, the growth of tumour and the formation of secondary deposits were inhibited.

#### REFERENCES

1. LUBARSCH: Pathologische Anatomie der Milz, in HENKE—LUBARSCH: Handbuch der speziellen Anatomie und Histologie. Springer, Berlin Vol. I. (1927).
2. LUBARSCH, BIARI: cit. Lubarsch, 1927.
3. NORDENSEN, N. G.: Studies on Bone Marrow from Sternal Puncture Børtzell. Stockholm, 1935.
4. ROHR, K., HEGGLIN, R.: Dtsch. Arch. Klin. Med. **179**, 61 (1936).
5. STÖGER, R.: Dtsch. med. Wschr. **67**, 1389 (1941).
6. LANIER, P. F.: Arch. intern. Med. **84**, 891 (1949).
7. HEILMEYER, L., BEGEMANN, J.: Blut und Blutkrankheiten in Bergmann and Staehelin's Handbuch der inneren Medizin, Springer, Berlin, Vol. II. p. 660 (1951).
8. KAKALEVA, O. V.: Войр. онк. **3**, 118 (1955).
9. KINGSLEY PILLERS, E. M., MARKS, J., MITCHELL, J. S.: Brit. J. Cancer, **10**, 458 (1956).
10. LENDVAI, J., SÜMEGI, I., VARGA, E.: Kisérl. Orvostud. **5**, 40 (1953).
11. HARANGHY, L.: Tumoros egyének lépelváltozásairól. Orsós Ferenc emlékkönyv I. és II. rész (149—185). Egyetemi Nyomda, Debrecen, 1930—31.
12. APOLANT, H.: Z. Immunforsch. **17**, 219—232 (1913).
13. LEWIN, C., MEINER, S.: Z. Krebsforsch. **11**, 364 (1912).
14. BRAUNSTEIN, A.: Berl. klin. Wschr. **48**, 2029 (1911); Z. Immunforsch. **18**, 330 (1913).

15. MURPHY, J. B.: Some Fundamental Aspects of the Cancer Problem, The Science Press, Lancaster, Pennsylvania 104 (1934).
16. OSER, E. G., PRIBRAM, E. E.: *Z. exper. Path. Ther.* **12**, 295 (1913).
17. HOEPKE, H.: *Z. Krebsforsch.* **58**, 378 (1952).
18. BRÜDA, B. E., PFEIFFER, H.: *Z. ges. exper. Med.* **68**, 116 (1929).
19. ZACHERL, H.: *Klin. Wschr.* **9**, 289 (1930).
20. LAUDA, E.: *Die normale und pathologische Physiologie der Milz.* Urban und Schwarzenberg, Berlin, pp. 153 (1933).
21. CLEMMENSEN, J.: *The Influence of Irradiation on the Development of Immunity to Heterologous Transplantation of Tumours.* Oxford University Press, 1938.
22. ELLIS, J. T., KISS, J. G.: *Canc. Res.* **12**, 259 (1952).
23. POLLARD, M., BUSSEL, R.: *Texas Rep. Biol. Med.* **11**, 48 (1953).
24. DONATI, G.: *Arch. sci. med.* **38**, 497 (1914).
25. PARODI, C.: *Pathologica*, 329 (1922).
26. PSAROMITAS, D.: *Z. Krebsforsch.* **30**, 77 (1930).
27. ANTÓPOL, W., GLAUBACH, S., GRAFF, S.: *Proc. Amer. Ass. Canc. Res. 45th Annual Meeting* 1954, p. 2.
28. LAUDA, E.: *Die Milz-, ein inkretorisches Organ,* *Bibliotheca Haematologica*, Fasc. **3**, 3 (1955).
29. ANDERSON, W. A. D.: *Pathology*, Mosby, St. Louis. 3<sup>rd</sup> Ed. p. 435 (1957).
30. LAUDA, E.: *Virchow's Arch.* **258**, 529 (1925).
31. MAYER, M., BORCHARDT, W., KIKUTH, W.: *Die durch Milzexstirpation auslösbare infektiöse Rattenanämie.* Beihefte zum *Arch. Schiffs. Trop. Hyg.* Bd. 31 Nr. 4.
32. SCHILLING, V., SAN MARTIN, A.: *Klin. Wschr.* 1167 (1928).
33. SCHWARTZ, L.: *Folia haemat.* **39**, 113 (1930).
34. MARMORSTON—GOTTESMAN, J., PERLA, D.: *J. exper. Med.* **52**, 121 (1930).
35. BLUMENTHAL, F., AULER, H.: *Z. Krebsforsch.* **24**, 285 (1927).
36. HIRSCHFELD, H., TINOZZI, P. F.: *Z. Krebsforsch.* **26**, 304 (1928).
37. BRANCATI, R.: *Tumori* **2**, 74 (1912).
38. CIMORONI, L.: *Tumori* **1**, 691 (1912).
39. OKAMOTO, H.: *Proc. imp. Acad. Tokio* **3**, 184 (1927).
40. COLEY-NAUTS, H. C., FOWLER, G. A., BOGATKO: *A review of the influence of bacterial infection and of bacterial products (COLEY's toxins) on malignant tumors in man.* *Acta med. Scand.* **145**, Suppl. 276.
41. *Viruses in Treatment of Cancer.* Leading Article. *Brit. Med. J.* **I**, 1481 (1957).

#### Acknowledgements

The author is indebted to Prof. L. Haranghy and Dr. P. Rác for their histological studies.

# DURCH ELEKTRISCHE REIZE BEDINGTE OESTROGEN- WIRKSAME SUBSTANZEN IN DER RATTENHAUT

Von

I. HOLLÓ, M. JULESZ, O. KOREF und K. MEGYESI

I. MEDIZINISCHE UNIVERSITÄTSKLINIK, BUDAPEST

(Eingegangen am 15. Juni 1958)

Hirsutismus ist ein pathologischer Zustand, dessen Ätiologie nicht immer klar ist. Eben deshalb wird der Kliniker oft vor ein unlösbares Problem gestellt, wenn er bei diesem Krankheitsbild therapeutisch vorgehen will. Aus diesem Grund hat einer von uns vorgeschlagen, zu untersuchen, ob man in der Haut auf der Höhe der Haarwurzel, durch lokale Verschiebung des Androgen—Oestrogengleichgewichtes zu Gunsten des letzteren, nicht eine Veränderung in der Behaarung hervorrufen könnte. Zu diesem Zweck bedienten wir uns eines wasserlöslichen Stilboestrolpräparates (Kaliumsalz des Diethylstilboestrolsulfates), welches nach Angaben von MORREN [1] hergestellt und auf seine biologische Wirksamkeit von KOREF und Mitarbeitern [2] geprüft worden war.\* Nachdem wir feststellten, daß diese Substanz elektrophoretisch zur Kathode wandert, unternahmen wir tierexperimentelle Vorversuche, um zu sehen, ob diese Substanz mittels Iontophorese in das Hautgewebe eingeführt werden könnte.

Im Verlauf unserer Versuche fanden wir aber, daß unabhängig von der Zufuhr des Stilboestrols von außen, der galvanische Strom an sich in der Haut der Ratte Reaktionen bewirkt, die das Auftreten von oestrogenwirksamen Substanzen ermöglichen.

## Methodik

Erwachsene Ratten beiderlei Geschlechts wurden an beiden Seiten auf der Höhe der Rippenbogen in einer  $3 \times 3$  cm großen Fläche entweder mittels Bariumsulfid epiliiert, oder haarfrei rasiert. Die Behandlung erfolgte an wachen, oder mit Äther narkotisierten Tieren. Die vom Panthostaten abgeleiteten Elektroden (Bleiplatten von ca  $2 \times 2$  cm Größe) wurden mit Watte umwickelt, die Kathode wurde stets mit Wasser, die Anode mit einer 0,3%igen Lösung des obenerwähnten wasserlöslichen Stilboestrols getränkt, in allen späteren Versuchen wurde auch die Anode bloß mit Wasser beschickt. Die so angefeuchteten Elektroden wurden dann auf die enthaarten Stellen der Tiere gelegt und durch diese ein galvanischer Strom von 2 mA Intensität 5 Minuten lang durchgeleitet. Die Tiere wurden sofort nach der Behandlung durch Nackenschlag getötet, die entsprechenden Hautteile wurden im Gewichte von ca. 2—3 g ausgeschnitten, vom Unterhautbindegewebe befreit, mit der Schere nach Möglichkeit zerkleinert und mit je 20 ml 0,1 N NaOH versetzt. Um die Hautstückchen zur

\* Wir danken Herrn Prof. Dr. O. CLAUDER von der Firma *Kőbányai Gyógyszerárugyár*, für die Herstellung des Präparates, welches wir bei unseren Versuchen angewandt hatten.

Quellung zu bringen, ließen wir die Mischung über Nacht im Thermostat bei 37° C stehen. Im Potter-Homogenisator strebten wir eine möglichst gleichmäßige Emulsionbildung an, welche wir aber erst dann erreichten, wenn wir die Mischung zuerst eine halbe Stunde bei 80° C digerieren ließen. Nach Ansäuerung mit cc. HCl (auf ungefähr pH 1,0) schüttelten wir die Emulsion in einem Scheidetrichter 2—3mal mit je 20 ml peroxydfreiem Äther aus. Nach jeder Ausschüttelung wurden die abzentrifugierten Ätherextrakte vereint, bis zur Trockene eingedampft und der Rückstand wurde in 2 ml Sesamöl gelöst. Von der öligen Lösung injizierten wir je 1 ml innerhalb 24 Stunden auf 3 Dosen verteilt 2 kastrierten weiblichen Mäusen. Vom zweiten Tag nach der letzten Injektion wurden 2-mal täglich Vaginalabstriche bereitet. In späteren Versuchen prüften wir die oestrogene Wirkung des galvanischen Stromes im kastrierten Rattenweibchen. 24 Stunden nach der Durchströmung wurde mit den Vaginalabstrichen begonnen, die wir dann 2mal täglich wiederholten, bis die etwaige Reaktion abgeklungen war. Als positive oestrogene Wirkung bezeichneten wir jenen Grad der Reaktion, bei dem bei völligem Verschwinden der Leukozyten im Abstrich nur mehr Schollen zu beobachten waren.

### Experimenteller Teil

In der ersten Versuchsserie wurden 2 Rattenmännchen und 2 Rattenweibchen 5 Minuten lang der Einwirkung eines 2 mA starken galvanischen Stromes ausgesetzt. Bei allen Tieren war die positive Elektrode mit dem wasserlöslichen Stilboestrolpräparat getränkt, von jedem Tier nahmen wir je 3 Hautproben, die zur Extraktion gelangten. Zwei Proben entsprachen den Stellen, wo die beiden Elektroden appliziert wurden, eine Probe nahmen wir von einer indifferenten Stelle. Von allen 4 Tieren erzeugten die 12 Extrakte im kastrierten Mäuseweibchen 2—3 Tage dauernden Oestrus, der erst ungefähr 48 Stunden nach der letzten Verabfolgung des Extraktes auftrat. Die verschiedenen Extrakte bewirkten im wesentlichen gleich starke Reaktionen.

In den weiteren Versuchen arbeiteten wir nur mehr mit wasserbefeuchteten Elektroden.

In der nächsten Serie wurden 2 Rattenmännchen, ein Weibchen im natürlichen Oestrus und eines in Dioestrus in derselben Weise mit dem Strom behandelt, wie die Tiere der vorigen Serie. Die entsprechenden Hautextrakte, wieder von den drei verschiedenen Stellen entnommen und kastrierten Mäuseweibchen verabfolgt, zeigten im Vaginalabstrich das Auftreten des kompletten Schollenstadiums, welches mehr als 2 Tage anhielt.

Zur Kontrolle nahmen wir 3 Rattenmännchen, 2 Weibchen in natürlichem Oestrus und 2 im Dioestrus. Nach chemischer Epilation wurden diese Tiere ohne vorherige Strombehandlung getötet und ihre Haut wie oben verarbeitet. Die Injektion dieser Extrakte rief im kastrierten Mäuseweibchen keine Veränderung des Vaginalabstriches hervor, mit Ausnahme eines Extraktes von der Haut eines Rattenmännchens. Dieser Extrakt bewirkte im kastrierten Mäuseweibchen eine positive Reaktion im Vaginalabstrich, die auch 2 Tage anhielt.

Einem Rattenmännchen, welches in üblicher Weise vorbehandelt und mit galvanischem Strom behandelt wurde, entnahmen wir außer einem Hautstückchen, welches der Anode entsprach, auch ungefähr gleich schwere Stücke von Muskelgewebe (aus dem Gebiet des zur Extraktion verwendeten

Hautstückchens), Leber, Niere und Omentum. Die in gleicher Weise verarbeiteten Organextrakte wurden wieder an kastrierten Mäuseweibchen geprüft. Der Hautextrakt zeigte die obenbeschriebene oestrogene Wirkung, während alle andere Extrakte sich als negativ erwiesen.

Eine weitere Versuchsserie wurde an 4 kastrierten Rattenweibchen vorgenommen, bei denen 14 Tage hindurch der Scheidenabstrich auf Zeichen eines eventuell spontan auftretenden Zyklus kontrolliert wurde. Danach wurden diese Tiere mit galvanischem Strom 4mal durch 4 aufeinanderfolgende Tage behandelt. Die Scheidenabstriche dieser Tiere, die wir vom zweiten Tag nach Beginn der Behandlung an verfolgten, ergaben bereits am vierten Tag Zeichen des vollausgebildeten Oestrus, welcher noch 4 Tage anhielt.

Dieselben Ratten wurden nach einer zweiwöchigen Ruhepause neuerlich der Wirkung des galvanischen Stromes ausgesetzt und zwar zweimal an 2 aufeinanderfolgenden Tagen. Die Vaginalabstriche blieben eine Woche lang negativ, sie zeigten bloß das für den Dioestrus charakteristische Bild.

Von den gleichen Ratten nahmen wir neuerlich 2 Tiere, nach einer 45 tägigen Ruhepause. Diese setzten wir einer einmaligen Stromwirkung aus. Ein Tier ging ein, das andere zeigte nach 48 Stunden einen vollausgebildeten Oestrus, der 3 Tage anhielt.

Bei einer anderen Serie von 5 kastrierten Ratten wurde eine einmalige galvanische Reizung angewendet; nach 48 Stunden gelangten alle Tiere in Volloestrus, der 2 Tage anhielt. Dieselben Ratten wurden nach 30 Tagen einer neuerlichen Behandlung unterzogen und alle reagierten abermals genau so wie im früheren Versuch, mit einem vollständigen Oestrus.

Bei 27 weiteren kastrierten Rattenweibchen, die entsprechend kontrolliert waren, wendeten wir verschiedene mechanische und chemische Reize an, die wir an vorher mit Bariumsulfid epilierten Stellen applizierten. So untersuchten wir die Wirkung von Bepinselung mit *Oleum sinapis*, *Tinctura cantharidis*, *Tinctura capsici*, Skarifizierung der Haut mit einer Nadel, Reizung durch 3 Minuten dauernden Nadelstichen, mit Bepinselung von 2 *N* NaOH und cc. HCl, 5 Minuten Infrarotbestrahlung, 500 R Röntgenbestrahlung auf den ganzen Körper. Alle diese Reize riefen keinerlei Veränderungen im Vaginalabstrich hervor, die Tiere blieben im Stadium des Dioestrus. Ebenso unwirksam war die Anwendung eines faradischen Stromes, den wir in 12 Fällen untersuchten.

### Diskussion

Die hier mitgeteilten Ergebnisse führten zu der Schlußfolgerung, daß in der Haut der Ratte oestrogen wirksame Substanzen sich nachweisen lassen, wenn das Tier mit einem galvanischem Strom gereizt wurde. Die vorbehandelte Haut ergab nach entsprechender Extraktion nicht nur einen positiven

ALLEN—DOISY-Test, sondern es riefen die im Rattenkörper nach elektrischer Reizung der Haut gebildeten Oestrogene im kastrierten Weibchen einen vollkommenen Oestralzyklus hervor. Hierbei dürfte es sich um relativ große Mengen dieser Substanz handeln, da der sowohl durch die Extrakte, wie der in der kastrierten Ratte selbst hervorgerufene Oestrus länger, d. h. 2—3 Tage anhielt.

Es ergibt sich nun die Frage, ob diese Substanzen bereits präformiert im Tierkörper vorhanden sind und der galvanische Strom bloß eine Anreicherung in der Haut bewirkt. Diese Annahme wäre berechtigt, wenn wir das Vorhandensein der oestrogen wirkenden Substanzen nur in den Hautextrakten hätten nachweisen können. Die Tatsache aber, daß diese Substanzen im eigenen Körper der betreffenden Ratte oestrogen wirken konnten — wie das nach der Behandlung der kastrierten Rattenweibchen der Fall war — spricht eher dafür, daß eine Neubildung dieser Oestrogene in der Haut stattfindet.

Gegen eine Anreicherung mit etwaigen im Organismus präformiert anwesenden Oestrogenen spricht aber auch der relativ langanhaltende Oestrus, den wir sowohl mit den Extrakten, wie durch Strombehandlung der kastrierten Rattenweibchen hervorrufen konnten. Unter den angegebenen Versuchsbedingungen wären aber große Mengen vom Oestrogen dazu erforderlich, die ursprünglich im Rattenkörper nicht vorhanden sein konnten. Zumindest dürfen wir voraussetzen, daß die in Frage stehenden Oestrogene nicht in aktiver Form anwesend sind und daß die Stromwirkung vielleicht Reaktionen chemischer Natur auslöst, die lokale Umlagerungen in bestimmten in der Haut vorhandenen Sterolderivaten bewirkt und so zur Bildung von Oestrogenen Anlaß gibt.

Aus zahlreichen Untersuchungen ist bekannt, daß die Haut ein an Cholesterin reiches Gewebe darstellt und daß die hier nachweisbaren Sterine nicht einheitlichen Charakters sind. So fanden MOORE und BAUMANN [3], daß von den meisten Organen stammende Sterole sich in der SCHOENHEIMER—SPERRY—LIBERMANN—BURCHARD-Reaktion anders verhalten, als jene, die aus der Haut gewonnen werden können. Die sogenannten »schnell-reagierenden« (fast-acting) Sterole sind in der Rattenhaut bis zu 22—36% vorhanden. IDLER und BAUMANN [4] identifizierten unter diesen »fast-acting« Sterolen das  $\Delta$ -7-Cholestenol und schreiben dieser Verbindung mit bisher unbekannter Funktion — mit Rücksicht auf ihre große Menge in der Rattenhaut — eine noch nicht bekannte physiologische Bedeutung zu. MILLER und BAUMANN [5] fanden die Rattenhaut nach Alter und Geschlecht wechselnd reich an  $\Delta$ -7-Cholestenol. In anderen Tierarten ist diese Verbindung in viel geringeren Mengen vorhanden. Demnach wäre die Annahme nicht von der Hand zu weisen, daß in der Haut solche Sterolgruppen vorhanden sind, die unter der Einwirkung bestimmter Reize sich in Oestrogene umwandeln. Die



aus der unbehandelten Rattenhaut gewonnenen Extrakte erwiesen sich im ALLEN—DOISY-Test inaktiv, mit Ausnahme eines Extraktes, welchen wir von einem mit Bariumsulfid epilierten Tier erhielten. Möglicherweise führen gewisse chemische Reize unter noch nicht festgestellten Bedingungen auch zur Oestrogenbildung in der Haut. Unsere diesbezüglichen Versuche an kastrierten Rattenweibchen fielen negativ aus, doch ist es noch fraglich, ob diese Oestrogene nicht nur durch das Extraktionsverfahren nachweisbar sein könnten.

Andererseits wissen wir, daß im Urin des Menschen geringe Mengen von Oestron fast in jedem Alter und bei beiden Geschlechtern, selbst auch bei Kastraten, nachweisbar sind. Die bisherige Auffassung war, daß dieses Oestron möglicherweise aus der Nebennierenrinde stammt. Hier sollen die Angaben von WEST und Mitarbeitern [6] erwähnt werden, daß ovariektomierte und adrenaletomierte Frauen auf Testosterongabe Oestron und Oestradiol ausscheiden. Auf Grund unserer Versuche ist die Annahme naheliegend, daß wir in der Haut ein Organ besitzen, welches in der Biosynthese der Oestrogene eine Rolle spielen dürfte.

Weitere Untersuchungen sollen die physiologische Rolle der Haut im Cholesterinstoffwechsel klären, wie auch die quantitativen und chemischen Verhältnisse, unter welchen auf verschiedene Reize Oestrogene in der Haut entstehen. Es wäre notwendig zu prüfen, wie weit die Nebennieren oder andere inkretorische Drüsen an dieser oestrogenen Reaktion der Haut mitbeteiligt sind. Auch wäre wichtig zu erfahren, ob dabei die Ratte als Art eine Sonderstellung einnimmt, oder ob dieselbe Reaktion auch bei anderen Tierarten auftreten kann. Diesbezügliche Untersuchungen sind bereits im Gange.

#### ZUSAMMENFASSUNG

1. Bei Ratten beiderlei Geschlechts, bei weiblichen, sowohl in Oestrus als auch in Dioestrus, konnten auf Wirkung von galvanischem Strom von 2 mA Stärke und 5 Minuten Dauer aus der Haut oestrogenwirksame Substanzen extrahiert werden.
2. Nicht behandelte Rattenhautextrakte waren im ALLEN—DOISY-Test negativ. Ausnahme bildete ein Extrakt, welcher von einer mit Bariumsulfid epilierten Ratte stammte.
3. Andere Organextrakte, wie Leber-, Muskel-, Omentum-, Nierenextrakte vom strombehandelten Tier erwiesen sich ebenfalls negativ im ALLEN—DOISY-Test.
4. Wurden kastrierte Rattenweibchen derselben Stromwirkung unterworfen, so erzeugte diese nach 48 Stunden vollausgebildeten Oestrus.
5. Wurden kastrierte Rattenweibchen einem faradischen Strom oder anderen chemischen oder mechanischen Reizen ausgesetzt, konnte keine Veränderung im Vaginalabstrich festgestellt werden.

#### LITERATUR

1. MORREN, H.: *J. Pharmac. Belg.* **1**, 129 (1942).
2. KOREF, O., GIRAL, F. und POR, C.: *Cuarto Congreso Sudamericano de Quimica, Trabajos Presentados*. Bd. I. S. 134. Santiago, 1948.
3. MOORE, P. R. und BAUMANN, C. A.: *J. Biol. Chem.* **195**, 615 (1952).
4. IDLER, D. R. und BAUMANN, C. A.: *J. Biol. Chem.* **195**, 623 (1952).
5. MILLER, W. L. JR. und BAUMANN, C. A.: *Proc. Soc. Exp. Biol.* **85**, 561 (1954).
6. WEST, C. D., DAMAST, B. L., SARRO, S. D. und PEARSON, O. H.: *J. Biol. Chem.* **218**, 409 (1956).



# THE ROLE OF PERIPHERAL ENDOCRINE GLANDS IN THE GENESIS OF HYPOTHALAMIC-PITUITARY DISEASES

By

M. JULESZ

DEPARTMENT OF MEDICINE, MEDICAL UNIVERSITY, BUDAPEST

(Received June 15, 1958)

The higher organism strives after homeostasis, and in this effort the neuroendocrine system has a role of decisive importance. The recognition of the neuroendocrine correlations has led to the present view, according to which the endocrine diseases should be considered to be due to a disturbance in the equilibrium of complex dynamical processes, and not to diseases of the single endocrine glands. In equilibration the quantitative relationships of the single hormones play a decisive role, bringing about a certain kind of autoregulation. The anterior lobe of the pituitary, partly in response to the hypothalamic factor liberating trophic hormones, produces macromolecular hormones of protein or polypeptide nature which regulate the function of peripheral glands. The blood level of the hormones then produced by the peripheral endocrine glands acts back, directly or indirectly through the hypothalamus, on the specific trophic hormone output of the anterior pituitary. This is what in Anglo-Saxon literature is called the "feed-back" mechanism. Thus, the elevation of the peripheral hormone level inhibits, the lowering of it stimulates the corresponding trophic hormone production. The quantitative relations influencing this mechanism are, naturally, determined not only by the activity of the peripheral endocrine glands, but also by other factors, such as utilization of hormones in the target organs, introduction of exogenous hormones into the organism, etc. That the "feed-back" mechanism does not always proceed by the above simple mechanism, has been suggested by several experimental observations concerning the regulation of thyroid function. The hormone reaching the region of the eminentia mediana by way of the primary plexus is extracted from the blood and is concentrated both in the eminentia and in the posterior pituitary [20, 11, 54]. BROWN—GRANT [5] has put forward the hypothesis that it is the reduced thyroid hormone level of portal blood which acts on the adenohypophysis. Thus, the anterior pituitary would get blood containing less hormone than systemic blood contains. It may contribute to the lowering of the hormone level of systemic blood that the increased activity of the hypothalamus causes a further reduction of the thyroid hormone level in the blood reaching the adenohypophysis.

This process being much faster than the decrease in the peripheral hormone level, the output of thyrotrophic hormone may suddenly increase.

The "feed-back" mechanism is made even more complicated by the circumstance that the hormone-producing cells of the adenohypophysis are "multipotential" ones [32]. This means that one kind of cell may produce several kinds of trophic hormone. According to most authors, the basophilic cells produce the follicle stimulating, adrenocorticotrophic and thyrotrophic hormones. The view is almost general that the chromophobic cells are resting, non-secreting ones. Other authors claim, however, that these cells would also have some function since they contain basophilic or eosinophilic granules, depending on their actual phase of activity. The site at which trophic hormones are produced has not yet been finally determined. It is questionable whether the so-called amphophils may be accepted as functioning chromophobic cells [7, 8]. The situation is somewhat similar as with the pH, *viz.* amphoteric is not the same as neutral. There exists some degree of discrepancy between the views of pathologists and those of endocrinologist, as far as the former endeavour to find the different histological substrates of the different hormones, whereas the latter have been approaching the not too numerous kinds of anterior pituitary cells by gradually reducing the number of hormones the adenohypophysis had been claimed to produce.

At any rate, it stands beyond doubt that one kind of cell secretes more than one kind of trophic hormone. This suggests two possibilities. 1. According to the "shift theory" of SELYE, in stress the adenohypophysis secretes ACTH, as a result of which the production of gonadotrophic hormone, among others, is suppressed; 2. I have described this second possibility under the term "the rule of aspecific stimulation and inhibition of trophic hormone production" [31]. This means that the single functions of the anterior pituitary can be neither stimulated nor inhibited one by one. Clinical observations and our own investigations have corroborated this view. In the menopause the ovary ceases to function and the reduced oestrogen level stimulates the basophilic cells of the anterior pituitary to increase the output of the follicle stimulating hormone (FSH), but at the same time the basophilic cells produce also more of ACTH and TSH; as a result, there is a growth of moustache and beard, and the blood sugar curve becomes elongated in shape. This mechanism is involved in the tendency to hyperthyroidism during menopause. A ketogenic diet enhances the output of FSH, TSH, the excretion of 17-ketosteroids and makes the blood sugar curve diabetoid [28, 29, 37, 38].

Studies on the so-called partial functions and the evidence they yield are of increasing theoretical and practical importance. The three strata of the adrenal cortex produce three different kinds of steroid. The fasciculate zone produces glucocorticoids. The isolated functional disturbance of this stratum may lead — by an increased output of ACTH — to the development

of the adrenogenital syndrome, in which the reticular zone, which responds with hyperactivity to the stimulus of increased ACTH output, and the androgenic ketosteroids play the decisive role [1, 27, 39, 4, 3].

The above simple rules of endocrine correlations make it possible to gain insight into the pathomechanism of conditions in which two or more endocrine disturbances exist side by side and also to ascertain that they are not due to chance. On the other hand, these rules offer methods of clinical study facilitating the recognition of new syndromes and diseases.

## I

Let us first examine the experimental data which prove that the functional disturbances of peripheral endocrine glands may result in pituitary affection. We must start from the assumption that in the presence of a perfect counter-regulating mechanism a temporary "shift" from homeostasis will not result in disease. On the other hand, a long lasting "shift" may give rise to neuroendocrine disease, by exhausting counter-regulation, by causing the formation of tumours with endocrine function, or in other ways, for example by giving rise to local circulatory disturbances, etc. In these, innate factors undoubtedly play a role, which, however, may be not quite as important as is generally believed. From the abundant literature I wish to quote mainly the evidence published in recent years.

The effect the removal of peripheral endocrine glands exerts on the pituitary has been known for long. It is known that so-called castration cells appear in the anterior pituitary following the removal of gonads. In his pioneer work, ROGOVITSCH [51] demonstrated that in animals thyroidectomy leads an increase in the size of the pituitary. The appearance of "thyroidectomy cells" in the anterior pituitary after the removal of the thyroid gland has also been described. These experiments indicate that, in response to the removal of a peripheral endocrine gland, specific cells accumulate in the pituitary. It is clear particularly in endocrine pathology that there is no sharp border from the point of view of histopathology between the cell proliferations in endocrine glands: diffuse hyperplasia occurs side by side with benign adenoma, which may develop almost imperceptibly into more or less differentiated malignant tumours.

According to DICKIE *et al.* [15], mice develop basophilic adenomas in the pituitary and mammal hypertrophy 14 to 26 months after gonadectomy. Some animals develop adrenocortical cancer as well. The pituitary tumour has been compared to Cushing's syndrome, and the pituitary change has been

suggested to be secondary to the adrenocortical alteration. At the same time the possibility is not rejected that the fundamental change is that in the pituitary.

The most significant experiments of MIN HSIN LI *et al.* [46] have shown that in castrated male and female mice granulosa cell tumours, luteomas and mixed tumours develop in the ovaries implanted into the spleen. The cause of this is that the oestrogens of the ovaries implanted into the spleen are all carried by the portal circulation into the liver where they are almost completely inactivated. The anterior pituitary responds to the low oestrogen level by increasing FSH output, which leads to tumour formation in the ovary implanted in the spleen. Tumour formation did not result when gonadectomy had been unilateral or when bilateral gonadectomy was followed by the administration of oestradiol benzoate, resp. testosterone propionate. The animals, in which vascularized adhesions made it possible to by-pass the portal circulation, did not develop tumour, either. Some granulosa cell tumours formed metastases and produced malignant growth even when passaged. Recently it was demonstrated that the experimentally induced cirrhosis inhibits the development of tumours in intrasplenic ovarian grafts [13a].

More is known of the hypophyseal tumours due to thyroid hypofunction. Wistar rats treated simultaneously with propylthiouracil and dried thyroid, develop solitary or multiple chromophobic adenomas in the pituitary. In some animals treated with propylthiouracil there occur thyroid adenomas forming pulmonary metastases. When in mice the thyroid is destroyed by  $I^{131}$ , chromophobic tumours secreting TSH develop [7]. As the tumour cells stain with the Schiff reagent and are at the same time acidophilic, the term "amphophilic adenoma" has been suggested to denote these growths. According to FURTH *et al.* [19], lasting thyroid hormone deficiency results in the formation of tumours with thyrotrophic function in every kind of mouse strain, irrespective of whether treatment with radioiodine or thyroidectomy is responsible for the deficiency. These tumours have been described to be chromophobic and it is believed that they secrete also gonadotrophic hormone. The fate of the primary thyrotrophic tumour and that of the tumour transplanted into the first generation depends on the thyroid deficiency: administration of thyroid hormone inhibits the growth of such tumours. When the cells of the pituitary tumour are passaged in hypothyroid hosts, autonomic variants develop, whose growth is independent from the thyroid hormone. In mice stimulated by TSH such autonomic thyroid tumours invade the blood vessels of the thyroid and form metastases in the lymph nodes.

DENT *et al.* [14] induced the formation of pituitary tumour in mice by thyroidectomy. In the mice not developing pituitary tumour regenerated thyroid tissue was found. In propylthiouracil-treated hosts fed a diet poor in iodine the implanted "thyrotropic tumour cells" grew dependently from

the induced hypothyroidism. These experiments lend support to the hypothesis that it suffices to interrupt the thyroid—pituitary feed-back mechanism to induce tumour growth in the pituitary.

The feed-back mechanism is, however, not always so simple and particularly in human disease we may be prepared to find more complex correlations. By the method of  $I^{131}$  uptake it has been shown in rabbits that stress or noxious stimuli inhibit thyroid function through an increased output of ACTH and by elevating the glucocorticoid level. In response to the electrical stimulation of the anterior part of the median eminence of the tuber cinereum, TSH secretion decreased [22]. In adrenalectomized animals kept alive by continuous cortisone treatment response to electrical stimulation was thyroid hyperfunction. The blood thyroid hormone level rose to fourfold the normal. In adrenalectomized animals the stimulation of the tuber cinereum enhances thyroid activity because no glucocorticoids can be formed in response to ACTH and thus there is no agent non-specifically to inhibit the secretion of TSH [6]. These findings have shed light on the old experience that emotional stress is of great importance in the aetiology of Graves' disease. The fact that in adrenalectomized animals the stimulation of the hypothalamus enhances thyroid function is in harmony with the observation that in Graves' disease adrenal cortical insufficiency is common. The frequent association of hyperthyroidism with hypoadrenia is proved by numerous clinical and experimental data. Let us mention only a few of these. As early as 1914, RÖSSLE [52] stated that thyrotoxicosis occurred in Addison's disease. According to FREDERICKSON [17], Graves' disease is ten times more common in patients with Addison's disease than in normal subjects. Hyperthyroidism has been described to follow the irradiation of the adrenal cortex in man [49]. In Graves' disease the excretion of 17-ketosteroids [16, 10] and formaldehydogen-corticoids [13] decreases. ACTH or cortisone suppress the  $I^{131}$  uptake of the thyroid and reduce the concentration of protein-bound iodine in blood [23]. The relationship between the two diseases is corroborated by the observation that in individuals died of Graves' disease the adrenal cortex is thinner [45, 44], as well as by the circumstance that in Addison's disease the histological pattern of the thyroid resembles that found in hyperthyroidism [12].

The above-cited work by HARRIS *et al.* [22] proves clearly that what we deal with is not a parallel occurrence of two endocrine diseases, but a cause—effect relationship. The normal man or laboratory animal responds to psychic excitation or physical stress by increased adrenal cortical activity. If for any reason the adrenal cortex is unable to secrete corticoids in response to the increased output of ACTH, TSH is not inhibited and hyperthyroidism results.

Many experimental data testify that the administration of peripheral hormones inhibits the secretion of trophic hormones by the anterior pituitary

and that this effect is not specific either for the trophic hormones or for the different steroids. For example, cortisone and stilboestrol suppress the  $I^{131}$  release by the thyroid of rabbits and this is associated with a decrease in the level of protein-bound  $I^{131}$  in the blood [5]. CLARKE *et al.* [9] have found the steroids to be independent from their hormonal effects in their ability to inhibit the appearance of castration cells in male and female rats. Folliculoids, testoids, corticoids and luteoids are equally capable of achieving this effect. In contrast with this, in thyroidectomized rats the appearance of "thyroidectomy cells" can be prevented by the use of oestradiol, and not with testosterone, progesterone and DOCA [43].

In the light of the experimental evidence cited it is astonishing that the double or multiple endocrine diseases should have been regarded as associated conditions. The rare association of Addison's disease with diabetes mellitus has been mentioned [21], but with the therapeutic considerations rather than the possible pathomechanism in the focus of interest. Even those who believe the basophilic adenoma associated with myxoedema to be a secondary sequel, have characterized the presence of the basophilic adenoma as "paradoxical" [42].

Likewise, DICKIE *et al.* [15] speak about "spontaneous basophilic tumours" in gonadectomized mice, on grounds of an erroneous conception.

In the clinical reports of recent years the correlations have been elucidated more clearly, although the differences of opinion as to the origin of the various trophic hormones interfere with the development of an uniform view. In 6 of 21 males with hyperthyroidism, who were treated with  $I^{131}$ , acne and gynaecomastia developed [2]. The authors emphasized that the acnes were certainly not due to iodine. In their opinion,  $I^{131}$  caused thyroid hypofunction, which lead to an increased output of ACTH and through this to adrenal cortical hyperfunction, and this was what gave rise to acne and gynaecomastia. Authors are unable to explain why similar changes do not occur after thyroidectomy. We shall discuss the problem later.

BURT RUSSEFIELD [8] studied the pituitary from human subjects who had suffered from different kinds of thyroid disease, and found the gland to be enlarged in thyroid deficiency. This is in agreement with the experiment of ROGOVITSCH, which we have already mentioned, and also with the earlier observation by NIÈPCE [48] about the enlargement of the pituitary gland in cretins with goitre. According to BURT RUSSEFIELD, amphophils produce not only TSH, but also ACTH, FSH and STH. He pointed out the similarity of the pituitaries in Addison's disease and thyrotoxicosis [41]. The common origin of gonadotropin and TSH is indicated by the frequent occurrence of thyrotoxicosis in old subjects of both sexes when the gonads had atrophied. The fact that in 2 cases acromegaly was associated with thyrotoxicosis does not yet seem to prove the common site of formation of STH and TSH. On the



other hand, the successful induction in mice of a pituitary tumour that produced both TSH and STH is believed to be most important [19].

The data hitherto discussed make it clear that in some cases the hypofunction of peripheral endocrine glands may give rise to an anterior pituitary adenoma with endocrine function. The histological structure of this growth determines the special peripheral endocrine gland in which it stimulates hyperplastic or adenomatous proliferations. UNDERDAHL *et al.* [55] collected 14 cases from the literature, in which adenomas of the pituitary, parathyroid and insula, or at least of two glands, had occurred simultaneously, and reported 8 cases of their own. These authors think the multiplicity of endocrine tumours to be a rare and remarkable occurrence. In contrast with this, WERMER [56] claims that adenomatosis of endocrine glands is not uncommon and regards it as a nosological entity, a syndrome, emphasizing that it is certainly not due just to coincidence. We are unable, however, to agree with WERMER when on grounds of the fact that the anterior pituitary, parathyroid or islet tumours do not invariably produce analogous tumours in the two other organs, he considers the eliciting cause to be a genetic disturbance or a developmental disorder. In our opinion, the error lies in the fact that when for example a parathyroid tumour does not induce pituitary tumour and islet adenoma this does not necessarily mean that an adenoma of the pituitary, just by virtue of its multipotential nature, would be unable to cause the formation of adenoma in various endocrine organs. WERMER has reported a family where the father and four of nine children had anterior pituitary, parathyroid and islet adenoma. MOLDAWER [47] also ascribes the endocrine polyadenomatosis to a common developmental disorders. Nobody denies the significance of heredity in the genesis of endocrine diseases, but this must not prevent us from searching for pathogenetical factors which would make a better understanding of certain clinical entities possible and thereby may open up new roads in therapy.

## II

In the second part of the present study we have collected some clinical observations, which have made it possible to separate certain forms from the clinical entity of Cushing's disease.

Most authors separate Cushing's disease from Cushing's syndrome, reserving the former term to denote the condition due to a basophilic adenoma of the anterior pituitary and the latter for those produced by adrenal cortical adenoma or cancer. Increased ACTH output is generally thought to play a significant role in the genesis of the tumour eliciting Cushing's syndrome and in this sense Cushing's syndrome is considered a sequel of anterior pitu-

tary hyperactivity. As far as Cushing's disease is concerned, however, most authors are satisfied with the fact that the precipitating cause is an (usually micro-) adenoma of the anterior pituitary and do not examine the factor or factors responsible for the adenoma itself, though the above-cited data make it clear that in animal experiments the removal of peripheral endocrine glands may lead to the formation of pituitary tumours with endocrine activity. We have cited a clinical report [2] according to which in a certain percentage of patients with hyperthyroidism treated with  $I^{131}$  acne and gynaecomastia developed. This was obviously a *forme fruste* of Cushing's disease, which regressed spontaneously 2 to 4 weeks after isotope therapy had been discontinued. The authors interpreted the pathomechanism correctly, but, as we have mentioned, failed to explain why symptoms of this kind do not develop after thyroidectomy.

According to our observations, thyroid resection gives rise to true Cushing's disease in some cases. On the basis of 3 cases we have described this condition under the term of secondary Cushing's disease [33, 32, 24]. It is interesting to compare our cases to the *forme fruste* of transient nature described by BAUER *et al.* [2]. Treatment with  $I^{131}$  suppressed thyroid activity, but caused no definitive hypothyroidism. The decrease in the thyroid hormone level enhanced aspecifically the ACTH secretion by the basophilic cells. This, however, was merely functional and ceased when hormonal equilibrium was restored after treatment had been discontinued. But what happens if the lowered thyroid hormone level enhances basophilic pituitary activity over a long period of time? The result will be secondary Cushing's disease. Our case verified by post-mortem study is the proof that in some cases there is more than a simple disturbance of function. The patient had undergone subtotal thyroidectomy in 1951 because of hyperthyroidism. One year later Cushing's syndrome was diagnosed and on the evidence of an X-ray examination with perirenal insufflation, the right adrenal was removed. Histologic study showed merely inflammatory hyperplasia. The rule of aspecific trophic hormone stimulation made it clear that the condition was not one of Cushing's syndrome, but a secondary, thyrogenic Cushing's disease. We saw the patient two years later, diagnosed secondary Cushing's disease and irradiated the pituitary with a total dose of 3000 r. 17-ketosteroid excretion fell from 23.3 mg/24 hours to 13.4 mg/24 hours. Two years later the patient died of pneumonia and post mortem a basophilic adenoma was revealed in the anterior lobe of the pituitary.

When describing secondary thyrogenic Cushing's disease we have already raised the question, what accounts for the fact that no case of Cushing's disease has been described to follow castration, although both theoretical considerations and the experiments of DICKIE *et al.* [15] indicate that this might occur.

We offer the following explanation. The male gonad is controlled at least by two, the female gonad by three, gonadotrophic hormones. Of these, FSH is produced by the basophilic cells, LH and in the male ICSH (interstitial cell stimulating hormone) are the products of the eosinophilic cells. Total gonadectomy must therefore lead to a hyperactivity of both types of pituitary cells. In our view, a condition based on such a kind of anterior pituitary hyperfunction is Morgagni's syndrome [25, 34, 35]. This we base on the clinical and laboratory evidence obtained in 34 cases. We have emphasized that a hypofunction of peripheral endocrine glands plays a decisive role in the genesis of Morgagni's syndrome. Several of our cases were examples of secondary Morgagni's syndrome, in which the development of the condition had been preceded by gonadectomy + thyroidectomy in young age, and by premature menopause + myxoedema. We ascribe particularly great importance to hypogonadism, which makes it possible that the eosinophilic and basophilic cells of the pituitary be hyperfunctioning simultaneously, presumably through the mediation of the hypothalamus. Our view has been greatly confirmed when the post-mortem study of one of our cases of Morgagni's syndrome [34, 35] revealed the presence of eosiniphilic, basophilic and chromophobic adenomas in the pituitary, and that of adenomas in the thyroid and adrenal glands. In the hypothalamus, especially in the area of the nucleus corporis mamillaris, focal glial proliferation and marked neuronophagia were found. The circumstance that in most cases of Morgagni's syndrome in the male (which is a rare occurrence) atrophy of the testicles was demonstrable, is another proof of the view that Morgagni's syndrome may develop on grounds of the feed-back mechanism. We trace back the polyadenomatosis of peripheral endocrine glands to a lasting hyperfunction of the stimulating hormones produced by the pituitary.

According to the above, castration and menopause are not followed by the development of Cushing's disease, because the cessation of oestrin + progesterone production promotes total anterior lobe hyperfunction, *i. e.* creates favourable conditions for the development of Morgagni's syndrome.

Development of Cushing's disease is to be expected in those cases of hypogonadism, in which the hyaline degeneration of the tubules gives rise mainly or exclusively to a disturbance of inhibin formation. This must lead to isolated basophilic hyperfunction in some of the cases.

In the following, we shall describe two cases of Cushing's disease which had developed on the basis of this mechanism and can thus be named secondary hypogonadogenic Cushing's disease, pointing out that this is the first time that such a condition is published in the literature.

(i) M. M., a boy 14 years of age, was admitted for the first time on April 12, 1955. Familiar history was noncontributory. He had had parotitis and measles, and had noticed that his breasts were swelling gradually for years. He was studying moderately and liked

sports. He had a good appetite, and put on about 3 kg in the last 6 months. No sexual function had appeared.

On admission he was found to be 172 cm tall, weighing 74,6 kg. The right testicle was of the size of a small pea-nut, the left one of a nut. The penis was well-developed, thick. Pubes were virile, both mammae of the size of an apple, glandular, feminine. The liver reached one finger below the costal arc, had a smooth surface and was not tender. There was a small, dense, diffuse goitre. Blood pressure was 120 mm Hg systolic, 85 mm Hg diastolic. RBC was 4 400 000; Hb, 90 per cent; WBC, 5200. Urine was normal, in the sediment there were some spermia. Blood sugar curve: 120, 161, 143, 137 mg per 100 ml Krogh: +10 per cent, did not change two hours after protein intake. Liver function tests yielded normal results. The sella was normal.

Thus, gynaecomastia, a normally developed left testicle, a minor hypoplasia of the right testicle, normal secondary sexual characteristics were found. The patient was instructed to return one year later.

In September, 1957, no substantial change was found in the state. Testosterone phenylpropionate did not influence the gynaecomastia, as determined after 4 injections of this long-acting preparation.

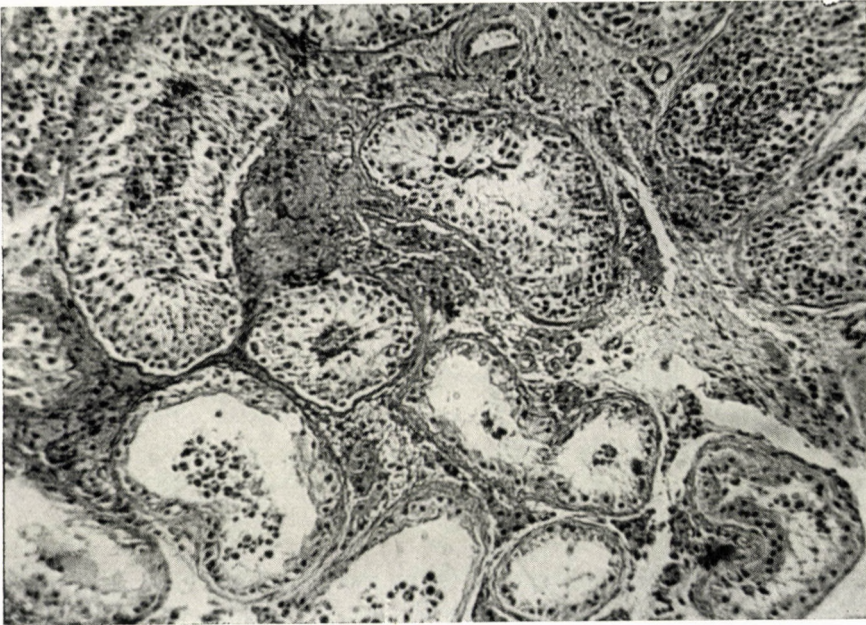
The patient was readmitted in March, 1958. The chief complaint was depression because of the gynaecomastia. He claimed to have pollutions at intervals. There were numerous livid, narrow striae in the gluteal region. There was no change in the size of the testicles. Blood pressure varied between 160/110 and 125/85 mm Hg. Krogh was -5 per cent. Blood sugar curve: 110, 162, 142, 110 mg per 100 ml. 17-ketosteroid excretion was 13,9 mg/24 hours. The sella was slightly enlarged, mainly in depth. Prolan excretion was 30 U/L, but this finding could not be evaluated, since the patient had been given testosterone preparations in addition to the amounts prescribed by us.

Bilateral testicular biopsy (DR. J. MOLNÁR) showed active spermatogenesis in the majority of the right testicle. The tubules were sheathed by thick fibrous connective tissue staining homogeneously with eosin. In one area of the section fibrosis was more severe, and in some tubules there was no spermatogenesis, only a relative preponderance of the Sertoli cells was conspicuous. Peritubular fibrosis with a lesion of spermatogenesis was diagnosed in some areas. The left testicle exhibited a similar pattern, except that here peritubular fibrosis was less extensive and spermatogenesis was almost normal in most areas. At many sites an increase of intersitial cells was apparent (see microphotogram). A chromosomal study showed the patient to be male.

A semen study made two weeks later (by DR. J. MOLNÁR) showed the 0.8 ml of ejaculate, which was rather mucous, to contain 7.5 million/ml sperms, equivalent to about 6 million in 0.8 ml. Most of the spermatozoa were non-motile; the number of motile forms averaged one per field; these showed rather lively motility. About 60 per cent of the spermatozoa exhibited certain changes in structure. Spermatogenetic forms could not be identified with certainty. Thus, the picture was that of grave partial necrostermia. The presence of spermatozoa corresponded to the biopsy findings, but the lack of motility and the low volume of ejaculate supported the view that a hormonal disorder was involved.

KLINFELTER *et al.* [4] have separated from the chaos of hypogonadism an entity, characterized essentially by a degeneration of the testicular tubular

epithelium starting at puberty, presumably from a congenital cause. The cells of Leydig remain mostly intact so that the secondary sexual characteristics are normal. As no inhibin is formed because of the impaired function of the cells of Sertoli, FSH excretion is increased. In the early phase the semen may be normal. Later, however, spermatogenesis is severely impaired and may reach the stage of azoospermia. The pathomechanism of gynaecomastia, as it occurs in Klinefelter's syndrome, is unknown. In diagnosis, testicular biopsy



is decisive : it shows partial or total hyalinization of tubules with an at least relative intactness of the cells of Leydig.

Our case resembled an incomplete form of Klinefelter's syndrome. It is not clear, however, whether it was a congenital form or a symptomatic one, brought about by epidemic parotitis. In support of the latter probability is that a considerable percentage of the cases of true Klinefelter's syndrome proved to be females by chromosomal sex. This, however, is of no significance in our case. In 3 years our patient had developed the symptoms and signs of pituitary basophilism, with striae, hypertension and enlargement of the sella. Though no increase in FSH excretion was demonstrable, testicular biopsy and examination of the semen revealed an isolated functional disturbance of the cells of Sertoli. This led to anterior pituitary basophilic hyperfunction and, at least thus far, to a *forme fruste* of Cushing's disease.

A similar case was the following, T. J., a male, 15 years of age, had been gradually gaining weight and eating much for 6 years. There are many obese persons in his family. At admission the boy was 155 cm tall, weighed 76 kg. There were recent, livid striae on the abdomen, the gluteal region, the thighs. The testicles were small, the inguinal canals patent. The penis was underdeveloped, there were no pubes. Laboratory findings were Krogh, —17 per cent; 17-ketosteroid excretion, 10,8 mg/24 hours; blood sugar curve, normal; prolactin excretion, 30 U/L. The sella was normal. One year later his blood pressure, which had been normal, increased to 160/100 mm Hg. We diagnosed secondary Cushing's disease due to primary hypogonadism. No testicular biopsy was carried out in this case. Hypothyroidism, as the second basophilic stimulus, may have contributed to the development of basophilism in this case.

This case forms a transition to what we have described as basophilism around puberty [36]. Not infrequently fresh striae, hypertension, increased 17-ketosteroid output are found in boys and girls of pubertal age, with or without obesity. These changes may be considered a *forme fruste* of Cushing's disease. In most cases the syndrome disappears and it is for this reason that we call it a basophilic episode. It may be difficult at first, mainly in boys, to decide whether the changes are due to adiposogenital dystrophy and what therapy should be instituted. If the pathomechanism of basophilism around puberty could be clarified, this would mean that we have solved the problem how puberty starts. In some of our cases hypogonadism was conspicuous and for this reason we think that a partial hypofunction might have led to basophilic hyperfunction and within this to increased ACTH output. The low basal metabolism found in some cases may also act as a basophilic stimulus.

Our observations indicate that the failure of a single peripheral endocrine gland does not necessarily represent a stimulus strong enough to enhance basophilic activity to such a measure that the corresponding syndrome should arise. On the other hand, if another endocrine gland is also removed, the hormonal balance will be upset and basophilic pituitary disease will develop. If a female with hyperthyroidism, after having been castrated for any reason, is subjected to subtotal resection of the thyroid, we may be sure that progressive exophthalmos will develop [50, 30]. In such cases one should refrain from subtotal thyroidectomy, if possible. For the same reason we must avoid operations on patients with hyperthyroidism who are in the age of physiological anterior pituitary hyperactivity: in pubertal age and in females in the polyprolactin phase of the menopause.

One of our patients, a female who had been castrated years before, underwent resection of the thyroid because of excessive weight loss. She developed no progressive exophthalmos, which in our opinion proves by itself that thyroid resection had been performed on the basis of an erroneous diagnosis. The patient had lost weight not because of hyperthyroidism, but in consequence of pituitary hypofunction. In fact, clinical examination of the patient revealed Simmonds' disease. Thus, thyroid resection could not give rise to basophilic hyperfunction.

Just as the hypofunction of certain peripheral endocrine glands may stimulate the basophilic cells to hyperfunction and may lead to Cushing's

disease or its *forme fruste*, as well as to Morgagni's syndrome, hyperfunction of peripheral endocrine glands may inhibit the production not only of the specific trophic hormone, but also of all the trophic hormones produced by the same kind of cell of the anterior pituitary. Cases of secondary hypopituitarism based on such a mechanism have been described by HOLLÓ *et al.* [26]. In one of their cases hyperoestrinism, in the other adrenal cortical hyperfunction, was responsible for the development of changes corresponding to the *forme fruste* of Simmonds' disease. In these cases pituitary insufficiency was obviously functional. However, when a tumour of endocrine activity is responsible for peripheral endocrine hyperfunction, there probably develops also a morphologically demonstrable atrophy of the anterior pituitary, *i. e.* true secondary Simmonds' disease.

We consider studying the secondary pituitary diseases and syndromes significant not only because they may help to elucidate the pathomechanism of pituitary conditions of as yet unknown aetiology, but also because the recognition of such secondary diseases will make our therapeutic efforts more versatile and rational. In the case of secondary Cushing's disease due to strimiprivate myxoedema thyroid treatment produced no results, because a basophilic adenoma had already developed in the pituitary. On the other hand, full recovery resulted from irradiating the pituitary with 3000 r.

#### SUMMARY

(i). The significant role played by the feed-back mechanism, as well as by the rule of aspecific stimulation and inhibition of trophic hormone production in the maintenance of systemic homeostasis and in the development of states of hormonal imbalance has been discussed.

(ii). A short survey has been presented of the recent data in the literature of animal experiments and clinical observations which prove that functional disturbances of the peripheral endocrine glands may be of pathogenetical importance in the genesis of endocrine diseases.

(iii). Clinical observations that had led to the description of secondary thyrogenic Cushing's disease and of secondary Morgagni's syndrome have been reported.

(iv). Attention has been called to the possibility that endocrine polyadenomatoses may be of peripheral endocrine origin.

(v). It has been pointed out that in pubertal age basophilism may develop on grounds of hypogonadism or hypothyroidism and that a hypofunction of the peripheral endocrine glands may play a role in the genesis of progressive exophthalmos.

(vi). Two cases of hypogonadogenic secondary Cushing's disease have been described, a condition not yet discussed in the literature.

#### REFERENCES

1. BARTLER, F. C., FORBES, A. P., and LEAF, A.: *J. Clin. Invest.*, **30**, 237 (1951).
2. BAUER, F. K. and GOODWIN, W. E.: *J. clin. Endocrin.*, **11**, 1574 (1951).
3. BIERICH, J. R., BOHE, E., VOIGT, KL.-D.: *Acta Endocrin.*, **13**, 512 (1955).
4. BONGIOVANNI, A. M.: *Johns Hopkins Hosp. Bull.*, **92**, 244 (1953).
5. BROWN-GRANT, K.: *Ciba Foundation Colloquia on Endocrinology*. Churchill., London **10**, 97 (1957).

6. BROWN-GRANT, K., HARRIS, G. W., REICHLIN, S.: *J. Physiol.* **126**, 41 (1954).
7. BURT, A. S., LANDING, B. H., SOMMERS, S. C.: *Cancer Res.* **14**, 497 (1954).
8. BURT RUSSEFIELD, A.: *J. Clin. Endocrin. Metab.* **15**, 1393 (1955).
9. CLARKE, E., ALBERT, S., SELYE, H.: *Anat. Rec.* **83**, 449 (1942).
10. CORVILAIN, J.: *Brit. med. J.* II. 915 (1953).
11. COURRIER, R.: *Ciba Foundation Colloquia on Endocrinology.* J. Churchill, London, **4**, 311 (1952).
12. CROOKE, A. C., RUSSEL, D. S.: *J. PATH. Bact.* **40**, 255 (1935).
13. DAUGHADAY, W. M., JAFFE, H., WILLIAMS, R. H.: *J. clin. Endocrin.* **8**, 244 (1948).
- 13a. DÁVID, M. A., JAKOBOVITS, A., KOVÁCS, K., KORPÁSSY, B.: *Zschr. Krebsforsch.* **62**, 197 (1957).
14. DENT, J. N., GADSDEN, E. L., FURTH, J.: *Cancer Res.* **16**, 171 (1956).
15. DICKIE, M. M., WOOLEY, G. W.: *Cancer Res.* **9**, 372 (1949).
16. FRASER, R. W., FORBES, A. P., ALBRIGHT, F., SULKOWITZ, H., REIFENSTEIN, E. C. JR.: *J. Clin. Endocrin.* **1**, 234 (1941).
17. FREDERICKSON, D. S.: *J. clin. Endocrin.* **11**, 760 (1951).
18. FURTH, J., DENT, J. N., BURNETT, W. T., GADSDEN, E. L.: *J. Clin. Endocrin.* **15**, 81 (1955).
19. FURTH, J. and GADSDEN, E. L.: *Proc. Amer. Cancer Res.* **2**, 18 (1955).
20. GROSS, J. and PITT-RIVERS, R.: *Brit. Med. Bull.* **8**, 136 (1952).
21. GURLING, K. J., RACKOW, F. and SMITH, M. J. H.: *Lancet* II. 316 (1954).
22. HARRIS, G. W. and WOODS, J. W.: *Ciba Foundation Colloquia on Endocrinology.* Churchill London **10**, 3 (1957).
23. HILL, S. R., REISS, R. S., FORSHAM, O. H. and THORN, G. W.: *J. Clin. Endocrin.* **10**, 1375 (1950).
24. HOLLÓ, I., JULESZ, M.: In the press.
25. HOLLÓ, I., JULESZ, M., ERDÉLYI, J.: *Magy. Belorv. Arch.* **7**, 65 (1954).
26. HOLLÓ, I., SZATMÁRI, É.: *Magy. Belorv. Arch.* **11**, 106 (1958).
27. JAILER, J. W.: *Bull. N. Y. Acad. Med.* **29**, 377 (1953).
28. JULESZ, M.: *Schweiz. Med. Wschr.* **72**, 541 (1942).
29. JULESZ, M.: *Orvostud. Közl.* **12** (1942).
30. JULESZ, M.: *Lecture at 1953. Budapest.*
31. JULESZ, M.: *A neuroendokrinológiai gondolkodás mint tudományos munkamódszer. A Kékestetői Állami Gyógyintézet orvosai részére tartott továbbképző előadás. 1956.*
32. JULESZ, M.: *A neuroendokrin betegségek kórtana és diagnosztikája. (Pathology and Diagnostics of Neuroendocrine Diseases). Akadémiai Kiadó Budapest (1957).*
33. JULESZ, M., HOLLÓ, I.: Unpublished data.
34. JULESZ, M., HOLLÓ, I., JELLINEK, H., SZINAI, GY.: *Magy. Belorv. Arch.* **8**, 58 (1955).
35. JULESZ, M., HOLLÓ, I., JELLINEK, H.—ERDÉLYI, J.: *Sem. Hôp. Paris* **33**, 1 (1957).
36. JULESZ, M., HOLLÓ, I., SZATMÁRI, É.: *Magy. Tud. Akad. biol. és orvosi tud. osztály közleményei.* **8**, 133 (1957).
37. JULESZ, M., SZATMÁRI, É.: *Orv. Hetil.* **92**, 1144 (1951).
38. JULESZ, M., WINKLER, E.: *Orvosok Lapja* **3**, 336 (1947).
39. KELLEY, V. C., ELY, R. S., RAILE, R. B.: *J. clin. Endocrin.* **12**, 1140 (1952).
40. KLINFELTER, H. F., JR., REIFENSTEIN, E. C. JR., ALBRIGHT, F.: *J. Clin. Endocrin.* **2**, 615 (1942).
41. KRAUS, E. J.: *Arch. path. Anat.* **247**, 421 (1923).
42. LANGERON, L., GIARD, P., VINCENT, G.: *J. Sci. Méd. Lille.* **7**, 289 (1954).
43. LEBLOND, C. P., ALBERT, S., SELYE, H.: *Proc. Soc. Exp. Biol.* **51**, 159 (1942).
44. LE COMPTE, P. M.: *J. clin. Endocrin.* **9**, 158 (1949).
45. MARINE, D.: *Amer. J. Sci.* **180**, 767 (1930).
46. MIN, H. L., GARDNER, W. U.: *Cancer Res.* **9**, 35 (1949).
47. MOLDAWER, J.: *Med. Sci.* **228**, 190 (1954).
48. NIÉPCE, C.: Cited by D'Angelo: *Brookhaven Symposia in Biology.* **7**, 9 (1955).
49. OPPENHEIMER, B. S.: *J. Mt. Sinai Hosp.* **4**, 214 (1937).
50. RADNÓT, M.: *Lecture at 1953. Budapest.*
51. ROGOWITZ, N.: *Beitr. path. Anat. allg. Path.* **4**, 453 (1888—1889).
52. RÖSSLE, R.: *Verh. dtsh. path. Ges.* **220** (1914).
53. SELLERS, E. A., HILL, J. M., LEE, R. B.: *Endocrinology* **52**, 188 (1953).
54. TAUROG, A., HARRIS, G. W., TONG, W., CHAIKOFF, J. L.: *Endocrinology* **59**, 34 (1956).
55. UNDERDAHL, L. O., WOOLNER, L. B., BLACK, M. D.: *J. Clin. Endocrin.* **13**, 20 (1953).
56. WERMER, P.: *Amer. J. Med.* **16**, 363 (1954).



# ON RECORDING THE RESULTS OF ACUTE EXPERIMENTS

By

I. JUVAN CZ

BIOMETRICAL DEPARTMENT OF THE MATHEMATICAL INSTITUTE OF THE HUNGARIAN ACADEMY OF SCIENCES

(Received May 22, 1958)

Examination of the extreme values is a sensitive method for the measurement of acute changes. The extreme values are the highest and lowest ones found during the period of observation. We determine the highest increase or decrease, as related to the results for the preliminary period. Thus, that point or phase of the experimental period is evaluated in which the effect was the greatest. On the other hand, when averaging the values we take into account the experimental period as a whole. This includes the phases in which the effect has not yet developed or has already subsided, and often also those in which the effect is latent or is over. It is easy to see that the method of extreme values is more sensitive, much lower values being obtained for the mean value (as compared to the preliminary period) than for the extremes.

Distinction should be made, however, as to what we are averaging. We may average the data obtained for a single test subject: this is what we call the mean within the individual. This would characterize the individual and it is instead of this that we recommend the use of the extreme values. But we may average also the data obtained for different individuals, claimed to be characteristic of the individual (*e. g.* the extremes): this is the mean between individuals. This characterizes the group and we agree with this when computing the average.

The best example is the temperature curve for malarial fever. We ignore the average temperature of the patient and even the changes in temperature on the febrile days. It is exclusively the peaks, their occurrence and height, that are taken into consideration. Or, the concentration test is not carried out by pooling the daily urine samples in order to obtain the average specific gravity. Instead, we examine the specific gravity of the single portions so as to determine the highest, the extreme, value.

When analyzing the response to a drug or to some intervention, we want to know first of all whether there was any response and, if so, what was its direction (rise or fall). The size of the response is of secondary interest. When studying the size, we are interested chiefly in the peaks. The duration, latency period, etc. of the effect are studied only in detailed analysis. In the most

precise tests, in biological assays, what we want to know first is again the peaks, provided that the preparations tested are chemically identical.

It is thus more adequate to analyze the extreme values both for the most important problems and in the most precise studies. Averaging supplies the answer to certain questions only, and even then it may often conceal the details. For example, even the most accurate method of averaging, the weighted averages (or, instead of it, the planimetrization) obscures the shape of the curve. In spite of this, most investigators prefer averaging, this being the common and technically simplest method, or is believed to be the simplest one.

### General aspects of the recording and evaluating of extremes

It is difficult to record the extreme value. Recording ought to be continuous, but this is most unfeasible (*e. g.*, corpuscular elements and constituents of blood, volume and composition of urine, acidity values, etc.).

Only seldom can we make the recording by a kymographion (mechanical or electrical) without seriously interfering with the reaction proper. Sometimes there is some sign showing that recording should be started (colour of the urine, paleness, restlessness, chills, etc.). Unfortunately, this is a rare occurrence and the marked period is often too long for continuous recording. In most cases one is compelled to make recordings only at intervals and to accept the extreme values thus obtained as the true maxima and minima and, consequently, to define the direction and size of the response by these values.

- Once the size of the maximum or minimum has been determined it should be established
- why it differs from the result obtained in the preliminary period?
  - why is there a difference at all?
  - is it ascribable to a systemic response to the agent employed?
  - is it only a physiologic, spontaneous fluctuation?
  - is it due to some non-specific effect (for instance, to surgery)?
  - is it due to technical inaccuracy (for instance, in chemical analysis)?

For example, the eosinophil count may decrease not only in response to cortisone; it also undergoes periodic daily variations and the error of measurement is also considerable.

Even when the intervention has been absolutely ineffective, the extreme values may greatly differ from those recorded in the preliminary period, owing to spontaneous fluctuations and errors in measurement.

If we plot the response to an intervention schematically, an "ideal curve" will be obtained (thick line in Fig. 1). This ideal curve is modified, however, by the spontaneous fluctuations, errors in measurement, etc. (thin line in Fig. 1). In fact, the amplitude of the modulating waves (*i. e.* the effect of disturbing circumstances) may be even greater than what is shown in Fig. 1.

In the upper curve the wave "increases" the true effect, because the random wave of upward direction falls to the peak of the curve (dotted line). If we have made no measurement at this point of time, the value will be lower than the true maximum (broken lines). The lower curve illustrates that even when the intervention has been indifferent (the thick line is horizontal

and straight) considerable “rises” and “falls” may result, especially when the experimental period is much longer than the preliminary period has been.

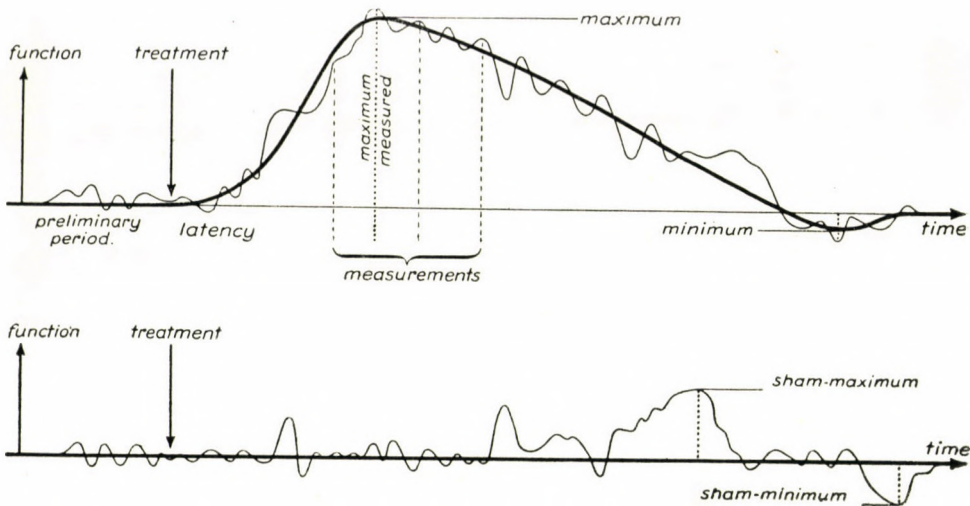


Fig. 1. “Ideal” shape of the response curve (thick line) and the errors superimposed on it (thin line). Above: effective treatment. Below: ineffective treatment

Thus, we should find the measure by which it can be established how much the extreme value observed is ascribable to “error effects” and to what extent it is attributable to a systemic response to the intervention.

We should determine the expected size of random fluctuations and whether the range of the extremes in fact exceeds the fluctuations due to chance.

Three methods appear to be suitable for this purpose.

(i) The size of random and aspecific fluctuations is studied in blind experiments (physiological saline, placebo, sham operation, etc.).

(ii) The size of random fluctuations is analyzed in a long preliminary period.

(iii) The maximum observed in the experimental period (highest value *minus* value in preliminary period) is compared with the minimum (preliminary period *minus* lowest value). When, for instance, the difference between the maximum and the value determined in the preliminary period is much greater than the corresponding difference against the minimum, the latter is accepted as the measure of random fluctuation.

It is always the circumstances of the experiments which determine the method to be used. On the other hand, we must know the patterns of acute experiments to be able properly to select the conditions to be taken

into account and to know how to interpret them. The schedule of the experiment is determined by the following considerations.

- Is the period of latency variable?
- Is the reaction monophasic?
- Is there some aspecific effect?
- Is there a change independent of the intervention?

### Latency

If there is no significant change in latency (either within the individual or between individuals), it is advantageous to start recording some time after the end of the latency period. Even more measurements are rendered unnecessary if we approximately know the time at which the effect usually culminates.

Although these procedures may considerably reduce the amount of work, they are mostly only of theoretical value. Namely, to gather reliable information about the duration of the latency period and the time of culmination, so many measurements are necessary that practically the entire course of the response curve becomes known, together with the size of the culmination value, under the given experimental conditions. Should, however, the conditions of the experiment (dose, combined treatment, pathologically responding subjects, etc.) be altered, the length of the latency period and the culmination time will probably also change.

The above work-saving procedure will be most useful when the identity of two preparations has to be demonstrated, for example in biological assays. But even then it should be borne in mind that the preparation tested may be more potent than the standard, though this difference may become manifest only later. For this reason we must never apply the procedure in toxicity tests.

We may use the method when repeated tests are to be made on the same sample, first under "standard" conditions and then under altered ones. In such cases the sequence of events should be determined according to cross-over designs. The method must not be employed when the treatment produces marked, permanent after-effects.

Often, however, we have only a rough estimate of the duration of the latency period and of the culmination time. As it will be seen later, even these may supply valuable information.

With latency periods of known and sufficiently constant duration, the size of spontaneous fluctuations is therefore determined either in a blind test or in a preliminary period, and the dispersion thus observed will be the measure of the extreme values.

Averaging within the individual will heavily bias the results if the latency period is long, because the zero or very low differences observed during the latency period make the mean value very low.

### Monophasic reactions

If the expected reaction is monophasic (the response being either a rise or a fall), or at least the change in the opposite direction is negligible, the reliability of the change in the expected direction (*e. g.* maximum) may be

measured by the size of the change of opposite direction (*e. g.* minimum), which is justifiably ascribed to random fluctuation. For the sake of simplicity, let us suppose that the main response is an increase. In this case we shall analyse whether the maximum may be regarded valid and shall use the "minimum" only for calculations.

The decision is easy when the minimum is higher than the value found in the preliminary period. This fact proves by itself that there is an increase involved, provided that a sufficient number of measurements was carried out on each test object in sufficiently large samples. The most advantageous state is when the minimum is significantly higher than the values observed in the preliminary period.

Assessing unidirectional values is greatly facilitated if we start taking the measurements only after the assumed latency period. This is especially helpful when the main response is preceded by a negative phase (*e. g.* mild initial shock).

It occurs that some of the minima found on different individuals are lower than the corresponding preliminary period values or even the between-individuals-mean of the minima is lower than that of the preliminary period, yet the difference is not significant. At the same time, the mean of the maxima differs more markedly and significantly from the values obtained in the preliminary period. This once again proves the systemic nature of the increase.

As an illustrative example (out of the numerous cases when the method has been successfully applied), we present the results for changes in sodium excretion (FÖLDI, KOVÁCH, ROHEIM, PAPP, KOLTAY: *Z. ges. exp. Med.* 129, 15–27, 1957).

In their experiment the cerebral circulation of the recipient dog was separated from the circulation of the torso; the brain was supplied by the heart of the donor dog, the body by that of the recipient. Through the donor dog the plasma sodium concentration in the cerebral circulation of the recipient was increased, without increasing that in the renal circulation. It was investigated how the renal sodium excretion ratio ( $E_{Na}$  = excreted Na per filtered Na) changed in response to the cerebral hypernatraemia.

According to the data in Table I, the means for the experiments involving 8 dogs failed to show a significant difference ( $p > 10\%$ ), whereas it was detectable between the maxima ( $p < 5\%$ ). The mean for the minima is slightly lower than that for the preliminary period and the difference is far from being significant ( $p \sim 60\%$ ).

These great differences in the response of the single dogs are due to the different degrees of hydration.

In this case 8 dogs sufficed to demonstrate the response by means of the extreme values, whereas at least 12 dogs would have been required to achieve this ( $p < 5\%$ ) by the method of averages, provided that these further

Table I

*Effect of isolated cerebral hypernatraemia on the sodium excretion ratio ( $E_{Na}$ %)*

Preliminary period (mean value)	Experimental period			Percentage difference between the mean of preliminary period and the experimental period		
	mean	maximum	minimum	mean	maximum	minimum
0,20	0,17	0,19	0,15	-16,50	- 5,00	-25,00
3,35	3,12	4,00	2,30	- 6,87	+19,40	-31,34
11,20	12,07	13,70	8,70	+ 7,77	+22,32	-22,32
1,41	2,75	3,90	2,03	+95,04	+167,60	+43,97
3,80	4,65	6,00	3,60	+22,37	+57,89	- 5,26
9,80	9,70	14,50	6,10	- 1,02	+47,96	-37,76
1,13	2,30	3,30	1,60	+103,54	+192,04	+41,59
0,85	1,11	1,50	0,72	+30,00	+76,47	-15,30
			Mean	+29,29	+73,46	- 6,43
			t	1,81	2,85	0,57
			p%	>10	<5	~60
			Significancy	No	Yes	No

animals would have responded in a similar way. And if we wanted to have exactly the same confirmation ( $p = 3\%$ ) as that offered by the extreme values, about 15 dogs, *i. e.* double the original number, ought to have been used. Essentially the same results were obtained for the absolute quantity of excreted sodium ( $E_{Na}$ ).

Considering the difficulties and costs involved in such crossed-circulation experiments, it is clear that the more sensitive method of analysis was of great help, having required only about half as many animals.

In such cases one may argue whether the reaction is mono- or biphasic, but the fact of the rise is unquestionable. Even if we assume that the decrease of the minima would have become significant with increasing the number of observations, the fact remains that the difference in maxima were still more marked and more consequent.

Such results of favourable constellations (when the minima are higher, than the preliminary values or only the maxima are significantly different from the values of the preliminary period) are easy to obtain, provided the measurements have been well "aimed" according to the principles outlined above.

Values lower than those for the preliminary period may obviously occur among the results of the many measurements made during the long latency at least because of the random errors. Thus the difference of the minima from the preliminary period may prove statistically significant even though

there has not been a systemic decrease, because the lowest values measured are naturally lower than the mean of all measurements: formally they differ from it "significantly".

There is a similar danger when the experimental period is prolonged until after the effect has come to an end or even a negative phase has resulted.

Of course, after the direction, size and eventually also the duration of the main effect have been elucidated, it may be necessary to study the eventual mild negative phases as well.

In general, it is not advisable to study such details before the main effect has been fully elucidated. When examining the details, we should not work with a whole experimental period. It is better to divide it into phases, such as those of the preliminary effect, main effect, after-effect and to analyse these one by one for the direction and size of the response.

Often we shall have to make many measurements, but, not knowing where to aim them, a "sham bidirectional" change will be obtained: not only the mean of the maxima, but also that of the minima will significantly differ from the initial values.

This merely formal significance in the direction of the minimum arises when we leave too much to chance to produce extreme results. This can be eliminated by using instead of the extreme values, *e. g.* the third lowest, and, of course, the third highest. The number of readings made on the same individual, the relative size of experimental error and of the systemic response will determine which of the values should be used instead of the extremes (second, third, etc. in size).

The problem has not been sufficiently studied to tell when and how many values should be skipped in a given case. Nonetheless, it is known that we should skip values only when we possess at least 6 to 8 measurements and an excessive experimental error has occurred. The extreme values must be used when there is good reason to suppose that the curve is peaked (short culmination) and, as compared to the culmination time, the duration of the tests is long (for example, with tests made at 10 minute intervals with 15 minutes' culmination). On the other hand, skipping is allowed when the ideal curve forms a long plateau.

Thus, with a monophasic reaction it is advantageous to compare the maxima and the minima, or to work with the method of "skipping", the special form of the former procedure. Informative data as to the duration of the latency period and to the culmination time greatly enhance the efficiency of the method.

### **Biphasic reactions**

When the reaction is biphasic, or, more precisely, when we believe it to be biphasic, the following questions should be answered.

Is there a response at all?

Is there a rise?

Is there a fall?

How do these compare with one another?

How do they change in time?

If considerable deviations occur in both directions, the effect may be demonstrated by the increase of dispersion. In response to the intervention a rise or a fall is namely added to the range of physiological variations. The method of calculating with the standard deviation being less efficient, the number of measurements should be considerably increased. It is advisable to achieve this by increasing on each individual the number of measurements made. It is not absolutely necessary to work with an increased number of test objects. We should, however, have some information as to the duration of latency, the expected time of the maximum and the minimum to use this method. Information concerning the latency period is needed because the values measured during it are lowering the standard deviation measured during the test period. This lowering is only formal, since during the latency period the dispersion is only as great as during the preliminary period. Thus, our measurements will be the most informative when we have many data around the two extremes and a few around the neutral positions.

The standard deviations are compared by the F-test. It should be borne in mind that, for mathematical reasons, the sensitivity of the test is greatly dependent on the number of measurements made during the preliminary period.

Thus, if we have only 5 values for the preliminary period, no matter how many measurements we make during the experimental period we should have an at least 5,7-fold variance during this to be able to declare the difference (or, more precisely, the ratio of one to the other) significant. If we have 10 values for the preliminary period, a 2,7-fold variance for the experimental period may suffice. Even in the latter case it is naturally not quite certain, only more likely that every threefold increase in variance will be detectable and thus the occurrence of an effect proven.

When many measurements have to be made during the preliminary period, the experiment must be prolonged. This is often disadvantageous and for this reason we should carefully consider when to employ the method of the prolonged preliminary period.

When studying standard deviations, attention should be paid to the identical length of the intervals, especially when not state-series but period-series are analysed (*e. g.* amounts produced during the interval). Short intervals usually show relatively higher variations under identical conditions (*e. g.* periodic excretion). On the other hand, with lesser amounts the error of measurements is relatively great.



The problem is further complicated if quantitative changes are effected in response to treatment. In such cases the spontaneous variations render equal distances, the errors of measurements equal volumes, desirable. What we actually want is to minimize the combined effect of disturbing factors. Accordingly, if the error due to technical inaccuracies is greater, equivocolumnia should be our choice, and if the spontaneous variations are greater, then equidistance.

If we succeed in demonstrating the occurrence of a change, the next point is to decide whether it is bidirectional.

When the deviation of the maximum from the preliminary period is roughly identical with that of the minimum, the bidirectional nature of the change is proven. But if the maximum is much greater, we have proven only the rise by the increase of standard deviation. In such cases the occurrence of a decrease is best proved by dividing the experimental period into phases and analysing separately the phase showing the decrease.

The most adequate method for comparing maxima to minima is to compare the serial of the differences between the corresponding absolute values of the maxima and minima. (For example, if the maximum was 5 units higher than the value in the preliminary period and the minimum was 3 units lower, then their absolute values are 5 and 3, respectively, and the difference is +2.) We then determine the average of the serial of these maximum—minimum differences taken for each individual and make the test of significance.

The chronological course of the change is important when the effect manifests itself mainly with an increased lability, further when drug combinations are tested.

If only an increase of lability occurs, we usually find an alternation of positive and negative waves. On the other hand, in tests with drug combinations there usually is a shift in time. Either the latency periods, or the culmination times, or the durations of the effects differ, so that there may occur two, or even three, waves if the latency of the weaker drug is shorter and the duration of its effect is longer than are those of the more potent drug. In such cases a change in the dose and administration at different times may clarify the problem.

The different relative sensitivity of different test objects to the single constituents (*e. g.* with drugs acting on the vegetative nervous system) may make the problem even more complex and thus a comparison of the results, more difficult.

#### Aspecific effects

Many kinds of intervention exert an aspecific effect, which may suppress lessen the specific one. Sometimes even the effect under investigation has no

specific effect at all (as, for instance, the circulatory effect of surgical procedures, that exerted by the volume of the fluid injected, psychic effects, etc.). Such aspecific effects must be determined in blind experiments. This, however, will introduce factors of uncertainty, since measuring of aspecific effects is accompanied by as much uncertainty as there arises in tests for specific effects. Even if it is possible to test the same subject after a blind test has been carried out, changes within the same individual should be taken into consideration. The aspecific effect endangers evaluation especially when the blind test must be made in other subjects. In this case the number of observations must be greatly increased, since individual differences remain unbalanced.

Therefore, with marked aspecific effects previous blind tests are by all means necessary.

### Changes independent of intervention

Most of the changes which appear independently of treatment are negligibly small as compared with the systemic change and with the methodological errors. Consequently, they interfere very little with evaluation. However, when they are not so small, they present one of the most serious problems in the experimental design.

As we are discussing acute experiments, of the regular, cyclic variations only the daily ones should be considered (for example the daily rhythm of thyroid function, of the eosinophil count, etc.). In such cases the experiment should be made in a relatively quiet phase of the spontaneous changes.

A spontaneous rise or fall is usually followed by a period of stagnation. It is important that the preliminary period and the phase of culmination should fall to about the same "spontaneous value" phases. For instance, when the interval between the middle of the preliminary period and the culmination time is about 1 hour, the experiments should be so timed that the middle of the preliminary period should fall 1/2 hour before the next extreme value of the spontaneous wave would present itself, because then the peak will be at about the same distance from it. In this way closely similar "spontaneous values" may be expected to occur, the peak of the spontaneous curves being usually flat, so that there is every hope that the difference between the preliminary period and the maximum will truly reflect the response to treatment.

Irregular trends not being measurable during the preliminary period, present even more serious difficulties. In the absence of a better method we have to extrapolate the data recorded during the preliminary period. If in the preliminary period there has been no spontaneous unidirectional change, it may be assumed that such a trend will not occur in the experiment

either, and then the preliminary period can be best defined by the mean of the values observed in that same period.

When there is a trend of definite direction, all we can do is to assume that during the experimental period the "spontaneous state" had corresponded to the values found by the end of the preliminary period. In such cases the preliminary period is defined by the values found at its end and not by the mean. The trend and the relative size of the errors of measurement will decide how many values from the end should be taken into consideration. When the error of measurement is small and the trend is strong, only the last value is taken into account.

Such a "correction" of irregular spontaneous trends is of course arbitrary and not sufficiently reliable. The specific knowledge of the investigators sometimes helps to achieve a better correction.

Thus, in the presence of spontaneous trends a long preliminary period may be needed, especially when irregular changes are expected to occur. On the other hand, when the changes are regular, a preliminary period of short duration is more advantageous.

### **The preliminary period**

Unfortunately, most investigators fail to devote sufficient attention to the duration and reliability of the preliminary period. And when the value defining the preliminary period, the basis of comparison, is unreliable, even the most careful measurements made during the experimental period will be of little value. It is a common error to examine a short preliminary period and to determine arbitrarily the number of measurements that should be made during it.

Finally, attention must be called to the method of comparison. In general, there are three ways in which changes may be compared: the difference between readings; the percentage value, as related to the initial one; and the difference between the logarithms of the readings. It depends on the case which of these should be selected as the most suitable. All I wish to point out in this connection is that research workers are often using percentage values, when they ought to make use of log ones.

### **SUMMARY**

To demonstrate acute changes, examining the extreme values is usually the most suitable method. The extreme (maximum and minimum) values usually offer more information and a more reliable one than the generally used method of averages. The procedures to be employed with different kinds of responses (monophasic, biphasic, mixed), with different disturbing factors (errors of measurement, spontaneous fluctuations, aspecific effects) have been discussed together with the principles and difficulties of their application.



# ZUR PATHOPHYSIOLOGIE DES TRAUMATISCHEN SCHOCKS (KAPILLARPERMEABILITÄT UND SLUDGE-BILDUNG IM TRAUMATISCHEN SCHOCK)

Von

I. KARÁDY, L. KISS und K. THURÁNSZKY

PATHOPHYSIOLOGISCHES INSTITUT DER MEDIZINISCHEN UNIVERSITÄT, SZEGED

(Eingegangen am 15. Juni 1958)

Durch die Anwendung radioaktiver Isotopen wurden unsere Kenntnisse über die Pathogenese des Schocks um wichtige neue Angaben bereichert. So ist beispielsweise die allgemein vorherrschende Ansicht, wonach die gesteigerte Kapillarpermeabilität in der Pathogenese des Schocks eine wesentliche Rolle spiele, hinfällig geworden, nachdem FINE und SELIGMAN [1] nachgewiesen haben, daß es im Schock überhaupt nicht zur Erhöhung der Kapillarpermeabilität käme. In der Auslösung der Oligämie, welche die Grundlage der schockbedingten peripheren Kreislaufstörung bildet, wird neben dem lokalen Flüssigkeitsverlust [2] nach den Untersuchungen von CRUZ und Mitarbeitern [3] heute auch der auf verschiedenen Gefäßgebieten zustande kommende Sludge-Bildung große Bedeutung zugeschrieben. Den Untersuchungsergebnissen beider Forschergruppen verleiht hauptsächlich der Umstand überzeugende Kraft, daß sie ihre Versuche mit moderner Technik (mit radioaktiven Isotopen markiertes Eiweiß bzw. Erythrozyten) durchführten.

Da man obigen Versuchsergebnissen gegenüber auf Grund bestimmter Erwägungen gewisse Bedenken hegen kann, entschlossen wir uns, die Fragen der Kapillarpermeabilitätssteigerung und Sludge-Bildung im traumatischen Schock erneut zu untersuchen. Im Gegensatz zu den erwähnten Forschern nahmen wir jedoch unsere Untersuchungen nicht auf dem Höhepunkt des Schocks vor, sondern wir untersuchten den Schock nach dialektischer Methode in seiner Entwicklung, wobei wir das Verhalten der Kapillarpermeabilität und die Sludge-Bildung vom Augenblick des Traumas bis zum Eintritt des Schocktodes verfolgten.

## Methodik

Die Versuche wurden an 24 Katzen beiderlei Geschlechts mit 2—3 kg Gewicht in Chloralose-Urethannarkose vorgenommen [4]. Die Blutdruckmessung erfolgte mit Hilfe eines Quecksilbermanometers blutig in der Arteria femoralis. Den Schock lösten wir durch dosierte Zertrümmerung einer hinteren Extremität aus, durch kräftige Zerstörung der Knochen- und Weichteile während 5 Minuten mit einer chirurgischen Magenquetsche ausgeführt. Vor der Zertrümmerung gaben wir den Tieren in Form langsamer intravenöser Injektion 0,05—0,10 g/kg durch eine doppelte Filterpapierschicht zweimal filtrierte 3%ige Geigyblaulösung.

Auf die Kapillarpermeabilitätsverhältnisse schlossen wir bei einer kleineren Tiergruppe (3 Katzen) aus der Untersuchung der Verfärbung des durch Punktion aus der vorderen Augenkammer gewonnenen Kammerwassers und der Veränderung seiner Eiweißkonzentration sowie aus der Untersuchung des Tempos der Kammerwassersekretion, indem wir die Menge des aus der vorderen Augenkammer durch die Punktionsnadel je Minute absickernden Kammerwassers in Tropfen registrierten, während bei der größeren Gruppe der Versuchstiere (13 Katzen) die gründliche und exakte Untersuchung der Kapillarpermeabilitätsveränderung durch unmittelbare Beobachtung der Retina mit dem THURÁNSZKYSchen Retinamikroskop [5] ausgeführt wurde; mit demselben Apparat wurde auch die Sludge-Bildung untersucht.

### Experimentelle Ergebnisse

Nach unseren Untersuchungsergebnissen nimmt das Tempo der Kammerwassersekretion bereits in der 5.—6. Minute nach dem Trauma, wenn der Blutdruck noch ungefähr 120 mm Hg ausmacht, ausgeprägt zu; statt der normalen Tropfzahl 1 in 2 Minuten registrierten wir 2—3 Tropfen in 1 Minute, außerdem war das Kammerwasser bläulich verfärbt. Die Eiweißkonzentration im Kammerwasser aber war in der 7. Minute vom Normalwert (2,3 g%) auf das Doppelte (4,7 g%) gestiegen. Nach Senkung des arteriellen Blutdrucks unter 70 mm Hg war das Tempo der Kammerwassersekretion langsamer als normal geworden.

In der 4.—8. Minute nach dem Trauma, als der Blutdruck der Tiere noch 130—100 mm Hg betrug, begann aus den Retinakapillaren die Farbstoffausströmung in nicht abwaschbaren Flecken in das Retinagewebe. Die Ausdehnung und Farbintensität der Flecke steigerte sich langsam so lange, bis der Blutdruck der Tiere unter 75 mm Hg sank. Bei tieferem arteriellem Blutdruck haben wir Farbstoffausströmung in keinem Fall beobachtet.

In der 22. — 26. Minute nach dem Trauma, als der Blutdruck im allgemeinen bereits auf 60—50 mm Hg gesunken war, konnten wir in den Retinagefäßen eine ausgesprochene Verlangsamung der Blutströmung, sowie in den Venulae, Kapillaren und in der Arteria centralis retinae grobe Sludge-Bildung wahrnehmen. Bei 6 bereits im Schock befindlichen Tieren vermochten wir den Blutdruck von dem unter 50 mm Hg liegenden Wert teils durch Auslösung des Carotisreflexes, teils durch intravenöse Injektion von 50—100 $\mu$ g Tonogen vorübergehend für 2—3 Minuten über 100 mm Hg zu erhöhen, wonach an der Retina verstärkter Kreislauf, das Verschwinden der Sludge-Erscheinungen und die Steigerung der Größe und Verfärbung der bereits vorher gebildeten blauen Flecke zu beobachten waren.

Nachfolgende Farbaufnahmen der Retina veranschaulichen unsere Versuchsergebnisse (Abb. 1—8).

Im allgemeinen verendeten die Tiere bei unseren Versuchen innerhalb von 1—1½ Stunden nach Herbeiführung des Traumas.

Bei den 5 nicht traumatisierten Kontrolltieren kamen die beschriebenen Kammerwasser- bzw. Retinaveränderungen im Laufe der etwa 2stündigen Beobachtungsdauer nicht zustande.



Abb. 1. Retina der Katze Nr. 19 vor der Farbstoffinjektion und Traumatisierung. Blutdruck: 160 mm Hg



Abb. 2. Retina der Katze Nr. 19 nach der Farbstoffinjektion, vor dem Trauma. Blutdruck: 140 mm Hg



Abb. 3. Retina der Katze Nr. 19 in der 7. Minute nach dem Trauma. Blutdruck: 120 mm Hg



Abb. 4. Retina der Katze Nr. 19 in der 19. Minute nach dem Trauma. Blutdruck: 85 mm Hg

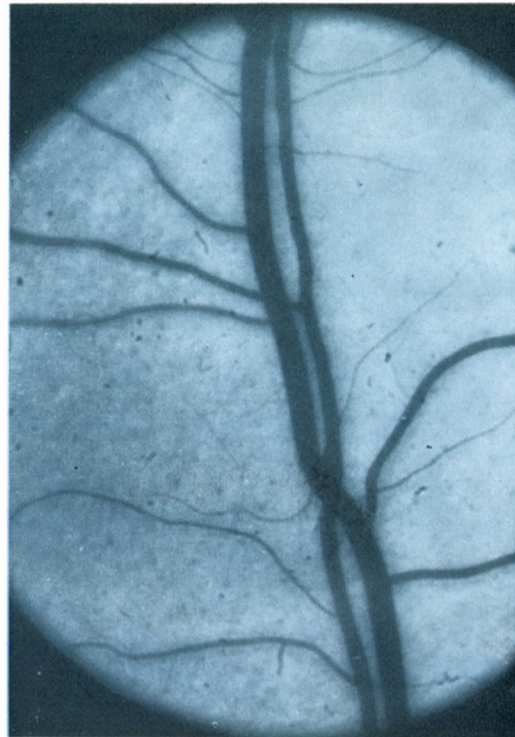


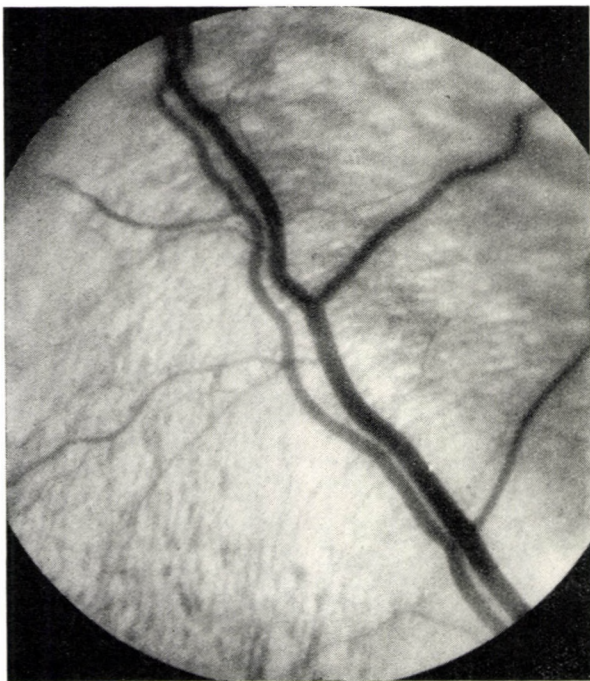
Abb. 5. Retina der Katze Nr. 19 in der 58. Minute nach dem Trauma. Blutdruck: 45 mm Hg



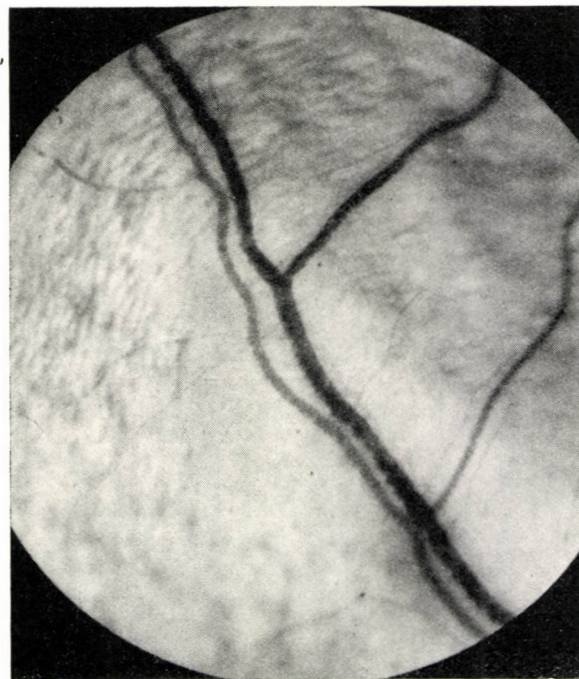
Abb. 6. Retina derselben Katze in der 60. Minute nach dem Trauma, 2 Minuten nach Erhöhung des Blutdrucks von 45 auf 170 mm Hg durch intravenöse Injektion von 50 mg/kg Tonogen







*Abb. 7.* Retina der Katze Nr. 2 in der 10. Minute nach dem Trauma. Blutdruck : 115 mm Hg



*Abb. 8.* Retina der Katze Nr. 2 in der 40. Minute nach dem Trauma. Sludge-Bildung in den Venulae, in der Vena centralis retinae und in der Arteria centralis retinae. Blutdruck : 60 mm Hg

Zwei Tiere gerieten nach der Traumatisierung nicht in Schockzustand, während ein Tier noch vor Herbeiführung des Traumas, bald nach der intravenösen Farbstoffinjektion verendete.

### Besprechung

Die beschriebenen Untersuchungen erbrachten den experimentellen Beweis, daß im traumatischen Schock schon wenige Minuten nach Herbeiführung des Traumas auch in den vom Orte des Traumas weit entfernt gelegenen Gefäßgebieten Kapillarpermeabilitätssteigerung eintritt, diese also als generalisiert bezeichnet werden kann.

Unsere Versuchsergebnisse stehen im Gegensatz zu der Feststellung von FINE und SELIGMAN, nach welcher es sich im traumatischen Schock keineswegs um eine gesteigerte Kapillarpermeabilität handelt. Die genannten Autoren gingen bei ihren Schockversuchen (sowohl beim hämorrhagischen und Tourniquet- als auch beim traumatischen Schock) in der Weise vor, daß sie auf dem Höhepunkt der Schockentwicklung den Versuchstieren mit radioaktiven Isotopen markiertes Eiweiß intravenös einspritzten und die Kurve registrierten, die sich aus dem Verschwinden des markierten Eiweißes ergab. Da sie zwischen den im Schockzustand befindlichen und den Kontrolltieren keine wesentlichen Abweichungen fanden, ja nach dem Verblutenlassen der im Schock befindlichen Tiere markiertes Eiweiß in den Geweben nicht nachzuweisen vermochten, stellten sie fest, im Schock sei die Kapillarpermeabilität nicht erhöht. Ihrer Meinung nach käme also die Kapillarpermeabilitätssteigerung im Zustandekommen der die Grundlage der schockbedingten peripheren Kreislaufinsuffizienz bildenden Oligämie als kausaler Faktor gar nicht in Frage.

Unserer Meinung nach benutzten FINE und SELIGMAN zur Klarstellung des Problems eine einwandfreie, moderne Methode, ja auch ihre Beobachtung trifft zu, daß auf dem Höhepunkt des Schocks das isotopmarkierte Eiweiß durch die Wand der Kapillaren nicht hindurchtritt. Dennoch begingen sie einen Fehler, als sie die Möglichkeit der Plasmaausströmung durch die Kapillarwand bei der Entstehung der schockbedingten Oligämie auf Grund ihrer Versuche vollständig ablehnten.

Die Ausströmung des an Albumin adsorbierten Geigyblaus im bereits entwickelten Schock war auch bei unseren Versuchen an den Retinakapillaren nicht zu beobachten. Indessen ist das im Schock auch gar nicht zu erwarten, selbst dann nicht, wenn die Permeabilität der Kapillaren stark zugenommen hat. Die Durchströmung des Blutplasmas durch die Kapillarwand hat nämlich auch bei gesteigerter Permeabilität einen ausreichenden Filtrationsdruck, d. h. einen über einen gewissen Minimalwert hinausgehenden Kapillardruck zur unbedingten Voraussetzung. In dem mit Oligämie einhergehenden traumatischen Schock bewirkt jedoch die Veränderung der hämodynamischen

Verhältnisse die Senkung nicht nur des arteriellen, sondern auch des venösen und daher natürlich auch des Kapillardrucks unter den zur Filtration erforderlichen Minimalwert. Bei unseren Versuchen trat die Kapillarpermeabilitätssteigerung bereits einige Minuten nach Anwendung des Traumas in Erscheinung, aber die Farbstoffausströmung fand nur solange statt, bis der arterielle Blutdruck unter 75 mm Hg abfiel. Bei tieferem arteriellem Blutdruck waren die peripheren Kreislaufverhältnisse des im Schockzustand befindlichen Tieres bereits derart schlecht, daß auch der Kapillardruck unter den zur Filtration benötigten Minimalwert gesunken war und daher die Farbstoffausströmung aufhörte. Aber daß die gesteigerte Kapillarpermeabilität auch noch zu diesem Zeitpunkt, am Höhepunkt des Schocks, besteht, wurde durch unsere Versuche ebenfalls bestätigt: durch vorübergehende Normalisierung der peripheren Kreislaufinsuffizienz wurde die latente Permeabilitätssteigerung wieder manifest gemacht, und es kam erneut zur Farbstoffausströmung durch die Kapillarwand.

Unserer Ansicht nach haben FINE und SELIGMAN ihre Versuchsergebnisse deshalb unrichtig gedeutet, weil sie bei der Klarstellung der Permeabilitätsfrage den traumatischen Schock nicht dynamisch, in seiner Entwicklung untersuchten, sondern ihre Versuche nur in einem willkürlich gewählten Zeitpunkt durchführten, als die Kapillarsteigerung infolge der verschlechterten Kreislaufverhältnisse wegen des sehr niedrigen Kapillardrucks lediglich in latenter Form vorhanden war.

Gegen die experimentelle Feststellung von CRUZ und Mitarbeitern [3] läßt sich der gleiche Einwand erheben: in der Herbeiführung der Oligämie, die die Grundlage der im traumatischen Schock zur Entwicklung kommenden peripheren Kreislaufinsuffizienz bildet, spielt die Sludge-Bildung eine wesentliche Rolle. Diese haben wir bei unseren Versuchen am Höhepunkt des Schocks ebenfalls beobachtet. Aber nach unseren Ergebnissen kann die Sludge-Bildung als Ursache der Oligämie nicht in Frage kommen. Die Sludge-Bildung tritt nicht vor der Beeinträchtigung des peripheren Kreislaufs, sondern erst bei seiner ausgesprochenen Verschlechterung auf. Unseres Erachtens ist die Sludge-Bildung nicht die Ursache, sondern eine Folge des insuffizienten peripheren Kreislaufs. Dementsprechend vermochten wir auch die Sludge-Bildung bei unseren Versuchen durch vorübergehende Verbesserung des Kreislaufs zu beheben, und sie trat erst wieder in Erscheinung, als der periphere Kreislauf erneut stark verlangsamt, d. h. insuffizient geworden war.

Bei unseren Versuchen haben wir nur das Kapillargebiet der Retina untersucht. Indessen glauben wir, aus den in dem vom Traumatisierungsort sehr weit entfernt gelegenen Kapillarbereich beobachteten pathologischen Veränderungen der Kapillarfunktion berechtigterweise auf ähnliche generalisierte Veränderungen im Gesamtorganismus schließen zu können. Wir untersuchten bei unseren Schockversuchen deshalb die Retinakapillaren, weil uns

eine ausgezeichnete Methode, das THURÁNSZKYsche Retinamikroskopverfahren, zur Verfügung stand, mit dessen Hilfe objektive und demonstrierbare Beobachtungen durchgeführt werden konnten.

Der gesteigerten Kapillarpermeabilität wird in der Hämodynamik des traumatischen Schocks seit 15 Jahren, den Untersuchungen von FINE und SELIGMAN entsprechend, keine Bedeutung beigemessen. Vielleicht wird es gelingen, diese allgemein anerkannte irrtümliche Auffassung durch unsere vorliegenden Versuche zu berichtigen. Praktische Bedeutung in der Schocktherapie wird diesen Versuchen der Erfolg von neuen, auf unseren experimentellen Ergebnissen beruhenden therapeutischen Verfahren verleihen.

Nach neueren Untersuchungen über die Pathophysiologie des traumatischen Schocks dürfen die den Schock begleitenden tiefwirkenden Stoffwechselveränderungen nicht vernachlässigt werden. Bei diesen handelt es sich jedoch um pathologische Veränderungen von sekundärer Bedeutung, welche die schockbedingte periphere Kreislaufinsuffizienz begleiten und deren Wichtigkeit wir eher darin erblicken, daß sie den Schockzustand irreversibel gestalten können.

#### ZUSAMMENFASSUNG

Die Untersuchungen ergaben, daß es im traumatischen Schock bereits einige Minuten nach der Traumatisierung in der vom Zertrümmerungsort entfernt gelegenen Retina zur ausgeprägten Kapillarpermeabilitätssteigerung kommt, woraus auf eine generalisierte Kapillarpermeabilitätssteigerung geschlossen werden kann. Sinkt aber der Blutdruck unter den Wert von etwa 75 mm Hg, also auch auf dem Höhepunkt des Schocks, wird die erhöhte Kapillarpermeabilität bereits latent. Sobald man jedoch den Blutdruck des Tieres artefiziell (Carotisreflex, intravenöse Tonogeninjektion) erhöht, tritt die erhöhte Permeabilität sofort wieder in manifesten Anzeichen in Erscheinung und kann nachgewiesen werden.

Nach den Ergebnissen kommt der Sludge-Bildung in der Herbeiführung der Oligämie keine pathogenetische Bedeutung zu. Die Sludge-Bildung findet nur sekundär, im bereits entwickelten Schockzustand als Folge des verlangsamten Kreislaufs statt.

#### LITERATUR

1. FINE, I., SELIGMAN, A. M.: *Ann. Surg.* **118**, 238 (1943); *J. Clin. Invest.* **23**, 721 (1944).
2. BLALOCK, A., CRESSMAN, R. D.: *Surg. Gynec. Obst.* **68**, 278 (1939).
3. CRUZ, W. O., MOUSSATCHÉ, M., OLIVEIRA, M. P.: *Proc. Soc. exp. Biol.* **79**, 456 (1952).
4. THURÁNSZKY, K., SZEGHY, GERGELY: *A Kísérleti Orvostudomány Vizsgáló Módszerei*, Akadémiai Kiadó, Budapest, 1954. Vol. I, S. 231.
5. THURÁNSZKY, K.: *Acta Physiol. Hung.* **7**, 127 (1955).

# UNTERSUCHUNG DER WIRKUNG INTRAVENÖS EINGEFÜHRTER MAKROMOLEKÜLE AN KANINCHEN

Von

P. KERTAI, I. FLEISCHMANN und J. KISBÁN

I. MEDIZINISCHE KLINIK, II. PATHOLOGISCH-ANATOMISCHES INSTITUT UND PATHOPHYSIOLOGISCHES INSTITUT DER MEDIZINISCHEN UNIVERSITÄT, BUDAPEST

(Eingegangen am 15. Juni 1958)

Aus zahlreichen Literaturangaben (ausführliches Referat s. 7) und eigenen Versuchen geht hervor, daß bei Kaninchen durch i. v. Einführung von Kolloidlösungen und Suspensionen erst eine kurze Zeit anhaltende Leukopenie, sodann eine länger währende Leukozytose ausgelöst wird. Die Veränderung der Leukozytenzahl bezieht sich vor allem auf die neutrophilen Segmente, die sog. Pseudoeosinophile. In früheren Versuchen hatten wir nachgewiesen, daß mit dem am Tiefpunkt der Leukopenie und am Höhepunkt der Leukozytose entnommenen Serum oder Plasma bei Kontrollkaninchen ebenfalls Leukopenie bzw. Leukozytose hervorgerufen werden kann. Bei der Durchführung der Versuche vermochten wir einige Gesetzmäßigkeiten des Effektes der i. v. verabreichten Kolloidlösungen zu beobachten, die sich auf die Zusammenhänge zwischen Größe und Quantität der angewandten Makromoleküle sowie dem Verhalten der stattfindenden Reaktion beziehen und bei den Erscheinungsformen der leukopenischen Reaktion besonders gut verfolgt werden können. In der vorliegenden Arbeit sollen diese Beobachtungen zusammengefaßt und gruppiert werden.

## Methode

Die Untersuchungen wurden an 65 Kaninchen beiderlei Geschlechts im Gewicht von 2—3 kg vorgenommen. Als Kolloidlösung benutzten wir Wasserblau, Stärke (Amylum solubile oder Amylodextrin), heterologes Serum, Milch, als Suspension Rattenleukozyten und Mäusekarzinom-Suspension, deren Zubereitung in der vorangegangenen Arbeit eingehend beschrieben worden war [7]. Die Substanzen wurden mit steriler Spritze und Nadel in eine V. auricularis marginalis gespritzt und Blut aus den V. marginalis-Zweigen des anderen Ohres entnommen. Die Blutentnahmen erfolgten unmittelbar vor der Einspritzung (0. Minute) sowie 5, 15, 30, 60 und 120 Minuten danach. Für die quantitative Bestimmung wurde das Blut wie üblich mit Melangeur-Pipetten mit Hayem- bzw. Türckscher Lösung verdünnt. Das qualitative Blutbild wurde nach PAPPENHEIM gefärbt. Die Resultate stellten wir an einem Koordinatensystem dar, an dessen Abszisse die Zeit in Minuten und an dessen Ordinate die Veränderungen der Leukozytenzahl in % angegeben sind.

## Ergebnisse

### I. Die Reaktion beeinflussende Faktoren

1. In der ersten Versuchsreihe beobachteten wir die Wirkung verschiedener Kolloidlösungen auf die leukopenische Reaktion. Auf Abb. 1 ist der Effekt von 400 mg/kg Wasserblau, 80 mg/kg Amylum solubile und 10 mg/kg Collargol angegeben. Es fällt auf, daß bei der angewandten Menge des am schwächsten reagierenden Wasserblaus die Reaktion am stärksten war. Die Reaktionsstärke äußert sich in zwei Erscheinungen: 1. die Anzahl der verschwundenen

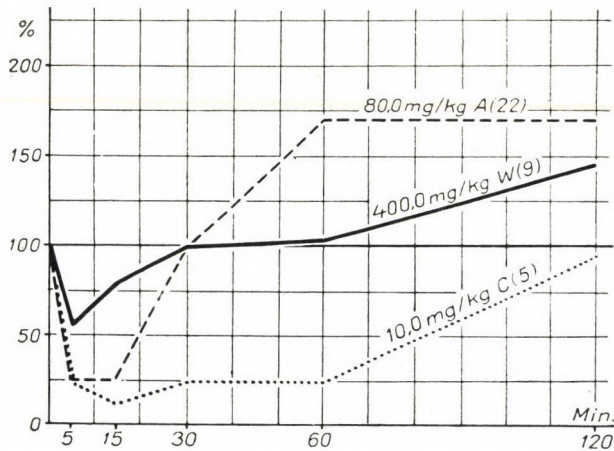


Abb. 1. Wirkung von 400 mg/kg Wasserblau, 80 mg/kg Amylum solubile und 10 mg/kg Collargol i. v. auf die Leukozytenzahl von Kaninchen. An der Abszisse die Zeit in Minuten, an der Ordinate die Veränderung der Leukozytenzahl in %. Durchschnittswerte von 9, 22 bzw. 5 Kaninchen

Leukozyten wird immer größer; 2. die Dauer der Leukopenie wird immer länger. Der leukopenische Effekt der Substanzen mit noch höherem Molekulargewicht enthaltenden Lösungen (heterologes Serum, Milch, Leukozytensuspension) zeigt auch nach 2 Stunden noch keine Regenerationsneigung.\*

2. In der folgenden Versuchsreihe injizierten wir i. v. verschiedene Mengen derselben Kolloidlösung. Auf Abb. 2 ist die Wirkung der i. v. Verabfolgung zunehmender Amylum solubile-Mengen dargestellt. Bei leichter Reaktion war Leukopenie nicht zu beobachten, sondern es trat sofort Leukozytose auf. Nach Dosiserhöhung verschwanden immer mehr weiße Blutzellen, und die Leukopeniedauer war verlängert. Dasselbe sahen wir nach i. v. Gabe verschiedener Collargol- und Wasserblaumengen.

\* Das Myzelkolloid Wasserblau hat ein Molekulargewicht von 850, das Molekülkolloid Amylodextrin von ungefähr 2000 (Tollens), das Schutzkolloid des dispersen Kolloids Collargol, der Leim, von etwa 70 000.

3. Im Laufe der Versuche stellten wir fest, daß Größe und Dauer der leukopenischen Reaktion auch von der Leukozyten-Ausgangszahl abhängt. Die Leukopenie trat um so ausgeprägter in Erscheinung, je höher die ursprüng-

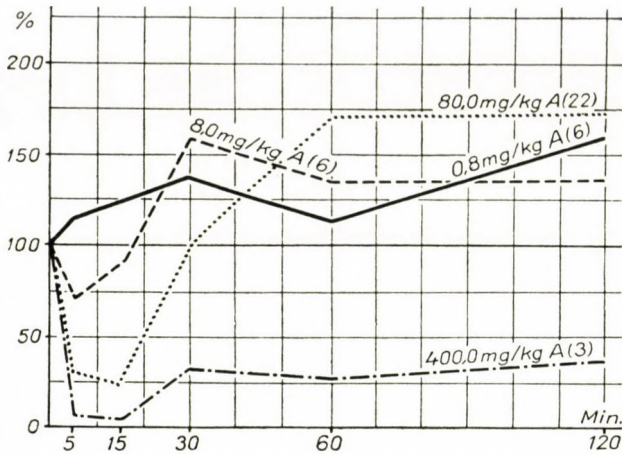


Abb. 2. Wirkung von 0,8, 8,0, 80,0 und 400 mg/kg Amylum solubile i. v. auf die Leukozytenzahl von Kaninchen. An der Abszisse die Zeit in Minuten, an der Ordinate die Veränderung der Leukozytenzahl in %. Durchschnittswerte von 6, 6, 22 und 3 Kaninchen

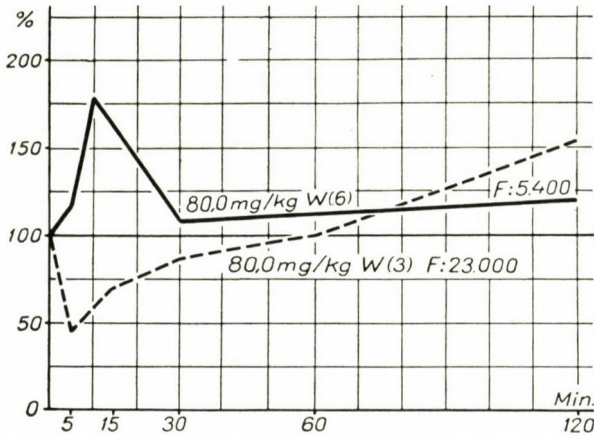


Abb. 3. Wirkung von 80 mg/kg Wasserblau i. v. auf Kaninchen mit verschiedener Leukozytenzahl. An der Abszisse die Zeit in Minuten, an der Ordinate die Veränderung der Leukozytenzahl in %. Durchschnittswerte von 6 bzw. 3 Kaninchen

liche Leukozytenzahl war. Bei Kolloiden, die eine starke Reaktion auslösen, ist diese Differenz nicht groß, sie wird aber deutlich, sobald wir das eine schwache Reaktion gebende Wasserblau anwenden. Aus Abb. 3 geht hervor, daß bei hohem Leukozyten-Ausgangswert auch die leukopenische Phase wahrnehmbar wird.

4. Bei den Versuchen vermochten wir festzustellen, daß der Reaktionsablauf in hohem Maße von der Art des Kaninchens abhängt. So verhielten sich bei unseren Versuchen graue belgische und Chinchilla-Kaninchen auffallend einheitlich, während sich die leukopenische Reaktion der russischen Kaninchen sehr schwach, die der Albinokaninchen hingegen als besonders schwer erwies.

5. Die zustande kommende Reaktion ist auch von der Art der Dosierung abhängig. Die i. v. Verabreichung von 2% Stärke löste bei sämtlichen (22) Kaninchen annähernd die gleiche Reaktion aus. Bei 6 Exemplaren derselben Kaninchenkultur ergab die i. m. Verabfolgung ein uneinheitliches und nicht bewertbares Resultat. Bei zwei Kaninchen war keine Veränderung, bei einem rasche Zunahme, bei einem anderen protrahierte Verminderung der Leukozytenzahl, bei zwei Kaninchen ausgeprägte Leukozytose zu beobachten. Es unterliegt keinem Zweifel, daß die verschiedenen Wirkungen von der unterschiedlichen Resorptionsgeschwindigkeit und dadurch bedingten verschiedenen Plasmakonzentration herbeigeführt werden. Aus den Versuchen kann daher die Schlußfolgerung gezogen werden, daß sich die quantitative Wirkung der Makromoleküle nur nach i. v. Dosierung an Kaninchen von gleicher Art und mit normaler Leukozytenzahl zufriedenstellend untersuchen läßt.

## II. Der Reaktionsverlauf

Nach Aufzählung der die Reaktion beeinflussenden Faktoren fassen wir kurz die verschiedenen Typen des Reaktionsverlaufs zusammen.

1. Es wurde schon erwähnt, daß bei schwacher Reaktion Leukozytose, dagegen bei stärkerer Reaktion eine ständig zunehmende und länger währende Leukopenie beobachtet werden kann.

2. Bei schwerer Reaktion gehen die Kaninchen binnen 8—48 Stunden nach scheinbarem Wohlbefinden zugrunde. Anlässlich der Sektion waren in der Lunge Stauung und Ödem anzutreffen. Histologisch wurden 9 Kaninchen und 2 Kontrolltiere aufgearbeitet. Behandlung und Schicksal der einzelnen Kaninchen war wie folgt :

Kaninchen Nr.	5	: 20 ml 5%iges Collargol ; nach 6 Stunden verendet.
„	203	: 20 ml 10%iges Wasserblau i. v. ; nach 10 Stunden verendet.
„	206	: nach Collargol-Vorbehandlung 20 ml 20%iges Wasserblau ; nach 6 Stunden verendet.
„	207	: nach Collargol-Vorbehandlung 20 ml 20%iges Wasserblau ; nach 24 Stunden verendet.
„	209	: 10 ml 5%iges Collargol ; nach 7 Stunden verendet.



- Kaninchen Nr. II : 20 ml 6%ige Stärke i. v. ; nach 10 Stunden verendet.
- „ „ III : 20 ml 5%iges Collargol i. v. ; nach 6 Stunden verendet.
- „ „ IV : 20 ml 5%iges Collargol + 10 ml Milch i. v. ; nach 3 Stunden verendet.
- „ „ V : 20 ml Milch i. v. ; nach 6 Stunden verendet.

In Übereinstimmung mit den noch während der Experimente gemachten Beobachtungen fanden wir in 6 Fällen Lungenödem (206, 207, II, III, IV, V). In den letzten vier Fällen wurde die Fixierung in heißem Formalin vorgenommen und das Lungenödem auf diese Weise nachgewiesen. Emphysem war in allen 10 Fällen und auch bei den 2 Kontrolltieren vorhanden. Auf Permeabilitätsstörungen konnte aus dem Umstand geschlossen werden, daß wir in 6 Fällen (203, 206, 207, 209, III, 5) innerhalb der Bowmanschen Kapsel Serum fanden und die gewundenen Harnkanälchen (203, 206, 207, III, 5) Zylinder enthielten. Bei 2 Kaninchen sahen wir zwischen den Leberbalken bräunlich-schwärzliche, berlinerblaugegative Klümpchen und zugleich kleintropfige Verfettung. Beim Kaninchen Nr. III enthielten die Kapillaren und Arteriolen der Lunge, Leber und Milz eine bräunlich-schwarze Substanz. Das ausgestrichene Collargol zeigte mit Hämatoxylin-Eosinfärbung eine ähnliche Farbreaktion.

Nach Verabreichung von Hundeserum, Rattenleukozyten und Mäusekarzinomsuspension war ebenfalls Lungenödem zu beobachten. Die aus der Lunge, dem Herzblut, der Leber und Milz hergestellten Abimpfungen erwiesen sich bakteriologisch als steril.\*

3. Nach weiterer Erhöhung der Kolloiddosis gingen die Kaninchen, ohne vorher eine präparierende Injektion erhalten zu haben, im anaphylaktischen Schock zugrunde. Bei der Sektion fanden wir stark aufgeblähte Lungen und vergrößerte rechte Herzhälften.

### *III. Wirkung von Collargol auf die leukopenische Reaktion*

Im Laufe der Versuche beobachteten wir, daß die leukopenische Reaktion bei einem vorher mit Collargol behandelten Kaninchen nicht ausgelöst werden konnte. Diese Wahrnehmung diente als Grundlage der folgenden Versuchsreihe.

17 Kaninchen, von denen 3 vorher splenektomiert wurden, gaben wir i. v. 30 Tage hindurch insgesamt 0,3 g/kg Collargol. Bei einem 2,5 kg schweren

\* Die bakteriologischen Untersuchungen wurden freundlicherweise von Dr. Z. Eöllös und Dr. J. Kiszely durchgeführt.

Kaninchen wurde die Dosierung beispielsweise in der Weise vorgenommen, daß wir zweitäglich 5 ml frisch zubereitete 1%ige Collargollösung injizierten. Am 30. Tage waren noch 7 der 17 Kaninchen am Leben, bei denen wir folgende Veränderungen beobachteten :

1. Während das Gewicht der 6 unbehandelten Kontrollkaninchen in 30 Tagen durchschnittlich von 2,3 kg auf 2,8 kg stieg, verminderte sich das Durchschnittsgewicht der behandelten Tiere von 2,9 kg auf 2,0 kg.

2. Während das Milzgewicht der 6 Kontrolltiere im Durchschnitt 0,9 g betrug (0,6, 0,8, 0,9, 0,9, 1,1 und 1,2 g), war das Milzdurchschnittsgewicht

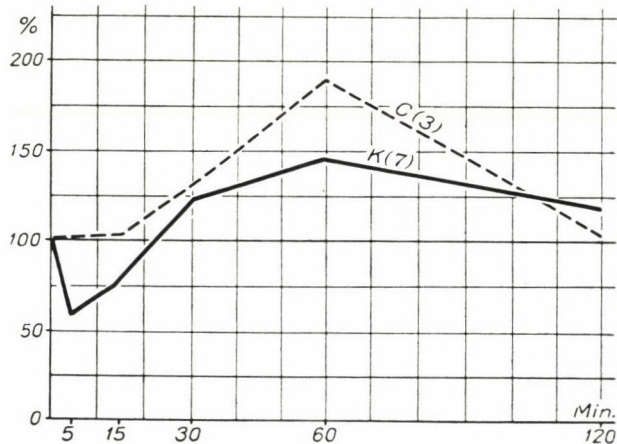


Abb. 4. Reaktion der Kontrolltiere und der mit Collargol vorbehandelten Kaninchen auf i. v. Injektion von 400,0 mg/kg Wasserblau. An der Abszisse die Zeit in Minuten, an der Ordinate die Veränderung der Leukozytenzahl in %. Durchschnittswerte von 3 bzw. 7 Kaninchen

der 5 collargolbehandelten Tiere auf 7,2 g gestiegen (6,1, 6,8, 7,2, 8,9, 9,4). Der Milzgewicht g/Körpergewicht kg-Index betrug bei den normalen Kaninchen durchschnittlich 0,3, bei den mit Collargol behandelten 3,6.

3. Die collargolbehandelten Tiere wiesen vor der Behandlung folgendes Blutbild auf: Leuko 11 800, Erythro 4,7 Millionen, F. I. 0,8. Nach der Behandlung: Leuko 14 000, Erythro 1,8 Millionen (!), F. I. 1,1.

4. Die Abbildungen 4, 5 und 6 zeigen die leukopenische Reaktion der 7 Kaninchen vor und nach der Behandlung. Während bei den behandelten Tieren von Wasserblau und Stärke Leukopenie nicht ausgelöst wurde, kam die Reaktion nach Collargol bereits zustande. Milch, heterologes Serum und Rattenleukozytensuspension verursachten bei den unbehandelten und behandelten Kaninchen eine gleich schwere Reaktion.

5. Abb. 7 gibt den Durchschnittswert von 5 Kaninchen wieder. Diese Tiere hatten vorher i. v. das Serum von collargolbehandelten Tieren erhalten,

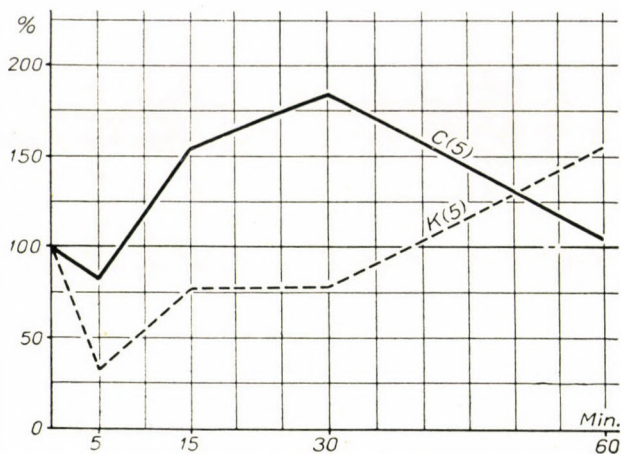


Abb. 5. Reaktion der Kontrolltiere und der mit Collargol vorbehandelten Kaninchen auf i. v. Verabreichung von 200 mg/kg Amylum. An der Abszisse die Zeit in Minuten, an der Ordinate die Veränderung der Leukozytenzahl in %. Durchschnittswerte von je 5 Kaninchen

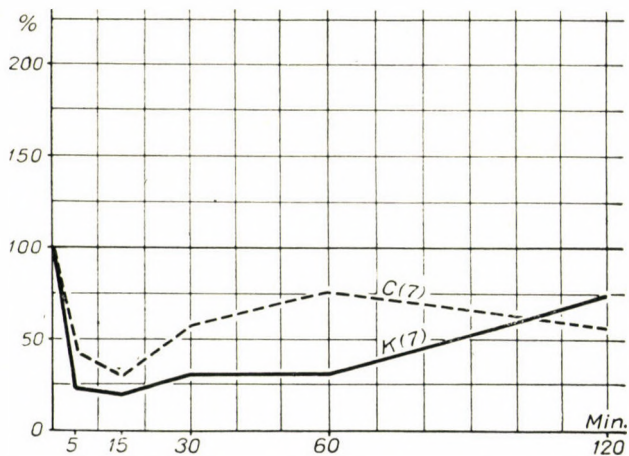


Abb. 6. Reaktion der Kontrolltiere und der mit Collargol vorbehandelten Kaninchen auf i. v. Injektion von 15,0 mg/kg Collargol. An der Abszisse die Zeit in Minuten, an der Ordinate die Veränderung der Leukozytenzahl in %. Durchschnittswerte von je 7 Kaninchen

von denen wir in der 3—15. Minute nach der Stärkeverabreichung Blut entnommen hatten. Danach injizierten wir das Serum unbehandelter Kontrolltiere, von denen ebenfalls in der 3—15. Minute nach der Stärkeverabfolgung (schwere Leukopenie) Blut entnommen worden war. Während das Kontrollserum eine schwere Reaktion auslöste, hat sich — wie ersichtlich — das Serum der collargolbehandelten Tiere unwirksam erwiesen.

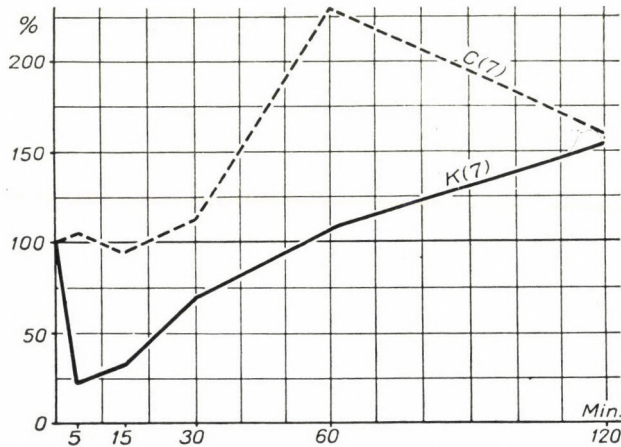


Abb. 7. Wirkung des Serums der Kontrolltiere und der mit Collargol behandelten Kaninchen auf die Leukozytenzahl normaler Kaninchen. Die Blutentnahme erfolgte in allen Fällen 3—10 Minuten nach der Stärkeeinführung. Ausführliche Beschreibung im Text. An der Abszisse die Zeit in Minuten, an der Ordinate die Veränderung der Leukozytenzahl in %. Durchschnittswerte von je 7 Kaninchen

### Besprechung

Aus unseren Versuchen lassen sich folgende Schlußfolgerungen ziehen :

Nach i. v. Einführung von Makromolekülen verändert sich die Leukozytenzahl der Kaninchen. Bei schwacher Reaktion ist Leukozytose, bei stärkerer Reaktion eine ständig zunehmende und längere Zeit dauernde Leukopenie zu beobachten. In schwereren Fällen gehen die Kaninchen während der auf die Leukopenie folgenden Leukozytose zugrunde, und ihre Lunge weist pathologische Veränderungen auf. Bei noch schwererer Reaktion verenden die Tiere unter Symptomen des anaphylaktischen Schocks. Die Größe der leukopenischen Reaktion hängt vom Molekulargewicht und der Menge des i. v. verabreichten Kolloids sowie vom Leukozytenausgangswert und der Art des Akzeptortieres ab.

Unsere Ergebnisse stehen mit zahlreichen Literaturangaben im Einklang. STAUB [13, 14] und BUCHER [2] hatten zuerst beschrieben, daß die

Leukopenie um so stärker auftrat, je mehr Glykogen sie Kaninchen verabreicht hatten und je größer das Molekulargewicht dieser Fraktion war. Dieselben Autoren hatten beobachtet, daß die nach i. v. Verabreichung von Stärke zustande gekommene Reaktion schwächer ausfiel als die von Glykogen ausgelöste Leukopenie. Auf Grund unserer Versuche läßt sich diese Erscheinung leicht damit erklären, daß das Molekulargewicht des Glykogens höher ist als das der Stärke. WESTPHAL [16] und LÜDERITZ riefen mit einer kleinen Lipopolysaccharidmenge Leukozytose, mit einer größeren Dosis Leukopenie hervor. Bei den Versuchen von BENKŐ u. Mitarb. [4] verendeten die Kaninchen nach Einführung unterschiedlicher Mengen der hochmolekulären Methylzellulose zu verschiedenen Zeitpunkten. PATEIN und ROBBIN [10], VOIGT [15] und SHOUSE und WHIPPLE [12] haben nach i. v. Collargolgabe letales Lungenödem bei Menschen und Kaninchen beschrieben. BENKŐ [1] beobachtete nach gleichzeitiger Verabfolgung von Antimyeloïdserum und Knochenmarksuspension Lungenödem bei Hunden. Nach JANCsó und JANCsó [6] verursachen Substanzen, die im Blut ausgefällt werden, schweren anaphylaktoiden Schock. MULLER [9] vermochte mit konzentrierter Gummischellacklösung anaphylaktischen Schock hervorzurufen. Die schockauslösende Wirkung von Pepton und Kolloidmetallen ist allgemein bekannt.

Gruppieren wir die einschlägigen Literaturangaben, so sehen wir, daß bei i. v. Einspritzung von Makromolekülen ein gut definierbares Syndrom zustande kommt. Dieser Symptomenkomplex besteht aus folgenden Faktoren: 1. Antikörperbildung (s. ausführlich [8]), 2. RES-Speicherungsfunktion [6], 3. Veränderung der Leukozyten- und Thrombozytenzahl (HUEPER: macromolecular hematic syndrome [7]), 4. Veränderung der Leukozytenphagozytose [3], 5. Veränderung der Blutviskosität [11], 6. Kreislaufstörungen, 7. Permeabilitätsstörungen.

Auf Grund unserer Ergebnisse nehmen wir an, daß es sich bei den Literaturangaben und den unsererseits beobachteten Erscheinungen in Wirklichkeit um verschiedene Abstufungen der anaphylaktoiden Reaktion des Kaninchens handelt. In den leichtesten Fällen verläuft die Reaktion ohne äußerliche Symptome, und nur die Veränderungen im Blutbild (Leukozytose bzw. Leukopenie-Leukozytose) zeigen, daß im Organismus gewisse Veränderungen vor sich gehen. Auf der folgenden Stufe rechnen wir mit anatomischen Spätveränderungen, die sich beim Kaninchen in einer letal ausgehenden Lungenoxe äußern. Schließlich tritt der schwerste akute, mit allgemeinem Krampf der glatten Muskulatur einhergehende und letal endende Schock auf.

Aus dem angeführten Symptomenkomplex interessiert uns in erster Linie der Reaktionsmechanismus der zustande kommenden Leukopenie und Leukozytose. In früheren Versuchen hatten wir nachgewiesen — und dabei mehrere einschlägige Literaturangaben angeführt —, daß während der makromolekulären Reaktion im Blut Substanzen erscheinen, die, wenn sie Kontroll-

kaninchen injiziert werden, bei diesen ebenfalls Leukopenie bzw. Leukozytose herbeiführen [7].

Die vorliegenden Untersuchungen ergaben, daß die leukopenische Reaktion bei den mit Collargol behandelten Tieren — zumindest bei Anwendung von Makromolekülen, die eine schwache Reaktion auslösen — ausbleibt. Im weiteren stellte es sich heraus, daß sich Leukopenie mit dem Plasma solcher Tiere nicht oder nur in sehr schwachem Ausmaß auslösen läßt. Von Collargol wird demnach die Freisetzung oder Aktivierung der leukopenischen Substanz

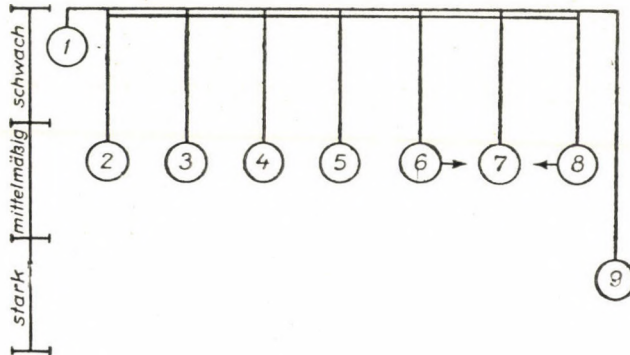


Abb. 8. Die verschieden starke Reaktion nach i. v. Einführung der Makromoleküle. Bedeutung der Zahlen: 1 = Leukozytose; 2 = Antikörperbildung; 3 = Leukopenie + Leukozytose; 4 = Phagozytose; 5 = RES-Speicherung; 6 = Viskositätsveränderung; 7 = Kreislaufstörung; 8 = Störung der Kapillarpermeabilität; 9 = akuter tödlicher Schock

gehemmt. Die Ursache dieser Hemmung kennen wir nicht. Da von Collargol — wenigstens zum Teil — das RES blockiert wird, ergibt sich die Möglichkeit, daß dem RES bei der Bildung oder Aktivierung der leukopenischen Substanz eine Rolle zufällt. Im Hinblick darauf, daß Collargol verschiedene toxische Nebenwirkungen ausübt (z. B. hochgradige Anämie), erscheint jedoch diese Deutung recht zweifelhaft. Eben wegen dieser Toxizität dürfte Collargol zur Untersuchung des Verhaltens der leukopenischen Reaktion künftig nur in beschränktem Maße anwendbar sein.

#### ZUSAMMENFASSUNG

1. Nach i. v. Einspritzung von Makromolekülen verändert sich die Anzahl der kreisenden Leukozyten.
2. Bei schwacher Reaktion tritt Leukozytose, bei stärkerer Reaktion eine ständig zunehmende Leukopenie auf, der Leukozytose nachfolgt. In besonders schweren Fällen ist die Veränderung der Leukozytenzahl von Lungenödem und anaphylaktoidem Schock begleitet.
3. Die Intensität der leukopenischen Reaktion hängt 1. von der Menge, 2. vom Molekulargewicht des angewandten Kolloids, 3. in geringerem Maße vom Ausgangswert der Leukozytenzahl und 4. von der Art der Kaninchen ab.

4. Durch vorangehende Behandlung mit Collargol wird die leukopenische Phase in einem Teil der Fälle abgewehrt.

5. Im Zusammenhang mit der Deutung der Erscheinungen wird auf den humoralen Mechanismus der leukopenischen Reaktion hingewiesen.

## LITERATUR

1. BENKŐ, S.: Magyar Belorv. Arch. **10**, 191 (1957).
2. BUCHER, K.: Arch. exp. Path. Ther. **191** (1939).
3. DÖKLEN, A., CSALAY, L., LI BOK NAM, VAJDA, GY., LUDÁNY, GY.: XII. Kongreß der Ungarischen Physiologischen Gesellschaft, Debrecen 1956.
4. FRÖHLICH, M., BALÁZS, V., RÁK, T., TISZAI, A., KOVÁCS, K., BENKŐ, S.: XIII. Kongreß der Ungarischen Physiologischen Gesellschaft, Pécs, 1957.
5. JANCsó, N., JANCsó JUN., N.: Orv. Hetil. **72**, 1123 (1928).
6. JANCsó, N.: Speicherung, Stoffanreicherung im Reticuloendothel und in der Niere. Verlag der Ungarischen Akademie der Wissenschaften, Budapest, 1955.
7. KERTAI, P.: Kísérl. Orvostud. **10**, 15 (1958).
8. LOISELEUR, J.: Premier Congrès International d'Allergie, 1952, S. 257—279.
9. MULLER, G. L.: J. Exp. Med. **45**, 399 (1927).
10. PATEIN, G., ROBBIN, L.: J. Pharm. Chim. **30**, 481 (1909).
11. SÁRY, GY., THURÁNSZKY, K.: XIII. Kongreß der Ungarischen Physiologischen Gesellschaft, Pécs, 1957.
12. SHOUSE, S. S., WHIPPLE, G. H.: J. Exp. Med. **53**, 413 (1931).
13. STAUB, H., MEZEY, K., GOLANDAS, G.: Klin. Wschr. **17**, 1501 (1938).
14. STAUB, H., BUCHER, K.: Schweiz. Med. Wschr. **24**, 904 (1943).
15. VOIGT, J.: Z. ges. exp. Med. **52**, 35 (1926).
16. WESTPHAL, O., LÜDERITZ, O., KICHENBERGER, B., KEIDERLING, W.: Rev. Canad. Biol. **12**, 289 (1953).





# EINIGE BEOBACHTUNGEN BEI ERHÖHTER AMINO-SÄURENAUSSCHIEDUNG (AMINOACIDURIE)

Von

S. KISFALUDY und P. BRAUN

I. MEDIZINISCHE UNIVERSITÄTSKLINIK, BUDAPEST

(Eingegangen am 15. Juni 1958)

Es ist seit langem bekannt, daß unter normalen Bedingungen nur etwa 1—2% der Gesamtstickstoffausscheidung auf freie Aminosäuren entfallen [1]. Unter Berücksichtigung des freien Aminosäuregehalts im Plasma bedeutet dies, daß ein großer Teil der in den Glomeruli filtrierten Aminosäuren in den Tubuli resorbiert wird. Die Untersuchung der renalen Ausscheidung der einzelnen Aminosäuren ist erst im letzten Jahrzehnt durch Anwendung der neuen chromatographischen und mikrobiologischen Methoden möglich geworden. Streng physiologisch eingestellte Forscher waren bestrebt, das Ausmaß und den Mechanismus der tubulären Reabsorption der einzelnen Aminosäuren zu klären. Diese Untersuchungen wurden vor allem von PITTS u. Mitarb. [2], ferner von BEYER u. Mitarb. [3] sowie neuestens von DOOLAN u. Mitarb. [4a, 4b] durchgeführt und haben unsere Kenntnisse über die renale Ausscheidung der Aminosäuren durch zahlreiche grundlegende Ergebnisse bereichert, so z. B. mit der innerhalb gewisser Aminosäuregruppen wahrnehmbaren kompetitiven Hemmung und der Erscheinung des aktiven tubulären Transportes. Dennoch ist über den Mechanismus vor allem des tubulären Transports noch kaum etwas bekannt. Gleichzeitig hat die klinische Forschung insbesondere mit Hilfe einfacher papierchromatographischer Untersuchungen die Zunahme der Aminosäurenausscheidung unter pathologischen Bedingungen in zahlreichen Fällen festgestellt, ein Zustand, der unabhängig von der Ätiologie mit dem Namen Aminoacidurie bezeichnet wird.

Ogleich Aminoacidurien vor allem bei einzelnen kongenitalen Defekten, wie Cystinurie [5c], De-Toni—Fanconi—Debré-Syndrom [19] und Lebererkrankungen [9, 22] seit längerer Zeit beobachtet worden waren, hat man doch vor allem seit den grundlegenden chromatographischen Untersuchungen DENTS [5a, 5b, 5c] über die unter den verschiedensten pathologischen Verhältnissen auftretenden Aminocidurien neueren Typs berichtet. Seither erfahren wir von erhöhter Aminosäurenausscheidung bei Wilsonscher Krankheit [10, 21], Rachitis, Galaktosämie [23], Lowe-Syndrom [20], schweren Metallsalz- [24] und Lysolvergiftungen, Verbrennungen, nach schweren Operationen, bei der sog. Hartnup-Krankheit [25, 26] und bei progressiver Muskeldystro-

phie. In Tierversuchen vermochte man vermehrte Aminosäurenausscheidung durch Uranvergiftung, Schwermetallsalzvergiftung, Vitamin E-Mangel, Hypoxie und Stoffwechselgifte hervorzurufen [6].

Nach den bisherigen Beobachtungen vermag man die erhöhten Aminosäurenausscheidungen in zwei grundlegend verschiedene Gruppen zu trennen. Bei der einen folgt auf die Erhöhung des Blutaminosäurenspiegels sekundär die vermehrte Ausscheidung. Diesen Typus beobachten wir vor allem bei schwerer Leberinsuffizienz, während in der Mehrzahl der Aminoacidurien eine tubuläre Funktionsstörung, d. h. eine Nierenveränderung vorhanden ist. STAWE [6] nennt erstere prärenale, letztere renale Aminoacidurien. Derselbe Autor unterscheidet die Aminoacidurien auch in der Hinsicht, ob es sich um die gesteigerte Ausscheidung sämtlicher natürlichen oder nur einzelner Aminosäuren handelt. Die ersteren bezeichnet er als generalisierte, die letzteren als spezifische Aminoacidurien. Ein Beispiel der ersteren bildet die Wilsonsche Krankheit, der letzteren die Cystinurie. Bei Glycinurie wird nur eine einzige Aminosäure in größerer Menge ausgeschieden [14].

Die Untersuchung des genaueren Mechanismus der Aminoacidurie wird dadurch erschwert, daß sie ziemlich selten vorkommt und die meisten Untersucher daher nur über wenige Fälle verfügen. Gegenwärtig befindet sich das Problem noch im Stadium der Datensammlung, so daß die Mitteilung interessanterer Fälle unbedingt angezeigt erscheint. Wir befassen uns seit Jahren mit der klinischen Untersuchung der Aminosäurenausscheidung [7, 8]; unsere früheren Untersuchungen betrafen die Aminosäurenausscheidung bei schweren Leberleiden [9], und zuletzt untersuchten wir die Aminoacidurie in 2 Fällen von Wilsonscher Krankheit [10]. Wir dehnten die Nachprüfungen aber auch auf verschiedene andere Erkrankungen aus, so auf Nierenkrankheiten, insbesondere in Fällen, in denen allgemeine tubuläre Funktionsstörungen anwesend sind, weiterhin auf Kranke mit Cushingschem Syndrom, auf Fälle von diabetischer Nephropathie, und schließlich hatten wir Gelegenheit, die Aminosäurenentleerung von 2 an Alkaptonurie leidenden Kranken zu untersuchen. In vorliegender Arbeit wollen wir uns mit der generalisierten Aminoacidurie bei einem Fall von Pyelonephritis und mit der isolierten Glycinurie bei einer an hypophysärem Infantilismus leidenden Kranken mit diabetischer Nephropathie beschäftigen. Mit Rücksicht auf die Seltenheit der Fälle teilen wir gleichzeitig auch die Untersuchungsergebnisse über die Aminosäurenausscheidung der beiden an Alkaptonurie leidenden Kranken mit.

Die Aminosäurenbestimmungen wurden nach dem unsererseits ausgearbeiteten quantitativen papierchromatographischen Verfahren [7, 8] vorgenommen. Die Methode erreicht zwar nicht die Genauigkeit des Säulenchromatographieverfahrens von MOORE und STEIN [11], ermöglicht aber wegen ihrer wesentlich einfacheren Durchführbarkeit die Anwendung im klinischen Laboratorium sowie den Nachweis der auffallenderen Abweichungen

im Aminosäuregehalt von Serum und Harn. Im Sinne unseres Verfahrens wurde die aliquote Menge des frischen 24stündigen Harns elektrisch von Salz befreit (nötigenfalls vorher auch enteiweißt) und im allgemeinen eine 0,05—0,2 ml Harn entsprechende Menge auf das Papier übertragen. Von sämtlichen Harnproben wurden mehrere Chromatogramme angefertigt, teils für Parallelbestimmungen, teils mit verschiedenen Harnmengen, damit die zu bestimmende Aminosäuremenge möglichst 10—30  $\mu\text{g}$  ausmache, was nach unseren früheren Erfahrungen als optimal betrachtet werden kann. Als Lösungsmittel wurden, wie früher, Phenol-Wasser und in der zweiten Dimension Propanol-Wasser bzw. Butanol-Essigsäure-Wasser verwendet. Die quantitativen Bestimmungen erfolgten auf dieselbe Weise wie bei den früheren Untersuchungen, ihre Resultate wurden in  $\text{mg}/24^{\text{h}}$  angegeben, was dem in der Literatur üblichen Verfahren entspricht, obwohl einige Autoren die Aminosäurenentleerung auf eine gegebene Stickstoffmenge bzw. Kreatininkonzentration beziehen.

Zur Zeit der Untersuchungen erhielten die Kranken keine besondere Diät, sondern entweder die klinische Standardkost oder die ihrer Grundkrankheit entsprechende Diät. Der an diabetischer Nephropathie leidenden Kranken wurde eine 200 g Kohlenhydrat und 50—60 g Eiweiß enthaltende Diät vorgeschrieben. Eine wesentliche Veränderung des Eiweißgehaltes der Nahrung als ein die Aminoacidurie beeinflussender Faktor lag also nicht vor.

Die Krankengeschichte der Patienten sei nachfolgend auszugsweise kurz angeführt.

1. K. I., 56j. Mann, der seit Oktober 1955 wiederholt unter klinischer Beobachtung stand. Beschwerden: starkes Durstgefühl, trinkt viel Wasser, Abmagerung, Müdigkeit, häufiger Brechreiz. Physikalisch: nach links etwas vergrößertes Herz, dumpfere Herztöne, Leber I quF. Temperatur norm. Befunde: WaR neg., BSG 4—8 mm/h., RR 125/80 mm Hg — 150/100 mm Hg. Harn: Alb. wiederholt neg., Eiter neg., Sediment norm. Spez. Gew. des Harns ständig um 1010, steigt weder bei der Konzentrationsprobe noch bei ADH-Anwendung über 1013. Kreatinin-Clearance (1955): 100 ml, (1958): 65—61 ml, zuletzt 26 ml. Reststickstoff stets norm. Serumelektrolyte normal. Nierenbiopsie: das histologische Bild entspricht chr. Pyelonephritis.

2. M. K., 19j. Mädchen. Beobachtung erfolgte im März 1958. Kranke war seit ihrem 5. Lebensjahr diabetisch, ihr Wachstum kam im 14. Jahr zum Stillstand, sie menstruiert nicht und hat keine Schambehaarung, ist ständig müde und sieht schlecht im Dunkeln. Physischer Status: 144 cm groß, 48 kg Gewicht, erscheint etwas fettleibig. Am Herzen systolisches Geräusch, Pulmonalis II akzentuiert, Leber 2 quF; Gesichtshaut etwas rot. Befunde: WaR neg., BSG: 17 mm/h, RR: 135/100 mm Hg. RBC: 4 Mill., Hgb 13,9 g%, WBC 16 000, Qualit. Blutbild: St 2, Sg 60, Eo 3, Ly 35%. Harn: spez. Gew. 1024, Alb. ++++, Esbach 2%, Donné neg., Sacch. pos., Ubg. norm., Aceton neg. Im Sediment verstreut 2—3 Leukozyten. Thorax-Rtg: reine Lungenfelder, Herz nach links etwas vergrößert, von infantilem Charakter. Ekg: Hauptachse deviiert nicht, T<sub>1</sub> niedrig, T<sub>2</sub> hoch, Repolarisation pathologisch. Blutzucker zwischen 240 und 422 mg%. Serumcholesterin 350 mg%. Goldsol neg. Serumgesamtweiß: 6,1 g%, Albumin 2,5 g%, Globulin 3,6 g%, A/G 0,70. Elektrophorese: Alb. 48%, alpha<sub>1</sub> 5,5%, alpha<sub>2</sub> 20%, beta 11,7%, gamma 14,8%. Kreatinin-Clearance 37 ml. Serum-Kreatinin 0,9 mg%, Serum-Kalzium 6,7 mg%, Serum-Phosphor 4,5 mg%. Auf der von den Knien gemachten Rtg.-Aufnahme sind die Epiphysenfugen wesentlich schmaler als üblicherweise, an der Tibia ist partielle Ossifikation zu sehen. Sella-Aufnahme: Sella kleiner als normal, die Proc. clinoides treffen brückenartig zusammen. Sulkowitch-Probe im Harn norm. 17-Ketosteroid im Harn 4,5 mg/24<sup>h</sup>. Prolan-Ausscheidung im Harn neg. Vaginale Zytologie: Östrogenwirkung nicht wahrnehmbar. Ophthalmologischer Befund:

wegen bilateraler Linsentrübung schwer zu untersuchen. Klinische Diagnose: hypophysärer Infantilismus, Diabetes mellitus, diabetische Nephropathie.

3. A. K., 59j. Mann. Beobachtung Juli—August 1957. Beschwerden: Erstickungsanfälle, Knöchelschwellung, Gelenk- und Rückenschmerzen. Physikalischer Status: deformierte Kniegelenke, Herz nach links etwas vergrößert, dumpfe Herztöne, an der Spitze syst. Geräusch, Druckempfindlichkeit unter dem r. Rippenbogen. Wichtigere Befunde: WaR neg., SG 7 mm/h, RR 130/70 mm Hg. Harn: spez. Gew. 1023, Donné + + +, Ubg + +. Thorax-Rtg.: substernale Struma, klare Lungenfelder, nach links 1 quF. vergrößertes Herz, Aortenschatten intensiver. Ekg: Low voltage, Repolarisationsstörung. Kolloid-Labilitätsprobe neg. Magen-Darm-Rtg. neg. Frakt. Probefrühstück normacid. Blutbild norm. Rtg.-Aufnahme der Wirbel und Knie: osteoarthritische Veränderungen. Der Harn wird beim Stehen dunkler, nach Zugabe von Lauge kommt schwarze Verfärbung zustande. Homogentisinsäure-Proben positiv. Im Harn wiederholt wenig Koproporphyrin nachweisbar. Klinische Diagnose: Alkaptonurie.

4. Im Harn des an der I. Kinderklinik, Budapest von Dr. SCHÖNGUT behandelten, an Alkaptonurie leidenden Säuglings F. M. nahmen wir die Bestimmung der freien Aminosäuren vor.

Die Ergebnisse der im Serum und Harn obiger Kranken durchgeführten Aminosäurebestimmungen sind in Tabelle I zusammengefaßt.

Tabelle I  
Aminosäuregehalt im Serum ( $\mu\text{g/ml}$ )

Aminosäuren	K. I. chr. Pylonephr.	M. K. hypophysärer Infantilismus, Diab. mell., diabetische Nephropathie	A. K. Alkaptonurie	Eigene Normalwerte
Alanin .....	28	29	26,6	25—34
Arginin + Ornithin .....	18	12	9,1	10—16
Cystin .....	17	—	31,7*	12—20
Glutamin .....	58	60	56	40—70
Glutaminsäure .....	10	—	10	3—15
Glycin .....	18	11	15,3	12—30
Histidin .....	10	13	5,6	10—25
Leucin + Isoleucin .....	41	23	14,5	16—34
Lysin .....	26	32	6,8	15—31
Phenylalanin .....	—	—	10,9	10—15
Prolin .....	24	26	31	12—32
Serin .....	15	15	25,2	6—16
Threonin .....	16	20	28,8	10—21
Tryptophan .....	—	—	5,0	8—15
Tyrosin .....	10	15	8,2	7—14
Valin .....	28	22	23,6	17—30

\*Etwas höher als normal.

Wie aus Tabelle I hervorgeht, liegen die Mengen der freien Aminosäuren in sämtlichen Fällen und in bezug auf jede bestimmte Aminosäure innerhalb normaler Grenzen. Auch im Tyrosingehalt des Serums der beiden an Alkaptonurie leidenden Kranken fanden wir keine erhebliche Vermehrung. Die Serumchromatogramme dieser beiden Kranken entsprechen auch nach den Literaturangaben niedriger Homogentisinsäure-Komplettierung; in den Chromatogrammen war Homogentisinsäure nicht nachzuweisen.

Die Ergebnisse der Aminosäurenausscheidung im Harn sind mit unseren Normalwerten in Tabelle II angeführt.

**Tabelle II**  
*Aminosäuregehalt im Harn (mg/24<sup>h</sup>)*

Aminosäuren	K. I. der Pyelonephr.	M. K. hypophysärer Infantilismus, Diab. mell., diabetische Nephropathie	A. K. Alkapton- urie	F. M. Alkapton- urie	Eigene Normalwerte
Alanin .....	275	35	16	16	13— 51
Arginin + Ornithin .....	50	—	—	—	0— 30
Cystin .....	35	—	—	16	0— 30
Glutamin .....	408	—	147	45	42—156
Glycin .....	510	380, 320, 350	91	55	40—187
Histidin .....	466	170	74	24	66—220
Leucin + Isoleucin .....	67	—	53	21	22— 55
Lysin .....	341	—	29	24	20— 72
Serin .....	—	—	—	—	20— 79
Taurin .....	+	+	—	—	*
Threonin .....	350	—	34	11	10— 68
Tyrosin .....	55	—	28	19	15— 40
Valin .....	—	—	—	18	0— 20

— = Aminosäurefleck erschien nicht bei der vorigen Entwicklung und war daher nicht bestimmbar.

+ = Aminosäurefleck ist erschienen, es erfolgte aber keine quantitative Bestimmung.

\* = Normalwerte nicht vorhanden.

Bei dem Patienten K. I., der nach der oben mitgeteilten Krankengeschichte an einer sehr symptomarmen, aber mit einer früh entwickelten tubulären Funktionsstörung einhergehenden chronischen Pyelonephritis litt, fanden wir bezüglich zahlreicher Aminosäuren sehr ausgeprägte Aminoacidurie. Alanin, Glutamin, Glycin, Histidin, Leucin, Threonin und Valin waren sehr beträchtlich vermehrt. Der Leucin-Wert lag an der oberen Grenze unserer

eigenen Normalwerte. Die Methionin-, Phenylalanin-, Prolin-, Tryptophan-Flecke waren an den Chromatogrammen (0,2 ml Harn) nicht erkennbar. Die Glutaminsäure- und Serin-Flecke waren neben dem großen Glycin-Fleck nicht mit Sicherheit differenzierbar, so daß im Glycinwert wahrscheinlich auch die letzteren Aminosäuren enthalten sind. Obwohl die Arginin-, Asparaginsäure-, Cystin- und Taurin-Flecke erkannt und differenziert werden konnten, haben wir sie quantitativ nicht bestimmt. Das wiederholte Chromatogramm ergab aus demselben Harn ein mit dem obigen völlig übereinstimmendes Resultat, so daß über das Bestehen der Aminoacidurie kein Zweifel bestehen kann. Der Kranke wird weiter beobachtet; über die temporären Veränderungen der Aminoacidurie und die weitere Entwicklung der Krankheit werden wir später berichten.

Bei dem 19j. Mädchen M. K. lag ein kompliziertes Syndrom von nicht ganz klarer Zusammensetzung vor: wahrscheinlich bestand hypophysärer Infantilismus und Diabetes, wozu sich diabetische Nephropathie gesellt hatte. Im Aminosäurenstoffwechsel fällt die isolierte Glycinurie auf. Bisher hatten wir bei normalen Individuen eine tägliche Höchstausscheidung von 180 mg Glycin beobachtet, so daß der bei der Kranken festgestellte Wert von 380 mg wahrscheinlich als pathologisch betrachtet werden muß. Wie die Tabellen zeigen, waren die anderen Aminosäuremengen normal. Die Bestimmungen waren aus 0,1 ml Harn erfolgt und daher neben dem mächtigen Glycin-Fleck sowie den Alanin-, Histidin- und Taurin-Flecken andere Aminosäuren nicht zu erkennen. Im Serum der Kranken war der Glycin-Wert praktisch normal.

Die Aminosäureausscheidung in den beiden Alkaptonuriefällen weicht, wie Tabelle II entnommen werden kann, vom Normalen nicht ab. Auf den Chromatogrammen der beiden Kranken ist die Homogentisinsäure erschienen, und zwar in Richtung der Phenol-Dimension bei dem Wert von etwa Rf. 0,6, in Richtung der II. Dimension an einer dem Wert von ungefähr Rf. 0,8 entsprechenden Stelle.

### Besprechung

Es wurden vorstehend zwei bemerkenswerte Fälle von Aminoacidurie mitgeteilt. Wie einleitend erwähnt, kann dieser Zustand auf sehr verschiedenen pathologischen Ursachen beruhen. Genetische Defekte, Intoxikationen, Mangelkrankheiten können ebenso wie Nierenveränderungen erhöhte Aminosäureausscheidung verursachen. Gleichzeitig müssen aber die erwähnten Prozesse nicht unbedingt bzw. in allen Fällen zu Aminoacidurie führen. Besonders gilt dies für Nierenerkrankungen; das Vorhandensein der Aminoacidurie in diesen Fällen wird von einzelnen Autoren anerkannt, von anderen geleugnet. Nach den bisherigen Erfahrungen scheint bei akuter Nephritis tatsächlich keine erhöhte Ausscheidung vorzuliegen; auch bei Nephrose und

Pyelonephritis kommt Aminoacidurie nur ausnahmsweise vor. Unsere eigenen Erfahrungen stützen diese Auffassung, da wir die erwähnten Erscheinungen bei mehreren nephrotischen und pyelonephritischen Kranken nicht vorgefunden haben. Wahrscheinlich dürfte aber STAWE recht haben, wenn er erklärt, daß die Aminoacidurie bei diesen Zuständen in hohem Maße vom Krankheitsstadium abhängig sei. Außerdem wird es vermutlich noch von anderen unbekanntem Faktoren abhängen, ob die Aminoacidurie bei einer mit so groben pathologischen Veränderungen und oft mit früher tubulärer Funktionsstörung einhergehenden Krankheit wie der chronische Pyelonephritis zustande kommt oder nicht. Der beschriebene Fall trägt nicht zur Klarstellung der Frage bei und wird lediglich als interessanter Befund angeführt. Wir hoffen indessen, daß die weitere Beobachtung des Falles, der Vergleich der Aminosäureausscheidung mit den anderen Erscheinungsformen der Krankheit, zur Klärung der pyelonephritisbedingten Aminoacidurie weitere Anhaltspunkte bieten wird.

Die bei der Kranken M. K. beobachtete isolierte Glycinurie ist ebenfalls eine interessante Erscheinung, über deren Entstehung sich aber noch weniger sagen läßt. Im Hinblick auf das komplizierte Nebeneinander der endokrinen Veränderungen bzw. das gleichzeitige Vorhandensein der unzweifelhaft diabetischen Nephropathie läßt es sich sehr schwer entscheiden, welcher Prozeß als primär zu betrachten ist. Hochgradige Glycinurie bei idiopathischer Osteomalazie wurde zuerst von AYER u. Mitarb. [12] beobachtet. Sie kann mit einer Phosphatstoffwechselstörung oder, wie BLOCK und BOLLING [13] annehmen, mit dem hohen Glycin- und Prolingehalt des Kollagens zusammenhängen. Im angeführten Fall waren auf den Knochenaufnahmen keine auf Osteomalazie deutende Veränderungen zu sehen und auch im Harn erhöhte Prolinausscheidung nicht nachweisbar. Der Nachweis der Glycinurie geschah leider erst nach Entlassung des Kranken, so daß Phosphor- und Kalziumstoffwechsel nicht eingehender untersucht wurden. Sicherlich bestanden aber Abweichungen in dieser Beziehung, was auch durch den niedrigen Kalziumspiegel des Serums bewiesen wird. DE VRIES u. Mitarb. [14] teilten neuestens eine familiär auch vorkommende, mit Nephrolithiasis verbundene Glycinurie mit. Sie halten diese Veränderung für die Folge der renalen Reabsorptionsstörung, fanden aber weder in der Phosphat- noch Glukoseresorption wesentliche Veränderungen. Bei dem in Frage stehenden Kranken war weder anamnestisch noch auf Grund der durchgeführten Untersuchungen ein Anhaltspunkt für Nephrolithiasis festzustellen.

Wir nehmen an, daß die erhöhte Aminosäureausscheidung in diesen beiden Aminoaciduriefällen auf tubulärer Resorptionsstörung beruhte.

Unsere Ergebnisse in den Fällen von Alkaptonurie bestätigen die wenigen einschlägigen Literaturangaben [15] und lassen im Gegensatz zur Beobachtung von BICKEL [16] die Schlußfolgerung zu, daß im Blut und Harn dieser Kranken

in bezug auf die Aminosäurenkonzentration wesentliche Abweichungen nicht bestehen.

Nach den eingangs erwähnten Untersuchungen von PITTS, BEYER, DOOLAN und ihren Mitarbeitern sowie nach STAWE hat es den Anschein, daß dem aktiven Transport, einem energiebeanspruchenden Prozeß, ferner der vorausgesetzten kompetitiven Hemmung zwischen den einzelnen Aminosäuren in der tubulären Reabsorption der Aminosäuren eine Rolle zukommt. Unter den Theorien über den aktiven Transport ist weder die Aminosäure-Phosphatesterbildung noch die von TAGGART [17] vertretene Auffassung über die Komplexbildung mit Coenzym A, noch die von KRETSCHMER und CHEROT [18] angenommene Rolle der Aminosäuren-Mitochondrienkomplexe als erwiesen zu betrachten. Aus den tierexperimentellen Ergebnissen STAWES kann jedenfalls auch geschlossen werden, daß die Hemmung der energieliefernden Prozesse, sei es durch Hypoxie oder Zellstoffwechselgifte, infolge Lähmung des aktiven Transports möglicherweise zu Aminoacidurie führt.

Als nicht ganz geklärt ist auch die Frage der von PITTS und BEYER und ihren Mitarbeitern nachgewiesenen Kompetition anzusehen. Hier sei nur darauf hingewiesen, daß man bei den Glycinurien weniger an die kompetitive Hemmung durch andere Aminosäuren, als eher durch Phosphate bzw. Kreatin denken muß. Bei der Glycin-Kompetition durch diese Substanzen handelt es sich um eine bereits experimentell bewiesene Tatsache.

#### ZUSAMMENFASSUNG

Die Untersuchungsergebnisse der Aminosäureausscheidung bei einer mit Aminoacidurie einhergehenden chronischen Pyelonephritis, einer mit Glycinurie auftretenden und mit hypophysärem Infantilismus verbundenen diabetischen Nephropathie sowie in zwei Fällen von Alkaptonurie werden eingehend erörtert.

#### LITERATUR

1. JONXIS, J. H. P.: *Ergebn. inn. Med. Kinderh.* **8**, 169 (1957).
2. PITTS, R. F.: *Amer. J. Physiol.* **140**, 535 (1943).
3. BEYER, K. J. u. Mitarb.: *Amer. J. Physiol.* **146**, 330 (1946).
- 4a. DOOLAN, P. S., HARPER, H. A., HUTCHIN, M. E., SHREEVE, W. W.: *J. Clin. Invest.* **34**, 1247 (1955).
- 4b. DOOLAN, P. D., HARPER, H. A., HUTCHIN, M. E., ALPEN, E. L.: *J. Clin. Invest.* **35**, 888 (1956).
- 5a. DENT, C. E.: *Lancet* **2**, 637 (1946).
- 5b. DENT, C. E.: *Biochem. J.* **41**, 240 (1947).
- 5c. DENT, C. E.: *J. Clin. Invest.* **33**, 1210 (1954).
6. STAWE, U.: *Klin. Wschr.* **35**, 860 (1957).
7. KISFALUDY, S., BRAUN, P.: *Z. ges. inn. Med.* **9**, 699 (1954).
8. KISFALUDY, S.: *Kísérl. Orvostud.* **10**, 295 (1958).
9. BRAUN, P., KISFALUDY, S., DUBSZKY, M.: *Acta Med. Hung.* **7**, 147 (1955).
10. KISFALUDY, S., BRAUN, P.: *Magy. Belorv. Arch.* **10**, 144 (1957).
11. STEIN, W. H., MOORE, ST.: *J. Biol. Chem.* **211**, 915 (1954).
12. AYER, J. L., SCHIESS, W. A., PITTS, R. F.: *Amer. J. Physiol.* **151**, 168 (1947).
13. BLOCK, R. J., BOLLING, D.: *zit. EVERED* (s. 25).



14. DE VRIES, A., KOCHVA, S., LAZEBNIK, J., FRANK, M., DJALDETTI, M.: Amer. J. Med. **23**, 408 (1957).
15. BERGER, H., SOUCHON, F.: Schweiz. Med. Wschr. **86**, 711 (1956).
16. BICKEL, H., SOUCHON, F.: Arch. Kinderh. 31. Beiheft, 1955.
17. TAGGART, J. W., FORSTER, R. P.: Amer. J. Physiol. **161**, 167 (1950).
18. KRETSCHMER, N., CHEROT, F.: J. exp. Med. **99**, 637 (1954).
19. STOWERS, J. M., DENT, C. E.: Quart. J. Med. **16**, 275 (1947).
20. LOWE, C. V., TERREY, M., MACLACHLAN, E. A.: Amer. J. Dis. Child. **83**, 164 (1952).
21. STEIN, W. H., BEARN, A. G., MOORE, S.: J. Clin. Invest. **33**, 410 (1954).
22. YI-YUNG, HSIA, D., GELLIS, S. S.: J. Clin. Invest. **33**, 1603 (1954).
23. HOLZEL, A., KOMROWER, G. M., WILSON, V. K.: Brit. Med. J. **1**, 194 (1952).
24. WILSON, V. K., THOMSON, M. L., DENT, C. E.: Lancet, **1**, 66 (1953).
25. EVERED, D. F.: Biochem. J. **62**, 416 (1956).
26. BARON, D. N., DENT, C. E., HARRIS, H., HART, E. W., JEPSON, J. B.: Lancet **2**, 421 (1956).



# CHOLANGIOHEPATITIS

Von

I. MAGYAR

I. MEDIZINISCHE KLINIK DER MEDIZINISCHEN UNIVERSITÄT, BUDAPEST

(Eingegangen am 15. Juni 1958)

Während in der Nierenpathologie das Bild der chronischen Pyelonephritis dauernd an Bedeutung gewinnt und neue Erkenntnisse über das Wesen der Pyelonephritis unser Wissen auf dem Gebiet der Nierenerkrankungen ständig bereichern, war in der Leberpathologie der Zusammenhang zwischen Cholangitis und Hepatitis lediglich in gewissen Entwicklungsperioden in den Vordergrund gerückt und rasch wieder in Vergessenheit geraten. In seinem Referat auf dem Internistenkongreß 1932 hatte UMBER betont, daß die Entzündung der Gallenwege, die hämatogene oder enterogene Cholangitis, kein seltenes Krankheitsbild sei und ihm auch in der Entstehung gewisser Zirrhosen eine ernsthafte Rolle zukomme. UMBERS Auffassung über die »Cholangie« darf vielleicht als veraltet angesehen werden, aber seine Meinung, Cholangitis bedeute nicht nur die Entzündung der extrahepatischen Gallenwege, sondern beziehe sich auch auf die kleinsten intrahepatischen Gallenkapillaren, erscheint uns von dem Gesichtspunkt aus wichtig, daß man unter Cholangitis auch die in der Leber stattfindende Gallenwegserkrankung verstehe. Die kleinsten Gallenwege sind epithelfreie Kanäle, deren Wand die Leberzellen bilden. Diese Tatsache bedeutet, daß man sich eine auf diese kleinen Gallenwege — »Präkapillaren« — übergreifende Cholangitis ohne Schädigung der Leberzellen, d. h. Hepatitis, nicht vorstellen kann. Dies kommt auch klinisch darin zum Ausdruck, daß die klinischen Symptome der Cholangitis und Hepatitis kombiniert auftreten. Die Erkrankung der intrahepatischen Gallenwege wird dennoch in den Handbüchern und Monographien nicht als Leberkrankheit erwähnt. Daß sich heute die Cholangiohepatitis (intrahepatische Cholangitis, in der französischen Literatur »angiocholite«) immer mehr zu einem unrisenen Krankheitsbild und zu einer besonderen Form der Leberkrankheiten — und nicht der Gallenwegserkrankheiten — entwickelt, ist vor allem den modernen Untersuchungsverfahren zu verdanken.

Wir haben aus dem Krankenmaterial der I. Medizinischen Klinik in Budapest 60 Fälle von Cholangiohepatitis zusammengestellt und wollen versuchen, die klinischen Erscheinungsformen der Krankheit auf Grund dieser Fälle zu charakterisieren. Wir stützen uns dabei auf die Mitteilungen bzw. Monographien von BECKMANN [2, 3], FRANKE [6, 7] und MARKOFF [14].

Bevor wir jedoch auf unsere Fälle näher eingehen, wollen wir einen kurzen Überblick der diagnostischen Hilfsmittel geben, die sich bei der Diagnosestellung der Cholangiohepatitis verwenden lassen.

1. In der Bewertung der Duodenalflüssigkeit kommt neben den üblichen chemisch-mikroskopischen und bakteriologischen Untersuchungen insbesondere seit den Versuchen von HENNING [8] und WITTE [18] dem zytologischen Befund große Bedeutung zu. Nach spezieller Färbung (Alkohol-, Ätherfixierung, Safranin-Färbung, alkoholische Differenzierung, Färbung nach MAY—GRÜNWARD—GIEMSA) lassen sich nicht nur die Leukozyten deutlich erkennen, sondern die aus den verschiedenen großen Gallenwegen stammenden Epithel-elemente, ja auch die Leberzellen feststellen und beurteilen.

2. Die Entleerung des intravenös eingespritzten Bromsulfaleins (BSP) untersuchen wir auf Grund der Erfahrungen von CAROLI und TANASOGLU [4], STÖSSEL [16], FAHRLÄNDER und SCHÄFFER [5] in der Duodenalflüssigkeit. Bei unseren gemeinsam mit M. ZONDA durchgeführten Versuchen fanden wir, daß das in einer Menge von 5 mg/kg Körpergewicht i. v. eingeführte BSP unter normalen Verhältnissen binnen 8—15 Minuten in der Duodenalflüssigkeit erscheint. Diese Zeitdauer hängt nicht von der Leberfunktion ab, weil die BSP-Menge, die zum Erscheinen der Violettfärbung in dem eine alkalische Lösung enthaltenden Auffanggefäß nötig ist, selbst dann — z. B. bei Hepatitis oder Zirrhose — ausgeschieden wird, wenn 25—50%ige BSP-Retention besteht. Liegt jedoch in den kleineren oder größeren Gallenwegen irgendein Hindernis vor — auch dann, wenn Gelbsucht nicht anwesend ist —, so verzögert sich die BSP-Ausscheidung. So beobachteten wir bei Cholangiohepatitis eine Ausscheidungsdauer von 25—30 Minuten, bei der mit Ikterus einhergehenden Cholangiohepatitis eine noch längere Ausscheidungszeit. Nach unseren Erfahrungen erscheint diese Untersuchung für die Diagnose der Cholangiohepatitiden am wertvollsten, weil die gleichzeitig bestimmte BSP-Retention auch über die Leberfunktion entsprechende Aufklärung gibt.

Der Alkaliphosphatasegehalt des Serums ist bei Cholangiohepatitis erhöht. Bei unseren Fällen fanden wir Werte zwischen 15—20 Bodansky-Einheiten, solche über 40 im allgemeinen dann, wenn am Kranken eine Choledochoduodenostomie oder Choledochojejunostomie vorgenommen worden war. Die Erhöhung der Phosphatasewerte kann auf der Obstruktion der kleinen Gallenwege beruhen, d. h. durch mechanische Retention bedingt sein, nach unseren Beobachtungen (MAGYAR und MÁTHÉ [12]) und Versuchen (MAGYAR, MÁTHÉ, PAPP [13]) muß jedoch in der Erhöhung der Phosphatasewerte noch mit einem anderen Mechanismus gerechnet werden. Naturgemäß muß man ferner berücksichtigen, daß die Ursache der Zunahme der alkalischen Phosphataseaktivität außer Knochenerkrankungen und Okklusionsikterus auch ein Lebertumor oder eine andere umschriebene Lebererkrankung sein kann.

4. Der Laparoskopie fällt in der Diagnose der Cholangiohepatitiden

keine entscheidende Bedeutung zu, weil die Leber gegebenenfalls völlig intakt erscheint. Bezeichnend für chronische Cholangiohepatitis sind verschiedene Verwachsungen, die ALBOT [1] unter dem Namen *Perivisceritis subhepatica* zusammengefaßt hat. Diese Verwachsungen kann man mit dem Laparoskop beobachten, und möglicherweise sind sie auch bereits auf den Röntgenaufnahmen zu sehen, die anlässlich des zur Vorbereitung der Laparoskopie durchgeführten Pneumoperitoneums hergestellt werden.

5. Die Cholangiographie hält MARKOFF [14] für eine wichtige Untersuchungsmethode. In unseren Fällen vermochten wir jedoch die Gallenwege mit Biligradin meistens nicht zu füllen, selbst dann nicht, wenn sich die Leberfunktion nicht als pathologisch erwies und die Gallenblase angefüllt war. Nach unseren Erfahrungen nehmen wir eher an, daß das Ausbleiben der cholangiographischen Füllung die Diagnose der Cholangiohepatitis bestärkt.

6. Die Leberbiopsie bildet das einzige sichere Hilfsmittel in der Diagnostik der Cholangiohepatitis. In unseren Fällen gelangte sie aber im allgemeinen deshalb nicht zur Anwendung, weil wir die Diagnose auch ohne Biopsie zu stellen vermochten. In seiner Monographie veröffentlicht MARKOFF [14] zahlreiche durch Leberbiopsie gewonnene und für Cholangiohepatitis charakteristische histologische Bilder. Seiner Meinung nach kommt der Leberbiopsie insbesondere in der Frühdiagnose Bedeutung zu. Unter seinen sämtlichen leberbiopsischen Untersuchungen trat die Cholangitis in 10% der Fälle zutage.

Mit Hilfe dieser diagnostischen Verfahren und anhand der klinischen Symptome vermochten wir in 9 unserer 60 Fälle akute Cholangiohepatitis festzustellen. In 11 Fällen handelte es sich um rezidivierende bzw. rekurrende akute, in 34 um chronische Erkrankungen und in 6 Fällen um latente Cholangiohepatitis. Bei 32 Kranken, d. h. in mehr als der Hälfte der Fälle, begleitete die Cholangiohepatitis den postcholezystektomischen Zustand, in 6 Fällen hatte sich die mehr oder minder schwere Cholangiohepatitis zu einfacher Hepatitis gesellt. 49 der 60 Fälle waren Frauen. Das Alter variierte zwischen 30 und 70, die meisten Kranken waren 40—50 Jahre alt. Die als biliäre Zirrhose zu betrachtenden Erkrankungen, die den Endzustand der Cholangiohepatitiden bilden, kamen unter unseren Fällen nicht vor.

Wie auch aus dieser Zusammenstellung hervorgeht, handelt es sich um ein buntes Krankheitsbild, dessen Skala sich von den latenten, symptomarmen, sich eventuell nur in schlechtem Allgemeinbefinden, Subfebrilität oder beschleunigter Senkungsgeschwindigkeit äußernden leichten Fällen bis zu der mit schwerer hepatozellulärer und hepatozirkulatorischer Dekompensation verbundenen biliären Zirrhose erstreckt.

Anhand einzelner Beispiele wollen wir nunmehr die verschiedenen Erscheinungsformen der Cholangiohepatitiden zu charakterisieren versuchen.

### Akute Cholangiohepatitis

K. G., 32j. Frau, hatte sich einige Tage nicht wohlgeföhlt und war appetitlos. Vor einer Woche war nach Schüttelfrost Fieber aufgetreten, das bis 38,8 anstieg. Am 2. Fiebertage empfand sie in der rechten oberen Bauchhälfte Druckgeföhhl, auch schien ihr Harn dunkler. Der behandelnde Arzt wies sie mit der Diagnose Hepatitis an unsere Klinik. Bei der Aufnahme betrug der Gallenfarbstoffgehalt im Serum 1,7% mg% dir. pos., die Temperatur 38,6. Die

Leber war tastbar, empfindlich. SG 82 mm/h. Leuko 4200. Ubg im Harn stark erhöht. Thymol-Turb. 4 E, Thymol-Flock. +, Goldsol +. Alkaliphosphatasegehalt des Serums 32 Bodansky-E. Die erhöhte SG, der anhaltende Fieberzustand und der erhöhte Alkaliphosphatasegehalt lassen die Diagnose akute Hepatitis zweifelhaft erscheinen. Die Duodenalflüssigkeit war trübe, enthielt Eiweiß, im Sediment fanden wir je Gesichtsfeld 15—20 Leukozyten. Aus der Galle wurden Colibazillen gezüchtet. Nach Streptomycinbehandlung wurde Pat. fieberfrei, der Ikterus verschwand.

Diese Form der Erkrankung gleicht also akuter Hepatitis und wird mit dieser oft verwechselt. Das Anfangsstadium tritt mitunter noch akuter auf und beginnt dann mit hohem Fieber und Schüttelfrost, dauert 1—2 Tage, bisweilen jedoch länger, wobei sich der Schüttelfrost wiederholt. Die Schmerzen in der Lebergegend können krampfartigen Charakter annehmen, doch sahen wir auch Fälle, in denen die Leber nicht empfindlich war. Wenn die Krankheit länger besteht, so vergrößert sich auch die Milz. Von Hepatitis läßt sich dieses Krankheitsbild durch das anhaltende hohe oder wiederkehrende Fieber, das Fehlen entschiedener Positivität der Leberfunktionsproben (die später positiv ausfallen), die immer stark erhöhte Senkungsgeschwindigkeit, die nach scheinbarer Heilung auch bei Fieberfreiheit noch lange, zuweilen monatelang bestehen bleibt, die erhöhte Alkaliphosphataseaktivität, hauptsächlich aber durch den Duodenalflüssigkeitsbefund differenzieren. Die Galle ist trübe, im allgemeinen dunkel; in ihrem Sediment sind reichlich Leukozyten zu sehen. Die BSP-Ausscheidung in der Duodenalflüssigkeit währt meistens wesentlich länger als 15 Minuten (bei akuter Hepatitis kommt die BSP-Ausscheidung eher innerhalb kürzerer Zeit als normalerweise zustande). In einigen Fällen sahen wir, daß der Serumeisengehalt — im Gegensatz zur Hepatitis — bei Cholangiohepatitis eher vermindert war. Leukozytose ist zumeist nicht anwesend, eher kommt Leukopenie vor. Wir glauben, daß es sich bei den Hepatitiden, die nach Literaturangaben mit Aureomycin oder einem anderen Antibiotikum zu beeinflussen waren, eher um Cholangiohepatitiden gehandelt hat.

Ein Teil der Fälle beruhigt sich und heilt auch ohne besondere Therapie, im größeren Teil der Fälle kommt es jedoch nur zu scheinbarer Heilung, und die Krankheit kehrt in attackartigen Fieberperioden zurück. Aus diesen Fällen oder aus den sogleich in chronischer Form auftretenden entwickelt sich entweder ein mit Lebervergrößerung, Milzhypertrophie einhergehender, nur sehr geringe Beschwerden verursachender, aber stationärer Zustand, den man *cholangiolitische Fibrose* nennen kann, oder eine progredierende und schließlich auch zur Dekompensation führende Lebererkrankung, die *cholangiolitische Zirrhose*, mit anderem Namen *cholostatische Zirrhose*, die man jedoch richtiger als *primäre* oder *sekundäre*, in diesen Fällen natürlicherweise eher als *sekundäre biliäre Zirrhose* bezeichnen sollte. Dieser Ausgang ist auffallend oft in jenen Cholangiohepatitidfällen zu beobachten, in denen die Bakterieninvasion nach Cholezystektomie oder nach darauffolgenden neueren Operationen zustande kommt.

Die akute Cholangiohepatitis kann theoretisch hämatogen, lymphogen und aszendierend entstehen. In der Mehrzahl unserer Fälle war die aszendierende Infektion am wahrscheinlichsten. Wie schon erwähnt, waren unter unseren Fällen sehr viele postcholezystektomische Syndrome, in denen die Dyskinese, die Oddi-Hypertrophie, die Entzündung oder Stenose des Cholechochus bzw. Steinrezidive die Grundlage der Stauung und Infektion gebildet hatten. Am wenigsten lassen sich jene eher chronischen oder rezidivierenden akuten Cholangiohepatitiden beeinflussen, die infolge künstlicher Anastomosen zwischen Gallenwegen und Darmtrakt entstehen.

### Rekurrierende Cholangiohepatitis

Sz. J., 45j. Frau, erlitt im Alter von 20 Jahren während der Gravidität den ersten Gallenanfall, der sich wiederholte, so daß im Alter von 26 Jahren die Chlozeystektomie vorgenommen wurde. Man entfernte viele kleine Steine. 8 Jahre war Pat. beschwerdefrei, dann traten wieder Krämpfe auf, die seit einem Jahr mit Fieber einhergehen. Im letzten Halbjahr begann das Fieber mit Schüttelfrost, hielt 1—2 Tage an, ohne daß inzwischen Schmerzen auftraten. Vor 3 Wochen beobachtete sie anlässlich eines derartigen Schüttelfrostanfalls vorübergehende Gelbsucht, vor 12 und 4 Tagen hatte sie jeweils 1 Tag lang mit Schüttelfrost verbundenes Fieber und Erbrechen. Im letzten Monat war sie auch zwischen den Fieberperioden subfebril und magerte ab. Bei der Aufnahme Serumbilirubingehalt 3,4 mg% dir. pos., Thymol-Turb. 5 E, Flocculation ++, Goldsol +. Alkaliphosphatasegehalt des Serums 29 Bodansky-E., Leuko 6200. Der Ikterus war nach 3 Tagen verschwunden, der Gallenfarbstoffgehalt im Serum blieb jedoch mindestens 1,2 mg%. SG 64 mm/h. Im Sediment der Duodenalflüssigkeit sind je Gesichtsfeld 15—20 Leukozyten anzutreffen. BSP-Retention 4%, Ausscheidungsdauer 27 Minuten. Cholangiographie: keine Füllung der Gallenwege. Wir gaben der Kranken Terramycin und Di-Adreson. Während des 3wöchigen Klinikaufenthalts keine Beschwerden. SG bei der Entlassung 12 mm/h. Sediment der Duodenalflüssigkeit negativ. Serumbilirubin 1,15 mg% dir. pos. Thymol-Turb. 2 E, Flocc., Goldsol neg. Choledocholithiasis läßt sich naturgemäß nicht ausschließen, die wiederholten febrilen, schmerzfreien Ikterusanfälle und die klinische Heilung sprechen aber gegen die Anwesenheit von Steinen.

Die Schüttelfrostanfälle wiederholen sich mitunter rasch hintereinander, sind nicht mit Gelbsucht und Schmerzen verbunden, und in ihrem Auftreten zeigt sich mehrfach eine zufällige Regelmäßigkeit, auf Grund welcher das Krankheitsbild — im Hinblick auf die tastbare Milz — den Verdacht auf Malaria erweckt. Die bei älteren Personen mit Schüttelfrost und Fieber, jedoch ohne andere Symptome auftretenden Attacken sind zumeist Folgen der Cholangiohepatitis. Für die Diagnose dieses mit rekurrerendem Fieber einhergehenden Zustandes ist die Untersuchung der BSP-Ausscheidung sehr nützlich, da sie nach unseren Erfahrungen auch in den beschwerdefreien Perioden zwischen den Fieberphasen protrahierte Werte ergibt. Das Erscheinen des Ikterus erleichtert unsere Aufgabe. Es besteht erhöhte Urobilinogenurie, was aber nicht viel zu bedeuten hat, weil das Ubg im Harn bei jedem Fieberzustand erhöht sein kann.

Der Entstehungsmechanismus des Ikterus ist noch ungeklärt. UMBER [17] bezeichnete die »cholangische Hepatose« als zweites Stadium der Cholangie und hielt die cholangiogene Gelbsucht immer für hepatozellulär bedingt. Der Leberbiopsie kann jedoch in Fällen von ausgesprochener Gelbsucht, intakte

Leberzellen ergeben. Möglicherweise gelangt der Gallenfarbstoff in diesen Fällen am Initialabschnitt der präkapillaren Gallenwege, an der »Achillesferse« der Leber, während ihrer Destruktion oder infolge ihrer gesteigerten Permeabilität aus den Gallenwegen ins Blut, doch besteht auch die Möglichkeit, daß der Ikterus rein mechanisch bedingt ist, auf Cholestase beruht.

### Chronische Cholangiohepatitis

G. Z., 48j. Frau, in deren Anamnese Staroperation, Appendixperforation, extrauterine Gravidität, Ovarialzystenoperation, 4 Ileus- und mehrere Bruchoperationen vorkommen. Seit etwa 6 Monaten verspürte sie ständig dumpfe Schmerzen unter dem rechten Rippenbogen. Seit ca. 4 Monaten bestand zunehmende Temperaturerhöhung bis 38°, Pat. war appetitlos, schwach, blaß, hatte abgenommen. Bei der Aufnahme Leber 2 quF., empfindlich, Milz 1 quF., hart. Während des Klinikaufenthalts Subfebrilität bis 37,6°. SG 52 mm/h. Erythro 3 400 000, Leuko 4200. Thymol-Turb. 9 E, Thymol-Flocc. + + +, Goldsol + +. BSP-Retention 4%, Erscheinungszeit in der Duodenalflüssigkeit 24 Minuten, in ihrem Sediment je Gesichtsfeld 10—15 Leukozyten, aus der Duodenalflüssigkeit wurden mehrmals *Coli*, einmal *Proteus* gezüchtet. Diagnose: Cholangiohepatitis chr.

Die chronische Cholangiohepatitis läßt sich ebenfalls nicht immer leicht erkennen. Bisweilen bestehen nur leichte, unbedeutende Beschwerden, die eher den Eindruck einer Neurose erwecken. Man beobachtet Fieber oder Temperaturerhöhung, Schwäche, Mattigkeit, Appetitlosigkeit, schlechtes Allgemeinbefinden, Gewichtsabnahme, und nichts deutet auf die Gallenwege hin. In diesen chronischen Fällen tritt — zumindest in den ersten Monaten — selten Gelbsucht auf. Später werden Leber und Milz allmählich größer. Diese Anzeichen und die Positivität der Leberproben erregen die Aufmerksamkeit, und zu diesem Zeitpunkt läßt sich die vermutete Diagnose mit Hilfe der einleitend angeführten diagnostischen Verfahren bereits leicht bestätigen. In anderen chronischen Fällen handelt es sich um einen permanenten, unregelmäßigen, gegebenenfalls durch Schüttelfrostanfälle komplizierten Fieberzustand.

Durch die mit der chronischen Cholangiohepatitis verbundene dauernde Temperaturerhöhung, noch mehr durch das permanente, unregelmäßige, nicht selten intermittierende, ja remittierende, eventuell rekurrende Fieber wird der Kranke stark erschöpft. Die Nahrungsaufnahme wird immer schlechter, der Kranke immer schwächer. Die Schmerzen werden stärker und krampfartig, die Leber vergrößert sich sehr stark, die Milz ist in schweren Fällen immer tastbar. In diesem Zustand läßt sich die Schädigung des Leberparenchyms bereits mit den meisten Funktionsproben nachweisen, die Eiweißproben fallen positiv aus, und der Harn enthält ständig Urobilinogen.

Zu den Beschwerden des Kranken gesellen sich verhältnismäßig häufig vasovegetative Störungen, nicht selten auch anginöse Herzbeschwerden.

Die chronische Cholangiohepatitis geht, wenn sie nicht rechtzeitig erkannt und ihre Progression durch entsprechende Therapie verhindert wird, in das klinische Bild der biliären Zirrhose über.



### Latente Cholangiohepatitis

G. A., 40j. Frau, deren Beschwerden 2 Jahre vor der Aufnahme begonnen hatten, als sie an einer für »Erkältung« gehaltenen mehrwöchigen Fiebererkrankung litt. Ungefähr seit dieser Krankheit verspürte sie zeitweise Schmerzen in der rechten oberen Bauchhälfte. Außerdem bestand lediglich Müdigkeit. Bei einer ambulanten Untersuchung war stark beschleunigte Senkungsgeschwindigkeit festgestellt, deren Ursache aber anlässlich der deswegen erfolgten Krankenhausuntersuchung nicht ermittelt worden ist. Beim ersten Klinikaufenthalt wechselte die SG der Kranken zwischen 110 und 45 mm/h. Die Untersuchung wurde mit negativem Resultat abgeschlossen. Da man Globulinvermehrung fand, wurde ein paraproteinämischer Zustand angenommen, die Möglichkeit der Waldenströmschen Makroglobulinämie und auf Grund eines Röntgenbefundes auch die einer Divertikulose bzw. Divertikulitis in Betracht gezogen. In der Duodenalflüssigkeit fand man Leukozyten. Diesem Befund wurde keine größere Bedeutung beigemessen, die Kranke erhielt Chloramphenicol, aber Senkungsgeschwindigkeit und Allgemeinzustand blieben unverändert.

Ein Jahr später Wiederaufnahme in die Klinik, Körpergewicht und Allgemeinzustand waren nicht verschlechtert, aber die Schwäche bestand unverändert, die Schmerzen unter dem rechten Rippenbogen hatten zugenommen, die Kranke war subfebril. SG variierte zwischen 42 und 65 mm/h. Die Untersuchungsbefunde, auf Grund welcher wir nunmehr, hauptsächlich infolge Erkennung des Krankheitsbildes, die Diagnose Cholangiohepatitis zu stellen vermochten, waren die folgenden: Schwach positive Leberfunktionsproben, Serumalkaliphosphatase 27 Bodansky-E., BSP-Ausscheidungszeit 23 Min. (Retention 2% : norm.). In der Duodenalflüssigkeit wurden nur vereinzelte Leukozyten angetroffen. Nach Terramycin- und Di-Adresonbehandlung war die Subfebrilität behoben, die SG auf 12 mm/h gesunken, und die Kranke konnte beschwerdefrei entlassen werden.

Die Symptome der latenten Cholangiohepatitis entsprechen den Erscheinungen einer leichten Allgemeininfektion, unter denen Bauchbeschwerden in einem beträchtlichen Teil der Fälle nicht vorkommen. Das Hauptsymptom bildet entweder die zufällig wahrgenommene erhöhte Blutsenkungsgeschwindigkeit oder die Subfebrilität. Der Zustand kann in so hohem Maße latent bleiben, daß der Kranke nach einer Temperaturerhöhung von einigen Wochen oder nur Tagen lange Zeit hindurch fieberfrei bleibt. Bei genauerer Befragung lassen sich eventuell dyspeptische Beschwerden ermitteln, die aber nicht schwerer in Erscheinung treten als bei jedem anderen subfebrilen Zustand. Die Vergrößerung von Leber und Milz ist nur nach längerem, gegebenenfalls mehrjährigem Bestehen dieser Beschwerden zu beobachten.

Es ergibt sich die Frage, welche Rolle die latenten Cholangiohepatitiden und die mit intrahepatischer Okklusion einhergehenden latenten Hepatitiden in der Entstehung der sog. primären biliären Zirrhosen spielen.

Natürlicherweise vermag man die Progression dieser latenten Zustände durch möglichst frühzeitige Erkennung und entsprechende Behandlung in der Mehrzahl der Fälle zu verhindern.

Nicht als Erkrankungen von besonderem Typus, sondern als Krankheitsbilder, die in der Praxis zu Irrtümern Anlaß geben können, sollen noch die folgenden erwähnt werden.

### Cholangiohepatitis im hohen Alter

Die verhältnismäßig symptomarme chronische oder latente Cholangiohepatitis bildet eine auffallend häufige Erkrankung des hohen Alters. MARKOFF hält die Cholangiohepatitis der 60—70jährigen für eine typische geriatrische

Erkrankung, die dadurch gekennzeichnet ist, daß sie im allgemeinen ohne Fieber oder lediglich mit Subfebrilität verläuft. Die Leber ist vergrößert, die Milz aber nicht tastbar, und Ikterus kommt gewöhnlich nicht vor. Das nahezu einzige auffallende Symptom bildet auch in diesen Fällen die stark erhöhte Blutsenkungsgeschwindigkeit. Da man die Allgemeinbeschwerden älterer Personen nicht auf Cholangiohepatitis zurückzuführen pflegt, schien es uns angezeigt, die Aufmerksamkeit auf diese Krankheitsform zu lenken. Auf Grund der erhöhten Alkaliphosphataseaktivität, der BSP-Ausscheidungszeit und des Duodenalflüssigkeitsbefundes vermögen wir die Diagnose auch in diesen Fällen zu stellen und die entsprechende Therapie zur Anwendung zu bringen.

### Posthepatitische Cholangitis

Im Verlauf der Hepatitis oder nach ihrem Abklingen tritt bekanntlich (MAGYAR [10, 11]) nicht selten Subfebrilität auf; der sich bereits auf dem Wege der Besserung befindliche Kranke fühlt sich schlechter, ja seine Leber schwillt unter akuten Symptomen an, und es tritt erneut Ikterus auf. In diesen Fällen denken wir gewöhnlich ohne weitere Untersuchung an ein Hepatitisrezidiv. Mittels Duodenalsondierung und mit Hilfe der erwähnten Untersuchungen vermögen wir in diesen Fällen die Cholangitis zu entdecken und diese durch entsprechende Behandlung zu beheben. Bereits KALK [9] hatte auf die Motilitätsstörungen hingewiesen, die bei Hepatitis mit dem Laparoskop beobachtet werden können. Die Gallenblase ist oft größer als normalerweise, gespannt und hyperämisch. Auch Anomalien der Gallenfarbe und Gallenzusammensetzung wurden wahrgenommen. Im Laufe dieser Motilitätsstörungen kann es zur bakteriellen Aszension und zur Infektion der Gallenwege kommen. Bei »Hepatitisrezidiv« lohnt es sich demnach, die Duodenalflüssigkeit und BSP-Ausscheidung zu untersuchen, ebenso empfiehlt es sich, bei der nach Hepatitis noch anwesenden Subfebrilität die Untersuchungen in Richtung der Cholangiohepatitis auszudehnen.

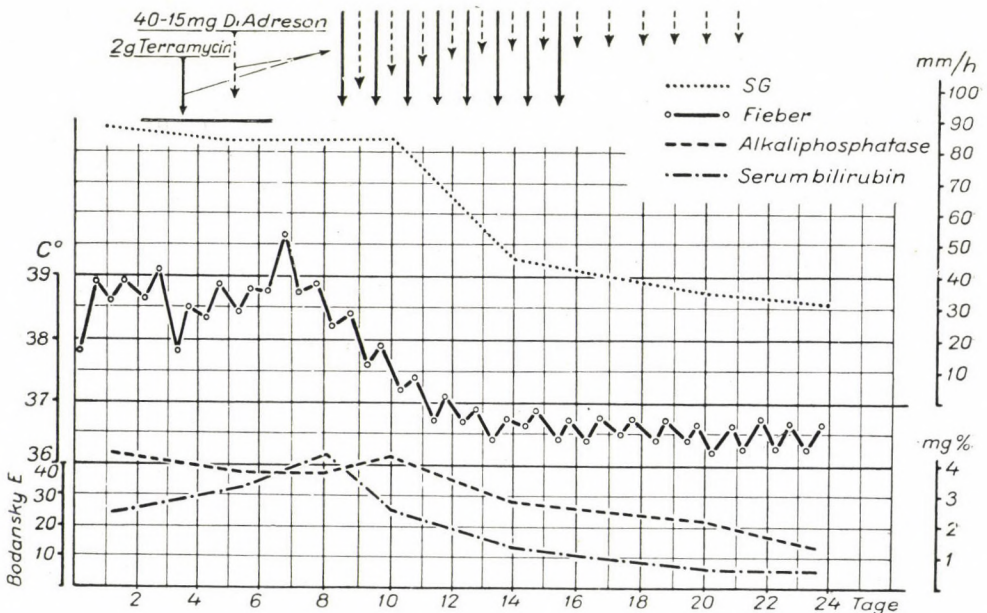
Neuerdings spricht man wieder (FRANKE [7]) wie früher von *Cholangitis lenta*, bei der es sich im wesentlichen um eine hämatogen bedingte protrahierte Cholangiohepatitis handelt. In den mitgeteilten Fällen konnten zum Teil aus Galle und Blut *Streptococcus viridans* oder Enterokokken gezüchtet werden. Laut FRANKE [7] vermag man die Diagnose dieses Krankheitsbildes auf Grund der pathologischen Duodenalflüssigkeit, der Leberparenchymschädigung, der Milzvergrößerung, des positiven bakteriellen Befundes und eventueller septisch-embolischer Erscheinungen (Hautembolien, Trommelschlegelfinger) zu stellen. Unter unseren Fällen kam Cholangiohepatitis dieses Typs nicht vor.

Unserer Ansicht nach bedarf es weder vom Gesichtspunkt der Prognose

noch von dem der Diagnose unter den Cholangiohepatitiden einer Differenzierung des Lentatyps. Es scheint uns zu genügen, wenn wir die akuten rasch verlaufenden, akuten langsam verlaufenden, protrahierten, latenten, chronischen und rezidivierenden Formen differenzieren, von denen wir jedoch wissen, daß sie sich nicht wesentlich voneinander unterscheiden und daß ihr Verlauf wahrscheinlich vom Krankheitserreger und von der Resistenz abhängt. Die wesentlichen Merkmale der Krankheit bilden in allen Fällen Temperaturerhöhung oder Fieber, die pathologische Duodenalflüssigkeit, die Erkrankung des Leberparenchyms und die Milzvergrößerung. Es hängt vom individuellen Fall ab, ob eher die septische Infektion oder das Bild der Hepatitis im Vordergrund steht. Die Erkrankung endet mit Heilung oder geht in Fibrose bzw. Zirrhose über.

In der Therapie der Krankheit ist die Behandlung der Cholangitis und der Hepatitis gleichermaßen wichtig, praktisch läßt sich jedoch ein günstiges Resultat vor allem mit der Behandlung der Cholangitis erzielen, die auch deshalb vorteilhafter ist, weil die Erkrankung des Leberparenchyms in der überwiegenden Mehrzahl der Fälle als sekundäre Erscheinung auftritt. Wichtig ist der Nachweis, die Identifikation des Krankheitserregers und die Untersuchung seiner Resistenz zwecks Wahl eines entsprechenden Antibiotikums. Nach unseren Erfahrungen entsprechen jedoch die *in vitro* gewonnenen Resultate nicht den in der Praxis beobachteten Ergebnissen. Eine durch streptomycinempfindliche Colibazillen aufrechterhaltene Cholangiohepatitis reagiert eventuell nicht auf Streptomycinbehandlung, wenn aber doch, so kommt es rasch zum Rezidiv. Wir haben daher bei der Behandlung unserer Fälle auf die Empfindlichkeitsuntersuchung des Krankheitserregers verzichtet und verwenden meistens Antibiotika mit breitem Spektrum. Die besten Heilungsergebnisse haben wir mit Tetracyclinpräparaten erzielt. Da wir indessen in einem Teil der Fälle zufriedenstellende Resultate auch mit dieser Behandlung nicht zu erreichen vermochten oder der Kranke lediglich kurze Zeit, höchstens einige Wochen beschwerdefrei blieb, versuchten wir das Tetracyclinpräparat mit cortisonartigen Substanzen zu kombinieren, deren allgemeine entzündungshemmende und für die Hepatitis günstige Wirkung wir zu verwerten wünschten. Wir gingen so vor, daß wir 6stündlich 0,5 g, täglich also 2 g Aureomycin, Terramycin, Achromycin oder Hostacyclin und gleichzeitig täglich 40 mg Prednison (Di-Adreson) verabreichten. Unter Aufrechterhaltung der Tetracyclindosis wurde die Prednisondosis im Laufe von 4–5 Tagen allmählich auf täglich 10–15 mg gesenkt. Diese Menge wurde, sofern wir Wasserretention, Blutzuckersteigerung, Tensionserhöhung nicht beobachteten (diese Erscheinungen traten in unseren Fällen niemals auf), 1–2 Wochen hindurch aufrechterhalten. Vom Tetracyclinpräparat wurden insgesamt 10–20 g verabfolgt. Abb. 1 zeigt in graphischer Darstellung die Wirkung der Behandlung in einem unserer Fälle.

Mit dieser Behandlungsmethode vermochten wir die besten Ergebnisse zu erzielen. Steht die Lebererkrankung im Vordergrund, so läßt sich auch eine dementsprechende Behandlung durchführen, im akuten Fall mit Dextroseinfusion, im chronischen Fall mit Ripason, Vitaminen usw. Von günstiger Wirkung ist auch die regelmäßig vorgenommene Duodenalsondierung. Nach erfolgreicher Tetracyclin- und Prednisonbehandlung hat sich zur Prophylaxe eventueller Rezidive die temporäre, beispielsweise monatlich eine Woche lang durchgeführte Darreichung eines synthetischen Desinfiziens (Bilocid) bewährt.



Führt diese Therapie nicht zum gewünschten Resultat, so muß die Laparotomie vorgenommen werden, deren eines Ziel — insbesondere in postcholezystektomischen Fällen — darin besteht, die Möglichkeit eines die Gallenstauung aufrechterhaltenden eventuellen mechanischen Hindernisses ausschließen zu können bzw. wenn ein solches anwesend ist, es zu beheben, während der andere Zweck darin liegt, die Wirksamkeit der Antibiotikatherapie durch Drainage der Gallenwege zu erhöhen.

Das Krankheitsbild der Cholangiohepatitis ist unter den Ärzten nicht genügend bekannt; wir glauben daher, besonders im Interesse einer Klärung der Frühfälle und der Prävention der in Zirrhose übergehenden chronischen Erkrankungen, Klinik und Praxis einen Dienst erwiesen zu haben, indem wir die Charakteristika dieses Krankheitsbildes zusammenfaßten.

## ZUSAMMENFASSUNG

Auf Grund von 60 Fällen wird das klinische Bild der Cholangiohepatitis beschrieben. Nach Besprechung der geeignetsten Untersuchungsmethoden wird das Krankheitsbild der akuten, das der rekurrierenden, der chronischen und der latenten Cholangiohepatitiden erörtert. Als besondere klinische Einheiten werden die Alterscholangiohepatitis und die posthepatitischen Cholangiohepatitiden hervorgehoben. Anschließend werden therapeutische Fragen auf Grund eigener Erfahrungen behandelt.

## LITERATUR

1. ALBOT, G.: *Le Foie et la Veine porte*. Masson, Paris 1955.
2. BECKMANN, K.: *Die Krankheiten der Leber und der Gallenwege*. Handbuch der Inneren Medizin. 4. Aufl., Bd. III/2. Springer, Berlin 1952.
3. BECKMANN, K.: *Die Leberkrankheiten*. Thieme, Stuttgart 1957.
4. CAROLI, J., TANASOGLU, Y.: *Sem. Hôp. Paris* **29**, 591 (1953).
5. FAHRLÄNDER, H., SCHÄFFER, A.: *Gastroenterologia* **32**, 99 (1954).
6. FRANKE, H.: *Zur Pathogenese, Klinik und Therapie der Cholangitis*. Enke, Stuttgart 1955.
7. FRANKE, H.: *Dtsch. Med. Wschr.* **78**, 92, 131, 166 (1953); *Dtsch. Med. J.* **6**, 344 (1955).
8. HENNING, N.: *Lehrbuch der Verdauungskrankheiten*. 2. Aufl. Thieme, Stuttgart 1956.
9. KALK, H.: *Dtsch. Med. Wschr.* **72**, 308, 471 (1947).
10. MAGYAR, I., VÁCÓ, E., DUBSKY, M.: *Orv. Hetil.* **94**, 488 (1953).
11. MAGYAR, I., FISCHER, A.: *A máj és az epeutak*. Akadémiai Kiadó, Budapest 1956.
12. MAGYAR, I., MÁTHÉ, Z.: *Orv. Hetil.* **99**, 346 (1958).
13. MAGYAR, I., MÁTHÉ, Z., PAPP, M.: *Magyar Belorv. Arch.* (im Druck).
14. MARKOFF, N.: *Cholangitis und cholangitische Hepatopathien*. *Ergebn. inn. Med. Kinderh.* **8**, 123 (1957).
15. MARKOFF, N.: *Verh. dtsh. Ges. Verdauungs Stoffwechselkrkh.*, 247 (1953).
16. STÖSSEL, H. U.: *Ref. Schweiz. Med. Wschr.* **35**, 285 (1955).
17. UMBER, K.: *Handbuch der inneren Medizin*, Springer, Berlin 1926, Bd. III/2.
18. WITTE, S.: *Verh. dtsh. Ges. Verdauungs Stoffwechselkrkh.* 290 (1953).



# ECG AND CORONARY RESISTANCE IN EXPERIMENTAL NECROSIS OF ABDOMINAL VISCERA

By

M. PAPP, F. SOLTI and ZS. MAGYAR

INSTITUTE FOR EXPERIMENTAL MEDICINE OF THE HUNGARIAN ACADEMY OF SCIENCES, DEPARTMENT OF PATHOPHYSIOLOGY AND 1st DEPARTMENT OF MEDICINE, MEDICAL UNIVERSITY, BUDAPEST

(Received June 15, 1958)

It has been known since long that in pancreatic necrosis and in acute cholecystitis characteristic ECG changes suggesting coronary infarction or severe myocardial lesion may occur [1, 2, 4, 5, 7, 9]. In a certain percentage of such cases the rapid improvement of the ECG changes makes true myocardial infarction improbable and in other cases no lesion in the coronary arteries or myocardium can be demonstrated either by gross or microscopic examination [1, 4, 5, 7].

In dogs with experimentally induced necrosis of the pancreas ECG changes showing a disturbance of rhythm and of repolarization were demonstrated [7, 11]. Post-mortem, however, neither gross nor microscopic changes were found in the myocardium and there was no evidence of myocardial infarction [7, 11]. It appears therefore that such ECG changes, which have no demonstrable anatomical basis, are of reflex origin [7, 10].

The question arose whether there really occurs a change in coronary blood flow under such conditions and in what measure are the ECG changes appearing after the necrosis of abdominal organs ascribable to changes in coronary resistance? For this reason necrosis of abdominal organs was induced in dogs and the changes resulting in coronary resistance and in the ECG were analysed.

## Methods

Young dogs of both sexes, weighing about 15 kg each, were used. Operation was performed under chloralose anaesthesia (0,1 /kg) on heparinized animals (0,1 ml/kg). The chest was opened in the 4th left costal interspace. Respiration was maintained by a closed circuit anaesthesia apparatus. The pericardium was incised, the descending branch of the left coronary artery was prepared. Blood supply to this branch was ensured through a cannula from the carotid artery, interposing calibrated rotameter. Subsequently, the chest was closed. Pulse rate, ECG (with an Elmquist Triplex apparatus), blood pressure and the rotametric values have been recorded. As the preparation of the above-mentioned branch of the coronary artery might have interfered with coronary resistance, the experiments were not begun until coronary resistance had returned to a constant level. Likewise, preparation might have caused changes in the ECG as well, and for this reason all the ECG tracings obtained in the course of the experiment were compared with the one obtained after completing the preparation (control ECG). After having recorded the appropriate control values, necrosis was induced by injecting 10 to 15 ml of normal hydrochloric acid into the abdominal organ.

Table I

Changes of coronary resistance and of ECG following necrosis of abdominal organs

Experiment No.	Intervention	Change of coronary resistance in percentage of preliminary period	Time after intervention in minutes	Data for ECG curve in m V : 10 mm = 1 m V								
				R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	T <sub>1</sub>	T <sub>2</sub>	T <sub>3</sub>	ST <sub>1</sub>	ST <sub>2</sub>	ST <sub>3</sub>
I.	Preliminary period . . . .		—	isoel	+0,90	+0,65	isoel	+0,30	+0,30	isoel	isoel	isoel
	Laparotomy . . . . .	+70	15	isoel	+1,20	+0,80	isoel	+0,25	+0,25	isoel	isoel	isoel
	Pancreatic necrosis . . . .	+470	20	-0,20	+1,00	+1,00	isoel	-0,20	-0,10	-0,10	-0,10	isoel
II.	Preliminary period . . . .		—	-0,25	+1,50	+1,50	isoel	+0,20	+0,20	isoel	-0,10	isoel
	Pancreatic necrosis . . . .	+160	40	-0,40	+1,60	+1,60	-0,20	+0,90	+0,80	isoel	isoel	+0,30
IV.	Preliminary period . . . .		—	+0,10	+0,80	+0,65	isoel	isoel	+0,05	isoel	-0,10	isoel
	Pancreatic necrosis . . . .	+40	10	+0,20	+0,90	+0,80	isoel	isoel	isoel	isoel	-0,05	isoel
	Dermal necrosis . . . . .	+10	10	+0,30	+0,80	+0,50	-0,10	+0,10	+0,15	+0,10	+0,20	-0,03
V.	Preliminary period . . . .		—	+0,15	+0,90	+0,70	+0,10	+0,15	+0,15	isoel	-0,10	-0,05
	Pancreatic necrosis . . . .	0 or +50	4—20	+0,60	+1,40	+0,70	-0,25	+0,20	+0,20	+0,20	-0,20	-0,20
	HCl to peritoneum . . . .	0 or +50	5	+0,70	+1,10	+0,50	-0,25	+0,20	+0,15	+0,20	-0,15	-0,15
	Dermal necrosis . . . . .	0 or +50	15	+0,50	+1,20	+0,60	-0,25	+0,20	+0,20	isoel	isoel	isoel
VI.	Preliminary period . . . .		—	+1,50	+1,10	-0,25	+0,30	+0,25	-0,05	isoel	-0,05	-0,05
	Pancreatic necrosis . . . .	+10	30	+1,80	+1,80	+0,10	-0,30	-0,30	isoel	isoel	-0,40	isoel
	Dermal necrosis . . . . .	+10	10	+1,80	+1,80	isoel	+0,25	+0,25	isoel	-0,10	-0,10	isoel



VII.	Preliminary period . . . .		—	-0,10	+1,70	+1,50	isoel	+0,05	+0,05	isoel	isoel	isoel
	Renal necrosis . . . . .	∅	20	-0,10	+1,40	+1,30	isoel	-0,30	-0,30	isoel	-0,20	-0,20
	Renal necrosis . . . . .	+200	40	+0,05	+1,20	+0,90	isoel	-0,20	-0,20	isoel	-0,20	-0,20
X.	Preliminary period . . . .		—	+0,50	+0,90	+1,20	+0,15	-0,20	-0,20	isoel	+0,05	+0,05
	Renal necrosis . . . . .	∅	5	-0,70	+1,00	+1,90	-0,15	+0,20	+0,20	isoel	isoel	isoel
	Renal necrosis . . . . .	-40	20	-0,60	+1,10	+1,20	+0,01	-0,15	-0,15	isoel	+0,05	+0,05
XI.	Preliminary period . . . .		—	-0,15	+2,00	+2,00	-0,01	±0,15	±0,15	isoel	isoel	isoel
	HCl to peritoneum . . .	-50	15	-0,10	+1,90	+1,80	isoel	-0,20	-0,20	isoel	-0,15	-0,10
	Renal necrosis . . . . .	-54	10	-0,10	+1,70	+1,50	isoel	-0,60	-0,50	isoel	-0,25	-0,10
XII.	Preliminary period . . . .		—	-0,10	+1,00	+0,70	-0,10	+0,20	+0,20	isoel	isoel	isoel
	Physiological saline into liver . . . . .	+10	10	+0,05	+0,60	+0,50	-0,20	+0,20	+0,20	isoel	isoel	isoel
	Liver necrosis . . . . .	+20	15	+0,05	+0,60	+0,50	isoel	+0,35	+0,35	isoel	isoel	isoel
XIII.	Preliminary period . . . .	—	—	+0,20	+1,20	+0,80	+0,05	+0,10	+0,15	isoel	isoel	isoel
	Liver necrosis . . . . .	—	20	+0,10	+1,20	+0,90	-0,10	+0,60	+0,55	isoel	-0,10	-0,10
	Adrenal necrosis . . . . .	—	40	+0,10	+1,20	+0,70	+0,20	-0,30	-0,40	isoel	-0,20	-0,25
								+0,20	+0,10			
XIV.	Preliminary period . . . .		—	+0,20	+1,40	+1,20	-0,10	+0,35	+0,35	isoel	-0,20	-0,10
	HCl to peritoneum . . .	-25	30	+0,20	+1,50	+1,30	-0,10	+0,35	+0,35	isoel	-0,20	-0,10

In some cases HCl was applied to the peritoneum and in others administered under the abdominal skin. In studying the ECG tracings, attention was focussed upon the axis, on the shape of the T wave and of the ST segment. Major changes in blood pressure were prevented by blood transfusion. The duration of the experiments varied from 30 minutes to about 1 ½ hours. Coronary resistance was calculated from the formula,

$$\text{coronary resistance} = \frac{\text{mean arterial pressure Hg mm} \times 1332}{\text{coronary flow ml/min}} \text{ dyn sec cm}^{-5}$$

In accordance with the data in the literature, the resistance calculated for left coronary branch has been accepted as valid also for the other branches of the coronary.

### Results

13 dogs were used in the experiments. Pancreatic necrosis was induced in 5 cases, renal necrosis in 5, liver necrosis in 2 cases, adrenal necrosis in 1 case, skin necrosis in 3 cases and HCl was sprayed on the peritoneum in 3 cases. Of the 13 animals 2 died immediately after HCl had been injected into the kidney. In 10 of the remaining 11 dogs coronary blood flow was studied by means of the rotameter. The values obtained in the 11 dogs before and after intervention are shown in *Table I*. Changes in coronary resistance after intervention are expressed in percentage of the value in the preliminary period, which has been taken for 100 per cent. Increase or decrease in coronary resistance is marked by the appropriate sign. The interventions are shown in chronological order. "Time after intervention" means the interval between intervention and the examination specified.

It is clear from *Table I* that after necrosis of the pancreas the ECG changed in 4 cases out of 5. The changes, occurring between 4 and 40 minutes, were computed from the results for the experimental period and these for the period preceding it. The ECG changes varied between the following limits :

T<sub>1</sub> wave -0.60 m V and unchanged  
 T<sub>2</sub> wave -0.55 m V and +0.70 m V  
 T<sub>3</sub> wave -0.35 m V and +0.60 m V

ST<sub>1</sub> segment -0.10 m V and +0.20 m V  
 ST<sub>2</sub> segment -0.35 m V and unchanged  
 ST<sub>3</sub> segment -0.15 m V and +0.30 m V

Coronary resistance, as related to the preliminary period, increased markedly in 2 cases, slightly in 2 cases and was unchanged in 1 case. *Fig. 1* and *Fig. 2* show the curves for experiment 2 and experiment 6, respectively.

All three dogs which survived renal necrosis showed ECG changes, which varied between the following limits :

T<sub>1</sub> wave -0.30 m V and unchanged  
 T<sub>2</sub> wave -0.40 m V and +0.40 m V  
 T<sub>3</sub> wave -0.30 m V and +0.40 m V

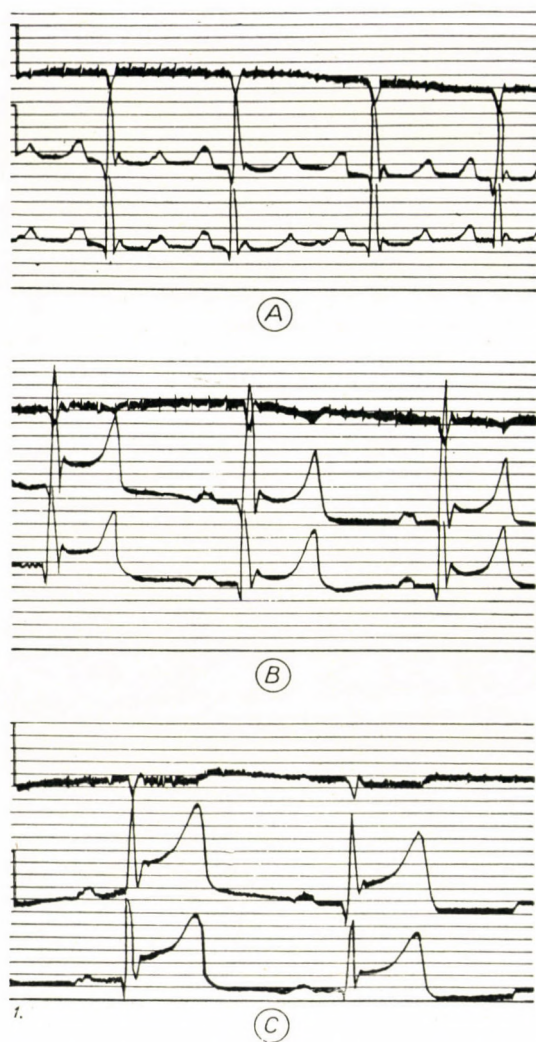


Fig. 1

- A = Control photograph (tracing, ECG)  
B = 15 minutes after the induction of necrosis of the pancreas  
C = 40 minutes after pancreas necrosis



2.

*Fig. 2*

- A = Control photograph (tracing, ECG)
- B = About 5 minutes after pancreas necrosis
- C = About 40 minutes after pancreas necrosis

ST<sub>1</sub> segment, did not change  
 ST<sub>2</sub> segment -0.20 and +0.05 m V  
 ST<sub>3</sub> segment -0.20 and +0.05 m V

In 2 cases ventricular extrasystolia and in 1 case a decrease of the pulse rate from 120/min to 48/min were demonstrated.

Coronary resistance, as compared to the preliminary period, increased markedly in one case and decreased markedly in 2 cases.

The changes occurred between 5 and 40 minutes. *Fig. 3* shows the ECG tracing for experiment 9.

Following necrosis of the liver, the ECG changed in both animals between the following limits :

T<sub>1</sub> wave -0.15 m V and +0.20 m V  
 T<sub>2</sub> wave +0.15 m V and +0.50 m V  
 T<sub>3</sub> wave +0.15 m V and +0.40 m V

ST<sub>1</sub> segment did not change  
 ST<sub>2</sub> segment changed with -0.1 m V  
 ST<sub>3</sub> segment changed with -0.1 m V

Coronary resistance, as measured by the rotameter, remained unchanged. The changes occurred between 15 and 20 minutes after inducing necrosis.

\*

Adrenal necrosis caused the following m V changes in the ECG

T<sub>1</sub> wave +0.30 m V  
 T<sub>2</sub> wave -.90, -0.40 m V  
 T<sub>3</sub> wave -0.95, -0.45 m V  
  
 ST<sub>2</sub> segment -0.10 m V  
 ST<sub>3</sub> segment -0.15 m V

In addition, auricular and ventricular extrasystolia was also demonstrable.

\*

In response of hydrochloric acid to the peritoneum the ECG changed in 1 case out of 3.

T<sub>1</sub> wave did not change.  
 T<sub>2</sub> wave changed between -0.05 m V and +0.40 m V  
 T<sub>3</sub> wave changed between -0.5 m V and -0.35 m V

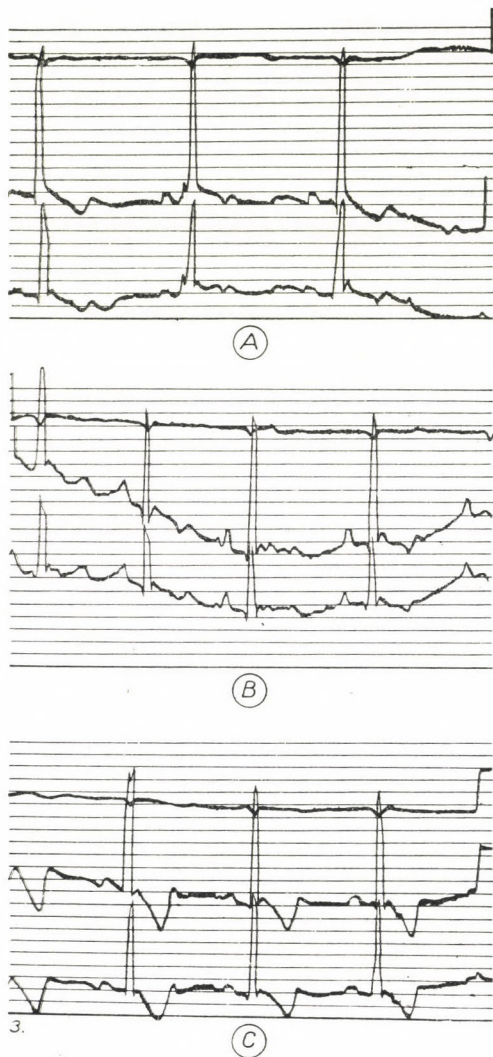


Fig. 3

- A = Control photograph (tracing, ECG)  
B = 15 minutes after injecting HCl to the peritoneum  
C = 10 minutes after the induction of necrosis of the kidney

ST<sub>2</sub> segment changed with  $-0.15$  m V

ST<sub>3</sub> segment changed with  $-0.10$  m V

Coronary resistance decreased markedly in 2 cases and was unchanged in 1 case.

\*

Hydrochloric acid was injected under the abdominal skin in 3 cases. Of these 2 showed ECG changes.

T<sub>1</sub> wave varied between  $-0.10$  m V and  $+0.55$  m V

T<sub>2</sub> wave varied between  $-0.40$  m V and  $+0.55$  m V

T<sub>3</sub> was unchanged or increased with  $+0.15$  m V

ST<sub>1</sub> segment changed between  $-0.20$  and  $+0.10$  m V

ST<sub>2</sub> segment changed between  $-0.15$  and  $+0.30$  m V

ST<sub>3</sub> segment changed with  $+0.15$  m V

Coronary resistance was unchanged.

The changes were observed between 10 and 15 minutes.

\*

In none of the experiments was there any sign of marked axial deviation or of significant changes in the P wave. The two dogs which died when HCl was injected into the kidney, showed a complete A—V block in the ECG (Fig. 4), which explains the fatal outcome. These animals have not been included in *Table I*.

### Discussion

The findings show clearly that it is only in some cases that the decrease of coronary blood flow is responsible for the ECG changes following necrosis of abdominal organs (experiments I, II, V and VII). In other cases the explanation for the ECG changes should be sought for elsewhere, because, according to as yet unconfirmed data in the literature [12], coronary flow should be reduced by 70 to 100 per cent to give rise to changes similar to those we have found in our experiments.

Changes in the blood potassium level [3] may play a role, although the fast rate with which the ECG changes had developed partly contradicts this factor. Nor does it seem probable that enzymes liberated from the necrosed organs would be responsible [8]. A reflex mechanism appears to be the most plausible factor, as also data in the literature [7, 10] suggest it. ECG changes may, first of all, be produced by the participation of the vagus nerve. In support of this view is the fact that A—V block, excessive slowing of the pulse

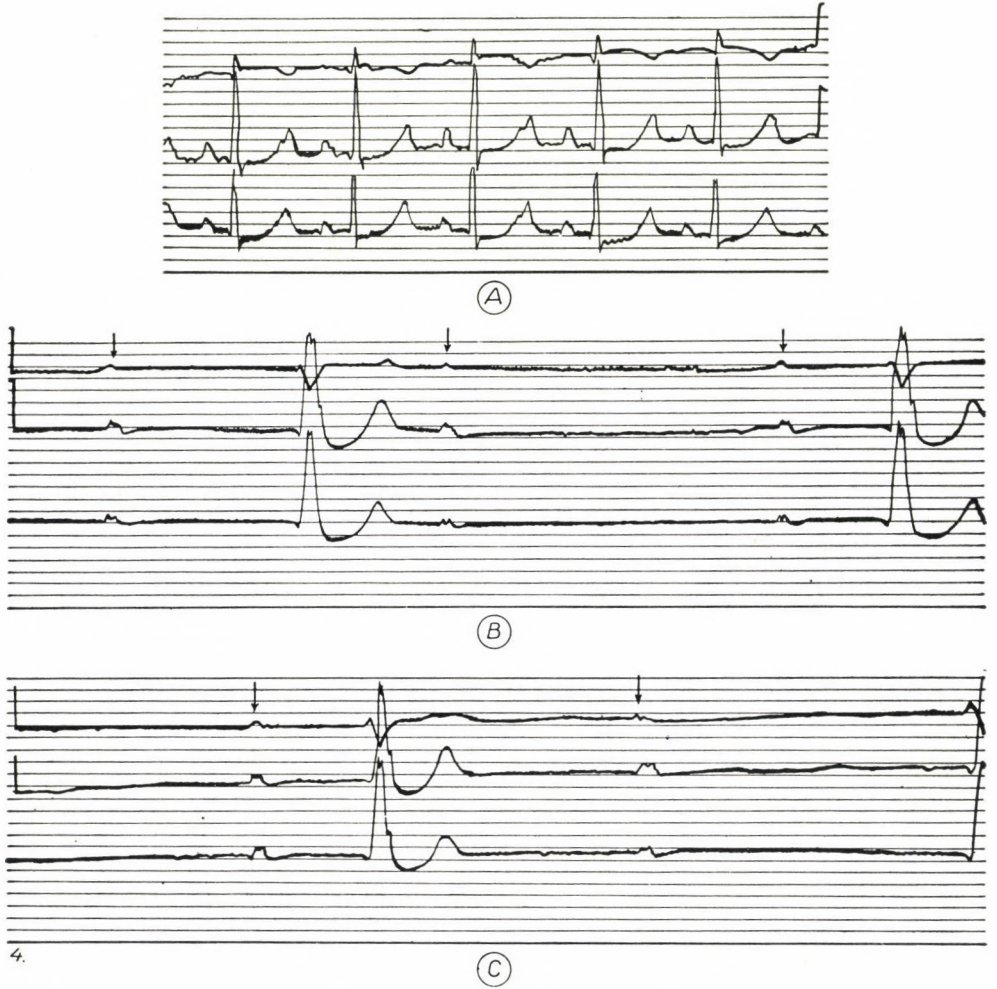


Fig. 4

A = Control photograph (tracing, ECG)  
B-C = Immediately after the induction of renal necrosis



rate and appearance of ventricular extrasystole were observed in the moment renal necrosis was induced in 2 of our cases. It is also known that by dilating the common bile duct or the oesophagus reflectory, ECG changes may be produced [6]. How the nervous effects produce the ECG changes (through action on the metabolism, ionic effect), we are unable to say at present. Changes in the coronary blood flow accompanied the ECG changes in some experiments.

Further experiments are in progress to identify the reflex pathways playing a role in the changes of ECG and coronary flow.

#### SUMMARY

1. Necrosis of abdominal organs, as produced by hydrochloric acid, is accompanied by changes in the ECG.
2. Coronary resistance was also increased in some experiments.
3. In the majority of cases no direct relationship was demonstrable between the severity of ECG changes and the increase in coronary resistance.
4. It is suggested that the pathological ECG changes are started by a reflex mechanism.

#### REFERENCES

1. BAUERLEIN, T. C., STOBBE, L. H. O.: *Gastroenterology* **27**, 861 (1954).
2. BOCKUS, H. L., RAFFENPORGER, E. C.: *N. Y. State J. Med.* **48**, 2252 (1948)
3. CHAMBERLEIN, F. L., SCUDDER, J., ZWEMMER, R. L.: *Amer. Heart, J.*; **18**, 458 (1939).
4. CONRAD, V., LE CLUYSE, R.: *Belg. Tijdschr. Geneesk* **11**, 589 (1955).
5. DITTLER, E. L., MC. GAVACK, T. H.: *Amer. Heart, J.* **16**, 354 (1938).
6. FROMENT, R., JOURDAN, F., GOMIN, A., BRUEL, P., MORNEX, R.: *Arch. malad. coeur* **49**, 201 (1956).
7. GOTTESMANN, J., GASTEN, D., BELLER, A. J.: *J. Amer. Ass.* **123**, 892 (1943).
8. KELLNER, A., ROBERTSON, T.: *J. Exp. Med.* **99**, 387 (1954).
9. LEGER, L., PÉRIER, R., LESURE, A.: *Presse Méd.* **63**, 1744 (1955).
10. LINKO: *Ann. Chir. et Gyn. Fenniae*, **43**, suppl. No 5, (1954) cit. Leger (9).
11. POLLOCK, A. V., BERTRAND, C. A.: *Surgerv* **40**, 951 (1956).
12. WÉGRIA, R. M. SEGERS, R., KEATING, P., WARD, H. P.: *Amer. Heart J.* **38**, 90 (1949).



# NEEDLE BIOPSY OF THE KIDNEY : ITS CLINICO-PATHOLOGICAL VALUE

By

G. PETRÁNYI and P. ENDES

2nd DEPARTMENT OF MEDICINE AND THE INSTITUTE OF PATHOLOGY, MEDICAL UNIVERSITY,  
DEBRECEN

(Received June 15, 1958)

In renal disease there are often differences between the clinical picture and the post-mortem findings. Renal biopsy is the method destined for elucidating clinicopathological differences, to bring into harmony the clinical picture and the morphological changes. Needle biopsy of the kidney serves obviously two purposes. One is the advance in clinicopathology made possible by the information biopsy yields, the other is the use for the patient.

*Aims.* We have performed renal needle biopsy to achieve two aims in every case. One was to establish the proper diagnosis when all other methods had failed and thus to help the patient by prescribing the most suitable therapy and by knowing the prognosis. The second aim, to obtain new information, was realized by collecting the evidence obtained in the cases subjected to study, in order to elucidate the eventual correlations between the morphological changes, on the one hand, and the clinical syndrome, its manifestations, as well as the results of laboratory and functional tests, on the other.

*Technique.* The method employed was essentially the same as that described by KARK and MUEHRCKE [7]. After appropriate studies and preparation the site of biopsy was localized by means of an atraumatic needle. Biopsy was performed with a Vim-Silverman needle. Post-biopsy management was most careful in every case. Our experience regarding the method itself will not be discussed ; this has been published elsewhere (PETRÁNYI and HEGEDÜS [15]).

*Risks.* When a new method is gaining acceptance, one feels bound to analyse its merits against the work it requires and the risks involved. The mortality rate of liver biopsy, now an accepted procedure, has been estimated at 0.17 per cent by SHERLOCK. There is no report yet of any case in which death would have been due to renal needle biopsy and even the number of serious complications is small. More than 1000 cases have been described by now and it was in only one that surgery had to be performed because of retroperitoneal haemorrhage. In our own material the most serious complication was massive haematuria of longer duration ; this occurred in about 10 per cent of the cases and, as expected, responded well to conservative measures. There

were no complications in the cases, when biopsy failed to extract the minute cylinder of renal tissue. If performed with skill and sufficient practice, the hazards of renal needle biopsy are small and, when employed with the appropriate indication, the histological information it yields is most valuable. Nonetheless, complications may arise and for this reason we have not performed renal needle biopsy merely out of scientific curiosity. However, such data have been published in the literature, for example for the normal kidney and for spontaneously healing acute glomerular nephritis (BRUN *et al.* [3], HURT *et al.* [4]).

*Patient material.* Our experience has been based on a comparison of detailed clinical and laboratory results with the biopsy findings in 22 cases. Clinical diagnosis before biopsy was bilateral diffuse renal disease in every case, as it is only in such cases that needle biopsy may be expected to disclose valuable information. As biopsy was performed in problematic cases only, the material was carefully selected. The patients were divided into two main groups. In the first, two or more diagnoses had emerged and clinically only an order of probability could be established. The diagnostic possibilities are particularly numerous within the chronic nephritic syndrome, of which more than 15 different variants exist (PETRÁNYI, [14]). In these cases biopsy was expected to furnish the correct diagnosis. In the second group there was a single clinical diagnosis, but the nature and grade of the renal changes could not be determined, though it seemed favourable for the patient to know that. The patients of this group suffered, certainly or presumably, from some kind of "collagen" disease.

*Results.* The clinical diagnosis before biopsy and the histopathological results of the biopsy specimens in the 22 cases have been tabulated, to facilitate comparison. The first part of *Table I* shows the patients of the first group, with the clinical diagnoses grouped in the order of probability, and in the second part are the patients suffering from "collagen" diseases (second group).

Since in the clinical diagnosis set before the biopsy we had taken into consideration all the aetiological and pathological possibilities, the biopsy yielded no surprising new diagnosis in any of the cases, while in some report in the literature differences up to 60 per cent are mentioned (PARRISH and HOWE, [13]). The great differences were apparently due to the fact that in these cases the clinician did not strive to make a precise aetiopathogenetical diagnosis, but was satisfied with the recognition of one syndrome. In our material, on the other hand, even that was considered a difference emphasizing the usefulness of biopsy when the order of the possible diagnosis was altered and instead of the first some less strongly suspected possibility was confirmed by the microscopic examination. The only such instance was case 1/12 of *Table I*, in which before biopsy amyloidosis had been the remotest among

**Table I**  
*Comparison of clinical and biopsy diagnoses and the value of the results of biopsy*

## 1. Problematic diagnoses

No.	Patient age (years)	Clinical diagnosis	Biopsy diagnosis	Value of the result		
				for the patient		for us
				Therapy	Prognosis	
1.	K. S., 45	1. Acute glomerulonephritis? 2. Exacerbation of chronic nephritis? Gs : 3	Acute intercapillary glom. nephritis Gs : 3—4	—	—	++++
2.	J. J., 30	1. Protracted acute glomerulonephritis? 2. Exacerbation of chronic nephritis? Gs : 3	Subacute-subchronic extracapillary glom. nephritis Gs : 3	—	?	+
3.	Sz. E., 16	1. Subchronic glomerulonephritis? 2. Idiopathic albuminuria? Gs : 1	Mild glomerulonephrosis Gs : 1	+	?	+
4.	Sz. Z., 32	1. Nephrotic syndrome from old glomerulonephritis? 2. Atypical SLE sine lupo? Gs : 2	Membranous glomerulonephritis Gs : 1	—	?	?
5.	V. J., 43	1. Genuine nephrosis? 2. Chronic nephritis? Gs : 2—3	Glomerulonephrosis Gs : 1	—	—	+++
6.	B. Zs., 15	1. Albuminuria after acute glomerulonephritis? 2. Chronic nephritis? Gs : 1	Minimal focal glomerulitis Gs : 1	+	+	+
7.	K. F., 35	1. Hypertensive kidney? 2. Chronic pyelonephritis? 3. Atypical collagen disease? Gs : 2—3	Hypertensive kidney Gs : 2	+	?	+
8.	S. Ö., 30	1. Chronic nephritis from nephropathy of pregnancy? 2. Essential hypertensive kidney? 3. Chronic pyelonephritis? Gs : 2	Essential hypertensive kidney Gs : 2	+	+	+
9.	M. B., 60	1. Primary-chronic nephritis? 2. Periarteritis nodosa? Gs : 2—3	Chronic proliferative glomerulonephritis Gs : 3	—	—	++
10.	B. B., 67	1. Kimmelstiel-Wilson? 2. Chronic pyelonephritis? Gs : 2—3	Kimmelstiel-Wilson kidney Gs : 2	—	?	+

Table I continued

No.	Patient, age (years)	Clinical diagnosis	Biopsy diagnosis	Value of the result		
				for the patient		for us
				Therapy	Prognosis	
11.	G. M., 54	1. Kimmelstiel-Wilson? 2. Chronic pyelonephritis? Gs: 2-3	Kimmelstiel-Wilson kidney Gs: 2	-	?	+
12.	P. J., 47	1. Primary chronic nephritis? 2. Genuine nephrosis? 3. Atypical LE kidney? 4. Primary amyloidosis? Gs: 2-3	Amyloid kidney  Gs: 2	-	-	++++
13.	F. K., 59	1. Amyloidosis? 2. Chronic nephritis? Gs: 3	Amyloid kidney  Gs: 3	-	-	+
14.	F. A., 49	1. Chronic osteomyelitis, secondary amyloidosis Severity? Gs: 2-3	Amyloid kidney  Gs: 3	?	?	+

## 2. "Collagen" diseases

1.	Sz. I., 26	Old SLE, now no complaints Albuminuria (2%) Gs: 1	Severe, extensive LE focal nephritis, at sites with wire-loop sign Gs: 3	?	+++	++++
2.	D. F., 53	Old SLE, now subchronic symptoms Minimal albuminuria (op.) Gs: 0-1	Wire-loop type LE kidney Gs: 1-2	?	?	+++
3.	N. I., 55	Old SLE, now mild chronic symptoms Minim. albuminuria (op.) Gs: 0-1	Focal LE lesions and thickening of membrane Gs: 2	?	+	+++
4.	T. P., 29	SLE, with subacute symptoms Mild albuminuria, few erythrocytes in sediment Gs: 1	LE kidney, rather of the inflammatory type  Gs: 1	-	?	+++
5.	O. E., 24	SLE with severe subacute-acute symptoms Mild albuminuria Gs: 1-2	Kidney mainly of the wire-loop type Gs: 1-2	-	?	+++

Table II continued

No.	Patient, age (years)	Clinical diagnosis	Biopsy diagnosis	Value of the result		
				for the patient		for us
				Therapy	Pro- gnosis	
6.	N. M., 20	SLE, no complaints Minim. albuminuria Gs: 0-1	Normal kidney  Gs: 1-2	+	+	+++
7.	Sz. L., 34	Atyp. collagen disease subchronic state Mild albuminuria Gs: 1	Paraproteinaemic nephrosis?  Gs: 1	-	-	?
8.	S. J., 51	Scleropathy (skin and lung) U: normal Gs: 0	Normal kidney  Gs: 0	+	?	+++

Abbreviations: Gs = grade of severity (see text); SLE = systemic lupus erythematosus.

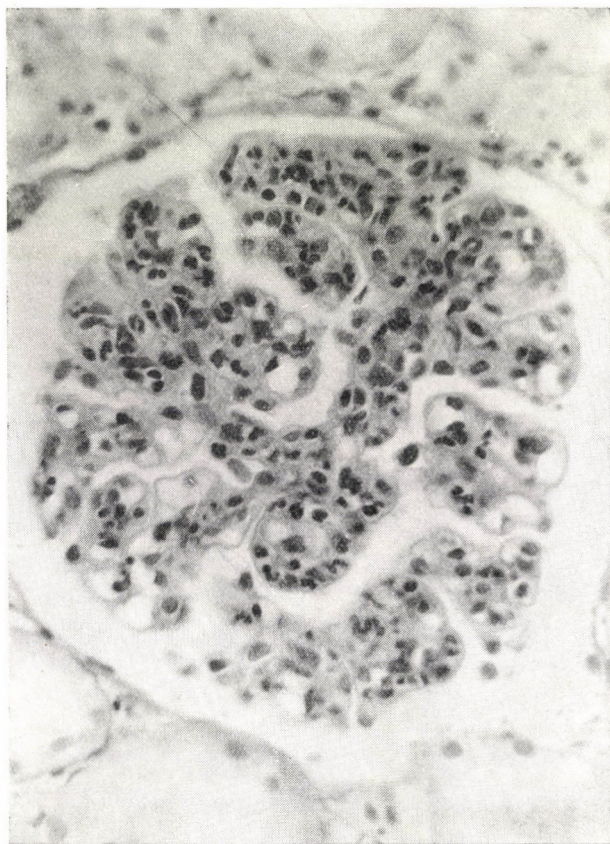
Value of biopsy: - = non-contributory, ? = uncertain, +, ++, +++, +++++ = definite results.

the clinical diagnoses, with the Congo-test showing about 56 per cent disappearance.

Apart from its diagnostic aid we evaluated the usefulness of biopsy for the patient and for enhancing our knowledge. As far as clarifying the pathological process and collecting of scientific evidence are concerned, biopsy was more often useful for us than for the patients. This was due to the fact that in renal diseases the therapeutic possibilities are limited. Chronic pyelonephritis appears to be the only condition in which a properly selected antibiotic, when administered for sufficient time, will cure the disease, whereas insufficient therapy brings no benefit. In our cases in which the clinical diagnosis of pyelonephritis had been established and no other possibility had emerged, we made no biopsy, but started antibiotic therapy, eventually together with eliminating the precipitating and maintaining mechanical disturbance. Biopsy is justified also in such cases, and, by repeating it, the process of healing could be followed up. However, in our cases subjected to biopsy, pyelonephritis was not the only possible diagnosis and — in the small material — it was always the other possibility which was confirmed by the biopsy. The value of biopsy in the diagnosis of chronic pyelonephritis is well-known [5, 16, 10]; biopsy may be used also for excluding that possibility.

Table I offers only general information. To illustrate the value of biopsy and the problems encountered we report some of our cases.

*Case I/1.* K. S., male, aged 45 years, was admitted September 11, 1957, after two weeks of illness. The diagnosis was acute glomerulonephritis. He had marked oedema around the eyes and the ankles. Blood pressure was 180 mm Hg systolic and 100 mm Hg diastolic. Urine: albumin 0,2 per cent; sediment: many leucocytes, several granulated casts. ESR: 62 mm in 1 hour. NPN: 58 mg per 100 ml. Endogenous creatinine clearance: 30. There was a mixed flora in the throat. Therapy: confinement to bed, 3 days fasting, followed by a low salt low protein diet. There ensued no improvement in 4 weeks, haematuria increased, oliguria was unchanged. The specific gravity of the urine was between 1010 and 1014. As half a years



*Fig. 1.* Case I/1. Acute "intercapillary" glomerulonephritis. The leucocytic infiltration is mainly localized to the mesangium. (Hematoxylin-Van Gieson,  $\times 400$ )

before blood pressure had allegedly been high, the disease was considered an acute exacerbation of primary chronic nephritis which had begun insidiously. For this reason biopsy was performed on October 11. Haematuria persisted for further 10 days when the condition suddenly improved. Diuresis was copious, the oedema disappeared, albuminuria was reduced to slight opalescence, haematuria to 4—5 erythrocytes, NPN to 30 mg per 100 ml, creatinine clearance increased to 65. Only the blood pressure was unchanged. The patient felt cured. The biopsy material revealed so grave intercapillary glomerulonephritis as occurs in patients who had died of that disease. This information was most valuable for the clinician and the pathologist alike, proving that in spite of the grave morphological changes functional recovery was almost complete. The glomerular changes seemed to confirm the view put forward by JONES [6], according to which the inflammation of the glomeruli takes place in the connective



tissue axis of the lobules, in the so-called mesangium. In our case, too, it was clear that the leucocytes appeared not only in the lumen of the loops, but also in the widened interspace between them, whereas the cavity of Bowman's capsule contained hardly any leucocytes (Fig. 1). As regards the patient's point of view, biopsy had revealed an acute disease which subsequently was apparently healed. In this case biopsy should have been repeated to establish whether morphological recovery was complete. Since there was probably genuine hypertension of longer standing, Rauwolfia treatment was prescribed to lessen the burden placed on the kidney. At repeated control examinations blood pressure was 150/90 mm Hg, the specific gravity of the urine was around 1017 (spontaneous), albumin caused minimum opalescence and occasionally 2 to 3 leucocytes were found in the sediment. Control biopsy would be due about now. In this case the scientific value of biopsy was that it showed the presence of such morphological changes as might have caused death of the patient who recovered in a few days.

*Case I/2.* J. J., aged 20 years, had since four weeks acute glomerulonephritis, with oedema, fever up to 38,3° C, anaemia (2 600 000). ESR was 40 mm in 1 hour. Urine: specific gravity, around 1006; albumin, 0,6 per cent, masses of leucocytes in the sediment, at times visible haematuria. NPN, 28 g per 100 ml; creatinine clearance, 78; blood pressure, 160/100 mm Hg; serum protein, 9,4 to 5,5 g per 100 ml. Mixed faucial flora. In the eyegrounds, slightly dilated veins, narrowed arteries and crossing sign. Since the usual therapeutic measures had failed to bring relief and the patient's condition deteriorated, it was suggested that he may be suffering from an acute exacerbation of primary chronic nephritis, or, in view of the temperature, from pyelonephritis. *Staphylococcus albus* was isolated from the urine. Biopsy showed subacute-subchronic diffuse glomerulonephritis. The fever subsided gradually. The usual therapy (confinement to bed, diet) was continued; the patients' condition improved slowly. Oedema disappeared, creatinine clearance increased to 118, the blood pressure increased to 190/120 190/120 mm Hg. Zonal and radial haemorrhages appeared in the eyegrounds, with spots of degeneration around the macula. This caused no complaints at that time. When discharged, the patient had no oedema, albuminuria was 0,1 per cent, haematuria was microscopic, but the serum protein level was still low. The prognosis was uncertain, in spite of our knowing the histologic changes.

*Case I/3.* S. E., a 16 years old female patient had had polyradiculoneuritis from December 11, 1957, until February 21, 1958. When admitted, she had no complaint, but ever since the onset of the disease she had constant albuminuria. The specific gravity of the urine was 1022, albumin ++, with 1 to 2 leucocytes in the sediment. On confinement to bed albuminuria did not improve. Creatinine clearance: 80; NPN: 23 mg per 100 ml; chromocystoscopy: good action on both sides, after 4 minutes slight and after 6 minutes intense excretion of dye. Blood pressure was 110/70 mm Hg. Beside the possibility of idiopathic (?) albuminuria, primary-chronic nephritis, which had begun insidiously, was suspected. Biopsy revealed mild glomerulonephrosis. Subchronic nephritis was ruled out with certainty.

*Case I/8.* Mrs. S. O., aged 30 years, had had eclampsia and nephropathy of pregnancy in 1947 and 1949. During her first pregnancy blood pressure had already moved around 170 mm Hg and she had had frequently headaches. She had several times been treated for chronic nephritis associated with pyuria and slight albuminuria. Blood pressure was 220—260/130—160 mm Hg. Urine: concentration satisfactory; albumin, 0,05 g per 100 ml, with 1 to 2 erythrocytes, 10 to 20 leucocytes in the sediment. Creatinine clearance was 78. The heart was enlarged by one fingerbreadth to the left. There was no oedema. *E. coli* and enterococci were repeatedly isolated from the urine. The eyegrounds showed evidence of previous papillitis, the pin-head sized spots along the blood vessels corresponded to post-haemorrhagic degeneration; the veins were dilated, the arteries narrow, and crossing signs were seen. Thus, the problem was whether the changes were ascribable to chronic nephritis due to nephropathy of pregnancy or eventually the nephropathy had healed after pregnancy, but hypertension persisted and the patient had a hypertensive kidney, or chronic pyelonephritis, or a combination of several pathological processes. Biopsy revealed a hypertensive kidney of a grade that adequate, prolonged antihypertensive measures will certainly bring relief.

In cases I/16 and I/11 diabetes of long duration was mentioned in the history. The problem was the background of the moderate and partly cardiac oedema, albuminuria, moderate hypertension and episodes of pyuria that had developed. Diabetic vascular disease, chronic pyelonephritis, and in case I/10, also hypertension and arteriosclerosis have been suggested. Biopsy reveal-

ed the presence of a diabetic kidney. The morphology of the changes tended to indicate that, in contrast with the view of the authors who had originally described it, the peculiar hyalin substance is deposited first in the wall of the glomerular loops, as it has been claimed also by A. C. ALLEN [1] (Fig. 2). For this reason, pyelonephritis was ruled out. Occasionally, staphylococci and *E. coli* were grown from the urine, but the sample of renal tissue obtained

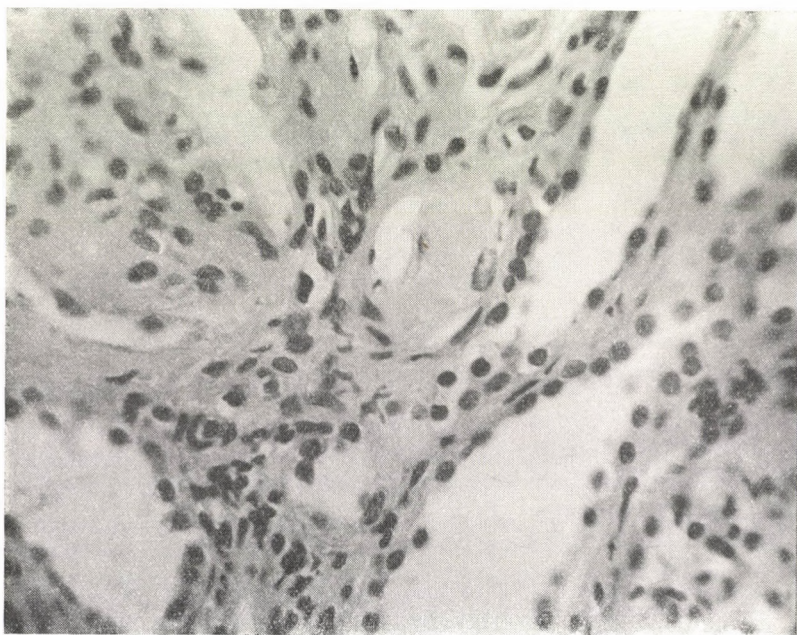


Fig. 2. Case I/10. Diabetic glomerulosclerosis. The hyalin material is deposited in the capillary wall. (Haematoxylin-eosin,  $\times 600$ )

by biopsy was sterile. Thus, the pathogens did not originate from the kidney, but from the urinary tract.

*Case I/14.* F. A., a male patient 49 years of age had had encapsulated suppurating osteomyelitis with fistula since 1919. Apart from this he had been free from complaints until 2 months before admission and had been engaged in physical work. Then the osteomyelitis had exacerbated with fever. He had been admitted to an orthopaedic department, where massive albuminuria and marked oedema of the renal type had been detected. He was transferred to our department, where his findings were: blood pressure, 130/80 mm Hg; urine: specific gravity, 1010; albumin, 0.65 per cent, 4 to 5 leucocytes in the sediment; creatinine clearance, 15; NPN, 125 mg per 100 ml; serum protein, 5.9 g per 100 ml, of which gamma globulin was 40 per cent (!) and albumin only 10 per cent. The Congo test showed 95 per cent disappearance. The diagnosis was secondary amyloidosis. It was not known to what extent the kidney was degenerated and it was thought that after amputation of the limb the relatively fresh process might perhaps improve. Biopsy seemed to support this view and the patient was referred to the department of surgery. Naturally, the probable outcome was a deterioration of the amyloidosis. The interesting feature of the case was that, as related to the severe impairment of renal function and to the positive Congo test, the morphological changes were less serious, thus the connection was apparently rather loose.

In the material belonging to this group, biopsy revealed amyloid in the glomerules, as well as in the interstitium small groups of cells with their cytoplasm foamy from dissolved fatty substances. The tubular epithelium show no vacuolization characteristic of fatty degeneration. It must be assumed that in such cases the oedema impairs the lymph circulation of the kidney. The consequential congestion of the fatty interstitial fluid leads to the devel-

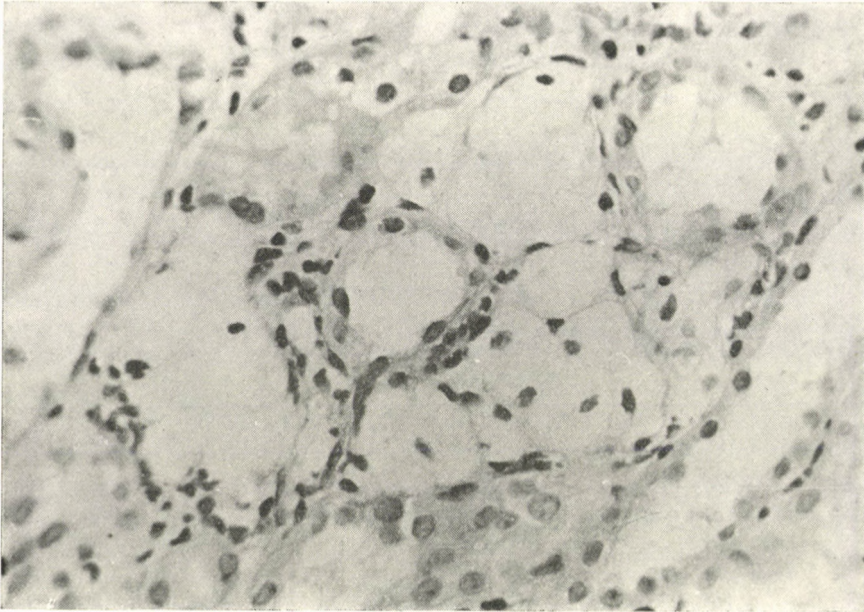


Fig. 3. Case I/14. Amyloid nephrosis. In the interstitium between the tubules groups of lipid-storing cells with foamy cytoplasm are visible. (Haematoxylin-eosin,  $\times 600$ )

opment of the above-mentioned cells, which originate either from the endothelium of the lymph vessels or from the interstitial cells capable of phagocytosis (Fig. 3).

We shall not deal with the patients of the second group, those with lupus erythematosus or collagen diseases. Suffice it to mention that in these cases biopsy was useful for us in judging the pathological process, but the patients derived little if any direct benefit from the evidence obtained.

Renal function was studied in detail both before and after biopsy, and so it was possible to compare renal function with the morphology of the kidney. Attempts have been made to correlate the laboratory findings (specific gravity of the urine, protein content, sediment, creatinine clearance, blood pressure, etc.) with the morphological changes. Actually, the method will not be really serviceable as long as we are unable to trace back the laboratory results to

well-defined morphological changes by means of new histochemical techniques. All that can be done at present is to compare the severity of the functional alterations with the grade of the morphological changes. To facilitate comparison we have set up 5 groups of severity for the clinical and laboratory findings and the morphological changes. As regards the former, the functional grades were as follows.

0 = No pathological change is demonstrable.

1 = Mild change, with unimpaired overall renal function (for example, albuminuria causing neither complaints nor symptoms). The kidney may be morphologically normal.

2 = Clinical and laboratory findings definitely indicate renal disease, but the affection seems to be reversible and there are no symptoms of renal failure. Marked morphological changes must be present.

3 = Severe symptoms, moderate impairment of overall function (decrease of GFR, slight increase of NPN, hyposthenuria), moderate insufficiency.

4 = Renal failure menacing life.

The above grades may of course vary. The data refer to the conditions prevailing at the time of biopsy.

The grades of the histological findings were as follows.

0 = No morphological changes.

1 = Insignificant changes, function may be normal.

2 = Marked focal lesion or mild diffuse lesion, which may give rise to clinical-laboratory symptoms and signs.

3 = Severe structural changes still compatible with life.

4 = The majority of the renal substance has perished, or acute phenomena giving rise to renal failure are present.

In our cases the general severity of morphologic changes reflected truly the degree of impairment of general function. Still, there occurred some minor incongruities. Sometimes the morphological changes were apparently more severe, in other cases the impairment of function was more serious. Major differences were found only in the second group, where two patients exhibited much graver morphological change than had been expected on grounds of the clinical findings (Fig. 4). Obviously, the extremes of these variations will be determined only by further systematic comparative studies and repeated biopsies. In the first group the incongruities were insignificant. However, in the patients with lupus erythematoses the renal lesion was often much more serious than what was expected on grounds of the clinical evidence. When in possession of both the clinical and the biopsy findings, we analysed them in conjunction, they were in agreement in every case. Naturally, needle

biopsy shows a very small part of the kidney and, considering that even in "diffuse" renal affections the changes may be unevenly distributed, deviations may occur. A mild functional disturbance such as albuminuria may probably result without any morphological changes, though in some cases precipitated protein was revealed in the biopsy specimen, in the lumen of Bowman's capsule. More refined histological techniques are required to demonstrate the morphological signs of mild functional changes in the cells or the ground substance.

Biopsy yields reliable data especially concerning the glomeruli. The vital reaction, the injury caused by the needle, often distorts the tubular pattern, so that it is more difficult to compare tubular function and morphology.

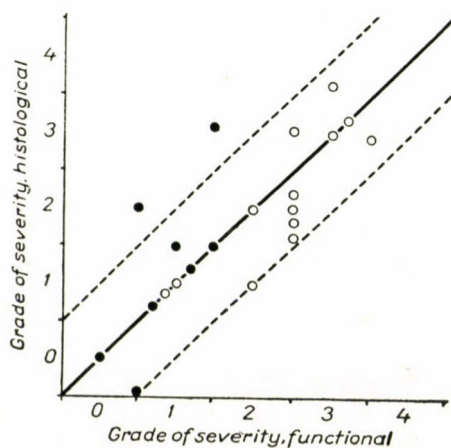


Fig. 4. Correlation between the functional and histological grades of severity. Total number of cases: 22. Complete agreement (centre line): 9 cases. Slight difference (between broken lines): 10 cases. Major differences: 3 cases. Empty circles; patients shown in Part I of Table I. Solid circles: patients with collagen disease

KARK *et al.* [9] have carefully compared the laboratory results with the changes demonstrated by biopsy in 57 cases. They also arrived at the conclusion that in this field biopsy cannot be expected to furnish new evidence, the single part-functions having no anatomical substrate. Comparison can therefore be based exclusively on an overall appraisal of the general morphological severity of the lesion. At the same time, mild morphological changes may be present in the kidney, without any clinical symptoms.

Except for the transient haematuria sometimes released by it, biopsy in itself never affected renal function (specific gravity, diuresis, creatinine clearance). The same was the experience of ARAI [2] in 24-hour experiments.

As far as the comparison of single symptoms with the morphological changes is concerned, biopsy meant no advance.

## SUMMARY

In 22 patients with renal disease needle biopsy of the kidney has been performed. The value of the procedure for the patient, on the one hand, and for medical research, on the other, has been assessed. Medical knowledge seems to benefit more from renal biopsy because the treatment of renal disease is so imperfect that the improvement of diagnosis means very little, if any, improvement in therapy. Likewise, the patient has little advantage from the prognostic evidence supplied by biopsy, as it has been found that apparently lethal changes may be reversible. Within certain limits, the estimated "general severity" of the morphological pattern is proportional to the severity of the changes demonstrated by the different clinical and laboratory tests.

## REFERENCES

1. ALLEN, A. C.: *The Kidney*. Churchill, London, 1952.
2. ARAI, O.: *Acta Med. Biol.* (Niigata, Japan) cit. *Excerpta Med.* sec. VI. (Internal Medicine.) **12**, 244 (1113) (1958).
3. BRUN, C. et al.: *Acta Med. Scand.* **160**, 155 (1958).
4. HUTT, M. S. R., PINNIGER, J. L., DE WARDENER, H. E.: *Quart. J. Med.* **27**, 265 (1958).
5. JACKSON, G. G., POIRIER, K. P., GRIEBLE, H. G.: *Ann. Int. Med.* **47**, 1165 (1957).
6. JONES, D. B.: *Amer. J. Path.* **29**, 33 (1953).
7. KARK, R. M., RUEHRCKE, C.: *Lancet* **I**, 1047 (1954)
8. KARK, R. M., RUEHRCKE, R. C., PIRANI, C. L., POLLAK, V. E.: *Ann. Int. Med.* **43**, 607 (1955).
9. KARK, R. M., POLLAK, V. E., SOOTHILL, J. F., PIRANI, C. L., RUEHRCKE, R. C.: *Arch. Int. Med.* **99**, 176 (1957).
10. KIPNIS, G. P., JACKSON, G. P., DALLENBACH, F. D., SCHOENBERGER, J. A.: *Arch. Int. Med.* **95**, 445 (1955).
11. KLEMPERER, P., POLLACK, A. B., BAEHR, G.: *Arch. Path.* **32**, 569 (1941).
12. RUEHRCKE, R. C., KARK, R. M., PIRANI, C. L.: *Ann. Rheum. Dis.* **14**, 371 (1955).
13. PARRISH, A. E., HOWE, J. S.: *Arch. Int. Med.* **96**, 712 (1955).
14. PETRÁNYI, GY.: *Orv. Hetil.* **98**, 973 (1957).
15. PETRÁNYI, GY., HEGEDÜS, A.: *Orv. Hetil.* **99**, (1957).
16. POIRIER, K. P., JACKSON, G. G.: *Amer. J. Med.* **23**, 579 (1957)
17. SMITH, J. F.: *J. Path. Bact.* **70**, 41 (1955).
18. TEILUM, G., POULSEN, H. E.: *Arch. Path.* **64**, 414 (1957).

# KLINISCHE BEOBACHTUNGEN NACH EXPERIMENTEL- LER INTRAARTIKULÄRER VERABREICHUNG VON ULTRAVIOLETTLICHTBESTRAHLEM SERUM

Von  
E. RIESZ

RHEUMAABTEILUNG »A« DES STAATLICHEN INSTITUTS FÜR RHEUMA UND BALNEOLOGIE, BUDAPEST

(Eingegangen am 15. Juni 1958)

Ultraviolettbestrahlung kommt auf vielen Gebieten der Medizin zur Anwendung, unter anderem zur Bestrahlung von Blut oder Blutserum zwecks therapeutischer Verwendung.

Als erster hatte BRAUN [1] seine Ergebnisse nach Verabreichung der mit künstlicher Höhensonne bestrahlten Eigenblutinjektionen mitgeteilt. Nach seinen Feststellungen wird durch Bestrahlung aus 30 cm Entfernung 5 Minuten hindurch die Erythrozytenzahl des Vollblutes bzw. defibrinierten Blutes durchschnittlich um 0,7 Millionen erhöht. Außerdem gelangten Eigenblutinjektionen noch bei Hypertonie, Pyoderma, Ekzem, Pneumonie, Urticaria, Neuralgie, Arthrosis deformans, Polyarthritis, Serumkrankheit, schlecht heilenden Wunden und Viruskrankheiten zur Anwendung [2, 3, 4, 5, 6, 7, 8]. Von ungarischen Autoren hat KÜRTY [9] über gute Resultate bei therapieresistenten Pneumonien und einzelnen Fällen von Polyarthritis acuta, subphrenischem Abszeß, Tonsillensepsis und Asthma bronchiale berichtet.

Der Wirkungsmechanismus des bestrahlten Blutes und Serums hängt von zahlreichen Umständen ab: der entnommenen Blutmenge, der Dicke der bestrahlten Schicht, der Bestrahlungsdauer, dem Abstand der Lampe, dem Zustand des Blutes (vollständiges, zitrathaltiges, frisch defibriniertes oder älteres, zentrifugiertes oder sedimentiertes Blut), von der Verabreichungsmethode (i. m., i. v., s. c., i. c.) sowie vom Zustand des Organismus.

Die Ultraviolettbestrahlung aktiviert die Moleküle der Substanz je nach der Strahlungsenergie. Die aktivierten Moleküle können die absorbierte Energie in Form von Hitze oder Licht zurückstrahlen, wodurch sie in ihren Grundzustand zurückgelangen, oder sie behalten ihren energiereichen aktivierten Zustand und stoßen mit anderen Molekülen des Systems zusammen, mit denen sie — zumeist durch eine Wurzelreaktion — in Wechselwirkung treten. Im letzteren Fall verändert sich die chemische Zusammensetzung des Systems.

Die in der Substanz vor sich gehenden chemischen Veränderungen, welche die Grundlage der biologischen Veränderungen bilden, sind einerseits von der Strahlung, ihrer Energie bzw. Dosis und von der Leistungsfähigkeit der Dosis, andererseits von der chemischen Zusammensetzung der Substanz

abhängig, weiterhin vom Aktivierungspotential der Substanz aufbauenden Moleküle, von der Reaktionsbereitschaft der aktivierten Moleküle bzw. der Reaktionsbereitschaft zwischen den aus ihnen entstehenden Radikalen und den durch Bestrahlung nicht angegriffenen anderen Molekülen des Systems sowie von den eventuellen Aktivierungsübergabemöglichkeiten zwischen den Molekülen. Das Ultraviolettlicht wird von den verschiedenen Molekülen in unterschiedlichem Ausmaß absorbiert. Serumeiweiße absorbieren z. B. ultraviolette Strahlen von 2790 Å, Wasser die auf das sog. SCHUMANNsche Gebiet fallende Strahlung unter 2000 Å am stärksten, die sichtbaren Lichtstrahlen über 3800 Å aber nur in sehr geringem Maße. Die Moleküle verdanken ihre Absorptionsfähigkeit der in ihnen anwesenden Chromophor-Gruppe, die Elektronen enthält, die durch Lichtstrahlen leicht aktiviert werden können. Außer den Eiweißen zeigen zahlreiche andere biologisch wichtige Substanzen kräftige Absorptionsfähigkeit im Ultraviolettbereich, so z. B. Nukleinsäure, Histidin, Ergosterin, Hydrochloresterin usw.

Die in Eiweißen nach Ultraviolettbestrahlung eintretenden sichtbaren Veränderungen hat RAJEWSKY [10] mit dem Ultramikroskop untersucht, wobei er feststellte, daß in den Eiweißlösungen nach kurzer Bestrahlung mit kleiner Dosis keine wahrnehmbare Veränderung zustande kam. Wurde aber die Bestrahlung fortgesetzt, so bildeten sich nach einer gewissen Zeit sichtbare Partikelchen, Koagula. Die Anzahl der sichtbaren Partikelchen vermehrte sich im Verhältnis zum Ausmaß der Bestrahlung bis zu einem gewissen Maximum, verminderte sich dann wieder und nahm hiernach entweder sofort oder nach einer gewissen Zeit erneut zu. Die Bildung der sichtbaren Partikelchen in den Eiweißlösungen erfolgte also auf Wirkung anhaltender Bestrahlung nach einem rhythmischen, wellenartigen Prozeß.

Bestrahlen wir Eiweiße mit Ultraviolettlicht in wäßriger Lösung, so werden sie denaturiert [11]. Nach Bestrahlung von 2%iger Serumalbuminlösung mit Ultraviolettlicht von  $2,3 \cdot 10^4$  erg/cm<sup>2</sup>/sec Intensität beobachtete man mit der Bestrahlungsdauer zunehmende Denaturation. (Dies wurde dadurch nachgewiesen, daß die mit Alkohol ausfällbare Eiweißmenge ständig zunahm.) Nach 2 stündiger Bestrahlung waren 32% des Serumalbumins denaturiert. Parallel mit der Denaturation verändern sich auch die physikalischen und chemischen Eigenschaften der Eiweißlösung: die Wärmekoagulationsschwelle erniedrigt sich, Viskosität und Trübungsgrad der Lösung nehmen zu. Demgegenüber war eine Vermehrung der Aminostickstoffmenge nicht nachweisbar.

Obige Autoren fanden die Denaturation des Serumalbumins größer als die des Serumglobulins. Von denaturationssenkenden Mitteln, z. B. 0,005 M Natriumkaprilat, wird der denaturierende Effekt der Bestrahlung herabgesetzt, von denaturationssteigernden Mitteln demgegenüber die denaturierende Wirkung der Bestrahlung erhöht.



Die Denaturation der lebenden Eiweiße kann zur Vernichtung des lebenden Organismus führen. Die Ultraviolettbestrahlung läßt sich daher auch zur Vernichtung von Mikroorganismen verwenden. Für die Vernichtung der Keime ist der Ultraviolettstrahlenbereich von 2650 Å Wellenlänge am wirksamsten, weil die die Keime aufbauenden zusammengesetzten Eiweißmoleküle vor allem auf diese Wellenlänge reagieren.

Unsere Untersuchungen waren hauptsächlich darauf gerichtet, zwei Fragen zu beantworten: inwieweit läßt sich die bakterizide Wirkung der Ultraviolettstrahlen auf eine biologische Substanz übertragen bzw. die *sui generis* vorhandene diesbezügliche Wirkung der Substanz mit Ultraviolettbestrahlung steigern?

An Osteoarthritis tuberculosa leidende Kranke werden bekanntlich von ultraviolettstrahlenreicher Höhensonne mit großem insolativem Effekt wirksam geheilt. Im Hinblick darauf, daß uns diese geographische Gegebenheit nicht zur Verfügung steht und die spezifischen bzw. seit langem bestehenden monartikulären Gelenkprozesse unbekannter Ätiologie selbst mit den modernsten Medikamenten nicht immer zufriedenstellend therapeutisch beeinflußt werden können, haben wir mit ultraviolettlichtbestrahltem Blutserum (im weiteren UB-Serum) bakteriologische, tierexperimentelle und klinische Versuche durchgeführt. Bei allen Versuchen wurde unter denselben Bedingungen, mit der gleichen Technik gewonnenes und bestrahltes Serum verwendet. Von dem bei Zimmertemperatur durch 24 stündige Sedimentation gewonnenen Serum bestrahlten wir 10 ml unter sterilen Bedingungen in einer Petri-Schale von 8 cm Durchmesser, 15 ml in einer solchen von 10 cm Durchmesser mit Ultraviolettlicht, und zwar abweichend von den Literaturangaben 1 Stunde lang aus 40 cm Entfernung unter Benutzung einer Siemenschen Quarzlampe Normal-Standardmodell von 500 W Leistung mit 110 V, 4 A.

### Bakteriologische Versuche

Mit den bakteriologischen Versuchen bezweckten wir die Klarstellung der Frage, wie sich die Hemmungswirkung des UB-Serums auf das Wachstum der Tbc-Bakterien zu der des Normalserums verhält.

Zu der auf 5 ccm Sula-Nährboden gezüchteten Tbc-Bazillenkultur gaben wir in Mengen von 0,2 0,4, 0,8, 1,6 und 3,2 ml

1. menschliches Normalserum,
2. inaktiviertes menschliches Normalserum,
3. UB-Serum,
4. inaktiviertes UB-Serum,
5. UB-Serum, dem je ml 1 Tropfen Jodtinktur beigemischt war,
6. inaktiviertes UB-Serum, das ebenfalls je ml 1 Tropfen Jodtinktur enthielt.

Dieser Versuch gab auf die gestellte Frage keine endgültige Antwort, da das Wachstum der Tbc-Bakterien sowohl vom Normal- wie vom UB-Serum bereits in den niedrigsten Konzentrationen gehemmt wurde.

Eine Differenz ergab sich bei dem bei 56° inaktivierten Serum, das seine obige Wirkung durch die Inaktivierung verloren hatte und selbst in der höchsten angewandten 64%igen Konzentration keinerlei Hemmungswirkung ausübte. Wurde es aber auf oben beschriebene Weise mit Ultraviolettlicht bestrahlt, so gewann das inaktivierte Serum seine wachstumshemmende Eigenschaft zurück, zeigte in 36%iger Konzentration wieder Hemmung, während es in 24%iger Konzentration dysgonisches Wachstum herbeiführte.

Mit diesem Versuch hatten wir nachgewiesen, daß das Normalserum ebenso wie das bestrahlte bereits in kleiner Dosis über Hemmungswirkung verfügt. Das Serum verliert diese Eigenschaft nach Inaktivierung, gewinnt sie aber nach Ultraviolettbestrahlung teilweise wieder zurück. Durch Zugabe von Jodtinktur werden die Resultate nicht verändert.

Es erschien uns noch wichtig zu untersuchen, ob aus dem Gelenkpunktat der an Synovitis leidenden Kranken Tbc-Bazillen gezüchtet werden können. Der Versuch fiel negativ aus.

Hiernach gaben wir in obiger Dosis Kniegelenkpunktat zum Sula-Nährboden, das jedoch die Entwicklung der Tbc-Bazillen auch dann nicht hemmte, wenn es auf obige Weise bestrahlt worden war.

Ferner bestrahlten wir den Sula-Nährboden und nahmen die Abimpfungen danach vor, indessen war nur dysgonisches Wachstum zu beobachten.

Schließlich untersuchten wir mit dem Fluoreszenzmikroskop das Serum vor und nach Bestrahlung, fanden aber zwischen den beiden Seren keine Abweichung.

### Tierversuche

Da die bakteriologischen Untersuchungen ergeben hatten, daß das Wachstum der Tbc-Bakterien sowohl vom menschlichen Normalserum als auch vom UB-Serum bereits in sehr geringen Mengen gehemmt und diese Wirkung des inaktivierten Serums von der Ultraviolettbestrahlung vorteilhaft beeinflußt wird, untersuchten wir im weiteren den Effekt des menschlichen Normalserums sowie des UB-Serums bei spezifischen Gonitiden in Tierversuchen.

Die erste Aufgabe bestand in der Herbeiführung spezifischer Monarthritiden. Die Versuche wurden an Meerschweinchen und Kaninchen folgendermaßen vorgenommen: Wir injizierten den Tieren

- a) 0,05–0,10 mg intraartikulär vom Humanstamm H<sub>37</sub>,
- b) 0,05–0,10 mg intraartikulär vom Bovin-Standardstamm Bd<sub>2</sub>;
- c) erst wurden die Tiere i. v. mit dem obigen Human- und Bovin-Stamm infiziert, dann erhielten sie intraartikulär denselben Stamm;

d) nach vorheriger i. v. Infektion gaben wir den Tieren intraartikulär konzentriertes Tuberkulin.

Zur Manifestation der artifiziellen spezifischen Monarthrits ergab unter den obigen Methoden das beste Resultat die intraartikuläre Inokulation des Bovin-Standardstammes Bd<sub>2</sub> am Kaninchen. Von den zu diesem Versuch benutzten 11 Kaninchen waren 2 Tiere 1 Monat nach der Infektion verendet, bei 3 Tieren war die Infektion nicht angegangen, während sich bei 6 Tieren pathologisch-anatomisch nachweisbare Osteoarthritis tuberculosa vom Bovin-Typus entwickelt hatte.

Wie die Versuche zeigten, war es schwer, künstliche tuberkulöse Gonitis bei Kaninchen hervorzurufen.

Im zweiten Stadium der Tierversuche behandelten wir die nach obiger Methode herbeigeführte spezifische Gonitis mit dem intraartikulär verabreichten Normal- und UB-Serum. Unter den zum Modellversuch eingestellten 21 Kaninchen hatte sich 1 Monat später tuberkulöse Gonitis bei 14 Tieren entwickelt.

Die 14 an Gonitis leidenden Tiere wurden in drei Gruppen eingeteilt: die erste Gruppe wurde mit menschlichem Normalserum behandelt, und zwar erhielten 4 Tiere in das hintere rechtsseitige Kniegelenk wöchentlich 4 mal intraartikulär 2 ml sedimentiertes menschliches Normalserum.

Der zweiten Gruppe von 5 Tieren verabreichten wir auf ähnliche Weise UB-Serum.

Die dritte Gruppe, 5 an tuberkulöser Gonitis erkrankte Tiere, diente Kontrollzwecken. Von diesen erhielten 4 Kaninchen keine Injektionen, während wir 1 Tier (Nr. 5) zu gleicher Zeit mit den anderen 2 ml physiologische Kochsalzlösung intraartikulär verabfolgten.

Im Laufe des Versuches wurde der Durchmesser beider Kniegelenke siebentäglich gemessen. Nach vier Behandlungen — d. h. nach 28 Tagen — fixierten wir das Gelenk für 2 Wochen und spritzten dann noch zweimal UB- bzw. Normalserum ein. 2 Monate nach Entwicklung der Gonitis ließen wir die Tiere verbluten und seziierten sie. Die Gipsfixierung wurde auch an den Kontrolltieren vorgenommen.

*Erste Gruppe:* Mit menschlichem Normalserum behandelte Tiere (kurze Sektionsprotokolle).

*Tier Nr. 1.* 3200 g. Linkes Knie 25 mm, rechtes Knie 40 mm. In der Lunge auf beide Lungenflügel ausgedehntes, symmetrisch gelegenes Infiltrat acinonodösen Typs. In der Leber keine tuberkulöse Veränderung, die Milz ist vergrößert, makroskopisch intakt, der Nierenbefund beidseitig negativ. Kniegelenke: rechtsseitig periartikulär käsige Veränderung von lockerer Struktur. Perikapsulär geschwollene Synovia. Linkes Knie: Kniegelenkabschnitt des Femurs distal verdickt, dementsprechend auch das Fibulaköpfchen vergrößert. Auf der kranken Seite in der Gelenkkapsel eine sehr ausgeprägte umfangreiche Veränderung.

*Tier Nr. 2.* 2500 g, linkes Kniegelenk 20 mm, rechtes 40 mm. In der linken Lunge im Unter- und Mittellappen insgesamt 5 stecknadelkopfgroße Herde von nodösem Typ. Leber negativ, Milz etwas geschwollen, Nieren intakt, im rechten Kniegelenk extrakapsulär

und zwischen den Faszien des Muskelgewebes eine konglomerierende käsige Veränderung. Intrakapsulär dünne Flüssigkeit in größerer Menge. Die Synovia ist stark geschwollen, stellenweise käsig, am Knochen (an der Knorpelfläche der Tibia) sind stellenweise Defekte zu sehen. Am linken Knie keine Veränderungen.

*Tier Nr. 3.* 2700 g, linkes Knie 21 mm, rechtes 40 mm. In den Lungen hauptsächlich linksseitig chronische acinodöse Tuberkulose, in der Leber 1 fibröser Herd. Milz und Nieren negativ, im rechten Kniegelenk schwere Tuberkulose, ähnlich wie beim Tier Nr. 2. Subperiostal ausgedehnte Verkäsung, vor allem in der Umgebung der Tibia, in der Gelenkhöhle Granulationsgewebe, das sich auf das Knochengewebe der Tibia erstreckt. Im Knochenlappen der Tibia sowie in der Femurepiphyse befindet sich je ein bohnengroßes Tuberkulom.

*Tier Nr. 4.* 2550 g, linkes Knie 20 mm, rechtes 34 mm. In den Lungen ausgedehnte schwere acinodöse Tuberkulose. In der Leber subkapsulär eine retikuläre Veränderung. Die Milz ist klein, die Nieren sind intakt. Am rechten Knie extrakapsulär käsiges Konglomerat; die Kapsel wird offen fixiert. Im linken Kniegelenk keine Veränderungen.

### Zweite Gruppe : Mit UB-Serum behandelte Tiere.

*Tier Nr. 1.* 2570 g, linkes Knie 24 mm, rechtes 31 mm. In den Lungen vereinzelte punktförmige Herde, Leber, Milz, Niere negativ. Am rechten Knie extrakapsulär käsiges Konglomerat, intrakapsulär anscheinend intakte Verhältnisse, geschwollene Synovia, polypöse Gewächse. Am proximalen Metaphysenabschnitt der Tibia ist der Knochen verschmälert. Am linken Kniegelenk keine Abweichungen, das Fibulaköpfchen ist vergrößert.

*Tier Nr. 2.* 3450 g, linkes Knie 22 mm, rechtes 35 mm. Lunge, Leber, Milz, Niere ohne Veränderungen. Das rechte Knie gleicht dem des Tieres Nr. 1, extrakapsulär ein käsiges Konglomerat, in der Gelenkkapsel Hydrops, Synovitis caseosa, stellenweise viel Flüssigkeit in der Synovialhöhle. Das linke Knie ist intakt.

*Tier Nr. 3.* 2900 g, linkes Knie 20 mm, rechtes 20,5 mm. In der Lunge findet sich trotz sorgfältigster Untersuchung keine tuberkulöse Veränderung. Leber, Milz, Niere intakt. Gravid, 10 Fetusse. Am rechten Knie der Inokulationsstelle entsprechend ein linsengroßes käsiger Herd. An einer Stelle der Gelenkkapselsynovia ein gelblichweißes nekrotisches Gebiet. Punktförmige Tuberkel an der Innenfläche der Gelenkkapsel, etwas vermehrte Flüssigkeit, intaktes linkes Kniegelenk. Rechtsseitig periostale Verdickung und Rarefaktion an der Femurepiphyse.

*Tier Nr. 4.* 2950 g, linkes Knie 20 mm, rechtes 25 mm. Im Unterlappen beider Lungen 1—2 nadelstichgroße konfluierende Herde, in der Leber keine Veränderungen, kleine Milz, Nieren ohne pathologische Abweichungen. In der rechten Kniekehle ein bohnengroßer, käsiger Lymphknoten, an der rechten Seite der Tibia gleichfalls ein bohnengroßer Lymphknoten. Lateral reicht die Gelenkkapsel bis zur Tibia. Intrakapsulär stellenweise Hyperämie, grauweiß, weiche, scheinbar amorphe, etwas hellere Gebilde als das Fettgewebe. Linkes Knie intakt.

*Tier Nr. 5.* 3050 g, linkes Knie 20 mm, rechtes 23,5 mm. Emphysematöse Lunge ohne pathologische Veränderungen. Blutungen in dem Gebiet des Thymus. Leber negativ, in der Milz an einer Stelle geringe Blutung, Niere intakt. In der rechten Kniekehle 1—2 linsengroße käsige Tuberkel, das Kniegelenk ist geschwollen und enthält eine große Menge ganz dünner Flüssigkeit, die Synovia ist rötlich, im linken Knie keine Veränderungen. Rechtsseitig ein stecknadelkopfgroßer Herd in der Femurepiphyse.

### Dritte Gruppe : Kontrollgruppe. a) Unbehandelte Tiere.

*Tier Nr. 1.* 3100 g, linkes Knie 22 mm, rechtes 33 mm. In der Lunge rechtsseitig 1—2 nodöse Veränderungen, Leber, Milz, Niere ohne pathologische Veränderungen. Im rechten Kniegelenk extrakapsulär ein käsiges Konglomerat, intrakapsulär anscheinend intakte Verhältnisse, Synovia geschwollen. Intrakapsulär graue käsige Massen, linkes Kniegelenk intakt.

*Tier Nr. 2.* 2850 g, linkes Knie 20 mm, rechtes Knie 24 mm. Im Mittellappen der rechten Lunge ein nodöser Herd, sonst negativer Befund. Leber, Milz, Niere ohne Veränderungen. An der Außenfläche des rechten Kniegelenkes hirsekorngroße käsige Gebiete. Intrakapsulär etwas geschwollene Synovia. Linkes Kniegelenk ohne Abweichungen. An der Querschnittfläche der Knochen keine Veränderungen.

*Tier Nr. 3.* 3550 g, linkes Knie 22 mm, rechtes 24 mm. In der Lunge keine Veränderungen, Leber, Milz negativ. In der rechten Niere zwei Retentionszysten, linke Niere negativ.

Synovia des rechten Kniegelenks geschwollen, weist 1—2 hervortretende weißs Knoten auf. Im linken Kniegelenk keine Abweichungen. An der Schnittfläche der Knochen nichts pathologisches.

*Tier Nr. 4.* 2700 g, rechtes Knie 20 mm, linkes 20 mm. Weder an den inneren Organen noch an den Kniegelenken krankhafte Veränderungen zu sehen.

#### b) Mit physiologischer NaCl-Lösung behandeltes Kontrolltier.

*Tier Nr. 5.* 3200 g, linkes Knie 21 mm, rechtes Knie 25 mm. In der Lunge keinerlei pathologische Veränderungen sichtbar. Leber, Milz, Niere ohne Abweichungen, ebenso die Kniegelenke. Von diesem Tier wurde nichts konserviert.

Die Differenz zwischen den beiden Knien betrug bei Abschluß der Versuche in der ersten Gruppe 14,5 mm, in der zweiten Gruppe 5,8 mm, in der Kontrollgruppe 4,7 mm.

Die Ergebnisse der Tierversuche sind auf Abb. 1 zusammengefaßt. In der ersten Rubrik ist die Gruppen-Nr. der Versuchstiere, in der zweiten die bei der Sektion gemessene Differenz zwischen den beiden Kniegelenken in cm, in der dritten die Generalisierung des Prozesses nach Organen, in der vierten die Generalisierung in Kreuzen und in der letzten Rubrik der Zustand des infizierten Kniegelenkes nach folgender Beurteilung angegeben :

Schwerer Prozeß innerhalb des Gelenks	++
schwerer periartikulärer Prozeß	++
leichter intraartikulärer Prozeß	+
leichter periartikulärer Prozeß	+
ohne wesentliche Veränderung	—

Wie aus Abb. 1 hervorgeht, erhielten wir die schlechtesten Ergebnisse in der ersten Gruppe, der wir menschliches Normalserum intraartikulär injiziert hatten.

Die Gruppe der Kontrolltiere zeigt, daß sich die entwickelte spezifische Gonitis, sich selbst überlassen bzw. mit Gipsverband fixiert, gut konsolidierte. Die Einspritzung der physiologischen Kochsalzlösung war auf den Prozeß ohne Einfluß.

Die zweite Gruppe ergab ein wesentlich besseres Resultat als die erste und blieb kaum hinter den Ergebnissen der Kontrollgruppe zurück.

Nach dem pathologisch-anatomischen Befund waren in sämtlichen vier Fällen der ersten Gruppe ausgedehnte Verkäsung, käsige Veränderungen von lockerer Struktur, Tuberkulome im Knochenlappen der Tibia, verdickte Synovia, Flüssigkeitsvermehrung im Gelenk und Generalisierung des Prozesses zu beobachten. Bei der zweiten Gruppe fanden wir innerhalb der Gelenkkapsel anscheinend intakte Verhältnisse oder ganz leichte Veränderungen, ebenso wie bei der Kontrollgruppe. Das histologische Bild zeigte in der ersten Gruppe lymphoides und exsudatives Übergewicht; in der zweiten Gruppe dominierten infiltratives und RES-Übergewicht. Das histologische Bild der Kontrollgruppe glich eher dem der ersten, aber in wesentlich schwächerer Form.

## Erste Gruppe, mit menschlichem Normalserum behandelte Tiere

1	15	beide Lungen, linkes Knie	+++	++++
2	20	beide Lungen	+	++++
3	19	beide Lungen, Leber	+++	++++
4	14	beide Lungen, Leber	+++	++++

## Zweite Gruppe, mit UB-Serum behandelte Tiere

1	7	Lunge	+	+
2	7	—	—	++
3	0,5	—	—	++
4	5	beide Lungen	++	+
5	3,5	—	—	+

Dritte Gruppe, Tiere 1—4 unbehandelte Kontrollen,  
Tier Nr. 5 mit physiol. NaCl-Lösung behandelt

1	9	rechte Lunge	+	++
2	4	rechte Lunge	+	+
3	2	—	—	+
4	—	—	—	—
5	4	—	—	—

Abb. 1

## Besprechung

I. Eines der Ergebnisse der Tierversuche bestand darin, daß die artifizielle spezifische Gonitis nach wiederholter intraartikulärer Verabreichung von menschlichem Normalserum progrediert und der Prozeß Neigung zur Generalisierung zeigt. Diese Beobachtung kann nicht nur bei tuberkulösen, sondern auch bei anderen Arthritiden als Grundlage einer neuen artifizierten Arthritistechnik dienen. Beim Zustandekommen dieses Prozesses spielt wahrscheinlich die allergisierende Wirkung des in Intervallen von 7 Tagen verabreichten artfremden Eiweißes eine Rolle. Die mechanische Spannungswirkung der in das Gelenk eingeführten verhältnismäßig großen Serummengende kann außer Betracht gelassen werden, weil der Versuch mit dem Tier Nr. 5 der dritten Gruppe zeigte, daß die Entwicklung der spezifischen Gonitis durch Einspritzung der physiologischen Kochsalzlösung nicht gesteigert wurde.

II. Als zweites Resultat der Tierversuche ist zu verzeichnen, daß nach Verabfolgung des UB-Serums — im Gegensatz zu der des Normalserums — keine Generalisierung der Tuberkulose noch eine Progression des Gelenk-

prozesses eintrat und sowohl in bezug auf den Durchmesser wie pathologisch-anatomisch ähnliche Veränderungen wie bei den Kontrolltieren zustande kamen. Den anderen beiden Gruppen gegenüber war im histologischen Bild RES-Übergewicht wahrnehmbar. Weitere Versuche müssen klären, welche Veränderungen im Serum auf Wirkung der Bestrahlung stattgefunden haben. (Der im Serum anwesende sensibilisierende Faktor kann durch die Bestrahlung zugrunde gegangen sein, aber es ist auch möglich, daß er erhalten geblieben ist und desensibilisierende Faktoren entstanden sind; ferner können RES-Aktivierung, ACTH-Mobilisierung, die Entstehung passiver oder aktiver Immunisierungsfaktoren, die Erhöhung der antiphlogistischen, bakteriostatischen Wirkung usw. eine Rolle spielen.) Wegen der allergisierenden Wirkung des menschlichen Serums verwendeten wir bei unseren im Gange befindlichen Tierversuchen an Kaninchen Menschenserum statt Kaninchenserum. Die Ergebnisse werden wir in einer folgenden Mitteilung veröffentlichen.

### Klinische Anwendung

Das UB-Serum gelangte therapeutisch bei klinisch seit längerer Zeit bestehenden, jeder Behandlung trotztenden spezifischen monartikulären Prozessen oder bei solchen unbekannter Herkunft intraartikulär zur Anwendung.

Wegen der leichten Beobachtungsmöglichkeit der durch das Verfahren hervorgerufenen Veränderungen und der guten technischen Durchführbarkeit schien zur Erprobung der Methode das Kniegelenk am geeignetsten. Auf Grund der günstigen Erfahrungen wandten wir das Verfahren später auch bei anderen Gelenkmanifestationen an.

Die frühzeitige ätiologische Diagnose der mit hochgradiger Vermehrung der intraartikulären Flüssigkeit einhergehenden Synovitiden des Kniegelenks gestaltet sich schwierig. Die wesentlichste Frage — die Spezifität — läßt sich in den meisten Fällen nicht frühzeitig, aber mitunter selbst nach Jahren nicht beantworten. Auch in serienweise, in längeren oder kürzeren Intervallen durchgeführten wiederholten gründlichen Untersuchungen mit Hilfe der Tuberkulinprobe, Tierimpfung, Züchtung, der mikroskopischen Untersuchung des Krankheitserregers (Färbungs-, Fluoreszenz-, Anreicherungsverfahren), Biopsie, serodiagnostischer Proben (BESREDKA, MEINICKE) oder der Röntgenuntersuchung vermag man den tuberkulösen Charakter des Prozesses in vielen Fällen nicht zu beweisen.

Wir teilten daher unsere Fälle in 3 Gruppen: 1. Fälle, in denen die Tuberkulose unzweifelhaft nachgewiesen werden konnte, 2. Fälle, bei denen nur Verdacht vorlag, für den jedoch ein Beweis nicht zu erbringen war, und 3. in solche, wo kein Beweis für die Tbc zeugte, aber auch keine andere Auslösungsursache oder Krankheitserreger nachgewiesen werden konnte, die Diagnose demnach Synovitis seu gonitis incertae originis war.

Wir waren bestrebt, die differentialdiagnostisch in Frage kommenden Erkrankungen, wie traumatische Gonitis serosa, rheumatisches Fieber, Stillische Krankheit, durch pyogene Knocheninfektion oder Osteochondritis dissecans verursachte irritative Synovitis, atypische rheumatoide Arthritis, Infektarthritiden, syphilitische, gonorrhöische Osteoarthritis, Charcot-Gelenk, hämophile Arthritis, Geschwulstarthritis, Hydrops articularum intermittens usw. in allen Fällen auszuschließen.

Die längere Anwesenheit des Gelenkhydrops ist mit schädlichen Folgen verknüpft. Die Struktur der Synovialmembran wird unregelmäßig, sie verdickt sich, es entwickelt sich hypertrophische, villöse Synovitis, und zwischen der Gelenkkapsel und den periartikulären Geweben entstehen Verwachsungen. Diese Verwachsungen erhöhen die Steifheit des Gelenkes, was Neigung zu Kontrakturen erzeugt, dann degeneriert der Knorpel, und die klinischen Symptome der Arthrosis deformans gesellen sich zum Bild.

Es ist daher von erstrangiger Wichtigkeit, den pathologischen Gelenkprozeß so schnell wie möglich zu beheben. Mit den zur Verfügung stehenden therapeutischen Mitteln war das nicht in allen Fällen möglich.

Zur klinischen Anwendung des UB-Serums arbeiteten wir folgendes Verfahren aus: Von gesunden, lebenskräftigen jungen Männern entnommenes Blut wurde auf die am Anfang der Mitteilung beschriebene Weise bestrahlt und nach Absaugung der kranken Gelenkflüssigkeit in das Gelenk des Kranken eingespritzt. Die Behandlung wurde 7—10tägig wiederholt, wobei wir je nach der punktierten Flüssigkeitsmenge jeweils 5—8—10 ml Serum injizierten. Danach wurde das Gelenk mit Gipsverband für die Dauer eines Monats fixiert. Wenn nach dessen Entfernung noch eine Schwellung vorhanden war, wurde die intraartikuläre Einspritzung des UB-Serums 2—3mal wiederholt. Gegebenenfalls legten wir zum zweitenmal einen Gipsverband an, brachten zunehmende Belastungen zur Anwendung und stärkten die Extremität mit physiotherapeutischer Behandlung (Turnen, auch unter Wasser, Massage, Tonicator, eventuell Ca-Elektrostase usw.).

Von den bisher behandelten Kranken haben wir 21 Fälle aufgearbeitet bzw. ausgewertet; in 10 dieser 21 Fälle hatten wir Gelegenheit, nach Verlauf von 5 Jahren Kontrolluntersuchungen durchzuführen.

Die Angaben der 21 Kranken sind in Tabelle I enthalten.

Die in der Tabelle benutzten Kreuze haben folgende Bedeutung:

- ++++ Völlig schmerzfrei, Kontraktur höchstens 15°, keine Abweichung der Hauttemperatur, keine Schwellung oder Druckempfindlichkeit, gute Funktionen, vollständig beschwerdefrei, geheilt.
- +++ Temporär auftretende leichte Schmerzen, Kontraktur höchstens 30°, keine Abweichung der Hauttemperatur, Schwellung (im Knie-



- gelenk) nicht größer als 1 cm, toleriert physische Anstrengung in geringem Ausmaß, die Beschwerden sind wesentlich gebessert oder treten nur zeitweise in Erscheinung, gebessert.
- ++ Das Gelenk ist schmerzhaft, steif, geschwollen, schlechte Funktionen, toleriert die tägliche Inanspruchnahme nur bei Schonung, mäßig gebessert.
- + Behandlung erfolglos, Zustand unverändert.
- Nach Behandlung trat Verschlechterung ein.

Die Kranken reihten wir in die »spezifische« Gruppe ein, wenn der Krankheitserreger histologisch, durch Tierimpfung, Züchtung oder Färbung nachgewiesen wurde oder die Röntgenveränderung typisch war. In die »spezifischverdächtige« Gruppe wurden jene aufgenommen, in deren Anamnese Tbc vorkam, die Besredka- und Tuberkulinprobe stark positiv ausgefallen oder die Röntgenveränderung verdächtig war. In der Gruppe »Synovitis incertae originis« sind nur diejenigen Fälle angeführt, in denen die Auslösungsursache nicht ermittelt werden konnte. Infolge technischer Schwierigkeiten hatten wir nicht die Möglichkeit, die Synovektomie bei allen Kranken durchzuführen.

Wie aus Tabelle I ersichtlich, waren 10 der 21 Fälle nachgewiesenermaßen spezifisch, bei 9 bestand Verdacht auf Spezifität, und in 2 Fällen war die Ätiologie unbekannt. In 2 der spezifischen Fälle (Kranke Nr. 16 und 18) vermochten wir kein Resultat zu erzielen, in den anderen Fällen ergab sowohl die unmittelbare wie die Kontrolluntersuchung nach 5 Jahren günstige Resultate. Ebenfalls unter den spezifischen Fällen war in zwei (Kranke Nr. 2 und 7) der Gelenkprozeß gebessert, während der Lungenprozeß nach der 5. bzw. 4. UB-Serum-Injektion — in einem Fall mit Blutung — wiederaufflammte. Dies dürfte darauf zurückzuführen sein, daß das nicht homologe UB-Serum auf den beruhigten Pulmonalprozeß möglicherweise eine allergisierende Wirkung ausgeübt hatte. Vielleicht läßt es sich aber auch mit der klinischen Beobachtung erklären, daß die Pulmonalprozesse, wenn der gleichfalls anwesende extrapulmonale Prozeß Besserung zeigt, progredieren, was allerdings nicht als allgemeingültig betrachtet werden kann.

Erwähnenswert erscheint noch der Fall Nr. 3, in dem nach der dritten UB-Seruminjektion ein bisher latenter Zahnherd des Kranken aufflackerte und sich der ganze Gelenkprozeß nach Entfernung des Herdes beruhigte.

Gelenkkomplikationen sind nach intraartikulärer UB-Serum-Verabreichung in keinem Falle aufgetreten. Die ein—zwei Tage anhaltenden Schmerzen bzw. leichten Hautrötungen verschwanden in allen Fällen nach feuchten Umschlägen.

In zwei Fällen (Kranke Nr. 9 und 18) wurde der als Nebenbefund zur Entwicklung gekommene kalte Abszeß mit wiederholter Einspritzung von UB-Serum behandelt, wonach sich der Prozeß in beiden Fällen beruhigte.

Nachfolgend teilen wir den kurzen Krankengeschichtenauszug der Fälle Nr. 2, 3, 7 und 9 mit.

K. M., 22j. Mann. Diagnose: rechtsseitige spezifische Gonitis. Die Erkrankung hatte 2 Jahre vor der Aufnahme mit polyarthritischen Beschwerden begonnen. Die Behandlung mit Natrium salicyl. und Ultraseptyl blieb ohne Erfolg. Später besserten sich die Beschwerden nach langwieriger Amidosanbehandlung. Im Oktober 1951 erkältete sich Pat. stark beim Fußballspiel, danach schwoll das rechte Knie an und wurde schmerzhaft. Nach 5 Monaten Bettruhe besserten sich die Gelenkbeschwerden etwas, aber nach einwöchigem Aufsein hatten Schwellung und Schmerzen im Mai wieder zugenommen. Von einer Tbc-Erkrankung weiß Pat. nichts. Aufnahme am 25. November 1952. Durchmesser des rechten Knies 39,0—39,0—35,0, des linken 34,0—35,0—33,0, Differenzen 4,0—4,0—2,0. Mantoux 1/100 000 + + + +, positiv, SG 28 mm/h. Besredka-Probe positiv, Züchtung und Tierimpfung aus dem Gelenkpunktat negativ. Rtg.: subkortikale Atrophie. Gelenkfunktionsproben stark verringert, schmerzhaft. Nach Amydosan-, Novocain-, Jodichthylbehandlung keine Besserung. Am 24. XII. entnehmen wir durch Punktion 50 ml Flüssigkeit und spritzten intraartikulär 10 ml UB-Serum ein. 25. XII.: starke Zunahme der Schmerzen, feuchte Umschläge. Am 27. XII. beschwerdefrei. 28. XII. erleichterte Kniebeugung. 30. XII. wiederum 50 ml Flüssigkeitsentnahme durch Punktion, zum zweitenmal 10 ml UB-Serum. 31. XII. sehr starke nächtliche Schmerzen, die morgens verschwunden waren. 5. I. 1953 nach Entnahme von 20 ml Flüssigkeit dritte Verabreichung von 10 ml UB-Serum. 9. I. Gipsfixation. Am 26. I. neuerliche Aufnahme, Schwellung vermindert, Differenzen zwischen den Kniegelenken 3,2—4,0—1,5. Schmerzen bestehen nicht mehr, SG 26 mm/h. Am 6. II. nach Entfernung von 10 ml Gelenkflüssigkeit wieder 10 ml UB-Serum. 9. II. Lungenblutung, wegen dieser Überführung auf die entsprechende Abteilung. Im April wurde uns der Kranke noch dreimal zur Behandlung mit UB-Serum zugeführt. *Kontrolluntersuchung am 7. IX. 1957.* Im Kniegelenk keine Beschwerden, nur bei Wetterwechsel leichte, stechende Schmerzen. Sonst gutes Gehvermögen, Pat. vermag sich zu bücken und ohne jede Anstrengung Treppen zu steigen. Gegenwärtig erfolgt Pneumothoraxbehandlung. Bei der physikalischen Untersuchung an den Kniegelenken keine Abweichungen wahrnehmbar, lediglich rechtsseitig eine Kontraktur von 10°. Im rechten Knöchelgelenk ein spezifischer Fungöse-Prozeß. Das Kniegelenk des Kranken ist klinisch als völlig geheilt zu betrachten.

K. F., 23j. Frau. Diagnose: rechtseitige Gonitis. Im August 1952 war ihr rechtes Kniegelenk ohne besondere Ursache schmerzhaft angeschwollen. Sie erhielt erfolglos Ultrakurzwellen-, Amydosan-, Na salicyl.-Behandlung, später Gipsverband. Nach Entfernung des Gipsverbandes traten die Schmerzen beim Gehen bald wieder auf, und das Gelenk schwoll an. Krankenhausaufnahme am 7. I. 1953. Das rechte Knie ist geschwollen und schmerzhaft. Differenzen zwischen den beiden Knien 1,0—2,0—1,0 cm. SG 15 mm/h. Das Röntgenbild zeigt keine krankhafte Veränderung. Wir begannen Antidistorsionsbehandlung, wonach am 20. II. Beschwerdefreiheit zustande kam. Am 22. III. Wiederaufnahme, da das Kniegelenk nach dem Gehen erneut geschwollen und schmerzhaft war. Zur Durchführung eines künstlichen Aborts wird sie der gynäkologischen Abteilung übergeben; von dort kommt sie am 26. III. zurück. Obwohl sich das Kniegelenk in sehr schlechtem Zustand befindet, wird Kranke auf eigenen Wunsch entlassen. Wiederaufnahme am 3. V. Inzwischen hatte sie sich in einem Höhenkurort aufgehalten (Mátraháza). Das rechte Knie war noch immer geschwollen und schmerzhaft. SG 19 mm/h. Mantoux neg. Besredka neg. Durch Punktion gewonnene Kniegelenkflüssigkeit Rivalta-positiv, Zellzahl 2200, Interus-Index 2,7; auf Agar abgeimpft, bei 37° inkubiert bleibt der Nährboden nach 48 Stunden steril; Tierimpfung, Züchtung, Tbc.-Untersuchungen negativ. Rtg.: eingeengte Gelenkspalte, die Corticalis an den gelenkbildenden Knochen verdünnt, Atrophie. 19. V. 5 ml UB-Serum i. artik. 22. V. Befinden gebessert, keine Schmerzen. 26. V. Gelenkpunktion, 4 ml UB-Serum, Zellzahl im Punktat 2,5, Färbungsverfahren, Züchtung negativ. 3. VI. 5 ml UB-Serum, Ikterus-Index 2,8, Zellzahl 10 000. Nach der Injektion rechter oberer Molar geschwollen, Rtg. zeigt Rarefaktion, Extraktion. 8. VI. 5 ml UB-Serum. 10. VI. Gipsverband. 12. VII. Wiederaufnahme, nach Entfernung des Gipsverbandes Turnen, Massage, allmähliches Aufstehenlassen, dann beschwerdefrei entlassen. 10. XII. 1957. *Kontrolluntersuchung.* Seit der Entlassung völlig beschwerdefrei. Bei der Untersuchung keine Abweichung wahrnehmbar.

S. J., 27j. Mann. Diagnose: spezifische Gonitis. 1947 Polyarthritis, später waren die Beschwerden auf das rechte Kniegelenk lokalisiert. Drei Monate Gipsverband. Seither ständig krank, die Schwellung ist einmal stärker, ein andermal schwächer anwesend, reagiert stark auf geringste Kälteeinwirkung oder physische Anstrengung. Aufnahme am 7. II. 1953. Mantoux 1/100 000, + + + + positiv, Besredka positiv, Rtg. subkortikale Kalkarmut, SG 28 mm/h.

Nr.	Name	Alter	Spezifität	Verdacht auf Spezifität	Arthr. incertae originis	Krankheit besteht seit	Vorherige erfolgreiche Therapie	Erste Serie UB-Serum	Erster Gipsverband	Zweite Serie UB-Serum	Zweiter Gipsverband	Dritte Serie UB-Serum	Komplikationen	Nachbehandlung	Behandlungsergebnis	Resultat der Kontrolluntersuchung nach 5 Jahren	Behandlungsergebnis nach 5 Jahren
1.	Frau B. L.	32	—	Gonitis l. s.	—	3 Jahre	Na salicyl. Amydosan Umschläge Rtg.-Bestr.	3×10 ml 7 Tage	4 Wochen	2×10 ml 7 Tage	—	—	—	Massage Turnen Bäder	++++	20%ige Kontraktur, leistet Handarbeit, beschwerdefrei	++++
2.	K. M.	22	Gonitis l. d.	—	—	2 Jahre	Fixierung Na salicyl. Ultraseptyl	3×10 ml 7 Tage	2 Wochen	3×10 ml 7 Tage	—	—	nach der 3. UB-Inj. Lungenblutung	während der Behandlung auf Lungenabteilung überführt	+++	Kniegelenkprozeß geheilt, im rechten Knöchelgelenk spez. Prozeß	++++
3.	Frau K. F.	23	—	Gonitis l. d.	—	10 Mon.	Ultrakurzw. Na Salicyl. Amydosan Gipsverband	4×5 ml	4 Wochen	—	—	—	nach der 3. UB-Inj. Zahnextraktion	Bäder Turnen Massage	++++	völlig beschwerdefrei, keine phys. Abweichungen	++++
4.	C. K.	25	—	—	Synovit. chr. l. d.	4 Mon.	Rtg.-Bestr. Gipsverband Badekur	3×10 ml 7 Tage	4 Wochen	2×10 ml	4 Wochen	1×5 ml	—	Turnen allmähliches Aufstehen	++++	völlig beschwerdefrei, auch nach schwerem Trauma kein Rezidiv	++++
5.	Frau N. E.	33	Gonitis l. d.	—	—	5 Mon.	Ultrakurzw. Na salicyl. Gipsverband	5×10 ml 8 Tage	4 Wochen	4×10 ml 7 Tage	4 Wochen	—	—	Turnen Massage	++++	gänzlich beschwerdefrei, treibt Sport, neg. phys. Befund	++++
6.	Frau B. K.	43	—	Gonitis l. d.	—	9 Mon.	Balneother. Sulfolein 22 g Streptom. Penicillin	4×10 ml 4 Tage	4 Wochen	3×8 ml	—	—	—	Bäder Unterwasser- massage, Turnen	++++	beschwerdefrei, den ganzen Tag unterwegs, leistet schwere Handarbeit, keine phys. Abweichungen	++++
7.	S. J.	27	Gonitis l. d.	—	—	5 Jahre	Gipsverband Physiother.	3×5 ml 7 Tage	4 Wochen	3×6 ml	—	—	wegen Lungenprozeß auf spez. Abteilung überführt	—	+++	keine Kniebeschwerden, Lungenprozeß wird behandelt	++++
8.	B. J.	28	—	Coxitis l. s.	—	4 Mon.	Bettruhe Umschläge Analgetika	4×10 ml 7 Tage	8 Wochen	—	—	—	—	Massage Turnen, allm. Gehen	+++	im Hüftgelenk keine path. Abweichung, gute Funktionen, im I. Sternoclav.-Gelenk spez. Prozeß	++++
9.	N. J.	33	Osteoarthr. metacarpal. l. d.	—	—	1 Mon.	—	4×4 ml 6 Tage	8 Wochen	—	3 Wochen	3×2 ml	—	Ca-Elektrostase Paraffin Turnen	+++	mäßige Kontraktur, vermag die Hand gut zu benutzen	+++
10.	V. S.	31	—	—	—	6 Mon.	Gipsverband 20 g Streptom.	3×4 ml 7 Tage	6 Wochen	—	—	—	—	Ca-Elektrostase Turnen Massage	+++	benutzt die Hand gut mit Lederhülle, geb. Supination, sonst keine Abweichungen	+++
11.	Frau P. J.	24	Gonitis l. d.	—	—	18 Mon.	30 g Streptom. Rtg.-Bestr. Novocain Gipsverband Gehapparat	4×10 ml 7 Tage	4 Wochen	—	—	—	—	Bassinbäder Massage Heilgymnastik Höhensonne	++++	—	—
12.	Frau K. J.	51	—	Gonitis l. s.	—	4 Mon.	Novalgin Ultrakurzw. Nov.-Block. Fixierung	4×10 ml 7 Tage	4 Wochen	1×10 ml	—	—	nach 5. Injektion Urticaria	Ca-Elektrostase Massage Bäder Turnen	+++	—	—
13.	P. J.	22	—	Gonitis l. s.	—	2 Mon.	Peters-Lös. Fixierung	3×10 ml 7 Tage	3 Wochen	—	—	—	—	Heilgymnastik Massage	++++	—	—
14.	K. J.	21	—	Gonitis l. s.	—	3 Mon.	Physiother. Bettruhe Umschläge	2×10 ml 1×5 ml	3 Wochen	2×10 ml	—	—	—	Heilgymnastik Massage, Höhensonne, Histamin	+++	—	—
15.	K. J.	24	—	—	Gonitis l. s.	4 Mon.	Rtg.-Bestr. Bettruhe Bäder	3×10 ml 7 Tage	4 Wochen	—	—	—	—	Tonsillektomie Massage Bäder	++++	—	—
16.	Frau P. J.	39	Gonitis l. u.	—	—	6 Mon.	Punktion Gipsverband 23 g Streptomycin, 360 g PAS	6×15 ml 6×15 ml 5 Tage	3 Wochen	5×15 ml 5×15 ml 7 Tage	3 Wochen	4×10 ml	—	operative Behandlung	+	—	—
17.	O. J.	23	—	Gonitis l. d.	—	28 Mon.	Gipsverband Meniscus-Operation	7×10 ml 5 Tage	4 Wochen	4×10 ml 7 Tage	4 Wochen	—	—	Massage, Bäder, Turnen, Paraffin- packungen	++++	—	—
18.	Frau V. J.	27	Gonitis l. d.	—	—	6 Jahre	Punktion Gipsverband Bäder	4×10 ml 5 Tage	4 Wochen	2×10 ml	4 Wochen	4×10 ml	kalter Abszeß am Unterschenkel, heilt nach 3×5 ml UB-Ser.	nochmals Gipsverband, chirurg. Eingr.	++	—	—
19.	B. F.	23	—	Gonitis l. d.	—	6 Mon.	Bettruhe Umschläge	3×10 ml 6 Tage	4 Wochen	—	—	—	—	Bassinbäder, Schlamm, Hista- min, Ultrakurzw.	++++	—	—
20.	F. J.	24	Coxitis l. d.	—	—	6 Woch.	Bettruhe	5×2 ml 6 Tage	4 Wochen	—	—	—	—	2mal Ca-Elektrostase, Sollux, Heilgymnastik	+++	—	—
21.	T. G.	33	Gonitis l. d.	—	—	7 Jahre	Bettruhe Bäder Gipsverband Irgapyrin Novocain	3×10 ml 7 Tage	4 Wochen	3×5 ml 7 Tage	4 Wochen	—	—	Ca-Elektrostase Bassinbäder Streptomycin, PAS, Isonocid	+++	—	—



9. II. Punktion, aus dem Punktat wurden Koch-Bazillen gezüchtet. 5 ml UB-Serum intra-artik. 17. II. Zellzahl im Gelenkpunktat 3600, Ikterus-Index 2,5, 5 ml UB-Serum. 23. II. zum 3. Mal 5 ml UB-Serum, 26. II. Gipsverband. Wiederaufnahme 26. III., beschwerdefrei, Tierimpfung negativ. Nach dem Röntgenbefund hat die Kalkarmut in den Knochen zugenommen. Kniegelenk noch immer geschwollen. 21. III. 5 ml UB-Serum, viermal 4 PAS-Tabletten, sowie täglich 1 g Streptomycin. 9. IV. durch Punktion 8 ml Flüssigkeit aus dem Gelenk entnommen, anschließend 6 ml UB-Serum. 30. IV. Züchtung von Koch-Bazillen aus dem Punktat. 5. V. 6 ml UB-Serum. 15. VI. Besserung des Knieprozesses, Pat. wird aber wegen seines Lungenprozesses der entsprechenden Abteilung übergeben. 29. VII. Kontrolluntersuchung: mäßige Besserung des Gelenkprozesses. 9. I. 1958. *Kontrolluntersuchung*. Steht wegen des Lungenprozesses unter ständiger ärztlicher Beobachtung und wird periodisch behandelt. Im Kniegelenk keine Beschwerden. Gutes Gehvermögen, erträgt auch Anstrengungen. Die physische Untersuchung ergibt im Kniegelenk keine Abweichungen.

N. J., 33j. Mann. Diagnose: Osteoarthritis specifica os. metacarpi I. d. Im April 1952 waren nach körperlicher Belastung Schmerzen im rechten Kniegelenk aufgetreten. Die Bewegung war erschwert, und eine Schwellung trat auf. Im Krankenhaus Ca-Elektrostasebehandlung, wonach sich die Beschwerden wesentlich besserten. Im Oktober 1952 hatte Pat. auf ärztlichen Rat ein heißes Salzbad genommen, nach dem die ganze Hand eruptiv anschwell. Rechtes Handgelenk und Hand waren stark geschwollen, die Haut dünner, straff, glänzend, um 5° wärmer als die der linken Hand, das Handgelenk befand sich in Mittelstellung von 140°, keine aktive Bewegung, die geringste passive Bewegung schmerzhaft. SG 12 mm/h, Mantoux 1/100 000, ++++ positiv, Besredka stark positiv. Rtg.: Zeichnung der Handwurzelknochen verschwommen, Sudeck I. entsprechendes Bild. Wir gaben dem Kranken 3mal intra-artik. 3—4 ml UB-Serum in die Hand, anschließend 28 Ca-Elektrostasebehandlungen. 13. XII. Gipsverband. 9. I. 1953. Entfernung des Gipsverbandes, Physiotherapie, 22. I. erneut Gipsverband für 3 Wochen. 6. III. Kontrolluntersuchung, danach 3mal 2 ml UB-Serum und 10 Ca-Elektrostasebehandlungen. 4. V. Hand schwach geschwollen, Bewegung beschränkt und schmerzhaft. Unter dem linken Rippenbogen leichte Schwellung auf kinderhandtellergroßem Gebiet, aus der sich bei der Punktion 50 ml kalter Abszeßinhalt entleeren. Nach lokaler Streptomycinapplikation verschlimmert sich der kalte Abszeß und sezerniert reichlich. Hiernach verabreichen wir in 5tägigen Intervallen 3mal 5 ml UB-Serum, wonach sich der kalte Abszeß allmählich zurückentwickelt. 7. IX. 1957. *Kontrolluntersuchung*. Im Handgelenk Adduktions- und Abduktionskontraktur, mäßig atrophische Interosseus, keine Schmerzen oder Schwellung, vermag die Hand gut zu benutzen, schont sie aber. Der kalte Abszeß unter dem linken Rippenbogen geheilt. Röntgenaufnahme zeigt im Vergleich zu der vor 5 Jahren hergestellten wesentliche Besserung.

### ZUSAMMENFASSUNG

Die wachstumshemmende Wirkung von normalem und mit Ultraviolettlicht bestrahltem menschlichem Serum auf Koch-Bazillen wurde am Sulaschen Nährboden untersucht. Beide hemmten das Wachstum der Tuberkelbazillen bereits in sehr niedriger (4%iger) Konzentration. Das bei 56° C inaktivierte Serum verliert diese Eigenschaft, gewinnt sie aber größtenteils zurück, wenn es mit Ultraviolettlicht bestrahlt wird.

In Tierversuchen wurde spezifische Gonitis hervorgerufen und auf Grund der Resultate ein neues zuverlässiger erscheinendes Verfahren ausgearbeitet.

Wie die Versuche ergaben, wird die spezifische Gonitis der Kaninchen von menschlichem Blutserum, das vorher mit Ultraviolettlicht bestrahlt wurde, nicht aktiviert.

In 21 Fällen wurde UB-Serum therapeutisch bei seit langer Zeit bestehenden Monarthritiden teils unbekannter Ätiologie, teils in verdächtigen bzw. spezifischen Fällen intra-artikulär mit gutem Ergebnis angewandt.

\* \* \*

Auch an dieser Stelle sei den Mitarbeitern des Tbc-Forschungsinstitutes, Dr. J. KURUCZ, Dr. P. CZANYIK und Dr. M. LAKATOS, für ihre wertvolle Hilfe gedankt.

## LITERATUR

1. BRAUN, A.: Münch. Med. Wschr. **211**, 2 (1933).
2. PIZILLO, G.: Riform. med. 1505 (1935).
3. FISCHER, C.: Med. Welt. **2**, 1659 (1936).
4. KULENKAMPPFF: Hippokrates 44, 1936, zit nach SEHRT.
5. SEHRT, E.: Die elektive Ultraviolettbestrahlung in Therapie und Prophylaxe. Hippokrates-Verlag, Stuttgart 1942.
6. BECHER, E., FISCHER, A. W., HILDENBRAND, K. H.: Münch. Med. Wschr. **1**, 872 (1935).
7. BUCHER, O. H.: Schweiz. Med. Wschr. **65**, 935 (1935).
8. BOTTLER, R., LEHMANN J.: Strahlenther. **68**, 460 (1940).
9. KÜR TY L.: Vortrag, 1953.
10. RAJEWSKY: Chemie und Physiologie des Eiweißes. Steinkopff-Verlag, Dresden 1938.
11. WOLKOWA, M. S., PASSÜNSKI J., A. G.: Biochimija **20**, 4, 470 (1955).

# ON THE CORRELATION BETWEEN RENAL FUNCTION, PERSPIRATION AND SALIVATION IN THE REGULATION OF THE WATER AND SALT HOUSEHOLD OF THE BODY

By

F. SOLTI, J. RÉV, I. MÁRTON, Z. RÉFI and E. KOLTAY

1st DEPARTMENT OF MEDICINE, MEDICAL UNIVERSITY, BUDAPEST

(Received June 15, 1958)

In the literature concerned with the water and electrolyte household of the organism, attention has been focussed almost exclusively on the role of renal function. There are, however, also other factors involved, such as perspiration and, to a lesser extent, salivation.

The daily output of sweat is slightly below that of urine, being around 600 ml, depending on the temperature and humidity, etc. of the environment. In extreme heat several times more may be secreted [1, 2]. The daily electrolyte (primarily K, Na and Cl) loss due to sweating approximates 50 per cent of the quantity excreted in urine [3, 4, 5, 6, 7, etc.]. Owing to the difficulty of collecting sweat and to the variability of external factors markedly influencing sweat secretion, the data published by different authors vary within wide ranges.

Further, a considerable amount of electrolytes is excreted in the saliva, where the concentration of K is around 20 mEq/L, the quantity of Na about half as much, the Cl concentration about 16 mEq/L [8, 9]. Although some of the swallowed saliva reenters the circulation from the intestinal tract, part of it is not absorbed and is eliminated in the faeces. The amount of saliva produced being considerable, the organism may excrete salts by this route.

Thus, the systemic water and electrolyte balance is maintained by changing renal function, on the one hand, and by changing the secretion of sweat and saliva, on the other. It therefore appeared of interest to investigate how drugs, hormones, different effects altering renal function, would influence the secretion of sweat and saliva.

To begin with, we should deal in brief with data in the literature discussing the correlations between renal function, and sweat, resp. saliva secretion in the regulation of the water and electrolyte household. According to CONN and ARBOR [10], in response to DCA or ACTH the concentration of Na and Cl decreases significantly in sweat, like in urine. In Addison's disease NaCl concentration in the sweat is high, whereas in Cushing's disease low values were found. Accordingly, in these two diseases the kidney and the sweat glands take part in a similar way in the regulation of the water and electrolyte

household. According to CONN *et al.* [11], Na and Cl excretion in sweat increases in response to adrenaline (through ACTH, and by enhancing adrenal cortical activity). DCA-like steroids have a similar effect. This means that changes in adrenal function influence urine and sweat production in the same direction.

MCDONALD and DENTON [12] found in sheep with a parotid fistula that the salivary Na output significantly decreased on the complete restriction of NaCl intake, and greatly increased on the administration of hypertonic saline solution. Accordingly, salivary gland function appears to respond to the changes in Na intake in the same way as the kidney does.

According to PEARCY *et al.* [13] in dehydration, the sweat secretion is markedly decreased, parallel with the decrease in diuresis. When dehydration has ceased, sweat secretion becomes rapidly normal. In contrast with this, pitressin, a strong antidiuretic, has no effect of sweat secretion. It appears that while in dehydration the sweat secretion changes similarly to diuresis, it is only the diuresis that changes in response to pitressin.

Diamox is known markedly to increase renal Na, Cl and water excretion, but HAUGEN [14] found that the drug does not influence the Na concentration in sweat. As regards saliva, NIEDERMEYER *et al.* [15] observed no change in its electrolyte concentration following the administration of Diamox. As our investigations in progress seem to indicate that after two days of Diamox administration Na excretion by the parotid gland is increased, the correlations are still unclear.

In the following, we shall report some of our experiments.

### Method

(i) Sweat secretion was studied on the palm. Sweat was collected by blotting paper placed in tightly fitting rubber gloves. The increase in the weight of the gloves and blotting papers gave the quantity of sweat secreted during the experimental period. Sweat was extracted by washing the gloves and the blotting paper with distilled water in a volumetric vessel. The Na and K content of sweat was determined by flame photometry. Our method and the advantages it offers have been described in detail elsewhere [16, 17].

(ii) Salivation was studied by collecting parotid saliva. The duct of Stenon readily permits the insertion of a thin polyethylene cannula, by means of which we could determine the volume of saliva with a very high degree of accuracy. K and Na were estimated by flame photometry [18].

Both sweat and parotid saliva were collected in the morning, from fasting subjects and the studies were reproduced after the administration of different drugs.

### Results

Water and electrolyte household are known to undergo marked alterations in response to the administration of strophanthine or digitalis. The circulating plasma volume decreases, the serum K level increases, the cells take up less K and more Na, etc. We have found in 10 acute experiments that the



Table I

*Effect of Kombetin on sweat secretion in congestive heart failure*

No.	Initials and age Diagnosis	Sweat, mg/h	Na excretion in sweat, mg/h	K excretion in sweat, mg/h
1.	O. F., 62 years ..... A	206,8	0,70	0,64
	Myodeg. cordis ..... B	1067,2	2,04	5,00
2.	Z. S., 62 years ..... A	80,0	0,20	0,30
	Cardio-sclerosis ..... B	460,0	0,50	0,90
3.	D. J., 36 years ..... A	160,0	0,34	0,25
	Comb. mitral defect ..... B	183,0	0,44	0,50
4.	V. L., 33 years ..... A	151,8	1,35	0,84
	Comb. mitral defect ..... B	1000,0	4,50	1,74
5.	B. L., 46 years ..... A	248,0	0,84	0,70
	Comb. mitral defect ..... B	290,0	1,50	1,20
6.	H. A., 28 years ..... A	149,6	1,44	1,50
	Comb. mitral defect ..... B	480,0	2,10	2,24
7.	V. J., 40 years ..... A	382,6	0,50	0,50
	Coron. scler. .... B	480,0	1,60	2,74
8.	U. Gy., 58 years ..... A	110,0	0,15	0,20
	Hypertension ..... B	288,0	2,10	1,80
9.	G. J., 44 years ..... A	51,0	0,45	2,8
	Insuff. aortae ..... B	94,0	1,10	4,94
10.	Sz. J., 36 years ..... A	145,8	0,70	0,50
	Myodeg. cordis ..... B	260,0	1,60	1,10
11.	N. B., 32 years ..... A	502,0	0,45	0,30
	Sten. ost. ven. sin. .... B	1211,0	0,86	1,30
12.	J. I., 34 years ..... A	524,2	0,70	0,40
	Sten. ost. ven. sin. .... B	1220,0	1,60	3,10
13.	B. N., 22 years ..... A	420,0	0,50	0,50
	Comb. mitral defect ..... B	680,0	0,62	0,55
14.	Cs. J., 48 years ..... A	100,0	0,50	0,49
	Insuff. valv. bicusp. .... B	150,0	1,60	2,71

A = before the administration of Kombetin

B = " " " " "

Table II

*Effect of Kombetin on sweat secretion in patients with normal circulation*

No.	Initials and age Diagnosis	Sweat, mg/h	Na excretion in sweat, mg/h	K excretion in sweat, mg/h
1.	K. K., 28 years ..... A	207,4	1,20	0,30
	Ulcus. duod. .... B	300,0	1,30	0,40
2.	Cs. P., 36 years ..... A	160,8	0,40	0,50
	Neurosis ..... B	228,0	0,60	0,60
3.	P. J., 40 years ..... A	370,0	1,60	1,90
	Bronchitis ..... B	900,0	2,50	5,40
4.	U. J., 27 years ..... A	270,0	0,90	1,00
	Gastr. chr. .... B	250,0	1,10	1,35
5.	V. L., 36 years ..... A	400,0	1,30	0,84
	Cholecystopathy ..... B	1020,0	2,20	1,74
6.	H. N., 50 years ..... A	300,0	1,34	1,04
	Osteoarthrosis ..... B	400,0	2,80	2,34
7.	K. J., 49 years ..... A	763,1	2,30	2,10
	Anaemia ..... B	1410,0	2,50	2,60
8.	B. N., 50 years ..... A	500,0	1,80	1,60
	Neurosis ..... B	680,0	2,40	2,50

A = before the administration of Kombetin

B = after " " " "

intravenous administration of 0,25 mg of Kombetin or Strophoside resulted in a marked increase of urinary Na, K and water excretion. For this reason was studied the effect of strophanthine on sweat secretion. These investigations were made on 14 patients with congestive heart failure and 8 subjects showing no evidence of circulatory disease. Like in the renal response, water excretion increased significantly. The results are presented in *Table I* and *Table II*. Mathematical-statistical analysis showed the results to be highly significant.

The acute effect of strophanthine on parotid saliva secretion was examined in 12 subjects. The results are to be found in *Table III*.

As seen, K and saliva output increased significantly, whereas Na excretion to a lesser degree only and not quite constantly. The changes were statistically significant.

The sympathicolytic agent Dibenamine prevented the development of the renal response to strophanthine (increase of Na, K and water excretion). In view of this we repeated the sweat secretion experiments in 10 subjects

Table III

*Effect of Kombetin on the saliva secretion by the parotid*

No.	Initials	Period	$E_{Na}$ mg/h	$E_{K}$ mg/h	Parotid saliva secretion, ml/h
1.	F. A. ....	A	1,14	9,0	10,20
		B	1,68	13,4	16,40
2.	A. J. ....	A	4,38	9,36	14,00
		B	5,34	22,30	12,00
3.	S. Gy. ....	A	2,04	5,04	7,20
		B	2,22	18,00	11,40
4.	M. K. ....	A	2,16	8,17	6,78
		B	0,60	22,44	6,90
5.	Sz. V. ....	A	1,15	7,14	7,62
		B	2,88	11,70	13,62
6.	Sz. V. ....	A	0,72	8,10	7,62
		B	2,88	6,36	7,99
7.	J. S. ....	A	2,10	14,30	12,30
		B	2,64	28,10	20,00
8.	K. M. ....	A	5,94	9,90	11,12
		B	1,74	11,70	11,22
9.	Z. E. ....	A	0,44	9,00	9,18
		B	1,02	10,00	10,00
10.	Z. E. ....	A	0,26	5,76	5,76
		B	0,32	11,58	10,02
11.	S. J. ....	A	7,20	16,80	24,80
		B	4,98	21,48	27,60
12.	M. F. ....	A	0,78	1,87	1,92
		B	0,32	2,04	1,92
13.	M. F. ....	A	2,16	4,80	5,22
		B	1,20	2,40	2,40

A = before the administration of Kombetin

B = after " " " "

with no circulatory disease, giving 5 mg/kg body weight of Dibenamine before the injection of strophanthine. As a result, no increase occurred in K, Na and water excretion. (Owing to lack of space, no details are presented here.)

According to the above results, not only the kidney, but also the sweat and salivary glands respond to strophanthine by increasing the excretion of K, Na and water.

Next, the effect of Novurit (a mercurial diuretic) was studied on the water and electrolyte household, according to the above principles, in view of the observation that in response to that drug the kidney increases the excretion of Na and water, and less markedly of K.

The effect of Novurit on sweat secretion was investigated 30 minutes after the intravenous administration of 2 ml Novurit in 8 subjects with no apparent circulatory disturbance and in 8 patients suffering from chronic circulatory failure. The detailed results are presented in *Table IV*. The excretion of Na and water increased markedly, that of K in a lesser degree. In the patients with congestive heart failure the response was much more marked. The changes were statistically significant [17].

The data on the response of parotid saliva secretion to Novurit are summarized in *Table V*. After the injection there occurred a significant increase in Na excretion, whereas water and K output were less increased. The increase of Na and saliva output was statistically significant, whereas that of K was only probably so, owing to the high variability of the values obtained.

Thus, our investigations indicated that, like in the urine, in sweat and saliva the excretion of Na, H<sub>2</sub>O and K were increased in response to Novurit.

In the next series we studied the effect of nicotine on sweat secretion, nicotine being known to be a potent antidiuretic. Fourteen subjects with normal circulation were examined and the change in sweat secretion was studied following the intravenous administration of 0.5 mg of nicotine tartarate. The results are presented in *Table VI*, which reveals that in response to nicotine the concentration in sweat of water, Na and K decreased, that of K less markedly. The changes were statistically significant.

Thus, the response of perspiratory glands to nicotine is similar to that of the kidney.

In chronic circulatory failure oxygen inhalation is known to increase urinary water, Na, Cl, and to a lesser extent, K excretion. Inhalation of a gas mixture poor in oxygen has the opposite effect. We investigated sweat secretion in response to these treatments. Like the kidney, the sweat glands increased the output of water, Na and K in response to the inhalation of O<sub>2</sub> and decreased it when a hypoxic gas mixture was inhaled. (A detailed analysis of these experiments is published elsewhere.)

Finally, we want to discuss a problem in the light of the above evidence. In chronic heart failure where renal water and Na excretion are decreased,

**Table IV**  
*Effect of Novurit on sweat secretion*  
 A) Patients with normal circulation

No.	Diagnosis	Period	Sweat, mg/h	E <sub>Na</sub> mg/h	E <sub>K</sub> mg/h
1.	Norm. ....	A	180	0,32	0,65
		B	130	0,44	1,07
2.	Norm. ....	A	230	0,37	0,26
		B	120	0,52	0,16
3.	Norm. ....	A	140	0,29	0,13
		B	90	0,42	0,12
4.	Norm. ....	A	330	0,25	0,61
		B	320	0,41	0,62
5.	Hyperthyroidism	A	700	1,65	1,37
		B	1260	4,25	0,16
6.	Ulcer .....	A	250	3,90	2,40
		B	620	3,60	1,25
7.	Pleuritis .....	A	80	0,15	0,25
		B	90	0,45	1,60
8.	Emphysema ....	A	20	0,20	0,22
		B	80	0,25	0,22

B) Patients with heart failure

1.	A	90	0,24	0,12
	B	200	0,00	0,50
2.	A	170	0,45	0,23
	B	510	1,15	0,66
3.	A	210	1,35	1,13
	B	2350	7,00	2,85
4.	A	250	0,75	0,85
	B	2300	5,95	1,22
5.	A	170	0,25	0,25
	B	160	0,57	0,55
6.	A	80	0,10	0,25
	B	250	0,15	0,40
7.	A	20	0,10	0,20
	B	700	2,30	0,70
8.	A	130	0,87	0,45
	B	580	3,65	0,60

A = before the administration of Novurit

B = after .. .. .

Table V

*Effect of Novurit on saliva secretion by the parotid*

No.	Period	Saliva, ml/min	E <sub>Na</sub> mg/min	E <sub>K</sub> mg/min
1.	A	0,30	0,046	0,310
	B	0,43	0,100	0,430
2.	A	0,15	0,015	0,120
	B	0,18	0,036	0,140
3.	A	0,32	0,067	0,260
	B	0,28	0,060	0,230
4.	A	0,22	0,011	0,260
	B	0,34	0,100	0,350
5.	A	0,20	0,018	0,210
	B	0,36	0,023	0,290
6.	A	0,17	0,024	0,150
	B	0,42	0,130	0,320
7.	A	0,14	0,010	0,140
	B	0,20	0,028	0,275
8.	A	0,16	0,008	0,132
	B	0,15	0,016	0,140
9.	A	0,15	0,013	0,122
	B	0,30	0,070	0,215
10.	A	0,12	0,012	0,082
	B	0,30	0,079	0,220
11.	A	0,14	0,015	0,016
	B	0,19	0,030	0,189
12.	A	0,21	0,031	0,183
	B	0,20	0,095	0,246

Explanation of abbreviations: A = control period; B = after the administration of 2 ml Novurit; Saliva = volume of saliva output by the parotid; E<sub>Na</sub> = Na excretion in Saliva; E<sub>K</sub> = K excretion in Saliva.

what occurs to sweat secretion? In the literature available we found one single datum concerning that point and this was that REYNOLDS [19] found a normal Na concentration in the sweat of patients with congestive heart failure. In our own experiments we studied palmar sweat secretion in 22 cases of conges-

**Table VI**  
*Effect of nicotine on sweat secretion*

No.	Initials and age Diagnosis	Period	Sweat, mg/h	E <sub>Na</sub> mg/h	E <sub>K</sub> mg/h
1.	N. K., 35 years .....	A	446,5	1,34	1,24
		B	334,0	0,90	1,30
2.	K. J., 48 years .....	A	440,2	1,51	1,70
		B	282,2	1,25	1,50
3.	B. J., 48 years .....	A	565,2	1,25	1,30
		B	510,0	0,90	0,94
4.	A. I., 42 years .....	A	489,4	2,30	2,10
		B	400,0	1,34	1,40
5.	V. A., 31 years .....	A	380,4	2,50	2,54
		B	280,2	1,75	2,04
6.	E. L., 49 years .....	A	273,2	1,00	1,00
		B	250,0	0,84	1,00
7.	Cs. F., 28 years .....	A	349,8	1,24	1,54
		B	142,0	0,50	0,62
8.	P.T., 38 years .....	A	629,4	2,30	2,34
		B	445,6	2,00	1,40
9.	K. B., 50 years .....	A	426,5	2,12	2,30
		B	400,0	1,05	2,00
10.	M. K., 31 years .....	A	496,3	2,15	2,31
		B	209,7	0,87	1,07
11.	D. F., 28 years .....	A	314,0	1,80	1,60
		B	201,0	1,05	1,04
12.	S. F., 36 years .....	A	552,6	2,80	2,00
		B	400,1	1,75	1,80
13.	D. M., 40 years .....	A	390,5	1,50	1,90
		B	180,0	0,90	1,05
14.	N. A., 52 years .....	A	425,2	1,90	1,50
		B	310,0	1,10	1,00

A = before the experiment ; B = after the experiment

tive heart failure and in 42 subjects with no circulatory disturbance, with special attention to the excretion of water, K and Na. In the normal group the averages were : sweat secretion, 390 mg/h ; Na excretion, 1,42 mg/h ; K excretion, 1,18 mg/h. The corresponding mean values for the patients with congestive heart failure were 216 mg/h, 0,53 mg/h and 0,60 mg/h, respectively.

Thus, our investigations indicate that in chronic heart failure the excretion of water and Na decreases in sweat, just as in urine.

A detailed study of the problem would require extensive investigations, but it is clear from the above that renal function by itself does not yet characterize water and electrolyte household. On the other hand, changes in renal function are often correlated with those of perspiration and saliva secretion. By understanding these correlations, a deeper insight might be gained concerning the factors of perspiration and saliva secretion and may contribute some further information as to the water and electrolyte household.

#### SUMMARY

(1) The correlations between renal function, on the one hand, and perspiration and saliva secretion, on the other, have been studied with respect to the regulation of the water and electrolyte household of the organism.

(2) Mainly on grounds of data in the literature, the effect of adrenal hormones, sodium restriction, sodium administration, pitressin and Diamox on perspiration, salivation and renal function has been studied.

(3) It has been observed that in response to strophanthine, Novurit, nicotine, oxygen and a hypoxic gas mixture, respectively, the changes in perspiration and saliva secretion were closely similar to those resulting in renal function.

#### REFERENCES

1. KALMYKOV, P. E., ERENIN, F. T.: Физ. журн. **4**, 547 (1955).
2. MITCHELL, H. H., HAMILTON, T. S.: J. Biol. Chem. **178**, 345 (1949).
3. BERENSON, G. S., BURCH, G. E.: J. Labor. Clin. Med. **42**, 58 (1953).
4. SCHWARTZ, I. L., THAYSEN, J. H.: J. Clin. Invest. **35**, 114 (1956).
5. GOCHBERG, S. H., COOKE, R. E.: Pediatrics **18**, 701 (1956).
6. KLEEMAN, CH. R., BASS, D. E., QUINN, M.: J. Clin. Invest. **32**, 736 (1953).
7. BECKER, B. R., GENKINS, G., BRAUNWALD, E.: Proc. Soc. Exptl. Biol. a. Med. **83**, 60 (1955).
8. ANDERS, J. T.: J. Appl. Physiol. **3**, 659 (1956).
9. DENTON, D. A. J.: J. Physiol. **135**, 227 (1957).
10. CONN, J. W., ARBOR, A.: Arch. Int. Med. **83**, 416 (1949).
11. CONN, J. W., LOUIS, L. H., JOHNSTON, M. W., JOHNSON, B. J.: J. Clin. Invest. **27**, 529 (1948).
12. McDONALD, I. R., DENTON, D. A. J.: Nature **177**, 1035 (1958).
13. PEARCY, M., ROBINSON, S., MILLER, D. I., THOMAS, J. I., DE BROTA, J.: J. Appl. Physiol. **8**, 621 (1956).
14. HAUGEN, H. N.: Scand. J. Clin. Labor. Invest. **9**, 116 (1957).
15. NIEDERMEIER, W., STONE, R. E., DREIZEN, S., SPISS, T. D.: Proc. Soc. Exptl. Biol. **88/2**, 273 (1955).
16. Solti, F.: Thesis, Budapest, 1957.
17. Földi, M., Solti, F., Koltay, E., Rév, J.: Orv. Hetil. **98**, 676 (1957).
18. Solti, F., Földi, M., Nákó, A., Koltay, E.: In the press.



# QUANTITATIVE DETERMINATION AND STUDIES OF THE EXCRETION OF FREE BENZOIC ACID, IN MAN AND ANIMAL, UNDER NORMAL AND PATHOLOGICAL CONDITIONS

By

E. STARK

with the technical assistance of I. MOLDOVÁN and K. MIHÁLY

DEPARTMENT OF PATHOPHYSIOLOGY, INSTITUTE FOR EXPERIMENTAL MEDICINE  
OF THE HUNGARIAN ACADEMY OF SCIENCES

(Received June 15, 1958)

In a previous report [1] it has been described that the urine from patients with pituitary-adrenal hyperfunction contained a crystalline organic substance which was not demonstrable either in normal urine or in urine from patients suffering from other diseases seen by us. On further analysis the substance proved to be benzoic acid. As to this substance in the literature available to us we found at the end of the past century that its free form was observed to appear in the urine of (patients with) typhoid fever, patients with high temperature and also in grave pulmonary tuberculosis [2, 3]. No mention was made, however, of liver and renal function in these conditions. On the other hand, it has been reported [4] that under normal conditions man does not excrete free benzoic acid with the urine, even after the ingestion of 2 g of benzoic acid. According to other data [5], the ingestion of a considerable quantity of fruit containing quinic acid may result in the excretion of hippuric acid equivalent to about 2 g of benzoic acid. Free benzoic acid, however, does not appear in the urine. On grounds of these data it seemed interesting to subject our observation to a more detailed study so as to gain insight into the changes of metabolism involved. The eventual use of the phenomenon in clinical diagnosis has also been thought of. In our earlier work we had studied the qualitative excretion of benzoic acid. For further investigations a quantitative method was needed which is specific and easy to carry out. Of the known procedures for benzoic acid determination [6, 7] only that of DICKENS *et al.* [8] appeared reliable, but it was found too laboured and time consuming. We have therefore developed a method suitable for our work.

*Principle of the method.* With a suitable solvent (Hecker [13]), benzoic acid is shaken out quantitatively from the urine. The solvent is distilled off. From the impure residue benzoic acid is recovered by sublimation in a special apparatus with vacuum pump (Fig. 1). The material thus obtained is dissolved and titrated quantitatively.

*Procedure.* The pH of the urine is adjusted to 1, and 100 ml of it are shaken out with  $2 \times 30$  and  $2 \times 20$  ml of chloroform. Any emulsion that may have formed is removed by centrifugation. The volume of chloroform is reduced by means of a water vacuum pump to about 5 ml, the residue is transferred

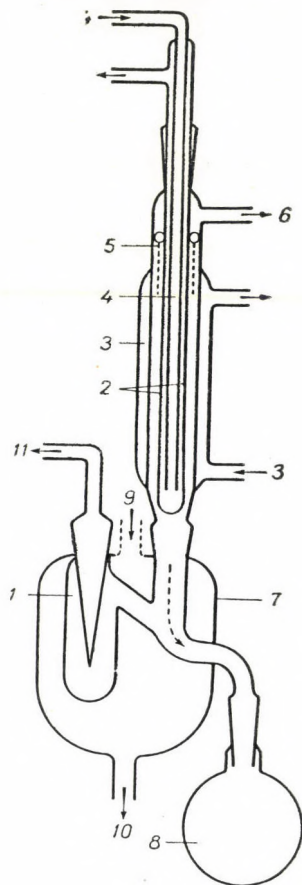


Fig. 1

Explanation :

- |                       |                      |                                   |
|-----------------------|----------------------|-----------------------------------|
| 1 = distilling vessel | 4 = internal cooling | 8 = receptacle (collecting dish)  |
| 2 = sublimation tube  | 5 = washing-in space | 9 and 10 = in and outlet of steam |
| 3 = external cooling  | 6 = vacuum           | 11 = stopper with capillary       |
|                       | 7 = steam cap        |                                   |

to the distilling vessel of the special sublimation apparatus and is evaporated to dryness in vacuum produced by a water pump. Sublimation is performed by heating the material by means of steam produced by the attached boiler in a vacuum of 12–14 mm Hg during 20–25 minutes under cooling the subliming tube. The sublimated material is washed with alcohol and boiled

distilled water into the receptacle. Then in the presence of phenolphthalein it is titrated with 0,02 N NaOH, in the solution containing about 10 per cent of alcohol. (Blank titration is carried out under the same conditions.)

As the data in *Table I* reveal, the apparatus is suitable for the quantitative sublimation of benzoic acid within the range of precision required. Next we examined the recovery of benzoic acid added to water. The pertaining data are found in *Table II*.

**Table I**

*Addition of benzoic acid to 5 ml of CHCl<sub>3</sub> and recovery after sublimation*  
(Testing the apparatus)

No.	Added mg	Recovered mg	Difference %	Duration of sublimation (minutes)
1	11,2	10,1	- 9,0	15
2	10,2	10,2	0,0	15
3	11,2	10,8	- 4,0	25
4	10,0	9,6	- 4,0	25
5	11,7	11,7	0,0	25
6	11,9	11,4	- 4,5	25

**Table II**

*Addition of benzoic acid to water and recovery after shaking out\**

No.	Added	Recovered mg	Difference %
1	11,8	10,1	-14
2	12,5	10,4	-16
3	14,9	16,0	+ 7
4	12,3	10,5	-14

\* Benzoic acid was previously dissolved in a few drops of alcohol

In the next step we tested human urine, intending to establish the pH at which recovery was best (*Table III*). The procedure was as follows: to 100 ml volumes of urine adjusted to different pH's benzoic acid dissolved in 1 ml alcohol was added. After shaking out with chloroform and centrifugation to remove the emulsion the solution was evaporated to a volume of about 5 ml. This was transferred quantitatively into the sublimation apparatus. After distilling off the chloroform, benzoic acid was recovered from the residue by sublimation.

**Table III**  
*Estimation of benzoic acid added to human urine*

No.	pH	Benzoid acid		Difference %	Note
		added mg	recovered mg		
1	4	51,1	40,3	-20	Parallel blank tests were made in untreated urine in every case
2	4	12,2	9,8	-19	
3	4	11,8	6,12	-47	
4	4	11,1	5,95	-46	
5	4	10,8	6,16	-43	
6	4	10,2	5,92	-41	
7	4	10,2	6,43	-37	
8	4	11,4	6,6	-42	
9	4	10,3	5,8	-44	
10	4	11,6	7,1	-39	
1	2	13,7	12,1	-12	
2	2	11,5	9,5	-18	
3	2	13,7	10,9	-20	
4	2	5,5	4,3	-21	
1	1	11,8	10,1	-15	
2	1	11,2	9,0	-19	
3	1	12,3	11,3	- 8	
4	1	11,8	9,4	-20	
5	1	12,4	10,1	-20	
6	1	12,5	10,4	-16	
7	1	10,5	8,5	-19	
8	1	13,0	11,4	-12	
9	1	11,8	11,0	- 7	
10	1	9,7	8,9	- 8	
11	1	9,7	7,6	-19	
12	1	11,1	9,4	-14	
13	1	12,5	9,9	-20	

The reliability of the method was tested also in animal experiments. *Table IV* shows the recovery of benzoic acid added to dog urine. Urine was collected for 7 to 10 hours through a catheter from perineotomized dogs.

As the data in the above Tables show, by our method the loss of benzoic acid did not exceed 20 per cent. Parallel tests yielded results agreeing within 6 to 8 per cent. The lower limit of exact measurement was 1 mg.

**Table IV**  
*Estimation of benzoic acid added to dog urine*

No.	pH	Benzoic acid		Difference %	Note
		added mg	recovered mg		
1	1	10,7	8,5	-20	Parallel blank tests were made in normal urine in every case
2	1	11,4	8,9	-22	
3	1	11,4	9,5	-16	
4	1	11,3	8,9	-21	
5	1	11,9	10,1	-15	

**Quantitative studies of benzoic acid excretion in normal human subjects and in patients suffering from pituitary-adrenal hyperfunction**

After our method had proved reliable and reproducible, urines from 20 normal subjects and from 21 patients with pituitary-adrenal hyperfunction were tested for benzoic acid excretion. 24-hour samples of urine were used. The quantitative tests were repeated twice or more in every case. Furthermore, 24 patients suffering from diseases other than pituitary-adrenal hyperfunction were also examined. Their liver and renal function was clinically normal and so was their temperature. The results are presented in *Tables V* and *VI*

**Table V**  
*Benzoic acid excretion by normal man*

	P. M.	M. K.	T. F.	H. J.	J. E.	S. P.
Benzoic acid excretion	2	1	0	4	0	6
in 24 hours in mg	0	2	0	0	8	0
	4		4	0		
			0			
			2			

(showing only some of the results, the rest having been identical). The results make it clear that the patients suffering from pituitary-adrenal hyperfunction excrete considerable quantities of free benzoic acid, whereas the 24-hour excretion in the normal subjects and the 24 patients with other diseases varied from 0 to 8 mg.

Table VI

*Benzoic acid excretion in cases of pituitary-adrenal hyperfunction*

	T. G.	S. M.	M. Zs.	S. E.	K. V.	B. G.	D. J.	Z. M.	P. E.	K. M.
24-hour benzoic acid excretion in mg	20	113	93	22	118	178	194	102	72	383
	29	116	72	34	122	89	210	197	82	296
		129						310	106	410
									80	

### Studies of benzoic acid excretion in dogs

After having established that patients with pituitary-adrenal hyperfunction excreted considerable amounts of free benzoic acid, whereas normal subjects did not, the next step was to gain a deeper insight into the cause of benzoic acid excretion. First, we studied the effect of ACTH under acute and chronic conditions in dogs.

Prior to the actual experiments blank measurements were made in the dogs in 8-hour periods. Urine was collected as earlier described [9]. The results obtained from 4 perineotomized dogs are presented in *Table VII*. The values show the means of repeated measurements.

Table VII

*Benzoic acid excretion in dogs, as determined in 8-hour periods on different days*

Animal No.	117	115	120	118
Benzoic acid excretion in mg	0,9	0,5	0,3	0,9
	0,8	0,7	0,3	0,4
	0,6	0,4	0,3	0,4
	0,8	—	0,5	0,2
	0,6			
	0,2			

The data show that, as determined in the 8-hour period, the 24-hour urinary benzoic acid excretion varied from 0 to 3 mg. Next we examined the effect of ACTH. Five dogs anaesthetized with chloralose (0,1 g/kg) were needed. In the control period of 4 hours' duration, the urine produced in response to mannitol infusion was collected through an urether catheter. Subsequently, 40 I. U. ACTH was added to the infusion and urine collection was continued for an other four-hour period. As the data in *Table VIII* show, ACTH had no effect on benzoic acid excretion in these acute experiments.

**Table VIII**  
*Effect of ACTH on the excretion of benzoic acid*

Experiment No	Benzoic acid excretion in 4 hours, mg	
	after ACTH infusion	before ACTH infusion
1	0,7	0,2
2	∅	∅
3	∅	0,4
4	0,2	∅
5	∅	0,5

In another group the effect of ACTH was studied in chronic experiments on 6 dogs. In each series of experiments 20 I. U. of ACTH was injected intramuscularly twice on each of 5 days. As in the controls, urine was collected in 8 to 10-hour periods. Benzoic acid excretion was determined before, during and after treatment. Chronic ACTH administration altered benzoic acid excretion in 2 dogs and did not affect it in 4 animals. The 2 animals giving a positive response excreted 3,9 and 3 mg of benzoic acid, respectively, on the 5th day of treatment, as compared to 0,2 and 0,8 mg values in the controls. These investigations will be continued until changes in the doses, on the one hand, and changes in the duration of treatment, on the other, will not yield unequivocal results. Nevertheless, it seems improbable that ACTH should directly cause the excretion of free benzoic acid.

### Discussion

Our earlier observation [1] that patients suffering from pituitary-adrenal hyperfunction excrete free benzoic acid, has been subjected to further investigation. A quantitative method for the estimation of free benzoic acid has been developed. By its aid we succeeded in demonstrating that while normal man did not excrete free benzoic acid, in cases of pituitary-adrenal hyperfunction urinary free benzoic acid excretion may reach 300 to 400 mg. Some tests on normal subjects, yielded results indicating the presence of a small amount of free benzoic acid in the urine. The question arose whether this was in fact benzoic acid. That it was not, was supported by the fact that the alcoholic solution of the sublimate of such urines did not show the absorption maximums and minimums characteristic of benzoic acid, as determined in the Beckmann spectrophotometer.

According to the literature available, the excretion of benzoic acid was studied at the end of the past century [2, 3] in different pathological conditions of man and in animal experiments. Excretion of free benzoic acid was

observed to occur in typhoid fever and in severe tuberculosis, in some cases, however, only after the ingestion of hippuric acid or benzoic acid. With time the view had developed that hippuric acid formation would not be so perfect after the ingestion of benzoic acid in herbivorous animals as in carnivorous ones. In man, normal liver function is considered essential for the conjugation of benzoic acid with glycine. It has been also reported that "hippuricase", present in the kidney cortex, would break down hippuric acid [10]. In our cases, however, liver and renal functions were clinically normal. What then accounts for the excretion of free benzoic acid in cases of pituitary-adrenal hyperfunction? Since the phenomenon has been observed only in such cases and not in other pathological conditions, it has been suggested that 1. benzoic acid excretion is due directly to an increased pituitary-adrenal hormone output; or 2. it is due secondarily to a metabolic disturbance resulting from increased or pathological hormone production. Our informative studies with ACTH ended with practically negative results, but should be continued with other pituitary-adrenal cortical hormones, and with different doses. Aromatization taking place in the organism is a process highly significant from the point of view of aromatic compounds of high biological activity. The A ring of steroid hormones is aromatic and its origin has not been fully elucidated [11]. Pathological aromatization might be responsible for the excretion of free benzoic acid in cases of pituitary-adrenal hyperfunction. It is also known that CoA [12] plays an important role in the synthesis of hippuric acid. It is therefore possible that in such a severe disturbance of metabolism as the one caused by pituitary-adrenal hyperfunction the process controlled by that enzyme is disturbed and this would be responsible for the disturbance of hippuric acid synthesis, resulting in the excretion of free benzoic acid.

The correlation between free benzoic acid excretion and the clinical picture, as well as the other laboratory findings, and also some investigations carried out in other conditions will be described in detail elsewhere.

#### SUMMARY

1. A quantitative method for the estimation of free benzoic acid in urine has been worked out.
2. It has been shown that whereas normal human subjects do not excrete free benzoic acid, in cases of pituitary-adrenal hyperfunction the 24-hour excretion of free benzoic acid may be as high as 300 to 400 mg.
3. Experiments on dogs indicated that in the doses and under the experimental conditions employed ACTH does not cause free benzoic acid excretion.
4. The possible causes of free benzoic acid excretion have been discussed.



## REFERENCES

1. STARK, E., LEMPERT, K., VÁGL, K.: *Naturwiss.* **20**, 539 (1957).
2. VAN DE VELDE, A., STOKVIS, B. J.: *Arch. exp. Path. Pharm.* **17**, 189 (1883).
3. WEYL, TH., VON ANREP, B.: *Ztschr. physiol. Chem.* **4**, 169 (1880).
4. *Physiologische Chemie. Ein Lehr- und Handbuch.* Hg. von B. Flaschenträger und E. Lehnartz. Springer, Berlin, II- 2/b p. 148.
5. HAWK, Ph. B., OSER, B. L., SUMMERSON, W. H.: *Practical Physiological Chemistry.* Churchill, London, (1951) p. 738.
6. FRIEDMANN, E.: *Z. physiol. Chem.* **35**, 49 (1911).
7. NICHOLLS, J. R.: *Analyst* **53**, 19 (1928).
8. DICKENS, F., PEARSON, J.: *Biochem. J.* **48**, 216 (1951).
9. STARK, E.: *Acta Physiol. Hung.* **3**, 105 (1957).
10. TAGGART, J. V.: *Henry Ford Hospital International Symposium on Enzymes.* New York. 1956, p. 337.
11. BEER, C. T., DICKENS, F., PEARSON, J.: *Biochem. J.* **222**, 48 (1951).
12. CHANTRENNE, H.: *J. Biol. Chem.* **189**, 227 (1951).
13. HECKER, E.: *Verteilungsverfahren im Laboratorium.* Verlag Chemie, Weinheim. 1955, p. 161.



# ÜBER DIE LEUKÄMOIDE REAKTION

Von

K. STEKKER

I. MEDIZINISCHE UNIVERSITÄTSKLINIK, BUDAPEST

(Eingegangen am 15. Juni 1958)

Am Anfang des 20. Jahrhunderts beobachtete man immer mehr klinisch als Leukämie erscheinende Fälle, in denen jedoch bei der Sektion keine für Leukämie charakteristische Veränderungen nachgewiesen werden konnten. Auffallenderweise hatten sich diese eigentümlichen Blutbildveränderungen hauptsächlich bei schweren Infektionskrankheiten (Sepsis, Tbc) sowie bei Tumoren entwickelt. Je nachdem, welcher Zellform die vermehrten Zellen am meisten glichen, wurden die Veränderungen von den verschiedenen Autoren als leukämoide Reaktion, Hyperleukozytose, Myelozytose, Hämozytoblastose, myeloblastische bzw. lymphatische Reaktion bezeichnet [1].

Schließlich setzte sich die Benennung leukämoide Reaktion (im weiteren I. R.) durch, eine sehr vorsichtige, eher verschleiernde Bezeichnung, die man für jede leukämieähnliche hämatologische Erscheinung anwendet, welche auf Grund des klinischen oder pathologisch-anatomischen Bildes in keine der üblichen Krankheitsgruppen eingereiht werden kann. Probleme ergeben sich hauptsächlich in klinischer Beziehung. Die Differenzierung der jahrelangen neoplastischen, auch klinisch umrissenen chronischen Formen bereitet seltenes Schwierigkeiten, wie bei der akuten Gruppe. Selbst die typisch »idiopathisch« beginnenden, mit Leber- und Milzhypertrophie, Hämorrhagie, in Form einer Sepsis verlaufenden, im Knochenmark, in den Lymphknoten unaufhaltbare tumorartige Wucherung aufweisenden, irreversiblen blastzelligen Formen bieten bei der Sektion häufig Überraschungen. Zweifellos müssen, wie auch HARANGHY [2] feststellte, die akuten Leukämieformen durch genauere Analyse der Fälle getrennt werden. Leider werden sich damit die verschiedenen Formen der leukämoiden Reaktionen noch vermehren.

Das zweite Wort des Namens der Erscheinung, die »Reaktion«, die auf eine sekundäre Entwicklung, eine Folge deutet, erscheint viel treffender, und eine derartige Bewertung des Prozesses bietet in der Differenzierung von den wirklichen leukämischen Erkrankungen vielleicht die einzige sichere Hilfe. Wenn am Krankenbett weder das klinische noch das Knochenmarkbild die leukämoiden Blutbildveränderungen zu erklären vermögen, wenn die Obduktion kein typisches Bild ergibt, so muß man immer noch einem zur hämatolo-

gischen Reaktion fähigen Faktor suchen. Dieser reaktive Charakter grenzt die zur Reversibilität neigenden leukämoiden Bilder von den idiopathischen, tumorartigen, immer fatal ausgehenden leukämischen Erkrankungen ab, die gar nicht selten vorkommen. Von WLADOSCH und OSCECHENSKAJA [3] wurden sie in 30 von 500 seziierten Leukämiefällen (6%) beobachtet.

Auf Grund der vermehrten Zellen unterscheidet man neben dem myeloiden und lymphoiden Typus auch die sog. hämozytoblastische Form. Innerhalb des myeloiden Systems kommt auch noch die gesonderte Vermehrung der einzelnen Zellarten vor, wie die der Eosinophilen bei einem Karzinomkranken von HORÁNYI und VÁGÓ [4]. Mehrere Mitteilungen berichten ferner über die pathologische Aktivierung des erythroiden Systems [4]. Vervollständigt wird das Bild noch dadurch, daß bei ein und demselben Fall gleichzeitig verschiedene Zelltypen eine pathologische Reaktion zeigen können [5], woraus gleichfalls hervorgeht, daß es sich bei nahezu allen leukämischen Bildern herausstellen kann, die Erkrankung sei nur eine leukämische Reaktion.

Bei weiterer Untersuchung der morphologischen Phänomene können Auftreten und Entwicklung der Zellen in 3 Richtungen Veränderungen aufweisen. Die eine wäre die quantitative Gestaltung von der Leukopenie mit 1000—2000 bis zur Leukozytose mit mehreren hunderttausend Zellen, die zweite die Verteilung innerhalb einer Zellreihe von den unreifsten bis zu den reifen Zellen, die dritte, daß die pathologischen Zellen im Organismus nur im kreisenden Blut oder aber im ganzen Organismus in Form extramedullärer Metaplasie anzutreffen sind. Die sich daraus ergebenden Varianten können für gewisse Krankheitsgruppen als auslösende Faktoren recht bezeichnend sein. In pathogenetischer Beziehung bieten sie die Möglichkeit zu Schlußfolgerungen auf den Zustand der Hämpoese, aber auch in prognostischer Hinsicht.

Hohe Zellzahl, wenige junge Formen weisen auf gute Blutbildung und minimale Metaplasie hin, viele Zellen, viele junge Formen auf stärkere Metaplasie und ein erschöpftes Knochenmark, wenige Zellen mit wenigen jungen Formen auf verringerte Blutbildung ohne Metaplasie. Aus der Anwesenheit weniger, sehr junger Zellen kann man auf extramedulläre Blutbildung ohne Knochenmarkfunktion folgern (schlechte Prognose).

Für das Wesentlichste, die Differenzierung von der echten Leukämie, ergeben sich indessen keine Hinweise. In dieser Beziehung erschien die dritte Dimension, die Metaplasiebildung, als Negativum anfangs als entscheidendes Kriterium der I. R. Nach neueren Beobachtungen dürfte — selbst in nicht genügend unterstützten Fällen — auch die extramedulläre Blutbildung beteiligt sein. Die Bewertung der Myelosklerosen als I. R. aber steht geradezu im Gegensatz zu diesem Kriterium.

Die morphologischen Erwägungen bilden die eine Seite des Problems, verschiedene Krankheiten und Zustände, in denen die I. R. vorkommen kann, die andere. In der 87 Fälle umfassenden Statistik von SEIGE und JANSSEN [7] war die I. R. bei 34 infektiösen Erkrankungen, in 36 Fällen von Neoplasma

und bei 17 anderen unterschiedlichen Krankheiten beobachtet worden. Zur Besprechung der einzelnen Krankheitsgruppen erscheint folgende Gruppierung am zweckmäßigsten :

1. Infektionen,
2. Intoxikationen,
3. Maligne Gewebswucherungsprozesse,
4. Hämatologische Krankheiten,
  - a) Gewebswucherungsformen,
  - b) Zellestruktionsformen,
5. Unbekannte Ursachen.

Unter akuten Infektionskrankheiten hat man die I. R. bei Pneumonie, Meningitis, Scharlach, Diphtherie, Sepsis, Endocarditis lenta, Peritonitis, Osteomyelitis und Syphilis beobachtet [1, 6, 8, 9]. Bei diesen Krankheiten reagiert meistens das myeloide System mit hoher Leukozytenzahl, toxischer Granulation und Vakuolisierung, gleichzeitig besteht verhältnismäßig geringe Linksverschiebung, und Blastzellen sind selten zu sehen. In dem Osteomyelitisfall von HECK und HALL [9] waren beispielsweise nur 3,4% Myelozyten unter 133 000 Leukozyten. Die Eosinophilen und Basophilen verringern sich oder verschwinden ganz. Die Prognose ist günstig, der Prozeß zumeist reversibel. — Man hat lymphatische I. R. bei Pertussis [10], Mononucleosis infectiosa, akuter infektiöser Lymphozytose [11] beobachtet, was besonders interessant erscheint, wenn man berücksichtigt, daß es sich hauptsächlich um Virusinfektionen handelt.

Einen besonderen Platz nimmt unter den Infektionen die Tuberkulose ein, bei der die I. R. ziemlich oft wahrgenommen werden kann. Es sind zahlreiche Mitteilungen über das gleichzeitige Auftreten der Leukämie und Tuberkulose veröffentlicht worden, doch soll nach neueren Angaben kein kausaler Zusammenhang bestehen [13], obwohl zwischen den beiden Erkrankungen die verschiedensten Variationen denkbar sind [14, 29].

Die I. R. wurde hauptsächlich bei Drüsen-Tbc [15, 16], Milz-, Knochen- und Miliar-Tbc sowie im Endstadium pulmonaler Prozesse beobachtet [3, 18]. Im Material unserer Klinik kam folgender Fall vor (beob. mit Dr. M. Horányi):

Frau V. Z., 30j., wurde am 28. Okt. 1955 in bewußtlosem Zustand mit Verdacht auf thrombopenische Purpura und Apoplexie aufgenommen. Zwei Wochen vorher waren an ihren Beinen Petechien und vor der Aufnahme Hämoptoe aufgetreten, mit anschließendem Erbrechen und Bewußtseinsverlust. Über der Lunge der blassen Frau war Schnarren, über sämtlichen Herzostien systolisches Geräusch zu hören. Leber und Milz waren tastbar. Erythro 2 900 000, Hb 55%, Leuko 1200. 99% der Zellen waren undifferenzierte Blastzellen. Trotz Verabreichung von Blutstillungsmitteln, Transfusionen und Cortison kam es nach einigen Stunden zum Exitus. Dg.: Akute Leukämie, Apoplexie.

Obduktionsprotokoll (auszugsweise; Dr. M. Scholtz): Tuberculosis ulcerocavernosa apicis pulm. sin. Tbc. acinosa apicis et lobi medii pulm. dext. Intumescencia hepatis et lienis. Haemorrhagia subarachnoidalis regionis chiasmatis. Apoplexia lobi frontalis cerebri.

Histologische Untersuchung: In Knochenmark, Leber, Milz sehr ausgeprägte retikuläre Wucherung.

Der Fall bildet, obgleich zur weiteren klinischen Beobachtung keine Zeit mehr vorhanden war, das typische Beispiel der sich zu hyperakuter Tuberkulose gesellenden leukämoiden Reaktion. Auffallenderweise erscheinen diese Reaktionen eher als Leukopenie, und häufig kommt es zu der schon erwähnten Hämozytoblastose, d. h. an der Peripherie treten ganz undifferenzierte Zellen auf, und zwar vorwiegend im Endstadium der letal ausgehenden Fälle. In dem von WLADOSCH und OSCECHENSKAJA [3] mitgeteilten Fall betrug auch die Leukozytenzahl bei dem schweren pulmonalen und pleuralen Prozeß 3200, und davon waren 58% undifferenzierte Blastzellen. Ähnliches haben diese Autoren auch bei Tularämie beobachtet. Die gutartigen, gewöhnlich reversiblen Formen erscheinen im allgemeinen in der an chronische myeloide Leukämie erinnernden Hyperleukozytoseform; bisweilen besteht lange keinerlei Verdacht auf Tuberkulose. Zu diesen zählt ein anderer an unserer Klinik mit Dr. M. Horányi beobachteter Fall:

Frau F. E., 24j., war zum erstenmal am 24. Mai 1949 aufgenommen worden. Ein halbes Jahr vorher hatte man zufällig Milzvergrößerung entdeckt. Nach 16 Röntgenbestrahlungen hatte Pat. 4 kg zugenommen. Drei Wochen vor der Aufnahme bestand hohes Fieber, im Bauch verspürte sie linksseitig Schmerzen, ferner hatte sie abgenommen. Auffallend bei der anämischen mageren jungen Frau waren die 4 Querfinger über den Rippenbogen hinausgehende Leber und die beinahe bis zur Symphyse reichende mächtige Milz. Erythro 3 000 000, Hb 50%, Leuko 200 000, 7,5% Myeloblasten, 3,5% Promyelozyten, 35% Myelozyten. St 16, Se 34, Ba 3, Ly 1%. Sternalpunktion: chr. myeloider Leukämie entsprechendes Bild. SG 10 mm/h. Harn neg. Wa: neg. RR 120/70 mm Hg. Thorax-Rtg.: im Sinus des rechten Diaphragmas minimale Flüssigkeit, sonst negativer Befund.

Die Kranke erhielt Urethan, Fowler-Tropfen und Transfusionen, doch besserte sich ihr Zustand erst nach 4 Milzbestrahlungen. Die Leukozytenzahl sank auf 20 000, doch waren immer noch 3% Myeloblasten und 19% Myelozyten anwesend. Bei der 4 Monate später vorgenommenen Kontrolluntersuchung reichte die Milz noch unter den Nabel, Leuko 70 000, 6% Myeloblasten, 7% Promyelozyten, 16% Myelozyten. Ju 9, St 3, Se 51, Eo 1, Ba 1, Mo 2, Ly 4%. Auf je 100 Leukozyten 1 Normoblast. Pat. fühlte sich völlig wohl und ihre Temperatur war normal. Nach 3 Rtg.-Bestrahlungen der Milz sank die Leukozytenzahl auf 15 000, die qualitative Zusammensetzung blieb unverändert.

Nach der Entlassung zunehmende Verschlechterung des Zustandes, ständiges Fieber, Diarrhoe. Am 17. Dez. 1949 Wiederaufnahme in kachektischem Zustand. Milz reichte nur 4 Querfinger über den Rippenbogen hinaus, SG 38 mm/h, Erythro 2 340 000, Hb 45%, Leuko 3800, Ju 1, St 6, Se 89, Eo 1, Ly 3%. Thorax-Röntgenaufnahme (23. XII.): die gesamte subklavikuläre Region des rechten Oberlappens, hauptsächlich in der Paratracheal- und Hilusgegend, fleckig verschattet. Beide Hili kompakter, rechtsseitig vergrößerter Lymphknoten. Herz von normaler Größe. Sternalpunktion: zellarmes Mark, wenige junge Zellen. Sputum Koch-negativ. Wir verabreichten Streptomycin und Penicillin, doch verschlechterte sich der Zustand stürmisch. Die Leukozytenzahl verminderte sich ständig. 2. I. 1950 Leuko 3800. Ju 1, St 7, Eo 2, Se 87, Mo 1, Ly 2%.

Am 18. I. Leuko 1300, St 5, Se 70, Ly 25%. Am 22. I. Exitus.

Obduktionsprotokoll (auszugsweise; Dr. K. Hollósi): Azinöse Tuberkulose im rechten Oberlappen. In beiden Lungen Hypostase und Ödem. Tuberkulös verkäste Lymphadenitis in beiden Hilus- und periaortalen lumbalen Lymphknoten. Nodöse Milz-Tbc? Kleine tuberkulöse Herde in der Leber.

Histologische Untersuchung: Azinöse Tuberkulose in der Lunge, mit minimalen rundzelligem Hof an den Rändern. In der Milz umschriebene gelblich-käsige Gebiete, ohne Reaktion in ihrer Umgebung. Fettigelatinöses Knochenmark, mit zahlreichen, geringe Reaktion aufweisenden käsigen Herden und sehr wenigen hämopoetischen Elementen. Zahlreiche käsige Herde in der Leber, mit schmalem, rundzelligem, histiozytärem Hof. Die Lymphknoten sind vollständig verkäst. In den beschriebenen Herden waren überall säureresistente Stäbchen nachweisbar. Auf myeloide Leukämie deutende Veränderungen wurden in den untersuchten Geweben nicht angetroffen.

Zusammenfassend konnte festgestellt werden, daß die als typische chr. myeloide Leukämie erscheinende Krankheit aller Wahrscheinlichkeit nach als Milz- und Lymphknotentuberkulose begonnen und es sich bei dem im Vordergrund stehenden hämatologischen Bild um eine reaktive leukämoide Reaktion gehandelt hatte. Es ist anzunehmen, daß die Röntgenbestrahlungen nur scheinbar von günstiger Wirkung waren, weil sie inzwischen die Hämo-poese zugrunde gerichtet und wahrscheinlich die wiederholten hämatogenen Invasionen begünstigt hatten. Die im Endstadium beobachtete niedrige Leukozytenzahl ohne unreife Elemente wurde durch das Sektionsbild bestätigt, da das Knochenmark leer und bereits (?) (oder noch ?) Metaplasie nicht anzutreffen war.

Diese Formen haben immer zu Diskussionen Anlaß gegeben. Die von ROMHÁNYI [19] mitgeteilten 3 Fälle sind unserem sehr ähnlich ; dieser Autor denkt ebenfalls an die beiden Möglichkeiten, daß entweder die Tbc die Leukämie zurückdrängt oder das leukämische Blutbild lediglich ein Symptom der tuberkulösen Infektion sei, doch setzt er sich für die erste Möglichkeit ein. Unser Fall unterstützt eher die zweite Theorie, doch muß bemerkt werden, daß man auf Grund derartiger Fälle, in denen die Tbc zu heilen scheint, bei Leukämie auch die Tuberkulintherapie empfohlen hat. In seinem ähnlichen Fall hält SACHS [20] die im Zusammenhang mit der Drüsen-Tbc zur Entwicklung gekommene l. R. ebenfalls für eine Abwehrreaktion der Leukozyten gegen die Tbc. Die meisten Anzeichen sprechen dafür, daß derartige hämatologische Veränderungen hauptsächlich dann entstehen, wenn die Tuberkulose das Knochenmark, die Lymphdrüsen oder andere der Hämo-poese nahestehende Organe direkt oder auf toxischer Grundlage geschädigt hat.

Auch Intoxikationen verursachen häufig l. R. KRUMBHAAR [10] hat diesen Zustand bei Löstvergiftung und nach Anwendung von Quecksilbersalbe beobachtet. Laut HECK und HALL [9] war die Reaktion in Verbindung mit diabetischem Koma bzw. bei der Phenylhydrazinbehandlung der Polyzytämie aufgetreten. Ferner wurde sie noch bei urämischem Koma, Eklampsie, nach schweren Verbrennungen, Röntgenschädigungen und Sulfamidvergiftungen beschrieben. Bei der mitgeteilten Löstvergiftung und auch bei der Sulfamidvergiftung waren bei hoher Leukozytenzahl die Blastzellen im Übergewicht. Die Reaktionen waren fast immer von myeloidem Charakter.

Es ist seit langem bekannt, daß sich malignen Geschwülsten, hauptsächlich wenn Metastasen auch in den Knochen schon anwesend sind, häufig l. R. zugesellt [9, 21]. PETRÁNYI [22] fand bei einem Kranken mit Magenkarzinom und Knochenmetastasen myeloblastische, HORÁNYI und VÁGÓ [4] neben Kardia-Cc eosinophile leukämoide Reaktion. Nach HECK und HALL [9] erscheinen bei etwa  $\frac{1}{3}$  der in den Knochen metastasierenden Karzinome die jüngeren Leukozytenformen im Blut noch vor der Bestätigung durch die Röntgenaufnahme. In ihrem Fall waren zwei Monate vor der Entdeckung der

Metastasen des Prostatakarzinoms bereits Myeloblasten an der Peripherie vorhanden. Hinsichtlich der Zellzusammensetzung sind die Reaktionen hauptsächlich von myeloidem Charakter, doch hat man in einigen Fällen auch lymphoide Formen beobachtet. Interessanterweise kommen bei den eosinophilen Typen, wie groß auch die Vermehrung sei, gewöhnlich nur die reiferen Formen der Zellreihe vor.

Wie der folgende Fall zeigt, kann die l. R. auch bei Sarkomatose in Erscheinung treten. (Beobachtet mit Dr. I. Magyar.)

N. J., 57j. Mann, wurde am 26. I. 1951 in die Klinik aufgenommen. Seit 6 Wochen bestanden Magenschmerzen, Pat. hatte 10 kg abgenommen. Unter dem Epigastrium und rechten Rippenbogen war eine als Leber imponierende empfindliche Resistenz mit unebener Oberfläche tastbar. Die Milz war nicht vergrößert. SG 5 mm/h. Erythro 5 100 000, Hb 96%, Leuko 17 500. Myelozyten 1%, St 9, Se 64, Eo 4, Mo 3, Ly 19%. Sternalpunktat: wenig Mark, mit auffallend viel schaumig-vakuolisierendes Plasma enthaltenden Retikulumzellen. Die wiederholte Untersuchung gab das gleiche Bild. Die Leukozytenzahl stieg auf 24 300, ohne Veränderung der qualitativen Zusammensetzung. Nach Verschlechterung des Zustandes kam es am 18. II. ziemlich plötzlich zum Exitus. Dg.: paramyeloblastische Leukämie? Neoplasma medullae oss.

Obduktionsprotokoll (auszugsweise; Dr. H. Jelinek): Lymphosarkomatose. Tumorinfiltrate im Duodenum, in der Leber, Niere, in den Wirbeln und weichen Hirnhäuten. Fettig degeneriertes Myokard. Mittelmäßige Arteriosklerose.

Histologische Untersuchung (auszugsweise): Lymphosarkominfiltrate in der Leber, Niere, in den weichen Hirnhäuten und im Knochenmark. Im Knochenmark den tumorinfiltrierten Herden entsprechend ausgedehnte Fettzellendestruktion. In diesen Gebieten sind die Retikulumzellen des Knochenmarks stark vermehrt, gedunsen, ihr Protoplasma ist von schaumiger Struktur und enthält bei Sudanfärbung feinkörniges neutrales Fett, das offenbar aus dem destruierten Fettgewebe stammt.

Im Grunde kann das Krankheitsbild als Lebersarkom mit Knochen- und anderen Metastasen aufgefaßt werden. Hierzu gesellte sich die l. R. Im Zustandekommen der Blutbildveränderung waren auch hier die Knochenmetastasen von entscheidendem Einfluß.

Bei den malignen Tumoren nächstehenden hämatologischen Erkrankungen ist die l. R. ebenfalls oft zu beobachten. In der Literatur findet sich ein Fall von Hodgkinscher Krankheit [23], in dem die Leukozytenzahl auf 250 000 gestiegen war. HECK und HALL [9] teilten einen Fall mit, in dem das qualitative Blutbild junge Formen bis zu Myeloblasten aufwies. Ähnliches wurde auch bei Myeloma multiplex festgestellt [10].

Zu dieser Gruppe rechnet auch das meistumstrittene Krankheitsbild, die Myelosklerose. Als Hauptcharakteristikum der Krankheit ist gerade die extramedulläre Blutbildung zu betrachten, die nach der früheren Auffassung das grundlegende Kriterium für den Ausschluß der l. R. bildete. Dennoch leugnen die meisten Autoren ihre Beziehung zur Leukämie, weil sie hier die extramedulläre Blutbildung für eine Äußerung des auf die Sklerose folgenden kompensatorischen Mechanismus halten [3] und daher die Krankheitsbezeichnung »leukämoider Zustand« empfehlen. Dieses Krankheitsbild ist offenbar die Brücke, die von den leukämoiden Reaktionen zu den Leukämien führt und zugleich das beste Untersuchungsgebiet zur Klärung der Pathogenese darstellt.



B. A., 74j. Mann, wurde am 2. Mai 1957 aufgenommen. Er litt seit Jahren an hohem Blutdruck und chr. Diarrhoe. Im März 1957 war er wegen Hämaturie in der Urologischen Klinik mit Verdacht auf Pyelonephritis untersucht worden. Seither Temperaturerhöhungen, Abmagerung, Schwäche. Die auffallendste Veränderung an dem mageren, emphysematösen, sklerotischen Kranken war eine unter dem linken Rippenbogen tastbare apfelgroße harte Resistenz, die sich als die Milz erwies. Wesentlichere Befunde: SG 35 mm/h. RR 180/60 mm Hg. Wa: neg. Harn neg. Clearance 81 ml. Erythro 2 600 000, Hb 5,5 g%, Leuko 7000. Myelozyten 2%. Ju 6, St 9, Se 70%, Mo 2, Ly 11%. Auf 100 Leuko 1 kernhaltige Erythro. 30 000 Thrombozyten. Sternalpunktion: sehr zellarmes Knochenmark. Milzpunktion: etwa die Hälfte der Elemente des zellreichen Punktates gehört zum erythropoetischen System, außerdem sind Retikulum- und in geringerer Zahl vor allem reifere granulopoetische Elemente anwesend. Das Bild beweist die in der Milz vor sich gehende Hämopoese (Dr. M. HORÁNYI). Rtg.-Aufnahme der Schulter: am Humerushals multiple Aufhellungen. Da wir bei der sehr gründlichen Untersuchung keinen Tumor fanden, hielten wir die Erkrankung für Myelosklerose. Nach Transfusionen, robrierender und kardialer Behandlung verließ uns der Kranke gebessert, aber mit unverändertem weißem Blutbild. Am 29. VII. 1957 erneute Aufnahme wegen Verdacht auf Apoplexie. Neben leichter rechtsseitiger Hämiparese war die Leber des kachektischen Kranken handteller groß, und die Milz reichte bis unter den Nabel. Erythro 2 980 000, Leuko 5000. Myeloblasten 1%, Myelozyten 3%, Ju 8%, St 14, Se 64, Mo 2, Ly 7%. 24 000 Thrombozyten. Auf hämostatische Mittel und kardiale Unterstützung reagierte der Kranke kaum, der am 18. VIII. nach Hause transportiert wurde und ein halbes Jahr später im Demenzzustand in seinem Heim verstarb.

Eine gewisse pathogenetische Verwandtschaft mit der vorigen Gruppe zeigt das sich zu Polyzythämie gesellende, gar nicht so selten zu beobachtende leukämische Bild. FUREY [9] sah bei 9–10% von 120 derartigen Kranken junge myeloide Elemente im Blut. Die Reaktion ist immer von myeloidem Typus, sie entwickelt sich langsam, und die Metaplasie ist derart auffallend, daß das Krankheitsbild von den meisten Autoren zu den Leukämien gerechnet wird. Man könnte aber auch von einem leukämoiden Zustand sprechen, wenn man den Prozeß in der Weise erklärt, daß die Hyperproliferation des erythroiden Systems das myeloide verdrängt und so die kompensatorische extramedulläre weiße Zellbildung zustande kommt. Noch wahrscheinlicher dürfte aber die Proliferation des erythroiden Systems als Reiz die Leukopoese stimulieren.

Merkwürdig ist die I. R. der echten Leukämien. Sehr ansprechend erscheint die Mitteilung von HORÁNYI [25] über die akuten lymphoiden Leukämien, in der er beweist, daß der hyperakute Verlauf von der dem lymphatischen Bilde aufgelagerten myeloiden Reaktion verursacht wird. Man müßte in Erwägung ziehen, ob es sich bei dem im Endstadium der chronischen Formen auftretenden »akuten Schub« nicht um eine I. R. handelt, und könnte durchaus annehmen, die chronische tumorartige Grundkrankheit habe die Blutbildung derart zugrunde gerichtet, daß für ihre Aufrechterhaltung nur noch dieser vermutlich extramedulläre Weg übrigblieb.

Die bei Anaemia perniciosa auftretenden leukämoiden Erscheinungen muß man vorsichtig beurteilen. Wenn weniger als 2 Millionen Erythrozyten anwesend sind, so finden sich unter den wenigen weißen Blutzellen sehr häufig undifferenzierte Zellen, so daß das Bild mit der vergrößerten Milz ganz den Eindruck der aleukämischen Myelose erweckt. Derartige Fälle beschrieb LEUBE unter dem Namen Leukanämie [1, 8]. Die Erscheinung beruht offen-

sichtlich auf forcierter Hämopoese. Von anderem Charakter sind die bei medikamentösen oder spontanen Remissionen auf dem Höhepunkt der Retikulozytenkrise auftretenden leukämoiden Reaktionen [9, 24]. Mitunter steigt die Leukozytenzahl auf 20 000—30 000. Die vermehrten Zellen gehören meistens zum myeloiden System. Ihr Mechanismus läßt sich mit der Aktivierung der Hämopoese erklären. Einen derartigen Fall konnten auch wir beobachten:

Frau M. I., 53j., fühlte sich vor der Klinikaufnahme 5 Monate hindurch schwach und war blaß. Bei der Aufnahme Erythro 1 400 000, Hb 30%, Leuko 3600. Se 50, Eo 2, Mo 5, Ly 39%. atypische Ly 4%. SG 45 mm/h. Fraktioniertes Probefrühstück: bis zuletzt anazid, histamin-refraktär. Sternalpunktion: typische Perniziosa. Auf Wirkung von 60  $\mu$ g Vitamin B<sub>12</sub> fast auf dem Höhepunkt der bis auf 498%<sub>00</sub> gestiegenen Retikulozytenkrise Leuko 8000, Myelozyten 6%, Ju 9, St 7, Se 57, Eo 2, Ly 19%. Einige Tage später war das Bild normal, die Leukozytenzahl war auf 5000 gesunken.

In der Literatur wurden auch in Leukämie übergegangene Perniziosafälle beschrieben [26, 27], so daß auch diese Möglichkeit berücksichtigt werden muß. Differentialdiagnostisch erscheint am zweckmäßigsten die Verabreichung eines Leberpräparates und die Beobachtung des Blutbildes. Wenn Perniziosa vorliegt, so normalisieren sich nach 2 Wochen die Leukozytenzahl und das qualitative Blutbild.

In der Remission der Agranulozytose sehen wir genau das gleiche wie in der Retikulozytenkrise der perniziösen Anämie, da es sich um denselben Mechanismus handelt.

M. K., 17j. junger Mann, wurde im Oktober 1953 und März 1954 wegen zyklische Agranulozytose in unserer Klinik behandelt. Es schien, daß die Erkrankung von citrigen Tonsillen aufrechterhalten wird. Anlässlich eines Rezidivs (13. III. 1954) sank die Leukozytenzahl neben Fieber und zellarmem Knochenmarkbild auf 3800, mit nur 1% Granulozyten. Nach Penicillin, Streptomycin und Transfusionen erschienen 2 Tage später die Granulozyten. Leuko 2000, Ju 3, St 7, Se 5, Ly 73, Mo 12% (darunter einige atypische Formen). Am 19. III. waren die Leuko auf 15 800 bzw. 20 000 gestiegen, atypische mononukleäre Zellen 1%, Ju 1, St 8, Se 63, Mo 2, Ly 25%, ausgeprägte toxische Granulation. 22. III. Leuko 9800, St 2, Se 69, Mo 5, Ly 24%. Kontroll-Sternalpunktion: gesteigerte Proliferation der myeloiden Elemente, mit reiferen Formen im Übergewicht. Mäßige Retikulumvermehrung.

Eine im Anschluß an zyklische Agranulozytose zur Entwicklung gekommene ähnliche l. R. haben auch HECK und HALL beschrieben.

Unter den Erkrankungen des hämopoetischen Systems beobachtet man oft l. R. in jenen Fällen, in denen es zu rascher Erythrozytenzerstörung kommt, so bei Icterus haemolyticus, sichelzelliger Anämie, paroxysmaler Hämoglobinurie, Erythroblastosis foetalis und Icterus neonatorum. Im allgemeinen dominieren die hyperleukozytischen, myeloiden Formen. Die stimulierende Wirkung der Blutzellendestruktion geht daraus hervor, daß ähnliche myeloide, mit hoher Leukozytenzahl verbundene l. R. auch nach plötzlich entstandenen großen Blutungen beobachtet wurden [8, 9]. In einem Fall war die Leukozytenzahl bis 106 000 gestiegen, davon waren 9% Myelozyten [10]. In diesen Fällen tritt nach einigen Tagen Normalisierung ein. Der großen Milz wegen verursacht die Differenzierung insbesondere bei hämolytischem Ikterus Schwierig-

keiten, doch ist bei Leukämie die Resistenz der roten Blutkörperchen meistens nicht herabgesetzt.

Zuweilen kommen Fälle vor, in denen die Ursache nicht klargestellt werden kann. In der Literatur wurde ein Ulkusfall mit einer Leukozytenzahl von 45 000 beschrieben [9], die sich nach der Resektion normalisierte.

Über die Pathogenese der l. R. sind verhältnismäßig wenige experimentelle Angaben anzutreffen. FELDMANN und STASNEY vermochten an Ratten mit Tuberkulin-Injektionen l. R. hervorzurufen, die höchste erreichte Leukozytenzahl war 124 000. Andere Autoren fanden bei der Untersuchung der toxischen Pyramidonwirkung an Ratten entweder ein agranulozytoseartiges Bild oder an die l. R. erinnernde Leukozytenvermehrung. Auch mit Benzol, Saponinen, Vakzinen und Nukleinsäure hat man ähnliche Versuche durchgeführt [16].

Bei der Deutung des Entstehungsmechanismus der l. R. muß man grundsätzlich davon ausgehen, daß die Erscheinung immer als ein sekundärer, zur Reversibilität fähiger symptomatischer Prozeß und nicht als besondere Erkrankung zu bewerten ist. Ihrem jeweiligen Erscheinen geht die Aktion eines exogenen oder endogenen Faktors voran. Von dessen Charakter und Wirkungsstärke hängt es einerseits, vom Zustand der Hämopoese, des Knochenmarks andererseits ab, wie sich die sog. l. R. gestalten wird.

Das in gutem Zustand befindliche, abwehrfähige hämopoetische System reagiert auf jede vorübergehende Irritation gewöhnlich auf gleiche Weise, nämlich mit reichlicher Zellproduktion im Knochenmark, starker Vermehrung der Leukozytenzahl an der Peripherie, wo verhältnismäßig wenige jüngere Formen anwesend sind. Bis es zur Leukämie kommen kann, ist der Prozeß bereits abgeklungen. Bei leichteren Infektionen, vorübergehenden Intoxikationen und mit Zelldegeneration einhergehenden Zuständen sehen wir immer diese beängstigenden, aber gutartigen Formen. Der Prozeß geht nicht über Knochenmark und Blutbahn hinaus, und diese Erscheinungen können wir auch nicht als echte l. R. betrachten.

Zur Erklärung der wirklich schweren Formen gibt es zwei Möglichkeiten. Die eine liegt in der Linie der erregenden Wirkung. Eine sehr schwere oder längere Zeit anhaltende leichtere Schädigung richtet das hämopoetische System völlig zugrunde, so daß es nicht mehr imstande ist, Zellen auf normalem Wege zu erzeugen und — gewöhnlich mit einer niedrigen absoluten Zahl — atypische, ganz unreife Formen entstehen. Aber hierhin führt auch der andere Weg, wenn der unerwartete Reiz auf die bereits primär erschöpfte Hämopoese einwirkt und sie nicht mehr imstande ist, auf diesen normal zu reagieren. Diese bösartigen, größtenteils Blastzellen aufweisenden Formen bilden die echten leukämoiden Reaktionen. Sie gesellen sich fast immer zu einer langwierigen und schweren Grundkrankheit und zeugen für die Progression des Zustandes. In diesen Fällen läßt sich die akute Leukämie nicht mehr nach

dem klinischen Bild differenzieren, und obwohl die Grundkrankheit immer zum Exitus führt, tritt doch auf Grund des Blutbildes die Diagnose Leukämie in den Vordergrund.

Das Erscheinen der unreifen Zellen führt man auf verschiedene Ursachen zurück. Vor allem sowjetische Autoren [3] messen neben humoralen Faktoren dem Nervensystem große Bedeutung bei. Nach einer Hypothese erleiden die Kapillaren eine toxische Schädigung, welche bewirkt, daß sie alle Zellarten in den Kreislauf eintreten lassen [12]. Das Zustandekommen der in den verschiedenen Krankheitsbildern zu beobachtenden zahllosen Übergangsformen vermag man nur mit der sich auf panmyelopathische Hilfesignale der zugrundegegangenen Blutbildung einschaltenden extramedullären Hämo-poese ausreichend zu erklären. Allerdings gehen damit die Hauptstützpunkte zur Differenzierung von der echten Leukämie verloren. Es fällt auf, daß bei den Hyperleukozytoseformen an der Peripherie verhältnismäßig wenige junge Zellen anzutreffen sind, obwohl das Knochenmark sehr viele enthält. Hier besteht nämlich die Möglichkeit für den Verlauf der Reaktion, und das leistungsfähige Knochenmark weicht nicht von seinem die jüngeren Zellen retardierenden normalen Arbeitsgang ab, vielmehr werden lediglich durch die Heftigkeit der Strömung einige Prozent hinausbefördert. Wenn aber das Knochenmark im Zustand der Panmyelopathie nicht mehr entsprechend zu reagieren vermag, so tritt — hauptsächlich in der Leber und Milz — die extramedulläre Blutbildung in Funktion, die zur hemmungslosen Ausströmung der vielen unreifen Zellen führt, so daß man bis zur völlig blastzelligen Blutbildung der Myelofibrose alle Formen vorfinden kann. Hier vereinigen sich die leukämoiden Reaktionen auch bereits theoretisch mit der Gruppe der akuten Leukämien, sofern wir bei der Beurteilung des Problems den Standpunkt der Hämatologen akzeptieren, die jede akute Leukämie nur für eine Reaktion — in Verbindung mit der obenerwähnten panmyelopathischen Brücke — halten (HENNING, HOFF, BOROS, STODTMEISTER, BUCHMANN). Im Hinblick auf die noch zahlreicheren Anhänger der Tumortheorie (MOESCHLIN, NAEGELI, ROHR u. a.) bildet die Einteilung der akuten Leukämien ein ständiges Streitobjekt. Richtungsgebend erscheint uns die Auffassung HARANGHYS [2], der die Fälle letztlich in Gruppen aufteilt, die als geschwulstige bzw. leukämoide Reaktion bewertet werden können. Alle diese Schwierigkeiten würden natürlich sogleich aufhören, wenn wir die Ätiologie der echten »idiopathischen« akuten Leukämien oder der Tumoren genau kennenlernen könnten.

In praktischer Beziehung sind die Kriterien am wesentlichsten, welche die Differenzierung der l. R. von den verschiedenen Formen der echten Leukämie ermöglichen. Als Hauptgrund hierfür betrachten wir die Möglichkeit einer Reversibilität des Zustandes, der als geeignetster Differenzierungsfaktor leider erst nachträglich bewertet werden kann. Da das mor-

phologische Bild nicht von entscheidender Bedeutung ist, müssen auch die geringsten und banal erscheinenden anamnestischen Angaben sorgfältig in Erwägung gezogen werden. Wenn der Entwicklung des hämatologischen Bildes nachweisbar eine reaktionsfähige Grundkrankheit voranging, muß diese immer als entscheidend betrachtet werden.

Bei der Bewertung des klinischen Bildes bedarf es zum Nachweise der Reaktion des Fehlens der für Leukämie bezeichnenden Symptome. Hier stehen uns keinerlei sichere Anhaltspunkte zur Verfügung, man kann lediglich als Grundsatz aufstellen, daß die üblichen Symptome der akuten Leukämie nicht im Vordergrund stehen dürfen. Das Fehlen der Metaplasie hat sich nicht als charakteristisch für die I. R. erwiesen, und seitdem man auch die Myelosklerose zu dieser Gruppe zu rechnen begonnen hat, ist dieser Standpunkt unhaltbar geworden.

Wenn keine andere Grundkrankheit anwesend ist, so lassen sich zur Differenzierung noch viele kleinere Symptome verwerten. Typisches Sternalbild, Hiatus leukaemicus, große Milz, viele basophile Zellen, auffallend hohe Leukozytenzahl zeugen eher für Leukämie, die Anwesenheit toxischer Granulation, die rasche leukopeniefördernde Wirkung der Antibiotika eher für die leukämoide Reaktion.

Vorläufig wissen wir noch nicht, warum in einem Fall das Granulozytensystem, im anderen die Lymphozyten oder gegebenenfalls nur die Eosinophilen reagieren. Es liegt nahe, einen der Beziehung Antigen-Antikörper ähnlichen Zusammenhang anzunehmen. Bakterien und Toxine reizen anscheinend das Granulozytensystem, während die Viren hauptsächlich auf das Lymphoidsystem wirken [12]. Andererseits läßt sich die Frage schwer beantworten, wie die lymphoide I. R. in manchen Lungen- oder Leberkarzinomfällen zustande kommt. Interessant erscheint die Beobachtung, daß eosinophile I. R. bei Personen entstand, in deren Familie viele an allergischen Krankheiten litten. Die allergischen Beziehungen müssen daher unbedingt berücksichtigt werden. Merkwürdig ist auch die Erfahrung, daß Kinder hauptsächlich mit lymphoider Reaktion reagieren.

Der Ausgang des Prozesses hängt in erster Linie und prinzipiell von der Grundkrankheit ab, weshalb in der Prognosestellung große Vorsicht geboten ist. Auch die echte Leukämie kann in gutartiger, als Reaktion erscheinender Form beginnen, ferner kommt es selten vor, daß ein Patient auf einmal an zwei Krankheiten leidet [29, 30].

Da immer die Grundkrankheit geheilt werden muß, kommen hier therapeutische Erwägungen nicht in Frage.

## ZUSAMMENFASSUNG

Im Zusammenhang mit 6 Fällen wird ein kurzer Überblick über die häufigsten Formen der leukämoiden Reaktion bzw. über die Erkrankungen gegeben, bei denen sie öfter auftritt, mit einer Besprechung der morphologischen Eigentümlichkeiten und der pathogenetischen und differentialdiagnostischen Möglichkeiten.

## LITERATUR

1. HEILMEYER, L. u. BEGEMANN, H.: Blut und Blutkrankheiten. Springer, Berlin (1951)
2. HARANGHY, L.: Orv. Hetilap. **98**, 750 (1957).
3. WLADOSCH, K. u. OSCECHENSKAJA, G. W.: Клин. Мед. **30**, 36/XII (1952).
4. HORÁNYI, M. u. VÁGÓ, E.: Orv. Hetil. **97**, 611 (1956).
5. MOESCHLIN, S.: Folia Haematol. **64**, 262 (1940).
6. BERNÁT, O.: Orv. Hetil. **98**, 1219 (1957).
7. SEIGE, K., JANSSEN, W.: Dtsch. Arch. Klin. Med. **202**, 446 (1955).
8. WINTROBE, M. M.: Clinical Hematology. Lea and Febiger, Philadelphia (1947).
9. HECK, F. J., HALL, B. E.: J. Amer. Ass. **112**, 95 (1939).
10. KRUMBHAAR, E. B.: Amer. J. Med. Sci. **172**, 519 (1926).
11. SMITH, C. H.: J. Amer. Med. Ass. **125**, 342 (1944).
12. HANSEN, E.: Arch. Kinderh. **147**, 2 (1953).
13. ABBAT, J. D., LEA, E. J.: Lancet **272**, 917 (1957).
14. GROSS, R.: Arztl. Wschr. **10**, 609 (1955).
15. BRUMLIK, J., SIKL, H.: Folia Haematol. **43**, 1 (1930).
16. ZEMPLÉN, B., DOBY, T.: Orvostud. Közl. **4**, 42 (1943).
17. ZIRKINA, M. A.: Трп. Апх. **25**, 65 (1953).
18. CUSTER, R. P., CROCKER, W. J.: Folia Haematol. **46**, 359 (1932).
19. ROMHÁNYI, GY.: VIII. Ungar. Path. Gesellschaft, Szeged, 185 (1939).
20. SACHS, W.: Ärztl. Wschr. **9**, 481 (1954).
21. DOWNEY, H., MAYOR, S. G., NOBLE, J. F.: Folia Haematol. **41**, 493 (1950).
22. PETRÁNYI, GY.: Klin. Wschr. **19**, 100 (1941).
23. BURNAM, C. F.: J. Amer. Med. Ass. **87**, 1445 (1927).
24. ERCKLENTZ, B. M.: Folia Haematol. **53**, 382 (1935).
25. HORÁNYI, M.: Orv. Hetil. **94**, 30 (1953).
26. SCHULZ, F. H., PROSTMANN, W.: Folia Haematol. **73**, 14 (1955).
27. TAWAST, M., SIRUALA, M.: Acta Med. Scand. **154**, 211 (1956).
28. FELDMANN, W. H., STASNEY, J.: Amer. J. Med. Sci. **193**, 28 (1937).
29. KIRCHKNOPE, M., GERŐFI, K., SÓTONYI, G.: Orv. Hetil. **99**, 647 (1958).
30. FÖLDVÁRI, GY.: Orv. Hetil. **98**, 277 (1957).

# ÜBER DIE KREISLAUFWIRKUNGEN DER PHENOTHIAZIN-DERIVATE

EIN BEITRAG ZU IHRER THERAPEUTISCHEN ANWENDUNG  
IN DER INNEREN MEDIZIN

Von

G. SZABÓ

I. MEDIZINISCHE UNIVERSITÄTSKLINIK BUDAPEST

(Eingegangen am 15. Juni 1958)

Die von CHARPENTIER im Jahre 1950 synthetisierte neue Verbindung, das Chloro-3(dimethylamino-3propyl)-10-phenothiazin (Chlorpromazin, Largactil, Megaphen) erregte dank ihrer spasmo-sympatho-vagolytischen und sedativen Wirkung bald ein sehr großes Interesse. Es zeigte sich, daß es sich zur Anwendung des neuen Mittels in der Chirurgie, Anästhesiologie, Psychiatrie, Gynäkologie und Pädiatrie ein weites Feld öffnet. Zahlreiche Arbeiten befaßten sich mit der Pharmakodynamik, mit dem Wirkungsmechanismus des Chlorpromazins und anderer später hergestellten Derivate des Phenothiazins. Doch verhältnismäßig wenige Arbeiten erschienen über die Wirkungen dieser Mittel auf den Kreislauf, was desto weniger verständlich ist, da gerade auf diesem Gebiete der inneren Erkrankungen sich große Möglichkeiten zu ihrer Anwendung bieten.

Ich möchte deshalb in der vorliegenden Arbeit über dieses etwas vernachlässigte Anwendungsgebiet der Phenothiazinderivate berichten, ohne *Anspruch auf Vollständigkeit*, da ich in erster Reihe über unsere eigenen Ergebnisse sprechen und Literaturangaben nur zur Ergänzung heranziehen werde.

Gleich zum Anfang können wir feststellen, daß in den üblichen, aber auch in größeren Dosen Chlorpromazin keine herzscheidende, rhythmusstörende Wirkung hat, dagegen aber ausgesprochen antifibrillatorisch wirkt. (CAHN, MELON und DUBRASQUET, 1953; JACOB, 1953; PETIT, 1954; HAZARD, 1954; MELVILLE, 1954). Am isolierten Säugerherz verursacht die Zugabe von Chlorpromazin zur Durchströmungsflüssigkeit eine ausgeprägte Erweiterung der Koronarien (WITZLER, 1954; MELVILLE, 1954), ohne den Sauerstoffverbrauch zu erhöhen. Es wurde auch wiederholt festgestellt, daß die Phenothiazinverbindungen eine gewisse stoffwechsel- bzw. grundumsatzsenkende Wirkung besitzen und zwar bei der Ratte (FILK und Mitarbeiter, 1954; BOVET, 1954), beim Hunde (KLEINSORGE und Mitarbeiter, 1956; SZABÓ und MAGYAR 1958), sowohl wie auch beim Menschen (CALABI, 1955; KOMOR und GARAS, 1956). In eigenen Untersuchungen (SZABÓ, SOLTI und KOREF) beobachteten wir nach Chlorpromazin beim normalen Menschen und bei dekompensierten

Herzkranken eine Senkung des Grundumsatzes um durchschnittlich 16, bzw. 12%.

Auf Grund dieser sauerstoffverbrauchvermindernder und gefäßerweiternder Wirkung des Chlorpromazins war der Gedanke naheliegend, daß das Mittel in Fällen, wo die Sauerstoff- bzw. Blutversorgung des Myokards unzureichend ist, günstig wirken dürfte.

Zum Beweis dieser Voraussetzung untersuchten wir einerseits bei normalen Personen die Wirkung von Chlorpromazin auf die hypoxische Veränderungen des Elektrokardiogramms, andererseits auf die klinische Symptome und auf das Belastungs-EKG bei Kranken mit Koronarinsuffizienz, die nach Belastung anginöse Beschwerden aufwiesen. (SZABÓ, SOLTI, RÉV, RÉFI und MEGYESI, 1957.)

Wir stellten fest, daß bei 10 normalen Versuchspersonen, die nach 6minütiger Beatmung mit hypoxischem Gasmisch (6% O<sub>2</sub>, 3% CO<sub>2</sub>, 91% N) verwertbare elektrokardiografische Veränderungen aufwiesen (Verflachung oder Negativwerden der T-Zacke, Depression der ST-Strecke), Chlorpromazin (25 mg i. v.) diese Veränderungen bei Wiederholung des Versuches verhütete. Wir beobachteten weiterhin 4 Kranke, die typische anginöse Beschwerden aufwiesen und bei der Belastung (Treppensteigen) charakteristische Zeichen am Elektrokardiogramm aufwiesen. Nach der Registration dieser Veränderungen behandelten wir die Kranken einige (5—7) Tage mit täglich 3 × 25 mg Chlorpromazin, nachher wurde der Belastungsversuch wiederholt. Es konnte festgestellt werden, daß nach der Behandlung die erwähnten Zeichen im Belastungs-EKG nicht mehr erschienen. Auch klinisch konnten wir eine sehr deutliche Besserung beobachten: die Kranken, die vor der Behandlung täglich 6—7 Tabletten Nitroglyzerin beanspruchten, wurden nachher praktisch völlig beschwerdefrei.

Aus diesen Beobachtungen konnte logischerweise der Schluß gezogen werden, daß Chlorpromazin die Sauerstoffversorgung des Herzens fördert bzw. die Kranzgefäße erweitert. Diese Konklusion war umso mehr berechtigt, da mehrere Mitteilungen darüber berichteten, daß die Phenothiazinderivate eine bedeutende gefäßerweiternde Wirkung besitzen; auch am isolierten Säugerherz wurde wiederholt eine erhöhte Koronariendurchblutung beobachtet (MELVILLE, 1954; MARQUARDT und SCHUMACHER, 1954; WITZLEB, 1955). Da die Frage, ob die Phenothiazinderivate auch im intakten Organismus, im *in situ* durchströmten Säugerherz eine koronarienerweiternde Wirkung haben, von prinzipieller Bedeutung ist, betrachteten wir es für angebracht, dies mit einer geeigneten Methode zu untersuchen. Weiterhin, da wir eine Wirkung des Chlorpromazins auf die hypoxischen EKG-Veränderungen sowie auf die subjektiven Beschwerden bei ungenügender Blutversorgung des Herzmuskels beobachteten, untersuchten wir mit der gleichen Methode den Einfluß des genannten Stoffes auf die Koronariendurchblutung während Anoxie. Durch



diese Versuche (SZABÓ, SOLTI und MAGYAR, 1958) wollten wir den Mechanismus der von uns beschriebenen therapeutischen Wirkung des Chlorpromazins bei Koronarinsuffizienz klären.

Die Untersuchungen wurden an Hunden durchgeführt. Die Tiere wurden mit Chloralose (0,10 g/kg) oder Hexobarbital (0,05 g/kg) narkotisiert. Die Brusthöhle wurde bei Überdruckatmung eröffnet und das Herz freigelegt. In

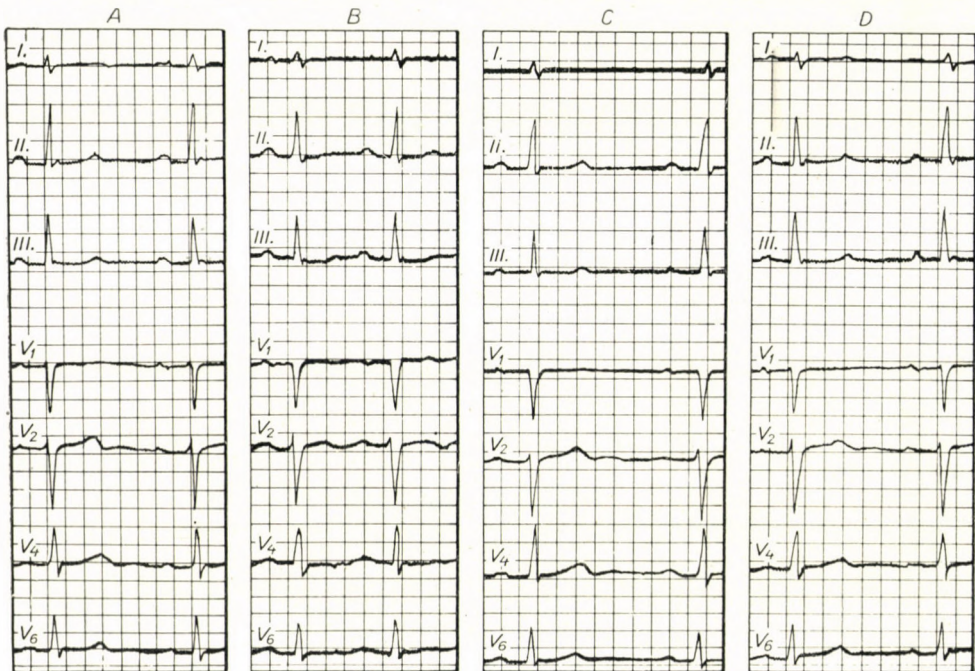


Abb. 1. Wirkung von Chlorpromazin auf die hypoxische EKG-Veränderungen. A : Kontrolle, B : Hypoxie, C : 25 mg Chlorpromazin, D : Hypoxie nach Chlorpromazinverabreichung

den R. circumflexus der linken Kranzarterie führten wir eine Polythenkanüle distalwärts ein, die wir mit einem Gummischlauch mit der in die Art. carotis eingeführten zweiten Kanüle verbanden. Zur Messung der Durchblutung wurde in das System ein Rotameter eingeschaltet. Die Blutströmung in der Art. femoralis wurde ebenfalls rotametrisch bestimmt.

Chlorpromazin (2,5—20,0 mg) wurde auf drei verschiedenen Wegen verabreicht: 1. direkte Injektion in die Art. coronaria, 2. Injektion in die Art. femoralis, 3. intravenös, in die V. femoralis.

Anoxie wurde durch Abklemmung der Tracheakanüle herbeigeführt, der Grad der Anoxämie wurde durch photometrische Messung der Sauerstoffdesaturation des arteriellen Blutes bestimmt.

Chlorpromazin (2,5—12,5 mg) direkt in das Perfusionssystem, also in die Art. coronaria verabreicht verursachte fast immer eine deutliche, etwa 30—60%ige Zunahme der Durchblutung. Diese Erscheinung kam fast augenblicklich nach der Einspritzung des Stoffes zustande, war jedoch nur von

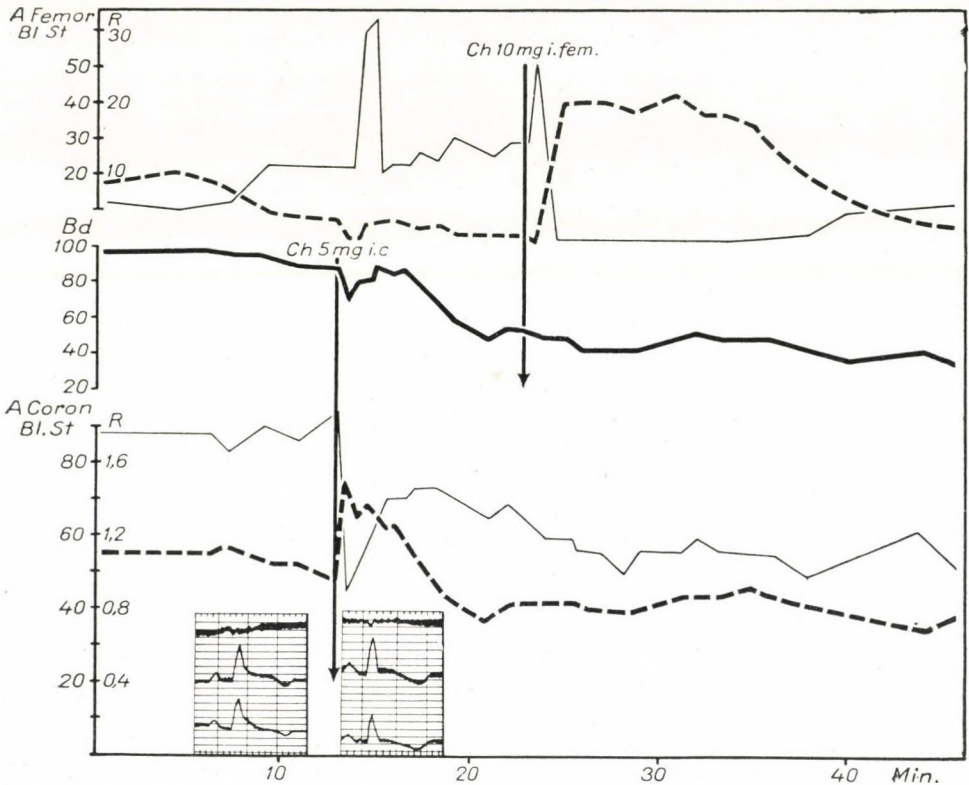


Abb. 2. Wirkung von Chlorpromazin auf die Blutströmung in der Art. coronaria und Art. femoralis. Oben: Arteria femoralis, unten: Art. coronaria, Bd.: Blutdruck (mmHg); Bl.St.: Blutströmung (ml/min); R: periphere Resistenz (in PR Einheiten); i. v.: intravenöse Injektion; i. c. intrakoronare Verabreichung; i. fem: Injektion in der Arteria femoralis

kurzer Dauer, die Blutströmung kehrte binnen 3—5 Minuten auf den Ausgangswert zurück.

Die Erhöhung der Blutströmung war um so mehr signifikant, da gleichzeitig eine Abnahme des Arteriendruckes zu verzeichnen war. Es handelte sich also ohne Zweifel um eine aktive Vasodilatation, worauf auch die Senkung des berechneten peripheren Gefäßwiderstandes hinwies.

Nach dem Abklingen der schnellen Gefäßerweiterung und des Blutdrucksturzes kam es zu einer sekundären langsamen Abnahme des Arteriendruckes und parallel damit auch der Durchblutung.

Nach intravenöser Verabreichung gleicher oder auch höherer Dosen beobachteten wir einen ähnlichen vorübergehenden Blutdrucksturz wie bei intrakoronarer Verabreichung, jedoch kam es zu keiner Zunahme der Durchblutung, ja in einigen Fällen nahm die Blutströmung eher ab. Diese Verminderung der Durchblutung wurde jedoch passiv durch die Drucksenkung ver-

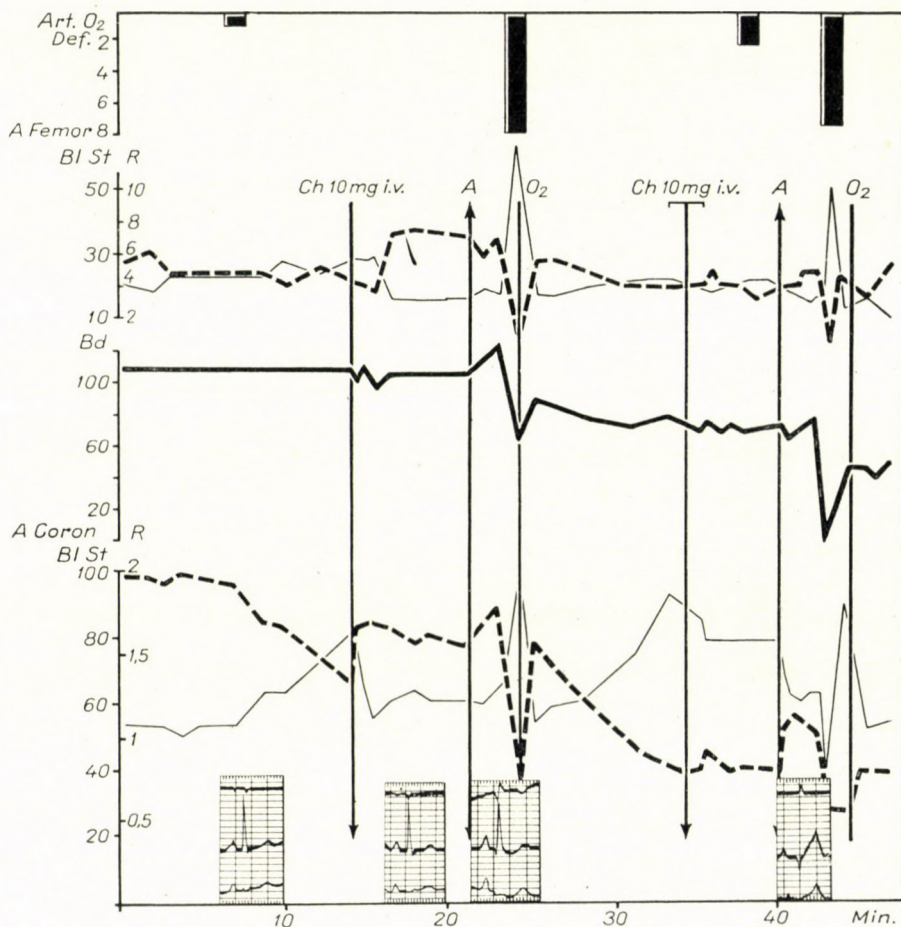


Abb. 3. Wirkung der Anoxie auf die Koronardurchblutung und Blutströmung in der Arteria femoralis nach Chlorpromazinverabreichung. Art. O<sub>2</sub> Def.: Sauerstoffdesaturation des arteriellen Blutes (vol%); bei A.: Beginn der Anoxie; bei O<sub>2</sub>: Beginn der Sauerstoffeinatmung

ursacht, da sich der Widerstand im Kranzgefäß auch in diesen Fällen nicht erhöhte.

Wie bereits erwähnt, bestimmten wir zu Vergleichszwecken die Blutströmung in einer der Art. femorales. Hier beobachteten wir nach intrakoronarer Verabreichung eine wechselnde Reaktion; eine direkte Einführung des

Wirkstoffes in die Art. femoralis verursachte daselbst eine starke Vasodilatation: Erhöhung der Durchblutung und Verminderung des Gefäßwiderstandes.

Die Wirkung des Chlorpromazins auf die hypoxiebedingten Veränderungen der Zirkulation wurde in 2 Versuchstypen untersucht. Bei dem ersten Typus wurde der Wirkstoff intravenös verabreicht, und zwar in einer Dosis von 10—15 mg, also 1 mg/kg; nach 4—8 Minuten wurde durch Abklemmen der Tracheakanüle Anoxie herbeigeführt, die so lange aufrechterhalten wurde, bis im Kreislauf deutliche Veränderungen zustande kamen. Dieses Verfahren wurde an demselben Tier nach Abklingen der Reaktion mehrmals wiederholt. Bei zweiten Versuchstyp wurde zuerst die Wirkung der Anoxie allein untersucht, sodann nach der Normalisation der Kreislaufverhältnisse Chlorpromazin ebenfalls intravenös verabreicht und nach einigen Minuten der Anoxieversuch wiederholt. Da bei diesen Selbstkontrollen Chlorpromazin immer nach einer vorangegangenen Anoxieperiode verabreicht wurde, untersuchten wir in 3 Tieren die Wirkung der wiederholten Anoxie auf den Kreislauf. In diesen Kontrollversuchen beobachteten wir, daß die gutbekannten Kreislaufwirkungen der Anoxämie: Erhöhung des Blutdruckes, Vasodilatation in der Kranzarterie sowie in den peripheren Muskelarterien (Art. femoralis) — wiederholt werden können.

Wir zeigten, daß Chlorpromazin allein, ebenso wie Hypoxie, eine Erhöhung der Koronardurchblutung verursacht und daß die elektrokardiographischen Zeichen der myokardialen Ischämie durch Chlorpromazin verhütet werden können. Es wurde darum eine potenzierende Wirkung auf die hypoxische Vasodilatation erwartet. In unseren Versuchen konnte jedoch keine solche Erscheinung beobachtet werden, vielmehr blieb die Erhöhung der Durchströmung bei vorbehandelten Tieren gänzlich aus, oder sie kam nur verzögert und in kleinerem Ausmaße zustande. In gleicher Weise wurde auch die Blutströmung in der Art. femoralis beeinflußt. Auch die Erhöhung des Blutdruckes blieb in diesen Versuchen meistens aus, vielmehr beobachteten wir während der Hypoxie oft einen plötzlichen Blutdrucksturz, der durch Kammerfibrillation verursacht wurde. In den meisten Fällen konnte durch schnelle Einführung von Sauerstoff die Herztätigkeit wieder normalisiert werden, nicht selten aber gingen die Tiere infolge der Fibrillation ein.

Interessant war, daß bei den mit Chlorpromazin vorbehandelten Tieren die hypoxischen EKG-Veränderungen — trotz gleich großem oder noch größerem Sauerstoffmangel, obwohl die Erhöhung der Durchblutung ausblieb oder kleiner war als bei den unbehandelten Tieren — oft weniger ausgeprägt waren.

Wir wiesen nach, daß die Erhöhung der Koronardurchblutung nach Chlorpromazin-Verabreichung nur eine vorübergehende ist, die schon nach einigen Minuten abklingt. Die lokale Vasodilatation kann weiterhin nur nach

direkter, intraarterieller Injektion beobachtet werden; nach intravenöser Verabreichung gleich großer oder größerer Dosen kommt es zu keiner Vasodilatation, vielmehr zu einer passiven Abnahme der Durchblutung. Diese Feststellungen gelten sowohl auf das Kranzgefäß wie auch auf die peripheren Arterien. Somit kann die von uns beobachtete Wirkung des Chlorpromazins auf die hypoxischen EKG-Veränderungen bei normalen Personen sowie auf die subjektiven Beschwerden und auf die Zeichen der myokardialen Ischämie nach Arbeitsbelastung bei Kranken mit Koronarinsuffizienz kaum durch eine direkte Gefäßerweiterung erklärt werden, da diesen Patienten das Mittel intravenös oder peroral verabreicht wurde und die erwähnten Wirkungen zeitlich nach der bei den Hunden beobachteten Vasodilatation zustande kamen. Eine solche Erklärung kann auf Grund unserer Ergebnisse über den Einfluß des Chlorpromazins auf die hypoxischen Kreislaufveränderungen schon gänzlich ausgeschlossen werden.

Ohne eine dauerhafte koronarienerweiternde Wirkung des Chlorpromazins könnte die günstige Beeinflussung der subjektiven Beschwerden bei pektanginösen Kranken einfach durch eine analgetische Wirkung des Mittels erklärt werden, die durch Blockade der Rezeptoren oder Erhöhung der Reizschwelle der Zentren zustande kommt. Eine solche Interpretation kann jedoch zurückgewiesen werden, da nicht nur die subjektiven Beschwerden, sondern auch die EKG-Veränderungen günstig beeinflusst werden. Wir glauben deshalb die günstigen Wirkungen des Chlorpromazins auf die Beschwerden bei Koronarinsuffizienz sowie auf das EKG nach Arbeits- und Hypoxiebelastung auf eine verminderte Hypoxieempfindlichkeit des Herzmuskels zurückführen zu können.

Die Phenothiazinderivate haben aber auch eine sauerstoffverbrauchvermindernde und grundumsatzsenkende Wirkung. Wie bekannt kann Thyreoidektomie (BLUMGART und Mitarbeiter, 1933; LEVINE und Mitarbeiter, 1933; PARSONS und BURKS, 1937) sowie Thiouracil-Behandlung (RAAB, 1945) eine bedeutende Verminderung der Beschwerden bei pektanginösen Kranken herbeiführen. Fraglich ist aber, ob es sich hier wirklich um eine Verminderung des Sauerstoffverbrauchs handelt, denn die Beschwerden verschwinden nach der Operation oft schon bevor sich der Grundumsatz gesenkt hätte. Ebendeshalb wurde mehrerseits auf die Möglichkeit hingewiesen, daß die Wirkung der Thyreoidektomie vielleicht auf eine verminderte Adrenalinempfindlichkeit des Blutgefäßsystems zurückgeführt werden kann. (SCHERF, 1937; AUMAN und YOUMANS, 1940) Es ist möglich, daß die Wirkung des Chlorpromazins durch einen ähnlichen Mechanismus erklärt werden dürfte, denn das Mittel besitzt auch eine adrenolytische Wirkung (MARQUARDT, 1953; MELVILLE, 1954; MALORNY, 1954; COURVOISIER und Mitarbeiter, 1953; BUBNOFF und Mitarbeiter, 1953; FINKELSTEIN und Mitarbeiter, 1954). Die nicht restlose Klärung des Wirkungsmechanismus schließt die Anwendbarkeit der hier erörterten Therapie natür-

lich nicht aus, um so weniger, da die Verwendung der Phenothiazin-Derivate in der Behandlung von pektanginösen Zuständen, ja sogar von Koronarokklusionen schon wiederholt vorgeschlagen wurde. So meinen NORPOTH, FLACKÉ und CLOESGES (1954), daß Megaphen zur Durchbrechung des pathologischen Reflexvorganges bei pektanginösen Zuständen verwendbar sei. DECORTIS (1954) schreibt über die Anwendung von Phenothiazinderivaten bei febrilen Koronarverschlüssen. LIAN (1953) ROISIN und POZZO DI BORGO (1954), SANABARIA (1955) und andere beschreiben die Wirkung des »Cocktail lytique« bzw. der Hibernationstherapie beim Myokardinfarkt. LIAN (1953) sowie DANESE und Mitarbeiter (1953) untersuchten auch die Wirkung der Hibernation beim experimentellen Verschluß der Art. coronaria. Die EKG-Kurven von LIAN zeigen, daß die typischen Veränderungen nach der Koronarienunterbindung während Behandlung mit dem »Cocktail« verschwinden.

Zusammenfassend können wir also feststellen, daß Phenothiazinabkömmlinge bei hypoxischen Zuständen des Myokards eine deutliche Wirkung auf das Elektrokardiogramm und auf das klinische Bild entfalten. Ihre therapeutische Anwendung ist sowohl bei Bewegungsanginen wie bei pektanginösen Zuständen anderen Charakters und bei organischen Koronarienverschlüssen angezeigt.

Die Derivate des Phenothiazins besitzen aber auch eine periphere gefäß-erweiternde Wirkung. So hatten zum Beispiel AHRENS und WITZLEB (1955) nach Verabreichung von Megaphen und Pacatal eine Steigerung der Blutströmung in der Arteria femoralis beobachtet. Es wurde darum die Heranziehung der Phenothiazinderivate zur Behandlung der peripheren Durchblutungsstörungen vorgeschlagen (GOETZE, 1953; DENECKE, 1954). DUFF, MCINTYRE und BUTLER (1956) konnten jedoch beim Menschen nachweisen, daß die durch den normalen Fuß und die Hand strömende Blutmenge (pletysmographisch bestimmt) tatsächlich zunimmt, jedoch bei Kranken mit peripheren Gefäßerkrankungen sich eine solche Wirkung nicht beobachten läßt. Wir selbst (SZABÓ, SOLTI und MAGYAR, 1958) konnten zeigen, daß auch beim Hunde Chlorpromazin nur nach einer direkter, intraarterieller Injektion eine periphere vasodilatorische Wirkung besitzt.

Die Wirkung der Phenothiazinderivate wurde durch auf die zerebrale Durchblutung untersucht. FROWEIN und Mitarbeiter (1955) fanden bei Hunden, FAZEKAS, ALBERT und ALMAN (1955) bei Menschen, daß die Durchblutung und der Sauerstoffverbrauch des Gehirns durch Chlorpromazin nicht beeinflußt werden. Dies ist um so merkwürdiger, da wiederholt über eine herabgesetzte Vulnerabilität, erhöhte Hypoxie-Toleranz des Hirngewebes nach Chlorpromazin berichtet wurde, und COURVOISIER und Mitarbeiter (1953) sowie PERUZZO und FORNI (1953) *in vitro* eine Verminderung der Gewebsatmung von Hirnschnitten beobachteten. Trotzdem wurde eine Chlorpromazin- bzw. Hibernationsbehandlung der zerebralen Apoplexie vorgeschlagen (COSSA, 1953;

BARBIZET, 1953; LACASSIE, 1954) unter der Voraussetzung, daß die anatomische Destruktion unterbrochen, das Hirnödem und die Folgen der intrakranialen Kompression durch diese Behandlung vermindert werden können.

FEJÉR beobachtete, daß bei schwer dekompensierten Herzkranken, bei denen sich infolge einer zerebralen Hypoxie schwere Verwirrungszustände und Bewußtseinstörungen entwickelten, sich das klinische Bild nach Chlorpromazinverabreichung sehr rasch und bedeutend bessert. Wir (SZABÓ, SOLTI,

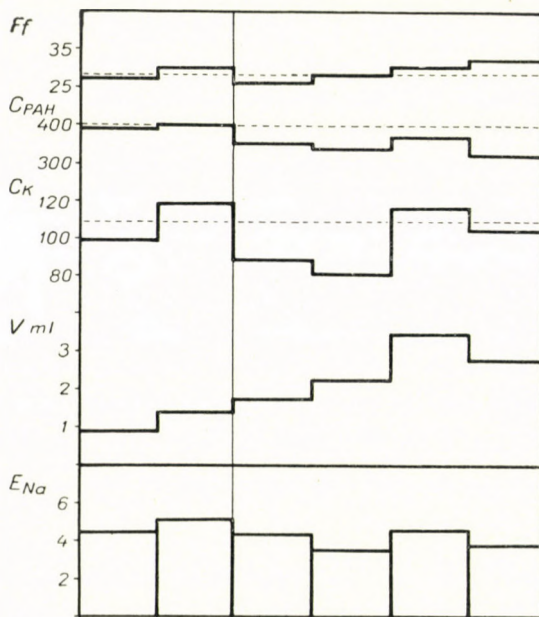


Abb. 4. Wirkung von Chlorpromazin auf die Nierenfunktion bei normalen Menschen. Bei der vertikalen Linie 25 mg Chlorpromazin i. v.; Ff: Filtrationsfraktion; C<sub>PAH</sub>: Paraamino-Hyppursäure-Clearance; C<sub>K</sub>: Kreatinin-Clearance; V: Harnausscheidung; E<sub>Na</sub>: Natrium-ausscheidung

FEJÉR und KASSAI, 1956) untersuchten daher den Sauerstoffgehalt des Blutes aus der Vena jugularis interna unter der Voraussetzung, daß bei dekompensierten Herzkranken eine Verbesserung der zerebralen Durchblutung und der Oxygenversorgung des Gehirns sich in der Verminderung der zerebralen arteriovenösen Oxygendifferenz manifestieren müßte und bestimmten auch gleichzeitig die Sauerstoffsättigung des arteriellen Blutes. Wir konnten jedoch bei dekompensierten Herzkranken nach Chlorpromazinverabreichung keine signifikante Veränderung der arteriellen Sauerstoffsättigung bzw. der zerebralen arteriovenösen Oxygendifferenz feststellen.

MOYER und Mitarbeiter (1954) haben an Hunden auch die Wirkung von Chlorpromazin auf die Nierendurchblutung und Nierenfunktion untersucht.

Sie stellten fest, daß sich die durch die Niere strömende Plasmamenge und Glomerularfiltration nach intravenöser Verabreichung von Chlorpromazin nicht verändert. Das gleiche konnten wir (SZABÓ, SOLTI, RÉV, MEGYESI, 1957) beim normalen Menschen feststellen. Demgegenüber behaupten PARRISH und LEVINE (1956), ROST und SIEVERT (1954, 1955) sowie KLEINSORGE und Mitarbeiter (1956), daß die Phenothiazinderivate, bzw. der »Cocktaillytique« die Blutströmung durch die Niere und die Glomerularfiltration herabsetzen. Es muß jedoch bemerkt werden, daß die meisten der genannten Autoren viel größere Dosen verabreichten als wir und wie es für therapeutische Zwecke üblich ist.

MOYER und Mitarbeiter behaupten, daß beim Hunde das Minutenvolumen des Herzens durch niedrige Chlorpromazingaben nicht beeinflußt wird, bei größeren Dosen (5–10 mg/kg) beobachteten sie eine Verminderung des peripheren Widerstandes und des Minutenvolumens. KLEINSORGE und Mitarbeiter fanden eine mäßige, nicht signifikante Herabsetzung des Minutenvolumens. In unseren Untersuchungen (SZABÓ und MAGYAR, 1957) sank das Minutenvolumen bei normalen Hunden in Evipannarkose auf Wirkung von 3–5 mg/kg Chlorpromazin durchschnittlich von 3,1 Liter auf 2,2 Liter.

Wie aus den bisherigen Ausführungen hervorgeht, haben die Phenothiazinderivate in gewissen Gebieten (Herz, Muskeln, Haut) eine deutliche gefäßerweiternde Wirkung, in anderen wieder beeinflussen sie die Blutströmung kaum. Demgegenüber wird das Minutenvolumen herabgesetzt oder nicht beeinflußt, keinesfalls aber erhöht. Es mußte daher angenommen werden, daß es Gebiete gibt, wo sich die Blutströmung vermindert. Als nächstliegend betrachteten wir die Möglichkeit, daß durch Chlorpromazin die Durchblutung im Splanchnikusgebiet herabgesetzt wird. Deshalb untersuchten wir bei normalen Hunden die Blutströmung sowie den Sauerstoffverbrauch in der Leber mittels der Bromsulphalein-Clearance-Methode und Katheterisierung der Vena hepatica (SZABÓ und MAGYAR, 1957).

Wir stellten dabei fest, daß die Blutströmung im Splanchnikusgebiet nicht abnimmt, sondern sich eher etwas erhöht: in den drei 10-Minuten Perioden vor der Einführung des Chlorpromazins betrug die Blutströmung in der Vena hepatica durchschnittlich 497, 492 bzw. 477 ml/Min.; nach Chlorpromazin demgegenüber 478, 548, ja selbst 30 Minuten später 610 ml/Min. Der Sauerstoffverbrauch im Splanchnikusgebiet stieg noch beträchtlicher, denn wir beobachteten in den meisten Fällen auch einen Anstieg der arteriovenösen Oxygendifferenz. Der Widerspruch, den wir anhand der Angaben über die Wirkung von Chlorpromazin auf die einzelne Stromgebiete und auf den Gesamtkreislauf entdeckten, scheint durch unsere neuen Untersuchungen noch größer zu werden. Wir glauben trotzdem, daß dieser Widerspruch nur ein scheinbarer ist. Es handelt sich nämlich darum, daß die einzelnen Untersuchungen an verschiedenen Versuchsobjekten unter verschiedenen Umständen (Narkose, Versuchsdauer usw.) durch Verabreichung verschiedener Dosen



durchgeführt wurden, und zuletzt — vielleicht ist dies eben die Hauptursache der beobachteten Unterschiede — wurde das Mittel auch auf verschiedenen Wegen (intramuskulär, intravenös, intraarteriell) in den Organismus eingeführt. Diese Resultate sind also nur schwer vergleichbar. Wir wollen zum

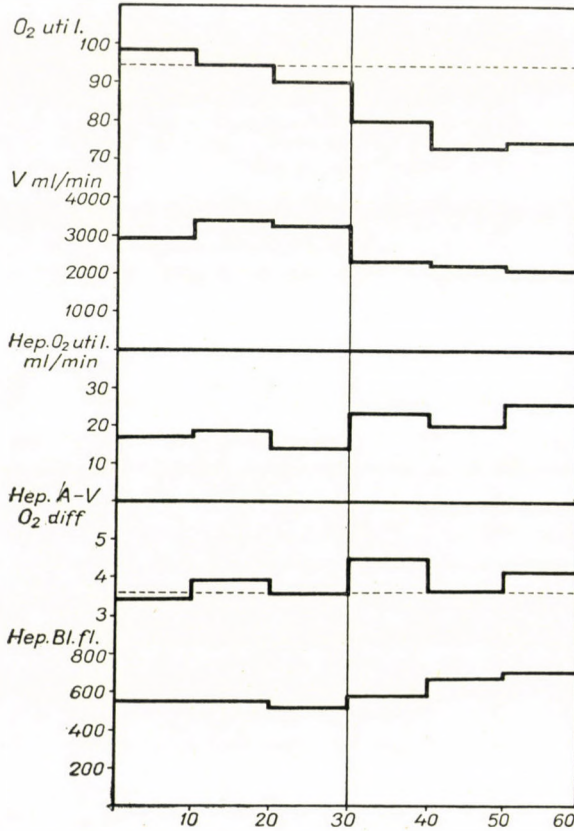


Abb. 5. Wirkung von Chlorpromazin auf das Minutenvolumen des Herzens und Leberdurchblutung bei narkotisierten Hunden.  $O_2$  util.: Sauerstoffverbrauch ml/min.; V: Minutenvolumen; Hep.  $O_2$  util.: Sauerstoffverbrauch im Splanchnikusgebiet; Hep. A—V  $O_2$  diff.: Arteriovenöse Sauerstoffdifferenz (A. femoralis—V. hepatica); Hep. Bl. fl.: Leberdurchblutung ml/min.

Abschluß zusammenfassend nur kurz soviel feststellen, daß Phenothiazinderivate direkt ins Kranzgefäß verabreicht, die Blutströmung des Herzens vorübergehend erhöhen; eine ebensolche Erhöhung der Durchblutung wurde am Hunde in der Arteria femoralis beobachtet, beim Menschen wurde durch plethysmographische Messungen eine Durchblutungserhöhung in der Hand und im Fuße festgestellt. Die Hirndurchblutung wird weder beim Menschen noch

beim Hunde beeinflußt. Die Blutströmung in der Niere bleibt unbeeinflußt (beim Hunde und beim Menschen) oder sinkt (beim narkotisierten Hunde) nach höheren Dosen beträchtlich. In der Leber narkotisierter Hunde beobachteten wir eine nicht allzugroße, aber allmähliche Zunahme der Blutströmung. Bei narkotisierten Hunden hat Chlorpromazin auf das Minutenvolumen entweder keine Wirkung oder senkt es nach größeren Dosen unbeträchtlich. Der Blutdruck sinkt meistens nach Phenothiazingaben, was durch eine Senkung des peripheren Widerstandes erklärt wurde. (MOYER und Mitarbeiter, 1954.)

Die blutdrucksenkende Wirkung von Chlorpromazin fand in Kombination mit Procainamid (TCHÉKOFF und BOUCHAUD-TOURNIER, 1952) oder Hexa- bzw. Pentamethonium eine Anwendung in der Anästhesiologie zur Herbeiführung einer kontrollierten Hypotension.

Die hypotensive, sympathikolytische und sedative Wirkung der Phenothiazinderivate wurde auch zur Behandlung der essentiellen Hypertonie empfohlen. Jedenfalls ist die hypotensive Wirkung nicht genügend groß um eine zureichende Blutdrucksenkung bei Hypertonikern zu gewährleisten. Deshalb empfahl UTEZA (1954) Chlorpromazin in Kombination mit anderen sympathikolytischen Mitteln; nach SANABARIA (1955) ist die Kombination Largactil-Reserpin sehr gut, doch ist ihre hypnotische Wirkung zu stark; zusammen mit Apresolin erregt Largactil eine zu große Tachykardie. EIBER (1955 a, b) berichtet schon über Erfahrungen, die er an einem recht großen Krankematerial gesammelt hat. Die Kranken wurden mit Chlorpromazin und Rauwolfia serpentina (Gesamtwurzelextrakt) behandelt und die Resultate als sehr gut bezeichnet, da auch in 60 Prozent der schweren Fälle eine deutliche klinische Besserung beobachtet wurde. Chlorpromazin allein verursacht nur eine vorübergehende Senkung des Blutdruckes, nach zweiwöchiger Behandlung kehrt der Blutdruck auf den Ausgangswert zurück. Die Ergebnisse von EIBER können wir aus eigener Erfahrung bestätigen.

Da nach KLEINSORGE und Mitarbeiter (1956) die Phenothiazine die Diurese und Salzausscheidung sowie die Nierendurchblutung und Glomerularfiltration stark herabsetzen (die beiden letzten um ungefähr  $1/3$ ), schien es uns unbedingt notwendig, zu untersuchen, wie Chlorpromazin die Nierendurchblutung und Funktion bei Hypertonikern beeinflußt.

Es ist bei der Therapie der essentiellen Hypertonie eine der wichtigsten Fragen, wie die angewandten Mittel die Nierenfunktion bzw. die Nierendurchblutung beeinflussen. Wie bekannt (GOLDRING und Mitarbeiter, 1941) ist bei Hypertoniekranken die Nierendurchblutung infolge des erhöhten intrarenalen Gefäßwiderstandes herabgesetzt. Jede Therapie, die den Blutdruck senkt, ohne den Spasmus der Nierengefäße zu lösen, birgt die Gefahr in sich, daß die weitere Herabsetzung der Nierendurchblutung für die Nierenfunktion ungünstig sein kann.

Die hier erörterten Gedanken führten uns zur Untersuchung der Wirkung des Chlorpromazins auf die Nierenfunktion bei Hypertonikern (SZABÓ, ZSOLDOS, PÁLINKÁS, 1957). Wir führten diese Untersuchungen bei 8 Kranken durch, die klinisch als mittelschwere Fälle beurteilt wurden. Der Blutdruck betrug bei diesen Kranken durchschnittlich 205/105 mm/Hg ; nach intravenöser Einführung von 25 mg Largactil war in 7 Fällen der systolische Druck um durchschnittlich 35 mm, der diastolische um 22 gesunken. In einem Fall

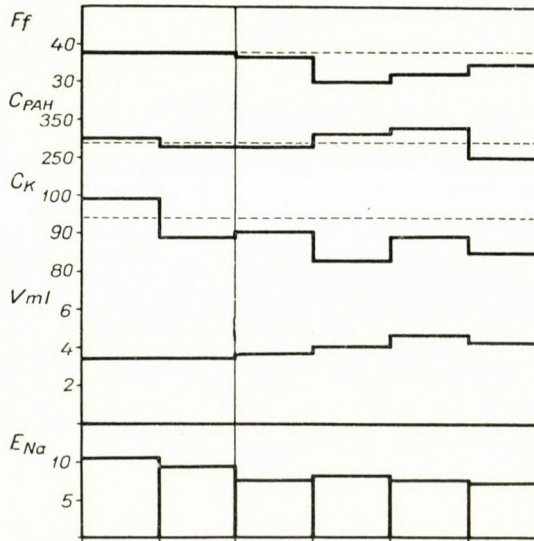


Abb. 6. Wirkung von Chlorpromazin auf die Nierenfunktion bei Hypertonikern. (Weitere Erläuterung s. Abb. 4)

beobachteten wir Kollaps mit Blutdrucksturz von 200/100 mmHg auf 80/60 mmHg. Die Blutdrucksenkung erreichte ihr Maximum 10–20 Minuten nach der Injektion, nachher stieg der Druck allmählich auf den Ausgangswert zurück. Die durch die Niere fließende Plasmamenge war bei unseren Kranken — wie dies bei Hypertonikern üblich ist — relativ klein, sie betrug in den Vorperioden durchschnittlich 300 ml und veränderte sich auf Wirkung von Chlorpromazin nicht beträchtlich. Ebenso zeigte die Glomerularfiltration keine signifikante Veränderung. Die Filtrationsfraktion, die in den Vorperioden ziemlich hoch war (38) zeigte nach Chlorpromazin-Injektion eine gewisse absteigende Tendenz : 20 Minuten nach der Injektion betrug sie 30%.

Die Ausscheidungsfunktion der Niere veränderte sich nur unbedeutend. Die Durchschnittswerte der Diurese wurden etwas größer, doch kann man von einer signifikanten diuretischen Wirkung kaum sprechen. Die Natrium-ausscheidung zeigte ebenfalls keine signifikante Veränderung.

Unsere Ergebnisse zeigen also, daß Chlorpromazin bei Hypertonikern die Nierenfunktion nicht ungünstig beeinflußt und ihre therapeutische Verwendung von diesem Standpunkt aus nicht kontraindiziert ist. Wir konnten auch feststellen, daß der intrarenale Widerstand durch Chlorpromazin vermindert wird, denn trotz der Blutdrucksenkung wird die durch die Niere strö-

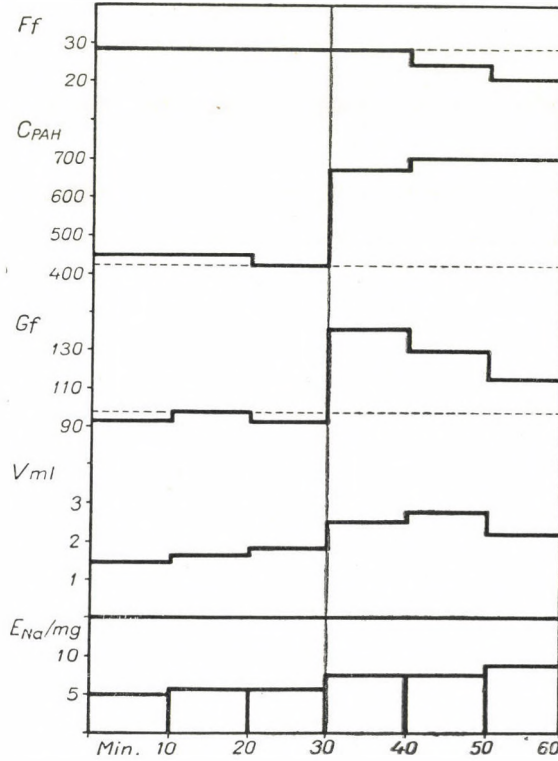


Abb. 7. Wirkung von Elektroschock auf die Nierenfunktion unter Chlorpromazinschutz

mende Blutmenge nicht herabgesetzt, und die Filtrationsfraktion zeigt eine gewisse absteigende Tendenz. Diese Veränderungen sind jedoch nicht genug groß und eindeutig, um die Folgerung zu erlauben, daß Chlorpromazin den pathologisch erhöhten Tonus der Nierengefäße herabsetzt; jedenfalls sinkt der intrarenale Gefäßwiderstand parallel mit der Verminderung des gesamten peripheren Widerstandes.

Die adrenolytische, sympathikolytische Wirkung des Chlorpromazins auf das Gefäßsystem kann man jedoch auch im Stromgebiet der Niere nachweisen. Wir hatten vor einiger Zeit beobachtet (FÖLDI, SZABÓ und ZSOLDOS, 1953), daß Elektroschock auf das Gefäßsystem bzw. die Funktion der Niere eine charakteristische Wirkung ausübt. Wir stellten fest, daß bei Kranken

in Wasserdiurese nach Elektroschock die Wasserausscheidung sofort stark abnimmt. Diese antidiuretische Wirkung dauert ungefähr 30—60 Minuten. Wir beobachteten gleichzeitig einen starken Fall der Nierendurchblutung, dem eine relativ kleinere Abnahme der Glomerularfiltration entsprach. Die Filtrationsfraktion erhöhte sich demgemäß bedeutend — von 20 auf 30 oder sogar 40 Prozent. Diese Beobachtungen deuten darauf hin, daß auf Wirkung des ES ein Spasmus im Gefäßsystem der Niere entsteht, und zwar hauptsächlich in den efferenten Arteriolen der Glomeruli. Auch subkonvulsive Reizungen führen zu den gleichen Veränderungen der Nierenfunktion. Da beim ES auch eine starke Steigerung des Sympathikustonus zustandekommt, untersuchten wir die Wirkung der damals uns zu Verfügung stehenden sympathoadrenolytischen Mittel. Wir stellten dabei fest, daß die renalen Wirkungen des ES weder durch Dihydroergotamin noch durch Priscol oder Hydergin beeinflußt werden können.

MORIN und CORRIOL (1955) haben nachgewiesen, daß beim Hunde Chlorpromazin bei Aufrechterhaltung der Konvulsionen die hypertensive Wirkung des ES behebt. Es war anhand dieser Beobachtungen naheliegend, den Einfluß des Chlorpromazins auf die renalen Wirkungen des ES zu untersuchen. Wir stellten dabei fest (SZABÓ, FÖLDI, SOLTI, FEJÉR und KARSAI, 1957), daß Chlorpromazin die Erhöhung des renalen vaskulären Widerstandes tatsächlich verhindert; die Nierendurchblutung und Glomerularfiltration bleibt trotz des ES unvermindert. Die Wasserausscheidung wird weder in der Wasserdiurese noch bei nicht hydratierten Personen herabgesetzt. Diese Untersuchungen haben neben dem theoretischen Interesse auch eine gewisse praktische Bedeutung. HOFF und Mitarbeiter (1951) haben nämlich bei Tieren nachgewiesen, daß durch elektrische Reizung des Zentralnervensystems eine Nierenischämie hervorgerufen werden kann. Nach wiederholten akuten Reizungen wurden in den Nierentubuli schwere degenerative Veränderungen beobachtet, die im chronischen Versuch bis zum typischen Bild des »lower nephron nephrosis« gingen. GOODMAN (1950) beschrieb zwei Fälle, in welchen sich nach ES tatsächlich akute Niereninsuffizienz mit tödlichem Ausgang entwickelte.

Unseres Erachtens wäre es demnach vielleicht angezeigt, zur Verhütung einer möglichen Nierenschädigung die ES-Behandlung unter Chlorpromazinschutz durchzuführen. KLAUS, STRIPECKE und WENZEL (1957) bestritten unsere Ergebnisse über die Wirkung des Chlorpromazins beim therapeutischen ES. Es muß jedoch festgestellt werden, daß die genannten Autoren ihre Versuche nicht unter denselben Bedingungen durchgeführt hatten wie wir. Ihre Kranken wurden einige Tage hindurch mit sehr großen Phenothiazingaben vorbehandelt; nach dem ES wurde eine Verminderung der Nierenfunktion beobachtet. Die Nierenfunktion der Versuchspersonen war jedoch — wahrscheinlich infolge der sehr großen Phenothiazindosen — auch schon vor dem

ES stark herabgesetzt. Fraglich ist es also, inwieweit die Beobachtungen der genannten Autoren mit unseren Ergebnissen vergleichbar sind.

Wir haben weiterhin auch andere Untersuchungen über die Wirkung des Chlorpromazins auf die Blutversorgung und Funktion der Niere durchgeführt. Wir beobachteten nämlich, daß Chlorpromazin bei dekompensierten Herzkranken, denen es aus verschiedenen anderen Gründen verabreicht wurde, eine auffallende diuretische Wirkung entfaltete. Diese zufällige Beob-

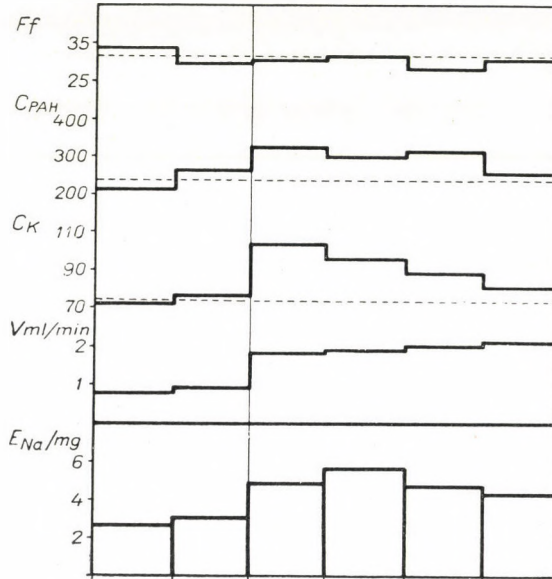


Abb. 8. Wirkung von Chlorpromazin auf die Nierenfunktion bei ödematösen, dekompensierten Herzkranken

achtung führte uns zur systematischen Untersuchung der Frage, wie Chlorpromazin die Nierentätigkeit bei dekompensierten Herzkranken beeinflusst (SZABÓ, SOLTI, RÉV und MEGYESI, 1957 a, b). Wir stellten fest, daß die Diurese fast auf das Dreifache, die Natriumausscheidung auf mehr als das Doppelte steigt. Die Glomerularfiltration und p-Aminohippursäure-Clearance wurden nach der intravenösen Injektion von 25 mg Chlorpromazin ebenfalls erhöht. Der maximale Anstieg der Glomerularfiltration betrug durchschnittlich 86, der PAH-Clearance 96 Prozent.

Unsere Ergebnisse zeigen also, daß Chlorpromazin welches beim normalen Menschen auf die Nierenfunktion keinen wesentlichen Einfluß ausübt, bei dekompensierten Herzkranken eine ausgeprägte diuretische und saluretische Wirkung hat. Wie bekannt, ist bei dekompensierten Herzkranken die Nierendurchblutung und Glomerularfiltration herabgesetzt. Die Normali-

sierung der Glomerularfiltration kann demgemäß zu einer Erhöhung der Salz- und damit auch der Wasserausscheidung führen. Es wurde aber nachgewiesen, daß bei dekompensierten Herzkranken infolge der Behandlung oft eine ausgiebige Diurese auftritt, ohne daß eine Erhöhung der Glomerularfiltration nachweisbar wäre (BRIGGS und Mitarbeiter, 1948; EARLE und Mitarbeiter, 1949; NEWMAN, 1949). In unseren Versuchen beobachteten wir eine ähnliche Erscheinung. Wir stellten nämlich fest, daß in manchen Fällen die Veränderungen der Diurese und Salurese bzw. der Glomerularfiltration und Blutströmung überhaupt nicht parallel verlaufen. Daraus schlossen wir, daß in der Erhöhung der Diurese und der Salzausscheidung außer den erwähnten noch andere Faktoren eine Rolle spielen können. In einer früheren Arbeit (SZABÓ, FÖLDI, RÉV, SOLTI, MÁRTON und TORNYS, 1956) beschrieben wir bei normalen Personen nach der Verminderung der effektiven kreisenden Blutmenge (venöse Stauung in den unteren Extremitäten) eine Zunahme der anti-diuretischen Wirkung des Blutplasmas. Durch vergleichende Untersuchungen an Diabetes insipidus-Kranken und Addisonikern (SZABÓ, SOLTI, RÉV und MÁRTON, 1957; SZABÓ, SOLTI und RÉV, 1956) kamen wir zum Schluß, daß diese humorale antidiuretische Substanz vielleicht mit dem antidiuretischen Hormon des Hypophysenhinterlappens identisch sei.

Bei dekompensierten Herzkranken beobachteten wir nach dem gleichen Eingriff (d. h. venöse Stauung in den unteren Extremitäten) eine entgegengesetzte Wirkung: Verminderung des antidiuretischen Faktors im Blutplasma.

In unseren Versuchen verminderte auch Chlorpromazin den Adiuretingehalt des Blutplasmas dekompensierter Herzkranken. Da aber, wie unsere Mitarbeiterin RÉV bei der Ratte und beim Menschen feststellte, die Nikotin- und Morphinantidiurese durch Chlorpromazin nicht beeinflusst wird (s. diesbezüglich auch DASGUPTA und HAUSLER, 1955), glauben wir darauf schließen zu können, daß die Verminderung der antidiuretischen Wirkung des Blutplasmas bei Herzkranken nicht auf eine direkte Einwirkung des Chlorpromazins auf das Zwischenhirn bzw. dem Hypophysenhinterlappen zurückzuführen sei, sondern daß es sich um die indirekte Wirkung der Verbesserung der Blutversorgung gewisser zerebraler Zentren handelt.

Was die therapeutische Bedeutung unserer Beobachtungen betrifft, können wir aus eigener Erfahrung mitteilen, daß perorale Behandlung mit täglich dreimal 25 mg Chlorpromazin bei vielen ödematösen Herzkranken diuretisch wirkt, auch in Fällen, wo Quecksilberdiuretika schon wirkungslos sind. Einen noch viel besseren Erfolg kann man erzielen, wenn man die Chlorpromazinbehandlung mit der Verabreichung von Quecksilberdiuretika kombiniert; wir beobachteten dabei eine deutliche Potenzierung des Effektes.

Damit denke ich abschließen zu können. Ich habe absichtlich viele wichtige Fragen, so auch die eigentliche Hibernationstherapie überhaupt nicht

oder nur kaum berührt, da ich darüber aus eigener Erfahrung nicht berichten kann. Ich habe mich lediglich auf eigene Versuchsergebnisse und Erfahrungen beschränkt, doch glaube ich auch in diesem Rahmen ein ziemlich weites Feld der Anwendungsmöglichkeiten der Phenothiazinderivate in der inneren Medizin und zwar hauptsächlich bei Erkrankungen des Kreislaufsystems erfaßt zu haben.

#### ZUSAMMENFASSUNG

1. Die Phenothiazinabkömmlinge entfalten bei hypoxischen Zuständen des Myokards eine deutliche Wirkung auf das Elektrokardiogramm und auf das klinische Bild.

2. Phenothiazinderivate erhöhen vorübergehend die Blutströmung des Herzens; eine ebensolche Erhöhung der Durchblutung wurde am Hunde in der Arteria femoralis beobachtet, beim Menschen durch pletysmographische Messungen wurde eine Durchblutungserhöhung in der Hand und im Fuße festgestellt. Die Hirndurchblutung und die Blutströmung in der Niere bleibt unbeeinflußt. In der Leber narkotisierter Hunde beobachteten wir eine nicht allzugroße, aber allmähliche Zunahme der Blutströmung. Bei narkotisierten Hunden hat Chlorpromazin auf das Minutenvolumen entweder keine Wirkung oder senkt es nach größeren Dosen unbeträchtlich. Der Blutdruck sinkt meistens nach Phenothiazingaben.

3. Chlorpromazin beeinflußt bei Hypertonikern die Nierenfunktion nicht ungünstig und durch Chlorpromazin wird die durch die Niere strömende Blutmenge nicht herabgesetzt. Aus diesem Standpunkt ist ihre therapeutische Verwendung nicht kontraindiziert.

4. Chlorpromazin hat bei dekompensierten Herzkranken eine ausgeprägte diuretische und saluretische Wirkung. In der Erhöhung der Diurese und Salzausscheidung spielen außer den Veränderungen der Glomerularfiltration auch andere Faktoren eine Rolle. Bei ödematösen Herzkranken kann man mit einer Chlorpromazinbehandlung guten Erfolg erzielen.

#### SCHRIFTTUM

1. AHRENS, A., WITZLEB, E.: Arch. int. Pharmacodyn. **104**, 42 (1955).
2. AUMANN, K. W., YOUMANS, J. B.: Amer. J. Physiol. **131**, 394 (1940).
3. BARBIZET, J.: Concours Méd. 3255 (1953).
4. BLUMGART, H. L., LEVINE, S. A., BERLIN, D. D.: Arch. Int. Med. **51**, 866 (1933).
5. BOVET, D.: Anaesthetist **3**, 13 (1954).
6. BRIGGS, A. P., POWELL, D. M., HAMILTON, W. F., REMINGTON, J. W., WHEELER, N. C., WINSLOW, W. J.: J. Clin. Invest. **27**, 810 (1948).
7. BUBNOFF, M., HOFFMANN, D., SCHMID, E., TAUGNER, R.: Arch. exper. Path. Pharm. **224**, 442 (1955).
8. CAHN, J., MELON, J. M., DUBRASQUET, M.: C. R. Soc. Biol. **147**, 1193 (1953).
9. CALABI, V.: Chirurgia **10**, 16 (1955).
10. COSSA, P.: Presse Méd. **61**, 684 (1953).
11. COURVOISIER, S., FOURNEL, J., DUCROT, R., KOLSKY, M., KOETSCHER, P.: Arch. internat. Pharmacodyn **92**, 305 (1953).
12. DANESE, C., DI MATTEO, G., DE CESARE E.: Gaz. internat. Med. Chir. **58**, 1716 (1953).
13. DASGUPTA, S. R., HAUSLER, H. F.: Bull. Calcutta School. Trop. Med. **3**, 69 (1955).
14. DECORTIS, A.: Acta Cardiol. **9**, 139 (1954).
15. DENECKE, K.: Dtsch. Ztschr. Chir. 279 (1954).
16. DUFF, R. S., MCINTYRE, J. W. R., BUTLER, N. G. P.: Brit. Med. J. **1**, 264 (1956).
17. EARLE, D. P., FARBER, S. I., ALEXANDER, D. J., EICHNA, L. W.: J. Clin. Invest. **28**, 778 (1949).
18. EIBER, H. B.: J. A. M. A. **158**, 730 (1955).
19. EIBER, H. B.: Bull. N. Y. Acad. H. **31**, 407 (1955).
20. FAZEKAS, J. F., ALBERT, S. N., ALMAN, R. W.: Amer. J. Med. Sci. **230**, 128 (1955).
21. FEJÉR: persönliche Mitteilung.
22. FILK, H., RITTER, K., STÜRMER, E., LOESER, A.: Klin. Wschr. **32**, 265 (1954).
23. FINKELSTEIN, M., SPENCER, W. A., HAMEN, C. S., ALBERT, S. N.: Feder. Proc. **13**, 354 (1954).



24. FÖLDI, M., SZABÓ, GY., ZSOLDOS, I. Ö.: Orv. Hetil. **94**, 68 (1953).
25. PROWEIN, R. A., HIRSCH, H., KAYSER, O., KEENKEL, W.: Arch. exper. Phat. Pharm. **226**, 62 (1955).
26. GOETZE, J.: Grundlagen und Möglichkeiten der Behandlung peripherer Durchblutungsstörungen mit Phenothiazinderivaten, 72. Kongreß d. Ges. f. Chir. u. Orthop. Nordwestdeutschl. Hamburg (1953).
27. GODDMAN, L.: J. nerv. ment. Dis. **112**, 130 (1950).
28. HAZARD, J.: Sem. Hôp. Paris **30**, 98 (1954).
29. HOFF, E. C., KELL, J. F. JR., HASTINGS, N., SHOLES, D. M., GRAY, E. H.: J. Neurophysiol. **14**, 317 (1951).
30. JACOB, J.: Thér. **8**, 166 (1913).
31. KLAUS, D., STRIPECKE, W., WENZEL E.: Z. ges. inn. Med. **12**, 691 (1957).
32. KLEINSORGE, H., KOVÁCH, A., FÖLDI, M., MENYHÁRT, J., KOLTAY, E., ERDÉLYI, A., MOLNÁR, G., JELLINEK, H., CHRISTL, H., RÖSNER, E.: MTA V. oszt. közleményei **8**, 451 (1956).
33. KLEINSORGE, H.: Ärztl. Wschr. **9**, 271 (1954).
34. KOMOR, J., GARAS, Zs.: Orv. Hetil. **97**, 888 (1956).
35. LACASSIE, R.: Presse Med. **62**, 383 (1954).
36. LEVINE, S. A., CUTLER, E. C., EPPINGER, E. C.: New Engl. J. Med. **209**, 667 (1933).
37. LIAN, C.: Sem. Hôp. Paris **29**, 4171 (1953).
38. MALORNY, G.: Arch. exp. Path. Pharm. **222**, 73 (1954).
39. MARQUARDT, P.: Therapie **3**, 787 (1953).
40. MELVILLE, K. J.: Feder. Proc. **13**, 386 (1954).
41. MERILL, A. J.: J. Clin. Invest. **25**, 389 (1946).
42. MORIN, G., CORRIOL, J.: Soc. Biol. **149**, 76 (1955).
43. MOYER, H., KENT, B., KNIGHT, R., MORRIS, G., HIGGINS, R., HANDLEY, C. A.: Amer. J. Med. Sci. **227**, 283 (1954).
44. NEWMANN, E. V.: Amer. J. Med. **7**, 490 (1949).
45. NORPOTH, L., FLACKE, W., CLOESGES, J.: Dtsch. Med. Wschr. **79**, 189 (1954).
46. PARSONS, W. H., PURKS, W. K.: Ann. Surg. **105**, 722 (1937).
47. PERUZZO, L., FORNI, R. B.: Presse Med. **64**, 1463 (1953).
48. PETIT, M.: Rev. Med. Liège **9**, 366 (1954).
49. RAÁB, W.: J. A. M. A. **128**, 249 (1945).
50. ROISIN, R., POZZO DI BORGO J.: Sem. Hôp. Paris **30**, 1900 (1954).
51. ROST, H., SIEVERT, C.: Zbl. Gynäk. **76**, 2148 (1954) und Zbl. Gynäk. **77**, 483 (1955).
52. SCHERF, O.: Med. Klin. **33**, 1126 (1937).
53. SZABÓ, G., FÖLDI, M., SOLTI, F., FEJÉR, A. G., KARSAL, G.: Z. ges. inn. Med. **12**, 617 (1957)
54. SZABÓ, G., FÖLDI, M., SOLTI, F., RÉV, J., MÁRTON, I. und TORNYOS, K.: Acta Med. Acad. Sc. Hung. **10**, 1 (1956); Magy. Belorv. Arch. **9**, 97 (1956).
55. SZABÓ, GY., MAGYAR Zs. (1957) MTA V. oszt. közl. (im Druck).
56. SZABÓ, GY., RÉV, J., SOLTI, F.: Acta Med. Hung. **10**, 15 (1956) und Magy. Belorv. Arch. **9**, 92 (1956).
57. SZABÓ, G., SOLTI, F., FEJÉR, A. G., KARSAL, G.: Unveröffentlichte Angaben (1956).
58. SZABÓ, G., SOLTI, F., MAGYAR, S.: Ztschr. Kreislaufforsch. **47**, 24 (1958).
59. SZABÓ, G., SOLTI, F., RÉV, J., MÁRTON, I.: Acta Med. Hung. **10**, 343, 1957 und Magy. Belorv. Arch. **10**, 30 (1957).
60. SZABÓ, G., SOLTI, F., RÉV, J., MECYESI, K.: Brit. Med. J. **1**, 865 (1957).
61. SZABÓ, G., SOLTI, F., RÉV, J., MECYESI, K.: Acta Med. Hung. **10**, 315 (1957) und Magy. Belorv. Arch. **10**, 46 (1957).
62. SZABÓ, G., SOLTI, F., RÉV, J., RÉFI, Z., MECYESI, K.: Z. Kreislaufforsch. **46**, 197 (1957).
63. SZABÓ, G., SOLTI, F., KOREF, O.: Unveröffentlichte Angaben.
64. SZABÓ, G., ZSOLDOS, I., PÁLINKÁS, J.: Acta Med. Hung. **10**, 327 (1957).
65. TCHÉKOFF, S., BOUCHAND-TOURNIER: Bull. Mém. Soc. Chirurg. **42**, 138 (1952).
66. UTEZA, M.: Étude d'un dérivé de la phénothiazine, chlorpromazine, (4560 R P) associé aux sympatholytiques dans le traitement de l'hypertension artérielle. Thèse, Paris, 1954.
67. WITZLER, E.: 44. Tagung der Nordwestdeutschen Gesellschaft für innere Medizin, Hamburg 1955.



# TEMPORÄRE NEBENNIERENRINDENERSCHÖPFUNG BEI EINER KRANKEN MIT CUSHING-SYNDROM

Von

É. SZATMÁRI und M. JULESZ

I. MEDIZINISCHE UNIVERSITÄTSKLINIK, BUDAPEST

(Eingegangen am 15. Juni 1958)

Als CUSHING das nach ihm benannte Syndrom beschrieb, hielt er die Prognose der Erkrankung für sehr ungünstig. Seiner Ansicht nach endet die Krankheit von der Diagnose an gerechnet binnen 5 Jahren letal [1]. Später gab BISHOP [2] die Lebensdauer bei Männern mit 5, bei Frauen mit 11 Jahren an. Mehrere Autoren sahen ebenso wie wir Remission nach Hypophysenbestrahlung und neuerdings nach unilateraler Nebennierenexstirpation oder bilateraler partieller Adrenalektomie.

In der Literatur finden sich auch einige Mitteilungen über spontane Remission, die von CUSHING in seiner Originalbeschreibung ebenfalls erwähnt wird. Wegen seiner Seltenheit und Eigenart, die von den bisher beschriebenen Fällen abweicht, schien uns die Mitteilung unseres Falles lohnend.

Frau R. F., 29j., wurde am 7. Juli 1955 in die Klinik aufgenommen. Familienanamnese negativ. Frühere Krankheiten: 9jährig Otitis, 18jährig kriegsbedingte Splitterverletzungen an den Extremitäten. 1950 gebar sie ein gesundes Kind. Die vom 15. Lebensjahr an regelmäßig aufgetretene Menstruation blieb nach der Entbindung aus. Nach dem Abstillen des Kindes nahm Patientin innerhalb eines Monats 10 kg zu, seither war das Körpergewicht unverändert. Ein Jahr später wurde die linke Niere wegen steinbedingter Pyelonephritis entfernt. Anderthalb Jahre nach der Geburt beobachtete sie Haarwuchs an ihrem Kinn und an der Oberlippe, ihr Äußeres veränderte sich, gleichzeitig traten Kopfschmerzen und Wallungen auf. Nach der Nephrektomie bestand 1 1/2 Jahre eine Fistel, die eine neue Operation notwendig machte. Zu diesem Zeitpunkt nahm man wahr, daß die Kranke an Diabetes litt. Sie erhielt 20 E Insulin. 1952 und 1953 wurden Röntgenbestrahlungen auf die Hypophyse vorgenommen. Diese Behandlung blieb ohne Erfolg, weshalb im August 1953 die rechte Nebenniere entfernt wurde. Histologischer Befund: Nebennierenhyperplasie. Postoperativ war ihr Zustand etwas gebessert, die Kopfschmerzen hatten nachgelassen. Nach einigen Monaten litt sie wieder viel an Kopfschmerzen und fühlte sich schwach. Es bestanden Dekompensationssymptome. Sie erhielt täglich 56 E Zinkprotamininsulin.

Physischer Status: am Rumpf, besonders am Bauch fettleibige Kranke

von niedrigem Wuchs (140 cm groß, 64 kg Gewicht). Rotes Mondgesicht, beträchtlicher Schnurrbart, geringer Bartwuchs. Am Bauch einige breite, lilafarbige Striae. Das Herz nach links etwas vergrößert, Herztöne rein, die Leber erreichbar. RR : 190/110 mm Hg. Puls 90/min, gleichmäßig rhythmisch.

Laborbefunde : Erythro 4 500 000, Hgb. 86%, Leuko 5800. Se—Na 140 mäqu. Se—Cl 93, Se—K 4,4 mäqu. SG 2 mm/h. Harn : Spez. Gew. 1024, Alb. op. Sacch. pos., sonst neg. Blutzuckerkurve : 188, 274, 349, 320 mg%. 17-Ketosteroid-Aussch. 27,4/mg/24<sup>h</sup>. Thoraxdurchleuchtung : bündelartige Hili, Herz 1 1/2 Querfinger vergrößert, von hypertonischem Charakter, Herzsinus vertieft, Aorta etwas erweitert. Seitliche Schädelaufnahme : Knochen des Schädelgewölbes dicker, massiver. Sella normal groß, die die Sella begrenzenden Knochen sind jedoch derart kalkarm, daß man die Konturen der Sella kaum wahrzunehmen vermag. Aufnahme von den Lumbalwirbeln : geringe Kalkarmut. Gynäkol. Unt.: Hypoplasia uteri.

Es wurden Röntgenbestrahlungen auf die Hypophyse gegeben, aber nur 1200 r, weil Pat. anämisch geworden war. Das Allgemeinbefinden besserte sich, die seit 5 Jahren pausierende Menstruation trat wieder auf, mit normaler Blutung während 4 Tagen. Mit täglich 20 E Insulin blieb der Diabetes im Gleichgewicht. Der Blutdruck sank nicht, doch verließ uns die Kranke in ziemlich gutem Allgemeinzustand.

Sechs Wochen später mußten wir sie wieder aufnehmen : diesmal standen Dekompensationsbeschwerden im Vordergrund. Das Herz war vergrößert, die Leber ging 3 querfingerbreit über den rechten Rippenbogen hinaus, es hatte sich etwas Aszites entwickelt, die Pulsfrequenz betrug ungefähr 120/min. Wir begannen Digitalisbehandlung und nach einer gewissen Linderung der Dekompensationssymptome Röntgenbestrahlung auf die linke Nebenniere. Am 9. Tage nach der Aufnahme, nach der 3. Bestrahlung, trat Erbrechen auf, das trotz symptomatischer Behandlung ständig zunahm. Zwei Tage später entwickelte sich Sensoriumstrübung, die Tachykardie steigerte sich, anschließend stellte sich Aphonie und rechtsseitige Fazialisparese ein. Blutzucker 145 mg%, Se—Na 135, Se—K 3,4 mäqu. Der Zucker war aus dem Harn verschwunden, vorübergehend erschien Azeton. Azetessigsäure war negativ. Die Bewußtseinstrübung nahm rasch zu, Koma trat auf. Der Blutdruck betrug am 5. Tage nach ständiger Senkung 120/75 mm Hg. Fieber trat auf, das auf ein Injektionsinfiltrat in der Glutealgegend oder auf chron. Otitis zurückgeführt wurde, so daß wir Antibiotika gaben. Zu Beginn des Übelseins hatte Pat. über diffuse Bauchschmerzen geklagt, der Bauch war indessen weich, Resistenz oder Muskelabwehr war nicht zu palpieren, es bestand eine mäßige Leukozytose. Wir gaben Dextrose, Natriumchlorid und Kaliumchlorid sowie weiterhin täglich 20 E Insulin. Augenhintergrund : über der rechten Papille nasal verschleiertes, graues Gebiet, über der linken Papille feine Hämorrhagie, die Venen gefüllt und gewunden, an den Arterien Kaliberschwankun-

gen. Vom Neurologen wurden diabetische Polyneuritis und zentrale rechtsseitige Fazialislähmung festgestellt. Auf Wirkung der Behandlung wich allmählich die Sensoriumsstörung, die Kranke wurde nach einigen Tagen psychisch völlig normal, die Fazialislähmung verschwand. Neue Herdsymptome traten nicht auf. Die Infusionen wurden weggelassen, die Kranke erhielt mit der Zeit ihre frühere Diät mit unveränderter Insulindosis.

Bald erkannten wir, daß sich ihr Zustand gegenüber der Periode vor dem akuten Übelsein bedeutend verbessert hatte. Der Blutdruck blieb ständig etwa 135/100 mm Hg, die Dekompensationssymptome waren gebessert. Auch die Laborbefunde waren überraschend. Im Harn war Zucker nicht nachweisbar, der auch nach Weglassen des Insulins nicht darin erschien. Blutzuckerkurve 87, 116, 146, 163 mg%, also diabetoid, aber nicht diabetisch. 17-Ketosteroidausscheidung 3,5, bei Wiederholung 4,0 mg/24<sup>h</sup>. Se—Na 131, Se—K 4,4 mÄqu. Thorn-Test: nach ACTH war die Anzahl der Eosinophilen nicht vermindert. Drei Wochen nach dem Koma verließ uns die Kranke in gutem Zustand.

Kontrolluntersuchung im Februar 1956 (Insulin hatte sie zu Hause nicht erhalten): Blutdruck 200/120 mm Hg. 17-Ketosteroidausscheidung 25,4 mg/24<sup>h</sup>. Dekompensiert. Blutzucker 138 mg%.

Neuerliche Aufnahme im Oktober 1956; ein Jahr nach dem Koma und den in der nachfolgenden Periode beobachteten, für hypoadrenisch gehaltenen Symptomen hatte die Obesität zugenommen, die Tension war auf 250/170 mm Hg gestiegen, es bestand kardiale Dekompensation. Blutzucker 113 mg%, zuweilen entleert Pat. wenig Zucker. Nach Verabreichung von Serpasil und Puroverin Tensionssenkung. Metrorrhagie tritt auf, hierbei stellt es sich heraus, daß Gravidität im IV. Monat besteht. Auf der II. Frauenklinik wird der inkomplette Abort ohne operative Komplikationen beendet.

Im Oktober 1957, d. h. nach einem weiteren Jahr, wurde die Kranke wegen Dekompensationsbeschwerden in das Krankenhaus zu Székesfehérvár aufgenommen. Im Laufe eines Jahres hatte sie 20 kg abgenommen. RR 210/170 mm Hg. Blutzucker 192 mg%. Se—Na 127 mÄqu., Se—K 3,5 mÄqu. 17-Ketosteroid 1 mg/24<sup>h</sup>. Hyposthenurie, im Harn 7% Eiweiß. Unter Urämie- und kardialen Dekompensationssymptomen Exitus am 28. XI. 1957.

Bei der 30jährigen Frau, an der vorher auf Grund der Diagnose Cushing-Syndrom halbseitige Adrenaektomie vorgenommen worden war, hatten wir also mit Erbrechen und Bewußtseinstörung einhergehendes Unwohlsein beobachtet, in dessen Verlauf Exsikkosesymptome aufgetreten waren. Blutdruck, Blutzuckerwert und 17-Ketosteroidausscheidung waren auch nach Behebung der Exsikkose lange Zeit hindurch niedrig geblieben. Die Veränderung erwies sich als temporär, 6 Monate später waren die meisten Symptome der Cushingschen Krankheit in schwererer Form zu beobachten als vor der Remission. 2 Jahre später kam es zum Exitus.

Aus dem Sektionsbefund sei folgendes erwähnt: Die Hypophyse ist erbsengroß, makroskopisch intakt. Die linke Niere fehlt, an ihrer Stelle befindet sich Narbengewebe. Die linke Nebenniere ist kompakt, größer als üblicherweise, ihre Wand ist gleichmäßig verdickt. Die rechte Niere ist etwas kleiner als gewöhnlich, ihre faserige Kapsel läßt sich von der körnigen Oberfläche schwer abziehen, die Oberfläche ist scharlachrot, mit winzigen gelben Punkten gesprenkelt, ebenso die Rindensubstanz, die Pyramiden sind livid gestreift.

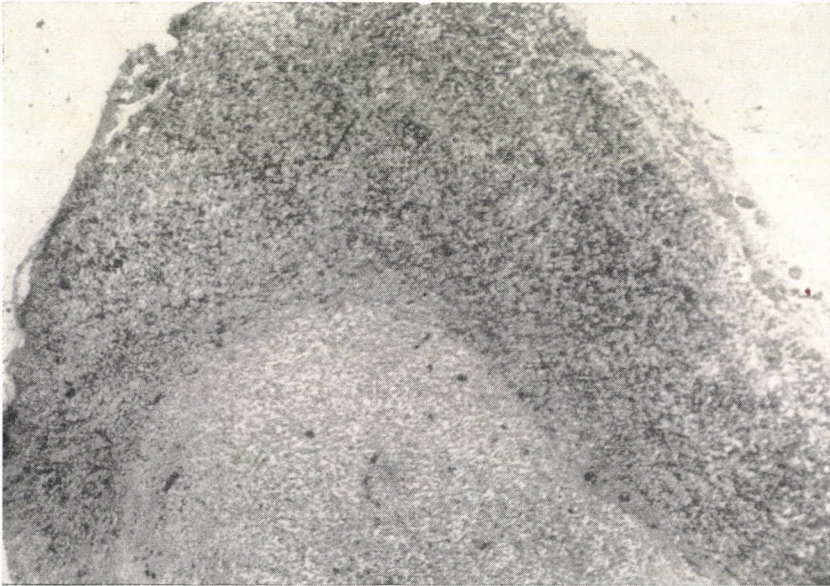


Abb. 1. Durchsichtsbild, in dem das vom Parenchym scharf abgegrenzte basophile Adenom deutlich zu erkennen ist (Azan-Färbung)

Von der rechten Nebenniere sind nur Reste anzutreffen. Neben bzw. vor der Wirbelsäule findet sich keine Geschwulstzone. Das Herz ist stark vergrößert, an den Kranzgefäßen und an der Aorta sieht man buttergelbe Verdickungen. Aus dem histologischen Befund: im Hypophysenvorderlappen ist nach der Färbung im Parenchym ein etwa dessen Hälfte einnehmendes helleres Gebiet bereits makroskopisch zu sehen. Die Zellen dieses Bereichs zeigen basophilen Charakter, unter ihnen sieht man hellere unregelmäßige Zonen, die an gallertartiges Gewebe erinnern. Am Rande des erwähnten Gebietes hat sich stellenweise eine bindegewebige Schicht entwickelt, doch sind die basophilen Zonen an den meisten Stellen von der Umgebung nicht scharf abgegrenzt. In den anderen Hypophysenabschnitten überwiegen die eosinophilen Zellen.

Der Gewebsaufbau der linken Nebenniere ist normal.

In dem von der Lokalisation der exstirpierten rechten Nebenniere entnommenen Narbengewebe sind Nervenfasern, stellenweise Ganglienzellen enthaltende, nicht scharf begrenzte Inseln vorzufinden. Der Eierstock enthält einige in Reifung begriffene Follikel. Die Schilddrüse zeigt keine wesentliche Abweichung. Im Hirngewebe sind pathologische Veränderungen nicht nachzuweisen.

In der Niere sieht man die hyaline Degeneration zahlreicher Glomerula, Bindegewebsvermehrung, Wandverdickung der Arterien, die Verwachsung

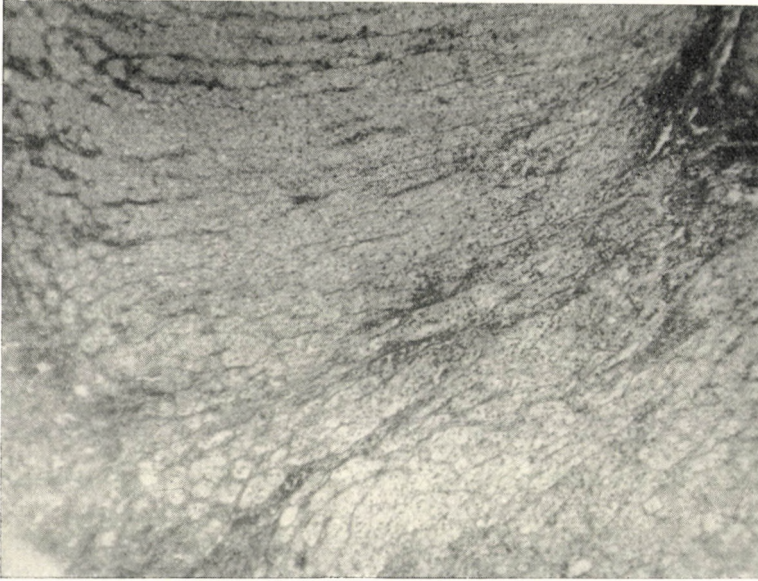


Abb. 2. Nebennierenrindensubstanz mit reichem Lipoidgehalt (H.—E.-Färbung)

zahlreicher Glomerula mit der Bowmanschen Kapsel. Mehrere Nierenkanälchen sind erweitert, zahlreiche enthalten eine fein retikuläre homogene Substanz.

Wir nehmen an, daß das Koma bei der an Cushing-Syndrom leidenden Kranken durch akute Nebennierenrindeninsuffizienz bedingt war. CHARVAT [3] hat darauf hingewiesen, daß man bei einem mit akuter Hypotension verbundenen Übelsein stets an Nebennierenrindeninsuffizienz denken müsse. Bei einem seiner Kranken waren die Symptome durch die Röntgenuntersuchung ausgelöst worden. Über eine spontane Remission beim Cushing-Syndrom finden sich in der Literatur nur wenige Angaben. In dem von PASQUALINI und GUREVICH [4] mitgeteilten Fall entwickelte sich das Cushing-Syndrom nach einjährigem Bestehen allmählich zurück, die Autoren vermochten die Besserung nicht zu erklären und nehmen an, daß es sich um eine

funktionelle Läsion des Hypothalamus—Hypophysensystems gehandelt hatte. CROOKE [5] hat bei einem 38j. Kranken mit Nebennierenrindenkarzinom nach  $6\frac{1}{2}$  Jahre bestehendem Cushing-Syndrom eine 3jährige symptomfreie Periode beobachtet, die wahrscheinlich auf spontaner Remission beruhte. In dem von McQUARRIE [6] veröffentlichten Fall eines 12j. Mädchens war nach Enzephalitis Cushing-Syndrom aufgetreten, dessen Symptome ohne Behandlung nach 1 Jahr verschwanden. PLOTZ u. Mitarb. [7] beschreiben in

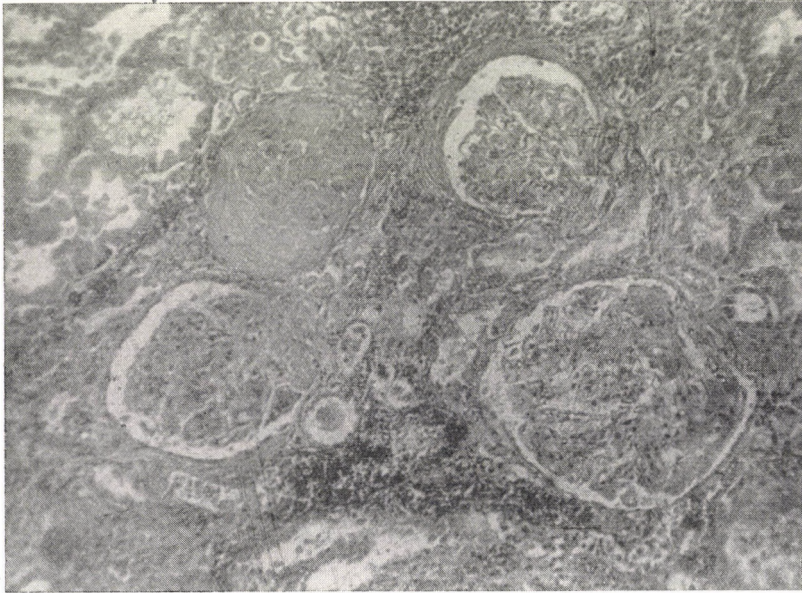


Abb. 3. Nierenabschnitt mit verschiedenen großen, zum Teil und ganz hyalin degenerierten Glomerula, die von chronisch-entzündlicher Infiltration umgeben sind

ihrer zusammenfassenden Mitteilung mehrere Remissionen, die jedoch nach verschiedenen, auf die Hypophyse und Nebenniere einwirkenden therapeutischen Eingriffen und in einem Fall nach Elektroschock, der wegen Psychose zur Anwendung gekommen war, beobachtet wurden.

Das Unwohlsein unserer Kranken glich klinisch sehr der durch »Cortisonentzug« verursachten Nebennierenrindeninsuffizienz. Diesen Zustand hat man bei Kranken beobachtet [8, 9, 10], die mit Cortison behandelt worden waren, nach dem Absetzen des Cortisons operiert wurden und bei denen sich postoperativ ein letal ausgehender Schock entwickelt hatte. In diesen Fällen war bei der Obduktion Nebennierenrindenatrophie nachweisbar. Ein ähnliches Syndrom wurde auch bei früher mit Cortison behandelten Kranken beobachtet, wenn eine Infektion auftrat. Die Nebennierenrinde wird in diesen Fällen deshalb atrophisch, weil Cortison die ACTH-Produktion hemmt. Den



dadurch entstehenden Schock kann man mit Cortison abwehren bzw. heilen, und er kommt seltener bei Kranken zustande, die im Verlauf der Cortisontherapie zeitweilig auch ACTH erhalten [11].

Ein dem von uns beobachteten ähnlicher Schockzustand bei Kranken mit Cushing-Syndrom ist nach partieller Adrenalektomie von mehreren Autoren beschrieben worden. Vor Einführung der Cortisonbehandlung hatte diese Möglichkeit die Operationsprognose verschlechtert. Das Unwohlsein unserer Kranken erinnerte weniger an die Addisonische Krise als an den unter dem Namen »Spätreaktion« beschriebenen schockartigen Zustand, für den charakteristisch ist, daß er 3—6 Wochen nach der Operation mit Bauchschmerzen beginnt, die Schmerzen gewöhnlich nach dem Rücken ausstrahlen und von Fieber begleitet sind. Oft kommen Erbrechen, Tachykardie, Sensoriumstrübungen verschiedenen Ausmaßes vor, während viele Symptome der echten Addisonischen Krise, z. B. Hypotension, Diarrhoe, häufig fehlen [12, 13, 14]. In den meisten Fällen entsprechen auch die Elektrolytwerte im Blut nicht der echten Addisonischen Krise. Auffallend ist die Besserung nach Cortisongabe, ferner daß diese Kranken einer größeren Cortisonmenge bedürfen, als zur Aufrechterhaltung des Kranken mit durchschnittlichem Addisonismus benötigt wird. Man könnte an die Möglichkeit denken, daß eine Adaptation des Kranken mit Cushing-Syndrom an die große zirkulierende Glukokortikoidmenge stattgefunden hat und die Reaktion durch deren plötzliche Verminderung im Anschluß an die Operation ausgelöst wird. Auf die veränderte Reaktionsbereitschaft von Kranken mit schwerem Cushing-Syndrom deutet die Mitteilung von ZACHARYČEWA [15] hin, wonach die 17-Ketosteroidausscheidung dieser Kranken nach ACTH nicht ansteigt. In Kenntnis obiger Literaturangaben führen wir den Zustand unserer Kranken darauf zurück, daß nach halbseitiger Adrenalektomie die verbliebene Nebenniere eine maximale Hormonmenge produzierte. Nach dem nicht spezifischen Reiz, der sich im vorliegenden Fall aus der Röntgenbestrahlung oder Infektion (Otitis) ergab, vermochte sie die Hormonerzeugung nicht mehr zu steigern. Es trat funktionelle Insuffizienz auf, auf welche der an höhere Cortisonproduktion gewöhnte Organismus mit Schock reagierte. Auf Grund des Obduktionsbefundes kann aber auch eine Nebennierenrindenblutung nicht mit Sicherheit ausgeschlossen werden, die Remission ließe sich in diesem Fall mit der Resorption der Blutung erklären. Nachträglich halten wir es für wahrscheinlich, daß Cortisonbehandlung die Remission beschleunigt hätte. Der Schock hatte sich nach der Infusion und Kaliumverabreichung zurückentwickelt. Die Hypokalämie der an Cushing-scher Krankheit Leidenden kennen wir aus der Literatur [16]. Aus Stoffwechseluntersuchungen geht hervor, daß sich in diesen Fällen die intrazellulären Kaliumspeicher entleert haben [17]. Bei unserer Kranken entsprachen die Ekg-Veränderungen der Gestaltung des Kaliumspiegels.

Unseren Fall halten wir für mitteilenswert, weil sein Verlauf in der

Literatur einzig dasteht und in Ungarn nur wenige dem ähnliche Fälle mitgeteilt worden sind. Wir wollten die Aufmerksamkeit darauf lenken, daß auch bei akutem Unwohlsein von Kranken mit Cushing-Syndrom an Nebennierenrindeninsuffizienz gedacht und mit symptomatischer Behandlung sogleich eingegriffen werden muß.

#### ZUSAMMENFASSUNG

Der Fall einer an Cushing-Syndrom erkrankten 30j. Frau wird beschrieben, bei der nach dem mit Erbrechen, Tachykardie, Bauchschmerzen einhergehenden Unwohlsein der Blutdruck dauerhaft niedrig blieb, die Glykosurie aufhörte und der 17-Ketosteroidspiegel unter den Normalwert sank. Die Veränderungen erwiesen sich als reversibel. Das Unwohlsein wird auf akute Nebennierenrindeninsuffizienz zurückgeführt. Das Krankheitsbild zeigt Ähnlichkeit mit der bei den an Cushingscher Krankheit Leidenden nach Adrenalektomie beschriebenen »Spätreaktion« und mit der durch »Cortisonentzug« bedingten Nebennierenrindeninsuffizienz.

\* \* \*

Auch an dieser Stelle danken wir Dr. Gy. Szász für die Überlassung des Krankheitsprotokolls aus Székesfehérvár, Dr. J. SÁNDOR für den Obduktionsbefund sowie Dr. H. JELLINEK für die Herstellung der Mikrophotogramme.

#### LITERATUR

1. CUSHING, H.: Bull. Johns Hopk. Hosp. **50**, 137 (1932).
2. BISHOP, P. M. F., GLOVER, F. N., DE NOWBRAY, R. R., THRONE, M. G.: Lancet **2**, 1137 (1954).
3. CHARVAT, J.: Rev. Czechoslov. Med. **2**, 216 (1956); ref. Kongreßzentralbl. **178**, 322 (1957).
4. PASQUALINI, R. I. Q., GUREVICH, N.: J. Clin. Endocrinol. **16**, 406 (1956).
5. CROOKE, A. C.: J. Clin. Endocrinol. **7**, 787 (1947).
6. MCQUARRIE, I.: Porter Lecture Series XII. Kansas Univ., zit. GOLDSTEIN, H. M.: Amer. J. Dis. Child. **78**, 260 (1949).
7. PLOTZ, C. M., KNOWLTON, A. I., RAGAN, C.: Amer. J. Med. **13**, 597 (1952).
8. FRASER, C. G., PREUSS, F. S., BIGFORD, W. D.: JAMA **149**, 1542 (1952).
9. SALASSA, R. M., BENNETH, W. A., KEATING, F. R., SPRAGUE, R. G.: JAMA **152**, 1509 (1953).
10. CALKINS, E., BAUER, W., ENGEL, L. L., CARTER, P.: J. Clin. Endocrinol. **15**, 856 (1955).
11. YOUNG, I. I., DE FILIPPIS, V., MEYER, F. L., WOLFSON, W. Q.: Arch. int. Med. **100**, 1 (1957).
12. PRIESTLEY, J. T., SPRAGUE, R. G., WALTERS, W., SALASSA, R. M.: Ann. Surg. **134**, 464 (1951).
13. SPRAGUE, R. G.: Proc. Roy. Soc. Med. **46**, 1070 (1953).
14. BECK, R. N., MONTGOMERY, D. A. D., WELBOURN, R. B.: Lancet 1140 (1954).
15. ZACHARYČEWA, A. A., SAMOCHWALOWA, M. A.: Probl. endokrinol. i gormonoter **2**, 170 (1956); Ref. Kongreßzentralbl. **178**, 179 (1957).
16. MCQUARRIE, I., JOHNSON, R. M., ZIEGLER, M. R.: Endocrinology **21**, 762 (1937).
17. WILSON, D. M., POWER, M. H., KEPLER, E. J.: J. Clin. Invest. **19**, 701 (1940).

# CHROMATOGRAPHISCHE UNTERSUCHUNGEN ÜBER DEN DIAGNOSTISCHEN WERT DER MIT DEM HARN AUSGESCHIEDENEN INDOLDERIVATE BEI BÖSARTI- GEN GESCHWULSTERKRANKUNGEN\*

Von

L. SZÉCHÉNYI-NAGY

ZENTRALLABORATORIUM DES PÉTERFY SÁNDOR-KRANKENHAUSES, BUDAPEST

(Eingegangen am 15. Juni 1958)

Indolderivate wurden aus dem Harn von Leberkarzinomkranken zum erstenmal im Jahre 1921 von HERMANN und SACHS [1] isoliert. Auf Grund der Bruttoformel hielten sie die säureartige Substanz für Hydroxy-4-indolessigsäure. CLERC-BORY, PACHECO und MENTZER [2] fanden unter Anwendung der papierchromatographischen Methode im Harn je eines Kranken mit Mamma- und Kehlkopfkarzinom 5-Hydroxy-indolessigsäure (5-HIAA). Auf die klinisch-pathologische Bedeutung einer Untersuchung der Indolderivate war die Aufmerksamkeit durch die ersten Mitteilungen von BIÖRCK, AXÉN und THORSON [3] gelenkt worden. Andererseits hatten sich EULER und GADDUM [4] sowie später ERSPAMER [5], ferner HAMLIN und FISCHER [6], RAPPORT, GREEN und PAGE [7, 8] bereits seit 1931 mit den auf die glatten Muskelemente des Darms wirkenden biogenen Aminen und vasokonstriktiven Substanzen beschäftigt. Die Literatur über diese Untersuchungen wird in der 1954 erschienenen großen Monographie von V. ERSPAMER ausführlich zitiert [9]. Bei diesen interessanten Untersuchungen stellte sich heraus, daß die von den einzelnen Autoren »Substance-P«, »Enteramin«, »Serotonin« genannten Substanzen mit 5-Hydroxy-tryptamin (5-HT), einem Di- oder Polyphenylamin, identisch sind, das in den argentophilen Zellen des enterochromaffinen Systems entsteht. Aus diesen Zellen läßt es sich mit Azeton-Alkohol extrahieren. In diesem Stadium begegneten sich Forschung und Klinik. Nacheinander erschienen die Mitteilungen von ISLER und HEDINGER [10], ROSENBAUM und SANTER [11], DUNCAN, GRAVEN und GIBBONS [12], LEMBECK [13] sowie KARSAY und KORÁNYI [14], die neben den klinischen Symptomen (»flushing«, Blutdruckschwankungen, Darmerscheinungen) auch die pathologisch-anatomischen Veränderungen in Fällen von Argentaffinomatose eingehend beschrieben.

PERNOW und WALDENSTRÖM [15] fanden im Blut von Argentaffinomatosekranken während der Attacken viel 5-HT und im Harn große Mengen 5-HIAA. WALDENSTRÖM nimmt an, daß die klinischen Symptome von der ins

\* Die Arbeit entstand 1955—57 im Zentrallaboratorium des Komitatskrankenhauses in Szentes.

Blut gelangten großen 5-HT-Menge verursacht werden. BRADLEY, BUTTERWORTH, REID, TRAUTNER und RAPPORT [16] haben die Wirkung der aus Rinder- und Hundelunge isolierten Enzyme untersucht. Das mit diesen Enzymen inkubierte Serum verliert bald seinen vasokonstriktiven Effekt, die Tryptaminlösung ihre Aktivität nach zweistündiger Inkubation. Diese Enzyme erwiesen sich als Monoamin-oxydase und Aldehyd-oxydase. Laut MAC FARLENE u. Mitarb. [17] hängt die Schwere der Symptome von der im Lungengewebe anwesenden Aminoxydase ab. Dieses Ferment baut 5-HT zu 5-HIAA ab, in dieser Form wird sie mit dem Harn ausgeschieden. SJÖERDSMA u. Mitarb. [18] fanden demgegenüber keinen Unterschied zwischen dem 5-HT-Gehalt des Arteria pulmonalis- und Arteria femoralis-Blutes, was gegen den Abbau im Lungengewebe spricht. Der Zusammenhang zwischen dem 5-HT-Gehalt im Blut und den klinischen Symptomen ist gegenwärtig noch nicht völlig geklärt. Bei der chromatographischen Untersuchung des mit dem Harn ausgeschiedenen 5-HT fanden BUMPUS und PAGE [19] die entsprechenden Flecke am aktivsten; nachdem sie diese jedoch eluiert und rechromatographiert hatten, traten auch andere auf Indol deutende Flecke auf, die sich als n-Methyl-5-hydroxy-tryptamin und Buffotenin erwiesen.

UDENFRIEND, WEISSBACH und SJÖERDSMA [20] untersuchten den Tryptophanstoffwechsel von Kranken mit Argentaffinkarzinoidose. Nach peroraler Verabreichung von täglich 500 mg mit  $2\text{-C}^{14}$  markiertem Tryptophan vermochten sie festzustellen, daß 60% des eingeführten Tryptophans zum 5-Hydroxyindol-Derivat umgestaltet und als 5-HIAA im Harn ausgeschieden werden, während es normalerweise nur zu 1% in dieser Form entleert wird. Nach ROSE u. Mitarb. [21] beträgt der tägliche Tryptophanbedarf 150—200 mg. Die Eiweiß- und Niacinbildung der an Karzinoidose leidenden Kranken läßt sich demnach mit täglich 500 mg Tryptophan gerade noch aufrechterhalten. Für den Tryptophanstoffwechsel bildet also das karzinoide Geschwulstgewebe geradezu einen Parasiten, der die Proteinbildung und Niacinsynthese gefährdet. In derartigen Fällen hat man schon mehrmals pellagraartige Symptome mit ausgesprochener Hypoproteinämie und Gewichtsverlust beobachtet.

Als wir unsere einschlägigen Untersuchungen begannen, war ein erheblicher Teil der angeführten Mitteilungen noch nicht erschienen. In Anlehnung an die Abhandlungen von HERMANNs und SACHS sowie CLERC-BORY u. Mitarb. gingen wir von dem Gedanken aus, daß die papierchromatographische Methode zum Nachweis dieser Indolderivate auch in anderen — nicht argentaffinen — Geschwulstfällen genügend empfindlich sei und daher vielleicht zur Frühdiagnose des Krebses verwendet werden könne. In den erwähnten Mitteilungen war die Ausscheidung der Metaboliten nur in insgesamt 3 Fällen untersucht worden, wobei naturgemäß auch der Verdacht auf Argentaffinomatose nicht ausgeschlossen wurde. Wir wollten daher untersuchen, ob bei sicher karzinomatösen und sicher karzinomfreien Personen erhebliche Indolmetabolit-

ausscheidung stattfindet oder sich die hohe 5-HIAA-Entleerung wirklich nur auf die argentaffinomatösen Fälle beschränkt.

Die Untersuchungen nahmen wir nach Erprobung mehrerer chromatographischer Verfahren [22, 23, 24] nach der zweidimensionalen Methode von JEPSON [25] vor. Im kleineren Teil der Fälle wurden auch quantitative Bestimmungen nach der spektrophotometrischen Methode von UDENFRIEND, TITUS und WEISSBACH [26] durchgeführt. Beide Verfahren wurden der Originalbeschreibung entsprechend der Laboratoriumsausrüstung unseres Krankenhauses angepaßt. Zur Untersuchung wurde der Harn 24 Stunden gesammelt und ohne jedes Konservierungsmittel bis zur Aufarbeitung im Eisschrank aufbewahrt. Die in der Kälte ausscheidenden Salze wurden rasch abzentrifugiert (Entsalzung), das Supernatant durch hartes Filterpapier filtriert. Den Kreatiningehalt des Harns stellten wir auf 140—150 mg% ein. Bei der endgültigen Berechnung wurde die Verdünnung berücksichtigt.

### Beschreibung der Methode

Die Papierchromatographie beansprucht folgende Ausrüstung :

4 »Bechergläser« (170 × 220 mm)

1 »Fayence Zylinder« (210 × 370 mm)

1 Entwicklerschale (300 × 400 mm)

1 weiße Opalin-Glasplatte (500 × 400 mm)

1 Saugflasche zu 200 ml mit geschliffenem Mund.

Zur Chromatographie benutzten wir *Schleicher* u. *Schüllsches* Papier Nr. 2043 B, wobei ein Bogen in 6 Teile zerschnitten wurde, so daß die einzelnen Blätter 290 × 200 mm groß waren.

### Lösungsmittel

S. I. : Gemisch von Isopropanol, Ammoniak (spez. Gew. 0,88 pro anal.) und dest. Wasser im Verhältnis 20 : 1 : 2.

S. II : Gemisch von n-Butanol, Eisessig und dest. Wasser im Verhältnis 12 : 3 : 5.

Entwicklerstammlösung : 10 g para-Dimethylaminobenzaldehyd pro anal. ad 100 ml HCl conc. pro anal. Bei der unmittelbaren Entwicklung wurden 10 ml Stammlösung mit 40 ml Aceton pro anal. verdünnt.

*Verlauf der Untersuchung:* Vom filtrierten Harn trugen wir mit einer dünnen Kapillarpipette Mengen von 5  $\mu$ l je 30 mm von der rechten unteren Ecke mit weichem Graphitbleistift bezeichnete Punkte des senkrecht stehenden Papiers auf. Insgesamt wird 100  $\mu$ l Harn aufpipettiert. Um die Verdunstung zu beschleunigen, lassen wir das Papier an die Öffnung einer Saugflasche haften. Zur Trocknung darf nicht warme Luft benutzt werden, weil sich einige Indol-derivate bei 40° C verflüchtigen. Der Fleckdurchmesser sei möglichst nicht

größer als 8 mm. Nach der Trocknung wird das Filterpapier, mit der längeren Seite senkrecht zylindrisch zusammengerollt, so in das das Lösungsmittel S I. enthaltende Becherglas gestellt, daß sich die Flecke unten befinden. Falls es nicht auf Grund der eigenen Elastizität stehen bleibt, kann man es an den unteren und oberen Ecken mit dünnem Zwirn zusammennähen. Dann wird ein anderer trockener Becher mit der Öffnung nach unten daraufgestellt, und die Ränder der beiden aufeinander stehenden Becher werden mit Heftpflasterstreifen verklebt. Die auf diese Weise zusammengestellte Einrichtung bedecken wir mit dem Fayencezylinder, damit sie gegen Licht und Temperaturschwankungen geschützt sei. Nach 16stündiger Laufzeit nehmen wir das Filterpapier heraus und legen es waagrecht auf die netzartige Rückseite der Opalin-Glasplatte (an der es nicht anhaftet). Wir bezeichnen die Front des Lösungsmittels und trocknen sie bei Zimmertemperatur. Nach der Trocknung stellen wir das Filterpapier mit der kürzeren Seite senkrecht in den das Lösungsmittel S II. enthaltenden Becher, wobei wir ebenso vorgehen, d. h. das Papier nach 6stündiger Wanderung herausnehmen und trocknen. Sodann werden die fluoreszierenden Flecke unter der analytischen Quarzlampe umrandet und möglichst sofort entwickelt, wonach wir vor einem hellen Fenster das Erscheinen, die Farbe und die Farbveränderungen der Flecke beobachten. Die Intensität der Flecke kann man auch mit dem Densimeter messen. Mit geringer Übung vermag man aus der Größe und Farbintensität der einzelnen Flecke die Menge des Indolderivates gut zu beurteilen, insbesondere wenn die Wanderung vorher einige Male mit einer bekannten Menge Stammlösung vorgenommen wird. Wir ließen bekannte Mengen von 5-HT, 5-HIAA und Indolelessigsäure (IAA) sowie Tryptophan gleichzeitig wandern.\*

Unter den für uns in Frage kommenden Flecken ergeben auch andere Substanzen, so vor allem Ureum, ferner einige Pharmaka Farbreaktion mit dem Ehrlichschen Reagens. Deshalb sollen die Kranken einige Tage vor der Untersuchung möglichst keine Medikamente erhalten. Der zitronengelbe Ureumfleck bietet gute Orientierung, da die einzelnen Flecke der Reihe nach in seinem Umkreis erscheinen. Häufig stört aber sein sehr intensiver Fleck die chromatographische Wanderung; in diesem Fall kann man das Ureum vorher mit Urease spalten. Hier soll nicht im einzelnen auf die uns weniger interessierenden Flecke eingegangen, sondern lediglich auf die Originalmitteilung von JEPSON und die zusammenfassende Arbeit von DALGLIESH [27] verwiesen werden. Von den uns interessierenden Substanzen erscheint nach Ureum zuerst 5-HT, bald nach der Entwicklung, in Form eines himmelblauen Fleckes, der ziemlich rasch graublau wird. Die Farbintensität nimmt nach einer

\* Wir danken den Firmen Hoffmann—La Roche, Basel, und Farmitalia, Milano, für das uns freundlichst zur Verfügung gestellte Serotonin bzw. für die 5-Hydroxyindolelessigsäure sowie für die Überlassung der Literatur.

halben Stunde ab, am folgenden Tage wird die Farbe grülich und die Intensität allmählich schwächer. Tryptophan erscheint bald nach 5-HT mit violett getönter Rotfärbung, verstärkt sich langsam, wird nach einer halben Stunde blasser, bläulichviolett und schließlich blau. Diese blaue Farbe weist der Fleck mit abnehmender Intensität auch am folgenden Tage auf. Nach Tryptophan folgt IAA mit einem blaßrosa Fleck, der langsam erscheint, ziemlich rasch blasser, bläulichgrau und am folgenden Tage staubgrau wird. Zuletzt erscheint 5-HIAA, erst blaßblau, doch verstärkt sich die Farbe allmählich, am nächsten Tage noch mehr und wird stahlblau-grau. Die entwickelten Chromatogramme lassen sich zwischen Filterpapier und zwei Glasplatten an den Rändern umklebt mehrere Monate aufbewahren. Die 1. Aufnahme zeigt die unsererseits entwickelte »Landkarte«.

Die einzelnen Flecke enthalten je 10  $\mu\text{g}$  Indolderivat bzw. 20  $\mu\text{g}$  Tryptophan. Auf der 2. Aufnahme sehen wir sie nach gesonderter eindimensionaler Wanderung mit dem Lösungsmittel S I. nebeneinander, während sie auf der 3. Aufnahme nach Wanderung mit den Lösungsmitteln S I. bzw. S II. gemeinsam aufpipettiert anwesend sind. Der auf den Aufnahmen sichtbare, mit »T« bezeichnete Fleck stammt wahrscheinlich von dem in der erschienenen 3-Indol-essigsäure als Verunreinigung anwesenden Tryptamin.

Für das spektrophotometrische Verfahren werden folgende Reagenzien benötigt:

0,1 %ige alkoholische Lösung von 1-Nitroso-2-naphthol

Diazo-Reagens: Gemisch von 5 ml 2 n  $\text{H}_2\text{SO}_4$  und 0,2 ml 2,5%igem  $\text{NaNO}_2$ , in jedem Fall frisch zubereitet.

Peroxydfreier Äther pro anal.

0,5 g 2—4 Dinitrophenylhydrazin, in 100 ml 2 n HCl gelöst.

0,5 M Phosphatpuffer, auf pH 7,0 eingestellt.

Chloroform pro anal.

NaCl cryst., pulverisiert.

Äthylazetat pro anal.

*Verlauf der Untersuchung:* Zu 6 ml Harn geben wir 6 ml Dinitrophenylhydrazin und schütteln die Mischung 30 Minuten später zweimal mit 25 ml Chloroform aus. Das Chloroform wird durch Zentrifugieren separiert und weggegossen.

Von der wäßrigen Phase nehmen wir eine aliquote Menge (10 ml) in einen 50 ml-Schüttelzylinder, geben 4 g NaCl zu, schütteln 5 Minuten mit Aether aus und zentrifugieren. Von der wäßrigen Phase werden 20 ml in einen 30 ml-Schüttelzylinder gemessen, 1,5 ml Phosphatpuffer zugegeben, 5 Minuten geschüttelt und zentrifugiert. 1 ml der wäßrigen Phase messen wir in einen 10 ml-Schüttelzylinder, versetzen die Menge mit 0,5 ml Nitrosonaphthol und 0,5 ml Diazo-Gemisch, inkubieren 5 Minuten bei 37° C und schütteln

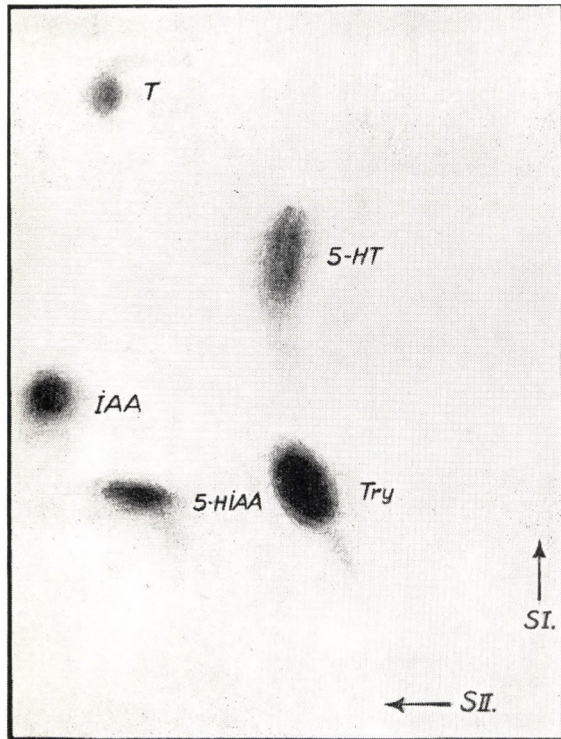


Abb. 1

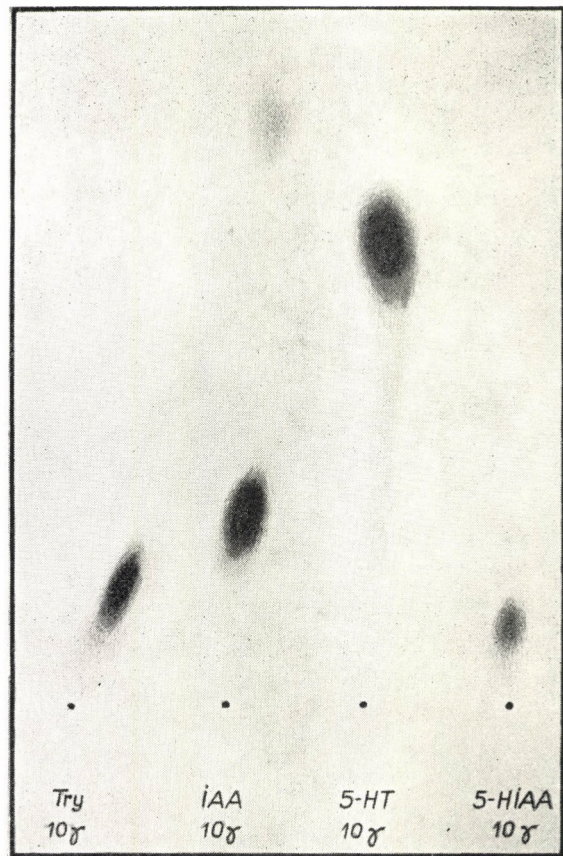


Abb. 2



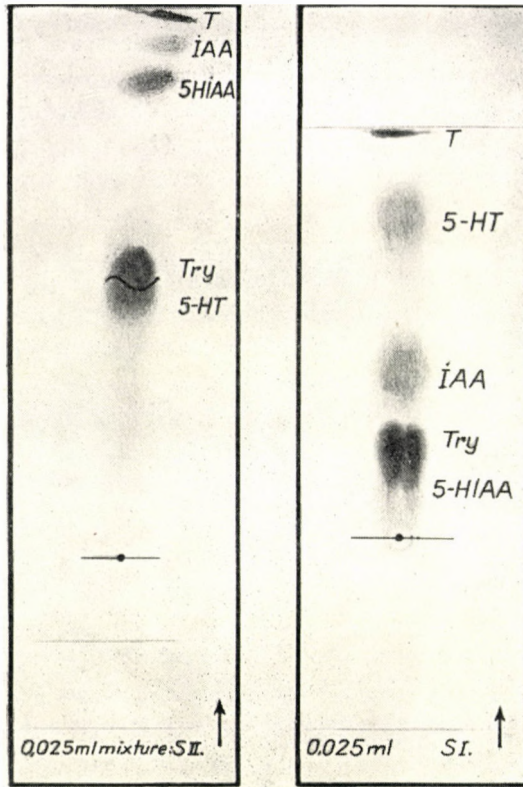


Abb. 3

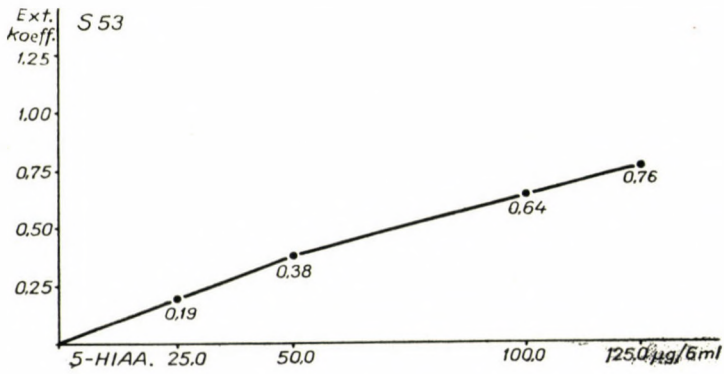


Abb. 4

die Mischung mit 5 ml Aethylazetat aus. Nach Zentrifugieren wird das Ausschütteln einmal wiederholt. Die Extinktion der schwach rosafarbigem wäßrigen Phase bestimmen wir in einer Mikroküvette je nach der Farbintensität in 10, 20 oder 50 ml Schichtdicke durch den Filter S 53 im Pulfrichschen Photometer. Von 5-HIAA-Lösungen bekannter Menge (10—125  $\mu\text{g}$ ) stellen wir Kurven her, die in 6 ml destilliertem Wasser gemessen und ebenso wie die Harnproben behandelt werden. Die eingewogenen Mengen gewinnen wir mit etwa 15% Verlust zurück. Abb. 4 zeigt eine auf diese Weise aufgenommene Kurve; die einzelnen Extinktionen beziehen sich auf eine Schichtdicke von 10 mm, an der Abszisse sind die ursprünglich eingemessenen 5-HIAA-Mengen in  $\mu\text{g}$  angegeben. Es empfiehlt sich, bei jeder Bestimmung eine Kontrolle mit bekannter 5-HIAA-Menge (50  $\mu\text{g}$ ) einzustellen.

Unsere Untersuchungsergebnisse haben wir der besseren Übersichtlichkeit halber in einer Tabelle zusammengefaßt (Tabelle I), in der die auch spektrophotometrisch bestimmten Fälle mit + bezeichnet sind. Die mit den beiden Verfahren gewonnenen Resultate ergaben annähernd übereinstimmende Werte.

Beim ersten Blick fällt auf, daß die durchschnittlichen 5-HIAA-Tagesentleerungen nur in einem Fall (Hernia incarcerata) täglich 80 mg erreichten, während sie in 7 Fällen 50—60, in 5 Fällen 20—30, in 11 Fällen 10—15 mg ausmachten. Die anderen Ergebnisse blieben unter diesem Wert.

Die Karzinomfälle entleeren nicht erheblich mehr 5-HIAA. Auffallend ist die beträchtliche 5-HIAA-Ausscheidung der Ileuskranken, die nach Normalisieren der Darmtätigkeit wieder auf normale Werte sinkt. Beachtenswert erscheint auch die erhöhte 5-HIAA-Ausscheidung der Hepatitiskranken. Es ist nicht leicht, unsere Resultate mit den Literaturangaben zu vergleichen, weil die einzelnen — ziemlich mangelhaften — Angaben nach jeweils anderen Methoden bestimmt wurden. Außerdem hat man die 5-HIAA-Ausscheidung an derartigem allgemeinem Material noch gar nicht untersucht. Laut UDENFRIED und WEISSBACH (28) werden mit dem Harn täglich 3—10 mg 5-HIAA entleert, höhere Werte sind bereits als vermehrt zu betrachten. In Argentaffinomatose-Fällen hatten sie auch Ausscheidungen von 230 mg, ja in einem Fall von täglich 628 mg festgestellt. Bei unseren Untersuchungen haben wir, da wir nicht die Möglichkeit hatten, Fälle von Argentaffinomatose zu beobachten, nicht einmal annähernde Werte gefunden. Die verhältnismäßig höhere Ausscheidung der Ileus- und Hepatitiskranken beruht wahrscheinlich auf einer Tryptophanstoffwechselstörung, eventuell in Form gesteigerter »Präkursorbildung« (5-Hydroxy-tryptophan), oder ist vielleicht auf dessen erhöhte Resorption zurückzuführen.

Wie die Untersuchungen ergaben, kann die 5-HIAA-Ausscheidung nicht nur in Karzinomfällen, sondern auch bei den verschiedensten Erkrankungen, so vor allem bei den mit Ileus einhergehenden Krankheitsbildern, Hepatitis epidemica, Myeloma multiplex, höher sein als normalerweise. Zwar stell-

Tabelle I

Diagnose	Anzahl der Kranken Anzahl der Unters.	5-HIAA-Entleerung in 24 <sup>h</sup> , in mg	5-HT-Entleerung in 24 <sup>h</sup> , in mg	Tryptophan Entleerung in 24 <sup>h</sup> , in mg	Bemerkungen
Cc. mammae .....	1/3	10—15	unter 0,1	50	
„ recti .....	3/9	5—10	1—2	60	
„ ventriculi .....	3/4	unter 1	1—3	40	
„ „ .....	1/1	40—50	unter 0,1	1	bei der Sektion 150 ml Harn
„ pancreatis .....	4/16	10—20	unter 0,1	40	
„ vesicae urin. ....	2/4	3,6—4,5	unter 0,1	20	+
„ pulmonum .....	2/4	5—10	unter 0,1	20	
„ bronchi .....	2/2	20—30	3—5	30	
„ ovarii .....	1/2	40—60	4—5	20	+
„ colli uteri .....	1/1	unter 1	unter 0,1	20	
„ portionis ut. ....	1/1	unter 1	unter 0,1	15	
„ cutis, diab. ....	1/1	30—40	5—8	1	bei der Sektion 100 ml Harn
Myeloma multiplex .....	2/2	30—50	unter 5	30	
„ „ .....	1/7	unter 1	unter 1	10	
Hypernephroma .....	1/2	5—10	unter 5	1	
Ren polycysticum .....	1/1	unter 1	unter 0,1	30	
Nephrolithiasis .....	1/1	unter 1	unter 0,1	50	
Cysta ovarii .....	1/4	40—60	5	40	vor der Opera- tion
		unter 5	1	50	nach der Opera- tion
Abscessus pulm. ....	1/1	unter 5	unter 0,1	5	
Dysenteria .....	1/1	unter 1	unter 0,1	1	bei der Sektion 100 ml Harn
Obstipatio .....	3/9	unter 1	unter 0,1	5	
Sine morbo .....	10/30	unter 1	unter 0,1—1	5—10	
Cirrhosis hepatis .....	2/6	unter 1	5	30	
Hepatitis epid. ....	11/43	20—50	5	40	
Hernia incarcerationis .....	1/3	60—80	4—8	50	vor der Opera- tion
(Ileus obturat.)		50—60	unter 0,1	20	nach der Opera- tion.
„		unter 10	unter 0,1	20	6 Tage später

Tabelle I

Diagnose	Anzahl der Unters. Anzahl der Kranken	5-HIAA-Entleerung in 24 <sup>h</sup> , in mg	5-HT-Entleerung in 24 <sup>h</sup> , in mg	Tryptophan-Entleerung in 24 <sup>h</sup> , in mg	Bemerkungen
Ileus paralyticus .....	1/3	50—60	∅	40	+ am 2. Tage der Darmlähmung
		50	∅	30	+ am 3. Tage der Darmlähmung
		1,2	unter 0,1	50	+ 24 <sup>h</sup> nach Ingangkommen der Darmtätigkeit
Ileus paralyticus .....	1/3	40	5	30	+ am 3. Tage der Darmlähmung
		20	1	40	+ am 9. Tage der Darmlähmung
		10	1	40	+ 24 <sup>h</sup> nach Ingangkommen der Darmtätigkeit
Cc. mammae cum metast. .	1/3	10,5			+
		12			+
		15			+
Cc. vesicae urin. ....	1/1	3,5			+ ungenaue Harnsammlung
” ” ” .....	1/1	4,5			+ ”
Cc. pancreatis .....	1/1	5,2			+ ”
Leukaemia lymph. ....	1/1	8,4			+
Hepatitis epid. ....	1/3	12,4			+
		11			+
		13			+
Sine morbo .....	1/3	2,8			+
		3,5			+
		4,8			+

+ = spektrophotometrisch gewonnene Resultate

ten wir in der Mehrzahl der Karzinomfälle höhere Werte als täglich 10 mg fest, doch kamen in zahlreichen Fällen — wahrscheinlich je nach der Ausdehnung des Karzinoms — auch niedrigere Werte vor.

### ZUSAMMENFASSUNG

In 67 Fällen wurden 177 papierchromatographische und photometrische Untersuchungen an Karzinomkranken und sicher nicht karzinomatösen Personen vorgenommen. Nach den Ergebnissen gibt die Bestimmung der mit dem Harn entleerten 5-Hydroxy-indoleessigsäure keine zuverlässige Hilfe in der Frühdiagnose der Karzinomerkrankungen, da vermehrte Ausscheidung nicht nur in Fällen mit umfangreichen Geschwülsten, sondern auch bei anderen nicht karzinomatösen Erkrankungen, insbesondere bei Ileus-Krankheitsbildern und bei Hepatitis epidemica, beobachtet werden kann.

Es kommen auch Karzinomfälle niedriger 5-Hydroxy-indoleessigsäure-Ausscheidung vor.

Die erhöhte 5-Hydroxy-indoleessigsäure-Ausscheidung läßt sich vielleicht auf vermehrte Präkursorbildung, gegebenenfalls mit gesteigerter Resorption, zurückführen.

### LITERATUR

1. HERMANN S u. SACHS : zit. CLERC-BORY u. Mitarb.
2. CLERC-BORY, M., PACHECO, H., MENTZER, CH.: C. R. Acad. Sci. 525 (1954).
3. BIÖRCK, G., AXÉN, A., THORSON A.: Amer. Heart J. **44**, 143 (1952), **47**, 795 (1954).
4. EULER, GADDUM : zit. GADDUM-GIAMAN : J. Pharmacol. **11**, 88 (1956).
5. S. Nr. 9.
6. HAMLIN, H. E., FISCHER, F. E.: J. Amer. Chem. Soc. **73**, 5007 (1951).
7. RAPPORT, M. M., GREEN, A. A., PAGE, I. H.: J. Biol. Chem. **174**, 735 (1948), **176**, 1237 (1948), **176**, 1342 (1948).
8. RAPPORT, M. M., GREEN, A. A., PAGE, I. H.: Science **108**, 329 (1948).
9. ERSPAMER, V.: Il sistema cellulare enterocromaffine e l'Enteramina (5-idrossitriptamina), Rendiconti Scientifici Farmitalia, Milano, 1954, Vol. I.
10. ISLER, P., HEDINGER, C.: Schweiz. Med. Wschr. **83**, 4 (1953).
11. ROSENBAUM, F. F., SANTER, D. G., CLAUDON, D. B.: J. Lab. Clin. Med. **42**, 941 (1953).
12. DUNCAN, D., GRAVEN, J. D., GIBBONS, J. L.: Brit. Med. J. 1586 (1953).
13. LEMBECK, F.: Nature **172**, 910 (1953).
14. KARSAY, GY., KORÁNYI, A.: Orvosi Hetilap **96**, 550 (1955).
15. PERNOW, B., WALDENSTRÖM, J.: Lancet **2**, 951 (1954).
16. BRADLEY, T. R., BUTTERWORTH, R. F., REID, G., TRAUTNER, E. M.: Nature **166**, 911 (1950).
17. MACFARLENE, P. S.: Scot. Med. J., **1**, 148 (1956).
18. SJÖERDSMA, A., WEISSBACH, H., UDENFRIEND, S.: Amer. J. Med. **20**, 520 (1956).
19. BUMPUS, F. M., PAGE, I. H.: J. Biol. Chem., **212**, 111 (1955).
20. UDENFRIEND, S., WEISSBACH, H., SJÖERDSMA, A.: Science **123**, 669 (1956).
21. ROSE, W. C., LAMBERT, G. E., COON, M. J.: J. Biol. Chem. **211**, 815 (1954).
22. PACHECO, H.: C. R. Acad. Sci. **237**, 110 (1953).
23. HANSON, A., SERIN, F.: Lancet **2**, 1359 (1955).
24. CURZON, G.: Lancet **2**, 1361 (1955).
25. JEPSON, J. B.: Lancet **2**, 1009 (1955).
26. UDENFRIEND, S., TITUS, E., WEISSBACH, H.: J. Biol. Chem. **215**, 499 (1955).
27. DALGLIESH, C. E.: J. Clin. Path. **8**, 73 (1955).
28. UDENFRIEND, S., WEISSBACH, H.: Fed. Prec. **13**, 412 (1956).



# VERFAHREN ZUR HERSTELLUNG »SCHRÄGER« RÖNTGENSCHICHTAUFNAHMEN

Von  
T. SZENES

SANITÄTSDIENST DER UNGARISCHEN VOLKSARMEE

(Eingegangen am 15. Juni 1958)

Die Röntgenschichtaufnahme gibt das Röntgenbild einer Körperschicht von bestimmter Lage und gewisser Dicke wieder. Theoretisch läßt sich der Körper in zahllose Schichten zerlegen, und im Sinne des dem Schichtaufnahmeverfahren zugrunde liegenden geometrischen Prinzips kann man von allen diesen Schichtaufnahmen herstellen. Diese Möglichkeit besteht auch technisch, wenn auch je nach der Lage der Schicht jeweils eine andere Methode zur Anwendung kommen muß. Die technische und diagnostische Leistungsfähigkeit der verschiedenen Methoden ist von unterschiedlichem Wert. Die Qualität und der diagnostische Wert des Röntgenbildes hängen demnach von der Lage der Schicht und zugleich von der zur Darstellung benutzten Methode ab. Andererseits determinieren die anatomischen und pathologisch-morphologischen Verhältnisse, welche Schicht durch Röntgenaufnahme dargestellt werden muß. Die Lage der Körperschicht bildet daher in technisch-methodischer und morphologisch-diagnostischer Hinsicht einen grundlegend wichtigen Faktor. Die Lage der Körperschicht wird am zweckmäßigsten in ihrem Verhältnis zur Längsachse des Körpers bestimmt. Auf dieser Grundlage unterscheiden wir 1. der Körperlängsachse parallel liegende, 2. senkrecht zur Körperlängsachse stehende und 3. im Winkel von 0—90° zur Körperlängsachse befindliche Körperschichten, einfacher und kurz 1. longitudinale, 2. quere (transversale) und 3. schräge Körperschichten. Dementsprechend können wir 1. von longitudinalen oder — unrichtigerweise so genannten — horizontalen, 2. von queren oder transversalen und 3. von schrägen Schichtaufnahmen bzw. Schichtaufnahmeverfahren sprechen.

Bei der Röntgendarstellung der *longitudinalen Körperschichten* handelt es sich um die am meisten verbreitete, man könnte sagen, typische Methode der röntgendiagnostischen Praxis, was auf technisch-methodischen und morphologisch-diagnostischen Ursachen beruht. Die longitudinale Schichtaufnahme läßt sich mit der einfachsten und billigsten technischen Vorrichtung, dem auf den Vorstellungen von JANKER [1] sowie DI RIENZO und BOHER [2] beruhenden Siemensschen Horizontal-Planigraphen, einem eindimensionalen, linienverwischenden Schichtaufnahmen-Ergänzungsgerät herstellen, das sich jedes

Röntgenlaboratorium verschaffen kann und das die kostspieligen speziellen Schichtaufnahmeapparaturen (z. B. GROSSMANNschen Tomographen [3, 4]) entbehrlich macht. Seine Methodik, die Einstellung des Kranken und der Körperschicht ist einfach, die Körperschicht läßt sich leicht umexponieren. Die longitudinale Schichtaufnahme bietet das übersichtlichste, am leichtesten analysierbare, diagnostisch am besten verwertbare Bild, das das Schichtbild der untersuchten Körpergegend in einer mit dem Summationsbild übereinstimmenden Projektion zeigt, also gut damit verglichen werden kann. Im Hinblick auf alle diese Vorteile bildet das longitudinale Schichtaufnahmeverfahren berechtigterweise die typische tomographische Methode der röntgendiagnostischen Praxis.

Die Röntgendarstellung der *quergelegenen Körperschichten* läßt sich nur mit kostspieligeren, mit mehrdimensionaler Verwischung arbeitenden Apparaturen von spezieller Konstruktion, wie den von WATSON [5, 6], VALLEBONA [7, 8], GEBAUER und WACHSMANN [9, 10], FRAIN und LACROIX [11, 12] und anderen Autoren ausgearbeiteten rotierenden, transversalen Schichtaufnahmevorrichtungen oder den von JANKER [13], GIACOBINI und MANZI [14], REGIBUS und ZURLI [15], SANS und PORCHER sowie TOBB [16] empfohlenen »universalen« Schichtaufnahmeapparaturen durchführen. Wegen der Kostspieligkeit dieser Geräte und der ziemlich schweren Auswertbarkeit der Schichtbilder kann man vorläufig mit der allgemeinen Anwendung der transversalen Tomographie in der röntgendiagnostischen Praxis nicht rechnen.

Zur Röntgendarstellung der *schrägen Körperschichten* bieten ebenfalls die transversalen bzw. »universalen« Schichtaufnahmeapparaturen Möglichkeit. Diese Methode der Herstellung von Schrägaufnahmen steht demnach außerhalb des Anwendungsgebietes der allgemeinen röntgendiagnostischen Praxis. Von mäßig schrägen Körperschichten können wir Schichtaufnahmen auch mit der horizontalen Schichtaufnahmeapparatur machen. Hierbei gehen wir so vor, daß wir die schräge Körperschicht durch Hebung der in Frage kommenden Körpergegend in parallele Lage zur Längsachse der Tisch- bzw. Filmebene bringen, d. h. im wesentlichen das horizontale Schichtaufnahmeverfahren anwenden. Abgesehen davon, daß die Möglichkeiten dieser Einstellung stark beschränkt sind, bestehen ihre Nachteile in der Schwerfälligkeit, Unsicherheit des Verfahrens, sowie darin, daß sich die Körpergegend und Körperschicht deformieren, sowie in den dem Kranken verursachten Unbequemlichkeiten. Infolgedessen zählt die Darstellung schräger Körperschichten zu den selten angewandten, sehr vernachlässigten Untersuchungen. Wenn man jedoch den Körper nicht nur als geometrisches Schichtaufnahmeobjekt, sondern zugleich als anatomisches betrachtet, kann man nicht außer acht lassen, daß die Organe oder anderen morphologischen Gebilde und pathologischen Veränderungen zum beträchtlichen Teil in Schrägschichten liegen, sich also nach dem horizontalen Schichtaufnahmeverfahren auf einer Aufnahme nicht in ihrer anatomischen Einheit darstellen lassen.



Wir untersuchten daher, ob auf der Grundlage der geometrischen Theorie des Schichtaufnahmeverfahrens eine Methodik ausgearbeitet werden könnte, welche mit Hilfe des horizontalen Schichtaufnahmeapparates die Schichtaufnahmedarstellung schräger Körperschichten ermöglicht, ohne daß die Stellung des Kranken geändert werden müßte.

Als theoretischer Ausgangspunkt diente die Feststellung KIEFFERS [17, 18], daß die Lage der auf dem hinter dem Körper befindlichen Film dar-

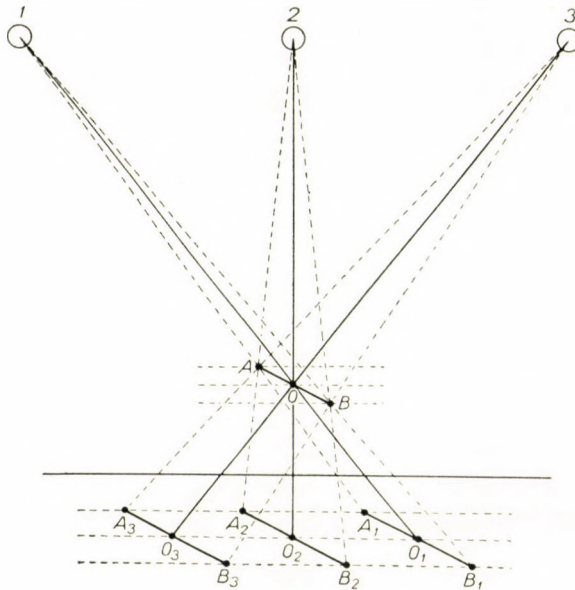


Abb. 1

gestellten Körperschicht von der Lage des Films abhängt. VIETEN [19, 20, 21] hat diese Feststellung mit geometrisch-mathematischen Ableitungen erhärtet und nachgewiesen, daß im Raum hinter dem Körper ein sämtliche Körper-ebenen enthaltendes dreidimensionales virtuelles Bild entsteht. Auf dem im virtuellen Bildraum befindlichen Film erscheint das Bild der ihm parallel gelegenen Körperschicht. Daraus folgt, daß wenn wir den Film hinter dem Körper im Verhältnis zu seiner Längsachse schräg anbringen, auf dem Film diejenigen ihm parallel gelegenen schrägen Körperschichten dargestellt werden müssen, die in das Niveau der Drehungsachse der Röhren-Filmbewegung von entgegengesetzter Richtung fallen. Das geometrische Schema dieses schrägen Schichtaufnahmeverfahrens veranschaulicht Abb. 1.

Dieses geometrische Prinzip bestimmt indessen nur eine Hauptbedingung der Entstehung der Schichtaufnahme, nämlich daß die Schattenpunkte der darzustellenden Körperschicht während der Röhren-Filmbewegung immer

auf dieselbe Stelle des Films projiziert werden. Die andere Hauptbedingung für die Entstehung der Schichtaufnahme besteht darin, daß die Schatten der vor und hinter der darzustellenden Körperschicht gelegenen störenden Schichten während der Röhren-Filmbewegung so verschwommen sein müssen, daß das durch die erste Hauptbedingung gewährleistete scharfe Schichtbild zur



*Abb. 2a.* Longitudinale (horizontale) Schichtaufnahme der rechten Lunge im Niveau des Hilus. Die Zeichnung der bronchovaskulären Verzweigungen des unteren Lungenfeldes erscheint verschwommen



*Abb. 2b.* Schräge Schichtaufnahme derselben Lunge aus kraniokaudodorsaler Richtung im Winkel von 20°, auf der die postero-basalen bronchovaskulären Verzweigungen in scharfer Zeichnung zu sehen sind

Geltung kommen kann. Wenn es sich bei der darzustellenden Körperschicht um eine schräge Schicht handelt, die in einem gewissen Winkel zur Längsachse des Körpers liegt, so gestaltet sich die Verwischung der Schattenpunkte der störenden Schichten ungünstiger, und zwar um so ungünstiger, je größer dieser Winkel ist. Damit läßt es sich z. B. erklären, daß auf dem nach KIEFFER und VIETEN senkrecht zur Längsachse des Körpers eingestellten Film die mit eindimensionaler Linienverwischung versuchte quergerichtete Schichtdarstellung praktisch nicht zum Erfolg führte (GEBAUER und WACHSMANN [22]).

Von dieser theoretischen Überlegung ausgehend, schien die Annahme berechtigt, daß wenn man den Film von der zur Längsachse des Körpers parallel gelegenen ursprünglichen Ebene nicht in großem Winkel wegdreht, die Verwischung der unter und über der darzustellenden Körperschicht befindlichen Schattenpunkte der störenden Schichten zufriedenstellend bleiben und das



Abb. 3a. Horizontale Schichtaufnahme. Pneumoretroperitoneum. Infolge kraniokaudoventraler Neigung der rechten Nierenachse ist neben scharfer Zeichnung der oberen zwei Drittel der Niere das untere Drittel überhaupt nicht zu erkennen

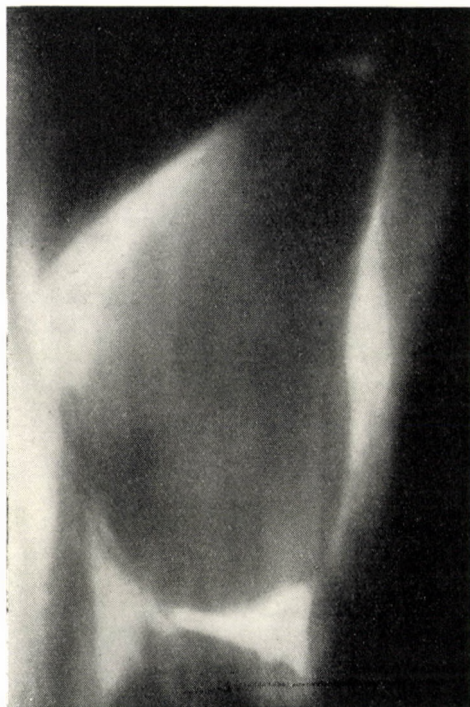


Abb. 3b. Kraniokaudoventrale schräge Schichtaufnahme derselben Niere im Winkel von 25°, auf der die ganze Niere scharf dargestellt ist

Bild der parallelen schrägen Körperschicht auf dem Film noch scharf zur Darstellung kommen wird. Durch zunehmende Vergrößerung des Filmneigungswinkels vermögen wir die Grenze zu bestimmen, bei der diagnostisch noch gut bewertbare schräge Schichtaufnahmen gewonnen werden können.

In Modellversuchen und durch Aufnahmen an Kranken stellten wir fest, daß nach diesem schrägen Schichtaufnahmeverfahren von 0–30° gute, von 30–40° zufriedenstellende schräge Schichtaufnahmen erzielt werden.

Die technisch-methodische Durchführung der schrägen Schichtaufnahmen erfolgte mit einem Siemensschen linienverwischenden Schichtaufnahme-Ergänzungsgerät. Die Filmkassette wird unter der Buckyblende mit Hilfe von zwei senkrecht zueinander stehenden horizontalen Achsensystemen in einem Rah-



Abb. 4a. Horizontale Schichtaufnahme. Pneumoretroperitoneum und retrograde Pyelographie. Unterer Pol und unteres Kelchsystem der linken Niere erscheinen scharf gezeichnet, der obere Pol sowie das mittlere und obere Kelchsystem völlig verschwommen.

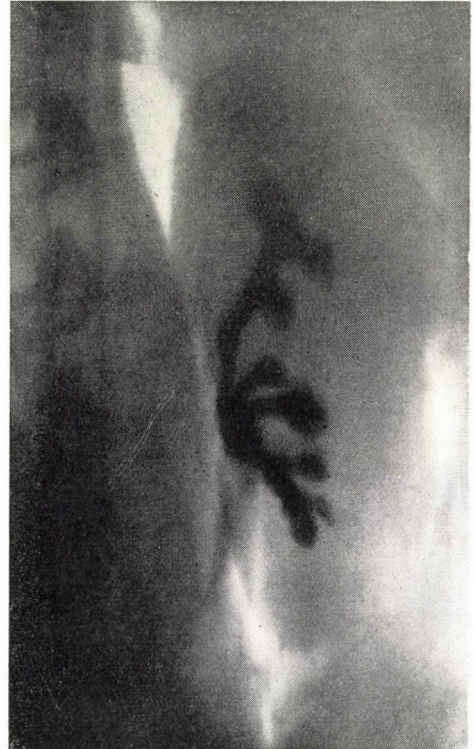
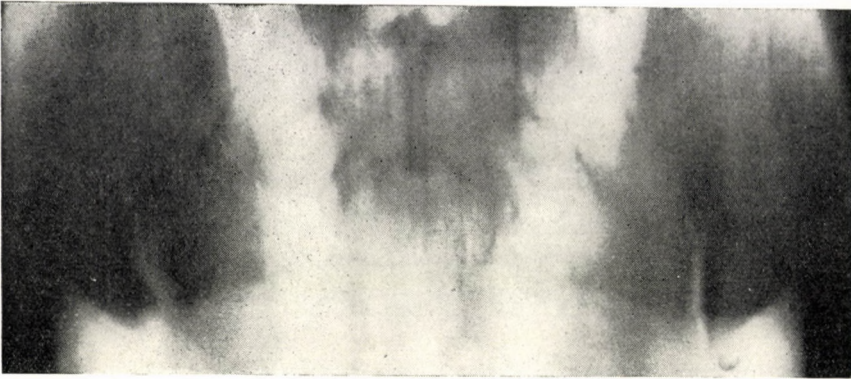


Abb. 4b. Schräge Schichtaufnahme derselben Niere im Winkel von  $18^\circ$ . Auch der obere Nierenpol ist sichtbar und das ganze gefüllte Höhlensystem scharf  
[wiedergegeben]

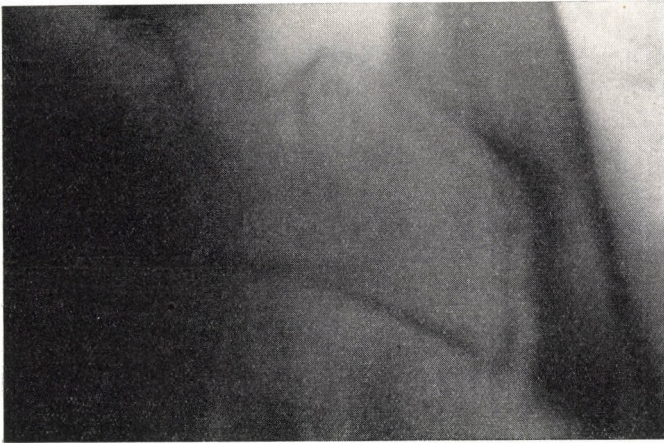
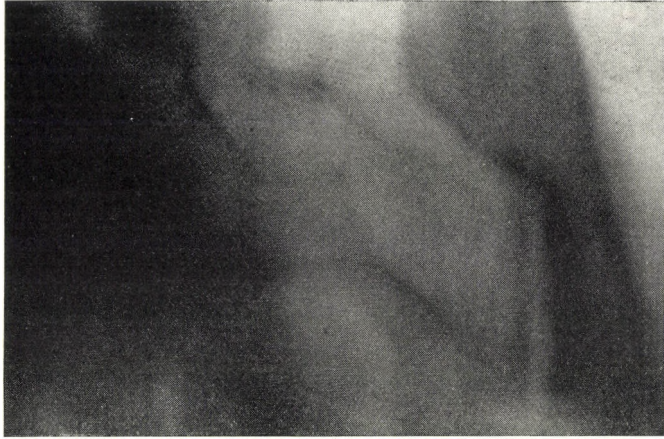
men untergebracht, der auf jeden Winkel eingestellt werden kann. Die untere Drehungsachse des die gegensätzlich gerichtete Röhren-Filmbewegung sichernden Pendelungsarmes schließen wir nicht an der üblichen Stelle, sondern an der Drehungsachse des Rahmens an. Die gewöhnliche Kassetten tragende Platte muß naturgemäß aus dem Wege der Röntgenstrahlen weggezogen werden. Für die Einstellung des Winkels der Filmkassette bestehen zwei Möglichkeiten. Stellen wir den Film der darzustellenden schrägen Körperschicht



*Abb. 5a.* Horizontale Schichtaufnahme vom Kreuzbein und den sacro-iliacalen Gelenken. Die horizontale Schichtaufnahme gibt das Kreuzbein wegen seiner kraniokaudodorsalen Neigung eigentlich in schräger Schicht wieder. Man sieht nur die untere Hälfte der sacro-iliacalen Spalten (Arthritis chron.)



*Abb. 5b.* Schräge Schichtaufnahme desselben Kreuzbeins im Winkel von  $20^{\circ}$ . Der Film lag senkrecht zum Kreuzbein, dementsprechend sehen wir seinen Querschnitt. Beide sacro-iliacalen Spalten sind völlig frei zu sehen. Links scharfe Gelenkkonturen, rechts klappt die ganze sacro-iliacale Spalte auseinander, die Gelenkkonturen sind ungleichmäßig verschwommen, ausgezackt, kondensiert (Arthritis-Tbc)



*Abb. 6a, b, c.* Mit 1,5 cm Schichtdifferenzen im Winkel von  $20^\circ$  hergestellte schräge Schichtaufnahmenserie vom linken Kreuzbeinflügel und von der linken Synchondrosis sacro-iliaca. Der Film lag senkrecht zum Kreuzbein. Die durch die Schichthöhendifferenzen bedingte Formveränderung am Kreuzbein und sacro-iliacalen Gelenk ist deutlich zu sehen

parallel ein, so gewinnen wir ihre longitudinale Darstellung; wenn wir ihn senkrecht dazu einstellen, so erhalten wir die Darstellung des Querschnitts (s. z. B. auf Abb. 5b die quere Schichtaufnahme des Kreuzbeins und der sacro-iliacalen Gelenke). Im Hinblick darauf, daß die Röntgenstrahlen wegen der schrägen Lage der Kassette von einem Endpunkt der Pendelung in allzu schrägem Winkel auf den Film fallen, empfiehlt es sich, den Pendelungswinkel zwecks Vermeidung der sich daraus ergebenden Bildverzerrung asymmetrisch



Abb. 7. Schräge Schichtaufnahme des Atlas. Der Schädel war so stark dorsal flektiert, daß die Atlasebene mit der Körperlängsachse einen schrägen Winkel von  $30^\circ$  bildete. Die Darstellung des Atlas entspricht beinahe seinem anatomischen Bild

zu vermindern. (Wie beispielsweise auf Abb. 1, wo wir die Exposition nicht bei der 1. Röhrenstellung, sondern erst bei der 2. beginnen.)

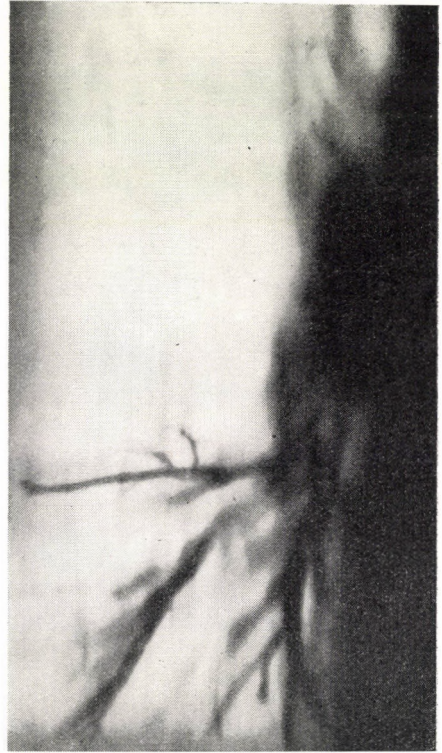
Das schräge Schichtaufnahmeverfahren kann in folgenden Fällen zur Anwendung kommen: 1. Bei schräg gelegenen anatomischen oder pathologischen Gebilden (z. B. Niere, Kreuzbein, sacro-iliacales Gelenk, einige Abschnitte der Wirbelsäule, schräg verlaufende Gefäß- und Bronchialzweige in der Lunge, Becken usw.); 2. bei in so hohem Maße schräg liegenden Gebilden, die auch nach maximaler Drehung zur Längsachse des Körpers noch in schräger Stellung bleiben (z. B. Schädelbasis oder andere Querschichten des Schädels, obere Halswirbel, Atlas usw.); 3. wenn wir von einem schräg gelegenen Gebilde eine quergerichtete Schichtaufnahme machen wollen (z. B. Kreuzbein, sacro-iliacale Gelenke, obere Halswirbel usw.).

Zur Veranschaulichung der Anwendungsmöglichkeiten, der Bedeutung und des diagnostischen Wertes des schrägen Schichtaufnahmeverfahrens mögen die in Abb. 2—8 dargestellten Beispiele dienen.

Mit den hier vorgeführten wenigen Beispielen wollten wir lediglich verdeutlichen, daß es sich bei dem schrägen Röntgenschichtaufnahmeverfahren



*Abb. 8a.* Horizontale Schichtaufnahme. Gezielte Bronchographie. Die Bronchialzweige im rechten unteren Lungensfeld erscheinen verschwommen



*Abb. 8b.* Schräge Schichtaufnahme derselben Lunge im Winkel von  $20^\circ$ . Die kontrastmittelgefüllten posterobasalen und laterobasalen Bronchialzweige sind scharf wiedergegeben

um eine Ausbreitung des Bereiches der Schichtuntersuchungen und damit um eine Erweiterung der Röntgendiagnostik handelt. Die methodischen und diagnostischen Einzelheiten der verschiedenen Anwendungsmöglichkeiten werden wir später mitteilen.

Zur Klarstellung der sich aus der Benennung gegebenenfalls ergebenden Begriffsverwechslung sei wiederholt betont, daß die »schräge« Schichtaufnahme mit der in Richtung des »schrägen Durchmessers« hergestellten Schichtauf-



nahme, welche die Röntgendarstellung der im schrägen Körperdurchmesser der Körperlängsachse parallel verlaufenden Schichten bildet, nicht identisch ist.

#### ZUSAMMENFASSUNG

Zur Röntgendarstellung der mit der Körperlängsachse einen Winkel bildenden sog. schrägen Körperschichten wurde ein auf der geometrischen Theorie des Röntgenschichtaufnahmeverfahrens beruhendes Verfahren ausgearbeitet. Die Methode bezieht sich auf das linienverwischende horizontale Schichtaufnahmegerät und besteht im wesentlichen aus der Einstellung des Films — und nicht des Körpers — im entsprechenden Winkel. Die Anwendungsmöglichkeiten und die Bedeutung des Verfahrens werden durch Röntgenaufnahmen demonstriert.

#### LITERATUR

1. JANKER, R.: Fortschr. Röntgenstr. **54**, Kongress-H., 90 (1936).
2. RIENZO, DI S., BOHER, A.: Röntgenpraxis **11**, 422 (1939).
3. GROSSMANN, G.: Fortschr. Röntgenstr. **51**, 61 ; 191 (1935).
4. GROSSMANN, G.: Fortschr. Röntgenstr. **52**, Beiheft 28 (1935).
5. WATSON, W.: Radiography **5**, 81 (1939).
6. WATSON, W.: Radiography **6**, 161 (1940); Radiography **9**, 33 (1943).
7. VALLEBONA, A.: J. radiol. électrol. **30**, 308 (1949).
8. VALLEBONA, A.: Radiology **55**, 271 (1950).
9. GEBAUER, A., WACHSMANN, F.: Röntgen-Bl. **2**, 215 (1949).
10. GEBAUER, A.: Fortschr. Röntgenstr. **71**, Kongress-H. 669 (1949).
11. FRAIN, C., LACROIX, F.: J. radiol. électrol. **28**, 142 (1947).
12. FRAIN, C., LACROIX, F.: C. R. Acad. sci. Paris, 224, 973 (1947).
13. JANKER, R.: Fortschr. Röntgenstr. **73**, 253 (1950).
14. GIACOBINI, E., MANZI, G.: Radiol. med. **40**, 37 (1954).
15. REGIBUS, DE A., ZURLI, G.: Radiol. med. **36**, 222 (1950).
16. TOBB, J.: J. radiol. **31**, 300 (1950).
17. KIEFFER, J.: Mod. Med. Juni. **52**. (1937). R. Griesbach und F. Kemper: Röntgen-Schichtverfahren. Thieme, Stuttgart 1955. S. 26.
18. KIEFFER, J.: Amer. J. Roentgenol. **39**, 497 (1938).
19. VIETEN, H.: Fortschr. Röntgenstr. **62**, 322 (1940).
20. VIETEN, H.: Fortschr. Röntgenstr. **67**, 34 (1943).
21. VIETEN, H.: Fortschr. Röntgenstr. **71**, 487 (1949).
22. GEBAUER, A. u. WACHSMANN, F.: Röntgen-Bl. **2**, 215 (1949).
23. GRIESBACH, R. u. KEMPER, F.: Röntgen-Schichtverfahren. Thieme, Stuttgart, 1955.
24. GEBAUER, A., SCHANEN, A.: Das transversale Schichtverfahren. Thieme, Stuttgart, 1955.



# ÜBER DIE VERÄNDERUNGEN DER BEWEGUNGS- ORGANE IM ALTER

Von

I. SZIRÁKY

SANATORIUM DES LANDESRATES DER GEWERKSCHAFTEN, HÉVÍZ

(Eingegangen am 15. Juni 1958)

Das menschliche Lebensalter erhöht sich ständig. Seit dem zweiten Weltkrieg ist die Erhöhung geradezu sprunghaft. Die von Jahr zu Jahr erfolgende Zunahme der Alten hat notwendigerweise zur Entwicklung eines neuen Zweiges der Medizin, der Physiologie und Pathologie des Alters, geführt.

Es unterliegt keinem Zweifel, daß in der Verlängerung des Lebensalters die größte Rolle der Medizin zufällt. Die Einführung der Antibiotika, ihre tägliche allgemeine Anwendung bewahrt Tausenden das Leben. Die großartige Entwicklung der Chirurgie ist — über die manuellen Möglichkeiten hinaus — durch die Entwicklung unserer physiologischen und pathophysiologischen Kenntnisse gefördert worden. Hinzu kam die immer ausgedehntere Anwendung des Blutes als therapeutischen Faktors. Die durch die Hibernation gebotenen Möglichkeiten aber lassen sich noch gar nicht in ihrem vollen Umfang abschätzen. Ohne Zweifel spielt jedoch auch die Verbesserung der menschlichen Arbeitsbedingungen in der Verlängerung des Lebensalters eine große Rolle. Die Einführung der Arbeitsmaschinen, der Fernsteuervorrichtungen, die vollständige oder partielle Automatisierung der Fabriken bzw. einzelner Arbeitsprozesse sind infolge Schonung der menschlichen Arbeits- und Lebenskraft als ernsthafte lebensverlängernde Faktoren zu betrachten; zu diesen rechnet auch die Besserung des Lebensniveaus. Die Entwicklung der modernen Technik trägt auf diese Weise in positivem Sinne zur Erhöhung des Lebensalters bei.

Nach ungarischen und Weltstatistiken beträgt gegenwärtig das durchschnittliche Lebensalter ungefähr 65 Jahre, doch muß mit einer weiteren Erhöhung gerechnet werden. Diese Tatsache bedingt, daß wir die physiologischen und pathophysiologischen Veränderungen des Alters immer gründlicher kennenlernen müssen. Es ist dies um so mehr erforderlich, als sowohl der Praktiker wie der Facharzt sehr oft bei älteren Menschen Veränderungen begegnet, die bereits chronischen Charakter angenommen haben. In derartigen Fällen vermag man schwer zu entscheiden, ob es sich um eine Erkrankung oder um einen Status handelt. Auf die große Allgemeinheit bezogen, fällt diese Stellungnahme leichter. Aber im gegebenen Fall, bei der Feststellung

der Ursache der Beschwerden und Veränderungen, bildet die Kenntnis der physiologischen Erscheinungen des Alters bereits die Grundlage unserer diagnostischen und therapeutischen Tätigkeit, ja auch der prognostischen Beurteilung. Es läßt sich häufig schwer entscheiden, ob die Beschwerden auf einer Erkrankung oder auf einem mit dem Altern einhergehenden — als physiologisch zu bezeichnenden — Zustand beruhen oder ob beides gemeinsam, nur einander in verschiedenem Ausmaß beeinflussend, adjuvierend, anwesend ist. Nach sehr gründlicher ärztlicher Untersuchung und Erwägung der Befunde vermag sich auf diesen heute noch ziemlich komplizierten Wegen nur der über entsprechende diagnostische Intuition verfügende Arzt zu orientieren.

Die Veränderungen der Bewegungsorgane stellen ein einheitliches Gebiet der Alterserscheinungen und -beschwerden dar. Sie treten zu sehr verschiedenen Zeitpunkten auf. Deshalb muß von vornherein als Allgemeinregel festgestellt werden, daß das Altern eigentlich schon nach der Geburt beginnt. Bereits im Säuglingsalter »altern« die verschiedensten Zellformen, ja auch Gewebe und übergeben ihren Platz neuen, die wieder »altern«, weil ihre Lebensfunktionen erschöpft sind. Damit wollen wir zum Ausdruck bringen, daß zwischen den einzelnen Perioden der menschlichen Lebensalter keine scharfe Grenze gezogen werden kann. Von einer Altersperiode zur nächsten findet ein kontinuierlicher Übergang statt, wobei die Grenzen weniger durch die Lebensjahre als eher durch die Zustandsveränderungen und Reaktionen der Körpergewebe gekennzeichnet sind. Darin liegt die Schwierigkeit der Erforschung des Alterns und seiner Physiologie, denn es sind ja wenige Möglichkeiten vorhanden, die Gewebsveränderungen im Leben des gesunden Individuums festzustellen. Deshalb ist es oft so schwer, zwischen dem physiologischen Status und den pathologischen Erscheinungen bzw. zwischen den Krankheiten zu differenzieren.

Zum Verständnis der Bewegungsbeschwerden im Alter bedarf es vor allem einer gründlichen Kenntnis der pathologischen bzw. der mit dem Altern einhergehenden physiologischen Veränderungen.

Das Altern führt zu Veränderungen in sämtlichen Geweben und Organen sowie in deren Funktionen. In bezug auf die Bewegungsorgane finden wir demnach Veränderungen in den Knochen, den Knorpelgeweben, Haltebändern, Gelenken und in der Muskulatur.

Im Knochengewebe der Alten bildet die Grundlage der Veränderungen die Senkung des vorher stabilen Calcium- und Phosphorgehaltes bzw. die Änderung ihres Verhältnisses. Die Mineralstoffwechselbilanz in den Knochen wird im Alter negativ. Deshalb entwickelt sich im Alter bei calciumarmer Ernährung immer generalisierte Osteoporose. MAGNUS und LEVY betonen noch besonders, daß bei Alten auch relativer Calciummangel auftritt. Ferner kann es auch zur Senkung der Phosphorsäurewerte kommen. Während sich

bei Osteoporose beide vermindern, verändert sich bei Arthrosen die Calcium- und Phosphorbilanz. Aus allen diesen Gründen ist der Umbau des Knochengewebes, die Senkung seines Kalkgehaltes zu beobachten, und zwar am ausgeprägtesten an den Wirbeln und anderen Knochen. Die im Alter häufig eintretenden Schenkelhals- und anderen Knochenfrakturen beruhen auf diesen im Alter an sich physiologischen Kalkverlusten. Auf die aktive Rolle der Knochen, auf das Ingangkommen der Ossifikation als Schutzprozeß werden wir später noch zurückkommen.

Die physiologische Funktion des Knorpelgewebes besteht im Schutz der Knochenoberflächen in den Gelenken, in der Sicherung der freien und leichten Bewegung. Sein elastischer Widerstand den Druckbelastungen gegenüber gewährleistet die speziellen und »reibunglosen« physiologischen Funktionen des Gesamtorganismus bzw. der Organsysteme. Das Knorpelgewebe bildet eines der am stärksten differenzierten Gewebe. Es verfügt über keine selbständige Blutversorgung, sondern erhält seine Nahrung aus den umgebenden Geweben, der Synovialflüssigkeit in den Gelenken. Seine Elastizität ist vor allem durch den Wassergehalt gesichert. KAYES und COMPERRE fanden in den intervertebralen Knorpelscheiben von Neugeborenen 88%, von 12-jährigen Kindern 80% und von 70jährigen Greisen nur noch 60% Wasser. Das Wasser befindet sich im Inneren der Knorpelscheiben. Den Gradmesser der Vitalität der Knorpelscheibe bildet die Verringerung der Schwellfähigkeit der Nucleus pulposus. Nahezu parallel mit der Senkung des Wassergehaltes der senilen Knorpelscheiben verringert sich auch ihre Höhe. Aus der mehrere tausend Fälle umfassenden Statistik QUETELETs geht hervor, daß die Körpergröße von Männern und Frauen zwischen dem 40. und 90. Lebensjahr im Durchschnitt um 8 cm abnimmt. Infolge Abflachung der Knorpelscheiben wirkt auf die kleineren Wirbelgelenke ein größerer Druck, die Knorpelschichten ihrer Marginalis atrophieren, werden usuriert, Dislokationen und Subluxationen kommen zustande.

Die veränderte Funktionsfähigkeit der Knorpelscheiben, die Verminderung der physiologischen Kraft geht auch anschaulich aus ihrer Widerstandsfähigkeit der Ziehwirkung gegenüber hervor. Während die junge, im Vollbesitz ihrer Schwellfähigkeit befindliche Knorpelscheibe erst bei einer Zugbelastung von etwa 430 kg zerreißt, sinkt dieser Wert im Laufe des Alters allmählich auf weniger als die Hälfte.

Es sind aber an den Knorpelscheiben auch noch andere Veränderungen zu beobachten. An dem durch dicke Bindegewebsfasern geschützten Teil der Scheibenränder können Risse entstehen. Durch diese tritt der Nucleus pulposus hervor und verursacht Diskushernie, Ischias. Auch in der die Knorpelscheibe bedeckenden hyalinen Knorpelschicht kann es zu Rupturen, Usurationen kommen, und wenn infolge Degeneration des Diskus Knorpelscheibenpartikelchen in den Wirbelkörper eindringen, entsteht ein dem Schmorlschen

Knoten ähnlicher Zustand. Dieser bildet eine Ursache der Entwicklung des klinischen Bildes der Spondylose. Nach Abflachung der Knorpelscheiben sind die kleinen Wirbelgelenke erhöhter Druckbelastung ausgesetzt. Diese veränderten statischen Verhältnisse können den spondylarthrotischen Zustand herbeiführen.

Diese — wir können ruhig sagen — pathologischen Zustände entwickeln sich aber nicht so leicht. Im menschlichen Organismus kommt das Prinzip der Gegenregulation selbst bei der altersbedingten herabgesetzten Reaktionsfähigkeit zur Geltung.

Da sie nicht mit Blut versorgt sind, kommt es in den abgeflachten Knorpelscheiben leichter zu Degenerations-, ja auch nekrotischen Zuständen, die infolge konsekutiver Irritation Entzündung zustande bringen können. Viel häufiger tritt aber die Regenerationswirkung der Gewebe in Erscheinung, und zwar in dem Knochengewebe. Sowohl an den Rändern der Wirbelkörper als auch an den Knochenrändern der einander gegenüber liegenden Gelenkflächen der Kniegelenke, aber auch anderswo kommt Osteophytenbildung in Gang. Wir finden zunächst kleine Stacheln, später größere knöcherne Fortsätze, ja gar nicht so selten selbst knöcherne Brücken. Letztere verbinden jedoch fast ausschließlich die Wirbelkörper.

Die Spondylosis deformans stellt die direkte Folge der Knorpelscheibenverflachung dar. Diese ist — einmal zustande gekommen — bereits irreparabel, weil die Abflachung der Knorpelscheiben notwendigerweise zum knöchernen Umbau der Wirbelkörper und Querfortsätze führt. Es kann sowohl knöcherner Umbau als auch Auf- und Abbau eintreten, deren Lokalisation in erster Linie von den Belastungsverhältnissen abhängt. Infolge der veränderten statischen Situation und der Belastungsverhältnisse, Bewegung usw. kann sich der Knochenbauprozess beinahe von Tag zu Tag verändern. Das Schicksal der alternden Wirbelsäule ist nach SCHEDE die Spondylosis deformans, zu der sie früher oder später, aber ausnahmslos in allen Fällen gelangt.

Laut JUNGHANS kommt Spondylosis bei Frauen häufiger vor als bei Männern, und ist bei etwa 40% der 40jährigen Frauen anzutreffen, was er auf die mit der Gravidität zusammenhängende Veränderung der Belastungskräfte zurückführt. Unserer Meinung nach bildet die Gleichgewichtsveränderung im Hormonsystem der Frauen einen noch wichtigeren Faktor als die Gravidität, was auch daraus hervorgeht, daß Spondylose und Arthrose nach Eintritt des Klimakteriums fast ausnahmslos bei jeder Frau nachgewiesen werden können.

Infolge der geraden Körperhaltung und des Stehens auf zwei Beinen kommt die Verschmälerung der Knorpelscheiben auf der ventralen Seite leichter zustande. Knorpelscheibe und Nucleus pulposus werden auf diese Weise nach hinten gedrückt. Damit läßt es sich erklären, daß die im jüngeren Alter auftretenden Prolapse — Diskushernie verursachend — mit Lumbago-

beschwerden einhergehen. Auch die im Alter zur Entwicklung kommenden Kyphosen entstehen nach einem ähnlichen Mechanismus. Bei Alten hingegen kommt es wegen der stabilitätssichernden anatomischen Verhältnisse der Wirbel nicht mehr zum Diskusprolaps. In beiden Fällen handelt es sich um einen altersbedingten Degenerationsprozeß. Im ersten nimmt die Widerstandsfähigkeit des Annulus fibrosus ab, dem Prolaps des degenerierten Diskus steht nichts im Wege; im zweiten Fall verhindert die Osteophytenbildung unmittelbar den Diskusprolaps.

Im Laufe des Alterns gehen osteoporotische Veränderungen in den Wirbelkörpern vor sich, so daß ihre Widerstandsfähigkeit abnimmt. Nehmen wir noch die ebenfalls mit dem Altern zusammenhängende Schwäche der Haltebänder, die Kraftereinbuße der Muskulatur hinzu, so verstehen wir die Genese der altersbedingten osteoporotischen Kyphose, die zweifellos als primäre Degeneration zu betrachten ist und auf sekundäre Verknöcherungen zurückgeführt werden kann. Die knöchernen Randauflagerungen bilden demnach nicht Krankheitszeichen, sondern im Gegenteil aktive Abwehr, die dem Schutz der abgeflachten Knorpelscheiben dient. Die Röntgenaufnahmen der im Alter auftretenden Kyphosen beweisen dies auf überzeugendste Weise.

Ebenso wie an der Wirbelsäule finden wir für das Altern bezeichnende Zustände auch an anderen Gelenken. Die Arthrose bzw. Arthropathia deformans erreicht ihren Höhepunkt bei Männern im Alter von ungefähr 60 Jahren, bei Frauen bereits im 45—50. Lebensjahr. Es sei jedoch betont, daß dies nur für die zur Untersuchung kommenden Fälle, nicht aber für die ersten Erscheinungsformen der Veränderungen gilt. Im wesentlichen sind hier dieselben Alterserscheinungen in den Knorpelgeweben wie bei den Spondylosen zu beobachten. Bei den Arthrosen verringert sich ebenfalls der Wassergehalt der Knorpel und ihre Elastizität und Widerstandsfähigkeit nehmen ab. Infolgedessen wird die Knorpelschicht dünner, Usurationen entstehen, die Oberfläche wird uneben. Nach statistischen Angaben und klinischen Beobachtungen tritt die Arthrose am häufigsten in den Kniegelenken auf, was nicht nur auf der größeren Inanspruchnahme der Kniegelenke, sondern auch auf der der Funktion der intervertebralen Knorpelscheiben ähnlichen physiologischen Aufgabe der Faserknorpelringe beruht. An Hüft-, Schulter- und anderen Gelenken kommen arthrotische Veränderungen viel seltener vor, wobei naturgemäß die ständigen, mit dem Leben einhergehenden eigentümlichen Druck- und Zugbelastungen der Gelenkknorpel die wichtigste Rolle spielen. Einzelnen Arbeitsgebieten entsprechen demnach Prädispositionsstellen (z. B. bei Bergleuten, mit dem Drucklufthammer Arbeitenden, Landarbeitern usw.).

Die physiologische Knochenauflagerung innerhalb der Gelenke wirkt mitunter geradezu fremdkörperartig; deshalb sehen wir in diesen Gelenken so häufig sekundäre Entzündungen. Insbesondere an den Kniegelenken sind Gelenkschwellungen, Flüssigkeitsvermehrungen zu beobachten, die zu erhöhter

Blutsenkungsgeschwindigkeit und Steigerung der Leukozytenzahl führen. Als primär ist die degenerative Veränderung zu betrachten, auf welcher der entzündliche Zustand beruht. Hierbei handelt es sich aber bereits um eine pathologische Erscheinung. Die Kenntnis dieser Tatsachen erscheint auch deshalb wichtig, weil an den von der chronischen Gelenkentzündung betroffenen Gelenken als separierte und auch durch Röntgen gut nachweisbare Erscheinung noch Arthropathia deformans auftreten kann. Die chronische Gelenkentzündung bereitet geradezu den Boden für die Entwicklung des arthrotischen Zustandes.

Alle diese physiologischen Veränderungen erscheinen nicht nur in den Knorpelgeweben der Gelenke, sondern im ganzen Gelenk als anatomische Einheit. Die Elastizität der Gelenkkapsel und Gelenkbänder nimmt gleichfalls ab. Diese dehnen sich leichter oder verkürzen sich sogar, was besonders für die großen Haltebänder gilt. Diese altersbedingten Veränderungen kommen zu gleicher Zeit mit den anderen Gelenk- und Knochenveränderungen, diese gleichsam ergänzend zustande. Inselartig, aber selbst im ganzen Organ können in ihnen auch Ossifikationsprozesse auftreten.

Die Sekretionstätigkeit der synovialen Gelenkschicht erleidet Einbuße, die Flüssigkeitsmenge wird geringer, was nicht nur unmittelbare Wirkungen auf die Versorgung der Knorpelschicht nach sich zieht, sondern auch die Bewegungsfähigkeit des Gelenkes herabsetzt. Infolge Verminderung der Gelenkflüssigkeit wird die Bewegung schmerzhaft. Dieser für das Alter charakteristische physiologische Zustand bildet die Grundlage der für Arthrosen bezeichnenden Beschwerden, der Schmerzhaftigkeit der ersten Bewegungen. Sobald die Bewegung in Gang gekommen ist, gelangt die in dem Recessus befindliche Synovialflüssigkeit wieder zu den Gelenkoberflächen, und der bewegungsbedingte Schmerz ist sogleich behoben.

Die Schwächung der Muskelkraft bildet ebenfalls eine bekannte Alterserscheinung. UFLAND fand die Muskulatur im 20—29. Lebensjahr am kräftigsten. Nach seinen experimentellen Beobachtungen büßen die verschiedenen Muskeln mit fortschreitendem Alter zu verschiedenen Zeiten an Kraft ein. Am ausgeprägtesten tritt die Schwächung in der Muskulatur des Unterarms und in der die gerade Körperhaltung sichernden Muskulatur in Erscheinung. Sicherlich fällt auch der mit fortschreitendem Alter auftretenden Muskelatrophie eine Rolle zu. Die Ökonomie der Muskelarbeit bildet eine Funktion des Alters. GESSLER, MARKERT und später auch ROBINSON sind zu der Feststellung gelangt, daß die Ökonomie der Arbeitsleistung im Alter von 30—40 Jahren am günstigsten, im höheren Alter aber allmählicher Beeinträchtigung unterworfen sei. Auch die Qualität der Muskulatur verändert sich. Jedermann weiß, daß das Fleisch älterer Tiere viel zäher, härter ist als das der jungen. Wie aus der Sportphysiologie bekannt, kommen im höheren Alter bei Belastungen Muskelrisse viel häufiger vor als bei jüngeren Menschen. Die Blutversor-



gung der Arbeitsmuskulatur muß hier ebenfalls angeführt werden. Die durch Bewegung, Arbeit bewirkte Gefäßerweiterung kommt im höheren Alter weniger prompt zustande als bei Jungen. Die Kapillaren reagieren auf alle Arten von Reizen bereits schwächer und träger.

Wie wir sehen, ist die Grenze zwischen physiologischem Altern und krankheitsbedingten Veränderungen bei den Bewegungsorganen ziemlich verschwommen. Im allgemeinen erkennt man die Alten bereits am Gehen, an der Haltung, Sprache, Mimik und auf Grund ihrer Schrift. Beobachten wir an älteren Menschen beim Gehen oder an der Haltung etwas vom Normalen Abweichendes, so bringen wir das ganz ungewollt erst mit dem Alter in Zusammenhang und denken erst dann an Krankheitssymptome.

Die Altersveränderungen lassen sich vielleicht am deutlichsten an der Wirbelsäule erkennen. Die Wirbelsäule bildet nicht nur einen Halteapparat, sondern auch einen Teil des dynamischen Systems, das aus der Gesamtheit der Wirbel, dem Bändersystem, den Gelenken, Knorpelscheiben und der Muskulatur besteht. Das Rumpfsystem bildet eine Einheit, seine Beweglichkeit wird hauptsächlich durch die Schwellfähigkeit der Knorpelscheiben, den Zustand des Nucleus pulposus gewährleistet. Die meisten Beschwerden stehen im höheren Alter mit der Beeinträchtigung der Beweglichkeit der Wirbelsäule, mit der Schmerzhaftigkeit der Bewegung im Zusammenhang. Die noch aktiv arbeitenden Alten klagen häufig über Schmerzen in der Kreuzgegend, ihr Lumbago zeigt fast chronischen Charakter. Hauptsächlich die einleitenden Bewegungen verursachen Schmerzen, oder aber das Aufrichten nach der in vorgeeigneter Körperhaltung geleisteten Arbeit. Das Tragen von Lasten sowohl auf der Schulter als auch in der Hand fällt schwer. Im Kreuz fühlen sie sich unsicher, beim Aufrichten stützen sie es häufig mit der Hand. Die meisten Beschwerden beziehen sich auf den Rumpf und die Kreuzbeingegend. Im höheren Alter kommen Ischiasbeschwerden bereits selten vor; wenn sie auftreten, muß man stets auch an andere Erkrankungen denken (Prostata, Uterus, Tumor usw.).

Eine andere Gruppe der Altersbeschwerden hängt mit der Spondylose der Halswirbel zusammen, die durch ausstrahlende Schmerzen am Hals, an den Schultern, Armen und in der Schulterblattgegend gekennzeichnet sind. Die Kopfbewegung ist erschwert. Am ausgeprägtesten treten die Schmerzen und Parästhesien in der Nacht bzw. bei der Ziehbelastung der oberen Extremitäten in Erscheinung. Parästhesien treten hauptsächlich auf der Ulnarseite, gewöhnlich in Form von Taubheitsgefühlen auf. Es kommen auch in dem linken Arm und in der Herzgegend ausstrahlende Schmerzen vor, deren Differentialdiagnose dadurch erschwert wird, daß in der Regel auch Anzeichen der Kardiosklerose anwesend sind. Ferner muß man wissen, daß die Hals-spondylose auf neurovegetativer Grundlage auch allein Spasmus im Bereich der Coronarien hervorrufen kann. Durch Röntgenaufnahme der Halswirbel —

gegebenenfalls in verschiedenen Positionen — und Ekg-Aufnahmen vermögen wir die Diagnose zu sichern, die durch den Erfolg der Therapie bestätigt wird.

Der Untersuchungsbefund in der Region der Lumbalwirbel ergibt Steifheit bei der Vor- und Rückbeugung des Kopfes. Die Seitwärtsneigung ist gewöhnlich durchführbar. Wenn neben Spondylose auch Spondylarthrose anwesend ist, bestehen auch bei der seitlichen Bewegung der Wirbelsäule Schwierigkeiten und Schmerzen. Die Bewegungen der Halswirbel sind ebenfalls eingeengt, und zwar ist hier eher die Neigung zur Schulter erschwert. Der Hals ist jedoch im allgemeinen bei weitem nicht so steif wie die lumbale Wirbelsäule. Die Bewegung des Halses ist von einem starken knarrenden Geräusch begleitet.

Die dorsale Spondylose kommt seltener vor. Viel häufiger kommt es auf diesem Gebiet zur Osteoporose der senilen Wirbel mit ihrem klassischen Symptom, der Kyphose, die ein verschiedenes Ausmaß erreichen kann und sich mit fortschreitendem Alter nur steigert. Die Beschwerden beziehen sich seltener auf Verkrümmungen und Haltungsstörungen, sondern stehen zumeist mit der verringerten Dehnbarkeit des Thorax oder mit konsekutiver Arbeitsdyspnoe im Zusammenhang. Bei der Untersuchung finden wir die völlige Versteifung des Gebietes der sich ohnehin kaum bewegenden Rückenwirbel, mitunter sehr ausgeprägte Kyphose und hochgradige Verminderung der atmungsbedingten Brustkorbbewegungen.

In der Reihenfolge ihres Erscheinens folgen auf die Spondylosen die in den Kniegelenken anzutreffenden, Beschwerden verursachenden Altersveränderungen. Die Knie schmerzen hauptsächlich bei den einleitenden Bewegungen. Das Hinuntersteigen der Treppe bewirkt starke Schmerzen, während der Kranke das Aufwärtssteigen kaum verspürt. Beim Abwärtssteigen nimmt nämlich der Druck auf die Gelenkknorpelschichten zu. Auf die ihrer Elastizität verlustig gegangenen Knorpelgewebe wirkt das Andrücken viel stärker und daher auch schmerzhafter.

Nach den Kniebeschwerden kommen die auf die Hüften, Schultern, Ellbogen und Handgelenke bezüglichen Beschwerden am häufigsten vor. Ihre Bedeutung und Häufigkeit ist jedoch geringer als die Arthrose der Kniegelenke. Bei sämtlichen arthrotischen Gelenkveränderungen treten die Beschwerden anlässlich der einleitenden Bewegungen am stärksten in Erscheinung. Im Laufe der Bewegung nimmt die Schmerzintensität allmählich ab, und sehr oft verschwinden die Schmerzen ganz. Die ständige Bewegung und Belastung führt indessen viel früher zu Ermüdung.

Erwähnt muß noch werden, daß sich im Alter auf dem Boden der verschiedenen Gelenkentzündungen arthrotische Veränderungen auch an den Stellen leichter entwickeln, wo die Belastung keinen entscheidenden Faktor bildet. Ferner ist zu bemerken, daß bei Arthrosen nach vermehrter Belastung viel leichter entzündliche Veränderungen auftreten, die sich auf einzelne

Gelenke beschränken. Diese sind nicht bakteriell, noch toxisch oder allergisch bedingt, sondern entstehen durch vermehrte Bewegung und die pathologische Reaktion der über herabgesetzte physiologische Leistungsfähigkeit verfügbaren Gewebe.

Der Prozeß des Alterns wirkt sich auch im Hormonsystem aus. Der Ausfall der Ovarialfunktion wird oft zu gleicher Zeit mit beginnenden Gelenkbeschwerden beobachtet. Es läßt sich daher mit großer Wahrscheinlichkeit behaupten, daß die arthrotischen Veränderungen bei Frauen aus diesem Grunde früher auftreten. In vielen Fällen finden wir nichts anderes als arthrotische Veränderungen ohne Beschwerden, in anderen Fällen mit den den Veränderungen entsprechenden Beschwerden. Ein andermal wiederum wird die im Klimakterium befindliche Frau durch Veränderungen an den Fingern beunruhigt, die kaum Schmerzen verursachen. Hier müssen wir die Heberdenschen Knoten erwähnen, obwohl ähnliche auch von der sog. primären generalisierten Arthrose verursacht werden. Nach vorangegangenem Jucken und Parästhesien erscheinen die Heberdenschen Knoten an den letzten Fingergelenken. Die Haut über den entwickelten Knoten ist schmerzhaft und verdünnt. Nach Verschwinden der entzündlichen Symptome kann sich eine geringe Flexionskontraktur entwickeln. Der ästhetisch nicht einwandfreie Zustand ihrer Hände erbittert die Frauen. Bedauerlicherweise stehen wir diesem Zustand in therapeutischer Beziehung sozusagen machtlos gegenüber.

Sehr häufig, ja vielleicht in der Mehrzahl der Fälle verursachen die Altersveränderungen der Bewegungsorgane keine oder nur sehr geringe Beschwerden. In anderen Fällen klagen die Alten über Anlauf- bzw. temporäre, eventuell chronisch gewordene Schmerzen, Bewegungsbeschränkung, Muskelkraftverminderung usw. Die Beschwerden können wir auch dann noch beheben, wenn wir am Charakter des Altersstatus nichts mehr zu ändern vermögen. Allen entgegengesetzten Auffassungen gegenüber bildet die Therapie der durch die altersbedingten Veränderungen verursachten Beschwerden im allgemeinen eine dankbare Aufgabe. Ein großer Teil der Beschwerden kann beseitigt oder zumindest gelindert werden. Das gilt vor allem für die Schmerzen. Zwar pflegt sich auch die Funktionsfähigkeit zu bessern, doch dürfen wir auf diesem Gebiet keine Wunder erwarten. Das bezieht sich besonders auf diejenigen Fälle, in denen bereits eine ausgeprägte Deformation besteht und es sich bei den knöchernen Veränderungen, der Destruktion des Knorpelgewebes, der Verkürzung oder Dehnung der Bänder schon um anatomische Veränderungen handelt, die Statuscharakter angenommen haben. Hier kann es höchstens unsere Aufgabe sein, die Arbeitsfähigkeit bis zur Grenze der gegebenen Möglichkeiten zu sichern und den raschen Fortschritt der Prozesse des Alterns aufzuhalten.

Die Grundlage unserer therapeutischen Maßnahmen bildet die Balneotherapie in Kombination mit Schlammbehandlung und Massage. Im Hinblick

darauf, daß Wärme und hyperämiesierende Substanzen den Blutkreislauf der Gelenke und daher bessere Stoffwechsellmöglichkeiten in den Knorpelschichten gewährleisten, kommen noch Kurzwellen- und Heißblutbehandlung, Histamin- und Schwefel-Iontophorese in Frage. Es sei hier aber auch die Wirksamkeit der Novocainbehandlung erwähnt. Oft läßt es sich den Alten schwer beibringen, welche wohltuende Wirkung das Turnen, die unbelastete Bewegung der Gelenke, ausübt. Das Turnen darf natürlich nicht mit Anstrengung verbunden sein und muß sich dem Herz- und Gefäßzustand des Individuums hochgradig anpassen. Der Verabreichung cortisonartiger Präparate bedarf es im allgemeinen nicht, in Fällen von Arthrosen sind sie wirkungslos. Ihre Anwendung kann nur bei sekundären Entzündungen in Frage kommen. Die Darreichung von Analgetika ist zu jeder Zeit angezeigt, am besten wirken Aspirin und Pyramidonpräparate. Ihr durch Schmerzstillung bedingter, funktionssteigernder Effekt steht außer Zweifel.

Beschäftigung in einem entsprechenden Arbeitsgebiet, die definitive Einstellung der Arbeit und die Erklärung der physiologischen Wirkungen des Alterns, d. h. die Beschäftigung mit dem Kranken werden in den meisten Fällen zum gewünschten Ergebnis führen.

#### ZUSAMMENFASSUNG

Das Zunehmen des menschlichen Lebensalters stellt der medizinischen Wissenschaft eine ganze Reihe neuer Probleme. So zum Beispiel kann das physiologische Veraltern der Grund vielfacher Bewegungsbeschwerden sein. Der Facharzt muß diese Veränderungen der Bewegungsorgane kennen, um die »Krankheit« vom »Zustand« trennen zu können. Beim alten Menschen finden wir im allgemeinen Veränderungen in den Knochen, in den Muskeln, in den Gelenken, in den Knorpeln und in den Bandscheiben. Diese verursachen nicht immer Schmerzen, in anderen Fällen aber können sie nicht nur Schmerzen, sondern auch Bewegungsbeschränkungen verursachen. Die Schmerzen der Extremitäten und die Bewegungsbeschränkungen des Alters können therapeutisch beeinflußt werden. Die Behebung des Schmerzes, die Verbesserung der Bewegungsfähigkeit ist möglich, ohne daß wir den Lebensverlauf ändern könnten.

#### LITERATUR

- KAYES und COMPERRE: J. Bone Surg. **14**, (1932).  
 QUETELET: Zit. nach BÜRGER, M.: Altern u. Krankheit. Veb. Georg Thieme, Leipzig 1954.  
 JUNGHANS: Arch. klin. Chir. **166**, 120 (1931). Röntgenpraxis **4**, (1931).  
 ROBINSON: Arbeitsphysiol. **10**, (1938).  
 GESSLER, MARKERT: Z. Biol. **86** (1927).  
 UFLAND: Arbeitsphysiolog. **6**, (1933).  
 BÜRGER, M.: Altern und Krankheit. 3. Aufl.  
 CHATEL: A mozgásszervi betegségek. Művelt Nép, Bp. 1957.  
 MAGYAR—PETRÁNYI: A belgyógyászat alapvonalai. Művelt Nép, 1956.  
 HAUSMANOWA—HERMAN: Neurologische Syndrome bei rheumatischen Erkrankungen. Veb. Berlin. 1957.  
 BRÜCK: Die Behandlung rheumatischer Erkrankungen. Hippokrates Verlag. Stuttgart. 1952.  
 SCHULHOF: Reumás fájdalek. Medicina. Budapest. 1957.  
 GLAUBER: O. H. No. 49, 1950.  
 KOVÁCS, Á.: O. H. No. 22, 1951.  
 PAP, SARKADI-NAGY: Népegészségügy. No. 8. 1954.  
 MAGNUS und LEVY, SCHEDE: cit. nach BÜRGER.

# WIRKUNG VON CHLORPROMAZIN AUF DIE HISTAMINBEDINGTE STEIGERUNG DES LYMPHFLUSSES

Von

J. WESSELY und E. STARK

GESUNDHEITSDIENST DES UNGARISCHEN VOLKSHEERES UND PATHOPHYSIOLOGISCHE ABTEILUNG  
DES FORSCHUNGSINSTITUTES FÜR EXPERIMENTELLE MEDIZIN DER UNGARISCHEN AKADEMIE DER  
WISSENSCHAFTEN

(Eingegangen am 15. Juli 1958)

Die lymphflußsteigernde Wirkung des Histamins kennen wir aus der Literatur. Den lymphflußsteigernden Effekt der sog. Lymphagoga I. Ordnung (Organextrakte, Pepton, Histamin usw.) hatte HEIDENHAIN [1] bereits 1891 beschrieben und einige Jahre später auch STARLING [2], ferner DALE und LAIDLAW [3] speziell in bezug auf Histamin bestätigt. Über die experimentellen Ergebnisse sind die Autoren einig, weniger aber in der Deutung des Zustandekommens der Erscheinung. HEIDENHAIN führt die Wirkung auf Endothelsekretion, STARLING auf die Permeabilitätssteigerung der Lebergefäße, DALE und LAIDLAW auf generalisierte Permeabilitätssteigerung, MAUTNER und PICK [4] auf Portaldruckerhöhung (Kontraktion der Vena hepatica) zurück. Nach KOLPAKOW [5] wirkt Histamin nicht auf die Lebervenen, sondern auf die Muskulatur der Venulae.

Neuerdings haben PAPP und STARK [6] nachgewiesen, daß Chlorpromazin zu gleicher Zeit mit der Senkung des Portaldrucks auch den zentralen Lymphfluß herabsetzt. In den nachfolgenden Versuchen untersuchten wir, welchen Einfluß vorher verabreichtes Chlorpromazin (Largactil) auf die lymphflußsteigernde Wirkung des Histamins ausübt.

## Methoden

Die Versuche wurden an chloralosenarkotisierten Hunden vorgenommen. Wir registrierten den arteriellen Blutdruck, den Lymphfluß und die Atemfrequenz. Das Ausmaß des Lymphflusses ergab die aus dem am Hals herauspräparierten Ductus thoracicus strömende Lymphmenge.

Histamin (0,3 mg/kg) erhielten die Tiere in 200 ml physiologischer Kochsalzlösung aufgelöst in i. v. Tropfinfusion während etwa 30—40 Minuten. In den Versuchen mit vorheriger Chlorpromazingabe (5 mg/kg) wurde dieses Präparat den Tieren als einmalige i. v. Injektion 10—20 Minuten vor Beginn der Histamininfusion verabreicht.

## Ergebnisse

### 1. Wirkung von Histamin auf den zentralen Lymphfluß

In 7 Versuchen wurde untersucht, wie sich der zentrale Lymphfluß auf Wirkung der Infusion von 0,3 mg/kg Histamin verändert. Die Ergebnisse

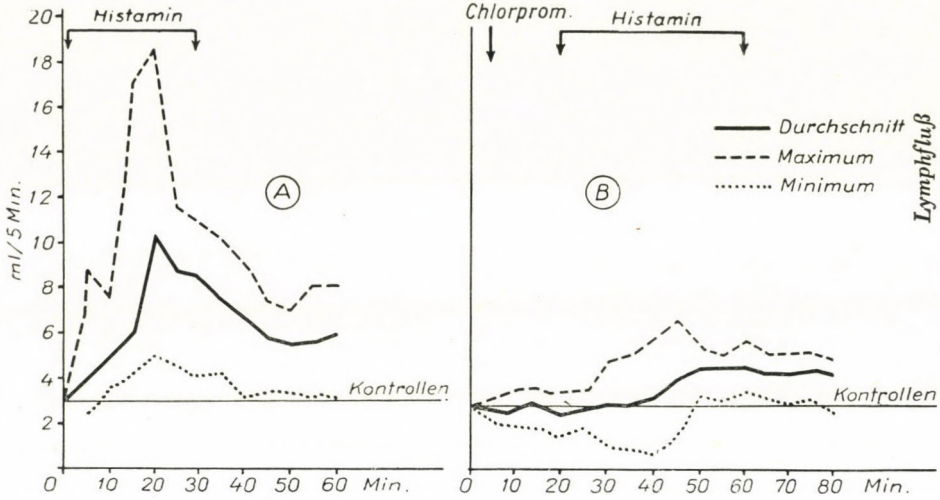


Abb. 1. »A« = Wirkung von Histamin auf den zentralen Lymphfluß (Durchschnitt von 7 Versuchen), »B« = Wirkung von Histamin auf den zentralen Lymphfluß nach Vorbehandlung mit Chlorpromazin (Durchschnitt von 5 Versuchen)

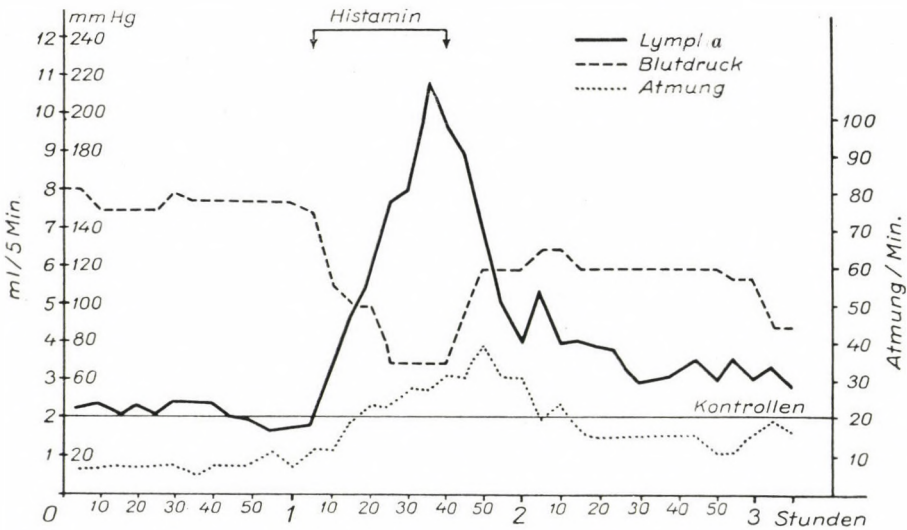


Abb. 2. Wirkung von Histamin auf den zentralen Lymphfluß

sind auf Tabelle I zusammengefaßt und auf Abb. 1, »A« graphisch dargestellt. Die Resultate eines typischen Originalversuches veranschaulicht Abb. 2.

Auf Wirkung der Histamininfusion nimmt der zentrale Lymphfluß ständig zu und erreicht in der 20. Minute 340% des Kontrollwertes (= Durchschnittswert des Lymphflusses vor der Histamingabe während 5 Minuten).

Von da an vermindert er sich allmählich, doch macht der zentrale Lymphfluß auch nach der 60. Minute noch etwa 190% des Kontrollwertes aus. Nach statistisch-mathematischer Auswertung ist diese Steigerung des zentralen Lymphflusses signifikant ( $P < 1\%$ ). Die Auswertung erfolgte auf Grund des Vergleiches der Maximalwerte nach der »t«-Probe.

Histamin bewirkte Senkung des arteriellen Blutdrucks und Erhöhung der Atemfrequenz. Bei 4 der 7 Versuche war die Lymphe nach der Histamininfusion blutig geworden, in 3 Fällen zeigte sie makroskopisch keine blutige Verfärbung.

## 2. Wirkung des nach Chlorpromazingabe verabreichten Histamins auf den zentralen Lymphfluß

Es wurden 5 derartige Versuche durchgeführt. Die Ergebnisse sind in Tabelle II wiedergegeben und auf Abb. 1, »B« graphisch dargestellt. Die Resultate eines typischen Originalversuches zeigt Abb. 3.

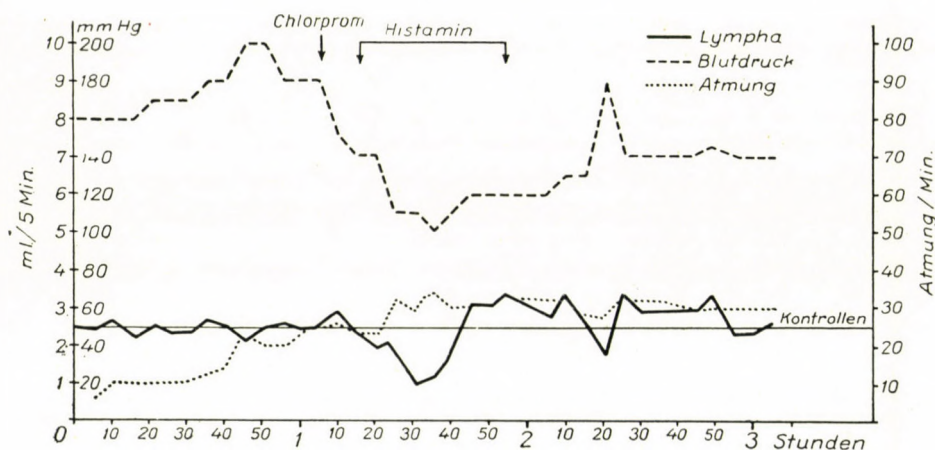


Abb. 3. Wirkung von Histamin auf den zentralen Lymphfluß nach Vorbehandlung mit Chlorpromazin

Auf die in der 10–20. Minute nach Largaatilgabe verabreichte Histamininfusion reagierte der Lymphfluß mit protrahierter, mäßiger Erhöhung, die in der 20. Minute 115%, in der 40. Minute — auf dem Höhepunkt der Wirkung — 166% des Kontrollwertes erreichte. Diese Erhöhung ist wesentlich geringer als die Lymphflußsteigerung bei den nur mit Histamin behandelten Tieren (Abb. 4). Nach der statistisch-mathematischen Auswertung zeigt die Lymphflußsteigerung bei Anwendung der Histamininfusion nach Chlorpromazingabe im Vergleich zur Lymphflußsteigerung der nur mit Histamin





behandelten Tiere signifikante Senkung ( $P < 5\%$ ). Die Bewertung geschah auf Grund der Maximalwerte nach der »d«-Probe.

Auf Wirkung von Chlorpromazin sank der Blutdruck, und die Histamininfusion führte zu weiterer Senkung. Die Atemfrequenz verhielt sich im allge-

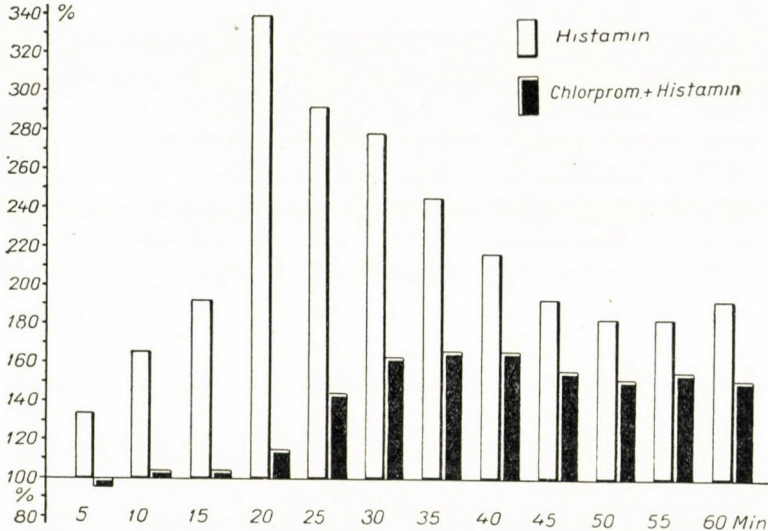


Abb. 4. Wirkung von Histamin auf den zentralen Lymphfluß nach Vorbehandlung mit Chlorpromazin (Prozentualer Vergleich. 100% = Lymphfluß der Kontrollen)

meinen entgegengesetzt. Bei 3 der 5 Versuche war die Lymphe blutig geworden, in 2 Fällen zeigte sie makroskopisch keine blutige Verfärbung.

### Besprechung

Die Ergebnisse der ersten Versuchsgruppe bestätigen die bekannte Tatsache, daß Histamin eine beträchtliche Erhöhung des zentralen Lymphflusses herbeiführt. Aus den klassischen Versuchen STARLINGS [2] ging hervor, daß der Portaldruck auf Histaminwirkung ansteigt. Die enge Korrelation zwischen der Höhe des Portaldrucks und dem Ausmaß des Lymphflusses sowohl unter physiologischen [7, 8] wie unter pathologischen Bedingungen [9] wurde von zahlreichen Autoren bestätigt. Auch unserer Ansicht nach bildet die Erhöhung des Portaldrucks einen entscheidenden Faktor der histaminbedingten Lymphflußsteigerung.

Bekanntlich bewirkt Histamin bei Hunden eine beträchtliche Blutdrucksenkung. Man kann daher an die Möglichkeit denken, daß an der Herbeiführung der Lymphflußsteigerung auch die durch Verringerung des peripheren Widerstandes verursachte Blutdrucksenkung beteiligt ist. Einer von uns hat

früher nachgewiesen [6], daß Chlorpromazin, obwohl es den arteriellen Blutdruck ebenfalls senkt, keine Steigerung des Lymphflusses zustande bringt, sondern diesen sogar herabsetzt. In diesen Versuchen zeigten Portaldruck- und Lymphflußsenkung parallele, signifikante Verminderung. Andere Autoren [11] bestätigten die den peripheren Widerstand herabsetzende Wirkung von Chlorpromazin. Die Erhöhung des zentralen Lymphflusses wird demnach vom Blutdruckabfall bzw. von der Senkung des peripheren Widerstandes nur dann hervorgerufen, wenn zu gleicher Zeit der Portaldruck steigt. Daß es sich aber nicht so verhält, geht aus unseren früheren Versuchen [9] hervor, die ergaben, daß der Lymphfluß von Dibenamin, das ebenfalls die Senkung des peripheren Widerstandes und daher des arteriellen Blutdrucks bewirkt, beträchtlich erhöht wird, während der Portaldruck auf Dibenaminwirkung nicht steigt, sondern sinkt. Dieser Umstand zeugt wiederum davon, daß zur histaminbedingten Lymphflußsteigerung nach diesem Mechanismus auch die Senkung des peripheren Widerstandes beitragen kann.

Wie aus dem zweiten Teil unserer Versuche ersichtlich, hatte die histaminbedingte zentrale Lymphflußsteigerung bei den mit Chlorpromazin vorbehandelten Hunden signifikant abgenommen. Da der arterielle Blutdruck sowohl von Histamin wie von Chlorpromazin gesenkt wird, läßt sich die Hemmungswirkung aller Wahrscheinlichkeit nach mit dem der Histaminwirkung entgegengesetzten senkenden Effekt des Chlorpromazins auf den Portaldruck erklären. Die auf Histaminwirkung dennoch eintretende mäßige Lymphflußsteigerung bei den mit Chlorpromazin behandelten Tieren führen wir auf den durch Senkung des peripheren Widerstandes hervorgerufenen gesteigerten Filtrationsdruck zurück. (Zur weiteren Klärung dieser Frage beabsichtigen wir, den Portaldruck in ähnlichen Versuchen direkt zu messen.)

Die Antihistaminwirkung von Chlorpromazin ist bekannt. Nach unseren Versuchsergebnissen kann angenommen werden, daß dieser Antagonismus auch bei der lymphflußsteigernden Wirkung zur Geltung kommt.

Laut HEIDENHAIN wird die Lymphe auf Wirkung der Lymphagoga I. Ordnung blutig. HAYNES [10] hat diesen Effekt bestätigt und betrachtete ihn als Beweis für die kapillartoxische Wirkung des Histamins. Bei unseren Versuchen ist die Lymphe nur in etwa der Hälfte der Fälle blutig geworden. Wir halten es für wahrscheinlich, daß das Erscheinen der Hämolymphe nicht auf einer spezifischen Histaminwirkung beruht, sondern mit der extremen, anhaltenden Tensionssenkung zusammenhängt. Im Schock-Syndrom wird die Lymphe immer blutig [9], insbesondere wenn der Blutdruck bereits auf 30—40 mm Hg gesunken ist. Betrachten wir unsere experimentellen Ergebnisse in diesem Sinne, so geht aus ihnen hervor, daß die Lymphe nach der Histamininfusion nur in jenen Fällen blutig geworden war, in denen eine derartige extreme Blutdrucksenkung stattgefunden hatte. Es scheint demnach, daß es sich bei der Entstehung der Hämolymphe nicht um eine spezifische Histamin-

wirkung, sondern um die Folge des Blutdruckabfalls handelt. Hierfür spricht vielleicht auch der Umstand, daß der Histamin-Antagonist Chlorpromazin auf die Hämolymphebildung ohne Wirkung war.

#### ZUSAMMENFASSUNG

1. Auf Wirkung von Histamin nahm der zentrale Lymphfluß — in Übereinstimmung mit den Literaturangaben — signifikant zu. In etwa der Hälfte der Fälle wurde die Lymphe blutig.

2. Von Chlorpromazin wurde die histaminbedingte Lymphflußsteigerung signifikant herabgesetzt. Auf das Blutigwerden der Lymphe war Chlorpromazin ohne Einfluß.

Die möglichen Mechanismen dieser Wirkungen werden besprochen.

#### LITERATUR

1. HEIDENHAIN, R.: Arch. ges. Physiol., **49**, 209 (1891).
2. STARLING, E. H.: J. Physiol., **17**, 30 (1894).
3. DALE, H. H., LAIDLAW, P. P.: J. Physiol., **43**, 182 (1911).
4. MAUTNER, H., PICK, E. P.: Arch. exp. Path. Pharm., **142**, 271 (1929).
5. KOLPAKOW, E. W.: Проблема реактивности и шока. Moskau, Medgis, 1952. S. 318—323.
6. PAPP, M., STARK, E.: Arzneimittelforsch. (erscheint demnächst).
7. KORNER, P. I., MORRIS, B., COURTICE, F. C.: Austral. J. Exp. Biol. **32**, 301 (1954).
8. BEST, C. H., MCHENRY, E. W.: Physiol. Rev., **11**, 371 (1931).
9. WESSELY, J.: Acta Phys. Hung. **14**, 327 (1958).
10. HAYNES, F. W.: Amer. J. Phys. **101**, 612 (1932).
11. SPURR, G. B., HORVÁTH, S. M., FARRAND, E. A.: Amer. J. Physiol. **186**, 525 (1956).



## INDEX

Professor Rusznyák Celebrates His 70th Birthday.....	5
<i>Bálint, P.</i> and <i>Sturcz, J.</i> : The Relation between Cardiac Output and Renal Circulation in Severe Dehydration .....	9
<i>Benedict, J.</i> und <i>Szelei, B.</i> : Beiträge zur diagnostischen Bedeutung der Linienateletasen und zur Pathogenese ihrer Entstehung.....	19
<i>Benkő, S.</i> und <i>Tiboldi, T.</i> : Behandlung des Benewolenskajaschen Rattensarkoms mit Milzzellsuspension und Methylzellulose .....	37
<i>de Chatel, A.</i> : Die Behandlung der chronischen Polyarthritits mit Chloroquin.....	49
<i>Clauder, O.</i> : Chemische Betrachtung pharmakologischer Angaben .....	55
<i>Földes, J.</i> und <i>Nagy, J.</i> : Über den Effekt der das Zentralnervensystem beeinflussenden Mittel auf die Schilddrüsenfunktion.....	71
<i>Földi, M.</i> und <i>Kovách, A. G. B.</i> : Untersuchungen über die neurohormonale Regulation der Natriumausscheidung der Niere .....	79
<i>Gábor, G.</i> and <i>Urai, L.</i> : Electrocardiographic Changes in Progressive Systemic Sclerosis (Scleroderma) .....	93
<i>Gömöri, P., Láng, E.</i> and <i>Takácsy-Nagy, L.</i> : Renal Function in Hydronephrosis.....	101
<i>Hámori, A., Tompa, S.</i> and <i>Kádas, I.</i> : The Biphasic Development of Masugi's Nephritis in the Rabbit .....	111
<i>Hársing, L., Nagy, J., Kóvér, Gy.</i> und <i>Dubecz, E.</i> : Verhalten der austauschbaren Na-Menge im hämorrhagischen Schock .....	127
<i>Hollán, S. R.</i> : Reticuloendothelial Function and Tumour Growth.....	135
<i>Holló, I., Julesz, M., Koref, O.</i> und <i>Megyesi, K.</i> : Durch elektrische Reize bedingte oestrogenwirksame Substanzen in der Rattenhaut .....	147
<i>Julesz, M.</i> : The Role of Peripheral Endocrine Glands in the Genesis of Hypothalamic-Pituitary Diseases .....	153
<i>Juvancz, I.</i> : On Recording the Results of Acute Experiments.....	167
<i>Karády, I., Kiss, L.</i> und <i>Thuránszky, K.</i> : Zur Pathophysiologie des traumatischen Schocks (Kapillarpermeabilität und Sludge-Bildung im traumatischen Schock).....	179
<i>Kertai, P., Fleischmann, I.</i> und <i>Kisbán, J.</i> : Untersuchung der Wirkung intravenös eingeführter Makromoleküle an Kaninchen .....	185
<i>Kisfaludy, S.</i> und <i>Braun, P.</i> : Einige Beobachtungen bei erhöhter Aminosäureausscheidung (Aminoacidurie) .....	197
<i>Magyar, I.</i> : Cholangiohepatitis.....	207

<i>Papp, M., Solti, F. and Magyar, Zs.</i> : ECG and Coronary Resistance in Experimental Necrosis of Abdominal Viscera.....	219
<i>Petrányi, G. and Endes, P.</i> : Needle Biopsy of the Kidney : its Clinicopathological Value	231
<i>Riesz, E.</i> : Klinische Beobachtungen nach experimenteller intraartikulärer Verabreichung von ultraviolettlichtbestrahltem Serum.....	243
<i>Solti, F., Rév, J., Márton, I., Réfi, Z. and Koltay, E.</i> : On the Correlation between Renal Function, Perspiration and Salivation in the Regulation of the Water and Salt Household of the Body.....	257
<i>Stark, E.</i> : Quantitative Determination and Studies of the Excretion of Free Benzoic Acid, in Man and Animal, under Normal and Pathological Conditions.....	267
<i>Stekker, K.</i> : Über die leukämoide Reaktion.....	277
<i>Szabó, G.</i> : Über die Kreislaufwirkungen der Phenothiazin-Derivate.....	289
<i>Szatmári, É. und Julesz, M.</i> : Temporäre Nebennierenrindenschöpfung bei einer Kranken mit Cushing-Syndrom .....	309
<i>Széchényi-Nagy, L.</i> : Chromatographische Untersuchungen über den diagnostischen Wert der mit dem Harn ausgeschiedenen Indolderivate bei bösartigen Geschwulsterkrankungen .....	317
<i>Szenes, T.</i> : Verfahren zur Herstellung »schräger« Röntgenschichtaufnahmen.....	329
<i>Sziráky, I.</i> : Über die Veränderungen der Bewegungsorgane im Alter.....	341
<i>Wessely, J. und Stark, E.</i> : Wirkung von Chlorpromazin auf die histaminbedingte Steigerung des Lymphflusses .....	351

ВЗАИМОСВЯЗЬ МЕЖДУ ОБЩЕЙ И ПОЧЕЧНОЙ ЦИРКУЛЯЦИЯМИ  
ПРИ ТЯЖЕЛОЙ ДЕГИДРАЦИИ

П. БАЛИНТ и Й. ШТУРЦ

Резюме

Авторы вызывали у собак перевязкой привратника дегидратацию. Они измеряли у дегидрированных животных кровяное давление, минутный объем, также как и количество протекающей через почки крови, с одной стороны непосредственным методом, а с другой, на основании клиренса и методом экстрагирования. Было установлено, что минутный объем уменьшается сравнительно сильнее, чем кровяное давление, значит, общепериферическое сопротивление повышается. Согласно непосредственным измерениям количество протекающей через почки крови весьма значительно в том случае, когда результат клиренса в анурическом-олигурическом состоянии указывает на почечную ишемию. Следовательно, фракция почки в кровообращении на основании непосредственного измерения у дегидрированных животных не уменьшается и поэтому за возникновение дегидратационной олигурии, или анурии, в первую очередь, ответственными являются канальцевые факторы.

О ДИАГНОСТИЧЕСКОМ ЗНАЧЕНИИ И О ПАТОГЕНЕЗЕ ВОЗНИКНОВЕНИЯ  
ЛИНЕЙНЫХ АТЕЛЕКТАЗОВ

Я. БЕНЕДИКТ и Б. СЕЛЕИ

Резюме

Авторы в связи с анализом 51 случая линейных ателектазов обсуждают условия механизма возникновения этих изменений. Они устанавливают, что обнаружение линейного ателектаза, либо случайно, либо по известной причине, представляет собой рентгеновский признак большого значения, изменения которого помогают клиницисту при диагностической и прогностической оценке случая. Авторы выявляют методом томографического исследования, что изменение имеет форму плоского шарового сектора. В механизме возникновения линейных ателектазов различной этиологии авторы приписывают существенную роль также и лимфообращению.

ЛЕЧЕНИЕ РАКА КРЫС БЕНЕВОЛЕНСКОЙ ВВЕДЕНИЕМ СУСПЕНЗИИ КЛЕТОК  
СЕЛЕЗЕНКИ И МЕТИЛЦЕЛЛЮЛОЗЫ

Ш. БЕНКЁ и Т. ТИБОЛДИ

Резюме

Внутрибрюшинное введение суспензии живых клеток селезенки и метилцеллюлозы значительно тормозило рост рака крыс Беневоленской. Авторы считают вероятным, что данный эффект возникает путем мобилизации защитных биологических сил активной мезенхимы.

## ЛЕЧЕНИЕ ХРОНИЧЕСКОГО ПОЛИАРТРИТА ХЛОРОКИНОМ

А. ДЕ ШАТЕЛ

### Резюме

На основании опытов *Петраньи* с атебрином, как и многообещающих сообщений зарубежных авторов, автор данной статьи в течение трех месяцев ежедневно дозировал в таблетках 0,25 г хлорокина 10 больным, страдающим хроническим полиартритом. Автор в течение нескольких лет постоянно наблюдал тяжелое течение полиартрита у этих больных. Симптомы воспаления уменьшались у семи больных в значительной степени, а у двух в меньшей мере, в то время как состояние одного больного ухудшилось. Три недели после прекращения лечения хлорокином, действие этого средства проявлялось еще в такой степени, что больные не прибегали к болеутоляющим средствам или же применяли их меньше, чем обычно. Значительных побочных действий автор не наблюдал.

## ХИМИЧЕСКОЕ ПОЯСНЕНИЕ ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИХ ДАННЫХ

### I. Резерпин

О. КЛАУДЕР

### Резюме

1. Автор на основе химического пояснения фармакологических данных выдвигает новую теорию для разложения сложного физиологического действия резерпина.
2. Действие резерпина на центральную нервную систему автор приписывает замещенной азотом фенилпиперидиновой группе.
3. Успокаивающее действие этого соединения автор приводит в связь с частью соединения, подобной пространственному строению серотонина.
4. Действие резерпина на вегетативную нервную систему автор объясняет структурными элементами производных тенсилона.
5. Автор устанавливает подобие между определенными ротационными изомериями резерпина и структурой мескалина.
6. Дается объяснение антагонизму, существующему между резерпином и риталином.
7. На основе вышеприведенных связей автор дает общеприменяемые правила для химического пояснения фармакологических данных.

## ДЕЙСТВИЕ ВЛИЯЮЩИХ НА ЦЕНТРАЛЬНУЮ НЕРВНУЮ СИСТЕМУ ВЕЩЕСТВ НА ФУНКЦИЮ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Я. ФЁЛДЕШ и Я. НАДЬ

### Резюме

Авторы исследовали в опытах над крысами действие влияющих на центральную нервную систему веществ на функцию щитовидной железы.

Согласно проведенным радиоактивным иодом экспериментам, крысы при примененных авторами дозах реагировали на актедрон, — возбуждающий главным образом симпатическую нервную систему — таким же образом, как это обычно наблюдается при остром «стрессе». Наряду с повышенным выделением радиоактивного иода в мочи уменьшалась способность щитовидной железы в приеме  $I^{131}$ , и временно в незначительной степени замедлялась скорость отдачи гормона щитовидной железой.

В связи с исследованиями, проведенными резерпином, авторам удалось выявить, что это вещество в больших дозах временно было в состоянии уменьшить скорость отдачи гормона щитовидной железой.



## ИССЛЕДОВАНИЯ В СВЯЗИ С НЕЙРОГУМОРАЛЬНОЙ РЕГУЛЯЦИЕЙ ПОЧЕЧНОГО ВЫДЕЛЕНИЯ НАТРИЯ

М. ФЭЛЬДИ и А. КОВАЧ

### Резюме

Авторы на основании экспериментальных исследований, проведенных в связи с нейрогуморальной регуляцией выделения натрия пришли к следующим результатам.

1. В случае изолированной гипоксии головы в экспериментах над собаками выделение натрия почками уменьшается; данное уменьшение можно предотвратить дачей дибенамина. Удаление надпочечников оказалось неэффективным.

2. В экспериментах над собаками введенный изолированно в кровообращение головы гиперосмотический хлористый натрий повышает почечную секрецию натрия.

3. Фосфат натрия вызывает подобное действие, гиперосмотический маннит не оказывает действия.

4. Денервация почек не предотвращает у собак повышения секреции натрия, вызванного гиперосмотическим хлористым натрием.

5. У животных с удаленным надпочечником введенный в сонную артерию гиперосмотический хлористый натрий неэффективен.

6. В опытах над крысами на действие введенного гиперосмотического хлористого натрия у нормальных животных не сказывается действие АДГ, а диурез и выделение натрия даже повышаются.

7. Введением в сонную артерию гиперосмотического хлористого натрия можно вызвать у людей эффект Вернея.

## ЭЛЕКТРОКАРДИОГРАФИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ ПРИ ПРОГРЕССИВНОМ СИСТЕМНОМ СКЛЕРОЗЕ (СКЛЕРОДЕРМИИ)

ДЬ. ГАБОР и Л. УРАИ

### Резюме

Авторы в течение долгого времени и при серийном повторении исследовали ЭКГ кривые 48 больных, страдающих прогрессивным системным склерозом (склеродермией), не принимая во внимание других клинических симптомов.

Из 48 случаев авторы у 43 больных нашли патологические изменения различного характера и различной степени.

Самым частым изменением было удлинение расстояния  $Q-T_c$ , которое наблюдалось в 28 случаях. Это изменение оказалось меняющимся во времени. Авторы выявили, что в тех случаях, когда расстояние  $Q-T$  удлинялось, волна  $T$  была в большинстве случаев нормальной, а там, где длина участка  $Q-T$  была нормальной, — волна  $T$  оказалась плоской или изоэлектрической. Было установлено, что в таких случаях всегда можно было обнаружить в одном, или другом отведении положительную  $U$  волну. Это явление указывает на то, что удлинение расстояния  $Q-T$  и увеличение совпадающей с последним волны  $T$  обуславливается тем, что волна  $T$  сливается с положительной волной  $U$ , а это означает, что в значительной части случаев удлинение расстояния  $Q-T$  только кажущееся.

В 6 случаях авторы нашли плоскую или изоэлектрическую волну  $T$ . В дальнейших 16 случаях волна  $T$  казалась нормальной только потому, что она сливалась с волной  $U$ . На самом деле, следовательно, в больше половины случаев, в 22 случаях, была обнаружена плоская или изоэлектрическая волна  $T$ , обозначающая расстройство реполяризации.

Из патологического расширения  $QRS$ , встречающегося в 18 случаях, в 17 случаях можно было установить внутривентрикулярное, локализуемое на правую камеру, расстройство проведения. Причиной этого — кроме «склеродермического» изменения сердечной мышцы — предположительно решающим образом является расстройство легочного кровообращения, измененного вследствие комплексных причин. Это обстоятельство одновременно можно применять в качестве раннего признака при постановке диагноза о легочном проявлении прогрессивного системного склероза.

В 12 случаях авторы нашли такие изменения, которые вначале были обратимыми, а только после определенного времени они оказались окончательно патологическими.

## ФУНКЦИЯ ПОЧЕК ПРИ ГИДРОНЕФРОЗЕ

П. ГЕМЕРИ, Э. ЛАНГ и Л. ТАКАЧИ-НАДЬ

### Резюме

1 Целью авторов было доказать своими исследованиями, проведенными двумя типами опытов, что закупоренная почка (как это также было установлено исследованиями *Реньи-Вамоши* и *Янчо* долгое время еще фильтрует и всасывает.

2. При гидронефрозе кровообращение почки уменьшается, расход кислорода вначале остается нормальным, и как правило, не находится в соотношении с изменением кровообращения почек. Общепринятое мнение, что расход кислорода почки является функцией кровообращения, и что артерио-венозная разница неизменима, не действительно при гидронефрозе, ибо гидронефротическая почка проявляет такое же поведение, как в общем весь организм и другие органы.

## О ДВУХФАЗНОМ МЕХАНИЗМЕ ВОЗНИКНОВЕНИЯ НЕФРИТА МАШУГИ У КРОЛИКОВ

А. ХАМОРИ, Ш. ТОМПА и И. КАДАШ

### Резюме

При известных экспериментальных условиях анафилактический шок ускоряет, или же ухудшает у кроликов протекание нефрита *Машуги*. Если кроликам, сензитивизированным минимальным, само по себе неэффективным количеством нефротоксической сыворотки утки, внутривенно впрыскивать нефротоксин, то впрочем закономерная предальбуминурическая скрытая фаза не имеет место. Если реинъекция производится при одинаковых экспериментальных условиях нормальной сывороткой утки, то и в данном случае развивается нефрит *Машуги*. Значит, вызванный нормальной уточной сывороткой анафилактический шок провоцирует скрытый процесс болезни. Эти эксперименты можно рассматривать примерами последующих друг за другом аллергических механизмов двух различных типов и они освещают с новой точки зрения органическую локализацию аллергическо-гиперергического воспаления.

## ПОВЕДЕНИЕ ЗАМЕНЯЕМОГО КОЛИЧЕСТВА НАТРИЯ В ГЕМОРРАГИЧЕСКОМ ШОКЕ

Л. ХАРШИНГ, Я. НАДЬ и ДЬ. КЭВЕР

### Резюме

Авторы наблюдали у животных, погибших в состоянии постгеморрагического шока, приблизительно 20% повышение пространства  $\text{Na}^{24}$ , или же заменяемого количества натрия. Пространство  $\text{Na}^{24}$  не изменяется у животных, оставших в живых после кровопускания. При неизменном инулиновом пространстве и концентрации натрия плазмы, повышение заменяемого количества натрия может происходить только из внутриклеточного натрия, а именно таким образом, что та часть внутриклеточного натрия, которая при нормальных условиях не заменяется, становится заменяемой в постгеморрагическом шоке. Таким большим запасом натрия обладают исключительно кости. Авторы предполагают, что в постгеморрагическом шоке запас натрия в кости становится в большой процентной ставке заменяемым.

## О СВЯЗИ МЕЖДУ ФУНКЦИЕЙ РЕТИКУЛОЭНДОТЕЛИАЛЬНОЙ СИСТЕМЫ И РАЗВИТИЕМ ОПУХОЛЕЙ

Ж. ХОЛЛАН

### Резюме

1. Опыты проводились над двумя различными племенами крыс и было установлено, что при имплантации опухоли Гэрена, даже в случае повидимому одинакового развития опухоли, в реакциях ретикулэндотелиальной системы наблюдаются значительные племенные и индивидуальные различия.

2. В опытах наблюдалась поразительная параллельность между относительным весом селезенки опухолевых животных и проявлением Бартоanelловой инфекции после удаления селезенки.

3. Было выявлено, что удаление селезенки ускоряет развитие опухоли лишь в том случае, если прививка опухоли отражает появление последующей после удаления селезенки малокровии Бартоanelли. В таких случаях автор наблюдал образование чрезвычайно большого и расширенного метастаза. Если у опухолевого животного после удаления селезенки проявляется Бартоanelлова инфекция, то последняя задерживает рост опухоли и образование метастаза.

## ОБУСЛОВЛЕННЫЕ ЭЛЕКТРИЧЕСКИМИ РАЗДРАЖЕНИЯМИ ВЕЩЕСТВА ЭСТРОГЕННОГО ДЕЙСТВИЯ В КОЖЕ КРЫС

И. ХОЛЛО, М. ЮЛЕС, О. КОРЕФ, и К. МЕДЬЕШИ

### Резюме

1. Авторы в продолжении 5 минут пропускали гальванический ток 2 мА через безволосную кожу крыс самцов, а также и самок, находящихся в состояниях эструс и диэструм. На действие раздражения удалось выявить из кожи эстрогенные вещества.

2. Эстрогенных веществ не удалось выявить при исследовании с помощью теста Аллен—Доиси вытяжек кожи крыс, не подвергнутых действию гальванического тока. Лишь одна кожная вытяжка оказалась исключением. Эта вытяжка была получена из кожи крысы, у которой волосы были уничтожены сульфидом бария.

3. Вытяжки печени, мышц, сальника и почек крыс, предварительно подверженных действию гальванического тока, дали при исследовании с тестом Аллен—Доиси отрицательные результаты.

4. У кастрированных крыс самок проявлялась 48 часов после воздействия на них гальванического тока вышеописанным образом полная течка.

5. В коже кастрированных крыс самок, подвергнутых раздражению фарадическим током, химическими или механическими действиями не удалось выявить эстрогенных веществ.

## ЗНАЧЕНИЕ ПЕРИФЕРИЧЕСКИХ ЭНДОКРИННЫХ ЖЕЛЕЗ В ВЫЗЫВАНИИ ГИПОТАЛАМО-ГИПОФИЗАРНЫХ КАРТИН БОЛЕЗНИ

М. ЮЛЕС

### Резюме

1. Автор излагает значение механизма feed back, далее правила неспецифического раздражения и торможения тропных гормонов в обеспечении гомеостаза организма, или же в вызывании эндокринного расстройства равновесия.

2. На основании литературных данных последних лет дается краткое обозрение о тех опытах над животными и о клинических наблюдениях, которые доказывают, что в вызывании эндокринных картин болезни функциональные расстройства эндокринных желез могут иметь патогенетическое значение.

3. Авторы резюмируют свои собственные клинические наблюдения, как и те своих сотрудников, которые привели к описанию вторичной тиреогенной болезни Кушинга, вторичного синдрома Моргани.

4. Обращается внимание на возможность происхождения эндокринных полиаденоматозов из периферических эндокринных желез.

5. Указывается на развитие базофилии во время возмужалости на почве пониженной функции половых желез или пониженной функции щитовидной железы, также как и на значение пониженной функции периферических желез внутренней секреции в возникновении прогрессивного пучеглазия.

6. Автор излагает два случая вторичной болезни Кушинга, возникшей вследствие пониженной функции половых желез. Подобной картины болезни до сих пор в литературе еще не приводилось.

## О РЕГИСТРАЦИИ РЕЗУЛЬТАТОВ ОСТРЫХ ОПЫТОВ

И. ЮВАНЦ

### Резюме

В целях демонстрации действия острых вмешательств в большинстве случаев пригоднее всего исследование крайних величин. Крайние величины (максимальные и минимальные) предоставляют больше и более надежных информаций, чем общеприменяемый способ исчисления средних величин. Излагаются рекомендуемые методы в случае различных реакций (однофазное, двухфазное и смежное действия) и различных мешающих обстоятельств (ошибки при измерении, самопроизвольные флюктуации, неспецифические действия), как и те точки зрения и затруднения, которые следует принимать во внимание при выборе применяемого способа исследования.

## ДАННЫЕ К ПАТОФИЗИОЛОГИИ ТРАВМАТИЧЕСКОГО ШОКА. (КАПИЛЛЯРНАЯ ПРОНИЦАЕМОСТЬ И ОБРАЗОВАНИЕ SLUDGE В ТРАВМАТИЧЕСКОМ ШОКЕ)

И. КАРАДИ, Л. ҚИШ и Қ. ТУРАНҚИ

### Резюме

Исследования авторов показали, что в травматическом шоке, уже несколько минут после перенесения травмы, наблюдалось выраженное повышение проницаемости капилляров сетчатки, находящихся далеко от места повреждения. Из этого обстоятельства можно заключить, что при шоке повышение капиллярной проницаемости представляет собой генерализированное явление. Повышенная капиллярная проницаемость при падении кровяного давления ниже величины 75 мм ртутного столба, значит, на максимуме шока, становится скрытой. Однако, повышение проницаемости снова становится выявляемым при повышении кровяного давления подопытного животного искусственным путем (рефлекс сонной артерии, внутривенная инъекция тоногена).

Согласно исследованиям авторов — образование sludge не имеет патогенетического значения в возникновении олигемии. Образование sludge происходит лишь вторично вследствие замедленного кровообращения при уже развивавшемся шоковым состоянием.

## ИССЛЕДОВАНИЕ НА КРОЛИКАХ ДЕЙСТВИЯ ВНУТРИВЕННО ВВЕДЕННЫХ МАКРОМОЛЕКУЛ

П. КЕРТАИ, И. ФЛЕЙШМАНН и Ю. КИШБАН

### Резюме

1. После внутривенного введения макромолекул меняется число циркулирующих лейкоцитов.

2. При слабой реакции проявляется лейкоцитоз, а при усиливающейся реакции все сильнее развивается лейкопения с последующим лейкоцитозом. При особенно тяжелых случаях изменение числа лейкоцитов сопровождается отеком легких и анафилактическим шоком.

3. Величина реакции лейкопении зависит 1. от количества примененного коллоида, 2. от молекулярного веса последнего, 3. в меньшей степени от исходного числа эритроцитов кроликов, 4. от породы кроликов.

4. Предварительная подача Колларгола в большинстве случаев отражает фазу лейкопении.

5. При объяснении этих явлений авторы указывают на гуморальный механизм реакции лейкопении.

## НАБЛЮДЕНИЯ В СВЯЗИ С ПОВЫШЕННЫМ ВЫДЕЛЕНИЕМ АМИНОКИСЛОТ

Ш. КИШФАЛУДИ и П. БРАУН

### Резюме

Авторы излагают случай хронического пиелонефрита, сопровождаемого повышенным выделением аминокислот и случай осложненного диабетической нефропатией гипофизарного инфантилизма, сопровождаемого повышенным выделением глицина. Далее они приводят результаты своих исследований, проведенных в двух случаях алкаптонурии.

## ХОЛАНГИОГЕПАТИТ

И. МАДЬАР

### Резюме

Авторы дают на основе 60 случаев описание клинической картины холангиогепатита. После изложения самых пригодных методов исследования, обсуждается картина болезни острого, возвратного, хронического и скрытого холангиогепатитов. В качестве особых клинических единиц подчеркивается холангиогепатит в старческом возрасте и постгепатические холангиогепатиты. В заключение обсуждаются вопросы терапии на основе собственного опыта автора.

## ОБ ИЗМЕНЕНИЯХ ЭКГ И КОРОНАРНОЙ РЕЗИСТЕНЦИИ ПОСЛЕ ЭКСПЕ- РИМЕНТАЛЬНОГО НЕКРОЗА БРЮШНЫХ ОРГАНОВ

М. ПАПП, Ф. ШОЛТИ и Ж. МАДЬАР

### Резюме

1. Вызванный соляной кислотой некроз брюшных органов сопровождается изменением ЭКГ.

2. В одной части опытов было выявлено также и повышение коронарной резистенции.

3. Между степенью изменений ЭКГ и повышением коронарной резистенции в большинстве случаев нельзя выявить непосредственной связи.

4. Патологические изменения ЭКГ по предположению авторов вызываются рефлекторным механизмом.

## КЛИНИКОПАТОЛОГИЧЕСКИЕ УРОКИ МЕТОДА ИГОЛЬЧАТОЙ БИОПСИИ ПОЧЕК

ДЪ. ПЕТРАНЬИ и П. ЭНДЕШ

### Резюме

Авторы обсуждают в данной статье, на основе проведенной в 21 случае игольчатой биопсии почек, значение этого метода, с одной стороны, с точки зрения больного, а с другой, в целях развития медицинских знаний. Они пришли к тому заключению, что в настоящее время последняя точка зрения имеет большее значение, ибо лечение болезней почек в большинстве случаев еще настолько несовершенное, что уточнение диагноза доселе еще мало помогает. В области прогноза метод биопсии также не дает много для больного, авторы даже пришли к тому заключению, что кажущееся смертельным тяжелое изменение может оказаться обратимым. Оценивая «общая тяжесть» морфологической картины в известных пределах находится в соотношении со степенью результатов обследования.

## ИССЛЕДОВАНИЯ И КЛИНИЧЕСКИЕ НАБЛЮДЕНИЯ, ПРОВЕДЕННЫЕ С ОБЛУЧЕННОЙ УЛЬТРАФИОЛЕТОВЫМИ ЛУЧАМИ И ВВЕДЕННОЙ ВНУТРИСУСТАВНО СЫВОРОТКОЙ

Э. РИС

### Резюме

Автор исследовал на искусственной питательной среде Сулы задерживающее рост культуры палочек Коха действие нормальной и облученной ультрафиолетовыми лучами человеческих сывороток. Он установил, что обе сыворотки уже в весьма незначительной концентрации (4%) задерживают рост туберкулезных палочек Коха. Инактивизированная при 56° сыворотка утрачивает это свойство, однако, после облучения ультрафиолетовыми лучами она его вновь в значительной степени приобретает.

Автору удалось в опытах над животными вызвать искусственное специфическое воспаление коленного сустава и на основании своих результатов он разработал новый, повидимому, более надежный способ.

Он выявил, что у кроликов, страдающих специфическим воспалением коленного сустава, человеческая сыворотка крови не имеет активирующего процесс действия, если сыворотка предварительно облучалась ультрафиолетовыми лучами.

При терапии существовавших долгое время сомнительных или же специфических, неизвестной этиологии, воспалений одного сустава в 21 случае с удовлетворительным успехом была внутрисуставно применена облученная ультрафиолетовыми лучами сыворотка.

## О СВЯЗИ МЕЖДУ ФУНКЦИЕЙ ПОЧЕК И ВЫДЕЛЕНИЕМ ПОТА И СЛЮНЫ В РЕГУЛЯЦИИ ВОДНО-СОЛЕВОГО ОБМЕНА ОРГАНИЗМА

Ф. ШОЛТИ, Ю. РЕВ, И. МАРТОН, З. РЕФИ и Е. КОЛТАИ

### Резюме

I. Авторы исследовали связь между функцией почек и выделением пота и слюны в регуляции водно-солевого обмена организма.

II. Они изучали, большей частью на основе литературных данных, действие гормонов надпочечников, отсутствия натрия или же нагрузки натрием, далее питрессина или диамокса на изменения выделения пота и слюны, или функции почек.

III. На основании своих собственных опытов они наблюдали под действием впрыскивания строфантина, новурита, никотина и вдыхания кислорода или гипоксической газовой смеси, изменения выделения пота и слюны, которые весьма похожи на функцию почек.

## КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ СВОБОДНОЙ БЕНЗОЙНОЙ КИСЛОТЫ И ИССЛЕДОВАНИЕ ЕЕ ВЫДЕЛЕНИЯ НА ЧЕЛОВЕКЕ И НА ЖИВОТНЫХ ПРИ НОРМАЛЬНЫХ И ПАТОЛОГИЧЕСКИХ УСЛОВИЯХ

Э. ШТАРК

### Резюме

1. Автор разработал количественный метод определения свободной бензойной кислоты в моче.

2. Он установил, что в то время как здоровые лица не выделяют свободной бензойной кислоты, то ее выделения у больных, страдающих повышенной функцией системы гипофиз-кора надпочечников в течение 24 часов может составить даже 3—400 мг.

3. Проведенные на собаках исследования указывают на то, что АКТГ при примененных дозах и в данных экспериментальных условиях не вызывает выделения свободной бензойной кислоты.

4. Выдвигаются возможности относительно механизма выделения свободной бензойной кислоты.

## ЛЕЙКЕМОИДНАЯ РЕАКЦИЯ

К. ШТЕККЕР

### Резюме

Автор данной статьи дает в связи с 6 случаями краткое обозрение чаще всего встречаемых форм лейкомоидных реакций, или же тех заболеваний, при которых лейкомоидная реакция чаще всего появляется. Излагаются морфологические особенности и в форме обсуждения также и патогенетические и дифференциально-диагностические возможности.

## О ДЕЙСТВИИ ПРОИЗВОДНЫХ ФЕНОТИАЗИНА НА КРОВООБРАЩЕНИЕ. ДАННЫЕ К ИХ ТЕРАПЕВТИЧЕСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ВО ВНУТРЕННЕЙ МЕДИЦИНЕ

Г. САБО

### Резюме

1. Производные фенотиазина воздействуют при гипоксическом состоянии миокарда на электрокардиограмму и на клиническую картину. Их терапевтическое применение кажется обоснованным также и при эфорт-ангине и при органических закупорках коронарных артерий.

2. Производные фенотиазина временно повышают количество протекающей через сердечные сосуды крови. Авторы наблюдали у собак повышение количества протекающей через бедренную артерию крови, а у людей путем плетизмографических измерений повышение тока крови в руках и ногах. Данное вещество не воздействует на ток крови в головном мозгу и в почках, ни у людей, ни у собак. Авторы наблюдали у наркотизированных собак постепенное умеренное повышение количества протекающей через печень крови. У наркотизированных собак хлорпромазин не воздействовал на минутный объем, или (при больших дозах) выраженно снизил его. После введения хлорпромазина кровяное давление, как правило, снижается.

3. У гипертонических больных хлорпромазин не нарушает функции почек, не снижает количества протекающей через почки крови, и следовательно, терапевтическое применение данного вещества с этой точки зрения не противопоказано.

4. У декомпенсированных сердечных больных хлорпромазин имеет выраженное диуретическое и салуретическое действия, в которых, кроме изменений почечной фильтрации, могут играть роль и другие факторы. При определенных обстоятельствах кажется обоснованным применять терапию ларгактилом.

## ВРЕМЕННОЕ ИСТОЩЕНИЕ КОРЫ НАДПОЧЕЧНИКОВ У БОЛЬНОЙ, СТРАДАЮЩЕЙ СИНДРОМОМ КУШИНГА

Е. САТМАРИ и М. ЮЛЕС

### Резюме

Авторы излагают случай 30-летней больной женщины, страдающей болезнью Кушинга. После недомогания, сопровождаемого рвотой, тахикардией и брюшной болью, кровяное давление уменьшалось, глюкозурия прекратилась, содержание 17-кетостероида и кортикоида в крови снизилось ниже нормального. Изменение оказалось обратимым. Авторы приписывают недомогание острой недостаточности коры надпочечников. Картина болезни сходна с синдромом у больных, страдающих болезнью Кушинга, у которых после удаления надпочечников была описана «поздняя реакция» и «отсутствие кортизона» при недостаточности коры надпочечника.

## ХРОМАТОГРАФИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ ДИАГНОСТИЧЕСКОГО ЗНАЧЕНИЯ ВЫДЕЛЕННЫХ МОЧОЙ ПРОИЗВОДНЫХ ИНДОЛА ПРИ ЗАБОЛЕВАНИЯХ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫМИ ОПУХОЛЯМИ

Л. СЕЧЕНЬИ-НАДЬ

### Резюме

Авторы в связи с 177 обследованиями больных в 67 случаях проводили бумажно-хроматографические и фотометрические исследования у лиц, страдающих раком, как и лиц, заведомо не больных раком. Было установлено, что определение выделенной вместе с мочой 5-гидрокси-индолуксусной кислоты не дает надежной основы для раннего диагноза раковых заболеваний, так как повышенное выделение имеет место не только в случае распространенных опухолей, но и у больных не страдающих раком, в частности при заболеваниях илеусом или эпидемическим гепатитом.

Встречаются случаи раковых заболеваний при низком выделении 5-гидрокси-индолуксусной кислоты.

Повышенное выделение 5-гидрокси-индолуксусной кислоты можно объяснить, пожалуй, повышенным образованием предвестников болезни, или возможно и повышенным всасыванием.

## МЕТОД «КОСОЙ» ТОМОГРАФИИ

Т. СЕНЕШ

### Резюме

На основе геометрической теории метода томографии автор разработал способ для рентгеновского отображения так называемых косых слоев тела, образующих угол с продольной осью тела. Новый способ относится к применению томографов для послойных снимков с расплывчатыми линиями и его сущность состоит в установке пленки — а не тела — в соответствующем угле. Автор показывает возможности применения и значение нового способа при помощи рентгенограмм.



## ИЗМЕНЕНИЯ ОРГАНОВ ДВИЖЕНИЯ И ЖАЛОБЫ НА НИХ В СТАРЧЕСКОМ ВОЗРАСТЕ

И. СИРАКИ

### Резюме

Повышение человеческого возраста выдвигает в медицинской науке целый ряд новых проблем. Так например впрочем физиологический процесс старения может оказаться исходом ряда жалоб в отношении органов движения. Врач-специалист должен знать физиологические изменения органов движения пожилых людей, чтобы иметь возможность дифференцировать «состояние» от «болезни». В старческом возрасте наблюдаются изменения, равным образом, как в костях, так и в образующем суставы хрящевом слое, в системе связок и в мышцах. Эти изменения не во всех случаях вызывают жалобы, однако, в других случаях само физиологическое состояние может вызывать боли и ограничение подвижности. В старческом возрасте можно на жалобы в отношении органов движения воздействовать терапевтическим путем. Прекратить боли, улучшить подвижность осуществимо, несмотря на то, что невозможно изменить физиологического состояния.

## ДЕЙСТВИЕ ХЛОРПРОМАЗИНА НА ВЫЗВАННОЕ ГИСТАМИНОМ ПОВЫШЕНИЕ ТОКА ЛИМФЫ

Я. ВЕССЕЛИ и Э. ШТАРК

### Резюме

1. На действие гистамина центральный ток лимфы — в соответствии с литературными данными — сигнификантно повышается. В приблизительно половине случаев лимфа становилась кровянистой.

2. Лечение ларгактилом сигнификантно уменьшает вызванное гистамином повышение тока лимфы. Оно не влияет на кровянистость лимфы. Обсуждается возможный механизм этих эффектов.



The *Acta Medica* publish papers on medical science in English, German, French and Russian.

The *Acta Medica* appear in parts of varying size, making up volumes. Manuscripts should be addressed to:

*Acta Medica*  
Szeged, I. Belklinika

Correspondence with the editors and 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., Népköztársaság útja 21. Account No. 43-790-057-181) or with representatives abroad.

---

Les *Acta Medica* paraissent en français, allemand, anglais et russe et publient des mémoires du domaine des sciences médicales.

Les *Acta Medica* sont publiés sous forme de fascicules qui seront réunis en volumes.

On est prié d'envoyer les manuscrits destinés à la rédaction 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 forint par volume. On peut s'abonner à l'Entreprise du Commerce Extérieur de Livres et Journaux «Kultura» (Budapest, VI., Népköztársaság útja 21. — Compte-courant No. 43-790-057-181) ou à l'étranger chez tous les représentants ou dépositaires.

---

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

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

Предназначенные для публикации рукописи 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., Népköztársaság útja 21. Текущий счет № 43-790-057-181) или его заграничные представительства и уполномоченные.

*Ara: 92,— Ft*