

ACTA PAEDIATRICA

ACADEMIAE SCIENTIARUM HUNGARICAE

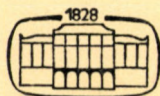
VOLUMEN XIV * 1973 * FASCICULUS 1

ADIVVANTIBUS

D. BODA, F. GERLÓCZY, E. KERPEL-FRONIUS, L. KULIN, G. MESTYÁN,
F. VARGA, P. V. VÉGHÉLYI

REDIGIT

P. GEGESI KISS



AKADÉMIAI KIADÓ, BUDAPEST

ACTA PAEDIAT. ACAD. SCI. HUNG.

ACTA PAEDIATRICA
ACADEMIAE SCIENTIARUM HUNGARICAE
A MAGYAR TUDOMÁNYOS AKADÉMIA
GYERMEKGYÓGYÁSZATI FOLYÓIRATA

FŐSZERKESZTŐ

DR. GEGESI KISS PÁL
akadémikus

SZERKESZTŐ

DR. VÉGHÉLYI PÉTER
az orvostudományok doktora

Az *Acta Paediatrica Academiae Scientiarum Hungaricae* német, angol, francia, és orosz nyelven közöl értekezéseket a gyermekgyógyászat és határterületei köréből. Megjelenik negyedévenként; 4 füzet képez egy kötetet.

Kéziratok az alábbi címre küldendők:

Acta Paediatrica Academiae Scientiarum Hungaricae
1083 Budapest, Bókay János u. 53.

A szerzők közleményük honoráriumán felül költségmentesen 100 db különlenyomatot kapnak.

Megrendelés belföldre: *Akadémiai Kiadó* (1363 Budapest Pf. 24. Bankszámla: 215 11 488), a külföld számára *Kultúra* (1389 Budapest 62, P.O.B. 149, Bankszámla: 218 10990).

Editorial office

Rédaction

Редакция

Redaktion

1083 Budapest, Bókay J. u. 53.

Annual subscription
(one volume)

Abonnement par an
(un volume)

Подписная цена за год
(один том)

Jahresabonnement
(ein Band)

\$ 24.00

1389 Budapest 62, P.O.B. 149, KULTURA

Of each paper 100 reprints with cover will be supplied free of charge.

Des articles originaux 100 tirages à part sont remis gratuitement aux auteurs.

Авторы получают бесплатно по 100 отдельных оттисков своих работ.

Die Mitarbeiter erhalten von ihrer Arbeit 100 Sonderdrucke unentgeltlich.

ACTA PAEDIATRICA

ACADEMIAE SCIENTIARUM HUNGARICAE

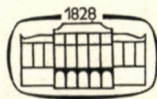
VOLUMEN XIV

ADIUVANTIBUS

D. BODA, F. GERLÓCZY, E. KERPEL-FRONIUS, L. KULIN,
G. MESTYÁN, F. VARGA, P. V. VÉGHÉLYI

REDIGIT

P. GEGESI KISS



AKADÉMIAI KIADÓ, BUDAPEST

1973

Acta paediat. Acad. Sci. hung.



INDEX

VOLUMEN XIV

BARTA, L., REGÖLY-MÉREI, A., RUZICKA, P.: Mosaic aneuploidy in a diabetic child and his mother	91
BARTA, L., SZAMOSFALVI, I., V. TICHY, M.: Fat metabolism in juvenile diabetes mellitus	81
BLÁHOVÁ, O., MERTENOVÁ, I.: Acute obstructive laryngotracheobronchitis due to myxovirus infection	139
CSORBA, S., JEZERNICZKY, J., DVORÁČEK, Ě.: Serum transferrin, serum iron and total iron binding capacity: the role of transferrin in nonspecific immune defence	291
GÁCS, G., KUN, E., BEREND, K.: Hypoglycaemia in infants and children with cyanotic congenital heart disease	105
GÁTI, I., PREISZ, J., DOSZPOD, J., RÁKÓCZI, I.: Über den Zusammenhang zwischen Geburtsgewicht, Plazentargewicht und HPL-Konzentration des mütterlichen Serums	221
GEGESI KISS, P.: Psychogene Persönlichkeitsstörungen im Kindesalter	1
GEIGER, Á.: Childhood bereavement: somatic and behavioural symptoms of psychogenic origin	159
GEIGER, Á.: Anfänge der Entwicklung des Psychikums	265
GEIGER, Á., BARTA, L., HUBAY, M.: Diabetes and mental state	119
GOLDSCHMIDT, B., KUN, E.: Platelet adhesiveness in cyanotic congenital heart disease	99
GÖRGÉNYI, Á., HERNÁDI, T., MAROSVÁRI, I., MILTÉNYI, M., SIEGLER, J.: Renal scintigraphy in kidney diseases of infants and children	171
HOEPFFNER, W., RAUTENBACH, M., WINDERLICH, K.: Erfahrungen mit einem morphologischen Reifebestimmungsschema für Neugeborene mit niedrigem Geburtsgewicht	225
ILLNAIT, J., HERMELO, M. P., MILLARES, T.: Total blood paper chromatography for amino-acid balance	19
IWASZKO-KRAWCZUK, W.: Serum lysozyme activity in the small-for-dates newborn	135
IWASZKO-KRAWCZUK, W., PROKOPOWICZ, J.: Phagocytosis in the small-for-date newborn	47
JÁRAI, I., MÉHES, K.: Intrauterine growth in autosomal trisomy syndromes	113
KAISER, Ě., BAKÓ, M., STORCZ, J., ÖTVÖS, I., RUBECZ, I., MESTYÁN, J.: Clinical correlations with immunoglobulin levels in newborns in a referral neonatal unit. I. History of pregnancy and delivery, microbial agents, clinical types of infection, presenting symptoms, and serum IgM globulin	179
KAISER, Ě., BAKÓ, M., STORCZ, J., ÖTVÖS, I., RUBECZ, I., MESTYÁN, J.: Clinical correlations with immunoglobulin levels in newborns in a referral neonatal unit. II. Neonatal responses of immunoglobulins in full-term, preterm and dysmature infants admitted with suspected or proved infections	191
KAISER, Ě., JOÓ SZABADOS, T.: Dynamische Änderung der immunologischen Verhältnisse im Säuglingsalter	35
KLUJBER, L., SÜLYÖK, E.: Urinary glycosaminoglycan excretion in normally grow and growth retarded neonates. II. Quantitative distribution of glycosaminoglycans	209
KOVÁCS, J.: Ion-exchange thin-layer chromatographic screening test for phenylketonuria and other aminoacidaemias	165
LUKÁCS, V. F., JÁMBORI, M.: La sépticémie du nouveau-né	299
MADÁCSY, L., MATUSOVITS, L., BOKOR, M.: Glomerular filtration in diabetic children	4

MESTYÁN, J., RUBECZ, I.: The metabolic pattern of premature infants receiving aminosol-glucose infusion	319
NAGY, M. O., THURZÓ, L., MÉSZÁROS, J.: Über die Licht- und Barbituratbehandlung des neonatalen Ikterus	201
ÖRLEY, J., TOMKA, I., CSÁKI, P., NAGY, M.: Electroencephalographic studies in perimenarchial girls	69
PÉLEY, I., KÁDASS, I., VARGA, L., LÁBÁDY, M.: Mononucleosis infectiosa im Kindesalter: diagnostische Probleme aufgrund der Teilnahme der Leber	145
PINTÉR, A., SCHÄFER, J.: Metabolic effects of anaesthesia and surgery in the newborn	85
RUBECZ, I., MESTYÁN, J.: The effect of infusion of aminosol-glucose on the acid balance of low birth-weight infants	309
RECENSIONES	63, 151, 329
SÁRKÁNY, J.: Über die Gestaltung der Frequenz und der Mortalität der Lebendgeborenen mit 3000—3499 g Geburtsgewicht	235
SIMKÓ, I.: Über die Rolle der Hämangiosen in der Entstehung der Atmungsorganerkrankungen im Kindesalter	249
TÓTH, I., HARSÁNYI, M., LEHEL, E., TESLÉR, K., OROSZ, Á., TÓTH, T.: Über die Untersuchung der ätiologischen Rolle einiger Enteroviren bei verschiedenen Infektionskrankheiten von Kindern	25
VÁZQUEZ, B., AMADOR, A.: Radiological diagnosis of lactose intolerance in children with chronic diarrhoea	51
ZÁBORSZKY, B., GORÁCZ, GY.: Polysplenie - Asplenie - Syndrom	125
ZÁBORSZKY, B., KAMARÁS, J.: Anomalous left coronary artery or left ventricular endocardial fibroelastosis?	243

Psychogene Persönlichkeitsstörungen im Kindesalter

Von

P. GEGESI KISS

I. Kinderklinik der Medizinischen Universität Semmelweis, Budapest

(Eingegangen 19. Mai 1972)

Die unter dem Namen Persönlichkeitsstörungen zusammengefaßten Benehmens- und Verhaltensstörungen bilden auf der ganzen Welt ein ernstes Problem. Die zeitgemäße Interpretation der Krankheiten ist nicht ausschließlich in einer morphologischen oder physiologischen Veränderung des Organismus zu suchen. Nach unserer Betrachtungsweise ist bei der Beurteilung sowohl der Krankheits- wie der Gesundheitszustände die Persönlichkeit als Ganzes in den Mittelpunkt zu stellen. Die leitende Rolle fällt bei den Manifestationen der Persönlichkeit der höheren neuralen Tätigkeit zu, die unter dem Namen Psyche zusammengefaßt wird. Hinsichtlich der Klinik können die psychogenen Störungen entweder in der Form von asozialem, antisozialem Benehmen oder Verhalten oder in Erkrankungen der Organe, Organsysteme oder des ganzen Organismus in Erscheinung treten.

Die menschliche Psyche stellt — wenn sie sich während der Ontogenese bereits entwickelt hat — innerhalb der morphologischen und physiologischen Ganzheit des lebenden Organismus eine in ein funktionelles System geordnete Einheit gewisser spezifischer Funktionen des Nervensystems und Gehirns dar. Die menschliche Psyche entsteht in der individuellen Entwicklung jedes einzelnen Menschen jeweils von neuem. Sie unterliegt im Verlauf der individuellen Entwicklung ständigen Veränderungen. Das Individuum steht durch die Psyche mit der Außenwelt, seiner Innenwelt und seiner Erinnerungswelt in Verbindung. Die psychischen Verbindungen mit der Außenwelt bestehen aus der Aufnahme und Abgabe von kommunikationsartigen Signalen. Die Verbindungen mit der inneren Welt bestehen aus der Code-artigen Aufnahme und subjektiven Auswertung dieser Signale. Durch die Psyche werden diese Verbindungen nicht nur ermöglicht, bestimmt und verwirklicht, sondern lebendig widerspiegelt, teils als unter dem Einfluß dieser objektiv entstehenden physiologischen Wirkungen und teils als die durch diese Verbindungen hervorgerufenen subjektiven psychologischen Wirkungen. Die menschliche Psyche ist a) ein System von Energiefeldern (Erinnerungswelt) mit einer gewissen Dauer, b) ein System zur Aufrechterhaltung der aktuellen Vorgänge, c) das System der inneren Bearbeitung von Impulsen, die aus den Verbindungen entstehen und d) das System der Bewertung sämtlicher sich auf das Subjekt beziehender Bewertungen. In der Erinnerungswelt wird während des Lebens teils das objektive und subjektive innere Modell der Außenwelt, teils jenes Modell aufgebaut, welches das Individuum über sich selbst bildet: das Körperschema und das »Ich«-Schema. Die Einheit des von der Außenwelt und des von sich selbst gebildeten Modells entspricht dem Weltmodell, Daseinsmodell. Dieses Modellsystem ermöglicht auch die erwägende, bewertende Kontrolle der Verbindungen mit der Außenwelt und der eigenen inneren Welt. Der Mechanismus der Psyche ist von kybernetischem Charakter.

Die menschliche Persönlichkeit ist eine geordnete Einheit der psychischen Eigenheiten und vegetativ-somatischen Eigenschaften des Menschen. Die normale Entwicklung der Persönlichkeit erfordert intakte biologische

(anatomische und physiologische) Verhältnisse. Ferner ist es unerläßlich, daß vom Beginn der Entwicklung des individuellen Lebens an kontinuierlich entsprechende normale Umweltreize auf das Individuum einwirken. In den Vorgängen der Befriedigung seiner Bedürfnisse und Ansprüche soll das Individuum zuerst — zu Beginn seines individuellen Lebens — passiv, später jedoch aktiver teilnehmen. Die Persönlichkeit eines gegebenen Lebensalters wird als aktuelle Persönlichkeit bezeichnet.

Die primär psychogen entstandenen kindlichen Persönlichkeitsstörungen können in mehreren Formen in Erscheinung treten: 1. sie können körperlicher Natur sein, d. h. sich auf den Organismus beziehen, 2. es kann sich um geistige (intellektuelle) Funktionsstörungen handeln, 3. sie können psychische Störungen sein und schließlich 4. Störungen im individuellen Verhalten.

Die erwähnten Persönlichkeitsstörungen können von verschiedenen primären psychogenen Schädigungen ausgelöst werden: diese sind abstrakte Krankheitsursachen, die a) von der Außenwelt her stammen, b) aus der Erinnerungswelt stammen oder c) gemischter Natur sind.

Zur erfolgreichen Behandlung der kindlichen primären psychogenen Persönlichkeitsstörungen ist eine vollständige Diagnose erforderlich. Anhaltende Heilergebnisse können nur durch eine komplexe Therapie erzielt werden. Sowohl die Probleme der vollständigen Diagnose wie auch der Therapie werden ausführlich besprochen.

I.

In der ärztlichen Betrachtungsweise und Praxis dringt die Anschauung immer mehr durch, daß wir uns in der Klinik nicht mit den Krankheiten, sondern mit dem kranken Menschen zu beschäftigen haben. Auch die Anschauung setzt sich immer mehr durch, daß die Gesundheitsfürsorge nicht nur zum Ziele hat, den erkrankten Menschen womöglich schnell und vollständig von seinem Übel zu befreien, sondern daß die zeitgemäßen gesundheitlichen Maßnahmen sich aus viererlei Komponenten zusammensetzen: 1) aktiver Gesundheitsschutz, 2) Verhütung der Krankheit und Mangelzustände (Prophylaxe), 3) die möglichst wirksame Behandlung des Erkrankten: die frühzeitige aktive radikale Behandlung und 4) die Rehabilitation im weitesten Sinne des Wortes.

Auch ist jene Änderung der Betrachtungsweise zu begrüßen, wonach

in der Interpretation der Krankheiten nicht ausschließlich eine morphologische Veränderung des Organismus zu suchen ist, sondern daß die menschliche Persönlichkeit als Ganzes von Bedeutung ist. Die Ärzte und Heilanstalten betrachten es immer mehr als den Ausgangspunkt ihrer Arbeit, daß in jedem Abschnitt des Lebens die Persönlichkeit der Ausgangspunkt sei und daß jedes Geschehnis von der Persönlichkeit, von dem Subjekt ausgeht. Hieraus folgt, daß der Arzt weiß, daß sich die Krankheiten und Störungen innerhalb der Persönlichkeit als Ganzes abspielen und daß das als Beschwerde vorgebrachte oder dominante Symptom nicht das alleinige, in einer oder anderen Komponente der Persönlichkeit anwesende Übel sei.

In bezug auf die Persönlichkeit gilt das Gesetz, daß sich Alles auf Alles auswirkt und Alles von Allem abhängt. Die beiden großen Systeme der Persönlichkeit: das vegetativ-so-

matische und das psychische sind in Gesundheits- und Krankheitszuständen miteinander eng verbunden: das vegetativ-somatische wirkt ständig auf das psychische und das psychische auf das vegetativ-somatische System. Diese kontinuierliche Verbindung wird von den somato-psychischen und psycho-somatischen Geschehnissen gewährleistet. Diese Geschehnisse werden einerseits von humoralen, andererseits von neuronalen Bahnen bzw. durch ihre Verflechtung in den viscerocorticalen und cerebro-visceralen Funktionen gewährleistet. Dementsprechend können die schädigenden Einwirkungen, die beim Menschen eine Störung oder eine Krankheit auslösen, innerhalb der Persönlichkeit sowohl in somato-psychischer wie auch in psycho-somatischer Richtung verlaufen. Dies bedeutet, daß die in die Welt der vegetativ-somatischen Schädigungen gehörenden Schäden nicht nur in den Organen, Organsystemen und körperlichen Strukturen Veränderungen herbeiführen oder herbeizuführen imstande sind, sondern daß sie auch psychische Schädigungen als Folgeerscheinungen hervorrufen. Ähnlicherweise rufen die charakteristischen psychischen Schädigungen nicht nur Veränderungen der Psyche hervor, sondern sie können auch mit Veränderungen in dem vegetativ-somatischen System der Persönlichkeit, also zum Beispiel in einem Organ, einhergehen. In dieser Weise können nicht nur physiologische Veränderungen, sondern — bei anhaltenden Schädigungen — auch morphologische Veränderungen dieses

Organs — als tertiäre Wirkung — entstehen.

Aus den Gesagten geht es klar hervor, daß irgendeine primär psychogene Schädigung nicht nur Unregelmäßigkeiten im Benehmen und Verhalten, sondern, als Folgeerscheinung, auch physiologische, ja morphologische Erkrankungen der Organe, Organsysteme oder des ganzen Organismus herbeizuführen vermag. Dementsprechend können die psychogenen Persönlichkeitsstörungen vom Gesichtspunkt des Klinikums betrachtet nicht nur in der Form von asozialem, antisozialem Benehmen oder Verhalten, von einer derartigen Tätigkeit, sondern auch in der Form von Krankheiten eines Organs oder Organsystems, ja des ganzen Organismus, also in der von physiologischen oder morphologischen Veränderungen in Erscheinung treten.

Zum Verständnis des Mechanismus, wie die primär psychogenen schädigenden Einwirkungen eine Krankheit oder eine Störung herbeizuführen vermögen, muß der Arzt sich selbst ein klares Bild schaffen, was er unter der menschlichen Psyche versteht und wie die Psyche im Menschen entsteht.

II.

Die Kenntnisse und Anschauung über das Wesen der Psyche sind nicht nur von theoretischer Bedeutung. Auf das junge Lebensalter — vom Neugeborenenalter an bezogen — bestimmen diese die Art und Weise der Betreuung, Angewöhnung, Belehrung, des Unterrichtes, also der

Erziehung des Individuums im Säuglings-, Kindesalter sowie in der Jugend im Gesundheitszustand, ferner der Beschützung des Individuums vor der Entstehung von Krankheiten, Mangelzuständen und schließlich, der Heiltätigkeit in Krankheitszuständen. Für das Erwachsenenalter bestimmen sie es, wie wir in Gesundheitszuständen auf das Benehmen, Verhalten, auf die Arbeit, auf die produktive Tätigkeit des Menschen einzuwirken haben, wie wir die interpersonalen Beziehungen der einzelnen Menschen, von zwei, sich zu einem Paar erwählten Menschen, von den Mitgliedern kleinerer oder größerer Gruppen beeinflussen sollen, — schließlich, mit welchen Methoden wir in Krankheitszuständen unsere Heiltätigkeit ausüben. Von dieser Anschauung wird es bestimmt, was wir überhaupt als eine Krankheit betrachten.

Die Untersuchung der menschlichen Psyche blickt auf eine Vergangenheit von Tausenden von Jahren zurück, ging aber natürlich nicht nach der wissenschaftlichen Anschauung und mit den Methoden im heutigen Sinne vor sich. Demzufolge sind die älteren Ergebnisse mit den Feststellungen der heutigen wissenschaftlichen Forschungen nicht gleichwertig. Aus den erhaltenen Anschauungen geht es jedoch klar hervor, daß die von dem Wesen der Psyche angenommene Auffassung immer einen wichtigen Teil der Weltanschauung, der menschlichen Lebensanschauung und der sich auf diese stützenden ärztlichen und gesundheitlichen Tätigkeit gebildet hat.

Vor allem bestand und besteht noch heute ein Gegensatz zwischen den Weltanschauungen über den Ursprung, das Wesen, die eventuelle Unsterblichkeit und Ewigkeit der Psyche. Seit PLATONS Definition ist im Sinne der idealistischen Weltanschauung die Psyche sozusagen gegenständiglich ewig. Im Sinne dieser Auffassung ist die Psyche in dem Dasein das primäre Wesen, demnach ist die Idee unsterblich und von primärer, steuernder Bedeutung. Die in dieser Weise unsterbliche Seele ist vom Körper unabhängig. Nach der *materialistischen Weltanschauung* ist aber die Seele nicht etwas vom Körper Getrenntes, an und für sich primär Ewiges, nicht von einem ewigen Gott Stammendes, sondern eine zur Funktion des körperlichen Organismus bestimmte Manifestation. Auch die materialistische Weltanschauung über die Seele ist nicht neugeschaffen, neugebildet. Seit dem VII. Jahrhundert vor unserer Zeitrechnung haben HERAKLEITOS, DEMOKRITOS und EPIKURO — sich auf die Lehren der miletischen, frühen griechischen Naturphilosophen stützend — die materialistische Weltanschauung weiterentwickelt. Die früheren Teilergebnisse wurden von ARISTOTELES für das Altertum verallgemeinert.

Es dürfte über den Rahmen dieser Arbeit hinausgehen, den sich auf mehr als 2000 Jahre erstreckenden Weg der Geschichte dieser im weitesten Sinne des Wortes aufgefaßten Psychologie zu verfolgen. Es sei nur soviel erwähnt, daß die Forschungen über die Psyche in der Geschichte der Mensch-

heit vom Gesichtspunkt unserer Betrachtungen in mehrere Perioden gegliedert werden können und daß bereits die Benennungen dieser Perioden die jeweiligen Auffassungen über die Psyche decken: a) die animistische Urphase, die demonologische Phase, b) die philosophische und künstlerische Phase des Altertums, c) die theologische Phase des Mittelalters und d) die vierte Phase, die wir als natur- und gesellschaftswissenschaftliche Phase bezeichnen könnten. Trotz des Gebrauches dieser Benennungen bzw. Begriffe konnten weder die Forscher noch die Menschen im allgemeinen und somit auch die Ärzte nicht darin einig werden, was eigentlich die Seele, die Psyche ihrem Wesen nach sei. Wir sind der Ansicht, daß wir für die Klinik zur Definition der menschlichen Seele die ärztliche Auffassung gebrauchen können. Wir selbst gelangten zu folgender Auffassung: *Die menschliche Psyche stellt im während der Ontogenese bereits entwickelten Individuum, innerhalb der morphologischen und physiologischen Gesamtheit des lebenden Organismus eine in ein funktionelles System geordnete Einheit gewisser spezifischer Funktionen des Nervensystems und des Gehirns dar.* Die Wichtigkeit der Bezeichnung *innerhalb des lebenden Individuums als Ganzes* sei ausdrücklich betont, da außer dem Zentralnervensystem auch das periphere Nervensystem sowie die Sinnesorgane (das Exterozeptoren- und Interozeptoren-System), das System der inneren Sekretion und die Funktion des Bewegungsapparates — um nur die

wichtigsten zu nennen — unumgängliche Vorbedingungen der psychischen Funktion sind. So ist z.B. eine Handlung — die auf die Psyche bezogen von der modernen Psychologie als ein wichtiger Indikator betrachtet wird — nicht ausschließlich als ein Ergebnis der Funktion des — peripheren und zentralen — Nervensystems, — obwohl sie einen grundlegenden Bestandteil dieser Funktion bildet. Bei einer Handlung kommen unter anderen auch der Muskulatur, den Artikulationen, dem stützenden Knochensystem, dem Vestibularapparat eine wichtige Rolle zu. Ferner ist die *morphologische und physiologische Ganzheit des Organismus* auch deshalb zu betonen, weil die Psyche — während der Ontogenese — nur innerhalb dieser morphologischen und physiologischen Einheit zur Entwicklung gelangt und in einer für das Individuum und die Gesamtheit erwünschten Weise zu funktionieren vermag. Das aus dem Organismus herausgehobene Gehirn oder die aus den Gehirnzellen gebildeten Gewebeskulturen sind nie imstande, eine Psyche zu bilden. Wenn sich die Morphologie des Ganzen oder eines wichtigen Bestandteiles des Organismus —, oder wenn sich die physiologischen Prozesse des Organismus verändern, erleidet auch die Psyche eine Änderung. Einen Beweis hierfür bieten die Krankheitsbilder, die nach einem Pathomechanismus von vegetativ-somatisch-psychischer Richtung entstehen. Die klinischen Beobachtungen zeigen es an, daß wenn der Organismus, z.B. das unmittelbare Organ der Psyche: das

Gehirn in seiner Morphologie durch irgendeinen Vorgang geändert wird (Geschwulst, zirkumskripte Entzündungen, Degenerationen, diffuse Gefäßveränderungen und Emollitionen), dann erleidet auch die Psyche eine Änderung, ja es kann sogar zum völligen Zerfall der Psyche kommen. Außer diesem unmittelbaren organischen morphologischen Zusammenhang ist es ebenfalls wohlbekannt, wie schwere Veränderungen in der Psyche nicht nur die Veränderungen des Gehirns, sondern auch diejenigen anderer Organe, z.B. des *Herzens* oder der *Lungen indirekt, durch das Bewußtsein*, herbeizuführen imstande sind. Auch wissen wir, daß die Verletzungen einer Extremität, die mit einer morphologischen Verstümmelung einhergehen, oder die an den Extremitäten vorgenommenen chirurgischen Eingriffe, durch die Änderung der Bewegungsmöglichkeiten, die Psyche — besonders im Kindes- und Jugendalter — *indirekt* beeinflussen, ändern können.

Was die *physiologischen Zusammenhänge* angeht, möchten wir diesmal nur auf die allgemeinen Kenntnisse hinweisen, daß wenn wir mit bestimmten, sich an gewisse Nervenzellen bindenden chemischen Mitteln, Medikamenten, — ohne morphologische Veränderungen — physiologische Veränderungen herbeiführen, diese sich auch auf die Psyche massiv auswirken können. Als eine derartige sehr starke Einwirkung sei nur die Narkose erwähnt. Die zur Narkose gebrauchten Mittel unterbrechen die spezifische Funktion gewisser Nerven-

zellen, worauf auch die ganze psychische Funktion zum Stillstand kommt. Genau so entstehen nach der Anwendung gewisser Mittel Depressionen, oder aber euphorische Zustände, phantastische Visionen, Halluzinationen — die allgemein als psychische Manifestationen aufgefaßt werden. Was die Behandlung der Säuglinge anbelangt, ist es noch hervorzuheben, daß bei den Chromosomen-Aberrationen immer mehr Krankheitsbilder beschrieben werden, bei denen infolge gewisser Störungen der Enzymfunktion (also einer charakteristischen physiologischen Störung) auch psychische Störungen auftreten.

Die in diesem Sinne aufgefaßte menschliche Seele ist nicht ewig und kann vom menschlichen Organismus nicht abgetrennt werden. Die klinischen Beobachtungen und Erfahrungen beweisen, daß die menschliche Psyche sich in der individuellen Entwicklung jedes einzelnen Menschen ständig entwickelt, und Veränderungen unterliegt, die mit dem Ende des körperlich-vegetativen Lebens, mit dem Abbau des körperlich-vegetativen Lebens aufhören.

Auf das menschliche Leben angewandt bedeutet dies soviel, daß das täglich-kontinuierliche menschliche Dasein im Laufe der individuellen Entwicklung (der Ontogenese) die menschliche Psyche und — innerhalb dieser, als einen Teil derselben — das Bewußtsein gestaltet und bestimmt. Betont sei, daß es sich bei dem heutigen menschlichen Dasein — zwar somatisch bzw. organisch auf

biologischer Grundlage beruhend — um ein soziales menschliches Dasein handelt, so daß die auf die Entwicklung der Psyche wirkende Umwelt eine gesellschaftliche, kollektive Wirkung repräsentiert. Diese gesellschaftliche, kollektive Wirkung der Umwelt wirkt im Laufe der Ontogenese auf das junge, in Entwicklung begriffene Individuum (Neugeborene, Säuglinge, Kinder, Jugendliche) durch die konkrete Mitwirkung der Erwachsenen (geliebte Familienmitglieder und andere Erwachsene). Handelt es sich um Erwachsene, so werden diese Wirkungen durch Familienmitglieder, Gruppen außerhalb der Familie, staatliche und gesellschaftlich-kollektive Organisationen ausgeübt.

Als Grundsatz sei erwähnt, daß die funktionellen Ergebnisse der Psyche des Bewußtseins (Gedanken, Gefühle, Benehmen, Verhalten, Tätigkeiten) sich sowohl auf das individuelle Dasein, wie auch auf die gesellschaftlich-kollektive menschliche Existenz formend rückwirken. Um Mißverständnissen vorzubeugen, müssen wir betonen, daß die *Komponenten des kollektiven Zusammenlebens* das individuelle Dasein, die Umgebung und die Aufeinanderwirkung der beiden sind.

Will man die Frage, was in der heutigen klinischen Betrachtungsweise die menschliche Psyche sei, auf diese Grundthese gestützt beantworten, so gelangt man zum folgenden Schluß: Die menschliche Psyche stellt innerhalb der Gesamtheit des individuellen Lebens die sich kontinuierlich formende, in ein individuelles System geordnete Einheit und Gesamtheit ge-

wisser Funktionen des Nervensystems und der potentiellen Bereitschaften, Möglichkeiten dieser Funktionen dar, die mit dem Tod des Individuums aufhören.

Worin offenbart sich diese Funktion in der bereits ausgestalteten Psyche?

Vor allem steht das Individuum durch diese speziellen Funktionen teils mit der Außenwelt, teils mit seiner Innenwelt, mit seiner Erinnerungswelt in Verbindung. Die psychischen Verbindungen mit der Außenwelt bestehen aus der Aufnahme von kommunikativen Signalen und aus der Abgabe von solchen Signalen. Und die Verbindungen mit der inneren Welt bestehen aus der code-artigen Aufnahme dieser Signale und gleichzeitig aus der subjektiven Auswertung dieser Signale. Durch diese Funktionen werden jedoch diese Verbindungen nicht nur ermöglicht, bestimmt, gelenkt und verwirklicht, sondern diese Verbindungen werden auch lebendig widerspiegelt, teils als die unter dem Einfluß dieser Einwirkungen objektiv entstehenden physiologischen Wirkungen, teils aber als die durch diese Verbindungen hervorgerufenen psychologischen Wirkungen. Außer der passiven Widerspiegelung werden die aus diesen Verbindungen herrührenden Reize und Erregungen für das Individuum als aktive Vorgänge auch bewertet.

Es geht bereits aus diesem Gedankengang klar hervor, daß die Psyche nicht nur die Gesamtheit derjenigen Funktionen ist, welche diese Verbindungen aufrechterhalten, sondern auch der bis zum gegebenen Zeitpunkt

gesammelten Inhalte, der Erinnerungswelt.

Diese Erinnerungswelt ist nur zum Teil statisch, das heißt ein System von verbal fixierten Kenntnissen und Erfahrungen. Dem Wesen nach ist sie dynamisch: die äußerst komplizierte Gesamtheit der Funktionen von vererbten unbedingten und der individuell entstandenen erworbenen bedingten Reflexsystemen wie auch der Möglichkeiten dieser Funktionen. In dieser Gesamtheit, in diesen Verbindungen entsteht die Dynamik dadurch, daß in der jeweiligen Gegenwart die Ergebnisse, die Erinnerungen der Vergangenheit stets anwesend sind. Außer der Aufrechterhaltung dieser kontinuierlichen Verbindungen ist für die Psyche auch das Fortbestehen der Erinnerungen bezeichnend, was die eigentliche subjektive Persönlichkeit darstellt.

In den soeben beschriebenen Systemen besteht eine Wechselwirkung. Das bereits vorhandene Subjekt ist — als eine Komponente der Psyche — dem Wesen nach ein Ergebnis der Vorgänge, die im Laufe des individuellen Lebens die Verbindungen aufrechterhalten. Dieses Ergebnis bestimmt aber im Grunde die beiden Vorgänge, durch die es entstanden ist: die Aufrechterhaltung der Verbindungen mit der Außenwelt sowie mit der eigenen inneren Welt. In ähnlicher Weise besteht eine Wechselwirkung auch hinsichtlich der Bewertung. Diese erfolgt nämlich im System der sich auf die Erinnerungswelt stützenden und auf Grund der Ergebnisse der Verbindungen der

Vergangenheit entstandenen Signale. Diese Bewertung ist bis zu einem gewissen Grade dem subjektiv entstandenen und in den erwähnten Energiefeldern wirkenden, auch die Zukunft repräsentierenden *Lebensziel* untergeordnet.

Die menschliche Psyche ist also a) ein System von Energiefeldern (Erinnerungswelt) von gewisser Dauer, b) ein System für die Aufrechterhaltung von aktuellen Vorgängen (Kommunikation mit der Außenwelt, Abgabe und Aufnahme von Informationen, Verbindungen mit der eigenen Erinnerungswelt, mit dem eigenen Subjekt), c) das System für die innere Bearbeitung der Impulse, die aus den erwähnten Verbindungen entstehen und schließlich d) das System der Bewertung sämtlicher in dieser Weise entstandener Reize und Erregungen, die sich auf das System der Bedeutungen stützen und sich auf das Subjekt beziehen.

Für das Verständnis der Psyche ist es außerordentlich wichtig, daß als ein Ergebnis der unter a)–d) dargelegten Funktionen in der »Erinnerungswelt« teils das *innere Modell der Außenwelt*, teils jenes *Modell* aufgebaut wird, *das durch das Individuum über sich selbst gebildet wird*: das Körperschema und das »Ich«-Schema. Die Einheit dieser zwei Modelle bedeutet das Weltmodell, das des Daseins.

Dieses Modellsystem ermöglicht auch die erwägende, bewertende *Kontrolle* jeder Phase dieser Verbindungen mit der Außenwelt und mit der eigenen inneren Welt. *Vor der Durch-*

führung sämtlicher Handlungen, Manifestationen, Verhalten und Tätigkeiten wird ihre vorherige, innere, erwägende Probe ermöglicht, — bevor die Entschlüsse endgültig gefaßt und in die Tat umgesetzt werden, wobei auch die eventuell notwendigen Korrekturen durchgeführt werden können. Nachdem die Handlungen vollzogen sind, werden auch ihre Ergebnisse mit der Hilfe dieses Systems »eingelagert«, für die Zukunft aufbewahrt.

Der *Mechanismus* dieser komplizierten Funktionen der Psyche ist von kybernetischem Charakter. Durch diesen kybernetischen Charakter wird der bestimmte und zweckmäßige Verlauf sämtlicher Teil-Geschehnisse innerhalb des ganzen Systems ermöglicht.

Nach dieser Auffassung ist die Psyche im Zentralnervensystem im Laufe der individuellen Ontogenese ein sich selbst lenkendes, sich selbst aufbauendes, sich kontinuierlich verbesserndes, und durch Rückschaltungen sich selbst weiterbauendes kybernetisches System.

Diese spezifische kybernetische Funktion des menschlichen Nervensystems — die wir »Psyche« nennen — verwirklicht die Verbindung sowohl mit der Außenwelt wie auch mit der eigenen Erinnerungswelt hinsichtlich der menschlichen physiologischen und psychologischen Homeostase in der Weise, daß der Vorgang, wodurch die Verbindung aufrechterhalten wird, immer auf die aktuelle Gegenwart gerichtet ist. Der Reiz (die Information) geht von der aktuellen Gegen-

wart aus und die Antwort wird — nach der bewertenden inneren Bearbeitung — auf die aktuelle Gegenwart projiziert. Wie bereits erwähnt, sind bei der bewertenden inneren Bearbeitung der Reize (Impulse), der Informationen der aktuellen Gegenwart die Ergebnisse und die Erfahrungen der Vergangenheit immer anwesend und dabei werden auch die Möglichkeiten der Zukunft (das Lebensziel) berücksichtigt. Mit anderen Worten: die bewertende innere Aufarbeitung der Reize (Informationen) der aktuellen Gegenwart erfolgt unter Berücksichtigung des in der Psyche bereits früher aufgebauten *Modells der Außenwelt sowie des subjektiven Modells*, wobei diese Modelle kontinuierlich aufeinander projiziert werden und auch die zukünftigen Ziele zur Berücksichtigung gelangen.

Im Sinne dieser Auffassung beginnt bei jedem Menschen alles Psychische bei der Geburt von neuem. Die kybernetische Einheit, die wir »Psyche« nennen, die sich individuell in der Ontogenese aufbaut, sich selbst lenkt, sich selbst ausdrückt, die äußere und innere Welt interpretiert, die empfindet, denkt und handelt, gelangt bei jedem Menschen bereits mit der Geburt individuell zur Ausbildung, wobei sie immer unter dem Einfluß der Umwelt der Erwachsenen steht, die in aktiver und passiver Weise auf diese Umwelt wirkt, aber auch aktive und passive Einflüsse von dieser Umwelt erhält und sie auch bearbeitet, — so daß diese Psyche eigentlich als ein Ergebnis

des individuellen Lebens zu betrachten ist.

Aus diesem Gedankengang geht es klar hervor, daß die menschliche Psyche nicht auf einmal, nicht mit einem Schlag entsteht, sondern als das Ergebnis eines gewissen Prozesses. Sich auf die biblischen Beschreibungen stützend, haben die Maler des Mittelalters in wunderschönen Bildern dargestellt, wie der Heilige Geist während der Pfingstfeiertage auf die Erde heruntergestiegen ist und wie alle Menschen, die dafür würdig waren, von außen her, mit einem Schlag, die Seele, die Psyche erhalten haben. Trotz dieser künstlerischen Darstellung gelangt die Psyche nicht in dieser Weise, — von außen her —, in das Individuum. Ebenso wenig entsteht die Psyche in der Weise, wie es von der altertümlichen Mythologie dargestellt wurde, als Pallas Athene aus Zeus' Kopf, von innen her —, in voller Rüstung, zum Angriff und zur Abwehr bereit, in ihrer vollen Pracht entsprungen ist. Wie schön und malerisch auch diese Dichtungen sind, entwickelt sich die menschliche Psyche weder von außen, noch von innen her, mit einem Schlag, sondern ihre Ausgestaltung ist das langsam zustandekommende Ergebnis eines gewissen individuellen Lebensprozesses.

Die menschliche Psyche ist eine spezielle Funktion, ein individuelles »Produkt«. Dieses »Produkt« ist nicht gegenständlich, sondern eine Funktion und als solche, ist sie bei jedem Menschen von der Geburt an das Resultat des Zusammenlebens mit der Umgebung.

Dies bedeutet, daß das *Individuum und seine Umgebung eine funktionelle Einheit bilden*. Je jünger das Individuum, desto eher gilt dieses Gesetz. Die Umgebung ist ihrerseits von der Geburt des Individuums an die Einheit der natürlichen und sozialen Umgebung. Die in diesem Sinne verstandene Umgebung besteht aus physikalischen und chemischen Elementen, Gegenständen, Personen, Systemen, Strukturen, konkreten Geschehnissen sowie aus einem abstrakten (geistigen) Inhalt. In der funktionellen Einheit, die aus dem Individuum und der Umgebung besteht, geht das *Zusammenleben* für das Individuum nach einem dreifachen Geschehnissystem vor sich. 1. Der eine Mechanismus besteht in den passiven und aktiven *Anpassungsbestrebungen* des Individuums zu der Umgebung, der diesbezüglichen Handlungen und Ergebnisse dieser Handlungen. 2. Bestrebungen des Individuums, in seiner Umgebung aktive *Veränderungen* herbeizuführen. 3. Bei diesen beiden Funktionen ist das Individuum bewußt und unbewußt bestrebt, sich bei seinen Handlungen und Bestrebungen *Reserven* aufzuspeichern. Nachdem ein gewisser Grad bei dieser Entwicklung erreicht ist, verflechten sich diese drei Geschehnissysteme miteinander, und ihre Gesamtheit wirkt sich auf das Individuum aus. Das Ergebnis dieser komplexen Geschehnisse nennen wir *Adaptation und Akkommodation*.

Die bereits eine gewisse Entwicklungsstufe erreichte menschliche Psyche hat eine *Struktur*. Obwohl die

Psyche in ihren Manifestationen immer eine Einheit darstellt, besitzen die strukturellen Elemente (Teilfunktionssysteme) im vollentwickelten Individuum, innerhalb der Persönlichkeit, im Verhältnis zueinander vorübergehende funktionelle selbständige Funktionsmöglichkeiten. Man könnte sagen, daß die strukturellen Elemente in gegebenen Zuständen anscheinend über Automatie-artige Möglichkeiten verfügen: als ob diese Teilfunktionssysteme auch voneinander isoliert sich selbst steuern könnten. Ungeachtet dieser anscheinend selbständigen Funktionsmöglichkeiten bilden diese Strukturelemente in der menschlichen Psyche dennoch eine eng zusammenhängende funktionelle Einheit; voneinander unabhängig könnten sie nicht automatisch funktionieren.

Auf einer gewissen Stufe der individuellen Entwicklung besteht die Struktur der menschlichen Psyche aus zwei großen grundlegenden Funktionssystemen: *den bewußten und den unbewußten Funktionen*, oder mit anderen Worten des bewußten und unbewußten Inhaltes.

Ohne diesmal auf Einzelheiten einzugehen, sei lediglich gesagt, daß die in dieser Weise gedeutete menschliche Psyche *einen Bestandteil der Persönlichkeit bildet und sich in die Gesamtheit der Persönlichkeit als Ganzes einbaut*.

III.

Die Persönlichkeit ist eine in einer bestimmten eigenartigen Weise geordnete Einheit der individuellen Eigenschaften des Menschen. Nach unserer

Auffassung bedeutet und beinhaltet die Persönlichkeit nicht nur die Gesamtheit der bewußten und unbewußten psychischen, sondern auch die der vegetativen, somatischen Eigenschaften.

Die normale Entwicklung der Persönlichkeit erfordert mithin auch intakte biologische bzw. intakte anatomische und physiologische Verhältnisse. Überdies ist es unerläßlich, daß *vom Beginn der Entwicklung des individuellen Lebens an kontinuierlich entsprechende Umweltreize, sowie in der gegebenen Lebensperiode — sowohl in qualitativer wie in quantitativer Hinsicht — entsprechende Umwelteinflüsse auf das Individuum einwirken.* Es bedarf auch einer gesunden Umweltwirkung (Natur + Gesellschaft). Es ist weiterhin notwendig, daß sowohl die von den Reizen hervorgerufenen als auch die von den mit dem Lebensverlauf einhergehenden Bedürfnissen und Ansprüchen verursachten physiologischen Erregungen entsprechend zufriedengestellt und gelöst werden können. In diesen Vorgängen soll das Individuum zuerst zu Beginn seines Lebens, passiv, später jedoch immer aktiver teilnehmen, wobei es auch die in sich selbst stattfindenden Aufarbeitungen der Einflüsse verwertet, — und dies alles im erfolgreichen Zusammenleben des Individuums mit seiner Umgebung, in einer kontinuierlichen, dem Wesen nach gesellschaftlichen Einheit.

Der körperlichen Entwicklung ähnlich entwickelt sich die Persönlichkeit im Verlauf des individuellen Lebens. Nach unserem Standpunkt

ist die Persönlichkeit in den einzelnen Lebensperioden verschieden; *die Persönlichkeit eines Lebensalters nennen wir aktuelle Persönlichkeit.*

Der Zusammenhang und die Folge der *die aktuelle Persönlichkeit bestimmenden Faktoren*, der Gehalt und die Art ihres wechselseitigen Auf- und Einbaues, daher ihre historische Aufeinanderfolge schließen den Entwicklungsgang der menschlichen Persönlichkeit ein.

IV.

Die primär aus psychogenen Ursachen entstandenen kindlichen Persönlichkeitsstörungen können in mehreren Formen in Erscheinung treten.

1. *Körperliche Beschwerden*: ungewohnte oder unangenehme Empfindungen, Schmerzen, von den physiologischen Lebensfunktionen abweichende Erscheinungen, Funktionsstörungen einzelner Organe: Störungen in der Defäkation, im Harnlassen, Herzbeschwerden, Schwierigkeiten beim Schlucken, bei der Atmung, Wahrnehmungsstörungen (Sehen, Hören, Hautempfindungen, Riechen, Geschmacksempfindung), Bewegungsstörungen (Hyper- oder Hypomotilität), allgemeine Funktionsstörungen des Gesamtorganismus oder eines Organs (einer Organgruppe), z.B. zu hoher oder zu niedriger Blutdruck, Fieber, starke Abmagerung oder Gewichtszunahme, Schwäche, Appetitlosigkeit oder übertriebenes Hunger- oder Durstgefühl, Schlaflosigkeit, Schwierigkeiten beim Einschlafen, Schläfrigkeit, epileptische Krampfanfälle, Atemstörungen usw.

2. *Geistige Funktionsstörungen*: Denkstörungen, Sprachstörungen, Schreibstörungen, Störungen beim Rechnen, im Verstehen, pathologische geistige Ermüdbarkeit, Vergeßlichkeit, Störungen in der Initiative, in der Entschlußfähigkeit, Willenskraft, Aktivitätsmangel (*»Ausgebranntsein«*) bei Gelehrten, Künstlern.

3. *»Psychische Störungen«*: Unter diesen versteht man im allgemeinen Störungen des Gefühlslebens und die Empfindung des Unglücklichseins, der Zwecklosigkeit des Lebens, Mangel an Interesse, anscheinend unerklärliche Trauer-, Angst-, Beklemmungsgefühle, nachts plötzliches Erwachen mit Angstgefühl usw.

4. *Störungen im menschlichen Verhalten*: antisoziales oder asoziales Verhalten (Arbeitsscheu, *»Schulschwänzen«*, Landstreicherei, Kriminalität), *amoralisches, unethisches Verhalten* (Lügen im Kindesalter, *»schlechtes«* Lernen, Unzuverlässigkeit, Nachlässigkeit in der Arbeit, Verantwortungsscheu bei Erwachsenen, Verschwendungssucht, ethische Störungen im Sexualleben usw.). Es können Störungen im gesellschaftlichen Zusammenleben mit anderen Menschen auftreten: Störungen in den interpersonellen Beziehungen, bei den Kindern nicht entsprechendes Verhalten in der Schule, im Kindergarten usw.

V.

All diese Persönlichkeitsstörungen können von verschiedenen primären psychogenen Schädigungen ausgelöst werden. Wir bezeichnen die *primären*

psychogenen Schädigungen auch als abstrakte Krankheitserreger.

Die abstrakten, primären psychogenen Schädigungen, die eine Krankheit, Störung, ein Übel herbeiführenden Faktoren können A) von der Außenwelt zum Individuum gelangen, B) aus der inneren Welt des Individuums stammen, und schließlich, C) gemischter Natur sein.

A) *Die von der Außenwelt stammenden psychogenen Schädigungen* können sein: a) »zu viel von Etwas« und b) »zu wenig von Etwas«. Zu den letzteren gehört auch die »*Monotonie*«. Beide Schädigungen können quantitativer und qualitativer Art sein.

Bei diesen Schädigungen handelt es sich um die Beschäftigung der Erwachsenen mit den Kindern, um den Einfluß der Umwelt auf die Kinder. Die Schädigung »zu viel von Etwas« bedeutet, daß während des Zusammenlebens, während der Beschäftigung mit dem Kinde übermäßige psychische Einwirkungen zum Kinde gelangen, oder eine psychische Einwirkung nicht in dem entsprechenden Lebensalter, zum Beispiel zu früh zum Säugling oder zum Kind durch seine emotionelle oder intellektuelle Sphäre gelangt. Dem Wesen nach ist die Lage auch bei der anderen Gruppe der Schädigungen ähnlich: »zu wenig von Etwas«. In diesem Fall erhält der Säugling oder das Kind während des Zusammenlebens, während der Beschäftigung mit ihm zu wenig, oder nicht genug von einer psychischen Einwirkung, oder gelangt diese psychische Einwirkung nicht in der entsprechenden Lebensperiode, nur ver-

spätet zum Individuum, obwohl es diese Einwirkung nach seinem Lebensalter psychisch beanspruchen würde.

B) *Die aus der inneren Welt des Individuums, aus seiner Erinnerungswelt ausgehenden psychogenen Schädigungen* können als anhaltende pathologische psychische Reize Störungen oder Krankheiten herbeiführen. Eine solche Schädigung entsteht z.B., wenn eine gewisse psychische Lebensform, die sich während des Zusammenlebens mit der Umwelt in einer früheren Lebensperiode ausgebildet hat und damals noch als normal galt, in der Gegenwart bereits pathologisch wirkt. Der Mechanismus dieser pathologischen Einwirkung offenbart sich darin, daß das Individuum mit der gegenwärtigen Umwelt in einen inneren Konflikt gelangt. Gewisse psychische Motive, Reize sowie die Bestrebungen zur Befriedigung der Reize, die sich in der Psyche des Individuums in einer früheren Lebensperiode ausgebildet und fixiert haben und die in der früheren Lebensperiode, in den damaligen Situationen entsprechend und adequat waren, — erweisen sich in der weiter fortgeschrittenen Lebensperiode als nicht mehr entsprechend und werden von den Erwachsenen der Umgebung (Mutter, Vater) bereits als nicht erwünscht gedeutet. In dieser Weise werden die inneren Reize, Ansprüche, Motivationen, die das Individuum in der früheren Lebensperiode zu irgend etwas angespornt, angetrieben haben, unter den Verhältnissen der gegenwärtigen Lebensperiode *verworfen*. Diese Vorgänge üben im Kinde allmählich

in der Selbstbewertung des Individuums rückschaltungsartig eine zurückhaltende, hemmende Wirkung aus. Wenn sich hingegen diese psychischen Ansprüche zu stark fixiert haben und im Laufe der Entwicklung des Kindes nicht verschwinden, nicht »vergessen werden«, — sondern mit der fortschreitenden Entwicklung des Kindes in seiner Psyche auch weiterhin bestehen und eine Befriedigung erfordern, so werden die Bestrebungen zur Befriedigung dieser Ansprüche infolge der verwerfenden Beurteilung seiner Umgebung und der verwerfenden eigenen Beurteilung vom Kinde als »schlechtes Benehmen, schlechtes Verhalten« aufgefaßt. In dieser Weise entsteht *in der Psyche unter dem gleichzeitigen Einfluß dieser Reize gegensätzlicher Vorzeichen eine innere Spannung, die sich als ein anhaltender, nicht erwünschter Reiz bereits mit »endogenem« Ursprung pathologisch auswirken kann.*

C) *Schädigungen gemischter Form* liegen vor, wenn seitens der Erwachsenen dem Kinde ein nicht entsprechendes Vorbild gesetzt wird: das fehlerhafte, asoziale oder antisoziale Verhalten der Erwachsenen innerhalb oder außerhalb der Familie. Innerhalb der Familie kann ein nicht entsprechendes Verhalten der Mutter, des Vaters oder der älteren Geschwister vorkommen, — außerhalb der Familie die Lebensform des Führers einer jugendlichen »Bande«, — die Identifizierung mit dieser nicht erwünschten Lebensform. In diesen Fällen entsteht die Schädigung dadurch, daß durch die Anpassung, die Identifizierung mit

der asozialen, oder antisozialen Lebensweise der Erwachsenen der Familie oder der Mitglieder der »Bande« sich ein gesellschaftlich nicht erwünschter Mechanismus der inneren Aufarbeitung der Einflüsse in die Funktion der Psyche des Kindes einbaut. Das Kind will jedoch nicht an den nicht erwünschten asozialen, antisozialen Verhältnissen seiner Umgebung ändern, sondern die Psyche des jungen Individuums identifiziert sich in passiver Weise mit der Lebensform seiner Familie oder der Bande, es paßt sich an die schädigende Einwirkung der seine Umwelt bildenden Erwachsenen an.

Die Frage nach der Art der Veränderung, welche unter dem Einfluß derselben psychogenen Einwirkung in dem Kinde zur Ausbildung gelangt, hängt — unter anderen Faktoren — auch davon ab, in welcher Periode des individuellen Lebens sich die Schädigung *anhaltend* festzusetzen beginnt.

VI.

Wir können die primären psychogenen Persönlichkeitsstörungen im Kindesalter nur dann erfolgreich behandeln, wenn wir eine »vollständige Diagnose« aufstellen. Ebenso können anhaltende Heilergebnisse nur durch eine »komplexe Therapie« erzielt werden.

A) Die *vollständige Diagnose* besteht 1. aus der Definition der morphologischen und physiologischen Eigenheiten des Organismus und der Auswertung des im Sinne der klassischen kinderärztlichen Anschauungsweise

aufgestellten *vegetativen (somatischen) Status praesens*. Dieser erstreckt sich auf die bisherigen Ereignisse in den (intrauterinen und extrauterinen) Lebensperioden des Individuums, die im Hinblick auf unsere Maßnahmen von Bedeutung sein können. Für die Feststellung dieser vollständigen Diagnose bedarf es eines komplexen Untersuchungsverfahrens. Auch der Zeitpunkt der erlittenen (morphologischen-physiologischen) organischen Schädigungen ist zu berücksichtigen (im intrauterinen Leben, bei der Geburt, im frühen Säuglingsalter, im Säuglingsalter, im Kleinkindalter, im Kindesalter, oder im Jugendalter).

2. Die »vollständige Diagnose« erstreckt sich ferner auf die Feststellung des *psychologischen Status praesens*: die Beschreibung der Teilelemente der Struktur der Psyche. Es muß auch ermittelt werden, welchem Teilelement der Persönlichkeitsstruktur bei den Manifestationen der aktuellen Persönlichkeit im gegebenen Zeitpunkt die dominante Rolle zukommt.

Dieser Teil der »vollständigen Diagnose« enthält ferner die Beschreibung des aktuellen Entwicklungsniveaus der Persönlichkeit, der Psyche (ob normale Verhältnisse, Schädigungen oder Verzerrungen vorliegen).

Bei der Bewertung des psychologischen Status praesens ist das Wesen der psychischen Störung innerhalb der Persönlichkeitsstörung genau festzustellen, und zwar, ob sie primär oder sekundär entstanden ist? Ferner ist es zu klären, welchem inneren Pathomechanismus teils im gegenwärtigen Zustand, teils bei der Aus-

bildung des gegenwärtigen Zustandes sowie bei der aktuellen Funktion die dominante Rolle zukommt: ob dieser in dominanter Weise somatico-psychischer oder psycho-somatischer Richtung ist, ob er etwa linear verläuft, evtl. einen Circulus vitiosus darstellt oder bereits ein Circulus propitiuss vorliegt, der die Zeichen einer Besserung aufweist.

3. Die vollständige Diagnose muß auch die Bewertung des *Umwelt-Status-praesens* beinhalten. Das Zusammenleben des Individuums soll nicht nur in seiner aktuellen Lage, statisch geprüft werden, sondern der ganze Vorgang ist von der Schwangerschaft an, bis zum heutigen Tage, in seiner Entwicklung kontinuierlich zu verfolgen. Eine zentrale Stelle kommt hierbei der kontinuierlichen Gestaltung der Mutter-Kind-Bindung sowie den Beziehungen des Kindes zu den Erwachsenen zu, — es muß untersucht werden, wie gegenwärtig diese Beziehungen sind, welche Form das Zusammenleben des Kindes mit seiner Mutter und den Erwachsenen aufweist. Ferner sind auch die aktuellen Beziehungen des Vaters zu seinem Kinde, des Kindes zu seinem Vater, der Eltern untereinander, sowie die Beziehungen des Kindes zu seiner ganzen Familie und zu seiner Umwelt zu berücksichtigen. Die günstigen und ungünstigen (schädigenden) — objektiven und subjektiven — Faktoren der Umwelt sind abgesondert festzustellen und zu erwägen. Ebenso ist die objektive und subjektive, wirtschaftliche, kulturelle, emotionelle und intellektuelle Atmosphäre der Familie in Betracht

zu ziehen. Die vollständige Diagnose muß sich außerhalb der Familie auch auf die sich *vielfältig manifestierenden Beziehungen* des Kindes zu den *größeren Kollektiven* (Krippe, Kindergarten, Kinderhort, jugendliche Organisationen, Arbeitsstätte) erstrecken, wobei auch diese Beziehungen nach unseren obigen Erörterungen zu bewerten sind.

4. Bei der Aufstellung der vollständigen Diagnose müssen wir trachten, auf sämtliche weiter oben erwähnte Fragen eindeutige Antworten zu erhalten. Die vollständige Diagnose beantwortet das Wesen der in den Teil-Diagnosen enthaltenen Beschwerden, fügt die die Beschwerden auslösenden direkten und indirekten Ursachen in eine Einheit, beschreibt den Zusammenhang der die Beschwerden auslösenden direkten und indirekten Ursachen, die aktuelle Lage des Kindes, die Dynamik seiner Persönlichkeit, wie auch die Abhängigkeit des Kindes innerhalb seiner weiteren und engeren Umgebung.

5. Obwohl sich bei der Stellung der vollständigen Diagnose das Symptom auf einen aktuellen Zeitpunkt und eine aktuelle Umwelt, wie auch auf eine aktuelle Persönlichkeit und die aktuelle Psyche der Persönlichkeit bezieht, und wir die tatsächliche Entwicklung des Kindes mit dem Zustand vergleichen, der seinem Alter entspricht, betrachten wir das Symptom (die Beschwerden) trotzdem *in der Projektion der Entwicklung, der Dynamik des kindlichen Organismus, der Psyche und deren Einheit; der Persönlichkeit, also im zeit-*

lichen Verlauf. Wir bedienen uns also nicht etwa eines »statistischen« Vergleiches, sondern wir halten das Individuum des Kindes sowohl bei der Prüfung der Persönlichkeitsentwicklung wie der Reihenfolge der Umwelteinflüsse vor Augen.

Außerdem werden sämtliche Ereignisse im Leben der Mutter (der Erwachsenen) beachtet, besonders der zeitliche und räumliche Verlauf ihres emotionellen Lebens.

Bei der Bewertung der vollständigen Diagnose erscheint also das Symptom (die Beschwerden) nicht als ein statischer Punkt auf einer statischen Ebene, nicht als eine epische Beschreibung, sondern als ein Spannungsfeld von einer bestimmten Ausdehnung, das sich in Teilfeldern dramatischen Charakters mit der Ganzheit in einer funktionellen Einheit bewegt.

B) Wie bereits erwähnt, ist zur erfolgreichen Behandlung der kindlichen Persönlichkeitsstörungen eine *komplexe Therapie* erforderlich. Wir wenden also jeweils der Eigenart des gegebenen Falles entsprechend die folgenden Behandlungen an: a) die klassischen kinderärztlichen medikamentösen und instrumentellen Verfahren, die symptomatisch und kausal sein können. b) Es kann sich um individuelle psychotherapeutische Maßnahmen oder »Gruppentherapie« handeln. c) Schließlich sind die sozialen Maßnahmen zu erwähnen, die sich direkt auf die objektiven Elemente der Umwelt auswirken.

Es sei betont, daß es bei der Behandlung der »problematischen Kin-

der« keine Wundermittel oder Verfahren gibt. Oft müssen wir lange Zeit — mehrere Monate oder Jahre hindurch — unsere Maßnahmen, die eine oder andere Methode, oder ihre Kombination mit viel Geduld anwenden, um einen therapeutischen Erfolg zu erzielen.

Wir betrachten die hier nur in großen Richtlinien angedeuteten Heilverfahren nur dann als erfolgreich und beendet, wenn es uns gelungen ist, außer der Beseitigung der konkreten pathologischen Symptome auch die gesunde und dem Lebensalter entsprechende Umgestaltung der Persönlichkeitsstruktur zu erreichen, so daß wir an Stelle der bisherigen Methode der erläuternden Gespräche nunmehr das ganze Problem mit dem Kind besprechen und in dieser Weise abschließen. Das Kind überblickt nun das ganze Problem retrospektiv, als ob es sich von ihm bereits losgelöst hätte, sich bereits außerhalb seines Wesens befinde. Diese Loslösung, *Vergegenständlichung* wird gerade mit Hilfe der Erkenntnis, der verbalen Formulierung ermöglicht. In dieser Weise gelingt es uns, die Beseitigung der PAWLOWSCHEN sog. *Bewußtseins-hemmung* — die die Lösung der früheren emotionellen Spannung verhinderte — zu erreichen. In der Persönlichkeit des Kindes vollzieht sich eine Wandlung, so daß *es sich in einer günstigen Atmosphäre über die eigenen Beziehungen zu seiner Umwelt systematisch, mit Hilfe der »inneren Sprache«, auf dem Niveau des Intellektes Rechenschaft geben kann*. Das Kind erkennt und versteht das Notwendige,

es akzeptiert und befolgt es im Laufe seines weiteren Lebens. Bis zu diesem Zeitpunkt haben sich auch die mit seiner Persönlichkeit verbundenen Vorgänge in so günstiger Weise geordnet, daß in den Beziehungen des Kindes zu seiner Umgebung und in seinen emotionellen und intellektuellen Vorgängen die Erwägung, die Bewertung und die Art der Aufeinanderfolge der Ereignisse nunmehr nicht nur im Sinne der Gesetze der kindlichen *emotionellen* Logik vor sich gehen.

Abschließend möchten wir erwähnen, daß wir die Therapie nie plötzlich beenden. Am Ende der *scheinbar letzten Besprechung* sagen wir sowohl dem Kind als auch den Eltern oder eventuell dem Lehrer, daß — sollten neue Probleme auftreten — sie uns zu jeder Zeit besuchen können; wir bitten sie sogar, uns nach einem viertel oder halben Jahr zwecks Kontrolle selbst in dem Falle aufzusuchen, wenn das Kind völlig problemfrei ist. So erfolgt der allmähliche Abbau der Therapie ohne Bruch, und sowohl das Kind wie auch die Eltern wissen, daß wir immer für sie bereit sind, die eventuellen »Nachschwingungen« des Konfliktes mit ihnen zu besprechen.

Mit Hilfe dieser Methode wandelt sich die Behandlung in eine Art *Familienfürsorge* um. Dadurch wird ermöglicht, daß wir den Fall bzw. die weitere Entwicklung längere Zeit hindurch verfolgen können; sollten neue Konflikte auftreten, die wiederum unseren Eingriff erfordern, so befinden wir uns in einer viel günstigeren Lage als bei der ersten Behandlung.

Zum Abschluß des Problems bzw. der Therapie müssen wir mit den Erwachsenen die Ergebnisse unserer »Gruppentherapie« nicht mehr in Form von »erläuternden Gesprächen«, sondern in wahrhaftigen Besprechungen bewerten und die neugeordneten, gesunden Verhältnisse in der Familie bzw. im Kollektiv überblicken.

PROF. DR. P. GEGESI KISS

Bókay J. u. 53.

1083 Budapest, Ungarn

Total blood paper chromatography for amino-acid balance

By

J. ILLNAIT, Mirta P. HERMELO and T. MILLARES

Department for Clinical Biochemistry, Centro Nacional
de Investigaciones Científicas, Universidad de La Habana,
Habana, Cuba

(Received May 21, 1972)

A modification of the amino-acid paper chromatographic method using fresh preserved blood on filter paper is presented. The modification allows a wider utilization of the method, with a greater number of samples in each determination. This makes it more reliable for field work.

The study for amino-acid balance of 200 non-selected children showed a mean value of 0.92 ± 0.3 and a normal range of between 0.62 and 1.22.

The comparison of the results obtained with the original and the modified technique in different laboratories showed that their results were identical.

Among 80 children with chronic encephalopathy, amino-acid disturbances were found in 29%.

States of malnutrition are easily detected on the basis of clinical signs and symptoms and of anthropometric measurements but the use of reliable biochemical methods becomes necessary when we wish to assess a community [3, 8]. The numerous parameters studied include haemoglobin, blood cholesterol, cholesterol esters, total blood proteins, serum albumin, amino-acid balance and the hydroxyproline/creatinine ratio with weight and height indices [3, 14], serum transferrin [6], and zinc [5]. In addition, enzymatic studies [7] are invaluable, especially for detecting marginal or subclinical undernutrition.

Amino-acid balance is one of the most widely used methods [11, 12, 13] due to its easy technique and to the fact that other methods are less suit-

able for mass screening. The method relates the non-essential and essential amino-acids in such a way that their ratio is high in undernourished children. Thus, the method offers an index for the early detection of protein-calorie malnutrition, even when no clinical signs are evident [1].

The original procedure being too complex for field work, we have modified it in order to facilitate screening. Normal values were determined in a non-selected sample; in addition, in a group of chronic encephalopathics; and, finally, we have correlated the results with those of the original method in a group of hospitalized malnourished children. A quality control of the modified method has also been performed during the entire course of the study.

MATERIAL AND METHODS

Blood samples were taken by finger punctation, collected on Whatman's 31 paper, dried at room temperature and then subjected to autoclaving at 15 pounds pressure for 3 minutes. The same paper served for identification of the samples.

For chromatography, Whatman's 3 MM paper, 14 cm wide and 33 cm long, cut in 2.5 cm strips according to Fig. 1 was used.

Blood was applied in disks 12 mm in diameter inserted into 12 mm holes made in the paper strips.

The chromatograms were placed on a metal support Datta type for multiple development of adequate proportions. Simultaneous development of 24 chromato-

grams was performed in a Shandon chamber of $17 \times 33.5 \times 35.5$ cm internal size, in isopropanol/water (3:1) solvent [9]. Running was allowed until the front of the solvent had reached the widest part of the strip (approximately one hour in ascending form). Then the chromatograms and the blood disks were dried, and a second run was made in N-butanol/acetic acid/water (12:3:5) solvent during the night (about fifteen hours in ascending form). This solvent can only be used twice consecutively.

Developing was made in 2% ninhydrine in acetone, then the strips were dried and oven heated at 110°C during 5 minutes. Of the two upper spots, the highest one corresponded to leucine and isoleucine, and the other to valine and methionine; they were pencil marked. The same operation was performed with glycine, serine, glutamine and taurine with the corresponding spot adjacent to a third spot from the point of application. Since this spot was larger than the others, it was easy to differentiate it.

The chromatogram was then passed through a 10% copper nitrate solution; then the spots were allowed to dry and processed in the following way.

Two ml 80% ethanol was added to each tube and they were placed in boiling water for 15 minutes under continuous shaking. Then the operation was repeated with another 2 ml of 80% ethanol and the two eluates were pooled. Of the mixture, a 4 ml sample was subjected to spectrophotometry (SP 600 Unicam) at 510 mU wavelength against an ethanol blank.

With the purpose of establishing normal values in a non-selected sample, blood was taken from children different in age, sex and race, all of them attending the William Soler Pediatric Hospital Laboratory. In order to compare the original method performed in that laboratory with our modified method, another group was taken from children hospitalized in the Section of Nutrition of the same Hospital. Finally, samples were collected from chronic enceph-

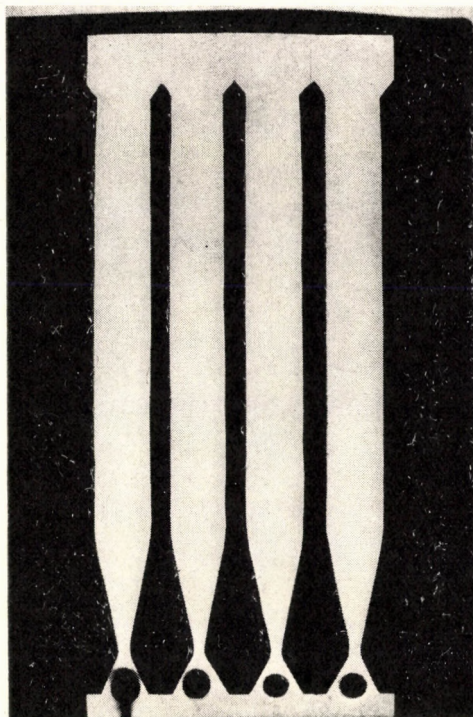


FIG. 1. Paper strips cut as explained in text. On the lower end of the first one at the left, the paper disk with dry blood is seen in the corresponding hole

phalopathy patients interned at homes for mentally and physically disabled children. In these patients we expected to find pathological values and, at the same time, to utilize the procedure for amino-acidopathy screening.

RESULTS

Using the procedure as described, there was no interference resulting from total blood utilization; all spots remained clearly separated, with the exception of the higher one, which did not always separate from phenylalanine.

Comparison of the results yielded by the original method in the Hospital Laboratory with those yielded by our procedure, showed no statistically significant difference, both procedures offering identical results. Pooled blood obtained from the controls was subjected to 20 determinations during 20 days; the values obtained were 55% within the limits of one standard deviation, with a 15.5% variation coefficient (Fig. 2).

As a mean value for 200 children, 0.92 ± 0.3 was obtained and the normal range was found between 0.62 and 1.22. Values above 1.82 were considered pathological. These data were obtained by rectification of the mean values taken from 200 original subjects, using the Thielman modification of Newman's method.

Among 80 encephalopathic children, 29% had an amino-acid balance value greater than 1.34; while 51% fell in the range of normal values.

DISCUSSION

The main advantage of the presented method is the fact that dried blood samples preserved on filter paper can directly be used in amino-acid balance chromatography, avoiding in this way the initial steps of sample preparation and its preservation. This allows a wider utilization of the method.

As far as the original and the modified procedures are concerned,

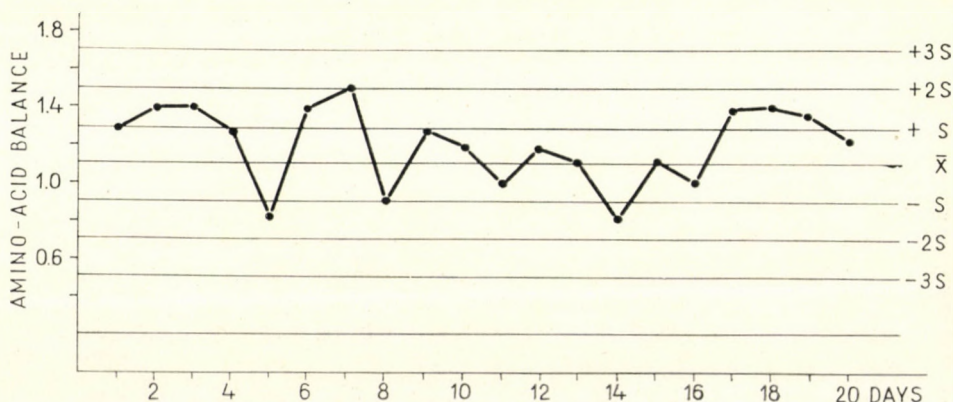


FIG. 2. Results of quality control carried out during twenty consecutive days in pooled blood obtained from controls

their results are not always well correlated with the clinical judgement of malnutrition. To conduct a screening, the use of other diagnostic acids is therefore necessary, and in this sense we have used the hydroxyproline/creatinine coefficient with weight and height indices [3, 14].

Application on paper forming a wedge offers the advantage of saving time and material, which allows a study of a greater number of cases than with bar application of such a number of samples.

Data obtained for the mentally retarded group showed a relatively high percentage of children with an amino-acid balance higher than 1.34, more than twice of those found in mixed population.

The normal values obtained for Habana children were well below those reported by other authors for other countries. These values could presumably be accounted for by nutritional habits in Cuba.

To sum up,

1) fresh blood preserved on filter paper can be used for amino-acid balance analysis;

2) normal values obtained for Habana children were inferior to those reported for other countries;

3) a comparison of the original and the modified methods showed that the latter was more advantageous for application in a greater number of cases;

4) encephalopathic children showed a disturbed amino-acid balance in a high percentage.

ACKNOWLEDGMENT

We are indebted to Mr. H. Pérez, technical assistant in the Laboratory of Nutrition, and chief nurse H. Varona, from the Nutrition Ward of the William Soler Pediatric Hospital, Habana, whose special interest has greatly contributed to the success of this study.

REFERENCES

1. ARROYAVE, G., WILSON, D., DE FUNES, C., BEHAR, M.: The free amino-acids in blood plasma of children with kwashiorkor and marasmus. *Amer. J. clin. Nutr.*, **11**, 517 (1962).
2. ARROYAVE, G., BOWERING, J.: Plasma free amino-acids as an index of protein nutrition and evaluation of Whitehead's method. *Arch. Latinoamer. Nutr.*, **18**, 4 (1968).
3. AMADOR, M., PÉREZ, H., OBREGON, E.: Balance de aminoácidos: sus valores normales en nuestro medio. *Rev. Cub. Pediat.*, **44**, 3 (1972).
4. FÜLÖP, T., FARKAS, G., KAISER, I.: Effects of infantile malnutrition on later physical and somatic development. *Acta paediat. Acad. Sci. hung.*, **10**, 111 (1969).
5. HAUSEN, J. D. L., KEHMAN, B. H.: Serum zinc and copper concentration in children with protein-calorie malnutrition. *S. Afr. med. J.*, **4**, 3141, (1969).
6. MCFARLANE, H., OGBEIDE, M. I., REDDY, M. R., ADCOCK, K. J., ADESHINA, H., GURNEY, J. M., COOKE, A., TAYLOR, G. O., MOODIE, J. A.: Biochemical assessment of protein-calorie malnutrition. *Lancet*, **1**, 392 (1969).
7. PASCUAL, C.: Personal communication.
8. RAMOS GALVÁN, R.: Desnutrición en el niño. Instituto del Libro, La Habana 1970.
9. SZEIMBERG, A., SZEIMBERG, B., COHEN, B. C.: Screening method for detection of amino-acidemias. *Clin. chim. Acta*, **23**, 93 (1969).
10. THIELMAN, K.: Principios de bioquímica clínica. In press.
11. WHITEHEAD, R. G., DEAN, R. F. A.: Serum amino-acids in kwashiorkor. I. Relationship to clinical condition. *Amer. J. clin. Nutr.*, **14**, 313 (1964).
12. WHITEHEAD, R. G., DEAN, R. F. A.: Serum amino-acids in kwashiorkor. II.

- An abbreviated method of estimation and its application. *Amer. J. clin. Nutr.*, **14**, 320 (1964).
13. WHITEHEAD, R. G.: Rapid determination of some plasma amino-acids in subclinical kwashiorkor. *Lancet* **1**, 250 (1964).
14. WHITEHEAD, R. G.: Biochemical tests in differential diagnosis of protein-calorie deficiencies. *Arch. Dis. Childh.* **42**, 479 (1967).

J. ILLNAIT, M. D.

Department of Clinical Biochemistry
Avenida 25 # 15805
Habana 16, Cuba

Über die Untersuchung der ätiologischen Rolle einiger Enteroviren bei verschiedenen Infektionskrankheiten von Kindern

Von

IRÉN TÓTH, MAGDOLNA HARSÁNYI, E. LEHEL, KATALIN TESLÉR, Á. OROSZ
und T. TÓTH

Komitats-Gesundheitsdienst,
Kinderklinik der Medizinischen Universität Debrecen,
Komitats-Krankenhaus und Städtische Hygienische Abteilung,
Debrecen, Ungarn

(Eingegangen am 19. Juni 1972)

Häufigkeit und pathogenetische Rolle der Cocksackie-B und Echoviren im Komitat Hajdu-Bihar wurde bei Kindern im Alter zwischen 0 und 14 Jahren in den Jahren 1969–1971 untersucht. Aufgrund der Ergebnisse ließ sich folgendes feststellen:

a. Die meisten Viren wurden von Kindern unter 1 Jahr sowie von 2–3jährigen in den Monaten Juni bis August ausgeschieden.

b. Die bei den verschiedenen Krankheiten am häufigsten isolierten Virentypen waren:

bei Meningitis serosa Echo 6, 9, 30;

bei herpanginösen Prozessen Cocksackie B3 und B4;

bei Grippe mit Bronchitis-symptomen Cocksackievirus B2;

bei Grippe mit gastroenteralen Symptomen Echovirus 6, 14 sowie Cocksackievirus B2.

Anhand der ermittelten Erfahrungen wird auf die Bedeutung der Virus-Laboratoriumsuntersuchungen und die Notwendigkeit der sorgfältigen Bewertung der Befunde hingewiesen.

Enterovirusinfektionen kommen überall in der Welt vor. Den Immunitätsverhältnissen zufolge werden in erster Linie Kleinkinder infiziert, die dann als Virenausscheider neue Infektionsquellen bilden. Die Virenvermehrung im Organismus vollzieht sich in den meisten Fällen symptomfrei, manchmal treten aber mit milden oder schweren Symptomen einhergehende Krankheiten auf. Die häufigsten klinischen Erscheinungsformen dieser Infektionen sind: neurologische Schädigungen (Parese, Paralyse, aseptische Meningitis, Enzephalitis), Herp-

angina, epidemische Pleurodynie, Myokarditis, Atemwegerkrankungen und mit Exanthem einhergehende Krankheiten [8]. In vorliegender Arbeit befassen wir uns mit der pathogenetischen Rolle der in die Echo- und Cocksackie B-Gruppe gehörenden Viren, da die wilden Polioviren, der wirksamen Vakzination zufolge, in Ungarn praktisch nicht isoliert werden können [9]. Zur regelmäßigen Isolierung und Identifizierung der in die Cocksackie A-Gruppe gehörenden Viren stehen uns keine entsprechenden Bedingungen zur Verfügung.

MATERIAL UND METHODIK. SAMMLUNG DES UNTERSUCHUNGSMATERIALS

Das zur Virusisolierung verwendete Material (Stuhlproben, gelegentlich pharyngeale Spülflüssigkeit, Liquor- und Serumproben) wurde von unter stationärer Behandlung aus der Kinderklinik und im Komitatskrankenhaus stehenden Kindern und den Pfléglingen von Krippen der Stadt Debrecen entnommen. Das Untersuchungsmaterial enthielt keine pathogenen Bakterien.

Die Vorbereitung der Proben erfolgte nach der vorangehend beschriebenen Methode [24].

Bei den Virusisolierungsversuchen kamen

- a. primäre Affeniernere-Zellkultur,
- b. Ruzicskasche [33] kontinuierliche Affeniernere Zellkultur Typ 111/1 und
- c. menschliche embryonale Hautmuskel-Gewebekultur zur Anwendung.

Die Nährflüssigkeiten der einzelnen Gewebekulturen waren wie folgt:

- a. 0,5%iges Laktalbumin-Hydrolysat in HANKSScher Lösung,
- b. PARKERSche Nährlösung Nr. 199 und 0,5%iges Laktalbumin-Hydrolysat in HANKSScher Lösung a; dieses Gemisch enthielt zu 10% Kalbsserum;
- c. 10% Kalbsserum enthaltende PARKERSche Nährlösung Nr. 199.

Zur Identifizierung der isolierten Virusstämme diente das durch die Microbiological Associates (Bethesda, Mich. USA) hergestellte, aus hyperimmunen Typusseren bestehende Gemisch [27].

ERGEBNISSE

Die im Laufe der 3jährigen Beobachtungsperiode am häufigsten isolierten Virusstämme waren Cocksackie B4, sowie Echo 6, 9, 14, und 30 (Tab. I). Hinsichtlich des Typs der am häufigsten isolierten Virusstämme waren die Verhältnisse jährlich unter-

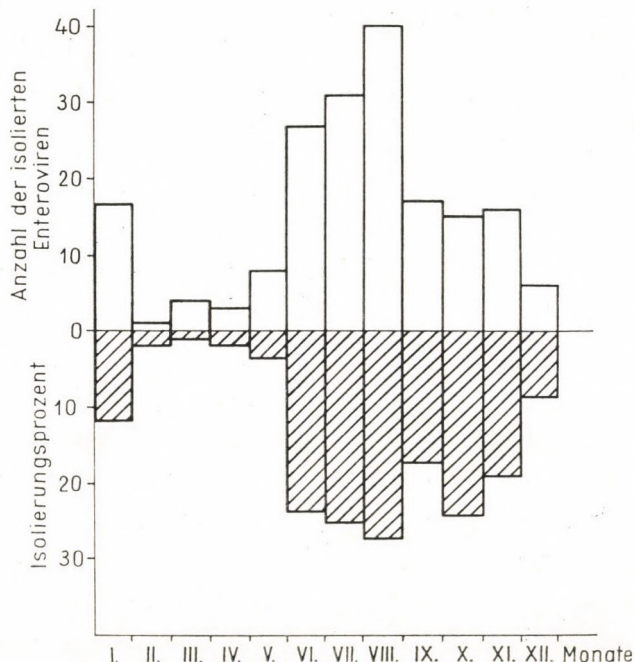


ABB. 1. Monatliches Maß der Virusausscheidung im Komitat Hajdú-Bihar (1969—1971)

schiedlich: 1969 standen Coxsackie B2, B3 sowie Echo 6 und 30 an der ersten Stelle, 1970 kamen die Virentype Coxsackie B4 und Echo 14 am häufigsten vor. Allein Typ 9 des Echovirus konnte in den drei Jahren mit annähernd identischer Häufigkeit isoliert werden. Die auf die Anzahl der untersuchten Proben bezogene Isolierungsprozentualität lag 1969 am höchsten und 1971 am niedrigsten.

Die sich auf die monatliche Gestaltung der Virusausscheidung beziehenden Untersuchungen zeigten, daß das Maximum der Virusausscheidung auf den Monat August fiel; Enteroviren konnten mit unterschiedlicher Häufig-

keit in jedem Monat isoliert werden (Abb. 1).

Die Altersverteilung der Virusausscheidung wies darauf hin, daß die meisten Viren aus den 0—4jährigen Kindern zu isolieren waren (Abb. 2). Die Isolierungsprozentualität lag ebenfalls in diesen Altersgruppen am höchsten.

Unsere Untersuchungen bezogen sich auch auf die zahlenmäßige Verteilung der aus wegen verschiedener Krankheiten stationär behandelten Kindern und symptomfreien Krippenpfleglingen isolierten Virustypen (Tab. II). In 16,4% der Meningitis serosa-Fälle konnten die Echoviren von Typ

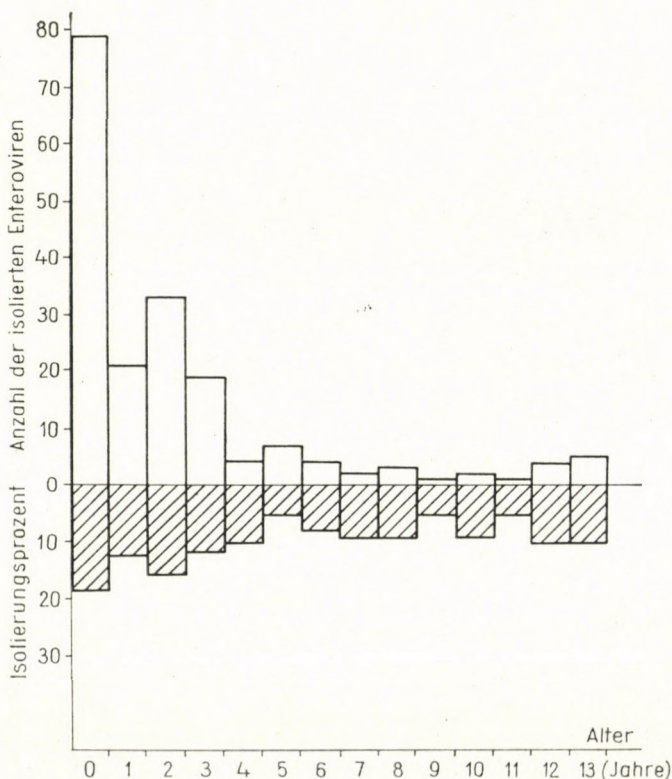


ABB. 2. Maß der Virusausscheidung nach Alter im Komitat Hajdú-Bihar (1969—1971)

TABELLE I

Typ und Anzahl der isolierten Enteroviren im Komitat Hajdú-Bihar (1969—1971)

Virentyp	Jahr			Insgesamt
	1969	1970	1971	
Coxsackie B2	10			10
3	12			12
4		6	18	24
Echo 1		1	9	10
5	1			1
6	21	2		23
7			5	5
9	3	4	6	13
10	2		2	4
14		2	17	19
18	4		2	6
19			2	2
23		1		1
30	14			14
31		5	1	6
32			2	2
Nicht typisierter Echovirus		4	11	15
Nicht typisierter Enterovirus	5		13	18
Insgesamt	72	25	88	185
Anzahl der untersuchten Proben	246	253	934	1433
Isolierungsprozent	29,2	9,8	9,3	12,9

6, 9 und 30 isoliert werden, in 50% der herpanginösen Fälle wiesen die Befunde auf Coxsackievirus B3 und B4 hin. Bei 16,5% der an einer Erkrankung der Luftwege Leidenden wurden mehrerlei Viren, am häufigsten Coxsackievirus Typ B4 isoliert. Bei Grippe und Enterocolitis betrug die Häufigkeit der Virenausscheidung 10,2%. Am häufigsten kamen die Echoviren 6 und 14 sowie Coxsackievirus B2 vor. In 27,1% der

mit der Diagnose Vireninfektion behandelten Fälle waren verschiedene Viren nachzuweisen. 7,2% der symptomfreien, in der Krippe betreuten Kinder entleerten Enteroviren.

BESPRECHUNG

Das Maß der Enterovirusausscheidung ist in der gemäßigten Zone in den Monaten Juni bis Oktober am

höchsten; Maximalwerte lassen sich in August und September registrieren. Die Häufigkeit der Infektionen zeigt von Lebensalter, sozialer Lage und Jahreszeit abhängig, wesentliche Schwankungen [17, 10]. Die Prozen-
tualität der Isolierung wird nicht nur

durch die obengenannten Faktoren, sondern auch durch die angewandten Laboratoriumsmethoden in bedeutendem Maße beeinflusst [39]. Im Laufe unserer Untersuchungen konnten im nordöstlichen Gebiet Ungarns von Juni bis November die meisten En-

TABELLE II

Verteilung der isolierten Enterovirustypen
aufgrund der klinischen Diagnose (0—14jährige Kinder)

Virustyp	Klinische Diagnose					Symptom- frei	Anzahl der Virus- isolierung
	1.	2.	3.	4.	5.		
Coxsackie B2				10			10
3	1	6		1	4		12
4		7	10	4		3	24
Echo			1	8		1	10
5				1			1
6	5		2	16			23
7			3	2			5
9	5		2	6			13
10	2		1	7	1		11
14	1		5	10		1	17
18						1	1
19				1	1		2
23				1			1
30	6			8			14
31	1		4			1	6
32			2				2
Nicht typisierter Echovirus			6	2	3	4	15
Nicht typisierter Enterovirus	4		3		7	4	18
Insgesamt	25	13	39	77	16	15	185
Anzahl der untersuchten Proben	152	26	236	752	59	208	1433
Isolierungsprozent	16,4	50	16,5	10,2	27,1	7,2	12,9

- 1. = Meningitis serosa
- 2. = Herpangina
- 3. = Grippe, Bronchitis
- 4. = Grippe, Enterocolitis
- 5. = Infectio virosa

teroviren isoliert werden. DÖMÖK und Mitarb. [10] fanden 1960, daß unter den gesunden Kleinkindern die zur Altersklasse 0—4 Jahren gehörenden und darunter die 4jährigen die meisten Enteroviren entleerten. Auch wir erhielten ähnliche Resultate, mit dem Unterschied, daß wir die meisten Viren aus Kindern unter 1 Jahr isoliert haben. Diese Tatsache findet ihre Erklärung vermutlich darin, daß die Mehrzahl der von uns untersuchten Proben von kranken Kindern stammte. Zu ähnlichen Ergebnissen gelangten anhand der Aufarbeitung eines großzahligen Materials FROESCHLE und Mitarb. [16] bzw. eines kleinzahligen Materials TÓTH [37]. Wegen des Mangels der maternalen Immunität ist diese Altersklasse gegenüber Coxsackie- und Echoviren äußerst empfindlich [16, 11] und falls Säuglinge unter 1 Jahr infiziert werden, ist die Gefahr einer Erkrankung größer als bei den älteren Jahrgängen [16].

Im Falle sporadischer Krankheiten haben wir die pathogenetische Rolle der isolierten Enteroviren unter Berücksichtigung der WHO-Empfehlung [5] verwahrscheinlicht. Der isolierte Enterovirus wurde als fakultativer Krankheitserreger betrachtet, falls

1. im Untersuchungsmaterial des Patienten keine anderen Krankheitserreger nachzuweisen waren,

2. in den Untersuchungsmaterialien der gleichaltrigen und in der Umgebung lebenden Personen der isolierte Virus entweder nicht oder zu einem wesentlich niedrigerem Prozent nachzuweisen war,

3. in dem uns zur Verfügung stehenden Serenpaar die Konzentration der homologen Antikörper im Laufe der Krankheit sich auf das Vierfache erhöhte, und schließlich,

4. eine mit ähnlichen Symptomen einhergehende Krankheit im Zusammenhang mit dem isolierten Virustyp auch von anderen Verfassern beobachtet wurde.

Die untersuchten Krankheitsbilder können offensichtlich nicht auf ein und denselben ätiologischen Agens zurückgeführt werden [23, 35, 20]. Unter den pathogenetischen Faktoren sind auch die Enteroviren von Bedeutung. Die summierten Ergebnisse der bei Kranken und entsprechenden Kontrollpersonen durchgeführten Virusisolierungsversuche zeigten, daß in den aus den Kranken stammenden Proben von der Symptomatologie abhängig einige Enterovirustypen in höherer Prozentzahl zu isolieren waren, als aus den Proben symptomfreier Personen.

Die aus den an Meningitis serosa leidenden Patienten isolierten Viren schienen mit der Krankheit in gewissem Zusammenhang zu stehen; dies bezog sich in erster Linie auf die Echovirentypen 6, 9 und 30 [22, 14], welche nicht selten auch bei Meningitis serosa-Epidemien isoliert worden sind [7, 28, 29, 30, 38].

Der allgemeinen Auffassung nach sind die Krankheitserreger der Herpangina die in Gruppe A gehörenden Coxsackieviren [8], neuestens wird aber berichtet, daß das Krankheitsbild auch durch die Typen von Gruppe B verursacht werden kann [21, 32].

In ihrer, sich mit der Pleurodynie-epidemie 1958 befassenden Mitteilung schrieben DÖMÖK und Mitarb. [12], daß sie aus dem Untersuchungsmaterial vieler, herpanginöse Symptome aufweisenden Patienten den die Epidemie verursachenden Virusstamm Coxsackie B3 isoliert haben. In einer vorangehenden Mitteilung berichteten auch wir über die Isolierung von Coxsackie B3 bei herpanginösen Patienten [25].

Durch die Virentypen Coxsackie B werden häufig obere und tiefe Atemwegserkrankungen verursacht [2, 6, 18, 34]. Im Zusammenhang mit im Kindesalter aufgetretenen Atemwegserkrankungen konnten IVANOVICS und PINTÉR [19], DÖMÖK [13] und auch wir [24] Coxsackie-B-Viren isolieren.

Mit den zwischen Enteroviren und Gastroenteritis bestehenden Zusammenhängen befaßt sich eine unlängst erschienene zusammenfassende Arbeit von IVANOVICS [20]. Durch Enteroviren werden, obwohl sie sich hauptsächlich in den enteralen Epithel- und Lymphzellen vermehren, nur selten mit enteralen Symptomen einhergehende Krankheiten verursacht. Im Vergleich zur entsprechenden Kontrollgruppe lag die Prozentzahl der aus den Untersuchungsproben der Kranken isolierten Enterovirustypen in unserem Material ebenfalls nicht höher, unter Berücksichtigung der übrigen Laboratoriumsbefunde und der Literaturangaben konnte aber trotzdem die pathogenetische Rolle der häufiger isolierten Virustypen — Coxsackie B [24, 3] und Echovirus 6, 14 [31, 26] — angenommen werden.

Durch die verschiedenen Enteroviren und die in eine andere Gruppe gehörenden Viren kann dasselbe klinische Syndrom herbeigeführt werden, aber es ist auch möglich, daß ein gewisser Enterovirustyp für die Entstehung verschiedener Syndrome verantwortlich ist. Angesichts dieser Tatsache seien einerseits die Notwendigkeit und Bedeutung der Viruslaboratoriumsuntersuchungen bei der Festlegung der ätiologischen Diagnose, andererseits die Wichtigkeit der sorgfältigen Bewertung der Laboratoriumsergebnisse betont.

*

Für die Durchführung der technischen Arbeiten wollen Verfasser FRL. J. FERENCZY, FRAU DR. J. HERNÁDFÓI und FRL. M. VASS ihren aufrichtigen Dank aussprechen.

LITERATUR

1. ARSTENSTEIN, M. S.: Epidemic Coxsackie virus infections with mixed clinical manifestations. *Ann. intern. Med.* **60**, 57 (1964).
2. BABB, J. M., STONEMAN, M. E. R., STERN, H.: Myocarditis and croup caused by Coxsackie virus type B5. *Arch. Dis. Childh.* **36**, 551 (1961).
3. CARMICHAEL, J., MCGUCKIN, R., GARDNER, P. S.: Outbreak of Coxsackie type B2 virus in children's home in Newcastle upon Tyne. *Brit. med. J.* **2**, 532 (1968).
4. CHERRY, J. D.: Herpangina. The etiology spectrum. *Pediatrics* **36**, 632 (1965).
5. Committee on Enteroviruses of the National Foundation for Infantile Paralysis. The Enteroviruses. *Amer. J. Publ. Hlth* **47**, 1556 (1957).
6. CRAMBLETT, H. G., MOFFET, H. L., BLACK, J. P., SCHULENBERGER, H., SMITH, A., COLONNA, C. T.: Coxsackie virus infections: clinical and laboratory studies. *J. Pediat.* **64**, 406 (1964).
7. DAVIS, D. C., MELNICK, J. L.: Epidemiologic observations on an outbreak of aseptic meningitis due to ECHO virus type 6. *Proc. Soc. exp. Biol. (N. Y.)* **92**, 839 (1956).

8. DÖMÖK, I.: Picornavírusok. In: Bakács, T., Farkas, E. (Eds.) *Orvosi Virologia. Medicina*, Budapest 1965.
9. DÖMÖK, I.: A poliomyelitis leküzdése terén hazai és világviszonylatban elért eredmények és felmerülő problémák. *Orv. Hetil.* **112**, 243 (1971).
10. DÖMÖK, I., MOLNÁR, E., JANCsó, Á., DÁNIEL, M.: Fiatal egészséges gyermekek enterovírus vizsgálata 1960. évben, az első poliovírus törzsekkel végzett vaccinatiós kampányok után. *Orv. Hetil.* **103**, 1402 (1962).
11. DÖMÖK, I., MOLNÁR, E.: Meningo-encephalomyocarditis esetek újszülöttek között az 1958. évi Bornholm járvány alatt. 11. Kóroktani adatok. *Orv. Hetil.* **101**, 593 (1960).
12. DÖMÖK, I., MOLNÁR, E., RUDNAI, O.: An epidemic of Bornholm disease in Hungary in 1958. *Acta microbiol. Acad. Sci. hung.* **7**, 151 (1960).
13. DÖMÖK, I.: 1952–54. évi Cocksackie vírus izolálási kísérletek és a kitenyészett törzsek azonosítása. *Egészségtudomány* **1**, 31 (1957).
14. Enterovírus surveillance. *Wkly epidem. Rec.* **46**, 276 (1971).
15. FELICI, A.: Contribution to the study of disease in Italy caused by Cocksackie B group of viruses. II. Epidemiological, clinical and virological data obtained in the course of a summer outbreak caused by Cocksackie B4 virus. *Arch. ges. Virusforsch.* **9**, 317 (1959).
16. FROESCHLE, J. E., FEORINO, P. M., GELFAND, H. M.: A continuing surveillance of enterovirus infection in healthy children in six United States cities. II. Surveillance enterovirus isolates 1960–1963 and comparison with enterovirus isolated from cases of acute central nervous system disease. *Amer. J. Epidem.* **83**, 455 (1966).
17. GELFAND, H. M., HOLGUIN, A. H., MARCHETTI, G. E., FEORINO, P. M.: A continuing surveillance of enterovirus infections in healthy children in six United States cities. I. Viruses isolated during 1960 and 1961. *Amer. J. Hyg.* **78**, 358 (1963).
18. HOPKINS, J. H. S.: Bornholm disease. *Brit. med. J.* **1**, 1230 (1959).
19. IVANOVICS, GY., PINTÉR, M.: Az első igazolt Cocksackie vírusfertőzés Magyarországon. *Orv. Hetil.* **93**, 1452 (1952).
20. IVANOVICS, GY.: A vírusfertőzések szerepe a hasi szervek megbetegedéseiben. *Orv. Hetil.* **113**, 5 (1972).
21. JOHNSON, T., JÖNSON, B., LYKE, E., VICTORIN, V.: Studies of an epidemic of aseptic meningitis associated with Cocksackie and Echo viruses. *Arch. ges. Virusforsch.* **7**, 384 (1957).
22. KLYACHKO, N. S., ZAITSEVA, M. S., GALKO, N. V., SHEINBERG, T. P., PRATUSEVICH, R. M., KUZNETSOVA, E. Y., KAPLAN, A. S., VASILEVSKAYA, N. I., KOZHEVNIKOV, I. N., NIKOLAYEV, V. P., GORTSEVKAYA, I. A., POSLANCHIK, A. L.: Specific laboratory diagnostics of serous meningitis enteroviruses and conditions determining their reliability in a non-epidemic period. *J. Hyg. Epidem. (Praha)* **16**, 72 (1972).
23. KOVÁCS, F.: Gyermekkori neuroinfekciók klinikuma. *Gyermekgyógyászat* **12**, 116 (1966).
24. LEHEL, F., SCHABLIK, M., TÓTH, I., SZENT-ANDRÁSSY, T., KRASZNAI, J.: Cocksackie B2 vírus-typus okozta bölcsődei járvány. *Gyermekgyógyászat* **21**, 111 (1970).
25. LEHEL, F., SCHABLIK, M., TÓTH, I.: Cocksackie B csoportba tartozó vírus-típusok okozta járványok vizsgálata. Hajdú-Bihar megye és Debrecen megyei jogú város Közegészségügyi-Járványügyi Állomásainak Emlékkönyve. Debrecen, 1970.
26. LEPIE, P., SAMAILLE, J., MAURIN, J., DUBOIS, O., CARRE, M. C.: Type 14 Echo virus and infantile gastroenteritis. *Lancet* **2**, 1199 (1960).
27. LIM, K. A., BENYESH-MELNICK, M.: Typing of viruses by combinations of antiserum pools. Application to typing of enteroviruses (Cocksackie and Echo). *J. Immunol.* **84**, 309 (1960).
28. McLEAN, D. M., MELNICK, J. L.: Association of mouse pathogenic strain of Echo virus type 9 with aseptic meningitis. *Proc. Soc. exp. Biol. (N. Y.)* **94**, 656 (1957).
29. NIHOUL, E., QUERSIN-THIRY, L.: Echo virus type 9 as the agent responsible for an important outbreak of aseptic meningitis in Belgium. *Amer. J. Hyg.* **66**, 102 (1957).
30. PLAGER, H., DECHER, W.: A newly recognized enterovirus isolated from cases of aseptic meningitis. *Amer. J. Hyg.* **77**, 26 (1963).
31. RAMOS-ALVAREZ, M., SABIN, A. B.: Enteropathogenic viruses and bacteria. Role in summer diarrheal diseases of infancy and early childhood. *J. Amer. med. Ass.* **167**, 147 (1958).
32. RAY, C. G.: Acute respiratory illness associated with Cocksackie B4 virus in children. *Pediatrics* **39**, 220 (1967).
33. RUZICKSKA, P.: Morphological studies on cell lines and strains obtained from

- primary monkey kidney cell cultures. *Acta morph. Acad. Sci. hung.* **12**, 275 (1964).
34. SIEGEL, W., SPENCER, F. J., SMITH, D. J., TOMAN, J. M., SKINNER, W. F., MARX, M. B.: Two new variants of infection with coxsackie virus group B, type 5 in young children. *New Engl. J. Med.* **268**, 1210 (1963).
35. SZÉKELY, Á.: Gyermekkori vírusfertőzések légúti vonatkozásai. *Gyermekgyógyászat* **12**, 107 (1966).
36. TORPHY, D. E., RAY, C. G., THOMPSON, R. S., FOX, J. P.: An epidemic of aseptic meningitis due to echovirus type 30: Epidemiologic features and clinical and laboratory findings. *Amer. J. Publ. Hlth* **60**, 1447 (1970).
37. TÓTH, M.: Virological examination of children with acute exanthematous disease. *Acta microbiol. Acad. Sci. hung.* **15**, 55 (1968).
38. WINKELSTEIN, W. JR., KARZON, D. T., BARRON, A. L., HAYNER, N. S.: Association of ECHO virus type 6 with aseptic meningitis. *Amer. J. Publ. Hlth* **47**, 741.
39. YOW, M. D., MELNICK, J. L., BLATTNER, R. J., STEPHENSON, W. B., ROBINSON, N. M., BURKHARDT, M. A.: The association of viruses and bacteria with infantile diarrhea. *Amer. J. Epid.* **92**, 33 (1970).

DR. IRÉN TÓTH

Tóthfalussi tér 5.

4024 Debrecen, Ungarn

Dynamische Änderung der immunologischen Verhältnisse im Säuglingsalter

Von

ÉVA KAISER und TERÉZ JOÓ SZABADOS

Kinderklinik der Medizinischen Universität Pécs
und Heim Pál-Kinderkrankenhaus Budapest

(Eingegangen am 19. Juni 1972)

Bei Neugeborenen mit verschiedenem Gestationsalter (24.–33. Woche, 34.–36. Woche, 37.–42. Woche) wurden bis zum Alter von 1 Jahr folgende Parameter laufend registriert: Serum-Gesamteiweißspiegel, die drei Haupt-Immunglobulinfraktionen (IgG, IgA und IgM) sowie zirkulierender Antikörperspiegel.

Betreffs der Gestaltung des Serum-Gesamteiweißwertes war zwischen den vor der 36. und nach der 37. Gestationswoche auf die Welt gekommenen Säuglingen ein charakteristischer Unterschied vorzufinden, welcher bis zum Ende des 1. Lebensjahres bestand.

Im Laufe der quantitativen Bestimmung des IgG-Immunglobulins zeigte sich, daß zwischen den Säuglingen mit dem niedrigsten Gestationsalter und den zu Termin Geborenen ein signifikanter Unterschied besteht.

Hinsichtlich der IgA- und IgM-Immunglobuline ließen sich vom 3.–6. Monat an in allen drei Gestationsgruppen signifikante quantitative Abweichungen verzeichnen; der Entwicklungsgang war innerhalb der einzelnen Gestationsgruppen identisch.

Die Zahl der in den ersten Lebenstagen nachweisbaren Antikörper war bei den vor der 37. Gestationswoche geborenen Säuglingen signifikant niedriger, als bei den nach der 37. Woche Geborenen. Damit kann die gesteigerte Empfindlichkeit der Früh- und Neugeborenen gegenüber enteralen Infektionen erklärt werden.

Die Dynamik der postnatalen Adaptation ist eine Funktion der Synthese der biologisch aktiven Proteine, welche nicht durch die Gestationszeit, sondern eher durch die Stimulation der exogenen Antigene beeinflusst wird [8].

Die Immunglobuline bilden die biologisch wichtigste Gruppe der Antikörper. Diese Antikörper repräsentieren die Endprodukte der Immunantwort, die ein komplexer, gut registrierbarer Prozeß ist. Im Laufe dieses Prozesses werden durch verschiedene Antigene

Antikörperantworten ausgelöst und diese Antikörper reagieren nur mit dem stimulierenden Antigen.

Unter den drei Haupt-Immunglobulinen passiert IgG die Plazenta-Barriere. Das bei der Geburt im Nabelschnurblut vorfindbare IgG-Globulin ist fast gänzlich mütterlichen Ursprungs, welches sich im Fötus pränatal nur in Spuren nachweisen läßt, d. h. daß der bei der Geburt registrierbare IgG-Spiegel die Funktion der mütterlichen Serumkonzentration ist [1, 2, 3, 4, 6]. Nach

JANEWAY [7] synthetisiert die normale Frucht eine geringe Menge sämtlicher Globuline; seiner Ansicht nach verfügt der menschliche Fötus auch über eine gewisse Menge eigener IgG-, IgM- und IgA-Globuline. VAN FURTH und Mitarb. [13] haben mittels Immunfluoreszenz in den Milzzellen der menschlichen Frucht von der 20. Gestationswoche an IgG und IgM nachgewiesen; zu ähnlichen Ergebnissen führten die Knochenmarkuntersuchungen von MATSEN und Mitarb. [10]. MARTENSSON und FUDENBERG [9] untersuchten die fötale IgG-Produktion, wobei ihnen der Nachweis von IgG im Nabelschnurblut gelang, dessen Gm-Gruppen den väterlichen Globulinen ähnlich waren und bei der Mutter fehlten.

Hinsichtlich der für die Synthese der IgG- und IgM-Globuline verantwortlichen Reize sind mehrere Hypothesen bekannt geworden.

Hinsichtlich der IgA-Produktion im normalen Fötus gehen die Meinungen auseinander. Im allgemeinen wird angenommen, daß das perinatal vorfindbare IgA mütterlichen Ursprungs ist und die Produktion durch fötomaternale Infektionen — ohne die es keine fötale IgA-Produktion gibt — in Gang gesetzt wird.

CSORBA und Mitarb. [5] beobachteten im Serum von zu Termin geborenen und auch von frühgeborenen Säuglingen eine Konzentrationsverminderung, welche ihren Tiefpunkt im Alter von 3 Monaten erreichte, in manchen Fällen kam sogar ein für Agammaglobulinämie charakteristischer niedriger Spiegel vor.

MATERIAL UND METHODIK

Das Ziel der vorliegenden Untersuchungen war die Registrierung der dynamischen Änderung des Immunglobulinspiegels von Säuglingen mit verschiedenem Gestationsalter, im Laufe des ersten Lebensjahrs und die parallele Bestimmung der zirkulierenden Antikörper.

Das Untersuchungsmaterial setzte sich aus 94 infektionsfreien gesunden Säuglingen zusammen.

In den mittels Venenpunktion gewonnenen Blutproben wurde nach Zentrifugierung, Serum-Gesamteiweiß-Bestimmung (mit dem Biuret-Verfahren), Papier- und WIEMESCHE Agargel-Elektrophorese, Immunelektrophorese (mit der SCHEIDEGERSCHEN Methode) durchgeführt. Zur quantitativen Bestimmung der drei Hauptimmunglobulin-Fractionen (IgG, IgA und IgM) diente die radiale Immundiffusions-Plattenmethode von MANCINI und CARBONARA, während die Bestimmung der zirkulierenden Antikörper mit dem von BACKHAUSZ ausgearbeiteten Immuno-gramm erfolgte: Zur Bestimmung kamen das gegen *Salmonella* Ty Vi, Ty O, Paratyphus A, B, Flexner 1, 2, 3, Sonne- und enteropathogene *E. coli*-Antigene gerichtete Antikörpersniveau sowie die gegen Schaferythrozyten gerichteten Hetero- und die gegen A und B Erythrozyten gerichteten Iso-Antikörper. Nebst den in die IgM- und IgA-Gruppen gehörenden Antikörpern repräsentieren die Antikörper IgG-Typs das Anti- α -Staphylolysin, welches mittels Hämolysinhemmung untersucht wurde. Bei den immunelektrophoretischen Untersuchungen kamen polyvalentes antihuman Pferdeserum (Human 249) sowie monovalente anti-IgG, anti-IgM und anti-IgA Immunsereen zur Anwendung.

ERGEBNISSE

Die Gestaltung der Serum-Gesamteiweißwerte veranschaulicht Abb. 1. Unser Material wurde der Gestationszeit entsprechend in drei Gruppen eingeteilt: Gruppe I: 25, zwischen der 24. und 33. Gestationswoche geborene Säuglinge; Gruppe II: 20, zwischen der 34. und 36. Gestationswoche auf die Welt gekommene Säuglinge und Gruppe III, Kontrollgruppe: 49, nach normaler Gestationszeit, nach der

37.—42. Woche geborene Säuglinge. Die erste Untersuchung fand bei sämtlichen Gruppen innerhalb der ersten 10 Lebenstage, und die darauffolgenden im Alter von 1, 3, 6 und 12 Monaten statt.

Im Einklang mit den Angaben von LINNEWEH [8] und SCHMIDT [12] meldete sich im ersten Lebensmonat bei allen drei Gruppen eine Verminderung des Serum-Eiweißspiegels, hiernach begannen sich die Werte zu erhöhen und erreichten oder übertrafen im

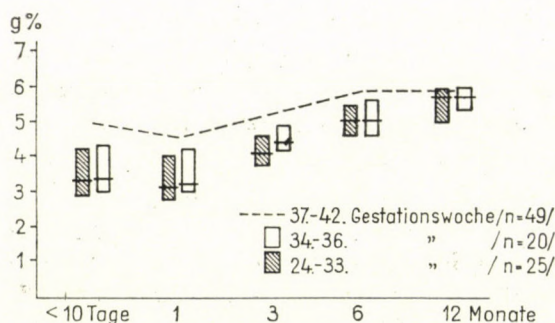


ABB. 1. Signifikanz der durchschnittlichen Abweichung zwischen den vor der 36. und nach der 37. Gestationswoche Geborenen

10tägige	t = 32,40	p < 0,001
1monatige	t = 14,50	p < 0,001
3monatige	t = 12,30	p < 0,001
6monatige	t = 9,90	p < 0,001
12monatige	t = 1,53	p > 0,10

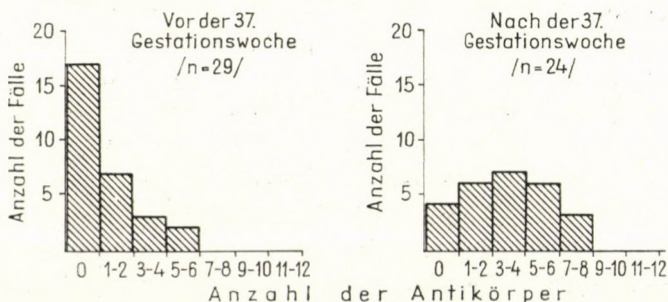


ABB. 2. Verteilung der am 1. Lebenstag nachgewiesenen enteralen Antikörper
Untersuchte Antikörper: S. typhi Vi; S. typhi O; S. paratyphi A.; S. paratyphi B.; Sh. flexneri 1/b; Sh. flexneri 2a; Sh. flexneri 3; Sh. sonnei; E. coli O26, E. coli O55, E. coli O86, E. coli 111.

dritten Monat die im Laufe der ersten 10 Tage registrierte Konzentration. In den ersten beiden Gruppen vollzog sich die Erhöhung der Serum-Eiweißwerte wesentlich langsamer, annähernde Normalwerte konnten nur im 6. Monat vorgefunden werden; eine den gleichaltrigen, zu Termin geborenen Säuglingen entsprechende Konzentration ließ sich indessen erst am Ende des ersten Lebensjahrs verzeichnen. Die Ergebnisse wiesen somit auf eine signifikante Abweichung in Funktion der Gestationszeit; auffallend war der im Vergleich zu den reifen Neugeborenen vorgefundene niedrigere Wert bei den vor der 36. Gestationswoche geborenen Säuglingen.

Die Resultate der quantitativen Untersuchungen sind in Tabelle I dargestellt: Wie ersichtlich, ist jener Zeitpunkt, in dem sich der IgG-Spiegel des Säuglings auf etwa die Hälfte des im Laufe der ersten 10 Tage registrierten Wertes vermindert, unterschiedlich. Den niedrigsten IgG-Spiegel fanden wir im Alter von ungefähr 3 Monaten und zwar betrug der Durchschnittswert bei den Säuglingen mit niedrigem Gewicht 400 mg% und bei den eutrophischen, zu Termin Geborenen 460 mg%. Von MURALT [11] hat die niedrigsten IgG-Werte im Laufe der 6.—10. Lebenswoche beobachtet. Nach dem ersten Trimenon vollzog sich als Ergebnis der endogenen IgG-Produktion bis zum Ende des 1. Lebensjahres eine langsame Erhöhung der IgG-Konzentration, die bis zu diesem Zeitpunkt einen Durchschnittswert von 700 mg% erreichte. Physiologische Varianten, welche

wesentlich unter diesem Niveau geblieben waren, kamen in unserem Untersuchungsmaterial nicht vor.

Bei den beiden Frühgeborenen-Gruppen konnte bis zum Alter von 1 Monat keine bewertbare Menge von IgG-Globulin nachgewiesen werden; von diesem Zeitpunkt an setzte sich eine langsame Konzentrationserhöhung in Gang, am Ende des ersten Lebensjahres beliefen sich die Werte bereits auf 20% des Erwachsenenwertes.

IgM konnte in den ersten beiden Gruppen nach der Geburt nicht nachgewiesen werden; bei den reifen Neugeborenen betrug der Durchschnittswert 15 mg%. Vom 3. Monat an begann eine langsame Konzentrationserhöhung, die bis zum Ende des ersten Lebensjahres anhielt. In der eutrophischen Gruppe erreichte der IgM-Wert im 6. Monat die Hälfte des Erwachsenenwertes und stieg in der Folge soweit an, daß bei den 1jährigen Säuglingen bereits nahezu mit den durchschnittlichen Erwachsenenwerten übereinstimmende Konzentrationen vorzufinden waren.

Die angeführten Angaben erlauben die Feststellung, daß zwischen den Frühgeborenen (Gruppe I und II) und den zur rechten Zeit auf die Welt gekommenen eutrophischen Säuglingen (Gruppe III) hinsichtlich der Konzentration der drei Immunglobulinfraktionen ein signifikanter Unterschied besteht.

Die bei 24 zu Termin Geborenen und bei 29 Frühgeborenen durchgeführten immunographischen Untersuchungen ergaben dementsprechend,

ob es sich um einen vor oder nach der 37. Gestationswoche auf die Welt gekommenen Säugling handelte, abweichende Ergebnisse. Die untersuchten 12 enteralen Antikörper fehlten bei 4 von 24 zu Termin Geborenen, und bei 17 von 29 Frühgeborenen. Die niedrige Konzentration oder das Fehlen der gegen die enteralen Krankheitserreger gerichteten Antikörper im Neugeborenenserum hängt aller Wahrscheinlichkeit nach damit zusammen, daß es sich hierbei um die Plazentabarriere nicht passierende Substanzen IgM- oder IgA-Typs handelt. Die Kenntnis dieses Umstands ist wegen der im Neugeborenen- und Säuglingsalter vorkommenden schweren pathogenen *E. coli*, *Klebsiella* usw. Infektionen von Wichtigkeit. In der Gruppe der reifen Neugeborenen war die Anzahl der Fälle, in denen mehrere Antikörper nachgewiesen werden konnten, wesentlich höher, als in der Gruppe der Frühgeborenen. Hinsichtlich des Anti- α -Staphylolysin-spiegels ließ sich unter den untersuchten Gruppen keine bewertbare Abweichung erkennen. Nach Ausscheidung der maternalen Antikörper meldete sich in der Erscheinung der untersuchten zirkulierenden Antikörper unter den Säuglingen mit verschiedenem Gestationsalter bis zum Ende des ersten Lebensjahres kein charakteristischer Unterschied.

BESPRECHUNG

Wie wohlbekannt, verschwinden die transplazentar erworbenen mütterlichen Antikörper postnatal dem

normalen Katabolismus des IgG entsprechend stufenweise aus dem Organismus des Neugeborenen, bis sich schließlich die eigene Immunproduktion des Säuglings in Gang setzt.

Nach unseren Beobachtungen hängen Intensität des Abbaus und Ausmaß der Synthese auch vom Gestationsalter ab. In Hinblick auf den absoluten Wert der Serum-Gesamteiweißkonzentration besteht zwischen den vor und nach der 37. Gestationswoche auf die Welt gekommenen Säuglingen ein wesentlicher Unterschied, die Dynamik der Änderung ist aber in allen Gruppen dieselbe, und die sich aus der Gestationszeit ergebenden quantitativen Abweichungen gleichen sich ungefähr im 12. Lebensmonat aus.

IgG, das einzige aktiv transportierte Immunglobulin, konnte in jeder der drei Gruppen nachgewiesen werden, bei den vor der 37. Gestationswoche Geborenen lagen aber die in mg% ausgedrückten Werte etwas niedriger. In den ersten drei Lebensmonaten vollzieht sich in allen drei Gruppen (nach und vor der 36. bzw. vor der 34. Gestationswoche geborene Säuglinge) eine Konzentrationsverminderung, so daß im Alter von 3 Monaten der IgG-Spiegel nicht einmal die Hälfte des Ausgangswertes erreicht.

Meßbare Mengen von IgA konnten im Laufe der ersten 10 Lebenstage in keiner Gruppe nachgewiesen werden, bei den vor der 37. Gestationswoche auf die Welt gekommenen Säuglingen gelang dies im Alter von 1 Monat nicht. Mit

TABELLE I
Immunglobulinwerte

	Lebensalter	IgG mg%	IgA mg%	IgM mg%	Se-Eiweiß g%
Normal	Erwachsene	1200—1400	200—400	100	7,4
Gestationsalter	10 Tage	1000	—	—	4,3
24—33 Wochen	1 Monat	530	—	20	4,0
(820—2130 g)	3 Monate	400	10	32	5,1
	6 „	460	20	40	6,0
	12 „	650	30	70	6,7
Gestationsalter	10 Tage	1030	—	—	4,4
34—36 Wochen	1 Monat	560	—	20	4,2
(1600—2600 g)	3 Monate	440	12	35	5,4
	6 „	480	25	45	6,0
	12 „	660	35	75	6,8
Gestationsalter	10 Tage	1200	—	15	5,9
37—42 Wochen	1 Monat	620	10	30	5,6
(2440—4900 g)	3 Monate	460	15	45	6,2
	6 „	500	30	50	6,8
	12 „	700	40	90	6,8

Signifikanz der allgemeinen Abweichung in bezug auf IgG-Immunglobulin zwischen den vor der 34. Woche und nach der 37. Woche Geborenen: $t = 3,10$, $p < 0,005$

In bezug auf IgA-Immunglobulin besteht unter den drei Gruppen, deren Gestationsalter verschieden ist, ein signifikanter Unterschied:

Zwischen der 24. und 33. Woche und der 34. und 36. Woche: $t = 2,89$, $p < 0,005$.

Zwischen der 34. und 36. Woche und der 37. und 42. Woche: $t = 3,61$, $p < 0,001$.

In bezug auf IgM-Immunglobulin besteht zwischen den beiden Gruppen mit niedrigem Gestationsalter vom 1. Lebensmonat an kein charakteristischer Unterschied, vom 6. Lebensmonat an lassen sich aber unter den drei Gruppen, deren Gestationsalter unterschiedlich ist, signifikante Abweichungen erkennen.

Zwischen der 24. und 33. Woche und der 34. und 36. Woche: $t = 2,55$, $p < 0,01$.

Zwischen der 34. und 36. Woche und der 37. und 42. Woche: $t = 5,09$, $p < 0,001$.

qualitativer Immunelektrophorese ließ sich dagegen die Anwesenheit des IgG bis zum 10. Lebenstag in der Mehrzahl der Fälle nachweisen

(auf dem Streifen erschien ein blasser Präzipitationsbogen). Bei den nach der 37. Gestationswoche Geborenen machten die Werte im Durchschnitt 10 mg% aus, während bei den Frühgeborenenengruppen dieser Wert nur im Alter von etwa 3 Monaten zu registrieren war. Dieser Unterschied glich sich nicht einmal bis zum Ende des ersten Lebensjahres aus, die quantitativen Daten der beiden Frühgeborenenengruppen sind nur annähernd dieselben, wie die der rechtzeitig geborenen Säuglinge.

IgM konnte in den ersten 10 Tagen nur bei den nach der 37. Gestationswoche Geborenen nachgewiesen werden; bei den beiden Gruppen der vor der 37. Gestationswoche auf die Welt gekommenen Säuglingen waren meßbare IgM-Mengen nur nach dem ersten Lebensmonat vorzufinden, die Werte lagen aber niedriger als bei

den reifen Neugeborenen. Nach diesem Zeitpunkt erhöhte sich die IgM-Konzentration auch in diesen beiden Gruppen, am Ende des ersten Lebensjahres sind die Werte aber immer noch etwas niedriger, als bei den nach der 37. Gestationswoche Geborenen. Mit der SCHEIDEGGERSchen Methode war IgM praktisch in jedem Fall nachzuweisen.

Unsere Beobachtungen können bei der Bewertung der Immunantworten der im Neugeborenen- und Säuglingsalter aufgetretener Infektionen als Grundlage zu einem Vergleich bzw. der Erkennung der auslösenden Ursache dienen. Im Einklang mit zahlreichen Literaturangaben gelangten auch wir zur Feststellung, daß der IgG-Spiegel der reifen Neugeborenen mit dem Erwachsenenwert übereinstimmt, bei den Frühgeborenen dagegen eine niedrigere Konzentration vorzufinden ist. Auf Wirkung der sich nach der Geburt laufend wiederholenden Antigenreize entwickelt sich das lymphoretikuläre Zellsystem der Frühgeborenen gleichmäßig, es beginnt die Immunglobulinproduktion und der Gang der Entwicklung verläuft dem der reifen Früchte parallel. Anschließend sei betont, daß sich die IgM-Konzentration in allen drei untersuchten Gruppen in bedeutenderem Maße erhöhte und bis zum Ende des ersten Lebensjahres die Erwachsenenwerte fast erreichte, während die IgA-Konzentration einen mäßigeren Anstieg zeigte, so daß diese Werte im Alter von 1 Jahr noch weit von den Normalwerten der Erwachsenen zurückblieben.

LITERATUR

1. ALLANSMITH, M., MCCLELLAN, B. H., BUTTERWORTH, M., MALONEY, J. R.: The development of immunoglobulin levels in man. *J. Pediat.* **72**, 276 (1968).
2. BARANYAI, P., KOVÁCS, E., NAGY, I.: Serum immunoglobulin-szintek koraszülöttekben. *Gyermekgyógyászat* **22**, 460 (1971).
3. BERG, T.: Immunoglobulin levels in infants with low birth weights. *Acta paediat. scand.* **57**, 36 (1968).
4. BERG, T., NILSSON, B. A.: The foetal development of serum levels of IgG and IgM. *Acta paediat. scand.* **58**, 577 (1969).
5. CSORBA, S., KÁVAI, M., KARMAZSIN L.: Untersuchungen über die Immuneiweiß-Stoffe (IgG-, IgA-, IgM-Globulin) bei reif- und frühgeborenen Säuglingen in den Monaten nach der Geburt. *Acta paediat. Acad. Sci. hung.* **3**, 405 (1965).
6. HOBBS, J. R., DAVIS, J. A.: Serum G globulin levels and gestational age in premature babies. *Lancet* **1**, 757 (1968).
7. JANEWAY, CH.: The immunological system of the child. *Arch. Dis. Childh.* **41**, 358 (1966).
8. LINNEWEH, F.: Postnatale Adaptation. *Fortschr. Päd.* **1**, 1 (1965).
9. MARTENSSON, L., FUDENBERG, H. H.: Gm genes and gamma G globulin synthesis in the human foetus. *J. Immunol.* **94**, 514 (1965).
10. MATSEN, J. M., HEIMLICH, E. M., BUSSE, R. J.: Fetal immunoglobulins: immunofluorescent identification and localisation in bone marrow. *Ann. Allergol.* **25**, 607 (1967).
11. VON MURALT, G.: Die Immunglobuline beim Embryo, Neugeborenen und Säugling. *Fortschr. Päd.* **1**, 31 (1965).
12. SCHMIDT, G. W.: Über das Verhalten des Serumweißgehaltes im ersten Lebensjahr. *Z. Kinderheilk.* **476**, 1952 (1971).
13. VAN FURTH, R., SCHUIT, H. R. E., HIJMANS, W.: The immunological development of the human foetus. *J. exp. Med.* **122**, 1173 (1965).

DR. É. KAISER

Gyermekklinika
7601 Pécs, Ungarn

Glomerular filtration in diabetic children

By

L. MADÁCSY, L. MATUSOVITS, MÁRTA BOKOR

Children's Hospital, Szeged, Hungary

(Received July 24, 1972)

The clearance of inulin has been studied in 13 diabetic children with a history of 1–5 years, and in 13 healthy children. Inulin clearance in the diabetic group was significantly higher than in the controls, a phenomenon suggested to be correlated with diabetic microangiopathy.

Recent investigations have shown an increased glomerular filtration rate (GFR) in adult patients in the early phase of diabetes, especially in the juvenile type of the disease [4, 6, 12, 13]. STALDER [17] was the first to make similar observations in diabetic children, but he regarded the elevation of GFR as a transitory phenomenon, a concomitant of diabetic acidosis. The finding of an increased endogenous creatinine clearance has been supported by further examinations of the authors [11].

The present study was designed to compare the GFR in metabolically balanced children in the early phase of diabetes with that of healthy controls, in order to establish whether the GFR was elevated in a compensated condition.

MATERIAL AND METHOD

In 26 children of whom 13 were diabetics and 13 healthy controls, the clearance of inulin was determined by the

method of KEUTH and NEUMANN [7, 14]. All diabetic patients were receiving insulin treatment. The duration of the disease varied from 1 to 5 years. The patients' metabolism was in equilibrium during the examinations and none of them was nephropathic. The controls were likewise inpatients of our hospital. They had no organic disease and their age, sex and body surface tallied with those of the diabetic children.

For the determination of GFR, inulin was used. The studies were made in the morning hours, with the children in bed. The diabetics received their usual dose of insulin two hours before the beginning of the experiment. After blood sampling, 100 mg/kg of inulin was injected intravenously and blood samples were collected 30, 45, 60 and 75 min later. Blood sugar was determined by the Hagedorn–Jensen method, and the blood level of inulin by *little's* technique [8]. The formula

$$c = \frac{\ln 2}{\text{Half life}}$$

served for computing of the constant (c) of inulin excretion.

Total clearance (C_{tot}) was then calculated from the formula

$$C_{tot} = \frac{\text{Dose}}{P_o} \cdot c$$

TABLE I
Diabetic group

No.	Name	Sex	Age (years)	Duration of disease (years)	Daily insulin dose (IU)	Fasting blood sugar level (mg per 100 ml)	Initial blood sugar level (mg per ml)	c	Half life (min)	Total clearance (ml/min.)	Inulin clearance (ml/min./1.7 m ²)
1.	I. Sz.	♀	4	3	28	216	132	0.021	32	86.10	200.36
2.	K. Cs.	♀	11	0.5	12	270	127	0.015	46	73.50	125.00
3.	S. F.	♀	12	2	20	260	200	0.016	43	97.75	156.72
4.	J. T.	♀	12	3	28	300	210	0.019	36	125.40	184.34
5.	I. P.	♀	12	3	64	225	175	0.015	46	136.05	176.86
6.	E. S.	♀	13	4	64	360	190	0.012	57	118.62	154.20
7.	Gy. V.	♀	16	2	52	274	167	0.016	43	125.00	137.50
8.	I. R.	♂	7	1	16	250	170	0.016	43	89.44	159.20
9.	A. L.	♂	7	5	26	312	250	0.019	36	71.25	161.02
10.	S. B.	♂	7	1	10	220	164	0.019	36	120.93	217.68
11.	I. P.	♂	13	4	52	350	280	0.020	34	111.80	157.64
12.	Gy. O.	♂	13	2	76	380	244	0.035	19	185.15	233.28
13.	J. P.	♂	15	5	88	310	152	0.016	43	174.88	180.12

TABLE II
Control group

No.	Name	Sex	Age (years)	c	Half life (min)	Total clearance (ml/min)	Inulin clearance (ml/min/1.7 m ²)
1.	I. Cs.	♀	5	0.016	43	63.50	158.75
2.	M. K.	♀	11	0.009	76	65.88	101.45
3.	R. Z.	♀	11	0.015	46	112.80	151.92
4.	A. K.	♀	12	0.015	46	109.10	130.92
5.	E. Sz.	♀	12	0.013	53	135.50	158.53
6.	E. H.	♀	14	0.016	43	133.04	159.64
7.	K. Sz.	♀	15	0.013	53	100.00	115.00
8.	A. K.	♂	7	0.019	36	93.86	160.17
9.	Cs. K.	♂	7	0.012	57	73.50	132.30
10.	M. M.	♂	8	0.022	31	63.33	143.49
11.	A. B.	♂	12	0.014	49	107.66	129.19
12.	F. K.	♂	14	0.013	53	139.75	150.65
13.	J. S.	♂	15	0.010	69	105.10	114.55

where Dose = injected inulin in mg; Po = the theoretically determined blood inulin level at the moment of the injection, assuming a complete and prompt distribution of inulin in the organism's fluid spaces.

Clearance computed for a body surface of 1.73 m² (C) was obtained from the formula

$$C = \frac{1.73 \cdot C_{tot}}{\text{body surface (m}^2\text{)}}$$

RESULTS

Results in respect of the diabetic children are shown in Table I, those for the controls in Table II.

It can be seen that mean inulin clearance amounted to 173.7 ± 31.9 ml/min/1.73 m² in the diabetic group against 138.8 ± 19.9 ml/min/1.73 m² in the controls, showing a statistically very significant difference ($p < 0.01$).

DISCUSSION

There are different theories to explain the increase in GFR at the initial stage of diabetes. STALDER and WOLF [17] think that the elevation of filtration pressure in untreated and decompensated (acidotic) diabetics is due to a spasm of the efferent vessels which leads to an increased GFR. Adequate therapy normalizes both the filtration pressure and the GFR. DITZEL [2, 4, 6] was the first to describe the so-called functional microangiopathy, and it is to this that he attributed the elevation of GFR, a phenomenon considered a constant feature of diabetes during the first ten years of the disease.

The experiments of CORVILAIN [1] and WHITE [18] who demonstrated that somatotrophin increased the rate of glomerular filtration, further the investigations of LUNDBAEK [9] pointed to the possible involvement of some hormonal factor. Investigations made in this respect have, however, failed to reveal any direct relationship between the level of growth hormone and GFR [4].

Relying on experimental data, DITZEL [3, 5] assumed that the tissue hypoxia common in diabetes may likewise elevate the rate of filtration, for PAULI et al. [16] found a high GFR after prolonged exposure to carbon monoxide. Finally, MOGENSEN [12, 13] has suggested that the increase of GFR in diabetes was due to the enlargement of glomeruli and that of the kidney itself, a theory supported by ÖSTERBY and ÖRSKOV [15] who observed a 40% increase in kidney weight in rats with alloxan diabetes.

The present examinations have shown an increased GFR in diabetic children with balanced metabolism so that STALDER's view of the increase being transitory cannot be accepted. The increased GFR seems to be due to the diabetic microangiopathy and, at the same time, to form part of the diabetic nephropathy [10].

ACKNOWLEDGEMENT

We are indebted to Mr. J. Kispéter of the Institute of Physics of Szeged University, for mathematical computations.

REFERENCES

1. CORVILAIN, J., ABRAMOV, A.: Some effects of human growth hormone on renal hemodynamics and on tubular phosphate transport in man. *J. clin. Invest.* **41**, 1230 (1962).
2. DITZEL, J.: The in-vivo reactions of the small blood vessels to diabetes mellitus. *Acta med. scand. Suppl.* **476**, 123 (1967).
3. DITZEL, J.: Impaired oxygen release caused by alterations of the metabolism in erythrocytes in diabetes. *Lancet* **1**, 721 (1972).
4. DITZEL, J., JUNKER, K.: Abnormal glomerular filtration rate, renal plasma flow, and renal protein excretion in recent and short-term diabetics. *Brit. med. J.* **1**, 13 (1972).
5. DITZEL, J., ROTH, G.: The microangiopathy in diabetes mellitus. *Diabetes* **4**, 474 (1955).
6. DITZEL, J., SCHWARTZ, M.: Abnormally increased glomerular filtration rate in short-term insulin-treated subjects. *Diabetes* **16**, 264 (1967).
7. KEUTH, U., NEUMANN, A.: Halbwertszeiten und totale Clearance von Inulin und PAH im Kindesalter. *Z. Kinderheilk.* **81**, 80 (1958).
8. LITTLE, J. M.: A modified diphenylamine procedure for the determination of inulin. *J. biol. Chem.* **180**, 747 (1949).
9. LUNDBAEK, K.: Structure et fonction rénale dans le diabète récent et ancien. *Rev. méd. Suisse Roin* **90**, 603 (1970).
10. MADÁCSY, L.: Diabeteses mikroangiopathia — diabeteses nephropathia. *Orv. Hetil.* **111**, 207 (1970).
11. MADÁCSY, L., FODOR, J., LIPCSEI, K.: Emelkedett kreatinin clearance cukorbeteg gyermekeken. *Orv. Hetil.* **111**, 205 (1970).
12. MOGENSEN, C. E.: Kidney function and glomerular permeability to macromolecules in early juvenile diabetes. *Scand. J. clin. Lab. Invest.* **28**, 79 (1971).
13. MOGENSEN, C. E.: Glomerular filtration rate and renal plasma flow in short-term and long-term juvenile diabetes mellitus. *Scand. J. clin. Lab. Invest.* **28**, 91 (1971).
14. OPITZ, H., SCHMID, F.: *Handbuch der Kinderheilkunde*. Vol. II, pp. 412—415. Springer Verlag, Berlin—Heidelberg 1966.
15. ÖSTERBY, R., ØRSKOV, H.: Cit. 12.
16. PAULI, H. G., TRUNIGER, B., LARSEN, J. K., MUHLHAUSEN, R. O.: Renal function during prolonged exposure to hypoxia and carbon monoxide. I. Glomerular filtration rate and renal plasma flow. *Scand. J. clin. Lab. Invest.* **22**, Suppl. **103**, 55 (1968).
17. STALDER, G. R., WOLF, M. V.: Funktionelle Mikroangiopathie der Nieren beim behandelten Diabetes mellitus im Kindesalter. *Dtsch. med. Wschr.* **85**, 346 (1960).
18. WHITE, H. L., HEINBECKER, O., ROLF, D.: Renotropic effects of growth hormone preparations. *Amer. J. Physiol.* **165**, 442 (1951).

DR. L. MADÁCSY

Gyermekkorház

6701 Szeged, Hungary

Phagocytosis in the small-for-dates newborn

By

W. IWASZKO-KRAWCZUK and J. PROKOPOWICZ

Department of Obstetrics and Gynaecology, and Institute of Physiology and Biochemistry, Medical School, Białystok, Poland

(Received September 1, 1972)

The phagocytic activity of leukocytes has been investigated in small-for-dates newborns. In such infants, a statistically significant decrease in the phagocytosis index was found, in comparison to normal newborns. The clinical importance of this finding is discussed and some metabolic peculiarities are postulated to be responsible for the decreased phagocytic activity of the leukocytes.

Small-for-dates newborns are known to be more susceptible to infections than normal newborns [11, 12]. The factors responsible for the increased susceptibility are, however, not completely elucidated [11]. Phagocytosis is known to form part of the cellular defence mechanism [1, 10]. This capacity depends on the ability of polymorphonuclear granulocytes to engulf microorganisms and to kill them intracellularly.

From the clinical point of view the problem is of basic importance in the proper treatment and special management of high risk infants, and we have therefore investigated the phagocytosing capacity of small-for-dates and normal newborns.

MATERIAL AND METHODS

The material comprised 37 small-for-dates and 28 normal newborns. They were all born at term and classified according to the rules set by the Expert Committee on Maternal and Child Health [5].

Phagocytosis was estimated according to JACOBS [3] with *Staphylococcus aureus* Oxford-209 P as the test organism. The ratio of bacteria to leukocytes was 3–8 : 1. The phagocytosis index was calculated from the number of microorganisms ingested by 100 phagocytosing granulocytes.

RESULTS

Results are summarized in Fig. 1. The phagocytosis index in the small-for-dates ranged from 3.01 to 6.22, whereas in the normal newborns from 6.51 to 8.80, with a mean of 4.85 and 7.65, respectively. The highest phagocytosis index in the small-for-dates, 6.22, was lower than the lowest value, 6.51, in the normal newborns. Statistical evaluation of these findings is presented in Table I; the difference between the groups was significant statistically, $p < 0.001$.

DISCUSSION

It is intriguing to speculate on the mechanism responsible for the de-

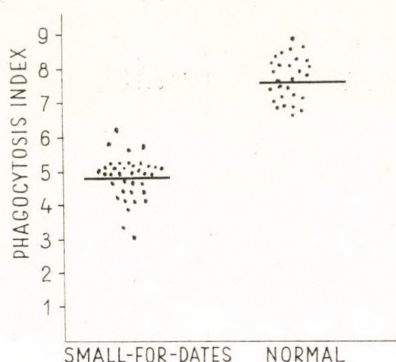


FIG. 1. Phagocytosis index in small-for-dates and normal newborns

TABLE I
Statistical evaluation of data

M. V.	Full-term newborn	Small-for-dates	4.85
		Normal	7.65
S. D.	Full-term newborn	Small-for-dates	0.10
		Normal	0.13
E	Full-term newborn	Small-for-dates	0.017
		Normal	0.024
$t = 94.29$			
$p < 0.001$			

pressed phagocytosis in small-for-dates babies. Metabolic disorders [6] may affect the production of energy needed for the uptake of microorganisms by granulocytes [7], and it is known that the glycogen content in the liver and muscles is lower in small newborns than in normal ones [6], and that the leukocytes too might be poor in glycogen. In addition, small-for-dates display a hyperpotassaemia and this also inhibits phagocytosis [8, 9], and the decreased level of calcium in the plasma of such babies reduces

the ratio of cytoplasm to nucleus in the leukocytes. All this might serve to explain the diminished resistance of the small-for-dates to bacterial infections.

REFERENCES

1. ELBERG, S. S.: Cellular immunity. *Bact. Rev.* **24**, 67 (1967).
2. HUMBERT, J. R., ABELSON, H.: Polycythemia in small gestational age infants. *J. Pediat.* **75**, 812 (1969).
3. JACOBS, A.: Phagocytosis in normal and anemic blood. *J. clin. Path.* **17**, 185 (1964).

4. JANTZEN, K., MICHAELIS, R., MENLEN, V., MELICHOW, V.: Postnatale Besonderheiten hypotropher Neugeborenen. *Geburtsh. u. Frauenheilk.* **28**, 468 (1968).
5. KVARSTEIN, B.: Oxygen consumption during the initial stage of human leukocyte phagocytosis of polystyrene latex particles. *Scand. J. clin. Lab. Invest.* **25**, 337 (1970).
6. NAEYE, R. L.: Malnutrition: Probable cause of fetal growth retardation. *Arch. Path.* **79**, 284 (1965).
7. RATNAM, J., SELVARAY, J., SBARRA, A.: Phagocytosis inhibitor and reversal. *Biochim. biophys. Acta (Amst.)* **127**, 159 (1966).
8. SBARRA, A. J., SHIRLEY, W., BAUMSTARK, J.: Effect of osmolarity on phagocytosis. *J. Bact.* **85**, 306 (1963).
9. SINCLAIR, J. C., SILVERMAN, W. A.: Intrauterine growth in active tissue mass of human fetus, with particular reference to the undergrown baby. *Pediatrics* **38**, 48 (1963).
10. SLOPEK, S.: Mechanizm zjawiska fagocytozy w świetle własnych badań. *Pol. Arch. Med. Wewn.* **25**, 291 (1965).
11. WAGNER, M. G.: An epidemiologic analysis of dysmaturity. *Biol. Neonat.* **6**, 164 (1964).
12. YOUNG, C. Y., HOBBS, J. R.: Serum G-globulin level in normal, premature, postmature and "small-for-dates" newborn babies. *Lancet* **1**, 1167 (1968).

DR. W. IWASZKO-KRAWCZUK

Department of Obstetrics
Medical School,
Białystok 8, Poland

Radiological diagnosis of lactose intolerance in children with chronic diarrhoea

By

BALKYS VAZQUEZ and A. AMADOR

William Soler Paediatric Hospital, Habana, Cuba

(Received September 21, 1972)

One hundred children with chronic diarrhoea and ten without any digestive complaint were subjected to a lactose loading test, with chromatographic study of urine and faeces, and a radiological study of the gastrointestinal tract with a barium-lactose mixture containing 80 g/m² of lactose. A conventional X-ray study using only barium suspension was subsequently made for control purposes. The history of milk intolerance and the clinical response to its withdrawal, as well as symptoms of intolerance during or after the investigations were also recorded.

The patients were classified into four groups according to radiological and laboratory findings. It has been concluded that

a) children without history of lactose intolerance showed normal radiological and loading tests;

b) children with a history of lactose intolerance always showed a pathological lactose X-ray although in some of them loading tests were normal;

c) a correlation was found between positive lactose X-rays, faecal pH, history of milk intolerance and clinical response to lactose withdrawal from the diet;

d) increase of motility was the most frequent and a dilution of the contrast material was the most significant X-ray sign. Gas in colon, distention of loops and gastric retention were also characteristic. Other signs were non-specific;

e) the importance of using 80 g/m² of lactose in subclinical or oligo-symptomatic forms of lactase deficiency is stressed;

f) most positive cases had symptoms of intolerance during barium-lactose X-ray studies;

g) the simplicity and reliability of the method recommend its use in any paediatric hospital.

Diarrhoea due to intestinal disaccharidase deficiency occurs in children as well as in adults [4, 11, 12, 18, 35]. Of these disturbances, lactose deficiency is the most frequent one and is considered the most common intestinal disturbance in man [28].

In children, lactase deficiency has a particular interest due to the importance of milk in infant feeding

during the first months of life and the frequency of incidence of this disorder as a secondary process in the course of other common diseases at this age, as acute diarrhoeal disease [8, 33, 34], protein-calorie malnutrition [2, 4, 5, 6, 9, 10, 32], coeliac disease [26], giardiasis [26, 30] and many others; congenital forms are much less frequent [13, 16, 21].

The symptoms of disaccharidase deficiency are diarrhoea, flatulency and abdominal cramps. These symptoms appear only when an imbalance exists between jejunal enzymatic capacity and the amount of disaccharide introduced into the gastrointestinal tract [7, 26]. This imbalance may be due to *a*) excessive ingestion of the disaccharide, although a delay in gastric emptying decreases it; *b*) a reduction in length of the gut; *c*) a structural or functional disturbance of jejunal mucosa in enzyme-producing areas [7, 31].

It is thought that the diarrhoea is due to the osmotic effect of non-hydrolyzed lactose in the intestinal lumen [18], but gas and acid production by the intestinal flora acting on non-hydrolyzed lactose also have a role [7, 22, 31].

These disorders can be diagnosed by different methods, from the simplest, which is a dietetic suppression of the non-tolerated sugar [28], to biochemical studies comprising disaccharide loading tests with chromatographic study of urine and faeces [36]; absorption curves; faecal pH; faecal lactic acid estimation, and studies of enzymatic activity in jejunal mucosa obtained by peroral biopsy [1, 7, 31].

Recently, LAWS and NEALE [19] and HAEMERLI and KISTLER [15] have introduced a radiological method for detecting disaccharide intolerance. When a mixture of barium sulphate and disaccharide is given to a subject with disaccharidase deficiency, the non-hydrolyzed sugar remains without being absorbed in the intestinal lu-

men, acting as a hydrophilic hypertonic solution, so water from the interstitial compartment dilutes the barium mixture, giving a typical radiological picture in the small intestine and colon, expanding the intestine and increasing motility, producing cramps, flatulency and/or diarrhoea [19, 22, 28]. In addition, gas production can also be detected in the colon [27].

MATERIAL AND METHODS

Two groups of children: 100 patients with chronic diarrhoea admitted to the hospital, or attending the outpatient clinic, and another group of 10 children without any digestive complaint, were studied according to the following plan.

All of them were subjected to lactose loading with chromatographic study of faeces and urine, according to the procedure of HSIA [17] as modified by MENZIES and SEAKINS [24]; and successively, to an X-ray study of the gastrointestinal tract using a mixture of barium sulphate and lactose following the original method of LAWS and NEALE [19] but with 80 g/m² of lactose [12].

According to the results of these investigations, the patients were classified into 4 groups:

- Group I — with normal X-ray and loading tests;
- Group II — with pathologic X-rays and normal loading tests;
- Group III — with normal X-rays and pathologic loading tests;
- Group IV — with pathologic X-rays and loading tests.

Blood sugar was determined by the ortho-toluidine method [29].

Absorption curves were considered normal if the blood sugar increased by more than 30% of the fasting level; doubt-

ful, if the increase was between 20 and 30%; and flat, if it was below 20%.

Subsequently, in each patient a conventional X-ray study of the digestive tract, using only barium sulphate as contrast medium, was performed as control.

Besides, in all the subjects the history was studied for milk intolerance, and in patients with digestive complaints the response to suppression of lactose from the diet was carefully followed, with the purpose of correlating laboratory and X-ray findings with the clinical reaction.

RESULTS

According to the above criteria the patients were distributed as follows.

Group I	15 patients,
Group II	48 patients,
Group III	none,
Group IV	47 patients.

Group I. As Table I shows, fifteen children showed neither X-ray nor laboratory abnormalities. Of these fifteen, five were children with trichuriasis enterocolitis and the other ten were normal from the gastrointestinal point of view.

TABLE I

Findings in 15 children of group I (normal X-rays and loading tests)

Barium-lactose X-ray study of g. i. tract	All normal
Conventional X-ray study of g. i. tract	All normal
Lactose absorption curves	All normal
Chromatography of urine & faeces in loading tests	All negative
Milk intolerance	Absent in all
Mean faecal pH	7.1 ± 0.4

Mean value for faecal pH was 7.1 ± 0.4 .

Group II. Analyzing this group, we soon realized that it was not really homogeneous, and that it was necessary to make two distinct subgroups: II-A — children with a history of milk intolerance and a favourable response (disappearance of diarrhoea) to lactose withdrawal from the diet (Table II), and II-B — children without a history of milk intolerance but in whom the diarrhoea failed to disappear on lactose suppression (Table III).

TABLE II

Findings in 14 children of subgroup II-A (pathologic X-rays, normal loading tests, milk intolerance)

Radiological findings	Ba+Lactose X-rays No	Conventional X-rays No
Increase of motility	14	2
Dilution in jejunum	13	0
Expansion of loops	12	0
Fragmentation of barium meal	9	4
Gastric retention	3	0
Gas in colon	13	0
Dilution in colon	3	0
Decrease of motility	1	2
Total No. of patients	14	14

Lactose absorption

curves Normal: 14 cases
 Chromatogram of urine (after loading tests). Positive: 10 cases
 Chromatogram of faeces (after loading tests). Positive: 0 case
 Mean faecal pH 6.1 ± 0.7
 Milk intolerance Present: 14 cases
 Response to lactose withdrawal from diet Positive: 14 cases

From the comparison of these two subgroups, it was evident that in II-A, although the lactose tolerance curve was normal and no sugar was detected in the faeces, we found

TABLE II-A

Basic diseases in 14 children of subgroup II-A

Basic disease	No. of cases
History of acute diarrhoeal disease	7
Coeliac disease	3
Giardiasis	3
Unknown	1
Total No. of patients	14

lactosuria in ten of 14 patients; a mean faecal pH significantly lower ($p < 0.001$) than in group I; and a pathological barium-lactose X-ray. Meanwhile, conventional studies showed only few abnormalities or none.

TABLE III

Findings in 34 children of subgroup II-B (pathologic X-rays, normal loading tests, no milk intolerance)

Radiological findings	Ba+Lactose X-rays No	Conventional X-rays No
Fragmentation of barium meal	22	10
Increase of motility	13	7
Expansion of loops	10	0
Decrease of motility	4	6
Gastric retention	2	0
Dilution in jejunum	2	0
Gas in colon	0	0
Dilution in colon	0	0
Total No. of patients	34	34

Lactose absorption curves Normal: 34 cases
 Chromatograms in urine (after loading tests). Positive: 6 cases
 Chromatograms in faeces (after loading tests) Positive: 0 case
 Mean faecal pH 7.0 ± 0.5
 Milk intolerance Absent: 34 cases
 Response to lactose withdrawal from diet Negative: 34 cases

TABLE III-A

Basic diseases in 34 children of subgroup II-B

Basic disease	No. of cases
Trichuriasis	10
Giardiasis	7
Amoebiasis histolytica	4
Protein-calorie malnutrition	4
Disbacteriosis	4
Mucoviscidosis	2
Salmonellosis (Salmonella B)	1
Ulcerative colitis	1
Cystic lymphangioma of the gut	1
Total No. of patients	34

TABLE IV

Findings in 47 children of group IV (pathologic X-rays and loading tests)

Radiological findings	Ba+Lactose X-rays No	Conventional X-rays No
Increase of motility	40	5
Dilution in jejunum	32	0
Gas in colon	31	0
Fragmentation of barium meal	28	4
Expansion of loops	26	4
Gastric retention	11	0
Dilution in colon	6	0
Decrease of motility	3	0
Total No. of patients	47	47

Lactose absorption curves Abnormal: 47 cases
 Chromatograms in urine (after loading tests) Positive: 47 cases
 Chromatograms in faeces (after loading tests) Positive: 47 cases
 Mean faecal pH ... 5.6 ± 0.6
 Milk intolerance ... Present: 47 cases
 Response to lactose withdrawal from diet Positive: 47 cases

In subgroup II-B, fewer patients had lactosuria; the pH was not significantly different ($p > 0.05$) from those of group I; and less pathological findings were present in both X-ray studies, particularly specific ones as dilution and acceleration of peristalsis.

Tables II-A and II-B show the basic disease in children of subgroups II-A and II-B. It is evident that there is a great difference between the causes of diarrhoea in both subgroups.

Group III. No patients fulfilled the criteria of classification into this group.

Group IV. Table IV shows the results for the 47 children belonging to this group. In all of them, the lactose absorption curve was flat or doubtful; chromatographic studies were positive in faeces and urine; and faecal pH was significantly lower ($p < 0.001$) than in any other group.

Radiological findings were similar to those of subgroup II-A.

Table IV-A shows the diagnosis of all the cases of group IV; they were similar to those of subgroup II-A.

TABLE IV-A

Basic diseases in 47 children of group IV

Basic disease	No. of cases
History of acute diarrhoeal disease	23
Coeliac disease	9
Protein-calorie malnutrition	9
Giardiasis	4
Unknown	2
Total No. of patients	47

TABLE V

Correlation between X-ray findings and lactose absorption curves in 47 children of group IV

X-Ray findings	Lactose absorption curve	Doubtful (20-30%)	Flat <20%
	No	No	No
Increase of motility	9	31	
Dilution in jejunum	6	26	
Gas in colon	7	24	
Fragmentation of barium	8	20	
Expansion of loops	6	20	
Gastric retention	3	8	
Dilution in colon	2	4	
Decrease of motility	1	2	
Total No. of patients	10	37	

TABLE VI

Accompanying symptoms in children with positive barium-lactose X-ray studies

Symptoms	Sub-group II-A No	Sub-group II-B No	Group IV No
Diarrhoea	11	3	39
Abdominal cramps	3	2	8
Vomiting	5	2	6
Total No. of patients	14	34	47

Table V separates the patients from this group according to the results of the absorption curve making a comparison of X-ray findings in both categories: no significant differences were found in respect of the main radiological features.

Radiological findings

Increase of motility or acceleration was the most frequent feature found in children with pathological X-rays

with the barium-lactose mixture, followed in frequency by a dilution of the contrast material in the jejunum and/or colon (Fig. 1). This dilution was found to represent the key sign in the X-ray diagnosis of disaccharide intolerance (Figs 3, 4, 7, 9).

Fragmentation or a "patchy pattern", a sign of malabsorption, was frequently seen in pathological cases, but the finding is non-specific (Figs 2, 8).

Distension of intestinal loops was also an important sign but not as constant as dilution or acceleration (Fig. 5).

Of particular interest was the gastric retention found in 11 children

from group IV in lactose-barium X-ray studies, while it was not present in any of the conventional X-ray studies carried out in the same patients.

Presence of gas in the colon occurred in 13 of 14 children of subgroup II-A and in 31 of 47 patients of group IV (Fig. 6).

In children from other groups conventional or barium-lactose X-ray studies never revealed the presence of gas in the colon.

Accompanying symptoms in children with positive barium-lactose X-ray studies

None of the children of group I had clinical symptoms of lactose intoler-



FIG. 1. Digestive tract X-ray study 30 minutes after a barium-lactose meal. Increase of motility, fragmentation and dilution of barium meal in jejunum and colon



FIG. 2. Ninety minutes after a barium-lactose meal. Fragmentation and oedema of jejunal mucosa

ance during the radiological study or afterwards. However, as seen in Table V, a number of patients belonging to subgroup II-A and group IV had digestive complaints of which diarrhoea was the most common. A small percentage of children from subgroup II-B also displayed these symptoms.

DISCUSSION

As lactase deficiency is the most frequent digestive disturbance in man, it is obvious that attempts at finding easy diagnostic methods are made everywhere. Undoubtedly, the simplest diagnostic point is the relationship between diet and digestive symp-

tomatology. This relationship has made us to divide a group, which was theoretically homogeneous, into two subgroups with diverse peculiarities giving us the reassurance of the diagnostic value of radiology.

The amount of lactose employed by us, 80 g/m² body surface, was well tolerated in normal cases and they showed no digestive complaints during or after the investigation. BRUSILOV et al. [7] pointed out that this amount allows to detect subclinical or oligosymptomatic forms of lactose intolerance, which is not possible by the use of 50 g/m².

Actually, we found that not only in children without diarrhoea but also in those displaying no symptom

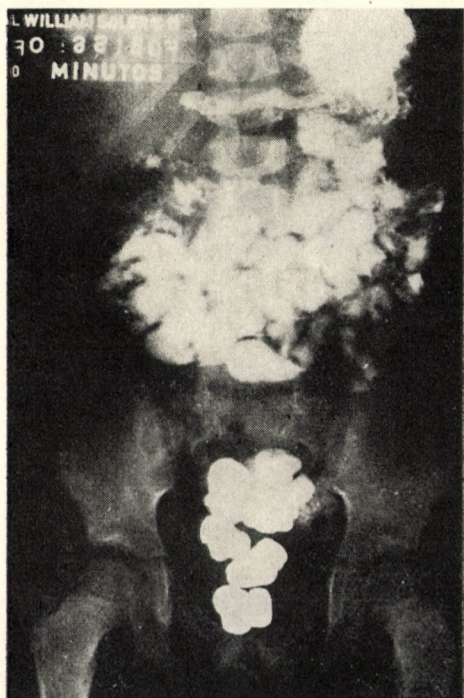


FIG. 3. Thirty minutes after a barium-lactose meal. Dilution in jejunal loops

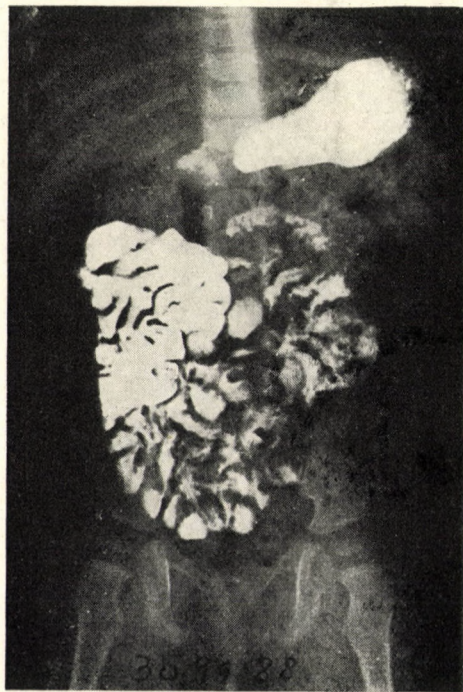


FIG. 4. Two hours after a barium-lactose meal. Dilution in jejunal loops

of milk intolerance the dose used by us did not induce digestive complaints, so that there is no risk of false positive results.

In subgroup II-B, barium-lactose X-ray studies revealed more pathological findings than did conventional examinations, but there was neither a dilution of the contrast material nor an increase in motility, or presence of gas in the colon. Therefore, we considered these pathological findings non-specific, while dilution, acceleration and gas in colon were highly specific.

Mean pH values and lactosuria in almost $\frac{3}{4}$ of the cases of subgroup II-A, together with the high frequency of accelerated peristalsis and

dilution of the contrast material with clinical symptoms of intolerance during and/or after the X-ray test allowed to establish clinical-radiologic correlations which were more close than those between the clinical aspect and the laboratory tests. Therefore, for the detection of lactose intolerance radiology seems to be a more sensitive indicator than are laboratory results.

In group IV, a correspondence of the results of loading tests with radiological positivity was noted. In cases with doubtful absorption curves the radiological findings were always deciding the issue. Dilution of the contrast material was the most valuable sign because it was found in none of the conventional studies.



FIG. 5. Conventional digestive tract X-ray study, ninety minutes after a barium meal. Normal

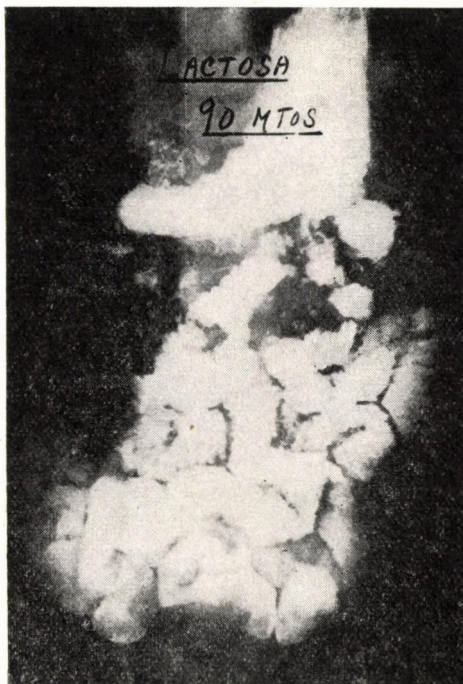


FIG. 6. Same case as in Fig. 5 ninety minutes after a barium-lactose meal. Distention of loops, dilution and gas in colon

Gastric retention too was an important finding being present in $\frac{1}{4}$ of the children from this group and in none of the conventional examinations.

MCNEISH and SWEET [23] found in a study of 24 children with coeliac disease four patients with lactose intolerance, all four displaying dilution of the contrast material and distension of jejunal loops. About one fourth of our patients of subgroup II-A and group IV were coeliacs, but there were no coeliacs in any of the other groups.

About one half of the cases of lactose intolerance had arisen secondary to acute diarrhoeal disease. Protein-calorie malnutrition and giar-

diasis were frequently found, but as these conditions were also present in some children of subgroup II-B, we concluded that lactase deficiency is not a regular concomitant of these conditions.

Besides the diagnostic advantages of radiological studies with a barium mixture using 80 g/m² of lactose, there is the observation of other authors about the possibility of false negative results in loading tests. Gastric retention may modify lactose absorption [25] and a rapid utilization of glucose by the cells may also lead to false positive results. On the other hand, the radiological method allows the assessment of the osmotic effect of the disaccharides and of the pres-

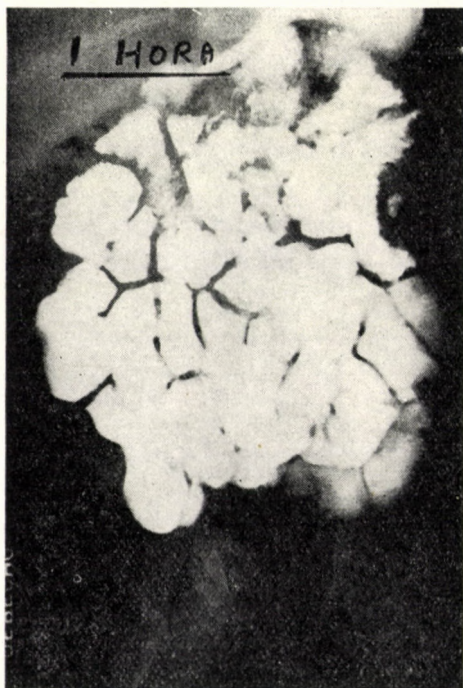


FIG. 7. One hour after a barium-lactose meal. Distention of loops and dilution

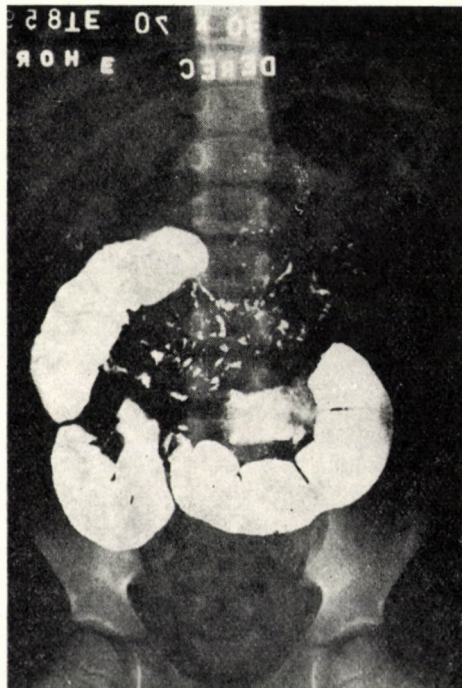


FIG. 8. Three hours after a barium-lactose meal, distention of loops and decrease of motility, and "snow pattern"



FIG. 9. Same case as in Fig. 7, two hours later. Dilution of barium meal in colon

ence of structural lesions, being independent of the rate of glucose blood [19, 20]. Thus, the reliability of this simple test recommends its use in any paediatric hospital.

ACKNOWLEDGEMENT

We are indebted for technical assistance to Mr. H. Pérez and Mr. E. Obregón of the Laboratory of Nutrition and to Mr. R. Picasso, Miss R. Ponce and Miss O. Bosque of the Department of Radiology. Thanks are due to Miss A. Becero for secretarial assistance.

REFERENCES

1. ANDERSON, C. M.: Intestinal malabsorption in childhood. *Arch. Dis. Childh.* **41**, 571 (1966).
2. BERKEL, I., KIRAN, O., SAY, B.: Jejunal mucosa in infantile malnutrition. *Acta paediat. scand.* **59**, 58 (1970).
3. BOWDLER, J. D., WALKER-SMITH, J. A.: The role of radiology in the diagnosis of lactose intolerance in children. *Ann. Radiol.* **12**, 467 (1969).
4. BOWIE, M. D., BRINKMAN, G. L.: Diarrhoea in P.C.M. *Lancet* **2**, 550 (1963).
5. BOWIE, M. D., BRINKMAN, G. L., HANSEN, J. D. L.: Acquired disaccharide intolerance in malnutrition. *J. Pediat.* **66**, 1083 (1965).
6. BOWIE, M. D., BARBEZAR, G. O., HANSEN, J. D. L.: Carbohydrate absorption in malnourished children. *Amer. J. clin. Nutr.* **20**, 89 (1967).
7. BRUSILOV, S., LIFSCHITZ, F., COOKE, R. E. in Cooke, R. E. (ed.) *The biologic basis of pediatric practice*. McGraw-Hill, New York 1968, P. 850.
8. BURKE, V., KERRY, K. R., ANDERSON, C. M.: The relationships of dietary lactose to refractory diarrhoea in infancy. *Aust. paediat. J.* **1**, 147 (1965).
9. BURMAN, D.: The jejunal mucosa in kwashiorkor. *Arch. Dis. Childh.* **40**, 526 (1965).
10. COOK, G. C., LEE, F. D.: The jejunum after kwashiorkor. *Lancet* **2**, 1263 (1966).
11. COOK, G. C., KAJUB, S. K.: Tribal incidence of lactase deficiency in Uganda. *Lancet* **1**, 725 (1966).
12. COOK, G. C., HOWELLS, G. R.: Lactosuria in the African with lactase deficiency. *Amer. J. dig. Dis.* **13**, 634 (1968).
13. DAHLQVIST, A.: Specificity of human intestinal disaccharidases and implications for hereditary disaccharide intolerance. *J. clin. Invest.* **41**, 463 (1962).
14. FRIEDLAND, N.: "Normal" lactose tolerance test. *Arch. intern. Med.* **116**, 886 (1965).
15. HAEMERLI, U. P., KISTLER, H.: Disaccharide malabsorption. Year Book Publishers, Chicago 1966.
16. HOLZEL, A.: Development of intestinal enzyme system, and its relation to diarrhea. *Pediat. Clin. N. Amer.* **12**, 635 (1965).
17. HSIA, Y. Y. D.: Inborn errors of metabolism: Part 2: Laboratory Methods. P. 219. Year Book Publishers, Chicago 1966.
18. KERN, F. JR., STRUTHERS, J. E. JR.: Intestinal lactase deficiency and lactose intolerance in adults. *J. Amer. med. Ass.* **195**, 927 (1966).

19. LAWS, J. W., NEALE, G.: Radiological diagnosis of disaccharidase deficiency. *Lancet* **2**, 139 (1966).
20. LAWS, J. W., SPENCER, J., NEALE, G.: Radiology in the diagnosis of disaccharidase deficiency. *Brit. J. Radiol.* **40**, 594 (1967).
21. LIFSCHITZ, F.: Congenital lactase deficiency. *J. Pediat.* **69**, 229 (1966).
22. MARGULIS, A. R.: Some new approaches to the examination of the gastrointestinal tract. *Amer. J. Roentgenol. Rad. Therapy & Nuclear Med.* **101**, 265 (1967).
23. MCNEISH, A. S., SWEET, E. M.: Lactose intolerance in childhood coeliac disease. Assessment of its incidence and importance. *Arch. Dis. Childh.* **43**, 433 (1968).
24. MENZIES, I. S., SEAKINS, J. W. T.: Sugar loading test. In: I. Smithe (ed.) *Chromatographic and electrophoretic techniques*, 2nd ed. Vol. I. Heinemann, London 1968.
25. NEWCOMER, A. D., MCGILL, D. B.: Lactose tolerance tests in adults with normal lactase activity. *Gastroenterology* **50**, 340 (1966).
26. NORDIO, S., VIGNOLO, L.: Diarree croniche da intolleranze alimentari. Intolleranze ai carboidrati e sindrome celiaca. *Minerva pediat.* **15**, 1425 (1963).
27. NOYA, M.: El valor semiológico de la curva de tolerancia a la lactosa en las diarreas crónicas. *Rev. clin. esp.* **114**, 137 (1969).
28. PREGER, L., AMBERG, J. R.: Sweet diarrhea: Roentgen diagnosis of disaccharidase deficiency. *Amer. J. Roentgenol.* **101**, 287 (1967).
29. PRYCE, J. D.: A simple, rapid method for determining glucose in blood or plasma. *Analyst* **92**, 198 (1967).
30. ROSENSWERG, N. S., DAWKINS, A. T. JR., BAYLESS, T. M.: Lactase activity before and after acute febrile bacterial illness. *Gastroenterology* **52**, 50 (1967).
31. SHINGLETON, N. W., DOBBINS, W. O.: Malabsorption syndromes. P. 115. Thomas, Springfield 1968.
32. STANFIELD, J. P., HUTT, M. S., TUNNICLIFFE, R.: Intestinal biopsy in kwashiorkor. *Lancet* **2**, 519 (1965).
33. SUNSHINE, P., KRETCHMER, N.: Studies of small intestine during development. III: Infantile diarrhea associated with intolerance to disaccharides. *Pediatrics* **34**, 38 (1964).
34. TAN, G., TOWNLEY, R. R. W.: Sugar intolerance in infantile gastroenteritis. *Proc. XIII International Congress of Paediatrics*. Vol. II-2, p. 661, Wien 1971.
35. TOWNLEY, R. W.: Disaccharidase deficiency in infancy and childhood. *Pediatrics* **38**, 127 (1966).
36. WALKER-SMITH, J. A., STOBO, E. A., SOEPARTO, P.: The role of chemical examination of the stool in the diagnosis of sugar malabsorption in children. *Proc. XIII International Congress of Paediatrics*. Vol. II-2, p. 667, Wien 1971.

DR. B. VAZQUEZ

William Soler Paediatric Hospital
Ave. S. Francisco 10112
Habana 8, Cuba



Recensiones

Die orthopädische Versorgung des Fußes.
Herausgegeben von R. BAUMGARTNER.
G. Thieme Verlag, Stuttgart 1972. 184
Seiten mit 143 Abbildungen, DM 39,60

Das vorliegende Buch enthält die am fünften internationalen Kurs der Schweizerischen Arbeitsgemeinschaft für Prothesen und Orthesen (APO), in Zürich gehaltenen Vorträge. Im Geleitwort betont SCHREIBER die Wichtigkeit der Zusammenarbeit zwischen Orthopäden, Orthopädetechniker und Schuhmacher.

Die Vorträge sind in drei Teile gruppiert. Im ersten Teil werden funktionelle Anatomie und Biomechanik, ferner Wachstum, Statik, Dynamik, Meßgeräte des Fußes und die Problematik der Prothesen sowie der Einlagen und die Röntgendiagnostik erörtert.

Der zweite Teil befaßt sich mit dem Plattfuß, Klumpfuß, mit den posttraumatischen und entzündlichen Zuständen am Fuß. Dieser Teil enthält eine ausführliche Besprechung der Hammerzehe und Krallenzehe, ferner der Amputationsfragen und der Fußprobleme bei Knie-, Hüft- und Wirbelsäuleiden.

Der dritte Teil wird der Physiotherapie, der Gymnastik am normalen und operierten Fuß, dem Strumpf- und Schuhproblem (Leisten, Konfektionsschuhe, eingelagerter bzw. orthopädischer Schuh) gewidmet.

Das Buch bietet einem breiten Kreis von Interessenten (Orthopäden, Orthopä-

techniker, Orthopädschuhmacher usw.) einen Überblick über die orthopädische Versorgung des Fußes.

Gy. BENDER

V. M. CROSSE: *The Preterm Baby and Other Babies with Low Birth Weight*. 7th edition. Churchill—Livingstone, Edinburgh—London 1971. 290 pages with 50 illustrations. Price £ 3

The exterior of this new edition is the same as was that of the first one published in 1945. At that time, Crosse's "The premature baby" was epoch-making and meant a new chapter in the history of paediatrics. Its author possessed a vast knowledge concerning premature infants at that time already. Owing to her great perspicacity in recognizing deeper phenomena in the background of clinical manifestations and her faculty at concentrating on essential points to convey them to the reader in a simple and concise form, everything contained in the first edition still holds water, a fact that has enabled the author to leave the original structural arrangement of the work unchanged.

It would be wrong to think that the present edition is just a repetition of the original to which 100 pages have been added. Paediatrics has made considerable progress in the last decades, and it is evident both from the title of this new edition and its preface that the author has

paid due regard to all new achievements in neonatology. Mary Crosse verifies her former statements by adducing the recent results achieved in physiology and pathophysiology. The value of her oeuvre is revealed by the fact that the progress of science and the adoption of evaluating observations from a functional point of view have vindicated earlier findings so that none of her former statements had to be reserved.

The usefulness of the book written in a lucid and easily understandable style, is enhanced by a carefully prepared list of references and a subject index. The work presents all aspects met with in the course of work with low birth weight babies and expatiates also on problems likely to arise in future. The present edition, excellently adapted to the situation of our days, is compulsory reading for every paediatrician.

G. WOHLMUTH

Bacterial Infections. Edited by M. FINLAND, W. MARGET and K. BARTMANN. Springer-Verlag, Berlin—Heidelberg—New York 1972. VIII + 231 pages with 53 figures. Price DM 48.—

The volume contains the material of the 3rd Bayer-Symposium held in October 1970. It had the object to offer a possibility for a thorough discussion concerning the biologically, epidemiologically and therapeutically important changes to which pathogenic agents, the sources of bacterial infections, are subject.

BARTMANN's welcoming address is followed by 19 chapters containing the text of the papers. They deal with various current problems of bacterial infection and illuminate the different aspects of such infections on the evidence of own observations and experience. FINLAND and WYSOCKI present a detailed survey regarding the changes occurring in pathogenic bacteria after the application of antimicrobial agents. NAUMANN discusses

the change of causative agents in wound infections. The paper of KASS on the non-specific mechanisms of resistance to infection is worthy of note. LUND reports on investigations concerning the distribution of pneumococcus types. GSELL's chapter contains highly interesting clinical observations of cases with septic infections by bacteria of low pathogenicity.

The texts are accompanied by well designed figures, instructive drawings and tables which mean a great facility for the reader. The usefulness of the volume is considerably enhanced by the well arranged, detailed bibliographical list after each chapter, while the texts of the discussions following the lectures are extremely interesting and valuable: they throw light on some unsettled problems and, by revealing the discrepancies and contradictions between the various opinions, present a still more complete picture of current problems in connection with bacterial infections.

A. SZÉKELY

W. KRETSCHMER: *Reifung als Grund von Krise und Psychose.* G. Thieme Verlag, Stuttgart 1972. 143 Seiten. DM 44.—

Geschichte und Literatur der seit langem bekannten Korrelation von Reifung und Psychose finden in der Monographie eine auf breiter theoretischer und praktischer Grundlage beruhende Besprechung. Die psychiatrischen Relationen des Entwicklungsprinzips werden vom phylo-, onto- und genetischen Standpunkt aus analysiert. Den in den Pubertätsjahren auftretenden Psychosen, namentlich der Schizophrenie wird eine große Aufmerksamkeit gewidmet, die Arbeit erstreckt sich aber auch auf die Beschreibung der spezifischen Veränderungen des Zentralnervensystems, die sich in den verschiedenen chronologischen Kernpunkten der Reifung bzw. der Geschlechtsreifung (intrauterines Leben, Kleinkind-, Präskolar-, Pubertätsalter, Erwachsenenheit, Klimax

und Alter) abspielen oder abspielen können. Die Grundlage dieser Darlegungen bilden das von CLÉRAMBAULT 1942 abgefaßte entwicklungspsychopathologische Gesetz, die sich auf ein großzahliges Krankengut beziehenden Beobachtungen von BÜRGER-PRINZ, sowie eigene Untersuchungen.

Unter Berücksichtigung der Forschungsarbeit von KAHLBAUM, HECKER, KRAEPELIN, KRETSCHMER und BLEULER klärt Verfasser auch die Begriffe der Hebephrenie und der Heboidophrenie. Aus den interessant geschriebenen Kapiteln geht hervor, daß viele Gedanken und Theorien der uns so neuartig scheinenden und in manchen Mitteilungen registrierten Pubertätsforschung keineswegs neu sind, da HECKER über dieses Thema vor 100 Jahren bereits alles Wissenswerte mitgeteilt hat. Nicht weniger überraschend ist auch die bescheidene Bemerkung des Verfassers, daß nämlich die sich auf die psychiatrischen Relationen der Entwicklungspathogenetik beziehenden wichtigeren Angaben bereits zur Zeit des ersten Weltkriegs bekannt waren. Die Monographie ist auch von bibliographischem Standpunkt aus wertvoll, da sich in dem sich auf 20 Seiten erstreckenden Literaturverzeichnis viele vom Beginn des XIX. Jahrhunderts stammende Angaben finden und sogar Daten aus dem englischen Schrifttum des XVII. Jahrhunderts erwähnt werden. Im Mittelpunkt der Arbeit steht aber die Pathogenese der Schizophrenie sowie die ausführliche Beschreibung der Pubertätskrise. Die sich im Laufe der Zeit abgespielte Entwicklung der psychiatrischen Konzeption widerspiegelt sich in der Entwicklung des Begriffs der Schizophrenie bzw. der Hebephrenie. Mit den entwicklungspathogenetischen Theorien und der Psychopathologie der Jugend befassen sich umfangreiche Kapitel. Der Verfasser betont immer wieder, daß somatische Retardation und Asynchronie schwere psychische Folgen haben und daß in solchen Fällen die Häufigkeit von Neurose und Schizophrenie statistisch nachweisbar ist. Hin-

sichtlich der Diagnostik und der speziellen Jugendtherapie der Schizophrenie liefert die Monographie wertvolle klinische Richtlinien. Hierzu sei bemerkt, daß der Verfasser die analytische Methode aufgrund der Konzeption von Anna FREUD ablehnt.

Im Anhang finden sich vier originale ältere Mitteilungen, welche die verschiedenen Entwicklungsphasen des Hebephrenie-Begriffs widerspiegeln. Mit einem Wort, die Monographie soll als eine sehr lehrhafte Lektüre empfohlen werden.

L. CSÉPÁNYI

J. FRENZEL, W. HEINE, R. KELLNER, B. MAAK: *Die Frühgeborenenstation*. Georg Thieme Verlag, Leipzig 1972. 268 Seiten mit 27 Abbildungen. M. 23,80

In dem Vorwort dieses Buches ist die Zielsetzung der Verfasser, — die leitenden Neonatologen in Jena und Rostock, — klar angedeutet: es soll für die sich mit der Frühgeborenenbetreuung befassenden Ärzte und Schwestern alle wesentlichen Informationen hinsichtlich der mannigfaltigen Probleme der Pflege und Behandlung zusammenfassen. Die Aufgabe ist weitgehend gelungen, und auch der geübte Neonatologe wird die sorgfältig zusammengestellten Angaben zur Fortbildung, Einrichtung und Organisation gut verwenden können.

Die adäquate Einteilung und ein Sachwortverzeichnis gewähren eine leichte Orientierung im Buch.

Das I. Kapitel befaßt sich mit der Einrichtung und technischen Ausstattung der Frühgeborenenstation. Es wird dabei auch auf als nebensächlich erscheinende, in der täglichen Praxis jedoch wesentliche Personal- und Wirtschaftsfragen hingewiesen.

Im II. Kapitel werden die rationale Organisation und die Grundsätze der Stationsarbeit, wie z. B. aseptische und allgemeine Pflege, Sterilisation, Desinfektion, Aufgabenbereiche usw. behandelt.

Im III. Kapitel wird das Frühgeborene charakterisiert, und es werden die morphologischen und pathophysiologischen Besonderheiten des unreifen Neugeborenen erörtert.

Das IV. Kapitel bespricht die Voraussetzungen der zeitgemäßen Frühgeborenenbetreuung, Erst- und Notfallmaßnahmen, Transport, Ernährung, neurologische Kontrolle usw.

Das V. Kapitel ist der Diagnostik und Therapie gewidmet. Hier findet man die den modernsten Anforderungen entsprechenden Hinweise in bezug auf alle möglichen Maßnahmen (z. B. künstliche Beatmung, Medikation, Austauschtransfusion), wobei stets auf die Indikation, notwendige Einrichtung und Vorbereitung und sogar auf die eventuellen Fehlermöglichkeiten hingewiesen wird.

Im VI. Kapitel werden die Erkrankungen des Frühgeborenen angeführt; dieser Teil des Buches wird auch für den gewandten Neonatologen von besonderem Wert sein.

Zusammenfassend soll festgestellt werden, daß die schöne Arbeit in jeder Beziehung mehr bietet, als die Autoren in ihrem Geleitwort mit Bescheidenheit versprochen haben.

G. WOHLMUTH

E. ILLINGWORTH, C. ILLINGWORTH: *Babies and Young Children*. Fifth edition. 336 pages. Churchill, Livingstone, Edinburgh and London 1972. Price £ 4

This book is among the best and most complete works of its kind. Its subjects cover all problems with which the parents may be faced in the course of attending to and educating their child up to the age of five years; the authors discuss family-planning, pregnancy, problems concerning the newborn, the infant and the young child.

The 29 chapters of the work deal with the measures necessary to prepare the arrival of the child, the care of the new-

born baby, the procedures of breast feeding and bottle feeding, weaning, and expatiate moreover on problems concerning the care of prematures. The various types of cry are described. In addition to treating of the processes of normal growth and mental development, the book deals with developmental irregularities which have not reached the degree of causing somatic or mental backwardness. The causes of such irregularities are also analyzed.

The fundamental principles of children's education are examined in respect of both parents, and the responsibility of grandparents is also discussed. Advice is offered as to how the child should be loved in a reasonable manner and how an atmosphere of security should be created around the child, how the child should be disciplined and punished. A separate chapter is devoted to special problems of education, namely those arising in connection with twins, singletons, children of aged parent, eldest and youngest children, the children of incomplete families, sexual enquiries and behavioural irregularities. The authors discuss the children's fears, timidity and jealousy caused by lack of security. Advice is offered as to how such states should be prevented or treated. Difficulties arising in connection with problem children are also discussed.

A separate chapter is devoted to sleep, appetite, clean habits, and teeth.

The volume discusses the worries connected with the beginning of school age; it further expatiates on the prevention of accidents and infections and describes those frequent and important symptoms which require medical aid; also the nursing of sick children is dealt with.

Advice is offered as to how the family's joint recreation should be organized, toys selected and amusements planned for the members of the family.

The subject of the concluding chapter is the manner in which education and training may achieve that emotional and intellectual maximum which will make a happy adult of the child and enable it

to develop its gifts and its latent capacities to the possibly highest degree.

The volume ends with an epilogue, a list of references and an index. The lovely humorous illustrations were drawn by Mary Gernat. The text is further accompanied by well-executed photographs of children. The informal, popular and agreeably humorous style of the book which brings grave problems home to the parents deserves especial credit.

S. KASSAI

F. RÉNYI-VAMOS, A. BABICS: *Anurie*. Verlag der Ungarischen Akademie der Wissenschaften, Budapest 1972. 199 Seiten mit 58 Abbildungen und 33 Tabellen.

Nach Erörterung der Nomenklatur und einer historischen Zusammenfassung werden im ersten Kapitel der Monographie die Probleme des Salz- und Wasserhaushaltes und im nächsten Kapitel die pathologischen Beziehungen der Anurie (Schockniere, experimentelle Pyelonephritis, experimentelle Nierenrindennekrose, Bedeutung der Nierenbiopsie usw.) besprochen.

Das dritte Kapitel befaßt sich mit pathogenetischen Fragen (Schockniere, nephrotoxische Niereninsuffizienz, Ätiologie der Nierenerkrankungen, hepatorenales Syndrom).

Im vierten Kapitel werden die klinischen Symptome und die in den verschiedenen Phasen der Anurie auftretenden Veränderungen der Körperflüssigkeiten behandelt.

Das Thema des fünften Kapitels ist die Entgiftungstherapie der Anurie, wobei auch die Methoden der Dialyse und die Austauschtransfusion erläutert werden.

Im sechsten Kapitel finden wir eine ausführliche Besprechung der kausalen Faktoren bei der akuten Nierenschädigung; dieser Teil umfaßt auch die Obstruktionen des Harnableitungssystems.

Das Buch endet mit einer die neuesten Literaturangaben enthaltenden Bibliographie.

Das Werk faßt die 5jährigen Erfahrungen an der Kunstnierenstation der Budapester Urologischen Klinik in einer klaren und sich lediglich auf das wesentliche beschränkenden Weise zusammen. Neben dieser bedeutenden klinischen Auswertung müssen die experimentellen Untersuchungen der Autoren, z. B. über die Verteilung der Stickstoffsubstanzen in den Geweben, besonders hervorgehoben werden.

Die mit zahlreichen Illustrationen ergänzte schöne Monographie wird als ein wertvoller Beitrag zum nephrologischen Schrifttum von Klinikern und Forschern dieses Gebietes begrüßt werden.

Z. SZENDRŐI

Printed in Hungary

A kiadásért felel az Akadémiai Kiadó igazgatója

Műszaki szerkesztő: Zacsik Annamária

A kézirat nyomdába érkezett: 1972. IX. 13. — Terjedelem: 5,95 (A/5) ív, 16 ábra

73.74326 Akadémiai Nyomda, Budapest — Felelős vezető: Bernát György

П. ГЕГЕШИ-КИШШ

I. Под названием расстройства личности подытожены аномалии поведения, означающие серьезную проблему в клинической практике. Заболевания нельзя объяснить исключительно только на основе какого-либо морфологического или физиологического изменения организма. В медицинском образе мыслей при оценке заболеваний, состояния здоровья, в центр внимания следует поставить совокупность личности. Личностью управляет психика. Психогенные расстройства в отношении клиники могут проявляться или в асоциальном, антисоциальном поведении, или в виде органического заболевания.

II. Психика человека представляет собой, в пределах морфологической и физиологической совокупности живого организма, единицу манифестаций организованных в функциональную систему определенных специфических функций центральной нервной системы, головного мозга. Она формируется индивидуально в ходе онтогенеза каждого человека. В процессе индивидуального развития психика постоянно меняется. Психика обеспечивает с одной стороны связь индивида с внешним миром, а с другой — с собственным внутренним миром человека. Психическая связь с внешним миром состоит из восприятия сигналов коммуникационного характера и из подачи сигналов. Связь с внутренним миром складывается из кодирования и из субъективной оценки значения сигналов. Психика, будучи специальной функциональной системой, не только обеспечивает, определяет, регулирует эти связи, не только управляет ими, а одновременно отражает их. Объективно она отражает их в виде физиологического действия, формирующегося в результате этих связей. Субъективно она отражает их в виде психологического действия, формирующегося под влиянием связей. Психика представляет собой такую специальную функциональную систему, которая а) является системой стойких полей энергии (мира воспоминаний, б) системой актуальных процессов поддержания связей, в) системой процессов внутренней разработки импульсов, возникших в результате процессов поддержания связей, г) системой оценки, относящейся к самому субъекту. В мире воспоминаний в ходе непрерывного течения жизни построится внутренняя (объективная, субъективная) модель внешнего мира, а также модель индивида от самого себя: схема тела и схема «я». В сущности эти две модели вместе представляют собой также модель внутреннего человека. Совокупность же модели внешнего мира и модели человека являются моделью мира, моделью бытия. Эта система моделей обеспечивает возможность для взвешивающего контроля процессов поддержания связей с внешним миром и с собственным внутренним миром. В отношении своего механизма психика имеет кибернетический характер.

III. Личность человека является единицей определенной устроенности психических свойств и вегетативно-соматических особенностей. К нормальному развитию и формированию личности необходимы с одной стороны интактные биологические (анатомические, физиологические) условия, а с другой — с начала развития жизни индивида непрерывно «интактные» действия среды. Необходимо, чтобы в начале индивидуальной жизни личность пассивно, и позже во все повышающейся мере активно участвовала в процессах удовлетворения потребностей и претензий. Находящуюся на определенном этапе жизни личность индивидов, в различном возрасте, автор называет актуальной личностью.

IV. Расстройства личности детского возраста, возникающие первично по психогенным причинам, могут проявляться в нескольких формах: 1. Они могут быть расстройствами соматического характера, направленным на органы тела; 2. расстройствами функ-

ции умственного (интеллектуального) характера; 3. расстройствами психики; 4. расстройствами поведения индивида.

V. Указанные расстройства личности могут быть вызваны любым первичным психогенным поражением. Первичные психогенные поражения в сущности представляют собой отвлеченные причины заболевания, которые могут исходить а) из внешнего мира, б) из мира воспоминаний, в) или они могут быть смешанного типа. Автор подробно обсуждает эти патогенные причины.

VI. Для успешного лечения первичных психогенных расстройств личности детского возраста необходимо поставить «полный диагноз». Значительного результата лечения можно добиться только комплексной терапией. Автор излагает диагностические методы, обозначенные им как «полный диагноз», а также методы клинического лечения.

ОПРЕДЕЛЕНИЕ РАВНОВЕСИЯ АМИНОКИСЛОТЫ МЕТОДОМ ХРОМАТОГРАФИИ НА БУМАГЕ В ЦЕЛЬНОЙ КРОВИ

Й. ИЛЛНАИТ, М. П. ХЕРМЕЛО, и Т. МИЛЛАРЕС ХАБАНА

Авторы модифицировали метод определения равновесия аминокислот хроматографией на бумаге. Они проводят анализ в цельной крови, засушенной на фильтровальной бумаге. Благодаря этой модификации техника стала более простой и, следовательно, этот способ стал пригодным для проведения серийных обследований.

При обследовании 200 детей без выбора были получены средние величины в $0,92 \pm 0,3$, причем нормальные величины оказались в пределах величин от 0,62 до 1,22.

При сравнении новой техники с первоначальным методом оказалось, что два метода предоставляют совершенно одинаковые результаты.

В группе 80 детей с хронической энцефалопатией в 29 % случаев было выявлено нарушение равновесия аминокислот.

ИЗУЧЕНИЕ ПАТОГЕННОГО ЗНАЧЕНИЯ ОТДЕЛЬНЫХ ЭНТЕРОВИРУСОВ ПРИ РАЗЛИЧНЫХ ИНФЕКЦИОННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ ДЕТСКОГО ВОЗРАСТА

И. ТОТ, М. ХАРШАНИ, Ф. ЛЕХЕЛ, К. ТЕМЛЕР, А. ОРОС, и Т. ТОТ

В комитате Хайду-Бихар авторы в период от 1969 до 1971 гг. изучали встречаемость и патогенное значение вирусов типов Coxsackie и Echo у детей от 0 до 14 летнего возраста. Они установили, что

а) больше всего вирусов выделяют дети 2- до 3-летнего возраста в месяцы июнь-август;

б) из материала исследования больных серозным менингитом они чаще всего изолировали вирусы типа Echo 6, 9 и 30;

в) из материала исследования больных, страдавших angina herpetica чаще всего были изолированы вирусы типа Coxsackie B3 и B4;

г) из материала исследования детей с симптомами гриппа и бронхита чаще всего были изолированы вирусы типа Coxsackie B2;

д) из материала исследования больных гриппом и гастроэнтеритом чаще всего были изолированы вирусы типа Echo 6 и 14 и типа Coxsackie B2.

Авторы обращают внимание на важность проведения лабораторного исследования вирусов и на необходимость тщательной оценки результатов лабораторного изолирования широко распространенных энтеровирусов.

ДИНАМИЧЕСКОЕ ИЗМЕНЕНИЕ ИММУНОЛОГИЧЕСКИХ УСЛОВИЙ В ГРУДНОМ ВОЗРАСТЕ

Е. КАЙЗЕР и Т. ЙОО-САБАДОШ

Авторы проводили анализы у свободных от инфекций новорожденных, родившихся в различные сроки беременности (от 24 до 33 недель, от 34 до 36 недель и от 37 до 42 недель после зачатия), и они до однолетнего возраста детей следили за изменениями общего содержания белков и трех главных типов иммуноглобулинов (IgG, IgA, IgM), а также за содержанием циркулирующих противотел.

В динамике величин общего количества белков авторы нашли характерные различия между детьми, родившимися раньше 36 недель и позже 37 недель после зачатия. Эти различия выравниваются только к концу первого года жизни.

При количественном определении иммуноглобулина IgG величины у детей, родившихся раньше всего после зачатия, показали достоверные отклонения от таковых у доношенных новорожденных.

В отношении иммуноглобулинов IgA и IgM начиная с 3-го до 6-го месяца во всех трех группах было выявлено достоверное количественное отклонение. Темпы развития в пределах отдельных групп оказались одинаковыми.

При анализе иммунограмм детей, родившихся раньше 37 недель после зачатия, число противотел, выявляемых на первый день жизни, было достоверно ниже, чем у доношенных детей. Предположительно этим объясняется повышенная чувствительность преждевременно родившихся новорожденных в отношении кишечных инфекций.

КЛУБОЧКОВАЯ ФИЛЬТРАЦИЯ У ДЕТЕЙ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ

Л. МАДАЧИ, Л. МИТУШОВИЧ и М. БОКОР

У 13 детей с сахарным диабетом (с давностью заболевания от 0 до 5 лет) и у 13 здоровых детей авторы определяли инулиновый клиренс и нашли, что средние величины клиренса у детей диабетической группы достоверно превышают величины контрольной группы. Результаты авторы приводят в связь с диабетической микроангиопатией.

ФАГОЦИТОЗ У НЕДОНОШЕННЫХ НОВОРОЖДЕННЫХ

В. ИВАСКО-КРАВЦУК, Й. ПРОКОПОВИЦ БЕЛОСТОК, ПОЛЬША

Авторами была изучена активность фагоцитоза лейкоцитов у недоношенных и нормальных новорожденных. У преждевременно рожденных детей фагоцитарная активность была статистически достоверно более слабой, чем у нормальных контролей. Авторы подчеркивают клиническое значение этого факта и они приписывают слабость фагоцитоза особенностям метаболизма у недоношенных новорожденных.

РЕНТГЕНОДИАГНОСТИКА НЕПЕРЕНОСИМОСТИ МОЛОЧНОГО САХАРА

Б. ВАЗКЕЗ и М. АМАДОР ГАВАННА, КУБА

У 100 детей, страдавших хроническим поносом и у 10 детей с нормальным пищеварением авторы проводили после нагрузки лактозой исследование мочи и кала методом хроматографии. Затем, после введения сульфата бария с содержанием лактозы авторы проводили рентгеновское исследование пищеварительного аппарата. В целях контроля они повторили рентгеновское исследование контрастной массой без молочного сахара. На основе результатов исследовавшихся детей можно распределить на четыре группы. Авторы наблюдали у них следующие особенности:

а) У детей с отсутствием жалоб, указывающих на непереносимость молочного сахара, результаты рентгеновского исследования и нагрузки лактозой оказались отрицательными.

б) У детей с клиническими признаками непереносимости лактозы рентгеновские данные были положительными, несмотря на то, что у нескольких детей этой группы результаты пробы с нагрузкой молочным сахаром оказались в пределах нормы.

в) Между положительными результатами рентгеновских исследований, величинами рН кала, клиническими симптомами непереносимости молочного сахара и реакцией на лишение организма лактозы была выявлена связь.

г) Характерными признаками положительного результата рентгеновского исследования были повышение перистальтики и разжижение контрастной массы в тонкой кишке.

Наблюдались также газообразование в толстой кишке и набухание петель кишок, однако эти симптомы не были типичными для заболевания.

д) При субклинических и олигосимптомных формах недостатка в лактазе большое значение имеет соблюдение количества лактозы в 80 г/м².

ж) у детей, показавших клинические симптомы заболевания, результаты рентгеновского исследования практически всегда были положительными.

На основе простоты проведения и надежности рентгеновского исследования этот метод является пригодным для применения в клинической практике.

Reviews of the Hungarian Academy of Sciences are obtainable
at the following addresses

ALBANIA

Drejtorija Qëndrone e Përhapjes
dhe Propagandimit të Librit
Kruja Konferenca e Pëzës
Tirana

AUSTRALIA

A. Keesing
Box 4886, GPO
Sydney

AUSTRIA

GLOBUS
Höchstädtplatz 3
A-1200 Wien XX

BELGIUM

Office International de Librairie
30, Avenue Marnix
Bruxelles 5
Du Monde Entier
5, Place St. Jean
Bruxelles

BULGARIA

HEMUS
11 pl Slaveikov
Sofia

CANADA

Pannonia Books
2, Spadina Road
Toronto 4, Ont.

CHINA

Waiwen Shudian
Peking
P. O. B. 88

CZECHOSLOVAKIA

Artia
Ve Směrkách 30
Praha 2
Poštovní Novinová Služba
Dovoz tisku
Vinohradská 11
Praha 2
Maďarska Kultura
Václavské nám. 2
Praha I
SLOVAK A. G.
Gorkého
Bratislava

DENMARK

Ejnar Munksgaard
Nørregade 6
Copenhagen

FINLAND

Akateminen Kirjakauppa
Keskuskatu 2
Helsinki

FRANCE

Office International de Documentation
et Librairie
48, rue Gay Lussac
Paris 5

GERMAN DEMOCRATIC REPUBLIC

Deutscher Buch-Export und Import
Leninstraße 16
Leipzig 701
Zeitungsvertriebsamt
Fruchtstraße 3-4
1004 Berlin

GERMAN FEDERAL REPUBLIC

Kunst und Wissen
Erich Bieber
Postfach 46
7 Stuttgart S.

GREAT BRITAIN

Blackwell's Periodicals
Oxford House
Magdalen Street
Oxford
Collet's Subscription Import
Department
Dennington Estate
Wellingsborough, Northants.
Robert Maxwell and Co. Ltd.
4-5 Fitzroy Square
London W. 1

HOLLAND

Swetz and Zeitlinger
Keizersgracht 471-487
Amsterdam C.
Martinus Nijhof
Lange Voorhout 9
The Hague

INDIA

Hind Book House
66 Babar Road
New Delhi 1

ITALY

Santo Vanasia
Via M. Macchi 71
Milano
Libreria Commissionaria Sansoni
Via La Marmora 45
Firenze
Techna
Via Cesi 16.
40135 Bologna

JAPAN

Kinokuniya Book Store Co. Ltd.
826 Tsunohazu 1-chome
Shinjuku ku
Tokyo
Maruzen and Co. Ltd.
P. O. Box 605
Tokyo-Central

KOREA

Chulpanmul
Phenjan

NORWAY

Tanum-Cammermeyer
Karl Johansgt 41-43
Oslo 1

POLAND

RUCH
ul. Wronia 23
Warszawa

ROUMANIA

Cartimex
Str. Aristide Briand 14-18
București

SOVIET UNION

Mezhdunarodnaya Kniga
Moscow G-200

SWEDEN

Almqvist and Wiksell
Gamla Brogatan 26
S-101 20 Stockholm

USA

F. W. Faxon Co. Inc.
15 Southwest Park
Westwood Mass. 02090
Stechert Hafner Inc.
31. East 10th Street
New York, N. Y. 10003

VIETNAM

Xunhasaba
19, Tran Quoc Toan
Hanoi

YUGOSLAVIA

Forum
Vojvode Mišića broj 1
Novi Sad
Jugoslovenska Knjiga
Terazijske 27
Beograd

INDEX

GEGESI KISS, P.: Psychogene Persönlichkeitsstörungen im Kindesalter	1
ILLNAIT, J., HERMELO, M. P., MILLARES, T.: Total blood paper chromatography for amino-acid balance	19
TÓTH, I., HARSÁNYI, M., LEHEL, E., TESLÉR, K., OROSZ, Á., TÓTH, T.: Über die Untersuchung der ätiologischen Rolle einiger Enteroviren bei verschiedenen Infektionskrankheiten von Kindern	25
KAISER, É., JOÓ SZABADOS, T.: Dynamische Änderung der immunologischen Verhältnisse im Säuglingsalter	35
MADÁCSY, L., MATUSOVITS, L., BOKOR, M.: Glomerular filtration in diabetic children	43
IWASZKO-KRAWCZUK, W., PROKOPOWICZ, J.: Phagocytosis in the small-for-date newborn	47
VAZQUEZ, B., AMADOR, A.: Radiological diagnosis of lactose intolerance in children with chronic diarrhoea	51
Recensiones	63

ACTA PAEDIATRICA

ACADEMIAE SCIENTIARUM HUNGARICAE

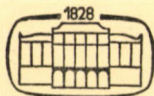
VOLUMEN XIV * 1973 * FASCICULUS 2

ADIUVANTIBUS

D. BODA, F. GERLÓCZY, E. KERPEL-FRONIUS, L. KULIN, G. MESTYÁN,
F. VARGA, P. V. VÉGHÉLYI

REDIGIT

P. GEGESI KISS



AKADÉMIAI KIADÓ, BUDAPEST

ACTA PAEDIAT. ACAD. SCI. HUNG.

ACTA PAEDIATRICA
ACADEMIAE SCIENTIARUM HUNGARICAE
A MAGYAR TUDOMÁNYOS AKADÉMIA
GYERMEKGYÓGYÁSZATI FOLYÓIRATA

FŐSZERKESZTŐ

DR. GEGESI KISS PÁL
akadémikus

SZERKESZTŐ

DR. VÉGHÉLYI PÉTER
az orvostudományok doktora

Az *Acta Paediatrica Academiae Scientiarum Hungaricae* német, angol, francia, és orosz nyelven közöl értekezéseket a gyermekgyógyászat és határterületei köréből. Megjelenik negyedévenként; 4 füzet képez egy kötetet.

Kéziratok az alábbi címre küldendők:

Acta Paediatrica Academiae Scientiarum Hungaricae
1083 Budapest, Bókay János u. 53.

A szerzők közleményük honoráriumán felül költségmentesen 100 db különlenyomatot kapnak.

Megrendelés belföldre: *Akadémiai Kiadó* (1363 Budapest Pf. 24. Bankszámla: 215 11 488), a külföld számára *Kultúra* (1389 Budapest 62, P.O.B. 149, Bankszámla: 218 10990).

Editorial office

Rédaction

Редакция

Redaktion

1083 Budapest, Bókay J. u. 53.

Annual subscription
(one volume)

Abonnement par an
(un volume)

Подписная цена за год
(один том)

Jahresabonnement
(ein Band)

\$ 24.00

1389 Budapest 62, P.O.B. 149, KULTURA

Of each paper 100 reprints with cover will be supplied free of charge.

Des articles originaux 100 tirages à part sont remis gratuitement aux auteurs.

Авторы получают бесплатно по 100 отдельных оттисков своих работ.

Die Mitarbeiter erhalten von ihrer Arbeit 100 Sonderdrucke unentgeltlich.

Electroencephalographic Studies in Perimenarchial Girls

By

Judit ÖRLEY, I. TOMKA, P. CSÁKI and Márta NAGY

Heim Pál Children's Polyclinic; Institute for Neurosurgery; Computer Centre
and Section of Biometry, Hungarian Academy of Sciences, Budapest

(Received August 27, 1972)

EEG examinations were made in 88 healthy girls between 10 and 14 years in pre- or postmenarche, further in two groups of neurologically healthy girls of similar age, both including 25 cases, suffering from juvenile metropathy or intermittent amenorrhoea. The findings were compared with the gynaecological diagnosis and the results were analyzed statistically.

Seventy per cent of the cases showed EEG changes before the menarche and this proportion improved to 50% after the menarche. The greatest number of normal records was obtained during menstruation.

Particularly many paroxystic signs could be observed in the patients suffering from metropathy. This fact calls attention to the increase of the general convulsive disposition on the basis of hormonal disturbances. In the cases of juvenile metropathy, the EEG approached the physiological condition during ovulation, but the difference was not significant statistically. In intermittent amenorrhoea, the EEG curve was normal during menstruation, and always pathological during ovulation; this difference was significant statistically.

Brain activity recorded by electroencephalography seems to change in an irregular manner during childhood. Therefore, interpretation of the EEG is more difficult in children than in adults. In children, the initial slow rhythm becomes regular and by 6 years of age the pattern is mainly made up of theta waves, whereas by 10 years alpha waves predominate. At the onset of adolescence this continuous maturation in EEG may serve as a guideline for studying the neuroendocrine status. The prepubertal-pubertal period, especially in girls, is well signalized by different hormone productions and by changes in the secondary sex character. The present investigation has been aimed to

study whether the EEG of pre- and postmenarchial girls was representing these hormonal influences as well as the events preceding the menarche, in order to forecast imbalances in the function of the subcortical neuroendocrine centre. The results then were compared to those gained in postmenarchial menstruation disorders.

MATERIAL AND METHODS

The physiologic material included 88 girls, aged between 10 and 14 years. They formed two groups:

Group A contained 45 healthy girls not yet menstruating but already showing significant pubertal features;

Group B was composed of 43 healthy girls with normal menstruation.

As for the pathologic group, having selected two opposite extremes of juvenile menstruation trouble, we have examined 25 girls suffering from juvenile metropathy, and 25 who had raromenorrhoea. The upper age limit of these patients was 14 years. All of them were completely free from diseases of the nervous system.

Routine observations were made on each girl concerning the following data.

1. Stage of maturation, as judged from secondary sex character, rated from 1 to 3 for axillary and pubic hair, as well as for breast development (19, and 11 respectively).

2. Development of hymen and uterus, rated from 1 to 3 [15].

3. Demonstration of pathogens by culture, for *Trichomonas vaginalis* on Szeness's transport medium [18], for yeast-like fungi on Sabouraud-medium, for pyogens on blood agar, for Enterobacteriaceae on eosinmethylene blue plates. Detection of *Enterobius vermicularis* was done by Makara's method [12].

4. Cytohormonologic examination was done by staining according to Shorr.

5. Basal temperature curve.

Brain activity was recorded by an 8-channel EEG. The examining neurologist had no information about the patient. In the physiologic groups A and B, only one encephalogram was made of each girl, whereas three were made of those who suffered from menstruation troubles: one during menses, one at the time of supposed ovulation (14–15th day of cycle), and one immediately before menstruation (26–27th day of cycle), possibly in conformity with the phases of a normal cycle. In this way 219 encephalograms from 138 girls were evaluated in such a manner that, besides the classical and normal electric signs, the following variants were taken into consideration as demonstrative marks of more refined phenomena.

1. Lability of frequency and of amplitude (Fig. 1a).

2. Slowing of basic activity (Fig. 2).

3. Increased reaction to hyperventilation (Fig. 3).

4. Paroxysmal electric manifestations (Fig. 4).

5. Accidental focal signs.

None of these signs can be regarded as doubtlessly pathologic, whether they appear pathologic, separately or in combination, except when the deviations are accompanied by adequate neurologic signs. As such, clinical symptoms did not occur in the material examined and this is why we have judged the electrical activity as "normal" (Fig. 1) or "variation".

RESULTS

Group A Premenarche, 45 cases

Of these, 29 girls had a vaginal discharge; besides,

vaginal candidiasis	11
enterobiasis	11
trichomoniasis	1
obesity	5
nocturnal enuresis	1

Development of the sex organs was recorded in order to determine whether they might have an influence on the EEG. In this respect a statistical analysis was made comparing the data of sexual development with the EEG but no statistical significance could be detected.

Regular rhythmic electrical activity was observed in 13 cases only. Nine girls showed a lability of frequency and one (who began to menstruate ten months later) showed a 5–7 c/s theta dominance.

Next, we established exact data of the menarche in the girls studied. It occurred at various intervals after the examination, from one day to 14 months, but mostly between

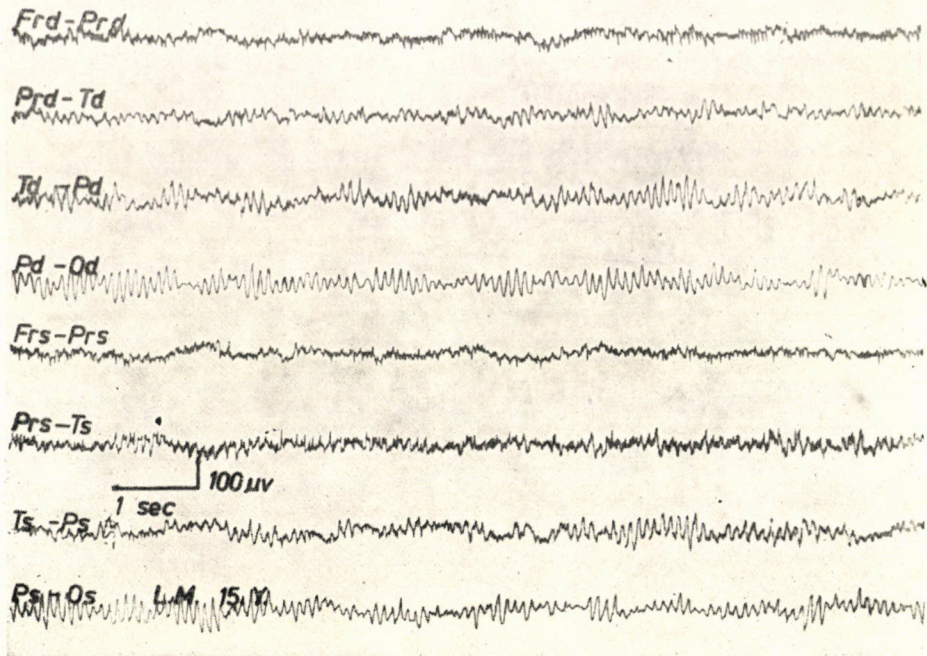


Fig. 1

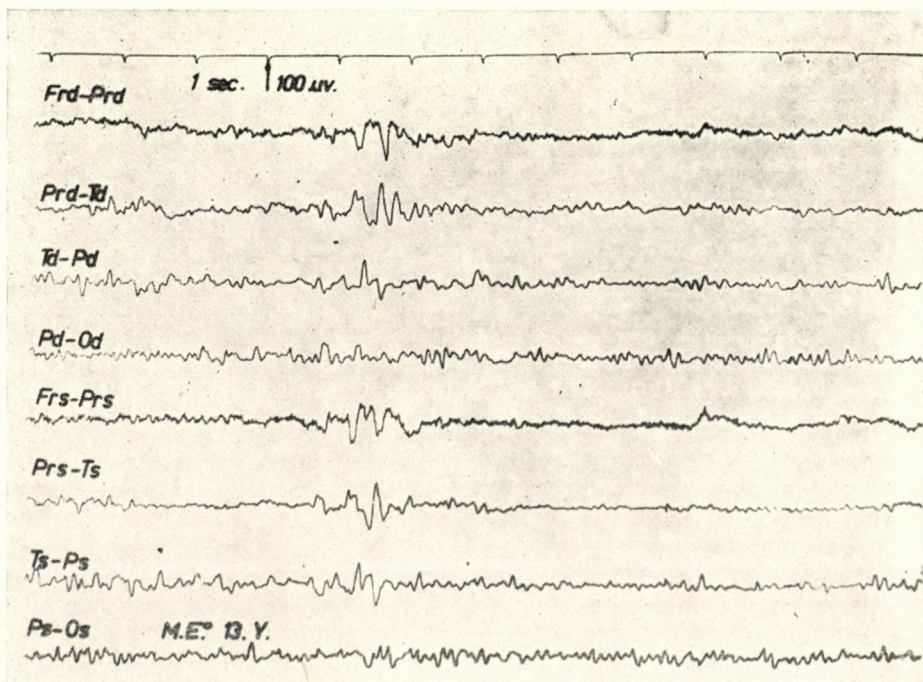


Fig. 1a

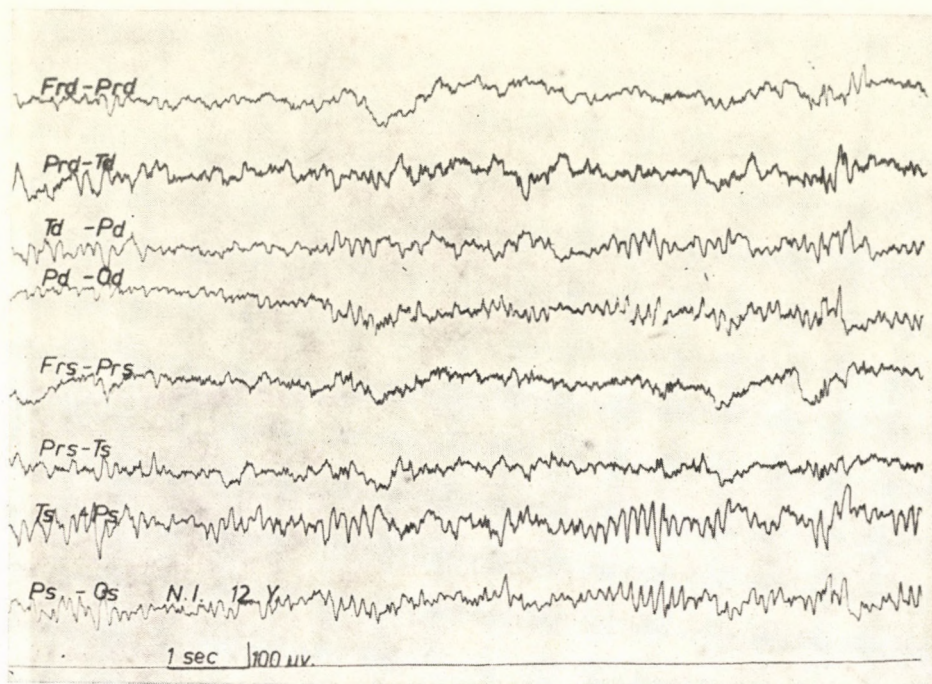


Fig. 2

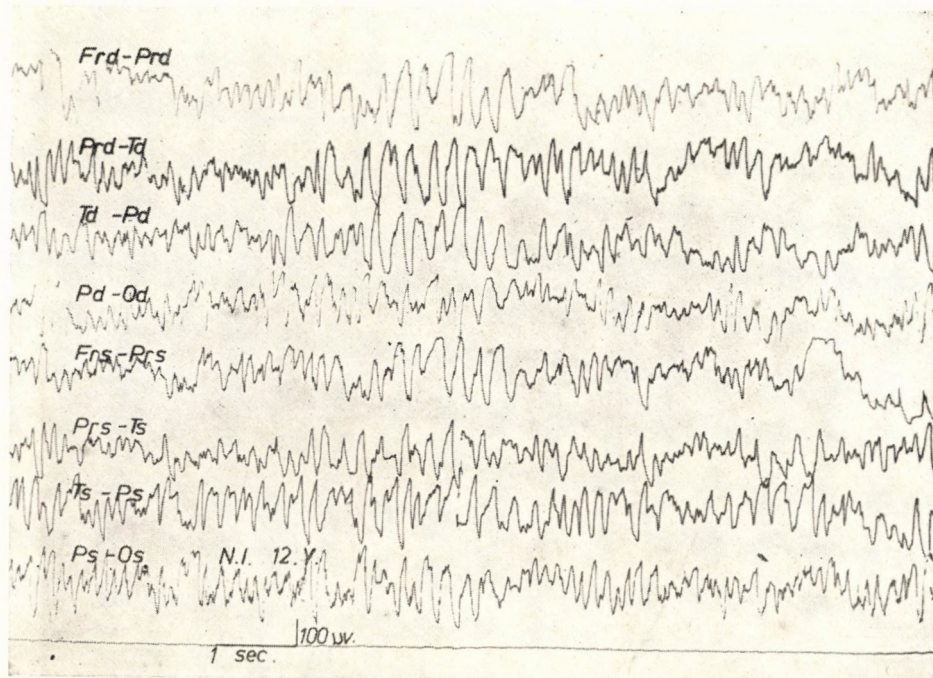


Fig. 3

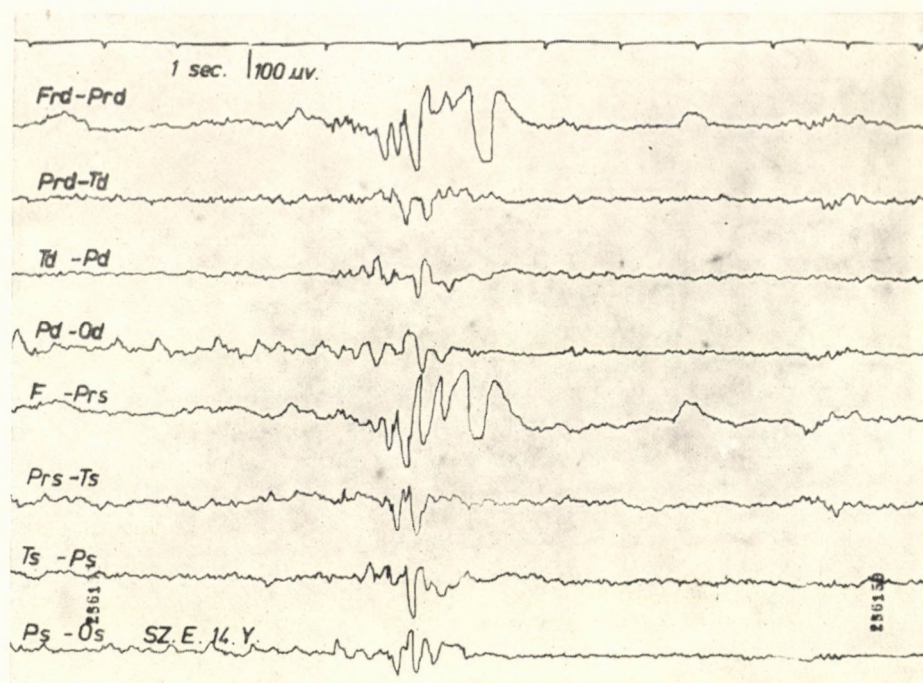


Fig. 4

8 and 12 months. In comparing retrospectively the time factor of each girl's menarche with the EEG variations, no significant interrelation was found, although it was clear that only about one third of the records showed rhythmic regular basic activity, the others seemed to be immature.

TABLE I

Interrelation of EEG and of menarche

Time	EEG curves		Total
	normal	variation	
0-6 months	5	14	19
6-14 months	3	11	14
	8	25	33

Group B Postmenarche, 43 cases

A distinction was made according to the menarchial history of the girls, classifying them on the basis of the duration of the menarche, but no significant association between menarchial age and EEG type could be demonstrated. At the time of the study, 22 girls had their menses since less than one year, 17 since 2 years and 4 since 3 years. The EEG of group A was constantly improving toward regular, rhythmic electrical activity, although this was not significant statistically. In group B, nearly half of the girls had curves with variations, independently of menarchial age.

TABLE II
Interrelation of EEG and phases of the cycle

EEG	Phase I	Phase II	Phase III	Total
	(sub mensem)	(ovulation)	(premenstrual)	
normal	22	0	1	23
variation	17	2	1	20
	39	2	2	43

The following diseases could be demonstrated in group B:

enterobiasis	9
vaginal candidiasis	7
trichomoniasis	3
obesity	5

The data obtained were grouped according to the different phases of the menstrual cycle, taking into account the day of the cycle on which the EEG examination was carried out. In this group, a relatively higher frequency of rhythmic, regular curves was observed for 1–5 days during the menstrual flow, whereas the distribution in the other three phases seemed to be equal. Statistically, this was not significant.

In two records, a moderate increase of low frequency has been observed; in 8 records, the amplitude was very low.

Group C = Juvenile metropathy, 25 cases

Appearance of irregular abundant bleedings outside the cycle soon compels the patient to visit the doctor. Thus ten girls were seen at the paediatric gynaecology clinic during the first six months following menarche

and the others were in their first menarchial year. When hormonal treatment was given to these girls, we have always taken into consideration the drugs administered, in view of their influencing our results. Thus, oestrogen was administered to four girls in the ovulation period, progesterone once sub mensem, and two times in premenstruum. Linoestrenol was prescribed to three girls in the premenstrual period.

Independently of the time since the menstrual onset, two-thirds of the curves showed an alteration in the slow wave pattern of group C. A biphasic flat basal temperature curve was observed in half of the girls, while the other half had monophasic curves. A comparison of these two types revealed that the basal temperature had no influence on the EEG.

Fourteen girls were treated exclusively with vitamin E during the whole period of investigation, and ten girls received alternately hormone substitution and vitamin E. Two girls were treated by hormone alone. One girl was subjected to two serial EEG examinations, and was thus investigated 6 times during two consecutive men-

strual cycles. Alterations of different types have been detected in 36 girls who obtained vitamin E, in 10 girls who were treated with hormones, and in 2 girls without treatment. The differences were not significant statistically.

The EEG-s showing a marked slowing of the background activity and some paroxysmal phenomena in the various phases of the cycle were found to display alterations during the menstruation in 80% and in the two other phases in 50%. These changes were, however, not significant statistically. When considering the EEG records of all the girls, i.e. calculating also stable unchanged curves during the whole cycle, the difference disappeared completely.

In group C, we observed remarkably more EEG curves with paroxysmal tendencies. This suggests the possibility that the metropathic hormonal dysfunction may contribute to the convulsive disposition, and it supports the experience according to which even treated and compensated epileptic girls have seizures at the onset

of menstruation. The examined EEG-s leave the impression that the hormonal activity of the patients suffering from menstruation troubles of this type approaches physiological conditions at the time of ovulation; it is in this period that electrical activity is most balanced, while it has a distinctly altered aspect during menses. The small number of our cases (25 subjects, 73 EEG records) did not allow to draw a final conclusion.

Group D Raromenorrhoea, 25 cases

The girls examined because of this type of disease were mostly in their second or third menarchial year and the absence or an irregular delay of menstruation lasted since 6–12 months. The majority of the patients (19 cases) were treated with vitamin E; no other drugs were employed.

About two-thirds of the EEG curves in this group had altered patterns during the cycle examined. Similarly, about two-thirds of those who had their menarche more than one year also showed a slight or moderate

TABLE III
Juvenile metropathy
Interrelation of EEG and phases of the cycle

EEG	Phase I	Phase II	Phase III	Total
	(sub menses)	(ovulation)	(premenstruum)	
normal	2	4	4	10
variation	8	3	4	15
	10	7	8	25
	$\chi^2 = 2.85$ [2]	$P < 0.1$		

TABLE IV
Raromenorrhoea
Interrelations of EEG and phases of the cycle

EEG	Phase I	Phase II	Phase III	Total
	(sub mensem)	(ovulation)	(premenstrual)	
normal	5	0	2	7
variation	2	8	6	16
	7	8	8	23
	$\chi^2 = 9.13$ [2]	$P < 0.05$		

increase of low frequency activity, at least once in the course of the cycle. Among the 8 girls menstruating since less than one year, there was only one whose EEG was regular, rhythmic in all three examinations. Furthermore, we have not observed interrelations with the basal temperature; in the case of both biphasic and monophasic curves, the alteration of the slow wave EEG pattern showed a proportion of about 2/3.

As for the treatment consisting exclusively of vitamin E, 27 of the treated and 10 of the untreated patients showed some alteration of the EEG pattern. The difference was not significant statistically.

As in the metropathic patients, in girls whose EEG curves showed various electrical patterns during the various phases of the cycle, there was a pronounced lability of frequency and amplitude in 30% of the cases during menstruation, in 100% during the ovulation period, and in 75% during the premenstrual phase. This difference was significant statistically ($P < 0.05$). Taking into

consideration the EEG records of all girls, the difference in distribution persisted. Thus, the EEG was the most regular during menstruation, like in the cases with normal menses; it was then that the hormonal activity approached the physiologic state. At the time of ovulation, however, electric activity was always dysrhythmic.

DISCUSSION

The first part of our investigation, involving 88 healthy perimenarchial girls with single EEG records, only tended to reflect a poorly studied area in the pubertal period. We could not gather more data, but literature is equally scarce in this field. TANNER [19] already pointed at the discrepancy appearing in the pertinent papers and emphasized the need for further investigations of this kind. HENRY [10], ELLIS and LAST [2], SMITH [17] observed in the pubertal period a significant sexual difference in alpha rhythm, with a higher frequency in girls as compared to boys. Recently, PETERSÉN and EEG-OLOFSSON [16]

have carried out investigations in 743 selected children, 389 girls and 354 boys concerning the EEG development in relation to age and sex. They found that girls responded significantly more intensely than boys to hyperventilation and intermittent photic stimulation. They stressed the importance of maturational factors in the differences. Although we had no male control cases, in the girls we observed a relative lack of faster waves, and a lower than usual amplitude of alpha activity.

In the premenarchial state, 70% of the curves displayed a slight or moderate increase in low frequency activity. After menarche, independently of age, secondary sex character and menstrual history, the incidence of this alteration decreased to 50%. To investigate the cause of the improvement, a comparison was made between the EEG and the basal temperature. Although in the postmenarchial group 27 girls showed biphasic basal temperature curves, these were independent of the EEG change. In any case, a regular, rhythmic electrical activity was observed by us mostly during the 1st to 5th menstrual days, while the ovulation periods and the secretion phases showed some reduction in alpha activity. It is therefore suggested that the hormonal steady state is appearing in well pronounced rhythmic EEG records sub mensem and perhaps it is the hormonal imbalance which might be taken into consideration in the interpretation of the lability of cerebral electric activity.

Since the EEG had become a routine diagnostic procedure, several authors have studied the manifestation in electric brain activity of menstrual disturbances. DUSSEY DE BARENNE and GIBBS [1] examined daily electroencephalograms of 11 healthy young women during at least one menstrual cycle and noted day-to-day variations in the electrical activity in all cases. This study revealed no rigid relation between cortical activity and the menstrual cycle, but in the majority of women the activity became slower after the beginning of menstrual flow and in some a disturbance in frequency regulation occurred at the midmenstrual period. HEISS and LECHNER [9] observed in 17 women between 20 and 30 years of age suffering from serious dysmenorrhoea an accumulation of alpha rhythm during menstruation simultaneously with slower potentials, as well as with a mild dysrhythmia and slight alterations. FAURE and GUÉRIN [4], further FAURE et al. [5] examined 250 adult women, searching for a relation between the EEG curve and the hormonal changes occurring during the cycle. They succeeded in separating several groups on the basis of clinical and laboratory results, which seemed to be reflected in the EEG, e.g. hyperfolliculinuria, hyperluteinism, lutein insufficiency. Then, FAURE and LOISEAU [3] repeated the examination in 40 cases with hormonal disturbances and confirmed that the EEG alterations were related to the 17-ketosteroids, 17-hydrocorticosteroids, 11-oxysteroids and to the increase of pregnanediol. No studies

are, however, known concerning girls with postmenarchial bleeding disorders during maturation.

The effect of sexual hormones on the EEG is well known from animal experiments. MALYSHENKO [13] induced hypersynchronization in female rats by administering oestrogens, while progesterone caused a rapid decrease of amplitude and a slowing of rhythm. Hormonal anticonception opened new possibilities in research. GRAUDENZ and HELLER-FICHTNER [8] examined 33 epileptic and 40 non-epileptic women taking the pill and confirmed the increased disposition to convulsions of the epileptics, having observed seizures. FERRONI et al. [6] examined 36 non-epileptic women treated with synthetic oestroprogestogens and found a small number of pathological curves. ZAICHKINA [20] observed 60 women suffering from menstruation epilepsy during several cycles, and stated that the seizures were caused less by the absolute or relative lack or abundance of sexual hormones than by disturbances in their balance which involved changes in diencephalic activity. This may explain our own pubertal and hormonologically instable cases, in which we could not demonstrate direct connections between the hormonal level and the EEG picture, but the curve exhibited different alterations during the cycle.

Finally, we wish to mention the data published by GAUTRAY et al. [7] who charted by computer 2 healthy and 4 anovulatory cycles; the latter were treated with clomifene. These authors showed that the theta waves

reached their maximum before ovulation, whereas the alpha waves were at the minimum in this phase. In the lack of similar possibilities of evaluation, we can only state that in our cases physiological EEG records occurred in a significant number during menstruation in patients with raromenorrhoea. In contrast, in the patients with juvenile metropathy, a pattern approaching the physiologic type occurred at the time of ovulation.

MATSUMOTO et al. [14] reported their EEG observations in patients on prolonged combined oestrone-progesterone treatment. A slow spindle was observed in all the patients with amenorrhoea and anovulatory cycles, regardless of the kind of drug administered, whereas it did not appear in the controls displaying a normal menstrual cycle. It has been concluded that the wave patterns are in some way related to ovulation.

REFERENCES

1. DUSSER DE BARENNE, D., GIBBS, F. A.: Variations in the electroencephalogram during the menstrual cycle. *Amer. J. Obstet. Gynec.* **44**, 687 (1942).
2. ELLIS, N. W., LAST, S. L.: Analysis of the normal electroencephalogram. *Lancet* **1**, 112 (1956).
3. FAURE, J., LOISEAU, P.: Electroencéphalogramme et troubles menstruels. *Rev. Neurol.* **95**, 525 (1956).
4. FAURE, J., GUÉRIN, A.: Considérations critiques sur l'électroencéphalogramme des femmes atteintes des troubles gynécologiques. *Rev. Neurol.* **100**, 344 (1969).
5. FAURE, J., MAGENDIE, J., BOUSSE-MART, E., MASQUELIER, J.: Confrontation de l'électroencéphalogramme et des modifications hormonales chez la femme. *Rev. Neurol.* **94**, 168 (1956).
6. FERRONI, A., LAURO, V., MARINELLI, M., BERGONZI, P.: Indagini-elettroence-

- falografiche in pazienti trattate con estro-progestinici di sintesi. Arch. Obstet. Gynec. **74**, 236 (1969).
7. GAUTRAY, J.-P., GARREL, S., EBERARD, A.: Variations de l'électroencéphalogramme au cours du cycle menstruel. Rev. franç. Gynéc. **65**, 257 (1970).
 8. GRAUDENZ, M. G., HELLER-FICHTNER, C.: Anticoncepcionais orais e disritmia cerebral. Rev. Gynec. Obstet. (Rio de J.), **119**, 318 (1966).
 9. HEISS, H., LECHNER, H.: Das Elektroenzephalogramm bei Dysmenorrhoe. Zbl. Gynäk. **77**, 645 (1955).
 10. HENRY, C. E.: Electroencephalograms of normal children. Monogr. Soc. Res. Child Develop. **9**, 71 (1944).
 11. LUKSCH, F., REISENAUER, R.: Klinické hodnocení divčí puberty. St-tni Zdrav. Nakl., Praha 1966.
 12. MAKARA, GY.: Parazitás bélbetegségek. Medicina, Budapest 1965.
 13. MALYSHENKO, N. M.: МАЛЫМЕНКО Н. М.: Влияние эстрадиол дипропионата и прогестерона на биоэлектрическую активность головного мозга. Форм. и Токсик. **32** 2 (1969). 4—25.
 14. MATSUMOTO, S., SATO, I., ITO, T., MATSUOKA, A.: Electroencephalographic changes during long term treatment with oral contraceptives. Int. J. Fertil. **11**, 195 (1966).
 15. PETER, R., VESELY, K.: Kindergynäkologie. Thieme, Leipzig 1966.
 16. PETERSÉN, I., EEG-ÖLOFSSON, O.: The development of the electroencephalogram in normal children from the age of 1 through 15 years. Neuropädiatrie **2**, 247 (1971).
 17. SMITH, S. M.: Discriminations between electroencephalograph recordings of normal females and normal males. Ann. Eugen. (Lond.), **18**, 344 (1954).
 18. SZENESS, L.: Trichomonas vaginalis tenyésztésére alkalmas új transport táptalaj. Egészségtudomány **8**, 88 (1964).
 19. TANNER, J. M.: Growth at adolescence. Blackwell, Oxford 1962, P. 175.
 20. ZAICHKINA, T. S. Заичкина, Т. С.: К патогенезу так называемой менструальной эпилепсии. 3. Невропат. исх. Корсаков **63**, 1716 (1963).

Dr. J. ÖRLEY

Üllői út 86.

H-1089 Budapest, Hungary

Fat Metabolism in Juvenile Diabetes Mellitus

By

L. BARTA, I. SZAMOSFALVI, and Mária V. TICHY

First Department of Paediatrics, Semmelweis University Medical School, Budapest

(Received October 30, 1972)

All lipide fractions of the blood are elevated in metabolic disturbances of diabetic origin. The beta lipoprotein value is also significantly higher than in children with normal metabolism. In cases of pathologically increased fatty acids the increment of saturated fatty acids exceeds that of essential fatty acids. The difference is most pronounced in the fraction of free fatty acids.

A disturbance of fat metabolism is a regular concomitant of diabetes. Glycerophosphate, necessary for the synthesis of fat, is provided by glycolysis. If something prevents glucose from being incorporated by the cells, free fatty acid is not converted into lipide and its level in the blood will rise, a phenomenon due to that fatty acids passing into or formed in the liver do not require glycerophosphate, since glycerol, released by the splitting of fat, is converted by the liver into glycerophosphate by means of glycerokinase. It is in the form of lipoprotein that fats pass from the liver into the circulation. Lipoprotein can be utilized by the adipose tissue only if lipoproteinase, mobilized by insulin, splits off the protein.

The present study had the object to examine general conditions regarding lipides as also their qualitative changes in juvenile diabetes mellitus.

MATERIAL AND METHODS

The material consisted of 20 diabetic children aged 5 to 18 years. Blood samples were taken after a fasting of 10 hours. In 10 cases gas chromatography was also done. The value for total serum lipide was determined according to SWAHN [16] and that for beta lipoprotein according to WATSON [18]. Of the blood lipide fractions, triglyceride was estimated according to LAURELL [10], phospholipide according to BARTLETT [3], free fatty acid according to DOLE and MEINERTZ [5], cholesterol ester according to RAPPAPORT and EINHORN [12].

For gas chromatography, serum lipide was extracted by the method of FOLCH et al. [7] and purified by 0.02 N hydrochloric acid (vol. 0.2). Two thirds of the extract were separated into the said fractions on 20×20 cm glass plates with thin Kieselgel G-Merck layer after activation at 110 °C and preliminary runs. The solvent was petroleum ether : diethylether : acetic acid (85 : 15 : 3).

The blood lipide fractions and the residual extract were converted into methyl-ester [1.0] All solvents were purified and

distilled. Distribution of the fatty acids was estimated at 170°C in heptane solution of the methyl esters on a 6-foot high Hewlett Packard 402 Gas Chrom Q 8% DEGS column [8, 15].

RESULTS

As can be seen from Table I, the blood level of lipides was significantly higher in the diabetic children than in the normal controls.

the value was lower in one case, while the values for lipoproteins and total lipides were above the normal. It follows that in diabetes the high total lipide value is associated with a significantly high beta lipoprotein value.

The level of unsaturated fatty acids in the various lipide fractions was likewise determined.

Table II shows only the values for arachidonic and linoleic acid since no

TABLE I
Blood lipide level in diabetic children

	Normal value	Diabetes
Total lipides	430–750 mg per 100 ml	813±76
Triglyceride	10–140 mg per 100 ml	226±47
Free fatty acid	0.3–0.6 mM/l	1.287±0.227
Phospholipide	175–202 mg per 100 ml	236±12
Cholesterol ester	90–180 mg per 100 ml	182±12
Beta lipoprotein	360–640 mg per 100 ml	664±37

The controls used for this study [3, 17, 18] displayed values within normal limits. KRÁMER and BALOGH [9] obtained similar results.

The correlation between the fasting beta lipoprotein value and that of total lipides was likewise studied.

Results, summed up in Fig. 1, were approximated in the form of a straight line by means of regression analysis. The general formula of the regression line is thus $y = ax + b$, where $a = 571/1000$, while the value of b is practically zero.

Only four of the examined cases fell into the normal zone (marked in Fig. 1 with dotted line). In the rest,

significant deviation was found in the other unsaturated acids. The quantitative decrease of acids containing unsaturated bonds was most marked in the fraction of free fatty acids.

DISCUSSION

In contrast to individuals with normal metabolism the blood level of lipides is elevated in diabetic patients. The elevation applies to all fractions, a phenomenon in harmony with earlier findings [2]. High total lipide values were found to go hand in hand with a high beta lipoprotein level.

TABLE II
Unsaturated fatty acid level in diabetic children

	Linoleic acid		Arachidonic acid	
	normal	diabetes	normal	diabetes
Total lipides	27.75±5.13	19.5±3.7	6.24±1.14	4.0±0.74
Cholesterol ester	47.08±0.99	33.9±6.0	5.3 ±0.52	2.9±0.74
Triglyceride	12.24±0.72	7.4±0.57	3.06±0.49	1.2±0.47
Phospholipide	21.53±0.98	10.7±3.4	3.06±0.21	2.1±0.83
Free fatty acid	13.14±0.80	6.1±0.77	2.39±0.22	below 1%

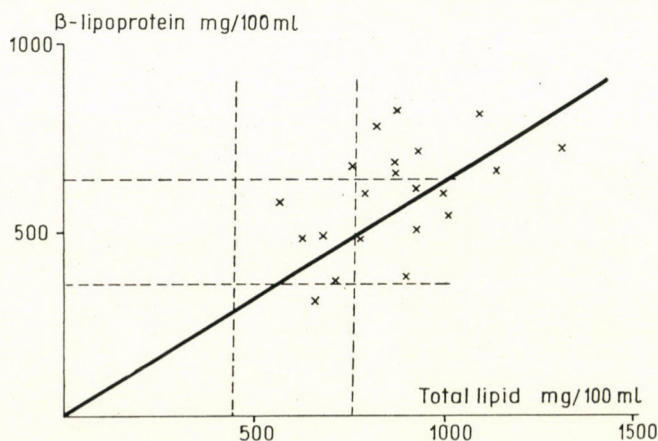


FIG. 1. Beta-lipoprotein value in dependence on total lipid level

The relatively low level of essential fatty acids in the fractions is a noteworthy feature. It has been pointed out by several authors [1, 6, 13, 14] that a quantitative increase in the fatty acids of juvenile diabetics is accompanied by a decrease in the amount of unsaturated acids. The higher the number of unsaturated bonds in the fatty acid, the lower its percentage value reference to the total sum of fatty acids.

REFERENCES

1. AUDREY, S., FOSBROOKE, A. S., TAMIR, I.: A modified method for the preparation of methylesters of a mixture of medium-chain and long-chain fatty acids. *Clin. chim. Acta* **20**, 517 (1968).
2. BARTA, L.: Über die Bedeutung der Blutlipide beim Diabetes mellitus im Kindesalter. *Endokrinologie* **14**, 2 (1968).
3. BARTLETT, B.: Phosphorus assay in column chromatography. *J. biol. Chem.* **234**, 466 (1959).
4. CHANCE, C. W., ALBERT, E. C., EDKINS, S. M.: Serum lipids and lipoproteins in untreated diabetic children. *Lancet* **1**, 1126 (1969).
5. DOLE, V. P., MEINERTZ, H.: Microdetermination of long-chain fatty acids in plasma and tissue. *J. biol. Chem.* **235**, 2595 (1968).
6. HERING, S. E.: Das Verhalten der Lipidfraktionen und Fettsäuren im Serum im Kindesalter. *Helv. paediat. Acta* **21**, 423 (1966).
7. FOLCH, J., LEES, M., STANLEY, G. H.: A simple method for the isolation and

- purification of total lipides from animal tissue. *J. biol. Chem.* **226**, 497 (1957).
8. HORNSTEIN, I., ALFORD, J. A., ELIOTT, L. E.: Determination of free fatty acids in fat. *Anal. Chem.* **32**, 540 (1960).
 9. KRÁMER, M., BALOGH, P.: Versuche zur Beeinflussung der Serum-Lipidfraktionen bei Diabetikern. *Dtsch. Z. Verdau.- u. Stoffwechselkr.* **28**, 5/6 (1968).
 10. LAURELL, C.: A method for routine determination of plasma triglycerides. *Scand. J. clin. Lab. Invest.* **18**, 668 (1966).
 11. MÁZOR, L., TAKÁCS, J.: Carrier gas programming in gas chromatography by means of alternately connected columns under isothermal conditions. *Periodica Polytechnica* **12/3** (1968).
 12. RAPPAPORT, F., EINHORN, F.: Sulfosalicylic acid as a substitute for paratoluene sulfonic acid. *Clin. chim. Acta* **5**, 161 (1960).
 13. SCHRADER, W., BOEHLE, E., BIEGLER R., FREICHE, R.: Gaschromatographische Untersuchungen der Serumfettsäuren des Menschen. *Klin. Wschr.* **38**, 739 (1960).
 14. SCHRADER, W., BOEHLE, E., BIEGLER, R., HARMUTH, E.: Fatty acid composition of lipid fractions in diabetic serum. *Lancet* **1**, 285 (1963).
 15. STOFFEL, W.: Analysis of long-chain fatty acids by gas-liquid chromatography. *Anal. Chem.* **31**, 307 (1959).
 16. SWAHN, B.: A method for localisation and determination of serum lipids after electrophoretical separation on filter paper. *Scand. J. clin. Lab. Invest.* **4**, 98 (1952).
 17. SCHWANDT, P.: Die Hyperlipoproteinämien, Bedeutung, Diagnose, Therapie. *Internist* **12**, 481 (1971).
 18. WATSON, D.: A simple method for the determination of serum cholesterol. *Clin. chim. Acta* **5**, 637 (1960).

Prof. L. BARTA

Bókay J. u. 53.

1083 Budapest, Hungary

Metabolic Effects of Anaesthesia and Surgery in the Newborn: Blood Glucose, Plasma Free Fatty Acid, Free Amino Acid and Blood Lactate Level in Newborn Puppies

By

A. PINTÉR and J. SCHÄFER

Department of Paediatrics, University Medical School, Pécs

(Received November 23, 1972)

To approach the problem of how far anaesthesia and surgery might be responsible for the metabolic changes in newborn infants undergoing surgery for congenital malformation, investigations were carried out on a total of 37 puppies of an average age of 3 days. One group of puppies was subjected to anaesthesia for 60 min, and the other to anaesthesia + a standard surgical procedure also of 60 min duration. The changes in blood glucose, plasma FFA, blood lactate, plasma amino-acid ratio and α -amino-nitrogen level were measured.

(i) Anaesthesia largely contributed to the metabolic changes observed during surgical procedures in newborn puppies.

(ii) Surgical stress exerted an additional increasing effect on blood glucose caused by anaesthesia.

(iii) In plasma FFA of both groups of animals a definite but statistically non-significant fall was observed.

(iv) The increase in lactate level was more pronounced in the anaesthetized and operated animals than in those subjected to anaesthesia alone.

(v) The increase in α -amino-nitrogen level in both groups of animals was associated with changes in the circulating free amino acid pool, as indicated by Whitehead's plasma amino-acid ratio.

(vi) The mechanisms of the metabolic responses to anaesthesia or anaesthesia + surgery are not quite clear. In all probability, they can be accounted for by the various hormonal reactions and their interactions.

In newborn infants considerable changes in the plasma concentration of various plasma nutrients occur during and after surgery [12]. Actually, two factors, anaesthesia and surgical trauma, should be considered in explaining the metabolic responses to surgical procedures. It appears reasonable to assume that these two

factors may exert both quantitatively and qualitatively different effects on the metabolism of newborn infants. Since it is not possible to examine these factors separately in human neonates, we undertook a comparative investigation of the effects of anaesthesia and surgery in newborn puppies.

MATERIAL AND METHODS

The examinations were carried out on a total of 37 newborn puppies of an average age of 3 days (range 1 to 5 days) and weighing between 350 and 540 g. A fasting period of ten hours preceded the experiment. Seventeen animals were subjected to anaesthesia lasting 60 minutes and 20 puppies to anaesthesia and to a standard surgical procedure.

Anaesthesia was carried out without premedication. Halothane was given by means of a miniature mask, with the puppies expiring into the outside air. As a standard surgical procedure, laparotomy and resection of a 10 cm long segment of the small intestine followed by end to end anastomosis was performed. Anaesthesia + surgery did not last longer than 60 minutes.

Blood glucose concentration was estimated with PRYCE's o-toluidine method [13] after deproteinization. The plasma free fatty acids (FFA) and lactate concentrations were determined with the method described by LAURELL and TIBBLING [7] and BARKER and SUMMERSON [2], respectively. The ratio of the combined plasma levels of non-essential glycine + glutamine + taurine + serine to those of essential leucine + isoleucine + valine + methionine was determined according to WHITEHEAD [16]. The α -amino-nitrogen concentration was measured according to the ninhydrine method of BAILEY [1]. In both groups of puppies blood samples were drawn immediately after the induction of anaesthesia and at the end of the experimental period (60 min). Since it is difficult to puncture the femoral artery in unanaesthetized animals, and preliminary examinations had shown that the concentration of metabolites in blood withdrawn before and immediately after induction of anaesthesia were practically the same, blood obtained under the latter conditions was used for comparison. Statistical analysis of the results was performed according to Student's *t*-test. For evaluation of the relative changes, the one-sample *t*-test was used,

$p < 0.05$ being accepted as the level of significance.

RESULTS

Fig. 1 shows that anaesthesia itself produced a considerable increase ($p < 0.01$) in the blood glucose level of the infantile puppies. An even more pronounced response ($p < 0.001$) was observed during anaesthesia + surgery. In both groups there was a definite but not significant fall in mean plasma FFA concentration.

It should be noted that not every animal responded with a fall in the plasma FFA level, in some no response or even an increase was observed. Because of the wide scatter of the initial values, the relative changes in plasma FFA level were also calculated (Table I). In contrast to the absolute changes, the percentage fall of FFA in the anaesthetized and operated group proved to be significant ($p < 0.05$).

In the anaesthetized group the mean lactate level rose from 21.4 mg per 100 ml to 26 mg per 100 ml ($p < 0.05$). At the same time the elevation of 11.8 mg per 100 ml in the anaesthetized + operated group was statistically significant ($p < 0.01$) (Fig. 1). For the same reason as in the case of FFA, the relative changes in lactate level were also calculated and evaluated statistically.

As it can be seen in Fig. 2, the mean increase in the plasma α -amino-nitrogen level was similar but insignificant in both groups of puppies. However, the mean relative rise (Table I)

TABLE I

Relative changes in blood glucose, plasma FFA, blood lactate and amino-nitrogen levels during anaesthesia (60 min), and anaesthesia + surgery (60 min) in puppies (mean + SE)

		Number of cases	Percentage change	p	SE
Blood glucose mg%	Anaesthesia	17	+49	=0.001	± 6.1
	Anaesthesia + surgery	20	+64	<0.001	± 3.1
FFA μ Eq/l	Anaesthesia	16	-32	>0.05	±23.5
	Anaesthesia + surgery	19	-35	<0.05	±14.2
Blood lactate mg%	Anaesthesia	16	+36.2	<0.001	± 4.7
	Anaesthesia + surgery	20	+66	<0.001	± 3.6
α -amino-nitrogen mg%	Anaesthesia	17	+24	<0.05	± 5.7
	Anaesthesia + surgery	20	+22	<0.05	± 3.9

both in the anaesthetized and in the anaesthetized + operated group turned out to be significant ($p < 0.05$).

In Fig. 2 it can also be seen that the mean ratio of the extinction values of the essential amino acids to those of the non-essential ones included in Whitehead's quotient showed a definite but not significant fall in the anaesthetized puppies ($p < 0.05$). The fall in the ratio resulted from the disproportionate increase of the extinction values of the essential ($p < 0.05$) and non-essential groups ($p < 0.05$) of amino acids. In the anaesthetized + operated group the changes in the extinction values and their ratio were minimal.

Fig. 3 demonstrates the relation-

ship between blood lactate and H^+ concentration immediately after induction and after 60 minutes of anaesthesia. In both groups a highly significant correlation developed between the two parameters during the experimental procedures.

DISCUSSION

As regards the changes in blood glucose concentration, it can be concluded that anaesthesia itself may cause hyperglycaemia. The additional response to the standard surgical procedure shows that both factors contribute to the rise in blood glucose occurring during the operation of anaesthetized newborns.

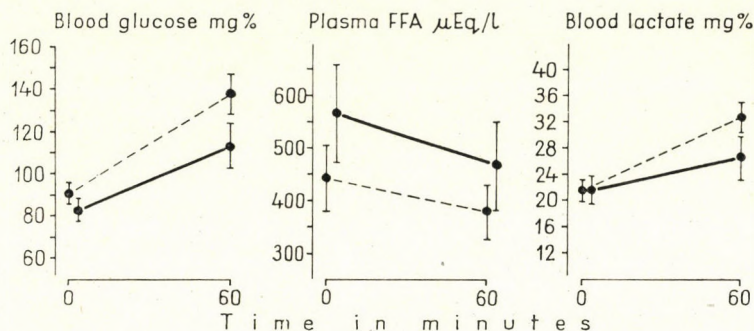


FIG. 1. Changes in blood glucose, plasma FFA and blood lactate level during anaesthesia (60 min) and anaesthesia + surgery (60 min) in puppies (mean + SE)

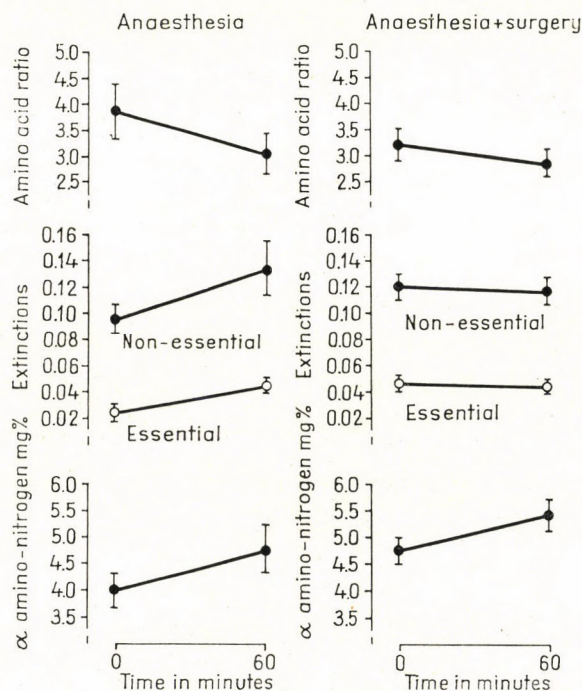


FIG. 2. Plasma amino acid ratio; extinction values indicating the combined concentration of the essential leucine + isoleucine + valine + methionine and that of the non-essential glycine + serine + glutamine + taurine; and amino-nitrogen level in both groups of puppies

The changes in FFA were the same in the two groups of animals: a slight fall was obtained at the end of the experimental period. This and to some extent our findings in newborn infants fit into the concept of recip-

rocal relationship between plasma FFA and glucose level [5, 14]. In contrast to the present results, in adults a considerable increase in plasma FFA during surgery has been reported [3, 4, 11]. This difference in the re-

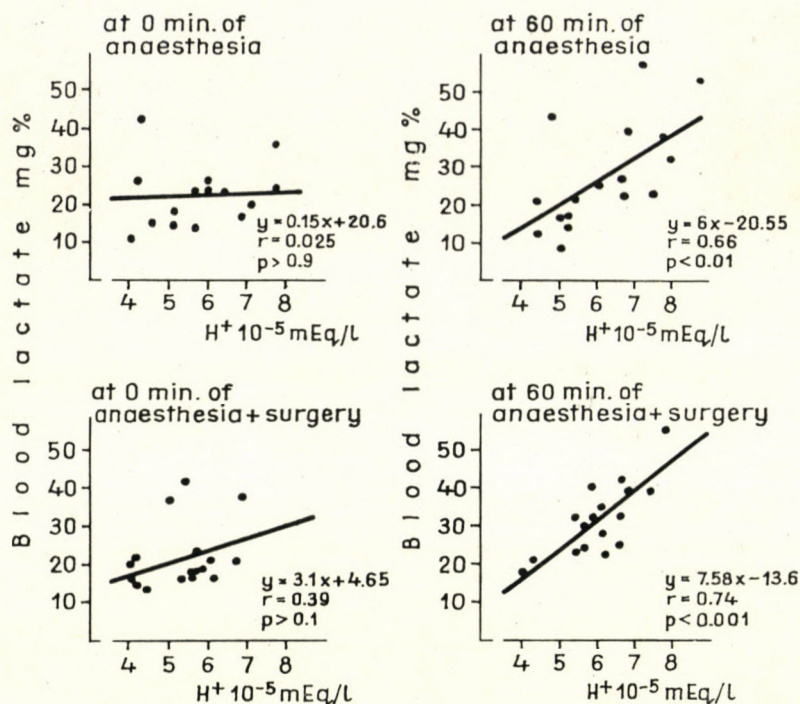


FIG. 3. Correlation between H^+ concentration and blood lactate level during anaesthesia (60 min) and anaesthesia + surgery (60 min) in puppies

sponse of FFA to anaesthesia + surgical intervention is difficult to explain without the knowledge of hormonal reactions playing an essential role in the regulation of fat and carbohydrate metabolism.

It is the surgical stress which seems to be mainly responsible for the increase in blood lactate level (hypotension, accumulation of catecholamines, opening of the arterio-venous shunts and the resulting tissue hypoxia). ROKKANEN et al. [15] regard the increase in lactate level as a more reliable sign of tissue hypoxia than the O_2 -tension measured in the peripheral veins. The relative constancy of the lactate level during anaesthesia indicates that anaesthesia in itself

does not cause considerable tissue hypoxia.

Similarly as we have observed in newborn infants [12], the intraoperative metabolic acidosis found in the puppies must have also been caused by an accumulation of blood lactate.

As regards the changes in Whitehead's plasma amino acid ratio, it can be concluded that the anaesthesia caused a definite fall comparable to that observed in newborn infants. The disproportionately larger increase in the extinction value representing the combined concentration of the essential leucine + isoleucine + valine + methionine was responsible for the fall in the ratio. In the anaesthetized and operated group of pup-

pies only a slight decrease of the ratio was observed. In all probability, the hormonal reactions influencing the distribution of amino acids between the extracellular and intracellular pool play an important role in the changes of the plasma amino acid pattern.

As in newborn infants, the increase in α -amino-nitrogen level is in accordance with the elevation in plasma concentration of the two groups of amino acids included in Whitehead's quotient. It is well-known that in adults glucose loading decreases the α -amino-nitrogen contents of the plasma and the concentration of essential amino acids, which is probably due to the effect of enhanced insulin secretion on protein synthesis [6, 8, 9, 10]. As an explanation for the difference it seems reasonable to assume that the hormonal and metabolic reactions associated with hyperglycaemia due to endogenous glucose mobilization caused by anaesthesia and surgery, differ substantially from the response to exogenous glucose loading.

REFERENCES

1. BAILEY, J. L.: Techniques in protein chemistry. Elsevier, Amsterdam 1967, p. 90.
2. BARKER, S. B., SUMMERSON, W. H.: The colorimetric determination of lactic acid in biological material. *J. biol. Chem.* **138**, 535 (1941).
3. CLARKE, R. S. J., JOHNSTON, H., SHERRIDAN, B.: The influence of anaesthesia and surgery on plasma cortisol, insulin and free fatty acids. *Brit. J. Anaesth.* **42**, 295 (1970).
4. COOPERMAN, L. H.: Plasma free fatty acid levels during general anaesthesia and operation in man. *Brit. J. Anaesth.* **42**, 131 (1970).
5. DOLE, V. P.: A relation between non-esterified fatty acids in plasma and the metabolism of glucose. *J. clin. Invest.* **35**, 150 (1956).
6. FOLIN, O., BERGLUND, H.: The retention and distribution of amino-acids with special reference to urea formation. *J. biol. Chem.* **51**, 395 (1922).
7. LAURELL, S., TIBBLING, G.: Colorimetric microdetermination of free fatty acids in plasma. *Clin. chim. Acta* **16**, 57 (1967).
8. MANCHESTER, K. L., YOUNG, F. G.: Insulin and protein metabolism. *Vitam. and Horm.* **19**, 95 (1961).
9. MUNRO, H. N.: The role of insulin in the regulation of protein metabolism. *Scot. Med. J.* **1**, 285 (1956).
10. MUNRO, H. N., THOMPSON, K. S. F.: Influence of glucose on amino-acid metabolism. *Metabolism* **2**, 354 (1953).
11. NAFTALIN, L.: Blood ketone and plasma NEFA levels in the immediate post-operative period. *Clin. chim. Acta*, **7**, 614 (1962).
12. PINTÉR, A.: The metabolic effects of anaesthesia and surgery in the newborn infant. I. Changes in the blood levels of glucose, plasma free fatty acids, amino-nitrogen, plasma amino-acid ratio and lactate in the neonate. *Z. Kinderchir.* **12**, 149 (1973).
13. PRYCE, J. D.: A simple, rapid method for determining glucose in blood or plasma. *Analyst* **92**, 198 (1967).
14. RANDLE, J., GARLAND, P. B., HALES, C. N., NEWSHOLME, E. A.: The glucose fatty acid cycle: its role in insulin sensitivity and the metabolic disturbances of diabetes mellitus. *Lancet* **1**, 785 (1963).
15. ROKKANEN, P., KATAJA, J., LAHDEN-SUU, M., JUSSILA, J., PAATSAMA, S.: Lactate-pyruvate metabolism in pigs after severe tissue damage. *Acta chir. scand.* **136**, 561 (1970).
16. WHITEHEAD, R. G.: Rapid determination of some plasma amino-acids in subclinical kwashiorkor. *Lancet* **1**, 250 (1964).

Dr. A. PINTÉR
Gyermekklinika
7601 Pécs, Hungary

Mosaic Aneuploidy in a Diabetic Child and his Mother

By

L. BARTA, Andrea REGÖLY-MÉREI and P. RUZICKA

First Department of Pediatrics, Semmelweis University Medical School, Budapest, and National Institute of Public Health, Budapest

(Received December 5, 1972)

The case of a diabetic child and his mother is reported. Karyotype examination revealed a considerable increase in the number of the hypo- and hyperdiploid cells as compared to the controls. The mosaic aneuploidy was detectable in both lymphocyte and fibroblast cultures. The chromosomal deficiency appeared mostly in group F and the surplus chromosome belonged morphologically to the group C. Besides the mosaic aneuploidy a 46,XY,C+F- and 46,XX,C+F- aberration was also observed where the possibility of a translocation of one of the F chromosomes has been considered.

Some decades ago, attention has been drawn by WAGNER et al. [14] to the frequent simultaneous occurrence of diabetes and developmental anomalies in childhood. Some authors then found an association of diabetes with Turner's syndrome [6, 8], others of diabetes and Klinefelter's syndrome [11] or Down's disease [9]. Data obtained in our patient material revealed that multiple developmental malformations, partly due to chromosomal anomalies, occur in diabetics considerably more frequently than expected on the basis of data for the general population [1].

The data suggest the possibility that [1] a slight causal relationship may exist between the chromosomal anomaly and diabetes; or [2] the mother's prediabetic or diabetic state may predispose to the development of chromosomal aberrations. This latter supposition has been supported

by the animal experiments of YAMAMOTO et al. [13].

In the following, we shall report the case of a child with diabetes, in whom the karyotype examination revealed a greater number of hypo- and hyperdiploidy than usual. An abnormally high frequency of hypo- hyperdiploidy was found in the mother, too.

REPORT OF A CASE

The patient was a boy 16 years of age. His paternal grandmother was diabetic, but no diabetes was known in the mother's family. In the boy, diabetes had manifested itself at the age of 13 years while growth retardation had become obvious even before the disease was diagnosed. At admission his height was 154 cm, and he had been sexually mature for a year. Besides the tempestuous course of the

diabetes, the boy's mental state was somewhat abnormal; he did not follow the doctor's instructions, he showed a tendency to delinquency and is therefore kept in a semiclosed institution.

Both in the child and his mother, we have performed chromosomal examinations first in lymphocyte then in fibroblast cultures. Results are shown in Table I, while in Table II the dif-

TABLE I
Aneuploidy in a diabetic child and his mother

		No. of cells exam- ined	45 >	45							46 C+F—	46	47	
				A	B	C—X	D	E	F	G	Y			
Diabetic child	Lymphocyte cultures	60	7 11.7%	$\underbrace{1 \quad 1 \quad 7 \quad 1}_{10; \quad 16.7\%}$							3 5%	38 63.3%	2 3.3%	
	Fibroblast cultures	62	8 12.9%	$\underbrace{\quad \quad \quad 5 \quad 1}_{6; \quad 9.7\%}$							6 9.7%	39 63.6%	3 4.8%	
	Total	122	15 12.2	$\underbrace{1 \quad 1 \quad 12 \quad 2}_{16; \quad 13.1\%}$							9 7.3%	77 63.4%	5 4.0%	
Mother	Lymphocyte cultures	100	13 13%	$\underbrace{1 \quad 1 \quad 2 \quad 4 \quad 1}_{9; \quad 9\%}$							5 5%	71 71%	2 2%	
	Fibroblast cultures	32	4 12.5%	$\underbrace{1 \quad 1 \quad 4 \quad 4 \quad 1}_{11; \quad 34.4\%}$								16 50%	1 3.1%	
	Total	132	17 12.9%	$\underbrace{2 \quad 2 \quad 6 \quad 8 \quad 2}_{20; \quad 15.1\%}$							5 3.7%	87 65.9%	3 2.4%	

TABLE II
Aneuploidy in control cases

		No. of cells exam- ined	45 >	45							46 C+F—	46	47
				A	B	C-X	D	E	F	G	Y		
Lymphocyte cultures from 25 normal individuals	500	51 10.2%					5	4	3		1	436 87.2%	
Fibroblast cultures from 12 normal individuals	501	59 11.3%					2	3	3		1	433 86.6%	
Total	1001	110 10.9%					2	8	7	3	2	869 86.9%	

ferences found at the control examinations are indicated. (The lymphocyte and fibroblast cultures of 25 respectively 12 chromosomally normal individuals served as controls.) In our diabetic patient, cells with 45 chromosomes have been found in a relatively high percentage. In the control examination, cells with 45 chromosomes were found with a frequency of 1.7% and 2.6% in the fibroblast and in the lymphocyte cultures, respectively. On the other hand, the chromosome number of 45 occurred with a frequency of 9.7% in fibroblast cultures and of 16.7% in the lymphocyte cultures. The missing chromosome in the cells from the proband was most frequently identified as an F group chromosome: 12.0% and 8.5% of the cells from the lymphocyte and the fibroblast cultures, respectively, showed a chromosome missing from this group. On the contrary, no chromosomes were found missing from the F group in the control cultures. The significance of the differences was evidenced by means of the four field contingency test. The results showed that in the lymphocyte culture an increased frequency of the chromosome number of 45 ($\chi^2 = 24.51$; $p < 0.001$) as well as that of chromosomes missing from the F group ($\chi^2 = 12.78$; $p < 0.001$) were highly significant. In the fibroblast cultures, the differences both in the chromosome number of 45 ($\chi^2 = 13.27$; $p < 0.001$) and in the deficiency in the F group ($\chi^2 = 11.07$; $p < 0.001$) were equally significant (Fig. 1). Cells with 47 chromosomes were also found with a

frequency of 3.3% in the lymphocyte cultures and 4.8% in the fibroblasts. The surplus chromosome belonged to group C. A further type of cells was found in 5.0% of the lymphocytes, and in 9.7% of the fibroblasts. These cells showed a normal chromosome number of 46, but they had a plus chromosome in group C and one chromosome missing from the F group. The frequency of the chromosome number under 45 was the same as in the controls.

The resemblance of the mother's phenotype to that of the child has prompted us to perform a chromosome examination in the mother. A chromosome number of 45 was found in 34.4% of the fibroblasts and in 9.0% of the lymphocytes. The difference between these values and those found in the controls was significant ($\chi^2 = 83.50$; $p < 0.001$ for fibroblasts; $\chi^2 = 9.70$; $p < 0.01$ for lymphocytes). The preferential loss of a chromosome from the F group was found also in the mother, but the difference in the lymphocyte culture was not significant ($\chi^2 = 1.10$; $p > 0.05$). A chromosome number of 47 was found in the lymphocyte cultures in 2.0%, and in the fibroblasts in 3.1%, the plus chromosome belonged morphologically to group C (Fig. 2). The karyotype 46, XX, C + F - occurred in 5% of the lymphocytes, but none was found in the fibroblasts (Fig. 3). The ratio of cells with a chromosome number under 45 corresponded to that of the control cultures. The ratios of hypo- and hyperdiploidy found in the control and in the index cultures are shown in Fig. 4.

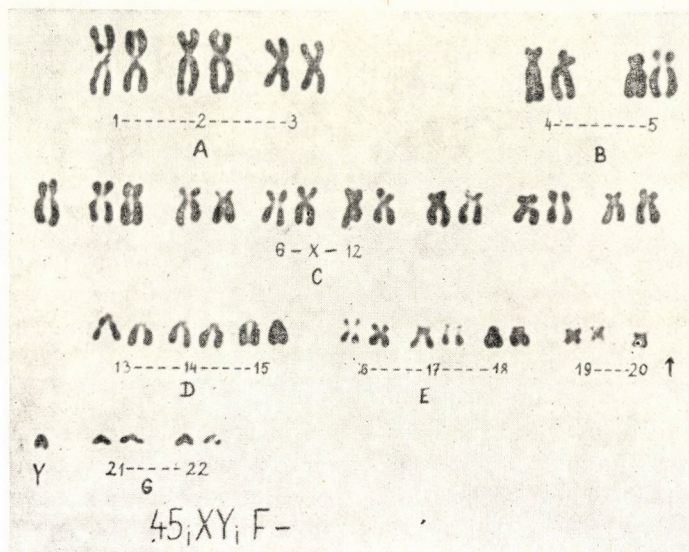


FIG. 1. Karyotype of a cell with 45 chromosomes from lymphocyte culture of diabetic child

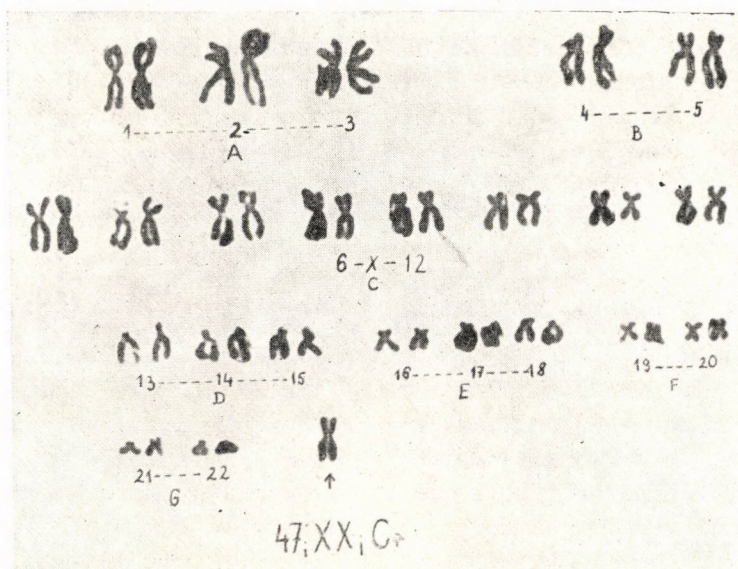


FIG. 2. Karyotype of a cell with 47 chromosomes from fibroblast culture of the mother

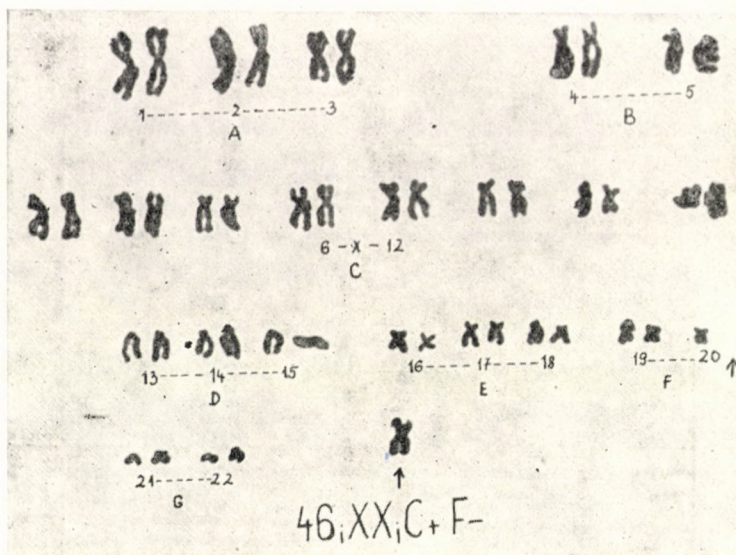


FIG. 3. Karyotype of a cell with 46 (C+F-) chromosomes from lymphocyte culture of the mother

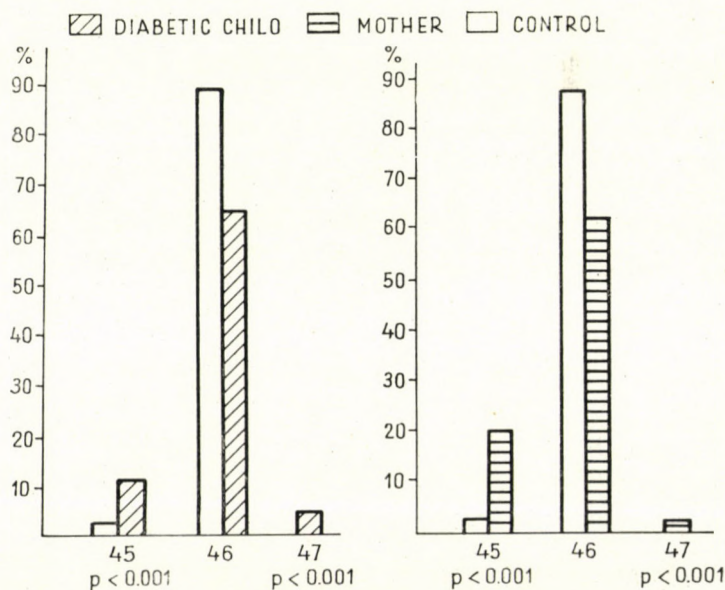


FIG. 4. Comparison of chromosome numbers from fibroblast and lymphocyte cultures

DISCUSSION

In both the diabetic boy and his mother besides the double aneuploidy —45,XY,F—/46,XY/47,XY,C+ and 45,XX,F—/46,XX/47,XX,C+, respectively, another chromosome anomaly occurred: 46,XY,C+F— and 46,XX,C+F—, respectively. Though the missing chromosome in cells with 45 chromosomes belonged to different chromosome groups, a preferential loss of an F group chromosome seemed to be well established by the statistical tests. The extra chromosome in the cells with 47 chromosomes and in part of those with 46 chromosomes looked morphologically like belonging to the C group, but the possibility of being a translocation chromosome, especially in the cells with 46 chromosomes, could not be excluded either.

In the literature, familial accumulation of numerical chromosomal anomalies has been reported and also double aneuploidy occurring in the same person has been observed in patients with Turner's and Down's syndrome. YAMAMOTO et al. [13] observed mosaic aneuploidy in animal experiments. They found that in the offspring of rats with alloxan diabetes, the number of hypo- and hyperdiploid cells increased. Other authors described an accumulation of congenital malformations in the offspring of rats treated with alloxan [7]. In these animals, both the chromosomal anomalies and the congenital malformations could be prevented by insulin treatment [5].

The cytological picture seen in our case was similar to that observed by YAMAMOTO et al. [13]. There were no data which would have indicated a prediabetic state of the mother, although this possibility cannot be excluded. It is, however, certain that considerably more intricate correlations exist in human than in animal diabetes.

The genetics of diabetes is far from being clear. Besides recessive inheritance, the possibility of dominant inheritance also exists. Certain observations indicate that diabetes in old age shows rather a dominant inheritance while juvenile diabetes seems to be transmitted like a recessive trait [10]. More recent data, however, yield convincing evidence that in the case of diabetes, a polygenic inheritance may be supposed [3]. On the basis of experiments performed in Chinese hamsters it has been stated that in the transmission of the disease at least 4 or 5 genes are involved [4].

It is well-known that several diseases predispose to diabetes. Besides those mentioned in the introduction some authors have observed that diabetes may develop also in association with PRADER-WILLI's syndrome in childhood [12]. Recent examinations have revealed a relationship between diabetes and 16 genetic diseases. Diabetes may thus be considered a multifactorial disease [2]. The relationship between the chromosomal anomalies found and the occurrence of diabetes in our case is not clear. As mentioned above, an interrelationship seems to exist between diabetes and chromo-

somal anomalies and, according to present knowledge, a relationship may exist between chromosomal anomalies and autoimmune processes. Chromosomal anomalies may influence cell growth, enzyme production, permeability of the cell membrane and the sensibility of tissues to hormones. In consequence, in the case of chromosomal anomalies the influences predisposing to diabetes may become effective [2]. In multifactorial inheritance it may be supposed that the aneuploidy may have a role in the manifestation of diabetes.

There is no characteristic chromosomal alteration known which would be in direct causal relationship with diabetes. On the other hand, several observations point to the simultaneous occurrence of diabetes and chromosomal anomalies, thus a slight indirect connection may exist between them. Therefore, the collection of data referring to this problem is incontestably of great importance and clinical observations may contribute to the elucidation of the problem.

REFERENCES

1. BARTA, L.: Endokrine Interrelationen beim Diabetes mellitus des Kindes. *Arch. Kinderheilk.* **179**, 7 (1969).
2. BUTLER, L.: The inheritance of diabetes in the Chinese hamster. *Diabetologia* **3**, 124 (1967).
3. CZEIZEL, E.: A humángenetikával szembeni előítéletek és cáfolatok. *Orv. Hetil.* **113**, 1215 (1972).
4. Editorial: Diabetes mellitus: Disease or syndrome? *Lancet* **1**, 583 (1971).
5. ENDO, A., INGALLS, TH.: Chromosomal anomalies in embryos of diabetic mice. *Arch. environm. Hlth* **16**, 316 (1968).
6. FORBES, A. P., ENGEL, E.: The high incidence of diabetes mellitus in 41 patients with gonadal dysgenesis and their close relatives. *Metabolism* **12**, 428 (1963).
7. HORII, K., WATANABE, G., INGALLS, TH.: Experimental diabetes in pregnant mice. Prevention of congenital malformation in offspring by insulin. *Diabetes* **15**, 194 (1966).
8. JACKSON, I. M., BUCHANAN, K. D., MCKIDDIE, M. T., PRENTICE, C. R.: Carbohydrate metabolism and pituitary function in gonadal dysgenesis (Turner's syndrome). *J. Endocr.* **34**, 289 (1966).
9. JACOBI, H. G., ROGATZ, J. L.: Diabetes mellitus associated with mongolism. *Amer. J. Dis. Child.* **77**, 659 (1949).
10. KÖBBERLING, J.: Untersuchungen zur Genetik des Diabetes mellitus. Eine geeignete Methode zur Durchführung von Alterskorrekturen. *Diabetologia* **5**, 392 (1969).
11. NIELSEN, J., JOHANSEN, K., YDE, H.: Frequency of diabetes mellitus in patients with Klinefelter's syndrome of different chromosome constitutions and the XYY syndrome. Plasma insulin and growth hormone level after a glucose load. *J. clin. Endocr.* **29**, 1062 (1969).
12. PRADER, A., WILLI, H.: Das Syndrom von Imbecillität, Adipositas, Muskelhypotonie, Hypogonitalismus, Hypogonadismus und Diabetes mellitus mit "Myatonie"-Anamnese. *Verh. II. Int. Kongr. psychische und Entwicklungsstörungen im Kindesalter.* Wien 1961.
13. YAMAMOTO, M., ENDO, A., WATANABE, G., INGALLS, TH.: Chromosomal aneuploidies and polyploidies in embryos of diabetic mice. *Arch. environm. Hlth* **22**, 468 (1971).
14. WAGNER, R., WHITE, P. R., BOGAN, I. K.: Diabetic dwarfism. *Amer. J. Dis. Child.* **68**, 667 (1942).

Prof. L. BARTA

Bókay J. u. 53.

1083 Budapest, Hungary



Platelet Adhesiveness in Cyanotic Congenital Heart Disease

By

B. GOLDSCHMIDT and Erzsébet KUN

Second Department of Paediatrics, Semmelweis University Medical School,
Budapest

(Received December 7, 1972)

In cyanotic children with congenital heart disease an increased adhesiveness of platelets was observed. A statistically significant connection was demonstrated between platelet adhesiveness and hypoxaemia and the degree of polyglobulia. Some cyanotic children were hyperlactacidaemic. With the increase of the lactic acid concentration, the adhesiveness of platelets increases; this connection is not significant statistically.

When studying cellular haemostasis in children with congenital heart disease, we have observed that in conditions associated with cyanosis, susceptibility to agglutination and adhesion of platelets *in vivo* (wounding) and *in vitro* (glass surface) is sometimes increased [7].

Owing to the anatomic and haemodynamic conditions in patients with cyanotic heart disease (right to left shunt, mixing of venous and arterial blood, narrowing of pulmonary orifice, decreased pulmonary blood flow, etc.) the oxygen saturation of arterial blood is lower than normal. Chronic hypoxaemia induces a chain of compensatory processes. Secondary polyglobulia develops and thus the viscosity of blood increases and its circulation is slowed down. Tissular metabolism is shifted in anaerobic direction, lactic acid accumulates and metabolic acidosis develops [8]. These changes may influence the adhesiveness of platelets [9, 10, 12].

In the following we shall report on examinations performed in order to elucidate the role of hypoxaemia, polyglobulia and hyperlactacidaemia in the development of increased platelet adhesiveness.

MATERIALS AND METHODS

The investigations were made on 36 cyanotic children suffering from various cardiac malformations (28 cases of tetralogy of Fallot, 2 cases of pentalogy of Fallot, and 6 cases of transposition of the great vessels). The patients were of both sexes, aged between 3 and 14 years. Arterial oxygen saturation ranged between 40 and 90%, the packed cell volume from 48 to 90%. During and for several weeks before the examinations the children were not given digitalis and drugs influencing coagulation or platelet function.

The examinations were carried out in the late morning hours. Samples of venous blood were collected from the cubital vein, of arterial blood from the femoral vein or the aorta during cardiac catheterization. For the study of platelet adhesiveness, blood was collected in a plastic tube con-

taining 3.8% trisodium citrate. The quantity of anticoagulant was corrected according to the haematocrit value, in order to stabilize the rate of plasma : citrate [5].

Platelet rich plasma (PRP) was obtained by centrifugation of citrated blood at 800 r.p.m. for 5 min, *platelet poor plasma* (PPP) by centrifugation of PRP at 3500 r.p.m. for 15 min. The platelet count was adjusted with PPP to 400,000 cu.mm.

Haematocrit was determined in micro-haematocrit tubes centrifuged at 10,000 g for 6 min using sodium oxalate as anti-coagulant.

Platelet adhesiveness to glass was measured according to the method of HELLEM [9]. Citrated blood was left standing at room temperature for 40–50 min and then passed at constant speed through a standardized glass bead column. Contact time between blood and glass beads was 30 sec. Platelets were counted before and after exposure to glass and the percentage of platelets retained in the column was calculated. The mean of two determinations was used.

Platelets were counted according to the method of FEISSLY and LÜDIN [3].

Arterial oxygen saturation (S_{aO_2}) was measured with an Atlas oxymeter.

Lactic acid concentration of blood was determined enzymatically with the use of UV. test (Sigma) [14].

With the exception of glass beads for platelet adhesiveness, silicone glass instruments were used (Silicone Lubricant, Dow-Corning Corp., USA).

Evaluation of results was carried out by means of Student's *t* test and the correlation coefficient. A *p* value of less than 0.05 was considered significant.

RESULTS

1. Oxygen saturation of arterial blood in the patients was between 40 and 90%. Thirty-three to ninety per cent of the platelets adhered to the glass surface. A negative correlation

was observed between the two parameters (Fig. 1). In patients with low S_{aO_2} , the stickiness of platelets was increased. The correlation coefficient was $r = 0.93$ showing a mathematically significant connection between the two variables ($p < 0.01$).

2. The packed cell volume of patient blood was between 48 and 82%. Plotting the platelet adhesiveness in the function of the haematocrit value, a direct connection may be observed (Fig. 2A). The stickiness of platelets showed a considerable dispersion in the individual haematocrit fields. The correlation coefficient was $r = 0.37$. The connection between the values was significant mathematically ($p < 0.05$).

For the verification of the connection between haematocrit and platelet adhesiveness, experiments *in vitro* were carried out (Fig. 2B). Ten blood samples with raised packed cell volume were repeatedly diluted with autologous PRP. After the determination of thrombocyte adhesion we found that the decrease in packed cell volume involved a percentual fall of platelets retained on the glass beads. The change was significant ($p < 0.01$). On the basis of *in vivo* and *in vitro* data we calculated the regression equations, the comparison of which revealed a considerable similarity. The deviation between the two regression coefficients was not significant statistically, i.e. in the relation studied the two samples (*in vivo* and *in vitro*) had identical properties.

3. The blood lactic acid concentration in the cyanotic patients was

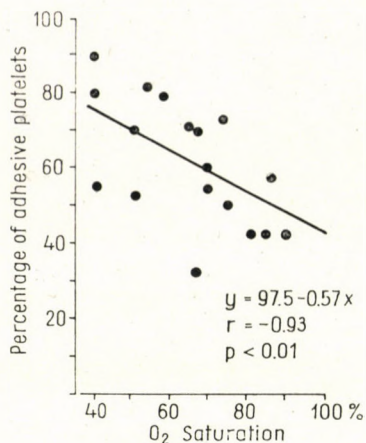


FIG. 1. Relationship between platelet adhesion in vitro and arterial oxygen saturation in cyanotic heart disease

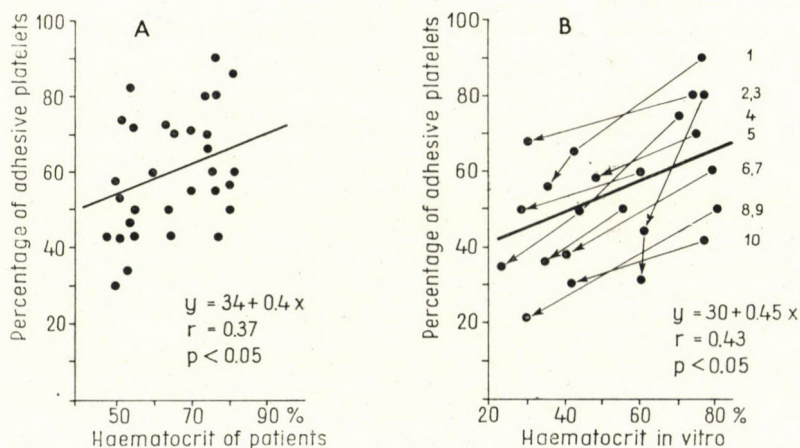


FIG. 2. (A) Relationship between haematocrit value and platelet adhesion in vitro in cyanotic congenital heart disease. (B) Effect of haematocrit on platelet adhesiveness in vitro. Platelet adhesiveness was measured in mixtures containing a constant quantity of PRP but varying proportions of PPP and packed red blood cells

higher than normal, between 12 and 71 mg/100 ml. The degree of hyperlactacidaemia influenced the number of platelets adhering to the glass bead

column (Fig. 3). A linear correlation was observed between the two parameters, the connection was not significant ($p > 0.05$).

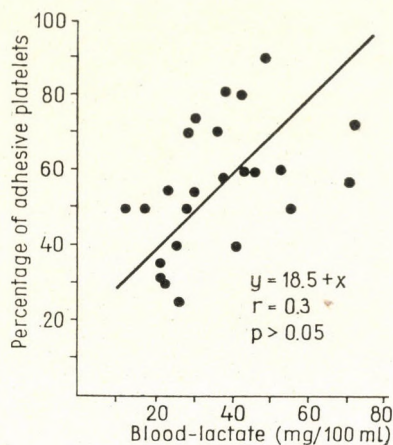


FIG. 3. Relationship between platelet adhesion in vitro and blood lactate level in cyanotic heart disease

DISCUSSION

In patients with cyanotic congenital heart disease, a comparatively asymptomatic, low grade, chronic disseminated intravascular coagulation may be found [6, 11]. This may explain the susceptibility to thrombosis and haemorrhage of these patients.

The platelets are primarily involved in the development of thrombosis. In adults it was demonstrated that the adhesiveness and aggregation of platelets is increased in the case of thromboembolic signs [1, 10]. In cyanotic cardiopathic children similar signs may be observed [7]. This suggested that the increased stickiness of platelets represents the pathophysiologic basis of the chronic DIC in these patients.

In children with cyanotic congenital heart disease, the most significant and fundamental pathologic sign is hypoxaemia, developing as a consequence of anatomic and haemody-

namic conditions; the function of platelets may directly and also indirectly (consecutively) be influenced by the low oxygen tension. The intact metabolism of thrombocytes — especially glycolysis as the main source of energy (ATP-synthesis) — is indispensable for the normal function of platelets. With the inhibition of glycolysis and oxidative phosphorylation, severe disturbances of thrombocyte functions may be induced (retraction, aggregation, adhesion) [13]. Due to the lack of oxygen, we may reckon in our patients with a direct metabolic damage of platelets.

As a result of hypoxaemia, compensatory polyglobulia develops. The investigations of HELLEM [9] showed that the change of packed cell volume influences the adhesion of platelets on glass surface. He explained this by the fact that platelet adhesiveness is stimulated by a substance which he called factor R. This substance proved to be adenosine diphosphate (ADP)

released from the red blood cells [4]. In the case of polyglobulia, more erythrocytes are destroyed than normally, thus more ADP is released [10]. The phenomenon may be verified also in vitro. The stickiness of platelets showing increased adhesiveness in polyglobulic blood, is decreased after the blood is diluted with plasma.

The other consequence of hypoxaemia is the deviation of cellular metabolism in anaerobic direction. The end-product of anaerobic glycolysis is lactic acid, which accumulates in the cells and blood plasma. In chronic cyanosis, the consequence of hyperlactacidaemia is metabolic acidosis [8]. According to the observations of LABORIT and ORNELLAS [12], lactic acid increases significantly the adhesiveness of platelets, even at physiologic concentration (20 to 80 mg/100 ml).

REFERENCES

1. BAUMGARTNER, H. R., CRONQUIST, M., WOBMANN, P., STREULI, F., DUCKERT, F.: Die Messung der Thrombozytenadhesivität. *Schweiz. med. Wschr.* **97**, 1974 (1967).
2. DAWBER, J. G., ROBERTS, J. C.: An electrical double layer theory for platelet adhesiveness and initiation of intravascular thrombosis. *Thrombosis* **57**, 1178 (1968).
3. FEISSLY, R., LÜDIN, H.: Microscopie par contrastes de phases; applications à l'hématologie. *Rev. Hémat.* **4**, 481 (1949).
4. GAARDER, A., JEHNSEN, J., LALAND, S., HELLEM, A., OWREN, P.: Adenosine diphosphate in red cells as a factor in the adhesiveness of human blood platelets. *Nature (Lond.)* **192**, 531 (1961).
5. GOLDSCHMIDT, B.: Untersuchung der Gerinnungsfaktoren an zyanotischen Kindern mit angeborenen Herzfehlern. *Ann. Paediat. (Basel)* **207**, 321 (1966).
6. GOLDSCHMIDT, B.: Blutkoagulationsstörungen bei Kindern mit angeborenen Herzfehlern. *Mschr. Kinderheilk.* **118**, 450 (1970).
7. GOLDSCHMIDT, B.: Platelet function in children with congenital heart disease. *Acta paediat. scand.* In press.
8. GOLDSCHMIDT, B., KUN, E.: Gyermekgyógyászat. In press.
9. HELLEM, A. J.: The adhesiveness of human blood platelets in vitro. *Scand. J. clin. Lab. Invest. Suppl.* **51** (1960).
10. HELLEM, A. J., ØDEGAARD, A. E., SKÅLHEGG, B. A.: Investigations on adenosine diphosphate (ADP) induced platelet adhesiveness in vitro. *Thrombos. Diathes. haemorrh. (Stuttg.)* **10**, 61 (1963).
11. IØLSTER, N. J.: Blood coagulation in children with cyanotic congenital heart disease. *Acta paediat. scand.* **59**, 551 (1970).
12. LABORIT, H., ORNELLAS, M. R.: Hyperlactacidemia as a factor of thrombocyte adhesiveness. *Experientia (Basel)* **25**, 1035 (1969).
13. MÜRER, E. H., HELLEM, A. J., ROZENBERG, M. C.: Energy metabolism and platelet function. *Scand. J. clin. Lab. Invest.* **19**, 280 (1967).
14. RICHTER, R.: *Klinische Chemie*. Karger, Basel 1968.

Dr. B. GOLDSCHMIDT

Tüzoltó u. 7/9.

1094 Budapest, Hungary

Hypoglycaemia in Infants and Children with Cyanotic Congenital Heart Disease

By

G. GÁCS, Erzsébet KUN and Katalin BEREND

Second Department of Paediatrics, Semmelweis University Medical School,
Budapest

(Received December 11, 1972)

The fasting blood glucose concentration was measured in 44 infants and children with cyanotic congenital heart disease. In all age groups between 1 week and 16 years the blood sugar value was significantly lower than in healthy children. In 6 cases the level ranged between 20 and 40 mg per 100 ml, but no signs of hypoglycaemia were observed. It is suggested that the hypoglycaemia was due to chronic hypoxia since the lowest blood sugar values were associated with a low oxygen content. The glucose disappearance rate (Kg) was normal in cyanotic patients. The fasting insulin and the growth hormone levels were also normal. After glucagon administration the increment of blood sugar concentration was significantly lower in cyanotic patients than in normal controls, which supports the assumption that glucose release from the liver is decreased in these patients.

In infancy and childhood many pathological conditions are accompanied by hypoglycaemia. Since persistent brain damage may also develop as a consequence of a low blood sugar level, it is important to be aware of the conditions in which hypoglycaemia may arise. We have shown earlier that in cyanotic congenital heart disease the blood glucose level may be subnormal [6]. In the present report we describe our observations about hypoglycaemia in cyanotic heart disease and shall discuss some aspects of glucose homeostasis in these patients.

MATERIAL AND METHODS

Forty-four infants and children with cyanotic congenital heart disease were studied. They were divided into three age groups of 1 to 4 weeks, 1 to 24 months,

and 2 to 16 years, respectively. In most cases the diagnosis was ascertained by cardiac catheterisation. The indexes weight for age $\left(\frac{\text{actual weight}}{\text{ideal weight for age}} \times 100 \right)$ and that of weight for height $\left(\frac{\text{actual weight}}{\text{ideal weight for height}} \times 100 \right)$ were calculated by comparison to English standards [13]. The control group included 49 healthy children studied after recovery from various acute diseases. In group I the parameters characterising development were similar in the patients and controls. In groups II and III the cyanotic patients were more or less malnourished. In order to exclude the possible effect of malnutrition on the blood glucose level, in group II a second control group was included consisting of infants suffering from congenital heart disease without cyanosis. The latter had some type of heart defect with left to right shunt and the degree of malnutrition was similar to that in infants exhibiting cyanosis (Table I).

Arterial blood for oxygen estimation was obtained during cardiac catheterisation.

tion. The studies were performed early in the morning in the fasting state, in group I, 4–6 hours; in group II, 6–8 hours; in group III, 10–12 hours after the last meal. Glucose was estimated by the orthotoluidine method.

Intravenous glucose tolerance test. 0.5 g/kg body weight glucose was administered intravenously in 2–4 minutes and venous blood was taken every 10 minutes for one hour. The glucose disappearance rate was expressed by the Kg value calculated according to DUNCAN [5],
$$Kg = \frac{0.693}{t^{1/2}}.$$

Free fatty acids were measured in fasting plasma and determined by the method of LAURELL and TIBBLING [10].

Growth hormone. No special test to provoke growth hormone secretion was performed. The maximum levels measured after fasting or in blood samples taken for different purposes are given.

Insulin was measured in fasting plasma. Growth hormone and insulin were determined by radioimmunoassay by the slightly modified method of HERBERT et al. [7]. For the calibration curves, the International Standard Preparations of WHO were used. Antibodies were purchased from Wellcome Research Laboratories.

Glucagon test. 20 µg/kg glucagon was administered intravenously and glucose was measured at 0, 20 and 40 minutes in capillary blood samples. In the statistical calculations, Student's *t*-test and the χ^2 -test were used.

RESULTS

The mean fasting blood glucose concentration was in all the three groups significantly lower in the cyanotic patients than in the normal controls (Table I). Glucose was also significantly lower in group II than in the malnourished control infants with non-cyanotic heart disease. In most cases blood sugar was measured

several times and was always found within the same range. In Table II we give the clinical characteristics and the laboratory findings of the cyanotic patients exhibiting glucose levels below 50 mg per 100 ml. This was the lowest glucose concentration found in healthy children. The blood sugar level was never below 20 mg per 100 ml and accordingly no cases of symptomatic hypoglycaemia were observed. During hypoxic spells, in the two cases studied the initially low blood sugar rose to hyperglycaemic levels (250 vs 30 mg and 119 vs 70 mg per 100 ml, respectively). The relation between the blood glucose and oxygen content is shown in Fig. 1. Although there was no linear mathematical correlation between the two values, the lowest blood sugar values were accompanied by a low oxygen content. The frequency distribution of the points in the four fields was significantly different: $\chi^2 = 4.89$, $p < 0.05$.

The mean Kg value was similar in the cyanotic and the control groups. The individual differences in the glucose disappearance rate in the cyanotic patients were quite considerable, but the fasting blood sugar concentrations were independent of these values. The lowest concentration of insulin that can reliably be detected in our laboratory is 3 µg/ml. Values below this are given as 3 µg/ml. The fasting insulin concentrations were near this lowest limit of detectability in most cases and they were certainly not higher in the hypoglycaemic patients.

Growth hormone is considered nor-

TABLE I

Clinical characteristics and laboratory findings of patients and controls in the three groups. Mean $\pm$ SD. In parentheses the number of cases studied

	Age	Weight for age	Weight for height	Blood sugar, mg per 100 ml	Kg	Insulin, μ U/ml
Group I cyanotic	16.7 $\pm$ 7.0 days (8)	97.0 $\pm$ 4.0 (8)	90.0 $\pm$ 3.5 (8)	48.7 $\pm$ 15.7 (8)	—	—
normal	13.4 $\pm$ 4.2 days (9)	90.0 $\pm$ 5.5 (9)	100.0 $\pm$ 3.2 (9)	68.2 $\pm$ 11.1 (8) p < 0.02	—	—
Group II cyanotic	8.3 $\pm$ 5.1 months (11)	75.9 $\pm$ 13.9 (11)	82.1 $\pm$ 12.3 (11)	46.2 $\pm$ 13.9 (11)	1.82 $\pm$ 1.05 (7)	5.1 $\pm$ 2.7 (6)
normal	10.0 $\pm$ 5.4 months (20)	85.1 $\pm$ 13.0 (20)	90.0 $\pm$ 9.2 (20)	67.9 $\pm$ 14.1 (20)	2.26 $\pm$ 0.9 (7)	6.9 $\pm$ 6.2 (20)
non cyanotic heart disease	10.5 $\pm$ 8.8 months (14)	70.3 $\pm$ 11.0 (14)	83.3 $\pm$ 14.0 (14)	p < 0.001 60.8 $\pm$ 11.2 (14)	n. s. —	n. s. —
Group III cyanotic	8.9 $\pm$ 5.0 yrs (25)	79.4 $\pm$ 15.6 (25)	86.0 $\pm$ 10.3 (25)	58.0 $\pm$ 10.3 (25)	2.12 $\pm$ 1.14 (15)	5.1 $\pm$ 5.1 (18)
normal	9.0 $\pm$ 3.9 yrs (20)	100.2 $\pm$ 20.5 (20)	95.9 $\pm$ 10.9 (20)	75.7 $\pm$ 9.0 (20) p < 0.001	2.2 $\pm$ 0.47 (9) n. s.	8.0 $\pm$ 5.1 (18) n. s.

n. s. — not significant

TABLE II

Clinical characteristics and laboratory findings in patients with blood sugar level below 50 mg per 100 ml. F = tetralogy of Fallot; Ftr = trilogry of Fallot; Fp = pentalogy of Fallot; Tr = transposition of great vessels; Ost = common atrioventricular canal; Trc = truncus arterio-arteriosus

Case No.	Disease	Age	Weight for height	Hgb, g per 100 ml	O ₂ saturation, per cent	O ₂ content, Vol per cent	Bl. sugar, mg per 100 ml	FFA, μ M/l	Insulin, μ U/ml	GH, μ g/ml	Increase of blood sugar after glucagon	
											20 min	40 min
1.	Ftr	8 days	100	14.0	48	9.5	27	280	—	6.2	17	3
2.	Trc	14 days	97	16.7	—	—	47	—	—	—	—	—
3.	F	17 days	90	16.7	54	12	50	—	3	—	—	—
4.	F	19 days	105	12.5	—	—	29	220	—	5.6	—	—
5.	Tr	1 mth	90	18.2	—	—	45	—	—	—	—	—
6.	Tr	2 mth	87	13.8	—	—	50	—	—	—	—	—
7.	Tr	2 mth	100	17.2	38	9.0	29	—	—	—	—	—
8.	F	5 mth	83	14.4	65	12.5	30	400	3	15.0	55	35
9.	Tr	6.5 mth	98	15.6	51	10.0	35	580	3	4.0	13	—5
10.	Ost	9 mth	65	10.6	80	11.5	42	1070	3	6.2	—	—
11.	F	15 mth	82	14.7	74	14.5	43	1560	5	10.0	—	—
12.	—	15 mth	64	15.9	—	—	32	940	8	33.5	—	—
13.	Fp	2 yr	80	15.2	—	—	46	1100	3	—	—	—
14.	F	2.5 yr	86	14.1	82	15.0	36	1200	4	—	31	—3
15.	F	2.5 yr	104	16.0	86	18.5	43	850	7	8.0	31	23
16.	F	4 yr	88	15.0	—	—	45	1120	6	—	52	17
Normal range								400—1070	3—18		42—72	—12—53

mal in our material of healthy children if it exceeds 5 $\mu\text{g}/\text{ml}$ in any blood sample. Most of the hypoglycaemic patients had at least one sample with growth hormone levels above 5 $\text{m}\mu\text{g}/\text{ml}$.

Glucagon test. Since no age-bound difference has been found between the control children belonging to groups II and III, we combined the results of these groups in Fig. 2. The increase of blood sugar was signifi-

cantly less in the cyanotic patients than in the healthy control children. The blood sugar increase was, however, independent of the fasting glucose level.

Free fatty acid concentrations are given only for the hypoglycaemic cases. Most of them responded well to the low blood sugar levels, but in some very young infants the FFA level was below the normal range.

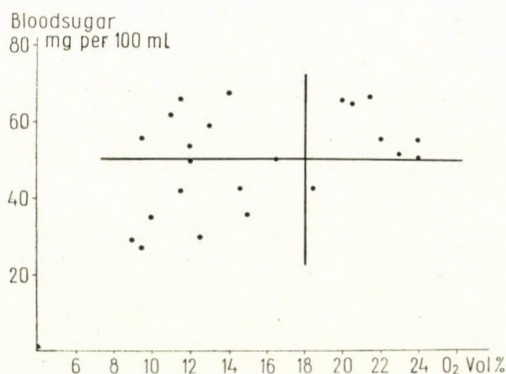


FIG. 1. Relation between blood sugar and oxygen content in cyanotic patients

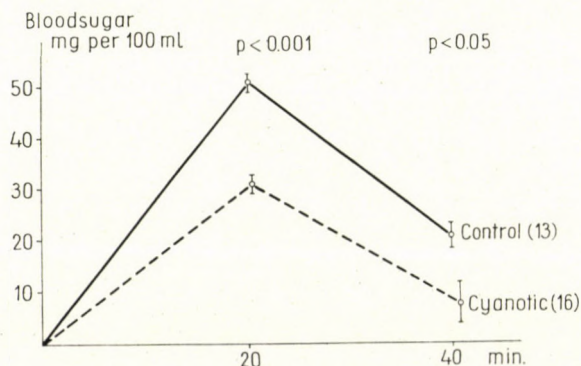


FIG. 2. Increase of blood sugar following glucagon administration. Mean $\pm$ SEM

DISCUSSION

In all age groups the mean blood sugar concentration of cyanotic patients was found to be lower than in healthy children. As defined by CORNBATH and SCHWARTZ [3], after the newborn period glucose levels below 40 mg per 100 ml are to be regarded as hypoglycaemic. We found glucose levels not exceeding 40 mg in 6 cases and between 40 and 50 mg per 100 ml in ten more cases among the 44 cyanotic cases studied. The clinical significance of our findings cannot, however, be judged since hypoglycaemic symptoms were never observed. It seems probable that hypoxic spells are not accompanied by hypoglycaemia: in both cases studied there was a great increase in blood sugar during these spells as compared to the resting state. This is probably due to the fact that glucose utilization is reduced to a minimum in severe hypoxia.

According to the well-known homeostatic mechanism, a reduction of the blood glucose level results in an increase of FFA concentration. Free fatty acids are the source of ketone body formation which can be utilized by the brain in the case of a lack of glucose [11]. For that reason our finding that some cyanotic infants are unable to increase their FFA level in hypoglycaemia may be of some importance.

We carried out several studies to find out the mechanism of the development of hypoglycaemia in cyanotic patients. The disappearance rate

of sugar from the blood (Kg) was not higher in the hypoglycaemic patients and the fasting level of insulin was also in the normal range. Hypoglycaemia is a common finding in cases of decreased pituitary function. In most of our patients the growth hormone level was, however, normal. The only difference between normal and cyanotic children was found in the glucagon test which suggests that glucose release from the liver may be impaired in these patients. Since no difference was found between the cyanotic patients with glucose levels below and above 50 mg per 100 ml, the significance of the decreased response to glucagon in the development of hypoglycaemia remains uncertain.

Concerning the possible causes of hypoglycaemia, we may consider several factors. One possibility would be congestive heart failure in which BENZING et al. [1] observed low blood sugar values, mostly in the first days of life. Congestive heart failure is, however, a rare occurrence in cases with a cyanotic heart defect, and in our material there were few patients with such symptoms.

Malnutrition is frequently accompanied by hypoglycaemia [8, 9]. Although most of our patients were to some extent malnourished, analysis of the individual cases showed that low glucose values were also found in patients with normal weight for age. The degree of malnutrition in the group of non-cyanotic heart disease was at least as pronounced as in cyanotic infants; their glucose concentra-

tions, however, were within the normal range.

The low glucose level in cyanotic patients may be due to chronic hypoxia. This assumption is supported by our finding that the lowest sugar levels were mostly accompanied by a low blood oxygen content. Our assumption of the probable effect of hypoxia is indirectly confirmed by some further facts. It was found both in animal experiments and in observations of humans living at high altitudes that chronic hypoxia results in a reduced blood glucose level. In these studies the hypoglycaemia was also ascribed to decreased glycogenolysis [2, 4, 12, 13].

REFERENCES

1. BENZING, G., SCHUBERT, W., HUG, G., KAPLAN, S.: Simultaneous hypoglycaemia and acute congestive heart failure. *Circulation* **40**, 209 (1969).
2. CALDERON, R., LIERANA, L. A.: Carbohydrate metabolism in people living in chronic hypoxia. *Diabetes* **14**, 100 (1965).
3. CORNBATH, M., SCHWARTZ, R.: Disorders of carbohydrate metabolism in infancy. W. B. Saunders Company, Philadelphia 1967.
4. DAVIDSON, M. B.: In vitro carbohydrate metabolism in the rat after chronic exposure to hypoxia. *J. appl. Physiol.* **25**, 105 (1968).
5. DUNCAN, I. J. P.: The intravenous glucose tolerance test. *Quart. J. exp. Physiol.* **41**, 85 (1956).
6. GÁCS, G., KUN, E., BEREND, K.: Endocrinological and metabolic studies in children with cyanotic heart disease. XIII. Int. Congress of Pediatrics, Wien, Vol. IX, p. 215, 1971.
7. HERBERT, V., LAU, K., GOTTLIEB, CH. V., BLÜCHER, SH. J.: Coated charcoal immunoassay of insulin. *J. clin. Endocr.* **25**, 1375 (1965).
8. KERPEL-FRONIUS, E., VARGA, F., KUN, M.: Pathogenese der Dekomposition. *Ann. Paediat. (Basel)* **183**, 1 (1954).
9. KERPEL-FRONIUS, E., KAISER, E.: Hypoglycaemia in infantile malnutrition. *Acta paediat. scand.* **172**, 119 (1967).
10. LAURELL, S., TIBBLING, G.: Colorimetric microdetermination of free fatty acids in plasma. *Clin. chim. Acta* **16**, 57 (1967).
11. PERSSON, B., SETTERGREN, G., DAHLQUIST, G.: Cerebral arteriovenous difference of acetoacetate and D- β -hydroxybutyrate in children. *Acta paediat. scand.* **61**, 273 (1972).
12. PICÓN-RÉATAGUI, E.: Studies on the metabolism of carbohydrates at sea level and at high altitudes. *Metabolism* **11**, 1148 (1962).
13. SUNDSTROEM, E. S., MICHAELS, C.: The adrenal cortex in adaptation to altitude, climate and cancer. California Univ. Press, Berkeley 1965. P. 74.
14. TANNER, J. M., WHITEHOUSE, R. M., TAKAISHI, M.: Standards from birth to maturity for height, weight, height velocity and weight velocity: British children, 1965. *Arch. Dis. Childh.* **41**, 613 (1966).

Dr. G. GÁCS

Tűzoltó u. 7.

1094 Budapest, Hungary

Intrauterine Growth in Autosomal Trisomy Syndromes

By

I. JÁRAI and K. MÉHES

Department of Paediatrics, University Medical School, Pécs

(Received January 7, 1973)

During the period 1969 to 1972, altogether 23 newborn infants with different types of autosomal trisomy syndrome were observed. Intrauterine growth of the 11 neonates with trisomy 21 (Down's syndrome) was normal and their gestational age near term (36.3 ± 0.9 weeks). The infants with trisomy 13 (Patau's syndrome) were prematurely born (gestational age, 34.6 ± 1.2 weeks) and had a moderate but significant ($-15.7 \pm 6.3\%$) retardation in birth weight, whereas birth length was within normal limits of the corresponding gestational age. The 4 newborns with trisomy 18 (Edwards's syndrome) were mature as to gestational age (39.8 ± 1.6 weeks), but heavily retarded in both birth weight and length (-38.2 ± 4.8 and $-17.6 \pm 2.6\%$, respectively). A case of cat-eye syndrome is also presented.

The effect of chromosomal abnormalities on foetal development and birth weight has gained increasing interest. The results of several studies suggest that the newborns with chromosomal aberrations are usually small for gestational age [1]. However, the data about gestational age, placenta, birth weight, and especially the length of such neonates, are still too scarce for drawing general conclusions. This is why we report on our observations on newborns with autosomal trisomy syndromes.

MATERIAL AND METHODS

In the four-year period 1969 to 1972, altogether 23 newborns with autosomal trisomy syndromes, in whom gestational age, birth weight, and length were reliably known, have been observed. Out of the

23 babies, 11 displayed typical Down's syndrome with regular trisomy 21, and 4 neonates the symptoms of Edwards's syndrome with a 47,18+ karyotype. One of the 7 newborns with clinically typical Patau's syndrome had a 46,XY,D,t(Dq/Dq)+ translocation trisomy, the karyotype of the other six was 47,D+. In addition, one case of cat-eye syndrome was observed.

Gestational age was calculated from the first day of the last normal menstrual period. For assessing intrauterine growth, a chart of our own construction [2] was used. In addition to the percentile position, in each case the percentage deviation from the mean birth weight for the relevant gestational age was estimated and plotted against the deviation of crown-heel length, obtained similarly.

RESULTS

Results are summarized in Table I. Mean gestational age was $36.3 \pm$

TABLE I

Data of newborns with different types of autosomal trisomy, mean $\pm$ SE

Type of trisomy syndrome	Number of cases	Gestational age, weeks	Birth weight, g	Birth length, cm	Weight deviation, per cent	Length deviation, per cent	Placental weight, g
Down's	11	36.3	2590	48.4	- 2.4	- 3.6	452
		$\pm$ 0.9	$\pm$ 167	$\pm$ 1.2	$\pm$ 3.1	$\pm$ 1.5	$\pm$ 34
Patau's	7	34.6	1910	46.0	-15.7	- 6.4	404
		$\pm$ 1.2	$\pm$ 224	$\pm$ 4.0	$\pm$ 6.3	$\pm$ 3.8	$\pm$ 62
Edwards's	4	39.8	1940	44.5	-38.2	-17.6	363
		$\pm$ 1.6	$\pm$ 178	$\pm$ 1.8	$\pm$ 4.8	$\pm$ 2.6	$\pm$ 70
Cat-eye	1	41	2640	50.0	-21.5	- 7.4	470

$\pm$ 0.9 weeks in Down's syndrome, 34.6 ± 1.2 weeks in Patau's syndrome, and 39.8 ± 1.6 weeks in Edwards's syndrome. Only the difference in gestational age between Patau's and Edwards's syndromes proved to be significant ($p < 0.05$).

In our cases of Down's syndrome, mean birth weight was 2580 ± 167 g, slightly lower than the normal mean of the corresponding gestational age [2] and the mean deviation was also negligible ($-2.4 \pm 3.1\%$). Mean birth weight in Patau's syndrome (1910 ± 224 g) was $15.7 \pm 6.3\%$, less than expected. Mean weight in Edwards's syndrome was 1940 ± 178 g, markedly lower than that expected for the respective gestational age, which represents a deviation of -38.2 ± 4.8 per cent. The difference in mean birth weight between Down's syndrome on the one hand and Patau's and Edwards's syndromes on the other was significant at the 5% level.

Crown-heel length showed practically no deviation from the normal mean corresponding to the gestational age, neither in our cases with

Down's syndrome, nor in those with Patau's syndrome. The mean birth length of 44.5 ± 1.8 cm in Edwards's syndrome was, however, significantly different ($p < 0.01$) from the expected normal value, representing an average deviation of $-17.6 \pm 2.6\%$, which also differed significantly from the mean deviations observed in both trisomy 21 and 13 ($-3.6 \pm 1.5\%$, $p < 0.001$; and $-6.4 \pm 3.8\%$, $p < 0.05$, respectively).

In Fig. 1, the individual birth weights of the newborn infants in the three groups with autosomal trisomy are plotted against gestational age on our intrauterine growth chart. It can be seen that all the birth weights of our Down cases were above the 25th percentile and therefore this group of infants did not fulfil the statistical criteria of intrauterine growth retardation. Although the birth weights of infants in the Patau group were all scattered in the lower range of normal distribution, only two of them had a birth weight lower than the 10th percentile for the respective gestational age. All the four

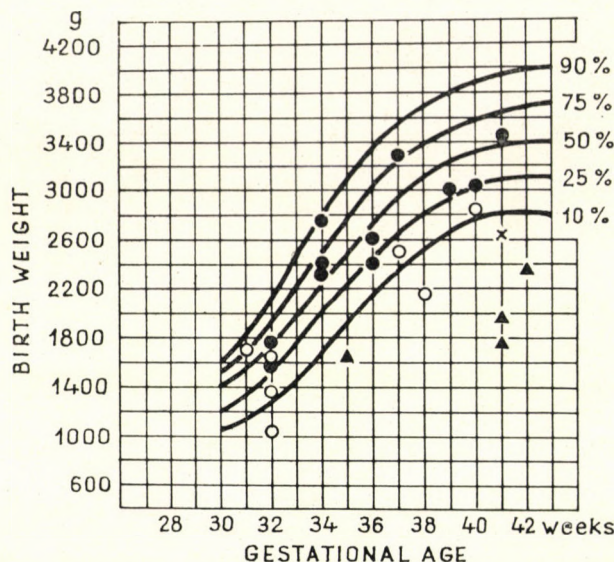


FIG. 1. Intrauterine growth in 23 newborn infants with different types of autosomal trisomy. ● Down's syndrome (n : 11); ○ Patau's syndrome (n : 7); ▲ Edwards's syndrome (n : 4); × Cat-eye syndrome (n : 1)

infants with Edwards's syndrome had a birth weight well below the 10th percentile.

Since the percentile position of birth weight in itself does not give information concerning the weight deficit in relation to body length, the percentage deviations of the two parameters have been calculated and plotted against each other in Fig. 2. It can be seen that in Down's syndrome neither birth weight nor crown-heel length showed a significant deviation from the normal. In Patau's syndrome, except one infant, a moderate weight deficit but a nearly normal length was observed. In contrast, the four infants exhibiting trisomy 18 were heavily retarded in both birth weight and crown-heel length.

Mean placental weight was 452 ± 34 g in Down's syndrome, $404 \pm$

± 62 g in Patau's syndrome, and 363 ± 70 g in Edwards's syndrome. Since certain technical errors in weighing the placentas could not be excluded, these data are not further dealt with.

DISCUSSION

The present results confirm the observation that the different chromosomal anomalies have different effects on foetal growth. Thus, in the three classical autosomal trisomy syndromes, the birth weights in decreasing order are trisomy 21, 13, and 18.

In view of the small number of the cases, our findings may be accidental. It seems, however, interesting that our patients with Down's anomaly were not significantly retarded in intrauterine growth. A further

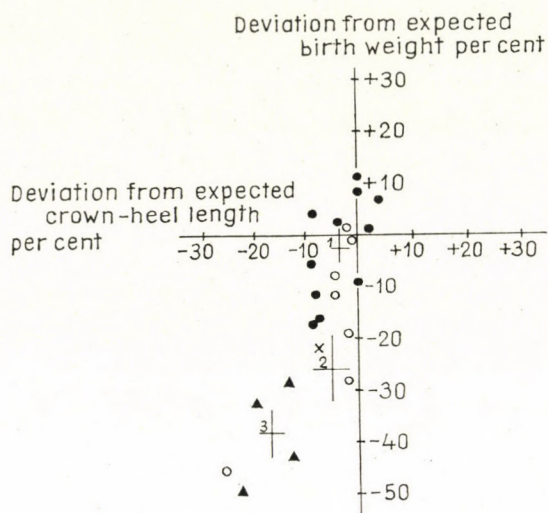


FIG. 2. Relationship between deviation from the expected weight and length in trisomic infants, expressed as a percentage of the mean value for birth weight and crown-heel length, appropriate for gestational age according to the growth standard of FEKETE et al. [2]. 1. ● Down's syndrome; 2. ○ Patau's syndrome; 3. ▲ Edwards's syndrome; 4. × Cat-eye syndrome. Mean $\pm$ SE

finding to be emphasized is that in Patau's syndrome we observed a considerably shorter gestational age and lower birth weight than those reported in previous surveys [1, 4, 6]. On the other hand, the markedly decreased growth rate of our patients with Edwards's syndrome corresponds to the data of TAYLOR [6], SCHINZEL and SCHMID [5], and LUBCHENCO [3].

Since birth length was not systematically analyzed in previous studies, the present observations might be of some interest as far as the relationship between growth rate of body weight and crown-heel length is concerned. The findings indicate that

while infants with trisomy 13 were relatively long in relation to their body weight, the length and weight of the neonates with trisomy 18 were equally severely retarded. This might suggest that the former chromosomal anomaly affects foetal growth at a more advanced stage of pregnancy than the latter. Alternatively, it appears reasonable to suppose that while in Patau's syndrome growth retardation is mainly the secondary consequence of major malformations, in trisomy 18 the chromosomal anomaly may primarily impair foetal growth.

REFERENCES

1. CHEN, A. T. L., CHAN, Y.-K., FALEK, A.: The effects of chromosome abnormalities on birth weight in man. II. Autosomal defects. *Hum. Hered.* **22**, 209 (1972).
2. FEKETE, M., IGAZI, K., JÁRAI, I., LAJOS, L., MESTYÁN, GY., WASZNER, Zs.: A magzat növekedése a harmadik trimenonban. *Gyermekegyógyászat* **19**, 181 (1968).
3. LUBCHENCO, L. O.: Assessment of gestational age and development at birth. *Pediat. Clin. N. Amer.* **17**, 125 (1970).
4. REISMAN, L. E.: Chromosome abnormalities and intrauterine growth retardation. *Pediat. Clin. N. Amer.* **17**, 101 (1970).
5. SCHINZEL, A., SCHMID, W.: Trisomie 18. *Helv. paediat. Acta* **26**, 673 (1971).
6. TAYLOR, A.: Autosomal trisomy syndromes: A detailed study of 27 cases of Edwards' and 27 cases of Patau's syndrome. *J. med. Genet.* **5**, 227 (1968).

Dr. I. JÁRAI
Szülészeti klinika
7624 Pécs, Hungary

Dr. K. MÉHES
Megyei kórház
9002 Győr, Hungary

Diabetes and Mental State

By

Ágota GEIGER, L. BARTA and Marianne HUBAY

First Department of Paediatrics, Semmelweis University Medical School,
Budapest

(Received January 9, 1973)

As a result of the psychological investigation of 58 diabetic children and adolescents it has been concluded that emotional components, via their effect exerted upon neurohormonal functions, together with other factors, may play a role in the time of onset of diabetes. The considerable number of psychogenic depressive symptoms and other neurotic reactions found in the present material had existed also prior to the onset of illness, thus, diabetes developed on an already neurotic ground. It is believed that the chronic anxiety and the low frustration tolerance due to the chronic suppression of moods are greatly enhancing the regression taking place at an autonomic level, which, in the case of constitutional predisposition, may become a diabetes-precipitating factor. An attempt is made to clarify the characteristics of family relations of the diabetic child and to draw conclusions as to the origin of the neurotic symptoms.

Relevant literature on the correlation between diabetes mellitus and psychological factors is rather extensive. As a brief survey we present the main experimental results and our hypothesis formed on the basis of the psychological examination of 58 diabetic children and adolescents.

Originally, psychiatrists have noted glycosuria in melancholiacs. KOOS [9] thought that the emotional state of the patients was responsible for the elevated blood sugar level. PARSON [12] found the blood sugar level to vary in different mental diseases, and in diabetic children he observed a considerable number of depressive symptoms. According to him, the most conspicuous effect of insulin in children was the disappearance of depression.

Of the physiologists, it was CANNON [5] who observed that excitement and anger induced glycosuria in animals. The same was noted to occur in humans; for example in sportsmen following competitions, in soldiers in danger situations, or in anxiety states of patients before surgery.

According to MIRSKY [11], emotional glycosuria may arise also in healthy individuals; emotional hyperglycaemia is, however, rare. He supports this view by the fact that the regulating mechanisms which are disturbed in diabetics and upset the homeostatic balance, automatically restore the balance in healthy individuals.

According to the stress theory [15], part of the diseases including diabetes, are the result of faulty adjustment to stress leading to the derange-

ment of the constancy of the internal milieu.

Representatives of the psychoanalytic theory, headed by ALEXANDER [1], believe in the principle of multi-causality in the aetiology of psychosomatic diseases. DUNBAR [6] considers anxiety to be a prominent factor in diabetes. ALEXANDER and his school [1] found chronic anxiety and a pretentious attitude in their diabetic cases. The results of the investigations carried out at the Psychoanalytic Institute of Chicago seem to prove that diabetics live in a constant, basic conflict situation as regards food intake and absorption. The desire to eat and to refuse food arises simultaneously. The former may manifest itself with a considerable need for eating or being nourished, or with an exaggerated need for love.

Thus, they approach the problem from the opposite angle than MIRSKY [11], according to whom the child born with a predisposition to diabetes, can never fulfil his biological needs and his increased nutritional requirement might be due to a psychological insatiability.

The literature on juvenile diabetes deals mainly with the personality traits, and the home and school environment of the affected children. In one-third of the children examined by BRUCH [4], diabetes became manifest as a result of some important change such as divorce or death taking place in the family. FISCHER and DOLGER [7] believe that in children the emotional factor exerts a direct effect on sugar metabolism and on the

process of diabetes. SCHIFF [14] found a close correlation between the emotional tension of these children and the controllability of diabetes. LAUGHLIN and MOSENTHAL [10], on the other hand, reported that in 70% of 114 children they found a normal psychological state. BELMONTE [3] also reported severe emotional problems and holds the view that the most serious problems of juvenile diabetics have their roots in old psychic conflicts. TREUTING [17] is of the opinion that anxiety associated with the disease, may bring to surface latent characteristic traits. SWIFT [16], based on the investigation of 50 juvenile diabetics, has arrived at the conclusion that diabetics are significantly more pathological as regards dependence, self-evaluation, manifest and latent anxiety, sexual behaviour, hostility and social adaptation, than the healthy control group.

GEGESI KISS and BARTA [8] stressed the importance of the correlation between diabetes and environmental factors in delaying the manifestations and the result of treatment.

Thus, the propagators of the psychosomatic theory regard the human organism as a psycho-somatic-environmental entity in which the environment exerts its effect via emotions on the neuroendocrine system, which in turn influences through autonomic pathways the function of the various organs.

According to SELYE [15] predisposition to diabetes is an inherited trait, but whether or not a latent diabetes will be activated depends primarily

on how the organism reacts to stress. The nature and extent of reactions to stress are functions of the neuroendocrine system which is influenced by environmental effects. According to CANNON's concept [5], the main function of the endocrine-sympathetic nervous system is to prepare the organism in danger situations for fight or flight. One of the central components of this homeostasis-maintaining mechanism is the mobilization of sugar in the blood which leads to hyperglycaemia. In civilized man this mechanism does not only start to function in the case of some danger but also e.g. in the loss of security or of prestige. Furthermore, the danger is not necessarily real and conscious, but just as real external dangers, it produces the predominance of the autonomic nervous system and prepares the organism to ward off the danger. However, if autonomic activation is not followed by action and the preparation for the never occurring action takes place repeatedly, this autonomic preparation may become chronic and may act as a chronic stimulus on the insulin-producing mechanism. This state, in the case of an inherited susceptibility, constitutional predisposition, may play a role in the development of diabetes.

MATERIAL AND METHOD

Complex psychological investigations have been conducted in 58 children and adolescents between 10 and 18 years of age (24 girls and 34 boys). Since the aim included the study of premorbid characteristics,

children were selected whose diabetes had become manifest after 6 years of age.

A detailed history was obtained from both parents, and individual as well as familial group explorations comprising all family members who lived in the same household, were performed; Rorschach's test and Popper's identification tests were carried out with the affected children.

RESULTS

Pathological signs and symptoms were found in a considerable percentage of the children:

Psychogenic depression (permanent anxiety, lack of interest, passivity, poor self-evaluation, tense feel- ing of guilt, suppression of aggression)	27 cases
Nocturnal fear	9 cases
Tics	3 cases
Nail-biting	12 cases
Thumb-sucking over 3 years of age	4 cases
Nocturnal or diurnal enure- sis	6 cases
Encopresis	1 case

Several of these symptoms were found simultaneously in these children and only 12 cases proved to be symptom-free.

A high percentage of depression (47%) was the most characteristic feature in our cases. This finding is in accordance with the experience reported by the majority of experts. BARTA and HÓDOSI [2] also presume a basic condition of depression in which state every further frustration may

result in extreme reactions. The most characteristic symptoms of depression, the permanent anxiety and suppression of emotions are expressed in the neurotic reactions listed in Table I. The anamnestic and explorative data indicate that of the 58 children 32 suppressed their emotions to an extent where they become so passive as to never turn hostile either to adults or to other children and where they do not even try to enforce their will in a direct way. Nine are aggressive only with their siblings and only 14 dare to contradict their parents.

According to the parents, many of the children are behaving too well and have been model children from early childhood. Remarks of the parents such as "this child was a grown-up at the age of 4 already", "he never fought", "I can't remember him ever being angry" are not rare.

According to our data, the depressive symptoms, except for 6 cases, had been present even before the onset of illness. The same holds true for the neurotic reactions, except for enuresis, which is a well-known concomitant of diabetes and cannot therefore be evaluated fully as a neurotic reaction.

This frequent incidence of depression seems to prove convincingly the role of chronic anxiety and chronic autonomic stimulation. Anxiety mobilizes via nervous and hormonal pathways the energy needed to solve a situation, prepares the organism for fight and flight, but for our patients the anticipated action through the innervated areas cannot take place

because of the suppression of emotions. Thus, these children are unable to find an adequate outlet for their anxieties or tensions; at the beginning these repressed emotions produce neurotic reactions, depressive symptoms. If additional frustrations or lasting frustrating situations are met with in the already hypersensitive, overstrained condition, after a certain point the neurotic reaction is no longer sufficient for culminating the overstrain which will at last find expression regressively at a more primitive, autonomic level. According to our postulate, the coincidence of such an emotionally developed neurohormonal regression and constitutional predisposition may play a role in the aetiology of diabetes.

Our experience did not support the correlation presumed by several authors between some tragic family event — particularly the emotional loss of an object — and the time of onset of diabetes. Particularly the emotional loss of the mother, e.g. the first encounter with the kindergarten or school, or the birth of a sibling are considered crucial. On the contrary, we have observed the manifestation of diabetes half a year after entering school only in 8 cases, and merely in 5 cases did the diabetes manifest itself following the birth of a brother.

We are not convinced that this experience would contradict the disease-precipitating effect of emotional loss of an object. We believe that not so much the emotional trauma but rather the longer, continuous stress situations precede the onset of the

disease and for that reason a time coincidence could not be observed.

The high incidence among our patients of the youngest or only children in the family is striking. Of the 58 juvenile diabetics 15 are the youngest in the family and 9 are only children; thus 24 children, almost the half of the cases, belong to this group. These data seem to indicate that the emotionally central situation should also be considered central from the aspect of frustrations, and as such it represents a considerable load upon the nervous system.

The information concerning the feeding behaviour of the diabetic children before the onset of the disease was in agreement with numerous literary data. In the present material, 34 patients were good eaters since early childhood, in contrast to the data of healthy children and children suffering from other chronic diseases. If we consider that 19 are expressly preoccupied with the thought of food, the difference is even more striking.

The extreme eating habits and the preoccupation with food — if it has no organic background — always mark a disturbance in affective development. The unsatisfied emotional need is transformed into a need to eat and as such it can be regarded as a regressive supplementary satisfaction. This phenomenon is thus a sign of unbalanced psychic state prior to the onset of diabetes.

The social contacts, adjustment to school and to contemporaries were found to be very poor in this material. The great majority of the children

are lonely and feel unhappy outside their home environment. Merely 11 of them have friends and only 16 such contemporaries with whom they are in a loose contact.

The sexual behaviour of our juvenile diabetics is considerably infantile, and the affective reactions characteristic of adolescents are almost absent. Even though we found 3 girls to have intensive sexual experience, due to the character of their sexual adventures we regard them rather as infantile spite reactions addressed to the parents.

REFERENCES

1. ALEXANDER, F.: Psychosomatic Medicine. Norton, New York 1950.
2. BARTA, L., HÓDOSI, R.: Öngyilkossági kísérletek diabetes mellitusos gyermekek között. Gyermekgyógyászat **19**, 246 (1968).
3. BELMONTE, M. M.: The future of the diabetic child. Canad. med. Ass. J. **88**, 1112 (1963).
4. BRUCH, H.: Psychological aspects of diabetes in children and adolescents. III. Conf. L. D. F. 68 (1968).
5. CANNON, W. B.: Bodily changes in pain, hunger, fear and rage. Appleton-Century-Crofts, New York 1929.
6. DUNBAR, F.: Emotions and Bodily Changes, 1910—1953. 4th. ed. Columbia Univ. Press, New York 1954.
7. FISCHER, A. E., DOLGER, H.: Behavior and psychologic problems of young diabetic patients. Arch. intern. Med. **78** (1946).
8. GEGESI KISS, P., BARTA, L.: Diabetes mellitus im Kindesalter. Akadémiai kiadó, Budapest 1957.
9. KOOY, F. H.: Hyperglycaemia in mental disorders. Brain **42**, 214 (1919).
10. LAUGHLIN, W. C., MOSENTHAL, H. O.: Study of the personalities of children with diabetes. Amer. J. Dis. Child. **68**, 13 (1944).
11. MIRSKY, I. A.: Emotional factors in the patient with diabetes mellitus. Bull. Menninger Clin. **12**, 187 (1948).
12. PARSON, J. P.: Blood sugar studies in dementia praecox in manic-depressive

- insanity. Arch. Neurol. Psychiat. **5**, 687 (1921).
13. POPPER, P.: Kísérlet az identifikáció vizsgálatára. Pszich. Tanulm. **10**, 761 (1967).
14. SCHIFF, L. J.: Emotional problems of diabetic children and their parents. Psychosomat. Med. **5**, 362 (1964).
15. SELYE, J.: The Stress of Life. McGraw-Hill, New York 1956.
16. SWIFT, C. R.: Adjustment problems in juvenile diabetes. Psychosomat. Med. **29**, 555 (1967).
17. TREUTING, T. F.: The role of emotional factors in the etiology and course of diabetes mellitus. A review of the recent literature. Amer. J. med. Sci. **93**, 244 (1962).

Dr. A. GEIGER

Bókay J. u. 53.

1083 Budapest, Hungary

Polysplenie – Asplenie-Syndrom

Von

B. ZÁBORSZKY und Gy. GORÁCZ

Landesinstitut für Kardiologie und Heim Pál-Krankenhaus, Budapest

(Eingegangen am 19. Januar 1972)

Unter 21 herzkranken Kindern mit Milzanomalie erwiesen sich bei der Sektion 7 als asplenisch und 10 als polysplenisch. Bei 4 auch heute noch lebenden Kindern wurde anhand verschiedener Symptome — unsicherer abdominaler Situs, im Blutbild nachweisbare Howell-Jollysche und Heinzsche Körper, schwerer multipler Herzfehler, szintigraphischer Befund — eine Milzanomalie (wahrscheinlich Polysplenie) diagnostiziert. Die meisten asplenischen Kinder starben bereits im Säuglingsalter, nur ein Kind erreichte das 11. Lebensjahr. Positionelle Anomalien des Herzens und der Bauchorgane — Dextrokardie, abdominaler Situs inversus bzw. unsicherer (symmetrischer) abdominaler Situs — kamen bei Polysplenie häufig vor. Der Situs im Abdomen war in sämtlichen Fällen von Asplenie unsicher, in 4 Fällen ließ sich Dextrokardie beobachten. Bei 5 polysplenischen Kindern erweckte die multiple Milz den Eindruck eines Nebenfundes und schien keine Teilerscheinung eines Syndroms zu sein, ihre Herzveränderungen unterschieden sich von den bei Asplenie oder Polysplenie häufigen Herzfehlern und es lag bei ihnen auch keine positionelle Anomalie vor.

Zur Doppelmilz oder Polysplenie gesellen sich häufig, zur Asplenie dagegen praktisch immer andere Entwicklungsanomalien, die sich mit gewisser Konsequenz melden; in diesem Sinne pflegt man das Krankheitsbild Polysplenie- bzw. Asplenie-Syndrom oder Ivemark'sches Syndrom zu nennen [1, 2, 5, 8, 10, 11, 17, 21, 25, 27, 30, 33, 35—37, 40, 42—46].

Unsere vorliegenden Untersuchungen richteten sich auf die Klärung der kardialen und viszeralen Entwicklungsanomalien bzw. positionalen Anomalien, die in Begleitung der Asplenie und Polysplenie auftraten.

MATERIAL UND METHODIK

Im Laufe der vergangenen 15 Jahre standen wegen einer angeborenen Herzkrankheit 14 polysplenische und 6 asplenische Kinder unter unserer Behandlung; hierzu kam noch ein weiterer Fall von Asplenie in einer Neugeborenenabteilung, so daß wir in vorliegender Arbeit insgesamt über 21 Fälle berichten können.

In 16 Fällen wurde die Polysplenie bzw. Asplenie im Laufe der Sektion entdeckt, in 5 Fällen (Tab. I, die Fälle Nr. 11—14 und 21) konnte die Diagnose in vivo gestellt werden, eines dieser Kinder starb und die Sektion verifizierte die Diagnose der Asplenie (Fall Nr. 21).

Auf das Bestehen des Polysplenie- bzw. Asplenie-Syndroms wurde anhand der mittels physikalischer und Röntgenunter-

suchung beobachteten symmetrischen Leber, des symmetrischen (bzw. »unsicheren«) abdominalen Situs, der im Blutbild nachweisbaren Howell-Jollyschen und Heinzschen Körper [15] und der schweren multiplen, mit Zyanose einhergehenden kongenitalen Herzfehler gefolgert. Der Charakter der Herzveränderung konnte mittels Herzkatheterisierung und Angiokardiographie bzw. bei den Verstorbenen anlässlich der Sektion geklärt werden.

In 4 der 5 in vivo diagnostizierten Fälle wurden auch szintigraphische Untersuchungen vorgenommen. In 3 dieser Fälle hat sich die Milz nicht dargestellt, was gegen die Anwesenheit einer Milz von Normalgröße spricht. Diese Kinder können aber ebenso asplenisch wie auch polysplenisch sein, da ja die Untersuchung sogar bei einer kleinen multiplen Milz kein Milzgewebe nachweist. Die übrigen Symptome — die später ausführlich angeführt werden — sprachen in sämtlichen Fällen für Polysplenie. In einem Fall war mittels Szintigraphie nebst auf eine Milzanomalieweisendem klinischem Bild Milzgewebe nachzuweisen. Diese 4 Fälle sind in der die wichtigeren Angaben enthaltenden Tabelle I, unter der Bezeichnung »Polysplenie?« angeführt.

Die bei unseren Patienten registrierten Anomalien des Herz- und Gefäßsystems und ihre Verteilung sind in Tabelle II ersichtlich.

BESPRECHUNG

Während sich mit der Asplenie eine lange Reihe von Mitteilungen beschäftigt und sich die Zahl der veröffentlichten Fälle auf rund 200 beläuft, bildete die Polysplenie das Thema weniger Mitteilungen und auch die Zahl der publizierten Fälle liegt niedriger [1, 18, 30, 31, 34, 37]. Dieser Umstand kann damit erklärt werden, daß sich zur Asplenie — laut Literaturangaben — im allgemeinen eine

schwere Herz-Entwicklungsanomalie gesellt und der abdominale Situs von der Norm auffallend abweicht, während bei Polysplenie der Situs nur selten pathologisch ist, außerdem Herzfehler nicht in sämtlichen Fällen, in weniger schwerer Form und auch nicht unbedingt multipel auftreten [2, 7, 13, 16, 17, 18, 21, 23, 24, 29, 32, 33, 35, 38].

Die Lebensdauer der beobachteten und verstorbenen polysplenischen Kinder war im allgemeinen länger als die der asplenischen Patienten; 4 aller Wahrscheinlichkeit nach an Polysplenie leidende Kinder sind auch heute noch am Leben. Die an Asplenie-Syndrom leidenden Kinder überleben das Säuglingsalter nur selten, so daß unser bis zum 11. Lebensjahr lebendes Kind besonders beachtenswert ist (Fall Nr. 17).

Die sichere in vivo Differenzierung der beiden Syndrome ist nicht einmal mit Hilfe der Szintigraphie möglich [39]. Im Säuglingsalter bedeutet die Gefahr der Strahlenschädigung ein gewisses Hindernis der Untersuchung, zumal sich aus den Ergebnissen keine direkten therapeutischen Konsequenzen ziehen lassen. Die Nachweisbarkeit der Howell-Jollyschen und Heinzschen Körper im Blutbild ist ebenfalls kein entscheidender Beweis, diese Gebilde können nämlich sowohl bei Asplenie, als auch bei Polysplenie in bedeutender Anzahl vorgefunden werden [7, 15]; ihre Zahl hängt wahrscheinlich mit der Größe des funktionierenden Milzgewebes zusammen. Unsere Erfahrungen sprechen dafür, daß falls die Menge des Milzgewebes gering

TABELLE I

Gleichzeitiges Vorkommen von Polysplenie, Asplenie und pathologischer, symmetrischer Lungenlappung, abdominaler und Herz-Situs

Nr.	Name	Lebensalter J = Jahre M = Monate T = Tage	Geschlecht	Basis der Diagnose	Milzanomalie	Zahl der Lungenlappen		Abdominaler Situs	Herz-Situs
						rechts	links		
1.	Zs. T.	16 J	♀	Obduktion	Polysplenie	2	3	invertiert	Dextrokardie
2.	E. Sz.	3 M	♀	Obduktion	Polysplenie	2	3	invertiert	Dextrokardie
3.	I. V.	6 M	♀	Obduktion	Polysplenie	2	2	symmetrisch (indeterminiert)	Levokardie
4.	K. F.	6 J	♂	Obduktion	Polysplenie	3	2	sol	normal
5.	Á. H.	4 M	♀	Obduktion	Polysplenie	2	2	sol	normal
6.	A. B.	4 M	♂	Obduktion	Polysplenie	3	3	sol	normal
7.	L. B.	4 M	♂	Obduktion	Polysplenie	3	2	sol	normal
8.	I. Sz.	15 J	♂	Obduktion	Polysplenie	3	2	sol	normal
9.	J. K.	1 J	♂	Obduktion	Polysplenie	3	1	symmetrisch	Dextrokardie
10.	I. H.	1 T	♀	Obduktion	Polysplenie	3	2	sol	normal
11.	J. M.	5 J	♂	Szintigraphie	Polysplenie?	2	2	symmetrisch	Levokardie (normale Herzlage)
12.	K. M.	12 J	♀	Szintigraphie	Polysplenie?	2	2	invertiert	Levokardie
13.	E. G.	4 J	♀	Szintigraphie	Polysplenie?	2	2	symmetrisch	Levokardie
14.	T. Sz.	10 J	♂	Szintigraphie	Polysplenie?	3	3	symmetrisch	Levokardie
15.	Zs. B.	4 M	♀	Obduktion	Asplenie	3	3	symmetrisch	Dextrokardie
16.	K. D.	5 M	♀	Obduktion	Asplenie			symmetrisch	Dextrokardie
17.	G. G.	11 J	♂	Obduktion	Asplenie	3	2	symmetrisch	Levokardie
18.	S. T.	1 M	♀	Obduktion	Asplenie			symmetrisch	Dextrokardie
19.	G. T.	7 M	♀	Obduktion	Asplenie			symmetrisch	Levokardie
20.	I. T.	9 T	♂	Obduktion	Asplenie	3	2	symmetrisch	Levokardie
21.	A. B.	1 T	♀	Obduktion	Asplenie	3	3	symmetrisch	Dextrokardie

TABELLE II

Gleichzeitiges Vorkommen von Polysplenie und Entwicklungsanomalie des kardiovaskulären Systems

Nr.	1.	2.	3.	4.	5.	6.	7.	8.	9.
1.	+	+	+	+	+	—	—	—	ektopisch
2.	+	+	+	—	—	partiell	—	—	ektopisch
3.	+	+	—	+	+	—	—	—	—
4.	—	—	+	—	—	—	—	—	—
5.	+	—	+	+	—	—	—	—	—
6.	—	—	—	—	—	—	—	Sinus Valsalva-Ruptur	—
7.	+	+	—	—	—	komplett	—	V. cava superior sinistra persistens	—
8.	—	—	—	—	—	—	—	Stenosis + Coarctatio aortae, D. Botalli persistens	—
9.	+	+	+	—	+	komplett	+	—	—
10.	+	—	—	—	—	—	—	Coarctatio aortae + D. Botalli persistens + Hypoplasie der linken Herzhälfte	—
11.	—	+	—	—	—	—	—	—	AV-Block III. Grades
12.	—	—	+	+	—	—	+	Stenosis aortae sub-valvularis	—
13.	—	+	+	—	—	—	+	—	—
14.	+	+	+	+	—	—	+	Atresia valvulae tricuspidalis	—
15.	+				+			—	—
16.	+				+				ektopisch
17.	+	+	+	+	—	—	—	Atresia valvulae tricuspidalis. Einmündung der V. cava superior sinistra persistens in den linken Vorhof	ektopisch
18.	+		+	—	+			—	—
19.	+	+	+	+	+	komplett	+	—	—
20.	+	+	+			—	—	Truncus arteriosus comm.	—
21.	+	+	+		+	—	—		ektopisch

1. = Zyanose

2. = Vorhofseptumdefekt

3. = Kammerseptumdefekt, gemeinsame Kammer

4. = Stenosis pulmonalis infundibularis

5. = Transposition der großen Gefäße.

6. = V. pulmonalis-Transposition

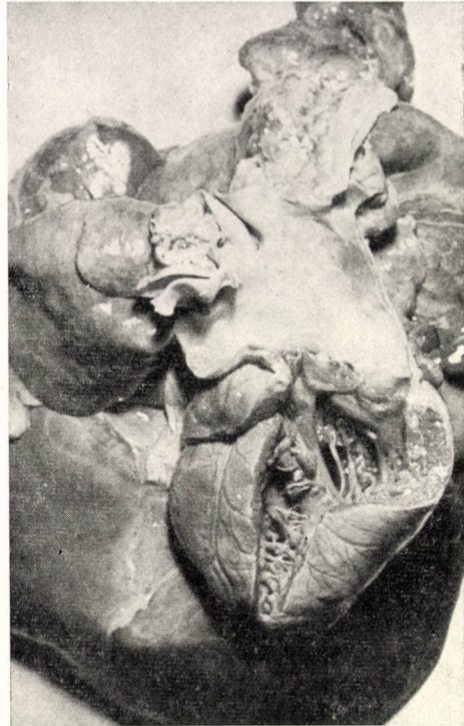
7. = Partielle Aplasie der V. cava inferior

8. = Sonstige

9. = Rhythmusstörungen



a



b

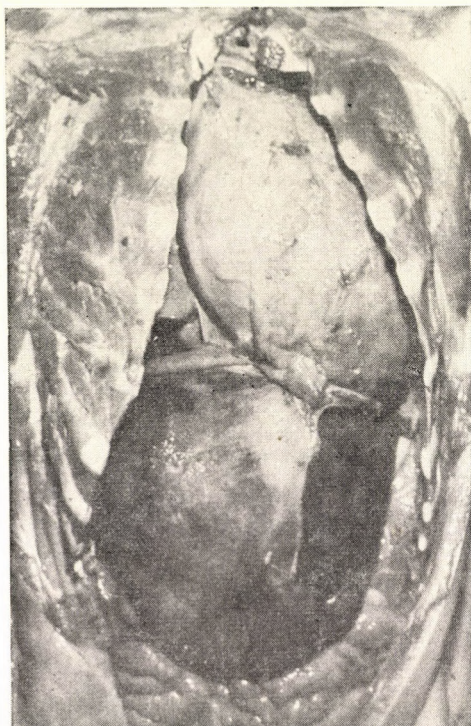
ABB. 1. a. Halsorgane mit Herz, Lungen, Leber, Milz, Omentum, und Nieren. Das Herz ist groß, die Milz besteht aus mehreren selbständigen Abschnitten; b. J. K. 1jähriger Knabe, Fall Nr. 9. Ostium atrioventriculare commune

ist, das Blutbild der Asplenie entspricht.

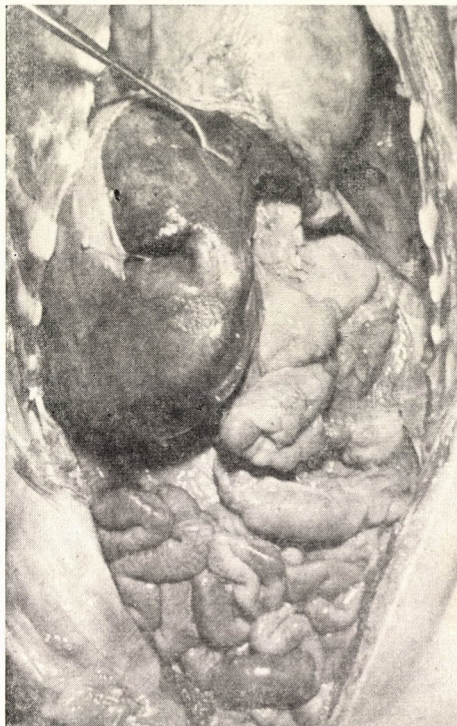
Nach den Literaturangaben zeigt die Geschlechtsverteilung bei Polysplenie keine charakteristischen Züge [42]; in unserem Material fiel die Zahl der Knaben und Mädchen ebenfalls nahezu identisch aus. In der asplenischen Gruppe dominierten dagegen die Mädchen, obwohl nach den Schrifttumdaten die Häufigkeit dieser Krankheit bei den Knaben doppelt so hoch liegt.

In der Entwicklung der asymmetrischen Organe meldet sich bei beiden Syndromen bekanntlich eine "symmetrische Tendenz" [4, 6, 14, 17, 21,

35, 37, 42], was als Persistenz des wenig differenzierten embryonalen Zustands aufzufassen ist. Bei Polysplenie ist die Lunge manchmal beiderseitig zweilappig (wie normalerweise die linke Lunge). In einigen Fällen entwickelt sich das hepatische Segment der unter normalen Verhältnissen auf der rechten Seite verlaufenden V. cava inferior nicht, ein Zustand, der häufig "V. cava inferior-Mangel" genannt wird [8, 9, 12, 20, 23, 47]. Bei Polysplenie redet man deshalb über "beiderseitige Linksseitigkeit" [29, 40, 41]. Symmetrische Leber- und Darm-Rotationsstörungen kommen bei beiden Syndromen häu-



a



b

ABB. 2. a. Thorakaler und abdominaler Situs; bedeutende Herzvergrößerung, symmetrische, formlose Leber, die Lebersubstanz wird durch das Ligamentum teres hepatis durchbohrt; b. G. G. 11jähriger Knabe, Fall Nr. 17. Nach Seitwärtsziehen der Leber ist die Milz nicht sichtbar

fig vor, außerdem sind die beiden Vorhöfe einander auffallend ähnlich ("atrialer Isomerismus" [42, 43, 44, 45]).

Wie in Tabelle I ersichtlich, konnte eine pathologische symmetrische Lungenlappung in einer bedeutenden Zahl unserer polysplenischen Fälle beobachtet werden.

Laut Literaturangaben ist die symmetrische Tendenz bei Asplenie noch ausgeprägter. Als charakteristische Zeichen gelten die beiderseitige dreilappige Lunge — normalerweise ein Charakteristikum der rechten Lunge — und das Fehlen der unter

Normalverhältnissen auf der linken Seite befindlichen Milz. Angesichts dieser Anomalien redet man bei Asplenie über "beiderseitige Rechtsseitigkeit" [36, 41].

Die Mehrzahl unserer asplenischen Fälle wurde vor mehreren Jahren und zum Teil in einem anderen Institut obduziert. Das ist die wahrscheinliche Ursache dafür, daß die erwähnte Lungenlappungs-Anomalie nur in 2 Sektionsprotokollen vorkommt. Die Annahme dagegen, daß die symmetrische Lungenlappung eine obligate Teilerscheinung der Milzanomalie ist, scheint übertrieben zu sein. Nach den

pneumologischen und Sektionserfahrungen ist diese Erscheinung auch ohne die übrigen Symptome des Polysplenie- bzw. Asplenie-Syndroms keine extreme Seltenheit.

Die symmetrische Leber ist ein wichtiges Symptom, welches die Aufmerksamkeit des Klinikers auf die häufige Begleiterscheinung der Milzanomalie, namentlich auf den symmetrischen abdominalen Situs lenkt; diese letzterwähnte Anomalie dürfte indessen selbständig kaum vorkommen [9]. Was unser Material anbelangt, meldete sich eine symmetrische Leber in der polysplenischen Gruppe in 5 Fällen, dagegen aber bei sämtlichen asplenischen Kindern.

Die begleitenden viszeralen Anomalien können äußerst variabel sein. Das Mesenterium commune ist als extreme Variante der Darm-Rotationsstörung ebenfalls eine Manifestation der symmetrischen Tendenz. In zwei unserer polysplenischen und drei der asplenischen Fälle lag ein an den embryonalen Zustand erinnernder rohrartiger "tubulärer" Magen vor. In einem polysplenischen Fall ließ sich die Atresie des Darmsystems beobachten. In der Literatur werden außerdem Omentumaplasie, mobile, rudimentäre Bauchspeicheldrüse, Gallenblasenaplasie, einseitige Nierenaplasie, Hufeisenniere und andere Anomalien des Urogenitalapparats erwähnt [1, 36, 42].

Bei unseren polysplenischen Kranken waren auffallend häufig positionale Anomalien des Herzens bzw. der Bauchorgane vorzufinden: In 3 Fällen Dextrokardie mit abdominalem

Situs inversus, in 5 Fällen entsprach das Bild einem symmetrischen abdominalen Situs (die Bezeichnung Situs solitus oder inversus eignete sich wegen der symmetrischen Leber, des in der Mittellinie liegenden Magens und der Darm-Rotationsstörung nicht); diese Anomalie wird auch viszerale Heterotaxie [20], Situs indeterminatus, incertus und ambiguus [32, 41, 42] genannt.

Der abdominale Situs war in sämtlichen asplenischen Fällen symmetrisch, in 4 der 7 Fälle lag auch Dextrokardie vor. Unsere Erfahrungen sprechen somit dafür, daß die positionale Anomalie eine häufige Begleiterscheinung des Asplenie-Syndroms ist, obwohl andere Verfasser dies nicht in sämtlichen Fällen beobachtet haben [10, 42].

Gewisse Entwicklungsanomalien des kardiovaskulären Systems lassen sich bei diesen Syndromen häufig finden. Laut Literaturangaben ist ein gesundes Herz bei Polysplenie — im Gegensatz zur Asplenie — keine Seltenheit [2, 7, 8, 10, 13, 21, 23, 24, 30, 32–36, 38, 42]. Unsere Patienten litten ausnahmslos an einer Herzkrankheit, was aber, da es sich um die Patienten einer kardiologischen Abteilung handelte, keineswegs überraschend war.

Einmündungsanomalien der Vv. cavae, z.B. partielle V. cava inferior Aplasie, eine sich in der V. azygos, hemiazygos bzw. V. hepatica fortsetzende V. cava inferior [9, 24, 34, 42, 47], kommen bei Polysplenie häufig und manchmal auch bei Asplenie vor. Wie in Tabelle II ersichtlich,

konnte diese Anomalie auch bei unseren Patienten beobachtet werden. Möglicherweise lag die Prozentzahl der Regelwidrigkeit sogar höher, sie wurde aber in unseren früheren Fällen nicht beachtet. Dasselbe bezieht sich auch auf die bilaterale V. cava superior.

Die aorto-kavale Juxtaposition wurde, als ein wichtiges Symptom des Asplenie-Syndroms, unlängst beschrieben [13]; in unserem Material war diese Anomalie nicht zu beobachten.

Nach einigen Verfassern kommt bei Asplenie eine totale Lungenvenen-transposition häufig vor [38, 42]. Wir haben die Anomalie in zwei polysplenischen Fällen und in einem asplenischem Fall beobachtet. Wegen der multiplen Herzentwicklungsanomalie (vor allem wegen des gemeinsamen Vorhofs) ist die Veränderung nur dann augenfällig, wenn die Lungenvene nicht direkt in den rechten Vorhof, sondern in eine der Vv. cavae superiores oder in den Sinus coronarius mündet, wie das auch bei unseren Patienten der Fall war.

Wie darauf die in Tabelle II angeführten Angaben hinweisen, waren die beobachteten Herzveränderungen bei Polysplenie ziemlich variabel, während bei Asplenie ein verhältnismäßig einheitliches klinisches Bild in Erscheinung trat. In sämtlichen zur letzterwähnten Gruppe gehörenden Fällen lag — mit Ausnahme von 2 Kindern — eine Transposition der großen Gefäße vor. Dazu gesellten sich verschiedene Anomalien, wie Vorhof-Septumdefekt bzw. endokardialer Kissen-defekt oder atriale Septumaplasie

in Kombination mit pulmonaler Stenose bzw. Atresie, gemeinsamer atrio-ventrikulärer Klappe, großem Kammer-Septumdefekt bzw. gemeinsamer Kammer. Diese für Asplenie charakteristischen Anomalien haben wir hauptsächlich in unseren späteren Fällen beobachtet, in denen wir den Nachweis der erwähnten Komponenten bei der Sektion bewußt bestrebt.

Wie darauf auch unsere Erfahrungen hinweisen, sind in einem Teil der Polysplenie-Fälle ähnliche Herzveränderungen vorzufinden, wie bei Asplenie. Der Umstand, daß einige Verfasser die beiden Syndrome nicht unterscheiden, findet seine Erklärung offensichtlich in dieser Ähnlichkeit [23, 43]. In einigen unserer Fälle dünkt die Polysplenie eher ein Nebenfund zu sein, und es fehlt auch der "Syndrom-Charakter" (Fälle Nr. 4, 6, 7, 8, und 10).

Aus Tabelle II geht ferner hervor, daß sich zur Milzanomalie in beiden Gruppen auch eine Rhythmusstörung gesellte. Es sei erwähnt, daß VAN MIEROP und Mitarb. [43] in zwei Fällen von Asplenie-Syndrom im linken Vorhof einen sinoatrialen Knoten fanden, welcher wahrscheinlich als ektopischer Herd funktionierte und somit die Ursache des ektopischen Rhythmus war.

Inbezug auf die frühere Beobachtung, daß Splenektomierte über eine verminderte Abwehrfähigkeit verfügen und somit zur Sepsis neigen [22], führte unser Material keinen Beweis. Mit Ausnahme von 2 Kindern starben sämtliche unserer Patienten an einer Herzkrankheit.

Die wesentlichen Elemente der fraglichen Symptomatologie sind in der letzten Zeit bekannt geworden. Das Ziel unserer Arbeit war, die Aufmerksamkeit auf die möglichen Veränderungen zu lenken, welche — sobald sich der Verdacht dieser Syndrome erhebt — beobachtet und registriert werden müssen.

LITERATUR

1. AGUILAR, M. J., STEPHENS, H. B., CRANE, J. T.: Syndrome of congenital absence of the spleen with associated cardiovascular and gastroenteric anomalies. *Circulation* **14**, 320 (1956).
2. ALBERT, H. M., FOWLER, R. L., GLASS, B. A., S. H. YU: Cardiac anomalies and splenic agenesis. *Amer. J. Surg.* **34**, 94 (1968).
3. ÁRVAY, A.: Persönliche Mitteilung.
4. BARILLON, A., HUMBERT, J., ROUSSEAU, G., FERRANE, J., LENÈGRE, J.: Cardiopathies congénitales avec symétrie viscérale et asplénie. *Presse méd.* **77**, 47 (1969).
5. BARTEL, J., IWANOFF, S., MOTSCH, K.: Das Alienie (Ivemark)-Syndrom. *Mschr. Kinderheilk.* **114**, 318 (1966).
6. BRANDT, H. M., LIEBOW, A. A.: Right pulmonary isomerism associated with venous, splenic and other anomalies. *Lab. Invest.* **7**, 469 (1958).
7. BUSH, J. A., AINGER, L. E.: Congenital absence of the spleen with congenital heart disease. *Pediatrics* **15**, 93 (1955).
8. BUSSAT, PH. L., BOPP, P., DUCHOSAL, P. W.: Congenital heart disease with the Ivemark syndrome and absence of the inferior vena cava. *Radiology* **84**, 657 (1965).
9. CAMPBELL, M., DEUCHAR, D. C.: Absent inferior vena cava, symmetrical liver, splenic agenesis and situs inversus and their embryology. *Brit. Heart J.* **29**, 268 (1967).
10. CHAPTAL, J., CAZAL, P., JEAN, R., BONNET, H., MANDIN, A.: Agénésie de la rate, situs inversus et cardiopathie complexe. *Pédiatrie* **15**, 125 (1960).
11. CSERHÁTI, E., KELEMEN, J., HITTNER, I.: Lép agenésia, pancreas anulare és duodenum atresia együttes előfordulása. *Gyermekgyógyászat* **13**, 23 (1962).
12. DUPUIS, C., NUYTS, J. P., CHRISTIAENS, L.: Continuation azygos de la veine cave inférieure. *Arch. Mal. Coeur* **57**, 28 (1964).
13. ELLIOT, L. P., CRAMER, G. G., AMPLATZ, K.: The anomalous relationship of the inferior vena cava and abdominal aorta as a specific angiographic sign in asplenia. *Radiology* **87**, 859 (1968).
14. FORDE, W. J., FINBY, N.: Roentgenographic features of asplenia, a teratologic syndrome of visceral symmetry. *Amer. J. Roentgenol.* **86**, 523 (1961).
15. GASSER, C., WILLI, H.: Spontane Innenkörperbildung bei Milz-Agenesie. *Helv. paediat. Acta* **7**, 369 (1952).
16. GEIPEL, P.: Weitere Beiträge zum Situs transversus und zur Lehre von der Transposition der großen Gefäße des Herzens. *Arch. Kinderheilk.* **35**, 112 (1902).
17. GILBERT, E. F., NISHIMURA, K., WEDDUM, B.: Congenital malformations of the heart associated with splenic agenesis. *Circulation* **17**, 72 (1958).
18. GREENBURG, S. D.: Multilobulated spleen in association with congenital heart disease. Report of a case. *Arch. Path.* **63**, 333 (1957).
19. GÜRICH, H. G.: Symmetrische Doppelmilz bei partiellem Situs inversus der Bauchorgane. *Acta hepat. (Hamburg)* **15**, 43 (1968).
20. HASTREITER, A. R., RODRIGUEZ, R., CORONEL, A.: Discordant situs of thoracic and abdominal viscera. *Amer. J. Cardiol.* **22**, 11 (1968).
21. IVERMARK, B. I.: Implications of agenesis of the spleen on the pathogenesis of cono-truncus anomalies in childhood. *Acta paediat. (Uppsala)* **44**, 590 (1955) and Suppl. 104 (1955).
22. KING, H., SHUMACKER, H. B.: Splenic studies. Susceptibility to infections after splenectomy performed in infancy. *Ann. Surg.* **36**, 239 (1952).
23. LAWRENCE, T. W. P., NAVARRO, O.: A case of congenital malformation of the heart with abnormalities of abdominal viscera. *J. Anat. Physiol.* **26**, 63 (1901).
24. LAYMAN, T. E., LEVINE, M. A., AMPLATZ, K., EDWARDS, J. E.: "Asplenic syndrome" in association with rudimentary spleen. *Amer. J. Cardiol.* **20**, 136 (1967).
25. LÁNCOS, F., CSÜRÖS, É., KAMARÁS, J., HALMAI, ZS.: Ivemark syndroma az arteria carotis communis mindkét oldali embóliájával. *Gyermekgyógyászat* **15**, 120 (1964).
26. LEV, M., LIBERTSON, R. R., ECKNER, F. A. O., ARCILLA, R. A.: Pathologic anatomy of dextrocardia and its clinical

- cal implications. *Circulation* **37**, 979 (1968).
27. LEVY, D.: Congenital malformations of the heart and the great vessels associated with congenital absence of the spleen. *Arch. Dis. Childh.* **32**, 131 (1957).
 28. LUCAS, R. W., NEUFELD, H. N., LESTER, R. G., EDWARDS, J. E.: The symmetrical liver as a roentgen sign of asplenia. *Circulation* **25**, 973 (1962).
 29. MOLLER, J. H., NAKIB, A., ANDERSON, R. C., EDWARDS, J. E.: Congenital cardiac disease associated with polysplenia. A developmental complex of bilateral "leftsidedness". *Circulation* **36**, 789 (1967).
 30. MUIR, C. S.: Splenic agenesis and multilobulated spleen. *Arch. Dis. Childh.* **34**, 431 (1959).
 31. NEIMAN, N., PERNOT, C., VERT, P., WORMS, A. M.: Le "syndrome d'Ivemark". Cardiopathie congénitale cyanogène, sévère heterotaxie thoracoabdominale complexe et asplénie ou polysplénie. *Arch. Mal. Coeur* **59**, 876 (1966).
 32. NEIMAN, N., PIERSON, M., PERNOT, C., GENTIN, G.: Polydystrophie caractérisée par l'association de malformation de la rate avec cardiopathie congénitale et inversion de viscères thoraciques et abdominaux (Syndrome d'Ivemark). *Pédiatrie* **14**, 355 (1959).
 33. NEIMAN, N., PIERSON, M., PERNOT, C., GENTIN, G.: Congenital malformation of the heart associated with splenic agenesis. *Circulation* **17**, 72 (1958).
 34. ONGLEY, P. A., TITUS, J. L., KHOURY, G. H., RAHIMTOOLA, S. H., MARSHALL, H. J., EDWARDS, J. E.: Anomalous connection of pulmonary veins to right atrium associated with anomalous inferior vena cava, situs inversus and multiple spleens. *Mayo Clin. Proc.* **40**, 609 (1965).
 35. POLHEMUS, D. W., SCHAFER, W. B.: Congenital absence of spleen; syndrome with atrio-ventricular defect and situs inversus. *Pediatrics* **9**, 696 (1952).
 36. PUTSCHAR, W. G. J., MANION, W. C.: Congenital absence of spleen and associated anomalies. *Amer. J. clin. Path.* **26**, 429 (1956).
 37. ROTHMALER, G., PESCHEL, H. G.: Congenital cardiopathy with multiple spleens. *Pediat. Grenzgeb.* **7**, 317 (1968).
 38. RUTTENBERG, H. D.: Corrected transposition of the great vessels, splenic syndromes (asplenia, polysplenia). In: Moss, A. J., Adams, F. H. Eds.: *Heart Disease in Infants, Children and Adolescents*. Williams and Wilkins, Baltimore 1968.
 39. SHAH, K. D., NEILL, C. A., WAGNER, H. N. JR., TAUSSIG, H. B.: Radioisotope scanning of the liver and spleen in dextrocardia and situs inversus with laevocardia. *Circulation* **29**, 231 (1964).
 40. STANGER, P., BENASSI, R. C., KORN, M. E., JUE, K. L., EDWARDS, J. E.: Diagrammatic portrayal of variations in cardiac structure. *Circulation* **37**, 16 (1968).
 41. VAN MIEROP, L. H. S., EISEN, S., SCHIEBLER, G. L.: The radiographic appearance of the tracheobronchial tree as an indicator of visceral situs. *Amer. J. Cardiol.* **26**, 432 (1970).
 42. VAN MIEROP, L. H. S., GESSNER, I. H., SCHIEBLER, G. L.: Asplenia and polysplenia syndrome. In: Bergsma, D. Blumenthal, S. (Eds): *Congenital Cardiac Defects — Recent Advances*. Williams and Wilkins, Baltimore 1972, p. 74.
 43. VAN MIEROP, L. H. S., PATTERSON, P. R., REYNOLDS, R. W.: Two cases of congenital asplenia with isomerism of the cardiac atria and sinoatrial nodes. *Amer. J. Cardiol.* **13**, 407 (1964).
 44. VAN MIEROP, L. H. S., WIGGLESWORTH, F. W.: Isomerism of the cardiac atria in the asplenia syndrome. *Lab. Invest.* **11**, 1303 (1962).
 45. VITEK, B., BUCEK, J.: Klinische, elektrokardiographische und pathologisch-anatomische Studie der Vorhof-Isomerie bei Alienie-Syndrom. *Z. Kreislaufforsch.* **58**, 734 (1969).
 46. ZÁBORSZKY, B., MILKOVITS, I.: Asplenia syndroma dextrocardiával. *Gyermekegyógyászat*. Im Druck.
 47. ZÁBORSZKY, B., PALIK, I.: A vena cava inferior anomáliákról. *Orv. Hetil.* **113**, 137 (1972).

Dr. B. ZÁBORSZKY

Nagyvárad tér 1.

1096 Budapest, Ungarn

Serum Lysozyme Activity in the Small-for-Dates Newborn

By

W. IWASZKO-KRAWCZUK

Department of Obstetrics and Gynaecology, and Institute of Physiology and Biochemistry, Medical School, Bialystok, Poland

(Received February 21, 1973)

Serum lysozyme activity was determined in 30 small-for-dates and 32 normal newborns. In the former, a statistically significant decrease of serum lysozyme activity was observed as compared to the activity in normal newborns. Dilution of the serum was found to cause an increase in lysozyme activity in both groups of newborns. The obtained results are discussed with respect to the increased susceptibility to infections of small-for-dates.

Lysozyme, the enzyme discovered by FLEMING [3], is defined as muramidase EC 3.2.1.17. Lysozyme breaks down the membrane of some bacteria by hydrolysing the beta-1,4 links between n-acetylmuramic acid and N-acetylglucosamine [4, 9], and converts killed bacteria to spheroplasts or protoplasts, which are almost devoid of cell wall material. The enzyme exists exclusively in the neutrophilic granulocytes and monocytes and tissue macrophages [2, 4, 6].

Lysozyme activity in the normal adult human serum ranges from 5 to 20 $\mu\text{g/ml}$ [4, 6], which corresponds to 100–400 IU/ml [13, 14]. Muramidase was found to be present as early as in the 9–12 week embryo [5].

It is generally known that small-for-dates newborns are more susceptible to infection than full-term newborns [11, 18, 20] but the factors responsible for the increased susceptibility are not quite known.

From the clinical point of view it

seemed to be of interest to estimate the serum lysozyme activity in small-for-dates newborns in view of their being high risk cases.

MATERIAL AND METHODS

A total of 30 small-for-dates and 32 normal newborns were involved in the studies. They were all born at term, according to the classification of the Expert Committee on Maternal and Child Health. Lysozyme activity was determined according to the method of SMOLELIS and HARTSELL [16] with *Micrococcus lysodeikticus* as the substrate. Sera were tested undiluted and diluted 1 to 10 in Sørensen buffer.

Blood immediately after collection was centrifuged and the serum was stored at -20°C until assay. Lysozyme activity was tested at 0 and 10 minutes and then calculated in IU/ml/min.

RESULTS

Results are presented in Fig. 1. Serum lysozyme activity in the small-for-dates was in the range of 75–600 IU/ml, mean 382 IU/ml. Serum diluted

1 : 10 showed a broad range of activity, 75—900 IU/ml, with a mean of 453 IU/ml.

In the normal newborns the following data were obtained. In the undiluted sera the range was 250 to 750 IU/ml, mean 488 IU/ml, while in the diluted sera lysozyme activity ranged from 200 to 2400 IU/ml, with a mean of 631 IU/ml.

Statistical evaluation of these data is illustrated in Table I. The differences in lysozyme activity of undiluted and diluted sera between small-for-dates and normal newborns were significant statistically, $p < 0.001$.

DISCUSSION

Several authors [1, 19] have shown the role of lysozyme as a factor par-

ticipating in cellular and humoral immunity.

The present findings indicated a statistically significant decrease of lysozyme activity in both diluted and undiluted samples of serum in small-for-dates newborns as compared to normal ones. The depressed lysozyme activity may be in connection with the low neutrophilic granulocyte count noted in the small-for-dates [7], in view of the relationship between the leukocyte count and serum lysozyme activity [6, 8, 17].

The observed increase in lysozyme activity in diluted sera may be interpreted as a result of the blocking of the lysozyme inhibitor by dilution. The presence of such inhibitors has been postulated by several authors

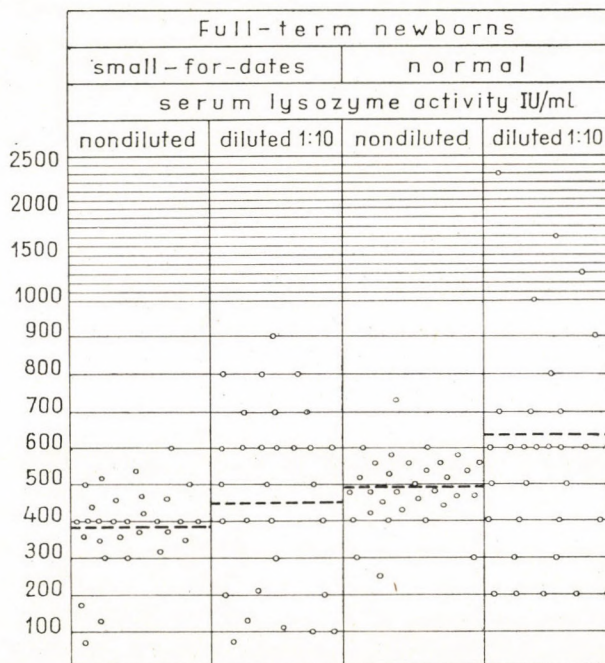


FIG. 1. Serum lysozyme activity in small-for-dates newborns

TABLE I
Statistical evaluation of data

	Full-term newborns	Serum lysozyme activity IU/ml	
		undiluted	diluted 1:10
M. V.	normal	488	631
	small-for-dates	382	453
e	normal	17.40	19.31
	small-for-dates	20.60	45.60
t		3.96	3.60
P		<0.001	<0.001
S. D.	normal	97.00	109.30
	small-for-dates	112.90	249.70

[10, 15]. Special attention should be paid also to the presence of heparin and DNA; these substances and especially DNA occur in abundant amounts in the leukocytes.

Lysozyme is well-known to possess several biological activities closely connected with the mechanisms protecting the organism from infections. Thus, lysozyme stimulates phagocytosis [1] and granulopoiesis [12]. In this way, the low serum lysozyme activity in small-for-dates newborns may at least partly be responsible for their increased susceptibility to infections.

REFERENCES

1. БУХАРИН, О. В., ЯКОВЛЕВА, З. М.: О защитной неснеперигическом геймбин лизозисма ири нифекци. Аиншбионики **2**, 151 (1965).
2. FINK, M. E., FINCH, S. C.: Serum muramidase and granulocyte turnover. Clin. Res. **14**, 316 (1966).
3. FLEMING, A.: A remarkable bacteriolytic element found in tissues and secretions. Proc. roy. Soc. B **93**, 306 (1922).
4. GAJDOS, A.: Biochimie des lysozymes. Presse méd. **79**, 351 (1971).
5. GLYNN, A. A., MARTIN, W., ADINOLFI, M.: Levels of lysozyme in human foetuses and newborns. Nature (Lond.) **77**, 225 (1970).
6. HANSEN, N. E., WECKE, E.: Renal transplantation and muramidase activity. Acta med. scand. **188**, 317 (1970).
7. IWASZKO-KRAWCZUK, W., MERKIEL, A.: Liczba i wartości odsetkowe krwinek białych we krwi obwodowej noworodków hipotroficzných. Ginec. Pol. **11**, 1325 (1972).
8. JOLLES, P.: The relationship between serum lysozyme and the blood leukocytes. Israel J. med. Sci. **1**, 445 (1965).
9. JOLLES, P.: Neue Untersuchungen an Lysozymen. Angew. Chem. **76**, 20 (1964).
10. KAISER, E.: Inhibition and activation of lysozyme. Nature (Lond.) **171**, 607 (1953).
11. KUCZYŃSKI, J., PISARSKI, T., GLINIECKI, S., MROŻEWSKI, A.: Dystrofia płodu. Ginec. Pol. **35**, 337 (1964).
12. MUGGIA, F. M., HEINEMANN, H. O., FARHANGI, M., OSSERMAN, E. F.: Lysozymuria and renal tubular dysfunction in monocytic and myelocytic leukemia. Amer. J. Med. **47**, 351 (1970).
13. PERILLE, P. E., KAPLAN, S. S., LEFKOWITZ, E., ROGAWAY, W., FINCH, S. C.: Studies of muramidase (lysozyme) in leukemia. J. Amer. med. Ass. **203**, 317 (1968).
14. PROKOP, D. J., DAVIDSON, W. A.: A study of urinary and serum lysozyme in patients with renal disease. New Engl. J. Med. **270**, 269 (1964).

15. SKARNES, R. C., WATSON, D. W.: The inhibition of lysozyme by acid polymers from pathogenic bacteria. *J. Bact.* **70**, 110 (1955).
16. SMOLELIS, A. N., HARTSELL, S. E.: The determination of lysozyme. *J. Bact.* **58**, 731 (1949).
17. SZPILMAN, H.: Wartość diagnostyczna i prognostyczne badania lizozyma (muraamidazy) w białaczkach. *Pol. Arch. Med.* **45**, 727 (1970).
18. WAGNER, M. G.: An epidemiologic analysis of dysmaturity. *Biol. Neonat.* **6**, 164 (1964).
19. WALTON, K. W.: Immunological deficiency and impaired resistance to infection. *Brit. med. J.* **1**, 498 (1973).
20. YEUNG, C. Y., HOBBS, J. R.: Serum G-globulin levels in normal, premature postmature and small-for-dates newborn babies. *Lancet* **1**, 1167 (1968).

Dr. W. IWASZKO-KRAWCZUK
Institute of Physiology
15-276 Białystok 8, Poland

Acute Obstructive Laryngotracheobronchitis due to Myxovirus Infection

By

O. BLÁHOVÁ, J. MERTENOVÁ, and I. PECENKOVÁ

Department of Otorhinolaryngology and Department of Infectious Diseases, Faculty of Paediatrics, Charles University, and Institute of Epidemiology and Microbiology, Prague

(Received February 23, 1973)

In the period 1961 to 1971, a myxovirus aetiology was revealed in 45% of 397 investigated cases of acute laryngotracheobronchitis. The clinical course was not specific in the different types of infection. At the same time an increase in heterologous antibodies to some types of parainfluenza myxovirus was found in 28 children. There was no correlation between the severity of the clinical signs and the incidence of heterologous antibodies.

Acute obstructive laryngotracheobronchitis (AOLTB) is a disease with a number of not completely understood factors participating in its development and of typical symptomatology including age, sex, season, climate, allergy and infection. At present, viruses, mainly those belonging to the myxovirus group, are among the most discussed aetiological factors. The problem of viral aetiology has been dealt with by a number of authors and some of them have attempted to find a correlation between the infecting agent and the clinical picture.

The present paper summarizes our clinical and laboratory observations during the past 11 years. In the period from January 1, 1961, to December 31, 1971, 1609 children were admitted to the two Prague Departments with a diagnosis of AOLTB. A complete virological examination was carried out in 937 children, i.e. in 25%.

Viral aetiology was demonstrated by virus isolation and serological tests for demonstrating increases in antibody titre.

METHODS

All the methods used have been described previously [6].

A viral aetiology was considered proven when isolation of the virus was accompanied by an adequate serological response, that is by an at least fourfold increase in homologous antibodies.

RESULTS

Myxoviruses were demonstrated as the aetiological agent in 85 of the 397 investigated children. At the same time an increase in heterologous antibodies to some type of *M. parainfluenzae* was found in 28 of 85 children. A further 70 showed a significant increase in myxovirus antibodies without positive cultivation result

while in 26 cases the positive cultivation was not confirmed serologically. Thus, a viral aetiology was assumed in 181 cases, i.e. 45% of the total number of investigated children.

Clinical observations

Eighty-five children in whom myxovirus infection was confirmed both by cultivation and serologically, were investigated clinically. There were 60 boys and 25 girls; this showed the striking predominance of boys. Fig. 1 shows the age of the patients; it confirms the well-known fact that children in their first three years are the most frequently affected. Most cases occurred in autumn, winter and early spring (Fig. 2). Changes in weather were an important factor, particularly temperature changes in both directions. According to FEEYESS and LEGENT [2] the ratio is 15 : 85; only 15% of the cases occur in settled weather.

Signs

AOLTB is mostly of a sudden onset, but this may be different when the illness begins as a simple respiratory infection with very slight respiratory obstruction. For this reason even mild cases were admitted to hospital. Fig. 3 gives a classification of the cases according to signs in correlation with the aetiology and the presence of antibodies.

Complications

The most common complication was bronchopneumonia which was diag-

nosed radiologically in 11 cases; five of these required tracheotomy.

Other findings

Leukopenia, which made RABE [7] to assume that the disease was a viral one, has been confirmed in our cases; it was observed in 46 children, the lowest leukocyte count being 4000. In the other children the count was within normal limits. Leukocytosis was observed only once. Twenty-two children had a sedimentation rate above 20 mm/hr; in the rest, the sedimentation rate was normal. Twenty children had pyrexia of more than 38°C at the beginning of the illness, but the fever bore no correlation with the severity of the course.

Recurrence

AOLTB often recurs. Twenty-one of our cases had two or more relapses. In most cases the recurrence ran a mild course, although tracheotomy was necessary in one case during the second attack. In no case of a recurrence after tracheotomy was it necessary to perform this operation again.

Bacteriological examination

Negative bacteriological findings are among the evidence of viral aetiology. Positive findings point to superinfection, which, however, occurred later. In the first few hours we nearly always found non-pathogenic or facultatively pathogenic microorganisms in the pharyngeal or tracheal swabs of the patients.

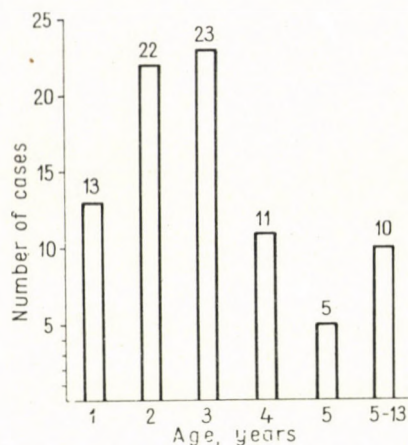


FIG. 1. The influence of age

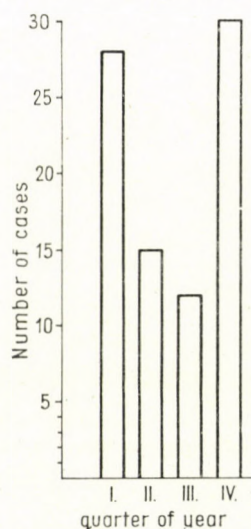


FIG. 2. The influence of season

		I	II	III	IV
VIRUSES	MiA ₂		□ □		
	MiA ₂ Hongkong	□ □ □ □	□ □ □	□	□
	MiB ₁	□ ■ □	□		
	RS	□ ■ □ ■	□ □ □ ■	□	■
	Mp1	□ □ □ □ ■ □ □ □ □ ■	□ □ □ □ ■ ■ □ □ □ □ ■ ■	□ □ □	■ ■
	Mp2	□ □ ■ □ □ ■	□ □ □ □ □ □ □ □		□ □
	Mp3	□ ■	□ □ ■ ■ □ □ ■ ■	□ □	■

FIG. 3. Course of AOLTB due to myxovirus infection. I: Stridor, barking cough; II: Stridor, barking cough, jugular retraction; III: Stridor, barking cough, sternal retraction; IV: Decompensation of respiration. □ Increase in homologous antibodies. ■ Increase in homologous and heterologous antibodies

Duration of illness before admission

Signs of respiratory obstruction appeared at various times before admission. On account of the suddenness and severity of the illness, 40 children were admitted within a few hours after the onset. Twenty-seven children had been ill two days before admission and eighteen from three days to a week. In eight children of those requiring tracheotomy, the illness had started mildly 24 hours to three days before the operation, which again confirms the need for early admission to hospital. The only exception is acute epiglottitis which always begins acutely, but such cases were not included in the present series.

Recession of signs

Signs of respiratory obstruction and pyrexia usually receded within 48 hours except in patients requiring tracheotomy, in whom the tube could be removed in 4–5 days. The rapid improvement was due to antibiotics, conditioning of the macroclimate, and especially to corticosteroid treatment which can be regarded as specific for the condition at issue.

DISCUSSION

When comparing the course and severity of the illness with the virological findings, it becomes evident that there is no direct relationship between the causal agent and the clinical picture. It is not possible to explain why the same type of virus sometimes causes disease of the entire respiratory system and sometimes obstructive changes, especially in the

larynx. Recently, an explanation has been sought for the presence of heterologous antibodies which, according to SCHUMACHER [8] and CHANOCK [1], render the organism partly immune, influencing thereby the clinical course of the illness. The presence of heterologous antibodies in infections with parainfluenza myxoviruses is considered an anamnestic reaction which is a manifestation of the previous contact of the patient with the same or different types of myxovirus of the same group. According to CHANOCK [1] and WIGAND et al. [10], children suffer from viral infections six times a year on the average. This provides the basis for the formation of heterologous antibodies. HENLE and LIEF [3], VAN DER VEEN and SONDERKAMP [9] and PARROTT et al. [5] demonstrated experimentally that there is a rise in heterologous antibody titre on reinfection with the myxoviruses of parainfluenza, influenza types A₁ and A₂, and epidemic parotitis. As stated above, there was an increase in heterologous antibodies in 27 patients in our series. We observed a heterologous antibody reaction not only to various types of parainfluenza myxoviruses, but also an increase in antibody titre to myxoviruses of different groups. Thus, in one case an increase in *M. influenzae* type A₂ antibody titre was observed together with the positive isolation of parainfluenza type 1, and in one child with positive cultivation of parainfluenza type 3, antibodies to RS virus were found in addition to the homologous antibodies. Besides an increase in the antibody

titre to RS virus, a significant increase in antibody titre to influenza virus type A₂ or parainfluenza virus types 1 and 3 was found in three cases. These findings must be evaluated as demonstrating mixed infections, because parainfluenza and RS virus have no cross-immunity.

Parainfluenza viruses were found in our material in 58 cases, i.e. in 69% of all myxovirus infections. This represents 15% of the total number of children investigated. This percentage is higher than the 8% reported for common respiratory infections by PARROTT et al. [5] but lower than the 30% reported by SCHUMACHER [8]. CHANOCK [1] found parainfluenza virus type 1 in 17.7% of his cases, type 2 (which is the specific virus of AOLT B) in 6%, and type 3 in 5.6%. Thus, parainfluenza virus type 1 was the most frequent in our series. The statistics of McLEAN et al. [4] who demonstrated type 1 parainfluenza in 244 out of 390 children, are exceptional.

The positive isolation result without serological response, observed in 26 cases, can be explained as an accidental finding or by assuming that antibodies had not formed in the given time interval. This must be taken into consideration because in most virological works it is claimed that with the myxoviruses, isolation is more important than are the serological findings. Moreover, an increase in antibody titre (70 cases in our

material) without confirmation by cultivation may also be regarded as a potential confirmation of the viral aetiology. In these patients antibodies to parainfluenza strains were found in most cases.

REFERENCES

1. CHANOCK, R. M.: Association of a new type of cytopathogenic myxovirus with infantile croup. *J. exp. Med.* **104**, 555 (1956).
2. FEEYESE, G., LEGENT, F.: Laryngitis dyspnéisantes de l'enfant. *Ann. otolaryng.* (Paris) **84**, 271 (1967).
3. HENLE, W., LIEF, F.: The broadening of antibody spectra following multiple exposures to influenza viruses. *Amer. Rev. resp. Dis.* **88**, 379 (1963).
4. McLEAN, D. M., EDWARDS, H. E., McQUEEN, E. J., PETITE, H. E.: Myxovirus infections in acute laryngotracheobronchitis in Toronto 1961–1962. *Canad. med. Ass. J.* **87**, 998 (1962).
5. PARROTT, R. H., VARGOSKO, A. J., HYUN WHA KIM, BELL, J. A., CHANOCK, R. M.: Acute respiratory diseases of viral etiology. III. Myxoviruses: Parainfluenza. *Amer. J. Publ. Hlth* **52**, 907 (1962).
6. PLACHTOVÁ, I., BRUCKOVÁ, M., FEDOVÁ, D., TUMOVÁ, B., BLÁHOVÁ, O., MERTE-NOVÁ, J.: Note on the aetiology of acute laryngotracheobronchitis in children. *J. Hyg. Epidem. (Prague)* **12**, 227 (1968).
7. RABE, E. F.: Acute inflammatory disorders of the larynx and laryngotracheal area. *Pediat. Clin. N. Amer.* **2**, 169 (1957).
8. SCHUMACHER, H.: Die Parainfluenza-virusinfektion im Säuglingsalter. *Z. Kinderheilk.* **103**, 35 (1968).
9. VAN DER VEEN, J., SONDERKAMP, H. J. A.: Secondary antibody response of guinea pigs to parainfluenza and mumps viruses. *Arch. ges. Virusforsch.* **15**, 721 (1965).
10. WIGAND, R., BURNEISTER, W., ABABIO, A. R., BAUER, H., LANG, F.: Zur Ätiologie und Klinik der Atemwegsinfektionen im Kindesalter. *Mscr. Kinderheilk.* **113**, 591 (1965).

MUDr. O. BLÁHOVÁ
Ke Karlovu 2
Praha 2, Czechoslovakia

Mononucleosis infectiosa im Kindesalter: diagnostische Probleme aufgrund der Teilnahme der Leber

Von

I. PÉLEY, I. KÁDAS, L. VARGA und M. LÁBÁDY

Komitatskrankenhaus, Pécs, Ungarn

(Eingegangen am 27. Februar 1973)

Anlässlich der Untersuchung von 105 an Mononucleosis infectiosa leidenden Patienten (die Krankheit wurde zum Teil mittels indirekter Beweise bestätigt) konnte festgestellt werden, daß im Kindesalter zur Diagnostizierung der Krankheit die PAUL-BUNNELsche Reaktion nicht unbedingt notwendig ist.

Im Falle einer pathologischen Leberfunktion können die heterophilen Antikörper wesentlich häufiger nachgewiesen werden.

Wie darauf die biptischen Untersuchungen hingewiesen haben, betraf die für die Mononucleosis infectiosa charakteristische lymphoretikuläre Hyperplasie in sämtlichen Fällen auch die Leber; die bei Erwachsenen vereinzelt vorkommende Leberzellnekrose konnte aber bei den kranken Kindern nicht nachgewiesen werden.

Die für die Mononucleosis infectiosa charakteristische lymphoretikuläre Infiltration vermag sämtliche Organe des Körpers zu lädieren und dadurch eine Vielzahl der Symptome herbeizuführen. Die Diagnostik der Krankheit beruht auf klinischen, hämatologischen und serologischen Kriterien. Diese Trias kann bei Erwachsenen stets vorgefunden werden und ist dermaßen charakteristisch, daß der Mangel der die Krankheit bestätigenden Antikörper diagnostische Zweifel erweckt. Bei Kindern kann aber die Reaktion in klinisch und hämatologisch typischen Fällen negativ ausfallen [5, 12, 15, 20]. Durch die lymphoretikuläre Infiltration wird bekanntlich fast ausnahmslos eine pathologische Veränderung der Leberfunk-

tion [3, 7, 8, 11, 13, 18, 19, 21] und folglich ein charakteristisches morphologisches Bild herbeigeführt [5, 8, 10, 13, 21, 22]. Das Ziel unserer Arbeit war die Diagnostizierung der Krankheit aufgrund der angeführten Erscheinungen in seronegativen Fällen sowie die Gegenüberstellung der bei den Kindern beobachteten und bei den Erwachsenen beschriebenen Leberveränderungen.

MATERIAL UND METHODIK

In der Periode von 1963 bis 1971 wurden 105 an Mononukleose leidende Patienten beobachtet. Nebst den Allgemeinsymptomen — Fieber, schlechtes Allgemeinbefinden, Hinfälligkeit, mitunter Erbrechen, Dyspnoe und Exanthem — waren Angina, häufig in membranöser Form,

submandibuläre oder generalisierte Lymphadenopathie und in der Mehrzahl der Fälle Hepatosplenomegalie zu verzeichnen. Die Häufigkeit der angeführten klinischen Leitsymptome veranschaulicht Abb. 1.

Bei den Patienten wurden folgende Untersuchungen durchgeführt: qualitatives und quantitatives Blutbild, PAUL-BUNNELLSche Reaktion am Tag der Aufnahme und 8–12 Tage später; Thymol-Turbiditätsprobe, Transaminase-Bestimmung, in der Mehrzahl der Fälle Bromsulphophthalein-Test und Harnuntersuchung. In 16 ungewählten, mit ausdrücklicher Hepatomegalie oder Ikterus einhergehenden Fällen wurde noch bevor der serologische Befund zur Verfügung stand, eine perkutane Leberbiopsie vorgenommen.

ERGEBNISSE

In Abbildung 2 sind die Ergebnisse der PAUL-BUNNELLSchen Reaktion bei den verschiedenen Gruppen — mit intakter und pathologischer Leberfunktion sowie der eine Biopsie überstandenen — dargestellt. Wie ersichtlich, fiel die Reaktion in den Fällen mit intakter Leberfunktion nur ausnahmsweise positiv aus, während in der Gruppe mit pathologischer Leberfunktion die Ergebnisse in 1/5 der Fälle positiv waren; in der Biopsie-Gruppe dagegen ließ sich ein erhöhter Titer in 1/4 der Fälle verzeichnen.

Abbildung 3 veranschaulicht das charakteristisch histologische Bild der Leber. In den periportalischen Räumen ist ausgeprägte entzündliche, überwiegend lymphoidzellige Infiltration ersichtlich; die Anwesenheit von Monozyten ist nicht kennzeichnend. Im scharfen Kontrast gegenüber Virus-Hepatitis ist das Parenchym intakt. Die einzige auffal-

lende mikroskopische Erscheinung ist eine ausgeprägte Aktivität der KUPFFERSchen Zellen.

BESPRECHUNG

Die Mononucleosis infectiosa, eine gutartige Erkrankung des Kindesalters, gehört nicht in die Gruppe der seltenen Krankheiten. Auf die Kriterien und Schwierigkeiten der Diagnostik haben wir bereits hingewiesen. Ein weiteres Problem ist, daß das klinische Bild einiger Krankheiten, z. B. Listeriose, Toxoplasmose, Zytomegalie bzw. der durch gewisse Medikamente oder wiederholte Transfusionen herbeigeführten Zustände dem der Mononucleosis ähnlich ist [5, 12]. Die angeführten pathologischen Zustände kommen jedoch in Ungarn weniger häufig vor als die Mononucleosis.

Was die Bewertung der seronegativen Fälle im Kindesalter anbelangt, hat sich in der Literatur keine einheitliche Auffassung ausgebildet [3, 9, 12, 15, 20]. Anhand der Analyse unseres Materials ließ sich feststellen, daß in den aufgrund indirekter Beweise (Leberfunktion, Biopsie) als Mononucleosis infectiosa diagnostizierten Fällen die PAUL-BUNNELLSche Reaktion wesentlich häufiger positiv ausfiel als bei den Patienten, bei denen ausschließlich das klinische und hämatologische Bild typisch war.

Unter den möglichen Erklärungen können folgende in Frage kommen:

1. Unter den Fällen mit leichterem Krankheitsverlauf gibt es viele, in denen es sich nicht um Mononucleosis infectiosa handelt.

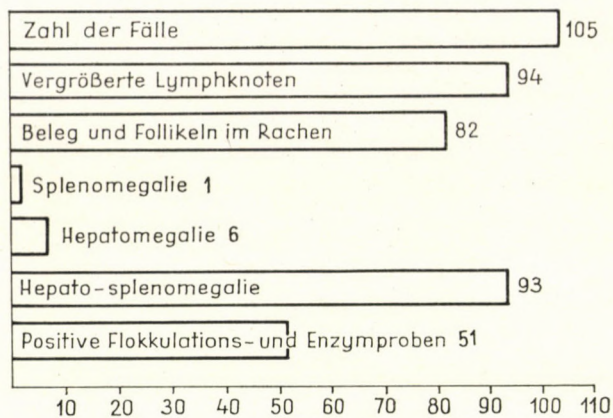


ABB. 1. Klinische Hauptsymptome

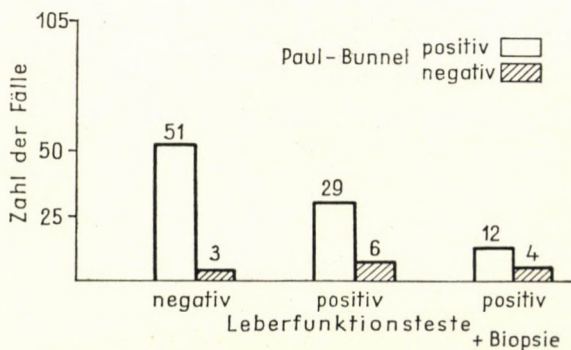


ABB. 2. Häufigkeit der PAUL-BUNNELLSchen Reaktion

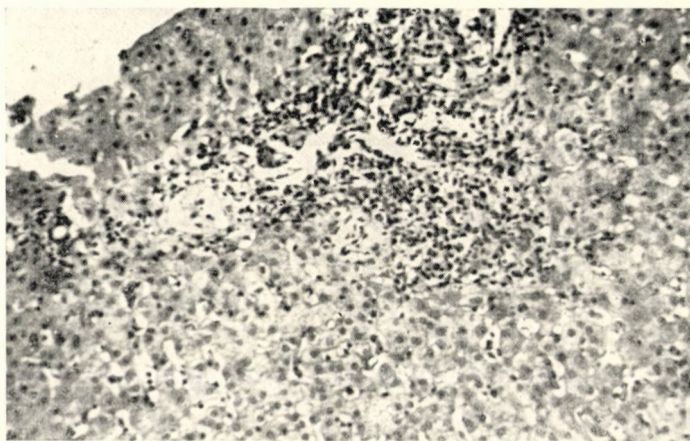


ABB. 3. Charakteristische histologische Veränderungen der Leber. Lymphoidzellige Infiltration im erweiterten periportalen Raum. Aktivierte KUPFFERSche Zellen, normales Parenchym. Hämatoxylin-Eosin-Färbung. 80×

2. Die Empfindlichkeit der PAUL-BUNNELLSchen Reaktion ist unzulänglich.

3. Die Positivität der PAUL-BUNNELLSchen Reaktion ist im Kindesalter tatsächlich keine obligate Begleitscheinung der Krankheit: wie darauf die Leberfunktionsproben und der histologische Befund hinweisen, erhält man eine positive Reaktion nur in Fällen — und auch dann nicht unbedingt —, in denen die Leberinvolution progrediert und ausgeprägter wird.

Die Hepatomegalie, die pathologische Leberfunktion gehören unter die vielseitig untersuchten und vielschichtigen Probleme der Krankheit. Die mit Ikterus einhergehenden Fälle vermögen diagnostische Schwierigkeiten zu verursachen, bei Virushepatitis wird das periphere Blutbild nämlich ebenfalls durch mononukleäres Übergewicht charakterisiert [4]. Einige Verfasser beobachteten sogar bis ins Koma übergehende Verschlechterungen der Leberfunktion [1, 2, 14, 17]; auch in der pädiatrischen Literatur sind solche Fälle bekannt [9]. Demnach ist es verständlich, daß sich mit der Histologie der die Mononucleosis infectiosa begleitenden Hepatitis eine Reihe der Verfasser befaßte. Laut der in der Einleitung zitierten, sich ausschließlich auf erwachsenes Krankheitsmaterial beziehenden biopsischen Angaben steht im Hintergrund der sich zur Grundkrankheit gesellenden Leberfunktionsstörung ein organischer Prozeß entzündlichen Typs, welcher jedoch — von verschwindend geringen Ausnahmefällen abgesehen — gegenüber Virushepatitis morpho-

logisch mit Sicherheit differenziert werden kann. Die von WEPLER und WILDHIRT [22] als Begleit- oder interkurrente Reaktion genannte Mononukleose-Hepatitis kommt — unter Berücksichtigung sämtlicher Untersuchungsverfahren — in 90% der Fälle vor [16].

Im Laufe der Aufarbeitung unseres Materials ergab sich, daß eine oder mehrere der Leberfunktionsproben in etwa 50% der Fälle pathologische Ergebnisse ergaben. Diese Werte haben sich jedoch parallel mit der Besserung der Grundkrankheit rasch normalisiert: während die Normalisierung der Serum-Bilirubin-, Transaminase- und Bromsulphophthalein-Werte innerhalb von 2 Wochen festzustellen war, beanspruchte die Normalisierung der Thymol-Probe 6—12 Wochen. Die Vergrößerung von Leber und Milz hat sich in 14—21 Tagen zurückentwickelt, in manchen Fällen waren die erwähnten Organe aber sogar nach mehreren Monaten palpierbar.

Da uns keine sich auf das Säuglings- und Kindesalter beziehenden biopsischen Angaben zur Verfügung standen, haben wir unsere Ergebnisse mit den bei Erwachsenen gewonnenen Resultaten verglichen. Abgesehen davon, daß wir in den ikterischen Fällen keine Parenchymschädigung beobachteten, die bei Erwachsenen, zwar nicht als charakteristisches Symptom, manchmal aber vorkommt, stimmten die histologischen Befunde mit den Literaturangaben überein.

Angesichts der Literaturangaben und unserer Erfahrungen hielten wir

die Verordnung einer leberschonenden Diät bzw. Lebensweise nicht als erforderlich; nach 2–4 Wochen durften die Patienten unter ihre gewöhnlichen Lebensverhältnisse zurückkehren. Nach Abklingen der akuten Periode der Krankheit meldeten sich in unserem Material keine posthepatischen bzw. digestiven Beschwerden; diese Symptome lassen sich nach Virushepatitis—zwar in erster Linie bei Erwachsenen — nicht selten beobachten.

Aus dem Gesagten folgt, daß wir die bei Mononucleosis infectiosa registrierbaren Lebersymptome im Einklang mit den Literaturangaben auch im Kindesalter für gutartige, mit der Grundkrankheit heilende Begleiterscheinungen betrachten.

LITERATUR

1. AINLEY, N. J.: A fatal case of infectious mononucleosis with extensive zonal necrosis of the liver. *Ulster med. J.* **18**, 219 (1949).
2. ALLEN, U. R., BASS, B. H.: Fatal hepatic necrosis in glandular fever. *J. clin. Path.* **16**, 337 (1963).
3. BAEHNER, R. L., SHULER, S. E.: Infectious mononucleosis in childhood. Clinical experiences, serologic findings, complications, prognosis. *Clin. Pediat.* **6**, 393 (1967).
4. BLATTNER, R. J.: Infectious mononucleosis. In: Nelson, W. E.: *Textbook of Pediatrics*. 8th Ed. Saunders, Philadelphia 1959.
5. CARTER, R. L., PENMAN, H. G.: *Infectious mononucleosis*. Blackwell, Oxford 1969.
6. CUSTER, R. P., SMITH, E. B.: Pathology of infectious mononucleosis. *Blood* **3**, 830 (1948).
7. FINCH, S. C.: Clinical symptoms and signs of infectious mononucleosis. In: Carter R. L., Penman H. G. (eds): *Infectious mononucleosis*. Blackwell, Oxford 1969.
8. FINKEL, M., PARKER, G. W., FANSELAU, H. A.: The hepatitis of infectious mononucleosis: experience with 235 cases. *Milit. Med.* **129**, 533 (1964).
9. HARRIES, J. T., FERGUSON, A. W.: Fatal infectious mononucleosis with liver failure in two sisters. *Arch. Dis. Childh.* **43**, 480 (1968).
10. HOAGLAND, R. J., MCCLUSKEY, R. T.: Hepatitis in mononucleosis. *Ann. intern. Med.* **43**, 1019 (1955).
11. HSIA, D. Y. Y., GELLIS, S. S.: Hepatic dysfunction in infectious mononucleosis in children. *Amer. J. Dis. Child.* **84**, 174 (1952).
12. KARZON, D. T.: Infectious mononucleosis. In: Cooke, R. E. (ed): *The biologic basis of pediatric practice*. Vol. I. McGraw-Hill, New York 1968.
13. KILPATRICK, Z. M.: Structural and functional abnormalities of liver in infectious mononucleosis. *Arch. intern. Med.* **117**, 47 (1966).
14. MCMAHON, J. M., ELLIOTT, C. W., GREEN, R. G.: Infectious mononucleosis complicated by hepatic coma. *Amer. J. Gastroent.* **51**, 200 (1969).
15. OEHME, J.: Aktuelle Probleme hämatologischer Erkrankungen des Kindes. *Arch. Kinderheilk.* **174**, 197 (1969).
16. RECHENBERG, H. K.: Mononucleosis infectiosa. In: Gsell, O., MOHR, W. (eds): *Infektionskrankheiten*. Springer Verlag, Berlin—Heidelberg—New York 1967.
17. SHINTON, N. K., HAWKINS, C. F.: A fatal case of glandular fever. *Lancet* **2**, 708 (1956).
18. STEJSKAL, J., SNIPKOVÁ, J.: Serum enzymes and LDH-isoenzymes in infectious mononucleosis. *Ser. med. Fac. Med. Brun.* **43**, 133 (1970).
19. SULLIVAN, B. H., IREY, N. S., PILLEGI, V. J., CRONE, R. I., GIBSON, J. R.: The liver in infectious mononucleosis. *Amer. J. digest. Dis.* **2**, 210 (1957).
20. VALQUIST, B.: Die akuten Infektionskrankheiten. In: Fanconi, G., Wallgren, O. (eds): *Lehrbuch der Pädiatrie*. Benno Schwabe, Basel—Stuttgart 1961.
21. WADSWORTH, R. C., KELL, PH. G.: Biopsy of the liver in infectious mononucleosis. *Amer. J. Path.* **28**, 1003 (1952).
22. WEPLER, W., WILDHIRT, E.: *Klinische Histopathologie der Leber*. G. Thieme Verlag, Stuttgart 1968.

Dr. I. PÉLEY

Nyár u. 8.

7601 Pécs, Ungarn

Recensiones

L. S. GEISLER, H.-D. ROST: *Hyperkapnie. Pathophysiologie, Klinik und Therapie der CO₂-Retention*. Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 1972. VIII + 159 Seiten, mit 62 Abbildungen und 40 Tabellen. Preis: DM 39,—

Das Buch enthält einleitend die Definition der Hyperkapnie und eine Tabelle der Schweregrade mit den Verschiebungen des arteriellen pH. Lehrreiche Abbildungen tragen zum Verständnis der Physiologie des CO₂-Haushaltes bei. Bei der Besprechung der ätiologischen Faktoren werden die verschiedenen Ursachen tabellarisch geschildert und anhand eigener Kasuistik demonstriert. Das respiratory distress Syndrom der Neugeborenen mit den charakteristischen Zeichen der Tachypnoe, Zyanose und paradoxen Thoraxbewegung wird hier erwähnt und auf die gemischte respiratorisch-metabolische Azidose mit einem Laktatspiegel über 4 mMol hingewiesen. Hiernach wird die Pathophysiologie der CO₂-Retention eingehend behandelt.

In dem Abschnitt über die Diagnose der Hyperkapnie wird zur Bestimmung der CO₂ und O₂ Druckwerte das hyperämisierte Ohrkapillarblut empfohlen, mit der Ausnahme von jenen Fällen, wo ein Schock oder die Störung der Mikrozirkulation vorliegt. Ausführlich erläutern die Autoren die Rolle des CO₂ bei der zentralen Atemregulation, und besonders wertvoll ist die

Besprechung der pharmakologischen Beeinflussbarkeit der zentralen CO₂-Sensibilität; die einzelnen atemdepressiven- und stimulierenden Pharmaka werden auch angeführt.

Ein Kapitel befaßt sich mit dem Verhalten der einzelnen Organe und Organsysteme, mit deren Leistungsfähigkeit und mit der Symptomatik der experimentellen Hyperkapnie. Hier, wie auch im Abschnitt über die Herzstätigkeit und den Kreislauf, werden eigene Untersuchungen und Beobachtungen angegeben.

Sehr wertvoll sind die Angaben hinsichtlich des veränderten Blutbildes und Elektrolythaushaltes während Hyperkapnie, ferner die sich mit den speziellen klinischen Hypoventilationssyndromen befassenden Abschnitte. Die die Charakteristika des Pickwick-Syndroms darstellenden Abbildungen und die eigenen Erfahrungen und Tabellen inbezug auf die primäre alveoläre Hypoventilation müssen besonders hervorgehoben werden.

Der Therapie ist ein ausführlicher Teil gewidmet, ergänzt mit genauen Angaben über die empfohlenen oder kontraindizierten Maßnahmen.

Das Buch dürfte sowohl für die theoretische als auch die praktische Arbeit des Kliniklers äußerst nützlich sein.

L. BARTA

R. FREY, W. HÜGIN, O. MAYRHOFER: *Lehrbuch der Anaesthesiologie, Reanimation und Intensivtherapie*. 3., korrigierte und erweiterte Auflage. 1072 Seiten mit 409 Abbildungen. Springer Verlag, Berlin—Heidelberg—New York 1972. Preis: DM 148,—

Die Anästhesiologie ist als eines der jüngsten Fachgebiete der Medizin in seiner Bedeutung, Anerkennung und Einordnung noch lebhaft diskutiert. Über den Anästhesisten selbst und seine Aufgaben bestehen zum Teil eigenartige Auffassungen, an denen die in den verschiedenen Ländern sehr unterschiedliche historische Entwicklung des Faches schuld sein dürfte. Die Lösung dieser Probleme ist der Zweck des vorliegenden Buches.

Das Lehrbuch gliedert sich in sechs Hauptteile: im ersten werden die Stellung der Anästhesiologie und die Aufgaben des Anästhesisten, ferner die wichtigsten geschichtlichen und chronologischen Daten der Anästhesie besprochen.

Der zweite Teil enthält die Grundlagen der Anästhesie: Anatomie des Respirationstraktes, Grundlagen der Atmungs-, Herz-, Kreislauf- und Nervenphysiologie, Wasser- und Elektrolythaushalt, Säure-Basen-Haushalt, Pharmakologie der Narkose (Resorption, Verteilung im Blut und in den Geweben), Wirkung und Elimination der Narkotika. Im speziellen Teil werden die Inhalationsnarkotika, zentralen Analgetika, Neuroleptika, injizierbaren Narkotika, Neuroleptika, Lokalanästhetika und Muskelrelaxantien besprochen.

Der dritte Teil wird der Praxis der Anästhesie gewidmet: Voruntersuchungen, Prämedikation, Lungenfunktionsdiagnostik, intravenöse Narkose, Inhalationsnarkose, Klinik der Muskelrelaxantien, Lokalanästhesie, extradurale Anästhesie, Spinalanästhesie, Atmung und Beatmung, Komplikationen und Gefahren der Anästhesie usw.

Der vierte Teil faßt die Fragen der Wiederbelebung zusammen: Definition, Bedeutung und Methoden, Organisation, Grenzsituation der Anästhesie und Wiederbelebung.

Im fünften Teil wird die Intensivtherapie erörtert: Definition, Funktion, Bedeutung, allgemeine Praxis (Infusions-, Inhalations- und Sauerstofftherapie, Tracheotomie, Bronchoskopie, postoperative Behandlung usw.).

Der Titel des sechsten Teiles ist: Anästhesist: das Verhältnis Patient—Anästhesist, Ausbildung, Anästhesist und das Recht, Fragen der Organisation.

Der Nachtrag befaßt sich mit der Morphin-Narkose, mit biotechnischen Meßverfahren, Augenkomplikationen, usw.

An der Zusammenstellung dieses umfangreichen Werkes waren 77 Autoren beteiligt. Das Buch ist nicht nur ein Lehrbuch für den angehenden Facharzt für Anästhesie, sondern es gehört in die Hand jedes chirurgisch tätigen Arztes, der sich in diesem Nachschlagwerk über die Probleme der Anästhesie orientieren will.

M. PÁSZTOR

P. KARLSON: *Kurzes Lehrbuch der Biochemie für Mediziner und Naturwissenschaftler*. 8., völlig neu bearbeitete Auflage. Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1972. XII + 405 Seiten mit 82 Abbildungen in 105 Einzeldarstellungen und 21 Tabellen. Preis: DM 29,80.

Die achte Auflage eines Werkes dürfte bereits ein Beweis dafür sein, daß es seinen Zielsetzungen entspricht. Das vorliegende Buch bietet wahrhaftig einen völligen Überblick der Biochemie nicht nur für Medizinstudenten, sondern auch für den ausübenden Arzt.

Das erste Kapitel, Organische Chemie und Biochemie, gibt die Grundlagen und Grundbegriffe an. Vor der Besprechung des Proteinstoffwechsels werden die Aminosäuren, Peptide, Enzyme und Koenzyme und die Proteinbiosynthese erörtert. Die Abbildungen sind übersichtlich und klar; einen sehr guten Überblick bietende Tabelle in bezug auf die Einteilung der Enzyme (S. 79) sei besonders hervorgehoben. Eingehend werden Fette und Fettstoffwechsel,

Phosphatiden, Cerebrosiden, Gangliosiden behandelt. Ein Kapitel ist dem Vitamin D, der Steroidhormone, deren Inaktivierung und Biosynthese gewidmet. Weitere Kapitel berichten über die Mono- und Polysacchariden. Unter dem Titel Topochemie und Zelle werden Fragen wie Zellkern und Chromosomenstruktur, Struktur des endoplasmatischen Retikulums, Mitochondrium, Hyaloplasma und biologische Membran erläutert. Anhand der Besprechung der Hormone findet man eine ausgezeichnete Gruppierung dieser (S. 314) und dann eine Abbildung, welche die beim Menstruationszyklus sich ereignenden biologischen Vorgänge darstellt (S. 332). Die im Kapitel Mineralstoffwechsel angeführten Angaben sind bei der klinischen Arbeit wohl unentbehrlich. Die letzten Kapitel befassen sich mit Ernährung und Vitaminen und den speziellen Funktionen einiger Organe. Die Abschnitte wie die Biochemie der Muskeln und des Nervensystems, Entwicklung, Differenzierung und maligne Entartung sollen den Arzt dazu verhelfen, sich über die biochemischen Geschehnisse bei der praktischen Heilarbeit bewußt zu werden. Ein Anhang faßt alle Abkürzungen des biochemischen Schrifttums zusammen.

Der logische Aufbau und die entsprechenden Proportionen der Kapitel gestalten die Arbeit zu einem Vergnügen für den Leser. Das Buch soll jeden mit der Entwicklung der Medizin Schritt haltenden Arzt warm empfohlen werden.

L. BARTA

G. BÖHME: *Untersuchungsmethoden der Stimme und Sprache*. Johann Ambrosius Barth, Leipzig 1972. 203 Seiten mit 53 Abbildungen. Preis: M 27,50.

Die Erkennung der Bedeutung der Störungen der Stimme und Sprache brachte es mit sich, daß in einer zunehmenden Anzahl von Instituten spezielle Fachleute zur Versorgung dieser Patienten angestellt werden. Die Arbeit bietet vor allem dem Phoniater eine unentbehrliche Hilfe, ge-

wisse Abschnitte sprechen aber auch den Logopäden, den Pädiater und den Kinderpsychiater an.

In der Monographie werden die verschiedenen Untersuchungsmethoden im Rahmen eines leicht verständlichen Systems zusammengefaßt. Besonders erwähnenswert sind die klaren, anschaulichen Tabellen über die Entwicklung des Kindes, die Sprachentwicklung, die prä-, peri- und postnatalen Schädigungsmöglichkeiten. Die Kenntnis dieser Angaben ist allen sich mit Kindern beschäftigenden Fachleuten unentbehrlich. In der Folge findet sich die Beschreibung der Motorik- und der Feinmotorikuntersuchung, der Untersuchung der akustischen Agnosie sowie der Differentialdiagnostik des Stotterns und Polterns; das letzt erwähnte Kapitel wird ebenfalls durch anschauliche Tabellen bereichert.

Den speziellen phoniatischen Untersuchungsmethoden, — die wichtigsten Instrumente, ihr Gebrauch und die Bewertung der Ergebnisse inbegriffen — ist ein separates, zahlreiche Photographien und Abbildungen enthaltendes Kapitel gewidmet. Am Ende der Arbeit findet sich ein ausführliches Literaturverzeichnis. Das Buch darf auf das Interesse vieler Fachleute rechnen.

G. PALOTÁS

ZEIDLER, U., KOTKE, S., HUNDESHAGEN, H.: *Hirnszintigraphie*. Springer Verlag, Berlin—Heidelberg—New York 1972. 240 Seiten mit 136 Abbildungen. Preis: DM 148,—

Die Monographie bietet einen ausgezeichneten Überblick der gegenwärtigen klinischen Möglichkeiten der Hirnszintigraphie. Die Anwendung neuer und stets geeigneterer radioaktiven Isotopen sowie die befriedigende Untersuchungstechnik trugen zur Popularisierung der Methode bei. Hinsichtlich Wert und Nutzen der Szintigraphie steht heute bereits eine lange

Reihe der beweiskräftigen klinischen Erfahrungen zur Verfügung. Die Hirnszintigraphie als neues diagnostisches Verfahren ist nicht nur auf dem Gebiet der Neurologie und Neurochirurgie, sondern auch im Bereich der internistischen Medizin, der Pädiatrie, der Ophthalmologie und der Otologie unentbehrlich geworden.

Die Grundlage der Arbeit bildet das nahezu 5000 Fälle umfassende Krankengut der Autoren, es werden aber auch die Arbeiten anderer Verfasser häufig zitiert.

Da die Monographie in erster Linie den Kliniker anspricht, ist es verständlich, daß der sich mit der Untersuchungsmethodik und den verschiedenen Radioisotopen befassende Teil kürzer und der die klinischen Beziehungen erläuternde Abschnitt länger ist. Das umfangreichste Kapitel ist der Diagnostizierung der hinsichtlich Lokalisation und Histologie verschiedenen Gehirntumoren mittels Radioisotopen gewidmet. Die szintigraphischen Untersuchungsmethoden der zerebralen vaskulären, mit Blutung einhergehenden und entzündlichen Krankheitsbilder finden ebenfalls eine ausführliche Besprechung.

Mit der Hirnszintigraphie des Kindesalters befaßt sich ein separates Kapitel. Wir Pädiater wissen es besonders zu schätzen, daß die Hirnszintigraphie nebst Einhaltung der erforderlichen Schutzmaßnahmen auch bei Kindern schmerzlos und nötigenfalls sogar ambulant durchgeführt werden kann. Als besonders wertvoll darf die gemeinsame Bewertung der drei Untersuchungen — EEG, SEG (Sonoenzephalographie) und Hirnszintigraphie — betrachtet werden, da man auf diese Weise eine diagnostische Sicherheit gewinnt, wodurch sich sogar die präoperative Durchführung von Kontrastmethoden (PEG, Karotis-Angiographie) erübrigt.

Der leicht verständliche Stil, die vielen anschaulichen Abbildungen sowie die musterhafte Ausstattung steigern den Wert der Arbeit. Die Monographie darf nicht nur den sich mit Hirnszintigraphie beschäftigenden Fachärzten sondern auch sämtlichen Klinikern aufrichtig empfohlen wer-

den, die inbezug auf einzelne Details der Hirnszintigraphie eine rasche und zuverlässige Information gewinnen wollen.

J. SZÉNÁSY

P. WURNIG: *Morbus Hirschsprung. Neuere Probleme der Diagnose. Inkontinenzbehandlung im Kindesalter*. Springer Verlag, Wien, New York 1972. III + 123 Seiten. Preis: DM 63,—

Die Österreichische Gesellschaft für Kinderchirurgie veranstaltete ihr Erstes Kinderchirurgisches Symposium am 20. und 21. 1. 1971 zu Obergurgl. Die beiden Hauptthemen des Symposiums waren die neuesten diagnostischen Probleme der Hirschsprungschen Krankheit, mit der sich 9 Vorträge befaßten und die Behandlung der Inkontinenz im Kindesalter, die im Rahmen von 6 Vorträgen erläutert wurde.

In der Einleitung des ersten Teiles wird betont, daß die Hirschsprungsche Krankheit allgemein als ein wohl definiertes und typisches Krankheitsbild gilt, bei der die Diagnose klinisch und röntgenologisch gestellt und durch eine die volle Dicke der Rektalwand erfassenden Probeexzision aus dem Rektum bestätigt wird. Die sich trotzdem ziemlich häufig ergebenden diagnostischen Schwierigkeiten und die Verfeinerung der histologischen Untersuchungsmethoden boten den Grund dazu, die diagnostischen Fragen neu zu diskutieren.

In der Folge werden die röntgenologischen Schwierigkeiten der Diagnostik im Neugeborenen- und Säuglingsalter bzw. in Fällen mit einem langen engen Darmabschnitt, bei klinisch für Hirschsprungsche Krankheit gehaltenen, röntgenologisch jedoch nicht nachweisbaren Formen oder im Falle ultrakurzer enger Darmabschnitte hervorgehoben. In jedem Verdachtsfall soll eine Abdomenübersichtsaufnahme im Hängen vorgenommen werden, auf der die erweiterten Darmschlingen und die dem engen Darmabschnitt entsprechende Luft-

leere im kleinen Becken als wichtige diagnostische Zeichen in Erscheinung treten. Die Durchführung eines Dickdarm-Kontrasteinlaufes hat nur von der 2–3. Lebenswoche an einen Sinn. Auch die funktionellen Untersuchungen — die Druckmessung — können zur Diagnose verhelfen, dieses zuverlässige Verfahren beansprucht aber eine gewisse Gewandtheit und eine entsprechende Ausrüstung.

Die zur histologischen Diagnose erforderliche Rektumbiopsie stößt im Neugeborenenalter ebenfalls auf Schwierigkeiten, außerdem ist sie eine einmalige Methode, die nicht wiederholt werden soll und eignet sich somit nicht zu Reihenuntersuchungen, sondern nur zur Bestätigung eines ersten Verdachts. Demgegenüber verfügen die histochemischen Untersuchungen — Bestimmung der Azetylcholinesterase-Aktivität des mittels Saugbiopsie gewonnenen Darmgewebes — über verschiedene Vorteile: sie können auch bei Neugeborenen, nötigenfalls auch wiederholt, vorgenommen werden, ihre Beurteilung ist einfacher. Das Verfahren eignet sich ferner auch zum Nachweis des ultrakurzen ganglionfreien Abschnitts und besitzt einen differentialdiagnostischen Wert. Abschließend werden therapeutische Methoden bzw. die gebräuchlichen Anastomosen beschrieben.

Im zweiten Teil finden die auf dem Gebiet der Inkontinenzbehandlung erzielten Ergebnisse eine Besprechung. Durch die Zunahme der operierten Myelomeningozelen und Analatresien erhöht sich die Bedeutung des Problems. Da die Kontinenz eine aus verschiedenen Faktoren aufgebaute Fähigkeit ist, kann die Inkontinenz mit einer einzigen Maßnahme nicht korrigiert werden. Um einen Erfolg erreichen zu können, muß ein jeder Faktor und der dazugehörige Mechanismus separat gelöst werden. Das Ergebnis der myokinetischen Sphinkterplastik hängt nebst zahlreichen Faktoren auch von der Intelligenz des Patienten ab. In gewissen Fällen verspricht auch die Gracilis-Plastik bzw. ihre Modifikation gute Ergebnisse, da der transplantierte *M. gracilis* im Kindesalter die

Rolle der Sphinktermuskulatur zu übernehmen vermag, was selbstverständlich nur eine relative Kontinenz bedeutet, weil die Voraussetzungen für die völlige Kontinenz meist fehlen.

Im Zusammenhang mit der Inkontinenz der mit Myelomeningozele operierten Patienten stellte die Sitzung fest, daß eine totale Kontinenz nur in wenigen Fällen erreicht werden kann, es aber zahlreiche Methoden gibt, die das Leben des Kindes befriedigender gestalten; auf diesem Gebiet sind aber noch eine Reihe von Aufgaben zu lösen.

Das zweitägige Symposium hat in zwei wichtigen Fragen der Kinderchirurgie die gegenwärtigen diagnostischen und therapeutischen Möglichkeiten geklärt.

K. SCHMIDT

H. BARTELS, K. RIEGEL, J. WENNER, H. WULF: *Perinatale Atmung*. Springer Verlag, Berlin—Heidelberg—New York 1972. 101 Seiten mit 50 Abbildungen, Preis: DM 22,—

Die Zielsetzung der Arbeit ist der auf modernen Konzeptionen beruhende Überblick der dramatischen Änderung des Lebens: der Umstellung der Atmung aus dem intrauterinen Leben in das extrauterine Leben. Die Verfasser erreichten ihr Ziel, indem sie das Material in gedrungener Stil erläuterten, der Text aber trotzdem leicht verständlich und überblickbar ist. Selbstverständlich wird nur auf die Besprechung der Atmungsphysiologie der im Titel erwähnten Periode eingegangen, die Arbeit enthält aber soz. alles, was in diesem Themenkreis wichtig ist — klassisch gewordene Nomogramme, demonstrative Abbildungen und die Ergebnisse originaler Untersuchungen darstellende Tabellen — und kann somit förmlich als ein zeitgemäßes Quellenwerk betrachtet werden. Für diejenige, die sich für weitere Einzelheiten interessieren, steht das ausführliche Literaturverzeichnis zur Verfügung.

Der erste, sich auf 21 Seiten erstreckende Abschnitt enthält die wichtigeren Angaben der Physiologie der Atmungsfunktion mit nur kurzen Hinweisen auf die fötalen und perinatalen Verhältnisse. Im nächsten Abschnitt sind die sich während der Schwangerschaft abspielenden Änderungen der mütterlichen Atmungsfunktion sowie die speziellen Prozesse des plazentären Gasaustausches beschrieben. Hiernach folgen die sich auf die Atmungsfunktion des Fötus beziehenden Angaben, sowie die Erläuterung der riesigen Atmungsfunktionsveränderungen, welche sich nach der ersten Einatmung des Neugeborenen abspielen. Besonders wertvoll ist die Darlegung der in dieser Periode noch wenig bekannten, neuestens aber berühmt gewordenen Gesetzmäßigkeiten der Sauerstoff-Transportfunktion des Blutes. Den perinatalen Charakteristika der Atmungsregulation und des Säure-Basen-Gleichgewichts ist ein separates Kapitel gewidmet.

Im nächstfolgenden Kapitel sind die vom Standpunkt der klinischen Praxis aus wichtigen Fragen der Sauerstoff- und Alkalithherapie sowie der Behandlung der Atelektasie und der Atemdepression zusammengefaßt.

Das Werk dürfte in erster Linie den sich mit Neonatologie beschäftigenden Gynäkologen und Pädiatern empfohlen werden, es kann aber auch auf das Interesse sämtlicher Fachleute rechnen, die im Laufe ihrer Arbeit mit der Atmungsfunktion verbundene Fragen zu lösen haben.

D. BODA

M. HEINZ, S. HOYME: *Gynäkologie des Kindes- und Jugendalters*. Georg Thieme Verlag, Leipzig 1972. 264 Seiten mit 47 Abbildungen und 18 Tabellen. Preis: M 45.—

Die Verfasser des Buches sind der Leiter und der Facharzt der kindergynäkologischen Abteilung des 1968 gegründeten Berliner Krankenhauses Oskar Ziethen. Das Ziel der Arbeit ist die Aufmerksamkeit der Gynäkologen und der sich mit Kin-

dern befassenden Ärzte auf die Notwendigkeit der je früheren Diagnostizierung der gynäkologischen Anomalien und Krankheiten zu lenken. Es wird betont, daß die Kindergynäkologie nur einen Teil der sämtliche Altersgruppen umfassenden Gynäkologie bildet und keineswegs als ein selbständiges Fach zu betrachten ist, die aber wegen der eigenartigen anatomischen, topographischen und funktionellen Verhältnisse dieses Alters und der sich daraus ergebenden therapeutischen Konsequenzen im Rahmen der allgemeinen Gynäkologie eine besondere Stellung einnimmt. Im allgemeinen Teil der Arbeit werden nebst der Anatomie und Physiologie der weiblichen Genitalien die dem Kindesalter entsprechenden Untersuchungsverfahren und Methoden sowie die organisatorischen, instrumentellen und Personalfragen des zu diesem Zweck aufgebauten Zentrums, die erforderlichen Laboratorien inbegriffen, erörtert. Hierzu gesellt sich die Besprechung der sich auf die Zusammenarbeit mit den verschiedenen Fachzweigen — Pädiatrie, Chirurgie, Urologie, Anästhesiologie, Röntgenologie, Psychiatrie usw. — beziehenden Probleme.

Der zweite Teil des Buches gliedert sich in Kapitel, die sich mit folgenden Fragen befassen: Entwicklungsanomalien der weiblichen Genitalien, Infektionen und Entzündungen, Tumoren und Verletzungen, urologische, gerichtsmedizinische, medizinische, hygienische Probleme sowie Schwangerschaft und Entbindung der Jugendlichen.

Die mit der Fürsorge und der Prophylaxe verbundenen Fragen finden eine ausführliche Besprechung. Das Werk hat jedem Arzt etwas wichtiges zu sagen, ob er als Gynäkologe oder Pädiater kindergynäkologische Probleme zu lösen hat.

Das Literaturverzeichnis ist ausführlich und zeitgemäß. Die im Anhang befindlichen handlichen, die Differentialdiagnostik der wichtigsten kindergynäkologischen Symptome veranschaulichenden Tabellen ergänzen die Arbeit.

K. VARGA

R. GÄDEKE: *Diagnostische und therapeutische Techniken in der Pädiatrie*. Springer-Verlag, Berlin—Heidelberg—New York 1972. XI + 184 Seiten, mit 256 Abbildungen in 368 Einzeldarstellungen.

Diese Arbeit, die aus einer Serie von Bildern mit verbindendem Text und Erklärungen besteht, enthält alle Techniken und Maßnahmen, die der Kinderarzt und die Kinderschwester in der täglichen Praxis brauchen. Die dargestellten Techniken, die wohl oft selbstverständlich erscheinen, bieten jedoch in dieser systematischen Zusammenstellung die Möglichkeit für die Wahl der entsprechendsten Methode. Der Student wird mit solchen Arbeitsgängen vertraut, die er bei seiner Ausbildung meist nur als Ausdruck kennen gelernt hat.

Bei der Einteilung der Themen wurde das tägliche Leben vor Augen gehalten. In dem Kapitel Wiegen und Messen werden diese Vorgänge, von der Längen- und Gewichtsmessung bis zur Shellong-Probe, angegeben, wobei die so wichtigen Entwicklungstabellen und Diagramme nicht fehlen. Im Kapitel Tasten und Bewegen findet man in der alltäglichen Praxis unentbehrliche Maßnahmen, — ebenso wie in den zwanzig Kapiteln, die die technischen Anleitungen für sämtliche diagnostische und therapeutische Verrichtungen erläutern.

Mit Hilfe des vorzüglichen Bildmaterials werden die einzelnen Vorgänge so plastisch demonstriert, daß sie aus den Zeichnungen sozusagen erlernbar sind.

Das Buch wird Pädiatern, Kinder-schwestern und Medizinstudenten eine sehr wertvolle Hilfe leisten.

K. SCHMIDT

B. LEIBER, G. OLBRICH, unter Mitarbeit von G. SCHEIBE: *Die klinischen Syndrome*. 5., erweiterte und überarbeitete Auflage, in zwei Bänden. Urban und Schwarzenberg, München—Berlin—Wien 1972/73. Preis: DM 180,— Erster Band: Syndrome. XXXII + 975 Seiten mit 922 Abbildungen. Zwei-

ter Band: Symptomenregister VI + 699 Seiten.

Das bekannte Syndrombuch hat seine 5. Auflage erlebt und je mehr der Umfang des Werkes wächst, desto ausgezeichnete wird es. Die schon früher begonnenen tabellarischen Übersichten sind jetzt zu einem zuverlässigen Führer im Dschungel der Zahlen, Angaben und Namen herangewachsen. Um nur einige zu erwähnen, auf Ss. 231—233 findet man unter dem Begriff Dysgonosomale Syndrome eine logische Aufzählung aller bekannten Anomalien der Geschlechtschromosomen von XO bis XXXXXYY; auf Ss. 658—659 eine differentialdiagnostische Übersicht der okulozerebralen Syndrome; auf Ss. 875—878 eine imposante Zusammenstellung der Symptome und des Erbganges von 75 (!) mit Schwerhörigkeit einhergehenden Krankheiten usw., usw., um von den ausgezeichneten tabellarischen Zusammenstellungen der kongenitalen Poikilodermie, der mit Hyperbilirubinämie einhergehenden Zustände oder der unaufzählbaren Kieferbogensyndrome mit oder ohne Bulbusbeteiligung und der myopathischen Syndrome gar nicht zu sprechen. Man findet im Buche auch die meisten in den letzten Jahren beschriebenen Krankheitsbilder, so das Mengel—Königsmark—McKusicksche Syndrom, die Escher—Hirtsche Taubheit, die Goeminnesche Torticollis und viele andere. Fast jedes Syndrom ist mit sehr charakteristischen Photographien, die aus der ganzen Welt gesammelt wurden, und mit didaktischen Skizzen illustriert. Die einzige Bemerkung des Rezensenten ist, daß die Holzelsche Alaktasie, die Durandsche primäre Lactoseintoleranz und die sekundäre Form der letzteren irgendwie verwechselt wurden.

Passend zu dem Werk und gleichzeitig etwas erschreckend ist das Register des Buches, das den ganzen zweiten Band einnimmt: es ist computerisiert und enthält etwa 55,000 Symptom-Syndromverknüpfungen. Mit einem Wort, das Werk ist

zu einem wahrlich unentbehrlichen Handbuch der Differentialdiagnostik angewachsen und es ist kaum vorstellbar, daß einer sich wagt, einen nicht alltägigen Fall zu diagnostizieren ohne dieses Buch konsultiert zu haben.

P. V. VÉGHÉLYI

K. H. LOHFELD: *Mein Kind ist bewegungsbehindert*. Psychologisch-pädagogischer Ratgeber für Eltern und Betreuer spastischer Kinder. Verlag Volk und Gesundheit, Berlin 1972. Preis: M 5.90

Die Arbeit wurde von dem Leiter der Psychologischen Abteilung der Erfurter Kinderklinik mit dem Ziel verfaßt, den sich mit cerebralaparetisch behinderten Kindern befassenden Personen, vor allem Eltern, Pädagogen und Betreuer einen Ratgeber zu überreichen.

Der Autor befaßt sich mit der Eltern-Kind Beziehung, der Familiensituation und dem Verhältnis des behinderten Kindes zu den gesunden Geschwistern, den Dingen und Menschen der Umwelt und zu sich selbst. Eingehend wird die geistige Entwicklung, das Gefühls- und Willensleben der CP-Kinder besprochen. Im Rahmen der Erziehung und Bildung der spastischen Kinder wird auch auf pädagogische Sonderfragen wie sexuelle Erziehung, Belohnung und Strafe, Rolle des Humors hingewiesen. Anschließend werden die Probleme der Lernens, Kindergartens, der Schule und eines Berufes und schließlich die Verbindung zwischen Familie, Heim und Krankenhaus behandelt.

G. VARGA

E. OCKEL: *Die Belastbarkeit des Kindes im pädagogischen Prozeß*. Verlag Volk und Gesundheit, Berlin 1972. 128 Seiten mit 35 Abbildungen und 6 Tabellen. Preis: M 9.70

Die Autorin faßt ihre an der Berliner Zentralstelle für Hygiene des Kindes- und Jugendalters im Rahmen des Themas »Gesundheitsschutz im Kindes- und Ju-

gendalter« ermittelten Forschungsergebnisse zusammen. Das Ziel war, die Wirkung der so viel diskutierten Beanspruchung und Überforderung der Schulkinder mit Hilfe möglichst objektiver Verfahren festzustellen.

Als Methode diente die Messung der die Belastung des Organismus anzeigenden physiologischen Reaktionen: Pulsfrequenz und Blutdruckschwankungen in Tages-, Wochen- und Monatsverteilung bei Schülern verschiedenen Alters und Schultyps.

Die Resultate wurden mit den Angaben des Schrifttums verglichen, und es wurde festgestellt, daß die Anpassungsfähigkeit der Schüler an den Unterricht besonders vom biologischen Tagesrhythmus, von der Art der Unterrichtsstunde, deren Dauer, ferner vom Wechsel der Tätigkeitsarten im Unterricht und vom Zeitpunkt des Unterrichtsbeginns abhängig ist.

Im zweiten Teil der Arbeit werden jene Untersuchungen besprochen, die anhand Messungen in der Schulumgebung und der Wiederholung unter Laborbedingungen durchgeführt wurden. Diese erfolgten bei 200 Schülern der 3. Klasse: die Kinder erhielten eine mathematische Aufgabe, bei deren Lösung Herzfunktion, Pulsfrequenz, Blutdruck und Atemfunktion registriert wurden.

Interessant ist der Vergleich der Ergebnisse der Schüler mit guter Leistungsfähigkeit und jener der Leistungsschwachen; die ersteren paßten sich schnell an, und die sich nach 25–30 Minuten meldende Ermüdung bewirkte keine Leistungsverminderung, sondern einen Anstieg des Tätigkeitsaufwandes des Organismus. Bei den schwächeren, sich schwerer anpassenden Schülern waren nach diesem Zeitpunkt keine Reserven vorhanden.

Außer einigen Bedenken hinsichtlich der Laborsituation oder des Verhältnisses von guten und schwachen Schülern, enthält die Arbeit viele nützliche praktische Folgerungen.

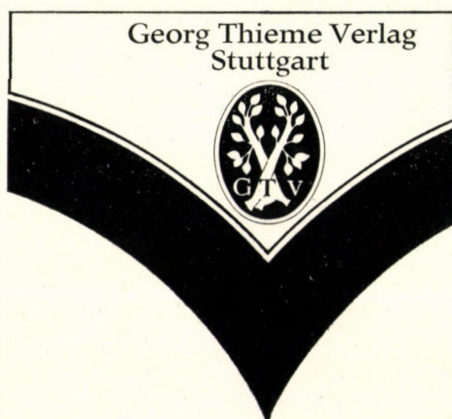
P. POPPER

Pädiatrischer EKG—Atlas

Von Prof. Dr. J. STOERMER
Göttingen, und
Prof. Dr. W. HECK, Bremen
Geleitwort von
Prof. Dr. A. J. Beuren, Göttingen
2., neubearbeitete und erweiterte Auflage
1971. XIV, 316 Seiten, 256 Abbildungen
in 337 Einzeldarstellungen, 21 Tab.,
1 Aufschlagtafel, Format 21×29 cm
Ganzleinen DM 130,—
ISBN 3 13 344602 0

Erkrankungen der Lungen und Bronchien im Kindesalter

Von Prof. Dr. H. WISSLER Zürich
1972. IV, 145 Seiten, 92 Abbildungen,
3 Tabellen, Format 17×24 cm
PVC — kartoniert DM 39,80
ISBN 3 13 486101 1



Pädiatrische Neuroradiologie

Von Prof. Dr. K. DECKER und
Dr. H. BACKMUND, München

Unter Mitarbeit von
I. Decker, München
H.-O. Lincke, Dortmund
O. Stochdorph, München

1970. VIII, 193 Seiten, 159 Abbildungen
in 332 Einzeldarstellungen
Format 20×28 cm
Ganzleinen DM 79,—
ISBN 3 13 462001 4

Lehrbuch der Kinderurologie

Herausgegeben von
Prof. Dr. A. SIGEL, Erlangen

Unter Mitarbeit von
H. Bünte, H. Dittrich, J. v. d. Emde,
J. Gloor, M. Köllermann, F. Lampert,
R. Leutsch, F. Sorger,
Th. Schmidt, U. Stephan,
H. Truckenbrodt, F. Wolf
Erlangen

1971. XVI, 425 Seiten,
205 Abbildungen in 406 Einzeldarstel-
lungen, 35 Tabellen, Format 17×24 cm
Ganzleinen DM 98,—
ISBN 3 13 464301 4

Printed in Hungary

A kiadásért felel az Akadémiai Kiadó igazgatója

Műszaki szerkesztő: Zacsik Annamária

A kézirat nyomdába érkezett: 1973. III. 21. — Terjedelem: 8,05 (A/5) iv, 31 ábra

73.74830 Akadémiai Nyomda, Budapest — Felelős vezető: Bernát György

АСТА PAEDIATRICA

ТОМ XIV—ВЫП. 2

РЕЗЮМЕ

ИЗУЧЕНИЕ ИЗМЕНЕНИЙ КРИВЫХ ЭЭГ В ПЕРИОД К НАСТУПЛЕНИЮ ПЕРВЫХ МЕСЯЧНЫХ

И. ЭРЛЕИ, И. ТОМКА, П. ЧАКИ и М. НАДЬ

У 88 здоровых девочек в возрасте от 10 до 14 лет были проведены ЭЭГ-исследования в период до и после первого наступления месячных, а также в двух группах неврологически здоровых девочек подобного возраста. В обеих группах было по 25 девочек, страдающих метропатией или периодической аменореей подростков. Данные кривых ЭЭГ были сопоставлены с гинекологическими данными и результаты были статистически оценены.

В 70% случаев до наступления первых месячных на кривых ЭЭГ были выявлены изменения. После наступления первых месячных это соотношение показало 50%-ое улучшение. Больше всего нормальных кривых было получено во время менструации.

Особенно много пароксизмальных явлений наблюдались у больных, страдающих метропатией. Этот факт обращает внимание на то, что основывающееся на гормональных расстройствах общее пароксизмальное предрасположение повышается. В случаях метропатии подростков кривые ЭЭГ оказались близкими к кривым, полученным в физиологическом состоянии во время овуляции, однако, разница не была статистически достоверной. У девочек с периодической аменореей кривые ЭЭГ были во время месячных нормальными, однако во время овуляции они всегда оказались патологическими. Эта разница была статистически достоверной.

ИЗУЧЕНИЕ ЖИРОВОГО ОБМЕНА ПРИ САХАРНОМ ДИАБЕТЕ ДЕТСКОГО ВОЗРАСТА

Л. БАРТА, И. САМОШФАЛВИ, и М. В. ТИХИ

По данным исследований авторов, при диабетическом расстройстве обмена веществ всегда обнаруживается повышение всех фракций липоидов крови. Было установлено также, что величины бета-липопротеинов также достоверно выше, чем у детей с нормальным обменом веществ. При патологическом повышении содержания жирных кислот в крови повышение эссенциальных жирных кислот меньше повышения уровня насыщенных жирных кислот. Это относительное понижение наиболее выражено в фракции свободных жирных кислот.

ВЛИЯНИЕ НАРКОЗА И ХИРУРГИЧЕСКИХ ВМЕШАТЕЛЬСТВ НА ОБМЕН ВЕЩЕСТВ НОВОРОЖДЕННЫХ: ИЗМЕНЕНИЯ ВЕЛИЧИН САХАРА КРОВИ, СВОБОДНЫХ ЖИРНЫХ КИСЛОТ, СВОБОДНЫХ АМИНОКИСЛОТ И МОЛОЧНОЙ КИСЛОТЫ У НОВОРОЖДЕННЫХ СОБАК

А. ПИНТЕР и Й. ШЕФЕР

Для уяснения вопроса о влиянии наркоза и хирургического вмешательства, проводимого в целях преодоления аномалий развития на обмен веществ новорожденных, авторы проводили опыты на 37 новорожденных (трехдневных) собаках. У части жи-

вотных они проводили 60-минутный наркоз, а у другой группы наркоз и 60-минутную стандартную операцию. До и после проведения вмешательства определились величины сахара крови, свободных жирных кислот плазмы, коэффициенты аминокислоты плазмы и уровень альфа-аминоазота и молочной кислоты в крови. Согласно результатам:

Наркоз был в значительной мере ответственным за изменения обмена веществ, вызванные хирургическим вмешательством. Операция обуславливала дальнейшее увеличение повышения уровня сахара крови, вызванного наркозом. В обеих группах наблюдалось выраженное, но не достоверное понижение уровня свободных жирных кислот. Повышение уровня молочной кислоты было более выраженным в группе животных, у которых проводились наркоз и операция, чем у животных, получивших только наркоз. В обеих группах повышение уровня альфа-аминоазота было сопряжено с изменением уровня свободных аминокислот. Механизм изменений обмена веществ, вызванных наркозом или наркозом и операцией, не совсем ясен. В этих изменениях, по всей вероятности, играют роль различные гормональные изменения.

МОЗАИЧНАЯ АНЕВПЛОИДИЯ У ДИАБЕТИЧЕСКОГО РЕБЕНКА И ЕГО МАТЕРИ

Л. БАРТА, А. РЕГЕЙ-МЕРЕИ, и П. РУЗИЧКА

Авторы сообщают о диабетическом ребенке и его матери. В связи с исследованием кариотиков было отмечено, что у них по сравнению с контролями, число гипо- и гипердиплоидных клеток значительно повышено. Мозаичная анеуплоидия была выявлена как в культурах лимфоцитов, так и в культурах фибробластов. Недостаток хромосом наблюдалось по большей части в группе F, а излишек хромосом — в группе C. Наряду с вышеуказанной мозаичной анеуплоидией авторы отметили еще и другое отклонение: кариотипы 46, XV, C + F или 46XX,C + F, в которых предположительно имеет место транслокация хромосом F.

АДГЕЗИЯ ТРОМБОЦИТОВ У ЦИАНОТИЧЕСКИХ ДЕТЕЙ С ВРОЖДЕННЫМ ПОРОКОМ СЕРДЦА

Б. ГОЛДШМИДТ и Э. КУН

У цианотических детей с врожденным пороком сердца авторы нашли повышение адгезии тромбоцитов. Между адгезией тромбоцитов и степенью гипоксемии и гипоглобулии была выявлена статистически достоверная связь. У отдельных цианотических детей наблюдалось повышение уровня молочной кислоты в крови. Параллельно повышению уровня молочной кислоты возросла также адгезия тромбоцитов, однако эта корреляция не была достоверной.

ГИПОГЛИКЕМИЯ У ЦИАНОТИЧЕСКИХ ДЕТЕЙ С ВРОЖДЕННЫМ ПОРОКОМ СЕРДЦА

Г. ГАЧ, Э. КУН и К. БЕРЕНД

У 44 цианотических грудных детей и детей старших возрастных групп с врожденным пороком сердца авторами были измерены величины содержания сахара в крови при голодании. Во всех возрастных группах (от 1-недельного до 16-летнего возраста) величины содержания сахара в крови были более низкими, чем у здоровых детей. В 6 случаях величины оказались в пределах от 20 до 40 мг%, но они не причиняли симптомов. Авторы полагают, что причиной гипогликемии является хроническая гипоксия, так как самые низкие величины содержания сахара в крови сопровождалась с низкой сатурацией кислородом. У цианотических детей скорость исчезновения глюкозы на кг веса

тела была нормальной. При голодании величины инсулина и гормона роста также были нормальными. После введения глюкозы повышение содержания сахара в крови было у цианотических детей меньшим, чем у нормальных контролей. Это обстоятельство позволяет заключить, что в печени этих больных синтез глюкозы является пониженным.

ВНУТРИУТРОБНОЕ РАЗВИТИЕ ПРИ СИНДРОМЕ АВТОСОМАЛЬНОЙ ТРИСОМИИ

И. ЯНИ и К. МЕХЕШ

В четырехлетний период от 1969 до 1972 года авторы наблюдали 23 новорожденных с одной из форм autosомальной трисомии. Рост 11 детей с болезнью Дауна был нормальным, срок беременности был их матерей $36,3 \pm 0,9$ недель. Дети с синдромом Пато (13-трисомия) уже значительно отставали в весе ($-15,7 \pm 6,3\%$), они родились раньше (к $34,6 \pm 1,2$ неделе); их рост в длине соответствовал срокам беременности. Четверо новорожденных с синдромом Эдуардса родились к нормальному сроку (к $39,8 \pm 1,6$ неделе), но они сильно отставали в весе и длине ($-38,2 \pm 4,8$ и $-17,6 \pm 2,6\%$). Сообщается также наблюдение синдрома кошачьего глаза.

ДИАБЕТ И ПСИХОЛОГИЧЕСКИЙ СТАТУС

А. ГЕЙГЕР, Л. БАРТА и М. ХУБАИ

На основе психологического обследования 58 детей и подростков, страдающих диабетом, авторы пришли к выводу, что эмоциональный фактор, путем влияния на нейро-гормональную функцию — вместе с другими факторами —, предположительно играет роль в этиологии диабета. В больничном материале авторов значительное число психогенных симптомов депрессии и прочих невротических реакций существовали уже до появления диабета и, следовательно, диабет возник уже на фоне невроза. По мнению авторов, возникающая вследствие хронического чувства страха и подавления аффекта пониженная фоустрационная выносливость в значительной мере способствует регрессу на вегетативный уровень, что в случае конституционального предрасположения может стать способствующим фактором развития диабета.

СИНДРОМ ПОЛИСПЛЕНИИ И АСПЛЕНИИ

Б. ЗАБОРСКИ и Г. ГОРАЦ

Авторами были изучены у 14 детей с полиспленией и у 7 детей с аспленией кардинальные и висцеральные аномалии развития, позиционные аномалии. Дольчатость легких была часто но не во всех случаях симметричной. С точки зрения диагноза из висцеральных изменений наиболее важной аномалией авторы считают симметричную печень. Позиционные аномалии сердца и брюшных органов (декстрокардия, брюшной situs in versus или situs symmetricus) были при полисплении частыми явлениями, но при асплении они в какой-либо форме наблюдались во всех случаях. Все больные страдали болезнью сердца (исследования проводились у больных кардиологического отделения). У большинства больных полиспленией наблюдались изменения сердца, подобные таковым у больных аспленией, прежде всего аномалии в области конуса, аномалии атриовентрикулярных клапанов и артериального ствола, и они, как правило были множественными. У пяти больных множественная селезенка казалась скорее побочным явлением, чем частным явлением синдрома.

АКТИВНОСТЬ СЫВОРОТОЧНОГО ЛИЗОЦИМА У НЕДОНОШЕННЫХ НОВОРОЖДЕННЫХ

В. ИВАСКО-КРАВЦУК

Активность сывoroточного лизоцима была определена у 30 недоношенных и у 34 нормальных, во время родившихся детей. В первой группе активность фермента показала статистически значительное понижение. Разведение сывoroтки привело в обеих группах к повышению активности фермента. Результаты обсуждаются автором с особым вниманием на повышенную чувствительность недоношенных новорожденных к инфекциям.

СЛУЧАИ ОБСТРУКЦИОННОГО ЛАРИНГОТРАХЕОБРОНХИТА, ВЫЗВАННЫЕ ИНФЕКЦИЕЙ МИКСОВИРУСАМИ

О. БЛАХОВА, Й. МЕРТЕНОВА и И. ЦЕПЕНКОВА

Авторы в 11-летний период от 1961 года до конца 1971 года в 397 случаях ларинготрахеобронхита искали вирусную инфекцию. В 45% случаев им удалось вырастить вирусы. Клиническое течение заболевания не было типичным. В то же время у 28 детей определили повышение титра гетерологичных противотел одного из типов парагриппозных вирусов. Между степенью тяжести клинических симптомов и встречаемостью гетерологичных противотел не удалось выявить связи.

ИНФЕКЦИОННЫЙ МОНОНУКЛЕОЗ В ДЕТСКОМ ВОЗРАСТЕ; ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ ПРОБЛЕМЫ В СВЯЗИ С УЧАСТИЕМ ПЕЧЕНИ

И. ПЕЛЕИ, И. КАДАШ, Л. ВАРГА и М. ЛАБАДИ

При обследовании 105 детей, страдающих инфекционным мононуклеозом, авторы верифицировали заболевание отчасти косвенными доказательствами и установили, что в детском возрасте реакция по Паулю—Бруннелю не является непременно необходимой для постановки диагноза. Они полагают, что между патологическим изменением функции печени и присутствием гетерофильных противотел существует определенная связь: в случае патологической функции печени гетерофильные противотела выявляемы гораздо чаще.

Изучением материала биопсий авторы доказали, что типичная для инфекционного мононуклеоза лимфоретикулярная гиперплазия во всех исследовавшихся авторами случаях поражала и печень. У детей с инфекционным мононуклеозом не удалось выявить некроза печеночных клеток, иногда встречаемого у взрослых.

Reviews of the Hungarian Academy of Sciences are obtainable
at the following addresses:

ALBANIA

Drejtoria Qëndrone e Përhapjes
dhe Propagandimit të Librit
Kruja Konferenca e Pëzes
Tirana

AUSTRALIA

A. Keesing
Box 4886, GPO
Sydney

AUSTRIA

Globus
Höchstädtplatz 3
A-1200 Wien XX

BELGIUM

Office International de Librairie
30, Avenue Marnix
Bruxelles 5
Du Monde Entier
5, Place St.-Jean
Bruxelles

BULGARIA

Hemus
11 pl Slaveikov
Sofia

CANADA

Pannonia Books
2 Spadina Road
Toronto 4, Ont.

CHINA

Waiwen Shudian
Peking
P. O. B. 88

CZECHOSLOVAKIA

Artia
Ve Směčkách 30
Praha 2
Poštovní Novinová Služba
Dovoz tisku
Vinohradská 46
Praha 2
Maďarska Kultura
Václavské nám. 2
Praha 1
Slovart A. G.
Gorkého
Bratislava

DENMARK

Ejnar Munksgaard
Nørregade 6
Copenhagen

FINLAND

Akateeminen Kirjakauppa
Keskuskatu 2
Helsinki

FRANCE

Office International de Documentation
et Librairie
48, rue Gay-Lussac
Paris 5

GERMAN DEMOCRATIC REPUBLIC

Deutscher Buch-Export und Import
Leninstraße 16
Leipzig 701
Zeitungsvertriebsamt
Fruchtstraße 3-4
1004 Berlin

GERMAN FEDERAL REPUBLIC

Kunst und Wissen
Erich Bieber
Postfach 46
7 Stuttgart S.

GREAT BRITAIN

Blackwell's Periodicals
Oxford House
Magdalen Street
Oxford
Collet's Subscription Import
Department
Dennington Estate
Wellingsborough, Northants.
Robert Maxwell and Co. Ltd.
4-5 Fitzroy Square
London W. 1

HOLLAND

Swetz and Zeitlinger
Keizersgracht 471-487
Amsterdam C.
Martinus Nijhof
Lange Voorhout 9
The Hague

INDIA

Hind Book House
66 Babar Road
New Delhi 1

ITALY

Santo Vanasia
Via M. Macchi 71
Milano
Libreria Commissionaria Sansoni
Via La Marmora 45
Firenze
Techna
Via Cesi 16
40135 Bologna

JAPAN

Kinokuniya Book-Store Co. Ltd.
826 Tsunohazu 1-chome
Shinjuku-ku
Tokyo
Maruzen and Co. Lt
P. O. Box 605
Tokyo-Central

KOREA

Chulpanmul
Phenjan

NORWAY

Tanum-Cammermeyer
Karl Johansgt 41-43
Oslo 1

POLAND

Ruch
ul. Wronia 23
Warszawa

ROUMANIA

Cartimex
Str. Aristide Briand 14-18
București

SOVIET UNION

Mezhdunarodnaya Kniga
Moscow G-200

SWEDEN

Almqvist and Wiksell
Gamla Brogatan 26
S-101 20 Stockholm

USA

F. W. Faxon Co. Inc.
15 Southwest Park
Westwood Mass. 02090
Stechert Hafner Inc.
31 East 10th Street
New York, N. Y. 10003
Dr. Alan Bergelson
Corning Scientific Instruments
Medfield, Massachusetts 02052

VIETNAM

Xunhasaba
19, Tran Quoc Toan
Hanoi

YUGOSLAVIA

Forum
Vojvode Mišića broj 1
Novi Sad
Jugoslovenska Knjiga
Terazije 27
Beograd

INDEX

ÖRLEY, J., TOMKA, I., CSÁKI, P., NAGY, M.: Electroencephalographic studies in perimenarchial girls	69
BARTA, L., SZAMOSFALVI, I., V. TICHY, M.: Fat metabolism in juvenile diabetes mellitus	81
PINTÉR, A., SCHÄFER, J.: Metabolic effects of anaesthesia and surgery in the newborn	85
BARTA, L., REGÖLY-MÉREI, A., RUZICKSA, P.: Mosaic aneuploidy in a diabetic child and his mother	91
GOLDSCHMIDT, B., KUN, E.: Platelet adhesiveness in cyanotic congenital heart disease	99
GÁCS, G., KUN, E., BEREND, K.: Hypoglycaemia in infants and children with cyanotic congenital heart disease	105
JÁRAI, I., MÉHES, K.: Intrauterine growth in autosomal trisomy syndromes	113
GEIGER, Á., BARTA, L., HUBAY, M.: Diabetes and mental state	119
ZÁBORSZKY, B., GORÁČZ, GY.: Polysplenie-Asplenie-Syndrom	125
IWASZKO-KRAWCZUK, W.: Serum lysozyme activity in the small-for-dates newborn	135
BLÁHOVÁ, O., MERTENOVÁ, J., PECENKOVÁ, I.: Acute obstructive laryngotracheobronchitis due to myxovirus infection	139
PÉLEY, I., KÁDASS, I., VARGA, L., LÁBÁDY, M.: Mononucleosis infectiosa im Kindesalter: diagnostische Probleme aufgrund der Teilnahme der Leber	145
Recensiones	151

ACTA PAEDIATRICA

ACADEMIAE SCIENTIARUM HUNGARICAE

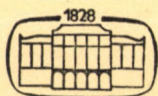
VOLUMEN XIV * 1973 * FASCICULI 3-4

ADIUVANTIBUS

D. BODA, F. GERLÓCZY, E. KERPEL-FRONIUS, L. KULIN, G. MESTYÁN,
F. VARGA, P. V. VÉGHÉLYI

REDIGIT

P. GEGESI KISS



AKADÉMIAI KIADÓ, BUDAPEST

ACTA PAEDIAT. ACAD. SCI. HUNG.

ACTA PAEDIATRICA
ACADEMIAE SCIENTIARUM HUNGARICAE
A MAGYAR TUDOMÁNYOS AKADÉMIA
GYERMEKGYÓGYÁSZATI FOLYÓIRATA

FŐSZERKESZTŐ

DR. GEGESI KISS PÁL
akadémikus

SZERKESZTŐ

DR. VÉGHÉLYI PÉTER
az orvostudományok doktora

Az *Acta Paediatrica Academiae Scientiarum Hungaricae* német, angol, francia, és orosz nyelven közöl értekezéseket a gyermekgyógyászat és határterületei köréből. Megjelenik negyedévenként; 4 füzet képez egy kötetet.

Kéziratok az alábbi címre küldendők:

Acta Paediatrica Academiae Scientiarum Hungaricae
1083 Budapest, Bókay János u. 53.

A szerzők közleményük honoráriumán felül költségmentesen 100 db különnyomatot kapnak.

Megrendelés belföldre: *Akadémiai Kiadó* (1363 Budapest Pf. 24. Bankszámla: 215 11 488), a külföld számára *Kultura* (1389 Budapest 62, P.O.B. 149, Bankszámla: 218 10990).

Editorial office

Rédaction

Редакция

Redaktion

1083 Budapest, Bókay J. u. 53.

Annual subscription
(one volume)

Abonnement par an
(un volume)

Подписная цена за год
(один том)

Jahresabonnement
(ein Band)

\$ 24.00

1389 Budapest 62, P.O.B. 149, KULTURA

Of each paper 100 reprints with cover will be supplied free of charge.

Des articles originaux 100 tirages à part sont remis gratuitement aux auteurs.

Авторы получают бесплатно по 100 отдельных оттисков своих работ.

Die Mitarbeiter erhalten von ihrer Arbeit 100 Sonderdrucke unentgeltlich.

Childhood bereavement: Somatic and behavioural symptoms of psychogenic origin

By

ÁGOTA K. GEIGER

First Department of Paediatrics, Semmelweis University Medical School,
Budapest

(Received March 7, 1973)

In the background of the symptoms of childhood bereavement manifesting themselves in somatic complaints and behaviour disorders, mechanisms analogous to the psychodynamics of adult mourning are functioning which differ only in certain traits. The most specific difference is the belief of children in the reversibility of death. Depression, imaginary reunion and identification with the dead parent are features of mourning observed and reported by several authors. Of the results of the psychological investigation of the present material comprising 22 children, identification through disease and obesity can be emphasized as phenomena not described so far in relevant literature. Naturally, the choice of symptoms is multi-causal depending on age, degree of personality development and on the family conditions before and after bereavement as well as on all possible influences upon the child. Actually, the multitude of environmental factors renders impossible their full consideration for drawing general conclusions. In order to study the general validity of the discussed phenomena, further observations, narrowed down to age groups and symptoms, are required.

It is a frequent observation that following bereavement children produce somatic symptoms without an organic basis. The well-known effect of emotions exerted upon the vegetative nervous system makes the psychogenic origin of the complaints evident for the experienced physician. The concept "psychogenic" being too generalized, it seemed interesting to study the psychogenic mechanisms particularly characteristic of mourning and to clarify the psychodynamic factors playing a role in their development.

MATERIAL AND METHODS

In 22 children between 4 and 14 years of age admitted to our department or treated at its outpatient clinic psychological tests were performed within a 1-year period following the death of one parent. Of the 8 girls and 14 boys 5 had lost the mother and 17 the father. Eighteen children were referred to the clinic on account of various somatic complaints and 4 because of manifesting behaviour disorders.

In the older children the examination comprised history, exploration, drawing and dream analysis as well as projective tests (Rorschach, Szondi), while in the younger age group mainly play techniques were applied.

RESULTS

Investigation of this rather heterogeneous group of children revealed the following, particularly characteristic psychogenic phenomena.

Depression, being the most general symptom, could be observed in all the 22 cases. Childhood depression is a rare condition; some authors believe to have traced only a predisposition to future depression in children.

ABRAHAM [1] describes on the basis of psychoanalysis of adults a "primary parathymia" occurring in childhood which he believed to be the prototype of psychotic depressive episodes in adulthood. KLEIN [6] presumed that all infants between 6 and 12 months of age undergo a "depressive position" which may form the basis of future depression. SPITZ and WOLF [9] reported on symptoms termed by them anaclytic depression in such infants who had suffered mother deprivation for a prolonged period before the age of 1 year.

Examination of the younger children did not always show the characteristic symptoms of adult depression such as loss of appetite, sleep disturbances, psychomotor retardation. Some of the children faced and accepted death with seeming indifference. Grown-ups often complain about the heartless attitude of children, that they run about, play as if nothing had happened. At the same time analysis of dream and play content as well as projective tests frequently indicate a deep depression in the background. In the drawings

and dreams, loneliness, anxiety, longing for death are reflected and in the projective tests typical depressive symptoms are recognizable. In older children, sleep disturbance and dysthymia become more frequent.

The psychodynamic features of this depression correspond to adult depressive mechanisms differing only in certain manifestations, e.g. children believe, as already stated by SCHILDER and WECHSLER [8] in the reversibility of death. In the eyes of the child the dead parent has only gone away and can return any time.

The conversation of two siblings, a 5-year-old boy and a 4-year-old girl, overheard 8 weeks after the death of their father, illustrates well this attitude.

The little girl was telephoning to her father at his office, as she had done before, asking him to come home, when the little boy reminded her "you must telephone to the cemetery".

This belief in the reversibility of death in younger age is the typical childhood conception of the universe, in older children it means a defence against depression; escape from an unbearable fact. The same holds true for cases where the child states definitely that his parent did not die or if he has died he will come to life.

ANNA FREUD and BURLINGHAM [3] observed in children who had lost their father during the war that they denied death and believed in resurrection.

As a result of the magic world concept, children attribute a magic power

also to their own thoughts. Thus, as also stated by MAHLER [7], in the experience of a child, the parent died because of the ragefits and death wish the child had felt toward him. These the child lives through as a proof of his omnipotent power. As the opposite of the same magic power, the child believes himself to be capable of achieving resurrection of the dead.

In the background of both processes there is a desire for an imaginary reunion with the lost parent which, besides depression, is the other characteristic feature of childhood mourning.

The reaction of the children was motivated by the identification of the lost parent in 16 cases. This identification had 3 modes of manifestation:

- 1) identification with death itself;
- 2) identification with the disease causing death;
- 3) identification with the personality traits of the deceased parent.

The form of appearance in the examined cases was hysterical (assumption of symptoms) or acting out (suicide, obesity, manifest aggression). Most frequently, however, it remained at the level of wish fantasies about reunion. (The concept of acting out is used in the sense as described by BELLAK [1a], insofar the behaviour of the child expresses simple unconscious contents giving vent to frustration in action.)

A relevant example for the two types of imaginary suicide (death by accident and by starvation) and for the denial of death was offered by a 7-year-old boy:

His father fell victim to car accident. The child, though he saw his dead father, claimed his father was alive staying at a hospital. At the same time he started telling about his own imaginary accident with a motorcycle in which he crashed into a tree and died. The same child, while playing, pointed to his little finger saying "if one does not eat, one will be so small, then always smaller and finally waste away".

A 4-year-old boy produced the symptoms of the disease of the dead parent.

His father had suffered from ulcers and death occurred as a result of gastric haemorrhage. The child was referred to us with abdominal complaints. His stomach ache started one week after his father's death. Clinical investigations yielded negative results. Beside other clinical evidence a sentence said by the boy with an indifferent face was extremely informative of the nature of the symptoms. While he was playing he was asked whether he would like to have a particular toy (a doll), when we received the unexpected reply "I want to live".

The boy was convinced since he also had stomach ache (for him abdomen and stomach meant naturally the same thing), he was also bound to die just like his father. The ambivalent emotions of longing for his father, identification with his death and the fear of death are well reflected in his answer.

Identification with the personality traits of the deceased parent had 3

forms of appearance in the present material.

The strong feeling of guilt aroused by the bad relationship and death wish towards the aggressive, domineering parent resulted in the *identification with the aggressor* in all 4 boys referred to us on account of behavioural disorders. The wish to assume the role of the father also contributed to this defence mechanism. These boys took over following bereavement the domineering role of the father in every respect tyrannizing the mother and siblings. The other form of identification was the *overridealization* of the dead parent. These children cannot bear the experience of identification with a bad parent for then they would have to consider bad also themselves. For that reason they changed the personality traits of the parent to the opposite.

The mother of a 7-year-old girl had expected to improve her unhappy marriage by the birth of the child. Since she was disappointed in her expectations she turned away from her daughter. The sole emotional support of the child was the drunkard and often brutal father, who was kind only to her in the family. While her father was alive, the mother did not dare to hit her, but constantly declared that she was similar to her father in every respect. Thus, the girl had developed ambivalent feelings already in the father's lifetime. She identified herself with an actually drunken and brutal, and subjectively kind and gentle father. After his death she continued to talk about him as if he were

still alive and had dreams about her father jumping out of the grave to come home, at the same time she frequently expressed her desire to die to follow her father. As a further defensive mechanism an overidealization of the father's personality trait could be noted: he was kind and good, he was a good husband, rightful, etc., so that the introjected image of the father should not undermine her self-esteem.

Of the forms of identification with the personality traits of parents, a surprisingly frequent incidence of obesity was found in the present material. Six boys began to gain weight rapidly soon following bereavement, while another boy, fat until then, lost weight suddenly. Polyphagia in the period following death played most probably a substituting role as a consequence to love deprivation, but the nature of identification was obvious in every instance.

The example of a 13-year-old boy is illuminating. His father was an alcoholic, vagabond and unreliable in financial matters. The father's obesity could be attributed, according to the son, to excessive eating and drinking habits. When the father died, identification became apparent in various ways. The boy started to loaf about, steal money from his mother's purse, and to eat and mainly drink excessively, for the time being only tea and milk. He gained 3 kg within 3 months following the death of his father.

The other 12-year-old boy lost his mother to whom he was too closely attached. Identification with the fat

mother manifested itself about 6 months after her death in taking up feminine hobbies and tasks within the family and in a weight gain of 7.5 kg. Here identification was extended to the entire female sex, the boy assumed the mother's role in the family.

The case of a 14-year-old boy deserves a more detailed discussion, emphasizing the role of emotional relationships and identifications within the family *before* the occurrence of the mother's death and the changes taking place *afterwards*.

The boy was strongly attached to his mother, being his mother's favourite. According to the father, after the boy was born he had suffered a great deal from the fact that his wife turned with all her tenderness towards this son. For all emotional frustration he blamed his son with whom in the course of rivalry he developed very bad terms. With the younger, 12-year-old son the father was not forced into rivalry but was seeking an emotional alliance against the mother and the elder son and built up thus a very positive emotional relationship with him. The elder son was fat like his mother, while the younger son was thin as his father.

The death of the mother caused a severe depression in the elder son but

his good appetite persisted and he lost no weight. He was hospitalized on account of previous cardiac complaints. Since the clinical investigations yielded negative results the boy was discharged to report for control examination two months later by which time we had become aware of the changed family circumstances. Between the elder son and the father, obviously as a consequence of the ceased rivalry after the mother's death, a too close attachment, also of physical nature such as sleeping in the same bed, developed in the course of which mother identification turned into father identification. The boy lost 4 kg of weight in 4 weeks and had a normal appetite. At the same time the younger boy started to loaf about and produced symptoms of anxiety. These symptoms were motivated by the loss of his privileged role in the father's heart and by the fear of a possible return of the deceased mother. The negativistic emotions towards the mother, induced by the jealousy of the elder brother, aroused after the mother's death a guilty conscience and a fear of punishment. This was further augmented by the diminished protection received from the father to a feeling of defenselessness. The wandering expressed the wish to escape.

REFERENCES

1. ABRAHAM, K.: Selected papers on psycho-analysis. VI. Notes on the psycho-analytical investigation and treatment of manic-depressive insanity and allied conditions (1911). Hogarth Press and the Institute of Psycho-Analysis, London 1949, pp. 137.
- 1a. BELLAK, L.: Psychology of physical illness. Grune and Stratton, New York 1952.
2. BENDER, L.: A dynamic psychopathology of childhood. Thomas, Springfield, Ill. 1954.
3. FREUD, A., BURLINGHAM, D.: War and

- children. Medical War Books, New York 1943.
4. FREUD, S.: Mourning and melancholy (1917). Collected papers IV. Hogarth Press and the Institute of Psycho-Analysis, London 1948.
 5. KLEIN, M.: Contributions to Psycho-Analysis. Hogarth Press and Institute of Psycho-Analysis, London 1948.
 6. KLEIN, M.: A contribution to the theory of anxiety and guilt. *Int. J. Psycho-Anal.* **29**, 114 (1948).
 7. MAHLER, M. S.: Helping children to accept death. *Child Study*, Fall 98, 119 (1950).
 8. SCHILDER, P., WECHSLER, D.: Attitude of children towards death. *J. genet. Psychol.* **46**, 406 (1934).
 9. SPITZ, R., WOLF, K.: Analytic depression. *Psychoanal. Stud. Child* **2**, 313 (1946).

A. K. GEIGER, Ph. D.

Bókay J. u. 54

H-1083 Budapest, Hungary

Ion-exchange thin-layer chromatographic screening test for phenylketonuria and other aminoacidaemias

By

JUDIT KOVÁCS

Section of Paediatrics, Péterfy Hospital, Budapest

(Received March 9, 1973)

An ion-exchange thin-layer chromatographic method suitable for screening of aminoacidaemias in the newborn is described. The test is carried out from one drop of blood dried on filter paper. By means of the method, phenylketonuria was diagnosed in an 8-day-old infant. The diagnostic possibilities of the method in the identification of other aminoacidopathies is discussed.

In order to identify phenylketonuria as well as other disturbances of amino acid metabolism, screening tests are performed all over the world [9]. The possibilities of the application of thin-layer ion-exchange chromatography for screening of neonatal aminoacidopathies have recently been discussed [2, 3].

According to several authors [5, 8] thin-layer chromatography opens new perspectives in screening, while others [1, 7] emphasize the technical and economical disadvantages of the method. Between the well-known and generally used cellulose-acetate thin-layer chromatography and ion-exchange thin-layer chromatography, there are some basic theoretical and practical differences. The latter technique is much more simple, and its one-dimensional running in aqueous buffer solution ensures a simple, rapid and perfect separation of the amino acids in blood serum.

A further advantage of chromatography over the classical Guthrie test [4] consists in the fact that from a single blood sample almost the entire amino acid spectrum may be detected by simple observation, thus the demonstration of an increase in the individual amino acids does not require the application of microorganisms or culture media.

METHODS

In the ion-exchange thin-layer chromatographic procedure described by DÉVÉNYI [2] examination is carried out in three steps. During the practical trial, however, it has become clear that this form of the method would not be suitable for mass-screening purposes. Thus the following modifications have been made [3].

1) 20 to 50 μ l capillary blood is dropped on filter paper and dried. The spot is 15 to 20 mm in diameter. This sample can easily be stored and mailed to the laboratory where the tests are performed.

2) The dried blood spot is punched into 6–7 small disks, which are put into small test tubes. To each tube 0.1 ml of a 10 : 1 mixture of 95% ethanol and concentrated hydrochloric acid is added.

3) The tubes are sealed and allowed to stand overnight at room temperature. This time is sufficient for the elution of amino acids.

4) The eluate is transferred during constant drying by means of a capillary upon the 10 × 10 cm chromatoplate (IONEX 25 SA, Na-cycle, of Macherey, Nagel & Co, Düren, GFR), which is coated with a strong cation exchange resin. Onto one plate, 7 blood samples and a control amino acid mixture can be transferred simultaneously.

5) The plates are put into a 15 × 25 cm glass chamber and developed in a pH 5.23 $\text{Na}^+ = 0.35$ N aqueous sodium citrate buffer solution at room temperature, for about 60 minutes.

6) The dried chromatogram is stained with ninhydrin spray [2, 3].

On the developed chromatogram the basic amino acids appear according to their increasing R_f values in the order arginine, histidine, lysine, phenylalanine, tyrosine, leucine. Since the concentration of these amino acids in blood is nearly identical, the spot of the pathologically increased amino acid will be conspicuous (Fig. 1).

A technical assistant may perform 10 examinations per hour. The method, the cost of which is about double of that of Guthrie's test is, however, suited for the simultaneous examination of the level of six amino acids.

REPORT OF A CASE

B. K., a male infant, was born from the fourth pregnancy, weighing 2.800 g. The parents are healthy, there is no consanguinity. From the first pregnancy a healthy girl was born, which was followed by two spontaneous miscarriages.

Blood was drawn from the infant for the screening test on the 5th day of life. Evaluation of the blood sample was performed on the 8th day of life. The chromatogram demonstrated hyperphenylalaninaemia (Fig. 1). Owing to social reasons, the mother failed to present the child for control, therefore we repeated the blood sampling in the home of the infant at the age of 18 days. Some hours following the positive result of the repeated chromatogram, the infant was admitted to our ward. There a quantitative analysis (Beckman Unichrome Amino Acid Analyser) performed on the 21st day of life gave a serum phenylalanine value of 42 mg/100 ml. Dietary treatment was immediately introduced with Berlophen® (GDR). Quantitative control examinations performed monthly gave serum phenylalanine values at the beginning 2.0 to 2.5 mg/100 ml and later, 5 to 7 mg/100 ml. The infant accepts the preparation readily, he started to gain weight, his psychomotoric development is according to age (Fig. 2).

DISCUSSION

By means of the method described above more than 3000 screening tests have been performed since August 1st, 1972. From mature newborns the blood sample is collected on the 5th, from premature ones on the 14th day of life. Until now, false positive results occurred in two cases. The parents were notified by mail and in both cases a control examination was performed within a week, which yielded negative results.

The method's sensitivity is similar to that of the Guthrie test [2, 3]. In addition, since the chromatography is independent of antibiotics, less false results are obtained than with the microbiological test. Where premature

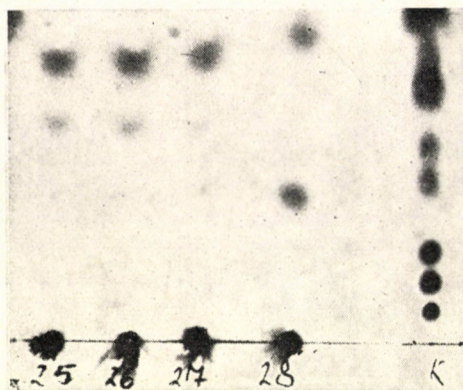


FIG. 1. Ion-exchange thin-layer chromatography of various sera. Nos. 25, 26, 27: normal. 28: phenylketonuric serum. K: control amino acid mixture

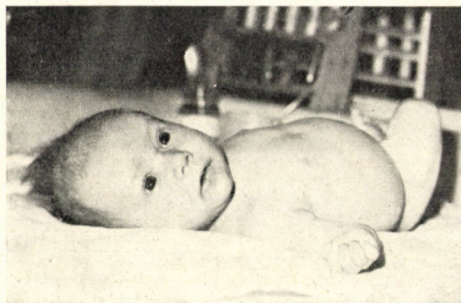


FIG. 2. B. K. 9-week-old phenylketonuric infant, treated with Berlophen®

newborns are concerned, the screening test is not disturbed by previously administered plasma or amino acid infusions, which may induce a transitory increase in all amino acids in the serum. Thus, the chromatogram would demonstrate an identically increased intensity of the spots of each amino acid. Spots of outstanding intensity only may be evaluated as pathologic, or as suspect of being pathologic. Obviously, the method is suitable also for the regular biochemical control of

children on a phenylalanine-poor diet.

The aminoacidopathies which may be detected by this type of screening method, are represented in Table I, demonstrating also their biochemical and clinical characteristics.

A differentiation between the various types of hyperphenylalaninaemia seems of importance, taking into consideration the genetic heterogeneity of the phenylalanine-hydroxylase enzymatic defect [6]. In infants, the differentiation of phenylketonuria is

TABLE I

Amino acid metabolic disorders detectable by Ionex 25 SA-chromatoplate method

Diagnosis	Amino acids or organic acids increased in plasma	Amino acids or organic acids increased in urine	Biochemistry	Clinical features and treatment
Phenylketonuria	Phenylalanine	Phenylalanine o-OH-phenylacetic acid, phenylpyruvic acid	Phenylalanine hydroxylase deficiency	Usually (but not always) mental retardation. Convulsions, eczema, fair hair and complexion. Treatment: low phenylalanine diet
Hyperphenylalaninaemia	Phenylalanine		Not precisely known; phenylalanine transaminase in some cases	May be normal, depends on type. Treatment if serum phenylalanine exceeds 20 mg/100 ml
Tyrosinosis (several clinical types)	Phenylalanine, Tyrosine		Transient p-OH-phenylpyruvic acid oxidase deficiency	General failure to thrive, convulsions. Temporarily responds to low-phenylalanine diet
Hyperlysin-aemia	Lysine; also ammonia	Lysine, N-acetyllysine, Homo-arginine	Lysine-acylase, Lysine-dehydrogenase, or lysine keto-glutarate-reductase	Convulsions and coma related to protein feeding
Histidinaemia	Histidine	Histidine, Alanine, Threonine	Histidine ammonia-lyase	Slurred, inarticulate speech. Variable incidence of mental retardation. Low histidine diet has been attempted; results questionable
Oasthouse (Smith—Strang) syndrome	Not reported	Phenylalanine, Methionine, Tyrosine, Leucine and Isoleucine, alpha-OH-butyric-acid	Unknown	Infantile spasms with interim flaccidity and unresponsiveness, sparse hair, retardation, general unawareness
Branched chain ketoaciduria	Isoleucine, Valine, Leucine, Allo-isoleucine	Leucine Isoleucine Valine	Branched chain keto acid decarboxylase. Partial and intermittent forms	Neonatal difficulty in feeding, anorexia, convulsions, other CNS signs. Mild, intermittent and thiamine dependent forms

absolutely indicated from therapeutic aspects. This may be carried out easily by appropriate loading tests as well as by regular quantitative control of the serum phenylalanine level [6].

ACKNOWLEDGEMENTS

Thanks are due to Director I. BIHARI (Chinoin Works, Nagytétény) for chromatoplates; to Mrs. J. BÁTI (Institute of Biochemistry of the Hungarian Academy of Sciences), for quantitative amino acid analyses; as well as to Mrs. F. NÁNAI and Miss V. HARSÁNYI for technical assistance.

REFERENCES

1. CORADELLO, H.: Dünnschichtchromatographische Untersuchung von Kapillarblut Neugeborener. *Klin. Pädiat.* **184**, 358 (1972).
2. DÉVÉNYI, T.: Thin-layer ion-exchange chromatography on resin-coated chromatoplates. I. Separation of aromatic and basic amino acids (phenylketonuria-test). *Acta biochim. biophys. Acad. Sci. hung.* **5**, 435 (1970).
3. DÉVÉNYI, T., BÁTI, J., KOVÁCS, J., KISS, P.: Thin-layer ion-exchange chromatographic screening test for aminoacidemias in blood samples dried on filter paper. *Acta biochim. biophys. Acad. Sci. hung.* **7**, 237 (1972).
4. GUTHRIE, R., SUSI, A.: A simple phenylalanine method for detecting phenylketonuria in large populations of newborn infants. *Pediatrics* **32**, 338 (1968).
5. HÜBSCHMANN, K.: Aktuelle Probleme der Erfassung angeborener Stoffwechselstörungen durch Siebtteste bei Neugeborenen. *Pädiat. u. Grenzgeb.* **10**, 115 (1971).
6. KEMPE, H. C., SILVER, H. K., O'BRIEN, D.: *Current Paediatric Diagnosis and Treatment*. 2nd ed., Blackwell, Oxford 1972, p. 875.
7. SCHÖN, R., THALHAMMER, O.: 25.000 routinmäßige Dünnschichtchromatographien bei Neugeborenen. Ergebnisse und Vergleich mit Guthrie-Testen. *Z. Kinderheilk.* **111**, 223 (1971).
8. URNER, U., AHLBEHRENDT, I., FRIEDMANN, H., WAGENKNECHT, C.: Multiphasische Testung zur Erkennen von genetischen Störungen des Aminosäure- und Kohlenhydratstoffwechsels, eine Pilotstudie. *Dtsch. Gesundh.-Wes.* **28**, 49 (1973).
9. WHO scientific group. Screening for inborn errors of metabolism. WHO techn. Rep. Ser. 401 (1968).

DR. J. KOVÁCS

Péterfy Kórház

H-1076 Budapest, Hungary

Renal scintigraphy in kidney diseases of infants and children

By

Á. GÖRGÉNYI, T. HERNÁDI, I. MAROSVÁRI, M. MILTÉNYI, J. SIEGLER

Second Department of Paediatrics and Department of Radiology,
Semmelweis University Medical School, Budapest

(Received March 15, 1973)

Renal scintigraphy has become a useful tool in the diagnosis of kidney diseases, especially in infants and children. Advantages versus risks should, however, be carefully considered in each case before complementing the clinical examinations with this technique. Details of the method are given and some cases are presented to illustrate its practical indications.

Application of renal scintigraphy based on reliable clinical indication has provided new diagnostic possibilities in renal diseases of infants and children [1, 2]. Since this examination gives information on the functioning renal parenchyma, it is essentially a supplement to, but does not replace, the radiological study of the kidney [9].

Renal scintigraphy has a considerably greater diagnostic value in infants and children than in adults. This is due to the almost exclusive use of ^{197}Hg bound to chlormerodrin [3] and the avoidance of the ^{203}Hg -labelled preparation which has a half-life of 47.9 days; neither a child nor an adult can be exposed to the high radiation load imposed by this isotope, hence the advantage of ^{197}Hg which has a half-life of 2.7 days. However, from the point of high-quality scintiscans, ^{197}Hg has a number of disadvantages, purely of physical character [5]. There is a considerable loss in information when detecting the radia-

tion of 77 KeV energy emerging from the kidney which is lying in a large dispersing medium, 7 to 8 cm deep beneath the dorsal body surface. Obviously, conditions are more favourable in a child, owing to the smaller size of the body.

A scintiscan obtained in an infant or child using a collimator of excellent resolving capacity suited for the detection of soft beams is significantly richer in details than the picture obtained in an adult. This holds, of course, only for scintigrams done with extraordinary care and up-to-date equipment.

TECHNIQUE

A double-detector SELO Superscanner Type DS 7/6B is used. The scan is made with the detector lying under the plate of the table with the patient in the recumbent position. In our experience, scintiscans obtained in this way are superior to those revealed by the conventional single-head scanners forcing the patient to lie for 20 to 30 min. Few patients are capable of maintaining this



FIG. 1. Case No. 1. Excretion urography indicates bilateral polycystic kidney

position for such a long period. Furthermore, dislocation of the kidneys due to the respiratory movements may be considerable in the prone position.

The scans were made by a 199-hole focussed collimator produced for the detection of the 140-KeV radiation of ^{99m}Tc . Speed of the detector was adjusted to obtain a minimum information density of 80 imp/cm.

In cases where the two kidneys differed substantially in the uptake of the isotope, a second scintigraphic study was invariably done with the equipment adjusted to the radiation level of the kidney of lower activity. This was necessary because owing to the subtraction of background activity, a significant amount of information was lost, increasing the probability of an erroneous diagnosis. A subtraction of more than 20% was unnecessary with the coloured-dot technique [4].

The radiation load imposed on the kidneys amounts to between 0.8 and 1.5 rad when employing the ^{197}Hg -preparation with an activity of 2 μC per kg, while the whole body load is about 5 mrad [6].

These figures are lower than those encountered in urographic studies.

Kidney scans were done whenever the additional information thus gained was judged to be worth of exposing the patient to the above radiation load. Three case reports will illustrate the clinical value of the method.

REPORT OF CASES

Case No. 1. B. T., a 20-month-old male baby was referred to the Department because of hepatosplenomegaly. On admission, the liver and both kidneys were enlarged. Excretion urography suggested polycystic kidneys (Fig. 1). This could be confirmed by scintigraphy (Fig. 2): on the scan both kidneys were enlarged, the distribution of activity being uneven particularly in the right kidney, with circumscribed defects in the upper pole and near to the medial contour. In the left kidney there was a defect of about 1.5 cm diameter in the cranial pole suggesting the presence of a cyst.

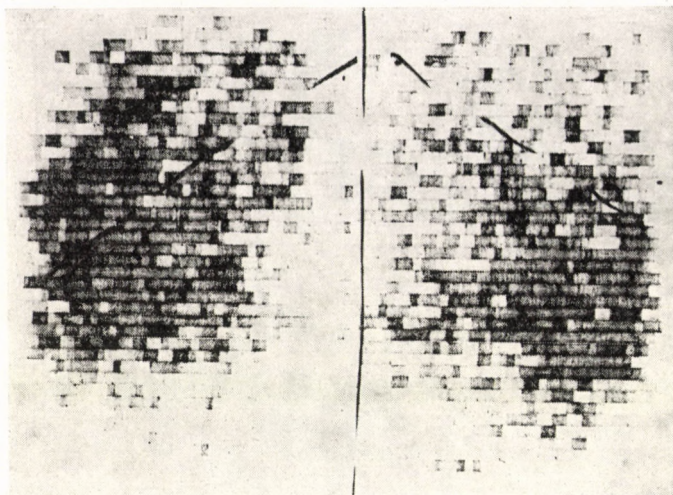


FIG. 2. Case No. 1. Scintiscan. Both kidneys are enlarged. Unevenly distributed activity, particularly in the right kidney. In the upper pole and near to the medial border there are well-defined defects. In the upper pole of the left kidney there is an activity defect indicating the presence of a cyst



FIG. 3. Case No. 1. Hepatic scan shows a well-defined activity defect 3 cm in diameter near to the convexity of the right lobe

Since the liver was also enlarged, a hepatic scan was obtained (Fig. 3). In the area corresponding to the right lobe, near to the convex surface, there was an activity defect with a distinct borderline, measuring 3 cm in diameter. In the caudal portion

there were numerous sites of unequal distribution of activity, indicating numerous smaller cysts.

The combination was diagnosed as Type III polycystic kidney, according to Potter's classification.



FIG. 4. Case No. 2. Excretion urography shows a normal pattern

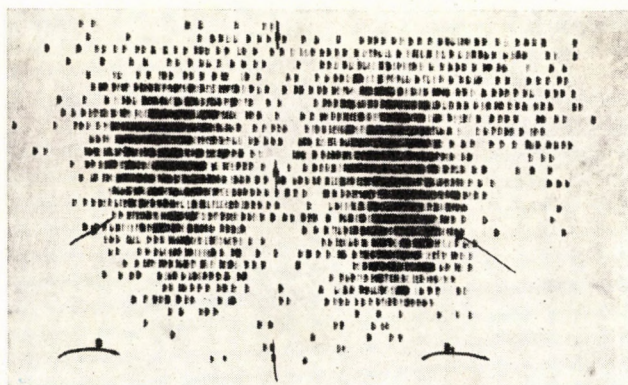


FIG. 5. Case No. 2. Scintiscan of left kidney shows grossly reduced activity in lower pole

Case No. 2. K. Cs., a 6 months old male infant was subjected to excretion urography because of pyuria resistant to selective antibiotic treatment. A normal urogram was obtained (Fig. 4). Retrograde cystography failed to reveal a reflux or any abnormality in the lower urinary tract. Then we decided to perform a renal scan

(Fig. 5); both kidneys were found in their usual place, their shape and size were normal for the patient's age. The right kidney exhibited a normal activity pattern, while in the lower pole of the left kidney there was a considerable decrease of activity, indicating an impaired tubular function which was assumed to result

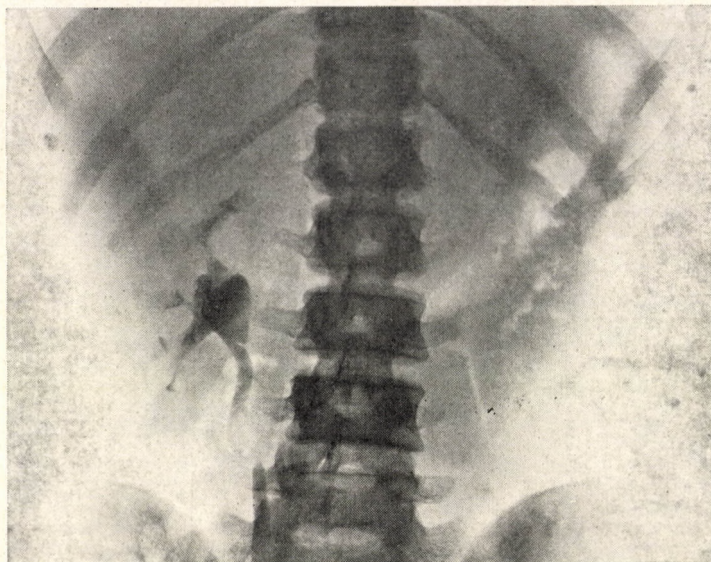


FIG. 6. Case No. 3. Excretion urography. Absence of filling on left side.
Normal right kidney

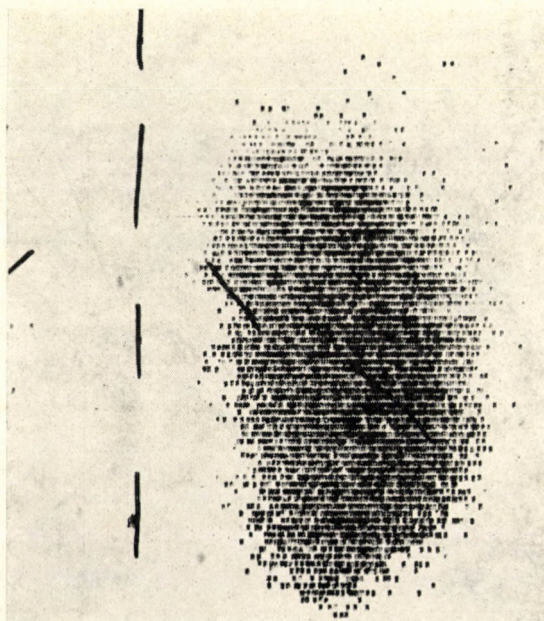


FIG. 7. Case No. 3. Scintigraphy reveals normal distribution of activity on right side
and the absence of functioning renal parenchyma on left side

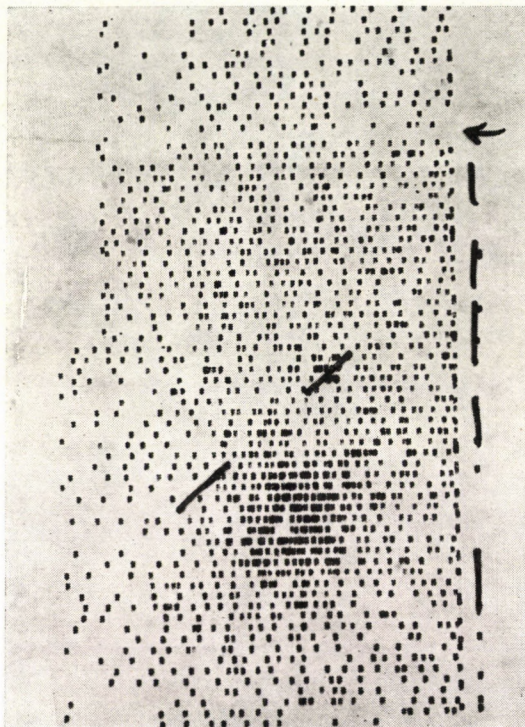


FIG. 8. Case No. 3. The second scan shows some secretory activity in the left kidney

from an inflammatory change in this part of the kidney.

Case No. 3. H. E., a 12-year-old girl was admitted because of tenderness in her left abdomen. Pyuria was found, therefore isotope renography [7, 8] and excretion urography were performed (Fig. 6). There was no filling in the left kidney, while retrograde cystography showed no abnormality. A renal scan was therefore obtained (Fig. 7) which revealed the ab-

sence of functioning renal parenchyma on the left side. A second scan was made with the recording parameters adjusted to a lower level than the activity of the contralateral normal kidney. This second scan (Fig. 8) clearly indicated that a 2×2 cm portion of the renal parenchyma was still functioning with minimal secretory activity. After removal of the left kidney, the patient's complaints subsided.

REFERENCES

1. BURKE, G., HALKO, A.: Dynamic clinical studies with radioisotopes and the scintillation camera. *Amer. J. Roentgenol.* **100**, 792 (1967).
2. CENDRON, J., RAYNAUD, C., DESGREZ, J. P.: Scintigraphie renale et fixation du mercure radioactif en urologie chez l'enfant. *J. Urol. Nephrol.* **76**, 651 (1970).
3. DEGREZ, A., RAXNAUD, C., KELLER-SHOHN, C.: La néohydrine Hg 197 et la scintigraphie rénale. *Ann. Radiol.* **7**, 723 (1964).
4. HERNÁDY, T., MÁRTONFFY, K., LEHOCZKY, GY.: A színes scintigraphiáról. *Magy. Radiol.* **22**, 17 (1970).

5. HERNÁDY, T.: A radioaktív izotópok orvosi felhasználásának javallatai és ellenjavallatai. *Magy. Radiol.* **20**, 36 (1968).
6. KAUL, A., OEFF, K., ROEDLER, H. D.: Die Strahlenbelastung für Patienten bei der nuclearmedizinischen Anwendung offener radioaktiver Stoffe. Informationsdienst für Nuclearmedizin. Berlin 1972.
7. SIEGLER, J., MILTÉNYI, M., ORTWEIN, V., GÖRGÉNYI, Á.: A csecsemő és gyermekori pyelonephritis diagnosticájának néhány isotop-renographiás vonatkozása. *Gyermekegyógyászat* **23**, 467 (1972).
8. SIEGLER, J.: La renografia isotopica en pediatria. *Rev. cuba. Pediat.* **43**, 63 (1971).
9. ZSEBŐK, Z., TÖRÖK, I., SZLÁVY, L., HERNÁDY, T., MÁRTONFFY, K.: A vese izotopos és angiographiás vizsgálatával szerzett tapasztalataink egyes kórképekben. *Korányi Sándor Társaság Tudományos Ülései.* **10**, 69 (1970).

DR. Á. GÖRGÉNYI

Tűzoltó u. 9.

1094 Budapest, Hungary

Clinical correlations with immunoglobulin levels in newborns in a referral neonatal unit

I. History of pregnancy and delivery, microbial agents, clinical types of infection, presenting symptoms, and serum IgM globulin

By

ÉVA KAISER, MÁRTA BAKÓ, JUDIT STORCZ,
ILONA ÖTVÖS, I. RUBECZ and J. MESTYÁN

Department of Paediatrics, University Medical School, Pécs
(Received March 27, 1973)

Serum immunoglobulins, particularly IgM levels, obtained in 120 infants admitted to a referral neonatal unit were evaluated according to history of pregnancy and delivery, clinical symptoms and pathological changes during the neonatal period. The following observations were made.

1. All complications during pregnancy and delivery which could be regarded as potential risk factors in acquiring perinatal infections were associated with a high serum IgM concentration.

2. IgM over 30 mg/100 ml was seen in the great majority of infants in different clinical categories of infections.

3. IgM concentration was equally increased in infants with suspected infection and in those in whom no pathogenic bacteria were isolated.

4. Unconjugated hyperbilirubinaemia was often associated with a raised IgM level suggesting that infection is often a causative factor in the development of jaundice.

5. Mean IgM concentration was the highest in infections accompanied by conjugated bilirubinaemia, indicating intrahepatic cholestasis.

Intrauterine and perinatally acquired infections play an important role in the morbidity and mortality of the newborn infant. This is particularly conspicuous in a neonatal unit where pathological babies are admitted requiring special care and treatment. A large proportion of these neonates is suffering of a variety of proved or suspected chronic intrauterine or acute perinatal infections.

Diagnosis of neonatal infections is difficult, and cases with clinically vague signs and symptoms, or completely silent infections may easily

escape diagnosis and adequate management. Even severe infections are sometimes clinically undistinguishable and the damages of the various organs may be detected with a considerable delay.

Recent reports [1, 2, 6, 9, 11] have shown that the raised IgM levels in cord and neonatal sera may be useful in screening of neonates for chronic intrauterine and acute perinatal infections. The use of serum IgM as a diagnostic means appears to be logical, since the foetus and the neonate are able to produce IgM antibodies to

infectious agents, or immunizing antigens [3, 4, 9, 10].

The purpose of this study was to examine how the serum IgM level could assist in the diagnosis of perinatal infections, especially the bacterial varieties with mild clinical manifestations. A correlative approach was followed in analysing the relevant clinical, microbiological and immunological data of newborns suspected of having various infections and referred to our neonatal unit.

MATERIAL AND METHODS

Studies were performed on 120 newborn infants admitted during the period February, 1972, to January, 1973; they were evaluated according to history of pregnancy and delivery, clinical symptoms and pathological changes during the neonatal period.

The majority of the infants displayed different pathological conditions, mostly a variety of documented or suspected infections. Blood samples were taken from those babies who had a history or abnormality suggesting the possibility of neonatal infection. It should be noted that in many instances some infection was strongly suggested as the main aetiological factor in the observed illness, but specific pathogens could not be demonstrated.

Serum was obtained from clotted venous blood taken from a cephalic vein, or withdrawn through an umbilical venous catheter within 24 hours after admission.

Immunoglobulins G, A and M were quantitated by means of the methods described by MANCINI et al. [8] using specific antisera produced by Human, Budapest. The methods have an error of $\pm 10\%$ and can identify levels as low as 5 mg per 100 ml. IgG, IgA and IgM standards supplied by Behring were used.

IgM levels in excess of 30 mg per 100 ml were considered abnormal within the first week of life.

RESULTS

Serum immunoglobulins and history of pregnancy and delivery

In Fig. 1 the means $\pm$ SE and the individual IgM levels obtained in the newborns investigated are grouped according to complications of pregnancy and delivery. It can be seen that all complications which can be regarded as potential risk factors in acquiring intrauterine or perinatal infections, were associated with a high mean concentration and a wide individual variation of the serum IgM level. The mean tended to be somewhat higher in infants born after prolonged delivery, and in those with a cloudy and foul smelling amniotic fluid.

In Table I, showing the distribution of infants according to serum IgM and IgA concentrations, it can be seen that in the different categories the majority had a serum IgM level above 30 mg/100 ml, indicative of some infection. Although some of the complications such as maternal infection, prolonged delivery, infected amniotic fluid and premature rupture of the membranes could be causally related to the infectious disease of the babies, it should be emphasized that it was a selected group of neonates which, in itself, might display a high degree of correlation even in the absence of a cause and effect relationship. In some infants in each category the IgA level was also elevated. In spite of the fact

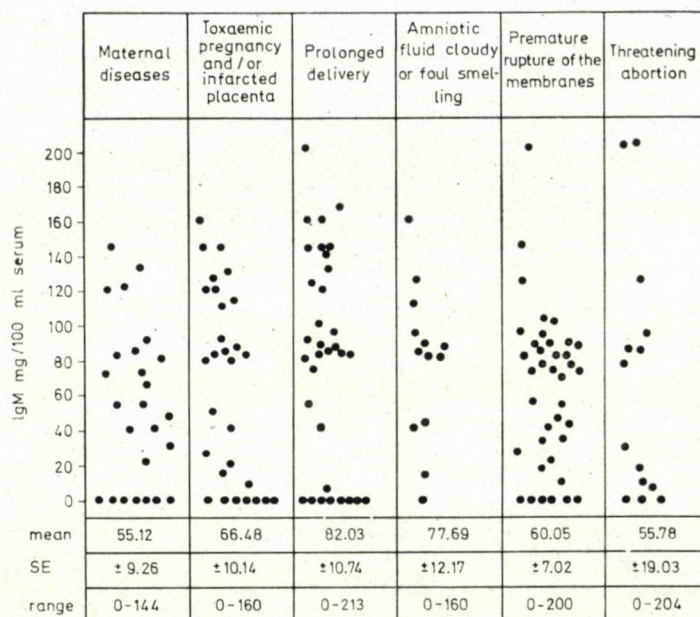


FIG. 1. Individual IgM levels and means $\pm$ SE in newborns admitted with proved or suspected infections. Infants whose history showed more than one complication have been included in several groups

TABLE I
Distribution of infants according to IgM and IgA concentrations obtained in the different groups based on history of pregnancy and delivery

History of pregnancy and delivery	Number of cases	IgM level, mg/100 ml			IgA level, mg/100 ml		
		< 5	5-30	> 30	< 5	5-20	> 20
Maternal disease	25	7	1	17	21	0	4
Toxaemic pregnancy and/or infarcted placenta	29	7	4	18	25	0	4
Prolonged delivery	33	8	1	24	27	0	6
Amniotic fluid cloudy or foul smelling	13	1	1	11	10	0	3
Premature rupture of the membranes	38	6	4	28	38	0	0
Threatening abortion	14	3	4	7	12	1	1

that the specimens originated from newborns selected for various reasons, it appears justified to conclude that the maternal, pregnancy and delivery history may be of great value in the diagnosis of infection in the neonate.

Thus the great proportion of high IgM levels in each group shown in Table I supports the view that infants born after such complications are at high risk for intrauterine and perinatal infections.

TABLE II

Distribution of newborn infants according to serum IgM and IgA values in different infectious conditions

Type of infection	Number of cases	IgM level, mg/100 ml			IgA level, mg/100 ml		
		< 5	5-30	> 30	< 5	5-20	> 20
Omphalitis	51	6	6	39	46	0	5
Septicaemia	28	0	2	26	19	0	9
Enterocolitis	24	2	2	20	21	0	3
Pyogenic skin lesions	18	5	0	13	17	0	1
Urinary infection	14	0	0	14	9	1	4
Pneumonia	15	2	2	11	10	0	5
Chronic intrauterine infection	5	0	0	5	1	0	4
Meningitis	2	1	1	0	2	0	0

Different types of infection and serum immunoglobulin levels

The distribution of newborns according to the serum IgM concentration in the different clinical categories of infections are summarized in Table II. Quantities of IgM over 30 mg per 100 ml were seen in the great majority of infants, whichever infectious group including a sufficient number of infants was analyzed. As Table II shows, several types of infection were encountered. It should be noted that some infants who suffered of different clinical types of infection (e.g. omphalitis + enterocolitis) were included in more than one group for evaluation. In 5 infants chronic intrauterine infection was suggested by the clinical findings (rubella, cytomegalovirus) but specific pathogens could not be demonstrated. The other types of infection could be classified as common bacterial infections which

were thought to have been acquired shortly before, during or soon after, delivery.

From the data in Table III it is clear that both the systemic and the localized varieties of acute perinatal infections may cause a significant response in IgM concentration, in agreement with previous observations. Thus, a rather wide scope of acute infections is associated with an augmented IgM level which can be helpful in detecting or confirming such illnesses in the newborn. A small number of ill infants showed a normal IgM level which can be explained in several ways. The lack or delay of immunological response in some instances does not, however, lessen the practical significance of the high degree of correlation between elevated IgM level and different perinatal infections.

Recently, HAIDER [5] has reported on serial examinations of newborns with different types of neonatal in-

TABLE III
Different infectious conditions and serum immunoglobulin levels

Type of infection	Number of infants	Mean postnatal age in days, range	Serum immunoglobulins, mg/100 ml		
			IgG mean $\pm$ SE	IgA mean	IgM mean $\pm$ SE
Omphalitis	51	4.5 0.5–21	1105.5 $\pm$ 37.22	28.21	71.72 $\pm$ 5.93
Septicaemia	28	4.48 0.5–21	946.25 $\pm$ 86.84	11.99	93.93 $\pm$ 7.01
Enterocolitis	24	6.25 0.5–30	1082.66 $\pm$ 72.0	11.83	87.41 $\pm$ 10.71
Pyogenic skin lesions	18	4.58 0.5–14	1068.0 $\pm$ 60.58	6.22	62.05 $\pm$ 13.37
Urinary infection	14	18.32 0.5–60	1002.14 $\pm$ 103.39	33.14	114.14 $\pm$ 18.23
Pneumonia	15	11.23 0.5–49	952.0 $\pm$ 101.83	46.8	87.0 $\pm$ 15.25
Chronic intrauterine infection	5	16.8 2.0–40	812.0 $\pm$ 136.68	88.62	139.2 $\pm$ 14.65

fection. In this study IgM rose to high levels during the course of infection in infants displaying severe local or systemic symptoms. The present findings are in accordance with Haider's observations inasmuch as the majority of infants with local or systemic infections showed significant symptoms which, in fact, led to the admission and investigation of the infants.

Microbial agents and serum MIg level

Table IV shows the frequency of various bacteria isolated from blood, urine, skin lesions, faeces, conjunctival swab, peritoneal fluid and external auditory canal. As it is seen, a great variety of microorganisms was cultured, most of which appeared to be primarily responsible for the different infections. *Staphylococcus aureus* haemolyticus, *E. coli*, *Enterococcus*, *Pro-*

teus, *Pseudomonas* were the five most frequently cultured microbial agents.

Fig. 2 compares the distribution of the individual concentrations in relation to postnatal age of neonates in whom no pathogenic bacteria were isolated with that found in infants with microbiologically established infections. The distribution pattern is practically the same in the two groups. In the majority of newborns included in both groups, serum IgM was determined within the first week of extrauterine life. It can be seen that newborns who were tested after the first week of life also showed IgM concentrations considerably higher than normal. Mean levels for the groups with and without pathogenic bacteria were 80 ± 5.8 mg per 100 ml and 80.1 ± 12 mg per 100 ml, respectively, indicating that the clinical diagnosis

TABLE IV
Distribution of bacteria isolated from different sites of newborns

Site of isolation	Type of bacteria									
	E. coli	Enteropathogenic E. coli	Ps. pyocyanea	Klebsiella	Proteus	Enterococcus	Staphylococcus aureus haemolyticus		Streptococcus	Pneumococcus
Umbilicus	13	—	3	2	2	5	16	—	1	—
Blood culture	7	—	2	2	1	3	8	—	3	—
Urine	10	—	1	3	1	3	2	1	—	—
External auditory canal	8	—	—	—	1	1	8	—	2	—
Pyogenic skin lesion	3	—	—	—	3	1	7	—	—	—
Bronchial aspirate	5	—	1	—	—	—	2	1	1	1
Conjunctival swab	1	—	1	—	1	—	2	1	—	—
Faeces	—	5	—	1	—	—	—	—	—	—
Peritoneal fluid	1	—	1	1	2	2	—	—	—	—

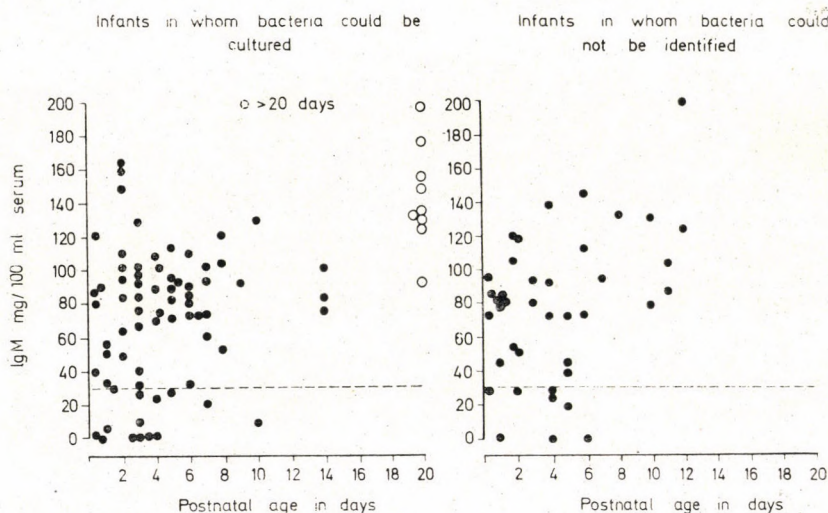


FIG. 2. Serum IgM values for infants in whom one or more bacteria could be cultured from different sites, and for infants in whom no microorganisms were identified

of infection was mostly correct, and one may infer that an elevated serum IgM concentration in the neonate signifies an immune response caused by infection.

The individual IgM levels obtained

in infants from whom Gram positive (Staphylococcus, Streptococcus) and Gram negative (E. coli, Klebsiella, Proteus etc.) agents were isolated are shown in Fig. 3. It is seen that in the first week of extrauterine life the proportion

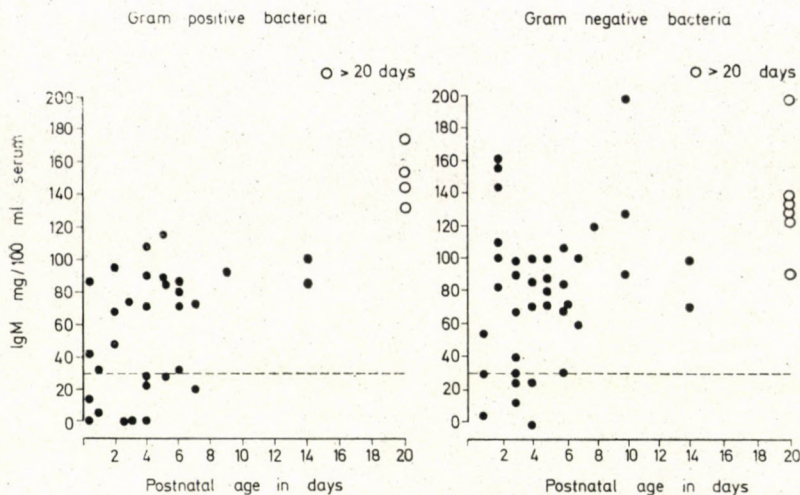


FIG. 3. Individual serum IgM concentrations of newborns from whom Gram positive and Gram negative bacteria were recovered

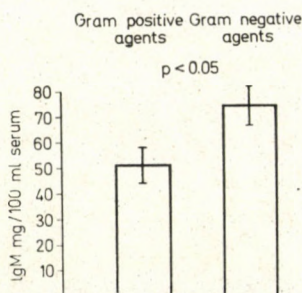


FIG. 4. Means $\pm$ SE of serum IgM levels observed in infants from whom Gram positive and Gram negative agents were isolated

of values exceeding 50 mg/100 ml was higher in the Gram negative than in the Gram positive group. This is also shown by the means of the two groups in Fig. 4: 51.2 ± 6.9 mg per 100 ml versus 74.2 ± 7.8 mg per 100 ml; the difference was significant statistically.

Serum bilirubin and immunoglobulin levels

Table V summarizes the distribution of neonates with suspected or proved

infections according to the main presenting symptoms observed on, or after admission. The most frequent sign was jaundice which pointed to the possibility of infection, and made a thorough clinical, microbiological and immunological investigation necessary to confirm the suspected infection. The immunoglobulin levels obtained in infants in whom the serum bilirubin level was determined, are shown in Table VI. These neonates were subdivided according to the pres-

TABLE V
Presenting symptoms in 120 infants with proved
or suspected infections

Symptoms	Number of infants
Jaundice	98
Enterocolitis	30
Vomiting	21
Polypnoea, dyspnoea, cyanosis, etc.	20
Dehydration	19
Skin lesions	19
Hepatomegaly	13
Hyper- or hypothermia	14
Tremor, convulsion	10
Hepatosplenomegaly	9
Abdominal distension	9
Anaemia	5
Hypoglycaemia	1
Hydrocephalus	1
Azotaemia	1

ence or absence of incompatible blood group constellation between mother and infant, and whether or not conjugated bilirubin was detected during the course of illness. As noted in Table VI, in each subgroup the mean IgM exceeded 50 mg per 100 ml, supporting the suggestion based on the history and/or the clinical findings that perinatal infections were the sole, or additional causative factors in the development of jaundice. The individual serum bilirubin values obtained in newborns included in the "compatible" and "incompatible" groups and displaying an IgM level above or below 30 mg/100 ml are plotted against postnatal age in the bilirubin diagram of ROSTA and BÉKEFI [11] (Fig. 5).

It is seen that, in both groups, the

concentration of unconjugated bilirubin was often high, requiring an exchange transfusion. Low and elevated IgM levels were equally associated with bilirubin concentrations exceeding the curve representing the dynamics of postnatal changes under normal conditions. The present observations undoubtedly show that jaundice is an early and rather regular sign of infections, and may precede or develop parallel with the immunological response to the microbial agent. Hyperbilirubinaemia associated with blood group incompatibility between mother and newborn, but lacking clinical or laboratory signs of isoimmunisation, may be the consequence of some type of acute infection. Fig. 5 shows that in a large proportion of such infants,

TABLE VI
Unconjugated bilirubinaemia

	Blood group incompatibility			No blood group incompatibility		
	Exchange transfusion n = 8	No exchange transfusion n = 12	All cases n = 12	Exchange transfusion n = 12	No exchange transfusion n = 50	All cases n = 63
Serum IgG	1127.77	1085.0	1103.33	1062.5	1112.8	1103.04
mg/100 ml	± 110.53	± 66.84	± 58.07	± 69.76	± 210.64	± 416.98
mean ± SE and range	480–1740	840–1480	480–1740	760–1680	220–2400	220–2400
Serum IgA	12.88	9.33	10.85	15.14	7.68	9.13
mg/100 ml						
range	0–104	0–112	0–112	0–112	0–128	0–128
Serum IgM	66.22	69.50	68.09	66.28	55.96	57.97
mg/100 ml	± 17.30	± 12.37	± 17.84	± 11.34	± 5.32	± 3.83
mean ± SE and range	0–144	0–140	0–144	0–116	0–168	0–168
Serum bilirubin	19.5	18.4	18.9	23.2	15.0	19.1
mg/100 ml	± 3.03	± 5.2	± 4.11	± 0.79	± 0.76	± 0.77
mean ± SE and range	16.2–26.3	10.4–25.4	10.4–26.3	19.6–28.2	3.1–24.0	3.1–28.2

Rh incompatibility: 9 infants

A + B incompatibility: 11 infants

high IgM levels were demonstrable. Therefore, in the absence of clinical and laboratory evidence of isoimmunisation, infection as a frequent cause of neonatal hyperbilirubinaemia should seriously be considered.

Mean IgM concentration was the highest in infections associated with conjugated bilirubinaemia. The relevant clinical and microbiological data of these infants are also shown in Table VII. It can be seen that conjugated bilirubin was mostly detected in septicaemia and urinary infection, which is a relatively common occur-

rence under such conditions in the first month of life. Table VII also shows that coliform bacteria were isolated from the majority of cases, in accordance with previous data showing that at this age urinary infection caused by *E. coli* is often associated with intrahepatic cholestasis. On the basis of the present observations and our experience in general, it may be concluded that the appearance of conjugated bilirubin in the serum is an alerting sign of infection, and can be a reflection of systemic disturbances even if it is the only symptom requiring investigation.

TABLE VII
Relevant clinical, microbiological and immunological

Type of infection				Bacteria isolated			
Septicaemia	Urinary infection	Pneumonia	Unidentified	E. coli	Enteropathogenic coli	Klebsiella + E. coli	No pathogens isolated
4	6	3	2	6	4	1	4

CONCLUSIONS

The present results showed that the knowledge of the serum IgM concentration may be of great value in the diagnosis of intrauterine, or perinatally acquired, infections. An elevated IgM level not only supports a tentative diagnosis, but is also a valuable adjunct for selection of

clinically silent infections. This particularly refers to neonates admitted to a referral neonatal unit, the majority of whom are usually at high risk for such conditions.

The high proportion of markedly increased IgM levels in infants born after complicated pregnancy and delivery (maternal infections, prolonged delivery, infected amniotic fluid and

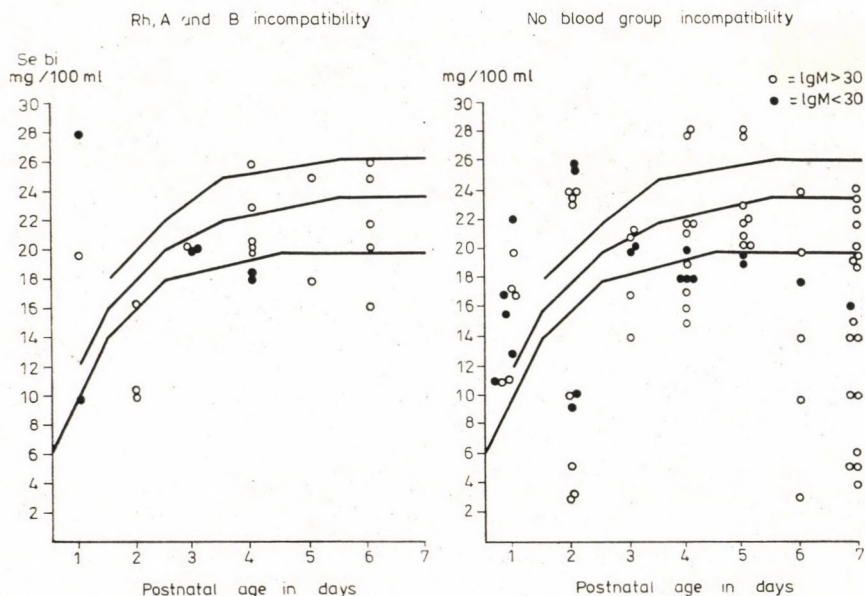


FIG. 5. Individual serum bilirubin values obtained in newborns included in the "compatible" and "incompatible" group and displaying an IgM level higher (○) or lower (●) than 30 mg/100 ml, plotted against postnatal age in Rosta-Békefi's bilirubin diagram. The diagram is proposed for following the dynamics of the changes of serum bilirubin in newborn infants suffering of haemolytic disease

data of 15 infants with conjugated bilirubinaemia

Time of detection of conjugated bilirubin			Immunoglobulin concentrations mg/100 ml Means $\pm$ SE		
first week	second week	beyond the second week	IgG	IgA	IgM
5	5	5	800 $\pm$ 138	70.6	98.18 $\pm$ 13.3

premature rupture of the membranes) underlines the usefulness of the exact knowledge of the history of the admitted infant. What appears important and of practical significance, is that in addition to chronic intrauterine infections, perinatally acquired acute diseases caused by bacterial agents may also elicit an immunological response, which either precedes, follows or develops simultaneously with the onset of clinical symptoms.

A great number of newborns admitted to a referral unit shows a wide spectrum of clinical symptoms mainly caused by asphyxia due to different complications during pregnancy and delivery, which may easily divert attention from the possible role of an infection in the pathogenesis of intrauterine, natal and postnatal disturbances. In such instances immunological investigations are particularly useful for the interpretation and adequate management of the disturbed transition from intrauterine to extrauterine life.

In accordance with HAIDER [5] the results of the present study also demonstrate that a wide scope of acute infections is capable of eliciting immunological responses in the neo-

nate. In the every-day practice of a referral unit it is a common occurrence that local or systemic symptoms of unknown aetiology are associated with a high IgM level which suggests an infectious cause of the symptoms. It is therefore of importance to follow the immunoglobulin levels in newborns with suspected intrauterine or perinatal infection.

The findings in the microbiologically proven infections showed that Gram positive and Gram negative microorganisms equally induce immunological responses in the affected newborn. It may be of some interest that in the present material the proportion of IgM values exceeding 50 mg per 100 ml was higher in infants from whom Gram negative bacteria were isolated. Of course, further microbiological investigations would be necessary reliably to define the incidence of IgM elevations and their correlation with the microorganisms involved in the infectious diseases of the newborn.

The most frequent early sign of suspected and proved perinatal infection in the present material was unconjugated bilirubinaemia. In a large proportion of such newborns, a high IgM level was demonstrated,

suggesting a causal relationship between jaundice and infection. It should be emphasized that even in the case of a jaundice associated with blood group incompatibility it must be tested whether or not some type of infection is the responsible factor in the early development of prolonged hyperbilirubinaemia.

Conjugated bilirubinaemia in the first few weeks of extrauterine life may be regarded as a laboratory sign

characteristic of an underlying infection. The majority of such infants responded by a marked increase in IgM and coliform bacteria were frequently isolated from blood or urine. Although STIEHM et al. [12] did not find IgM determination valuable in the differential diagnosis of biliary atresia and "neonatal hepatitis", the present observations undoubtedly point to the corroborative value of the immunological investigation of infants with intrahepatic cholestasis.

REFERENCES

1. ALFORD, C. A., SCHAFFER, J., BLANKENSHIP, W. J., STRAUMFJORD, J. V., CASSADY, G.: A correlative immunologic, microbiologic and clinical approach to the diagnosis of acute and chronic infections in newborn infants. *New Engl. J. Med.* **277**, 437 (1967).
2. BELLANTI, J. A., ARTENSTEIN, M. S., OLSON, C. L., BUESCHER, E. L., LUHRS, C. E., MILSTEAD, K. L.: Congenital rubella: clinicopathologic, virologic and immunologic studies. *Amer. J. Dis. Child.* **110**, 464 (1965).
3. EICHENWALD, H. F., KOTSEVALOV, O.: Immunologic responses of premature and full term infants to infection with certain viruses. *Pediatrics* **25**, 829 (1960).
4. GOTOFF, S. P., COCHRAN, W. D.: Antibody response to somatic antigen of *Salmonella* newport in premature infants. *Pediatrics* **37**, 610 (1966).
5. HAIDER, S. A.: Serum IgM in diagnosis of infection in the newborn. *Arch. Dis. Childh.* **110**, 164 (1965).
6. HARDY, J. B., MCCracken, G. H., JELLITS, E. D., GILKESON, M. R., SEVER, J. L.: Serum immunoglobulin levels in newborn infants. III. Some preliminary observations from a survey of cord blood levels in 2600 infants. *J. Pediat.* **75**, 1211 (1969).
7. HODES, H. L., ZEPP, H. D., AINBENDER, E., BERGER, R., HEVIZY, M.: Production of O and H agglutinins by newborn infant infected with *Salmonella*. *J. Pediat.* **68**, 780 (1966).
8. MANCINI, G., CARBONARA, A. O., HEREMANS, J. F.: Immunochemical quantitation of antigens by single radial immunodiffusion. *Immunochemistry* **2**, 235 (1965).
9. MELLITE, E. D.: Relationships between cord serum immunoglobulin levels and later abnormalities. Is neonatal screening for IgM a worth-while procedure? *Bull. Johns Hopkins Hosp.* **128**, 306 (1971).
10. REMINGTON, J. S., MILLER, M. J.: 19S and 7S antitoxoplasma antibodies in diagnosis of acute congenital and acquired toxoplasmosis. *Proc. Soc. exp. Biol. (N. Y.)* **121**, 357 (1966).
11. ROSTA, J., BÉKEFI, D.: Az újszülöttkori vércserék javallata. *Orv. Hetil.* **113**, 299 (1972).
12. STIEHM, E. R., AMMAN, A., CHERRY, J.: Elevated cord macroglobulins in the diagnosis of intrauterine infections. *New Engl. J. Med.* **275**, 971 (1966).

DR. É. KAISER
Gyermecklinika
7623 Pécs, Hungary

Clinical correlations with immunoglobulin levels in newborns in a referral neonatal unit

II. Neonatal responses of immunoglobulins in full-term, preterm and dysmature infants admitted with suspected or proved infections

By

ÉVA KAISER, MÁRTA BAKÓ, JUDIT STORCZ, ILONA ÖTVÖS,
I. RUBECZ and J. MESTYÁN

Department of Paediatrics, University Medical School, Pécs

(Received March 27, 1973)

The immunoglobulin levels of newborn infants admitted to a referral unit with suspected or proven infections have been evaluated according to maturity and intrauterine growth rate. The results showed that in the perinatal period the immunological response to infection is not dependent on gestational age and nutritional status. The dynamics of IgM observed in serial examinations showed essentially the same pattern in full-term, preterm and dysmature infants. It is concluded that in these three groups of infants, serum IgM concentration is a useful index in the diagnosis and screening of perinatally acquired infections. Quantitative measurement of immunoglobulins as a screening procedure is also useful in the selection of newborns with very low IgG values.

It is well-known that the foetus born at term is immunologically competent as far as its responses to antigenic stimuli are concerned [7]. Even premature infants, whose susceptibility to severe infections is one of the major handicaps in this group of newborns, are capable of responding by an increased synthesis of immunoglobulins [10]. It is a well-established fact that the level of serum IgG which crosses the placenta and reflects maternal levels, is closely related to gestational age [3, 6, 15, 18].

IgM and IgA on the other hand are not transferred from mother to foetus, and therefore high levels of these immunoglobulins indicate foetal pro-

duction in response to intrauterine infection [2, 9, 14, 17].

The immunoglobulins of foetally malnourished infants have also been studied by different authors showing that in some of these abnormally low IgG concentrations may be observed [1, 4, 11, 16, 19]. Raised IgM levels have also been reported to be associated with intrauterine malnutrition which suggests that infection may be a responsible factor in growth retardation [19].

In order to study the immunological response to acute perinatal infections of full-term, preterm and small for dates infants the data obtained from the clinical material of a previous in-

vestigation [12] have been evaluated according to gestational age and intrauterine growth rate. The results are presented in this report.

MATERIAL AND METHODS

Serum immunoglobulin values for 120 infants have been analyzed according to maturity and intrauterine growth rate. The infants were divided into three groups: 1) full-term infants with a gestational age >37 weeks; 2) preterm infants with a gestational age <37 weeks; 3) dysmature infants whose birth weight fell below the 10th percentile of the respective gestational age. In some instances maturity was approximated by physical signs characteristic of the different stages of intrauterine development, and dysmaturity by the nutritional status of the newborn.

In addition to this material, the serum immunoglobulins of 30 neonates admitted with probable infections, and in whom two or more blood samples were collected at intervals from 6–10 days, were evaluated separately.

Gestational age was estimated from the date of the last menstrual period, and the rate of growth in utero by our local standard [5]. Serum was obtained from clotted venous blood taken from a cephalic vein, or withdrawn through an umbilical venous catheter within 24 hours of admission or of appearance of symptoms. Immunoglobulins G, A and M were quantitated by means of the method described by MANCINI et al. [13] using specific antisera produced by Human, Budapest. IgG, IgA and IgM standards supplied by Behring were used.

RESULTS

Immunoglobulin levels in full-term, preterm and dysmature infants admitted with suspected infections

The mean immunoglobulin concentrations obtained on admission in three groups of infants are shown in Table I. Preterm and dysmature in-

TABLE I
Immunoglobulin levels in full-term, preterm and dysmature infants admitted with suspected infections

		Full-term infants n = 69	Preterm infants n = 26	Dysmature infants n = 25
Gestational age	Mean	39.45	32.24	38.86
	Range	37–44	27–36	33–41
Birth weight	Mean	3089.13	2226.15	2394.0
	Range	2950–3500	1500–2950	1820–2960
IgG	Mean	1179.08	904.15	1002.72
	SE	± 46.33	± 86.81	± 85.54
	Range	480–1360	80–2240	96–1720
IgA	Mean	13.18	23.46	21.96
	SE	± 4.36	± 9.45	± 6.97
	Range	0–110	0–186	0–56
IgM	Mean	73.05	81.57	94.08
	SE	± 6.64	± 10.21	± 7.64
	Range	0–272	0–176	0–160

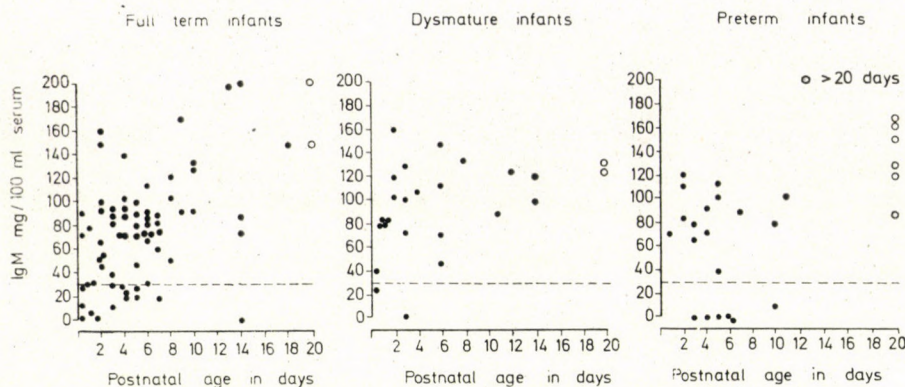


FIG. 1. Individual serum IgM concentrations in full-term, dysmature and preterm infants

fants had a significantly lower IgG level than the full-term infants, ranging from 80 to 2240 and 96 to 1720 mg per 100 ml, respectively. The mean IgM level was high in each group indicating that the majority of infants was infected at the time of serum collection; IgM was significantly ($p < 0.001$) lower in normally grown full-term than in dysmature infants. The individual IgM concentrations in the three groups of infants are shown in Fig. 1.

IgA was detected in 7 preterm, 8 full-term and 7 dysmature neonates. Half of these infants showed a considerably increased IgA level within the first week of extrauterine life indicating that infection had probably been acquired before delivery. Elevated serum IgA concentrations — as it is shown in Fig. 2 — were observed only in infants with high IgM levels, in agreement with the observation of ALFORD et al. [2].

YEUNG and HOBBS [19] found a significantly lower IgG level in the

serum of small for dates infants on the first day of extrauterine life, and concluded that placental insufficiency might be responsible for its depletion. ADDY [1] could not confirm these observations, while PAPADATOS et al. [16] and JONES [11] reported that in some small for dates infants, such as those with a birth weight below the 3rd percentile, the IgG level was abnormally low. In the present series of examinations a tendency towards lower IgG values was undoubtedly observed. Fig. 3 shows the distribution of the individual levels in relation to the normal mean ± 2 SD corresponding to different postnatal ages. It can be seen that the great majority of IgG values were between the lines representing the mean and -2 SD; in 7 dysmature babies IgG was present in quantities smaller than -2 SD.

On the basis of these findings and those reported in the literature, it appears reasonable to assume that initial IgG levels below 600 mg per 100 ml can be a relevant factor in the

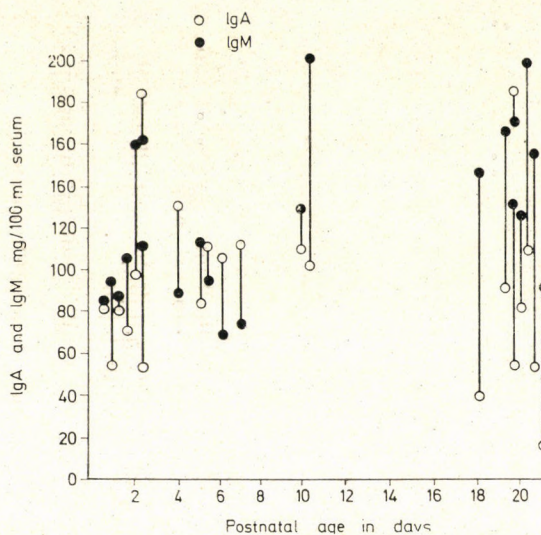


FIG. 2. Infants in whom high IgM levels were associated with high IgA levels

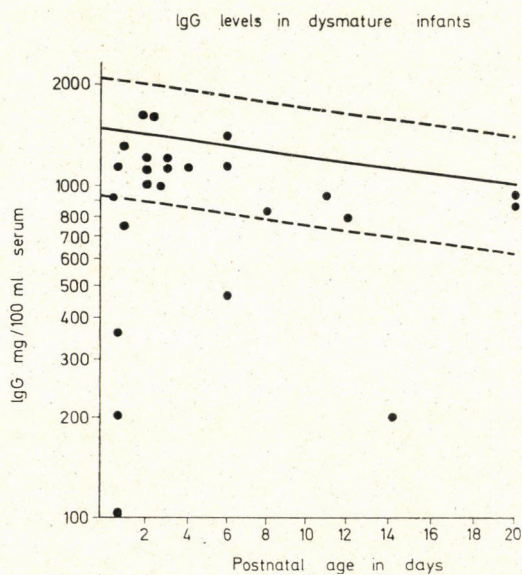


FIG. 3. Semilogarithmic plot of serum IgM values obtained in dysmature infants in relation to the normal mean ± 2 SD

susceptibility to infections in this category of newborns. The postnatal decline of IgG to very low levels may further increase the susceptibility to infections as it is commonly seen in premature infants born before 33 weeks gestation.

Intrauterine infection may be a causative factor in foetal malnutrition which is often reflected in an increased IgM concentration in cord serum. The pathological changes in the placenta have been incriminated both in the increased susceptibility to infections, and in the intrauterine immunological stimulation. Placental insufficiency owing to extensive infarction might influence the transfer of IgG from mother to foetus leading to dangerous low levels after birth, and/or might facilitate intrauterine infections, the antigenic stimulation resulting in increased foetal IgM synthesis [19]. It would seem of interest to carry out correlative studies on the relationship of placental pathology and foetal immunology to obtain more definite information on this matter.

Serial examination of the responses of immunoglobulins

The first test performed in 18 full-term, 6 preterm and 10 small for dates infants on the first day of admission was followed by a second, or third determination of serum immunoglobulins. The interval between two tests varied from one to six weeks, but in the majority of cases it was not longer than 10 days.

The relevant clinical and microbiological data of the three groups of infants are shown in Tables II—IV, and the behaviour of IgM is seen in Fig. 4. The dynamics of IgM showed essentially the same pattern in full-term, preterm and small for dates infants. In most cases of systemic or localized infections the response of IgM was significantly greater than the normal. The starting IgM level scattered widely, and in a number of cases the abnormally high level reached in a few days of extrauterine life was followed by a further marked increase during the course of illness. Since the behaviour of IgM did not essentially differ in the three groups of infants, in Fig. 5 the pooled serial values have been plotted against postnatal age which globally shows the rate of postnatal increase of the IgM concentration in the babies with suspected or proved infections.

In these serial examinations a response of IgA was seen in three full-term, in two dysmature and in three premature infants. Among these babies in three instances IgA was detectable in a considerable quantity at the first test performed within 7 days after birth. In the remainder, IgA was first detected two weeks after admission. This is in agreement with the observations of ALFORD et al. [2] who reported a lower rate of increase of IgA than of IgM after the onset of clinical infection.

The dynamic pattern of IgM in infected full-term and low birth weight neonates was examined by HAIDER [8] who showed that the con-

TABLE II
Relevant clinical data of full-term infants with two
or more immunoglobulin determinations

Age at admission	Age at first test	History, clinical assessment, diagnosis	Laboratory evidence of infection
14 days	14 days	Enterocolitis. Acidosis. Signs of sepsis	Enteropathogenic <i>E. coli</i> isolated from faeces
1 day	1 day	Asphyxia. Premature rupture of membranes	<i>Streptococcus</i> isolated from CSF
4 days	4 days	Omphalitis. Meningitis	—
5 days	7 days	Pneumonia. Hyperbilirubinaemia. Pemphygoid. Exchange transfusion	<i>Staphylococcus aureus</i> haemolyticus isolated from cutaneous lesions
1 day	1 day	Aspiration of amnionic fluid. Pneumonia	—
4 hrs	5 hrs	Meningocele	—
7 days	8 days	Omphalitis. Hyperbilirubinaemia	—
5 days	6 days	Hepatosplenomegaly. Congenital heart defect. Suspected rubella infection?	<i>E. coli</i> isolated from urine
1 day	1 day	Hepatosplenomegaly. Conjugated bilirubinaemia. Neonatal hepatitis?	—
4 days	4 days	Hyperbilirubinaemia. ABO incompatibility. Pemphygoid. Omphalitis	<i>Staphylococcus aureus</i> haemolyticus isolated from skin lesions
3 days	3 days	Conjunctivitis. Enterocolitis. Abdominal distension	<i>Streptococcus beta</i> haemolyticus recovered from external auditory canal. <i>Proteus</i> recovered from conjunctival swab
5 days	5 days	Apnoeic spells. Hyperbilirubinaemia. Signs of sepsis. Pneumonia. Leukopenia. Thrombocytopenia	<i>Enterococcus</i> cultured from umbilical stump and blood
5 days	5 days	Hyperbilirubinaemia. ABO incompatibility. Exchange transfusion	<i>E. coli</i> recovered from urine
1 day	3 days	Unconjugated and conjugated bilirubinaemia. ABO incompatibility. Signs of sepsis. Hepatosplenomegaly	<i>E. coli</i> recovered from urine
4 days	4 days	Asphyxia. Aspiration of amnionic fluid. Hyperbilirubinaemia. ABO incompatibility. Pneumonia. Omphalitis	<i>Staphylococcus aureus</i> haemolyticus recovered from umbilical stump, and <i>E. coli</i> from bronchi
1 day	1 day	Hyperbilirubinaemia. Cyanosis. Apnoeic spells. Omphalitis. Exchange transfusion	<i>E. coli</i> recovered from umbilical blood
4 days	4 days	Enterocolitis. Hyperbilirubinaemia. Omphalitis	<i>Staphylococcus aureus</i> haemolyticus isolated from umbilicus
4 days	4 days	Hyperbilirubinaemia. Enterocolitis. Hepatosplenomegaly	—

TABLE III

Relevant clinical data of dysmature infants with two or more immunoglobulin determinations

Age at admission	Age at first test	History, clinical assessment, diagnosis	Laboratory evidence of infection
4 days	6 days	Direct bilirubinaemia. Pneumonia. Omphalitis	<i>E. coli</i> recovered from umbilicus
3 days	3 days	Rh and AO constellation. Hyperbilirubinaemia. Pemphygoid	<i>Staphylococcus aureus</i> haemolyticus recovered from skin lesions, and <i>Enterococcus</i> from blood
3 days	3 days	Hyperbilirubinaemia. Rh constellation. Signs of sepsis	<i>E. coli</i> recovered from blood
3 hours	1 day	Vesicular skin eruptions. Signs of sepsis	—
2 days	3 days	Signs of sepsis. Direct bilirubinaemia. Hypoglycaemia	<i>E. coli</i> recovered from urine, <i>Staphylococcus aureus</i> haemolyticus from blood
1 day	4 days	Asphyxia, acidosis, pneumonia. Signs of sepsis	—
3 days	3 days	Hyperbilirubinaemia	<i>Staphylococcus aureus</i> haemolyticus recovered from external auditory canal, umbilicus and cerebrospinal fluid
3 days	3 days	Pemphygoid. Enterocolitis. Hyperbilirubinaemia	<i>Staphylococcus aureus</i> haemolyticus recovered from external auditory canal, umbilicus and skin lesions
1 hour	6 days	Toxaemia. Hypoglycaemia. Petechiae. Hyperbilirubinaemia	—
2 hours	2 hours	Asphyxia. Omphalitis. Pemphygoid	<i>E. coli</i> , <i>Staphylococcus aureus</i> haemolyticus, and <i>Klebsiella</i> recovered from urine and <i>Staphylococcus aureus</i> from skin

centration rose gradually after the onset of symptoms. HAIDER concluded that the increase of serum IgM was independent of birth weight, as he observed no significant difference between normal and low birth-weight infants. The present findings support HAIDER's conclusion inasmuch as full term, preterm and small for dates neonates were equally capable of IgM synthesis in early extrauterine life.

The variability of the rate of increase in IgM concentration was also similar in the three groups of infants.

Since maturity and nutritional status of the newborn appear to be of little significance for the capacity of immunological responses to perinatal infections, the importance of factors on which the dynamics of IgM formation are primarily dependent, remains to be determined. The possible

TABLE IV
Relevant clinical data of preterm infants with two
or more immunoglobulin determinations

Age at admission	Age at the first test	History, clinical assessment, diagnosis	Laboratory evidence of infection
4 days	4 days	Signs of sepsis. Pneumonia. Hyperbilirubinaemia. Hepatosplenomegaly	Staphylococcus aureus haemolyticus recovered from blood and umbilicus
7 hours	8 hours	Subluxation of knee. No definite sign of infection	—
2 hours	1 day	Pemphigoid. Hyperbilirubinaemia	Enterococcus, E. coli and Proteus recovered from skin lesions
1 day	6 days	Pneumonia. Abdominal distension. Acidosis. Asphyxia. Hyperbilirubinaemia	—
2 hours	3 hours	Aspiration of amniotic fluid. Enteritis. Omphalitis. Pemphigoid	Staphylococcus aureus haemolyticus recovered from external auditory canal, umbilicus and skin lesions
9 hours	10 hours	Hypoglycaemia. Asphyxia. Direct bilirubinaemia. Pneumonia. Conjunctivitis	Staphylococcus aureus haemolyticus recovered from conjunctival swab, E. coli from urine

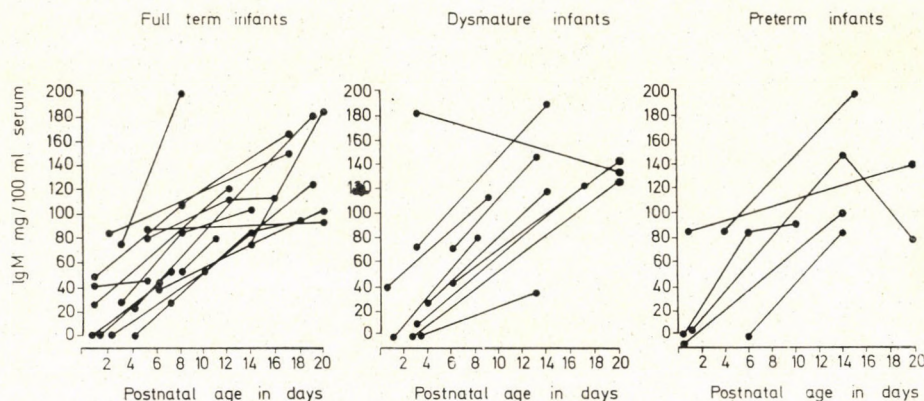


FIG. 4. Serum IgM levels in full-term, dysmature and preterm infants in whom two or more values were obtained

role of the nature of the microbial agents, the clinical types of infection, the severity of clinical damage and therapy has already been suggested by ALFORD et al. [2] and HAIDER [8]. Further correlative and serial in-

vestigations are, however, necessary to determine the relative importance of these factors in the variability of the rates of serum IgM and IgA synthesis in infected neonates.

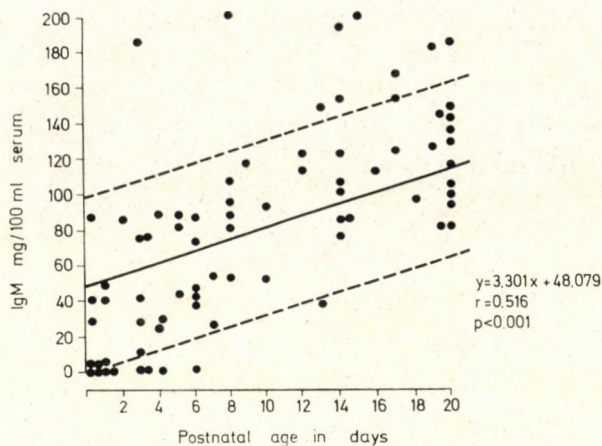


FIG. 5. Individual serum IgM levels obtained in serial examinations of full-term, dysmature and preterm infants, plotted against postnatal age. The correlation between the two parameters is highly significant

CONCLUSIONS

Evaluation of the IgM level according to gestational age and growth rate clearly shows that its response to perinatal infection does not significantly differ in the three groups of infants. In mature, premature and growth retarded neonates it is an equally useful index in the diagnosis and screening of acute, perinatally acquired infections. It appears that the immunological response to infection in the perinatal period is not so much dependent on gestational age and birth weight. Other factors such as microbial agents and duration of infection are probably more important in the elevation of the level of the serum immunoglobulins.

Since dysmaturity may be the consequence of chronic or subacute intrauterine infection, and infants with a birth weight below the 10th percentile

often display abnormally high IgM levels, it seems reasonable to subject dysmature neonates to screening for intrauterine or perinatally acquired infections. Considering that there is a delay in the rise of IgM which may be followed by a similar response in IgA, it appears useful to follow the dynamics of the changes of immunoglobulins by serial examinations. A gradual rise or the persistence of high levels indicates an increased neonatal synthesis of these globulins. A fall of the initially increased concentrations suggests, however, the possibility of passively acquired immunoglobulins.

A response in IgA was less frequent, but where it was detected in a significant quantity, a markedly elevated IgM level could always be demonstrated. The combined occurrence of augmented and consistent IgM and IgA concentrations is of a great diagnostic significance in the case of

clinically inapparent or suspected infections.

A further advantage of the quantitative measurement of serum immunoglobulins as a screening procedure is that newborns with very low IgG

values can also be selected. In such infants, like premature and some dysmature ones, a further marked postnatal fall in IgG concentration could easily endanger survival by an undue susceptibility to infections.

REFERENCES

1. ADDY, D. P.: Cord serum IgG levels in "small-for-dates" babies. *Arch. Dis. Childh.* **45**, 809 (1970).
2. ALFORD, C. A., SCHAFER, J., BLANKENSHIP, W. J., STRAUMFJORD, J. V., CASSADY, G.: A correlative, immunologic, microbiologic and clinical approach to the diagnosis of acute and chronic infections in newborn infants. *New Engl. J. Med.* **277**, 437 (1967).
3. ALLANSMITH, M., MCCLELLAN, B. H., BUTTERWORTH, M., MALONEY, J. R.: The development of immunoglobulin levels in man. *J. Pediat.* **72**, 276 (1968).
4. EVANS, H. E., AKPATA, S. O., GLASS, L.: Serum immunoglobulin levels in premature and full-term infants. *Amer. J. clin. Path.* **56**, 416 (1971).
5. FEKETE, M., IGÁZI, K., JÁRAI, I., LAJOS, L., MESTYÁN, G., WASZNER, Zs.: A magzat növekedése a harmadik trimesonban. *Gyermekegyógyászat* **19**, 181 (1968).
6. FURTH, R. VAN, SCHULT, H. R. E., HIJMAN, W.: The immunological development of the human fetus. *J. exp. Med.* **122**, 1173 (1965).
7. GOTOFF, S. P., COCHRAN, W. D.: Antibody response to somatic antigen of *Salmonella* newport in premature infants. *Pediatrics* **37**, 610 (1966).
8. HAIDER, S. A.: Serum IgM in diagnosis of infection in the newborn. *Arch. Dis. Childh.* **47**, 382 (1972).
9. HARDY, J. B., MCCracken, G. H., JELLITS, E. D., GILKESON, M. R., SEVER, J. L.: Serum immunoglobulin levels in newborn infants. III. Some preliminary observations from a survey of cord blood levels in 2,600 infants. *J. Pediat.* **75**, 1211 (1969).
10. HODES, H. L., ZEPP, H. D., AINBENDER, E., BERGER, R., HEVIZY, M.: Production of O and H agglutinins by newborn infants infected with *Salmonella*. *J. Pediat.* **68**, 780 (1966).
11. JONES, W. R.: Cord serum immunoglobulin levels in "small for dates" babies. *Aust. Paediat. J.* **9**, 30 (1972).
12. KAISER, É., BAKÓ, M., STORCZ, J., ÖTVÖS, I., KUBECZ, I., MESTYÁN, J.: Clinical correlations with immunoglobulin levels in newborns of a referral neonatal unit. I. History of pregnancy and delivery, microbial agents, clinical types of infection, presenting symptoms and serum IgM globulin. *Acta paediat. Acad. Sci. hung.* **14**, 179 (1973).
13. MANCINI, G., CARBONARA, A. O., HEREMANS, J. F.: Immunochemical quantitation of antigen by single radial immunodiffusion. *Immunochemistry* **2**, 235 (1965).
14. MELLITE, E. D.: Relationships between cord serum immunoglobulin levels and later abnormalities. Is neonatal screening for IgM a worthwhile procedure? *Bull. Johns Hopkins Hosp.* **128**, 306 (1971).
15. PAPADATOS, C., PAPAEEVANGELOU, G. J., ALEXIOU, D.: Immunoglobulin levels and gestational age. *Biol. Neonat.* **10**, 365 (1969).
16. PAPADATOS, C., PAPAEEVANGELOU, G. J., ALEXIOU, D., MENDRIS, J.: Serum immunoglobulin G levels in "small for dates" newborn babies. *Arch. Dis. Childh.* **45**, 570 (1970).
17. STEIHM, E. R., AMMAN, A., CHERRY, J.: Elevated cord macroglobulins in the diagnosis of intrauterine infections. *New Engl. J. Med.* **275**, 971 (1966).
18. TOIVANEN, P., ROSSI, T., HIRVONEN, T.: Immunoglobulins in human fetal sera at different stages of gestation. *Experientia (Basel)* **24**, 527 (1969).
19. YEUNG, C. Y., HOBBS, J. R.: Serum IgG levels in normal, premature, postmature and "small for dates" newborn babies. *Lancet* **1**, 1167 (1968).

Dr. É. KAISER

Gyermekeklinika

7623 Pécs, Hungary

Über die Licht- und Barbituratbehandlung des neonatalen Ikterus

Von

MAGDA OBÁL—NAGY, L. THURZÓ und J. MÉSZÁROS

Geburtshilfliche und Gynäkologische Klinik der Medizinischen Universität, Szeged
(Eingegangen am 10 April, 1973)

Im Laufe der ersten 8 Lebenstage wurde der Serumbilirubinspiegel von 131, in 5 Gruppen eingeteilten Neugeborenen täglich untersucht. Die erste Gruppe diente als Kontrolle, in den übrigen Gruppen kamen folgende Behandlungen zur Anwendung: Gruppe II: fortdauernde Lichtbehandlung; Gruppe III: täglich 5 mg/kg Phenobarbital i. m. in zwei Dosen verteilt; Gruppe IV: vom ersten Tag an Lichtbehandlung und vom dritten Tag an auch Barbituratverabreichung; Gruppe V: Licht- und Barbituratbehandlung vom ersten Tag an. Der Bilirubinspiegel wurde durch beide Behandlungen herabgesetzt, in den Fällen, in denen die Hyperbilirubinämie innerhalb der physiologischen neonatalen Grenze blieb, war jedoch der Effekt des Lichtes von geringer Intensität nicht signifikant. Die Barbituratwirkung hat sich vom 5. Tag an für signifikant erwiesen. Die Spitze der Kurve wird niedriger und verschiebt sich vom 5. auf den 3. Tag. Unter Wirkung der Behandlung hat sich die Notwendigkeit des Blutaustausches um nahezu 80% vermindert.

CREMER und Mitarb. [5] teilten 1958 mit, daß durch natürliches oder künstliches blaues Licht der Serumbilirubin-Spiegel des Neugeborenen herabgesetzt wird. Über die Wirksamkeit der Lichtbehandlung in der Therapie und Prophylaxe der Gelbsucht von Früh- und Neugeborenen haben eine Reihe von Verfassern berichtet [13, 25, 17, 4, 11, 26, 18, 31]. Laut der Untersuchungen von LUCEY und Mitarb. [15] sowie CALLAHAN und Mitarb. [4] umwandelt sich das Bilirubin unter Lichtbehandlung in polare, weniger toxische, diazo-negative Derivative, welche mit der Galle und dem Harn rasch ausgeschieden werden.

CATZ und YAFFE [3] gelangten aufgrund tierexperimenteller Untersuchungen zur Feststellung, daß durch

Barbiturat die Bilirubin-Konjugationsfähigkeit der Leber gesteigert wird, sodann vermochten YAFFE und Mitarb. [33] bei hyperbilirubinämischen Neugeborenen durch Phenobarbitalgabe den Serumbilirubin-Spiegel erfolgreich herabzusetzen. Damit begann eine Serie von klinischen Untersuchungen, und es erschienen zahlreiche Mitteilungen [1, 2, 6–8, 10, 14, 16, 21–23, 27, 28, 30, 32, 37], in denen über die erfolgreiche Herabsetzung von Serumbilirubin bei Erwachsenen, Neu- und Frühgeborenen berichtet wurde. In den letzten Jahren wurden mit unterschiedlichen Ergebnissen auch andere Induktoren, vor allem in Kombination mit Barbiturat erprobt [1, 10].

An unserer Neugeborenenabteilung

wurde zuerst die Phenobarbitalverabreichung, sodann auch die Lichtbehandlung begonnen. Es kamen aufgrund ihres unterschiedlichen Mechanismus Licht und Barbiturat gesondert und auch in Kombination miteinander zur Anwendung und so konnte die Wirkung des Blaulichts, des Phenobarbitals bzw. die gemeinsame Wirkung der beiden Behandlungen verglichen werden, um auf folgenden Fragen eine Antwort zu erhalten:

1. welche der beiden Behandlungen — Licht oder Barbiturat — erweist sich als wirksamer;

2. läßt sich zwischen dem Beginn der Barbituratbehandlung und der Gestaltung des Serumbilirubin-Spiegels irgendwelche Korrelation nachweisen;

3. können durch kombinierte Anwendung der beiden Verfahren bessere Ergebnisse erzielt werden;

4. summiert sich die Wirkung der beiden Verfahren, insofern minimale Dosen verabreicht werden?

MATERIAL UND METHODIK

Es wurden insgesamt 134 reife Geburtsgewicht über 2500 g Neugeborene ausgewählt und bei ihnen der Serumbilirubin-Spiegel vom 1. bis zum 8. Lebenstag täglich bestimmt; zur Bestimmung des Serumbilirubins diente die THOMSONSche Methode [24].

Die Neugeborenen wurden in folgende Gruppen eingeteilt:

I. unbehandelte Kontrollgruppe, 36 Neugeborene (15 Mädchen und 21 Knaben);

II. 23 Neugeborene (12 Mädchen und 11 Knaben), die vom 1. Lebenstag an ausschließlich eine Lichtbehandlung erhielten;

III. 25 Neugeborene (11 Mädchen und 14 Knaben), die vom 1. Lebenstag an ausschließlich Barbituratbehandlung erhielten;

IV. 30 Neugeborene (11 Mädchen und 19 Knaben) die vom 1. Lebenstag an eine Lichtbehandlung und vom 3. Lebenstag an auch Barbituratbehandlung erhielten;

V. 20 Neugeborene (10 Mädchen, 10 Knaben), die vom 1. Lebenstag an eine kombinierte Licht- und Barbituratbehandlung erhielten.

Die Auswahl der behandelten und Kontrollsäuglinge fand an jenen Tagen statt, an denen die Zahl der Entbindungen es ermöglichte, daß genügend reife Säuglinge (durchschnittliches Geburtsgewicht 3300 g) behandelt bzw. in die oben angeführten Gruppen eingeteilt werden. Auf diese Weise konnten gleichzeitig stets 6–8 Neugeborene untersucht und behandelt werden. Säuglinge, bei denen ABO- bzw. Rh-Inkompatibilität vorlag oder die mütterliche Blutgruppe O und die des Säuglings A, B bzw. AB war, wurden in das Untersuchungsmaterial nicht aufgenommen; ähnlicherweise schlossen wir auch die an Kephalthämatom oder hämorrhagischer Diathese leidenden Neugeborenen von den therapeutischen Versuchen aus.

Die Lichtbehandlung erfolgte in einem Inkubator mit darüber montierten 3 Leuchtrohren je 40 Watt (»Tungsram-Blue«). Die Leuchtrohre wurden 70 cm von den Neugeborenen entfernt angebracht. Die Lichtemission der Rohre war im Wellenbereich zwischen 420 und 450 nm maximal, während die Intensität der Beleuchtung etwa 300 Lux betrug. Die Behandlung bestand aus Ganzkörperbestrahlung, der Augenschutz wurde durch Bauchlagerung oder Augenverband gesichert. Die Bestrahlung wurde nur während den Stillperioden unterbrochen.

Die Säuglinge erhielten täglich insgesamt 5 mg/kg Körpergewicht Phenobarbital i. m. morgens und abends in zwei Dosen verteilt. Im Vergleich zu den in der Literatur empfohlenen sich bis zu 15 mg/kg erstreckenden Tagesdosen kann diese Dosis als niedrig betrachtet werden.

Im Laufe der halbjährigen Behandlungsperiode kam es bei zwei zur Kontroll-

TABELLE I

Tägliche Se-Bilirubinwerte und die Streuung im Mutter- und Nabelblut ferner im Blut der Kontrollgruppe

Anzahl der Gruppen und Behandlung		1.	2.	3.							
				1. Tag	2. Tag	3. Tag	4. Tag	5. Tag	6. Tag	7. Tag	8. Tag
Kontrollgruppe	mg%	0,50	3,94	2,40	5,51	6,55	7,88	8,37	7,87	7,52	7,09
	4.	0,25	0,26	0,22	0,36	0,46	0,63	0,75	0,82	0,88	0,95
Gruppe II: Licht vom 1. Tag an	mg%	0,45	3,71	2,50	4,97	6,42	6,91	7,41	7,07	6,73	6,19
	4.	0,19	0,26	0,18	0,36	0,67	0,80	0,99	1,01	0,89	0,91
Gruppe III: Barbiturat vom 1. Tag an	mg%	0,53	3,99	2,53	5,80	6,53	6,69	5,43	4,29	3,29	2,49
	4.	0,29	0,32	0,21	0,58	0,65	0,86	0,85	0,73	0,65	0,63
Gruppe IV: Licht vom 1. Tag, Barbiturat vom 3. Tag an	mg%	0,51	3,93	2,23	5,53	6,89	7,69	7,15	6,55	5,48	4,45
	4.	0,25	0,26	0,23	0,39	0,52	0,74	0,86	0,82	0,83	0,86
Gruppe V: Vom 1. Tag Licht und Barbiturat	mg%	0,45	3,56	1,57	5,51	6,45	6,48	5,85	5,05	3,90	2,69
	4.	0,22	0,23	0,27	0,29	0,52	0,89	0,74	0,79	0,67	0,74

1. = Mütterlicher Se-Bilirubinwert
 2. = Se-Bilirubinwert im Nabelblut
 3. = Se-Bilirubinwert der Neugeborenengruppen.
 4. = Streuung $\pm$

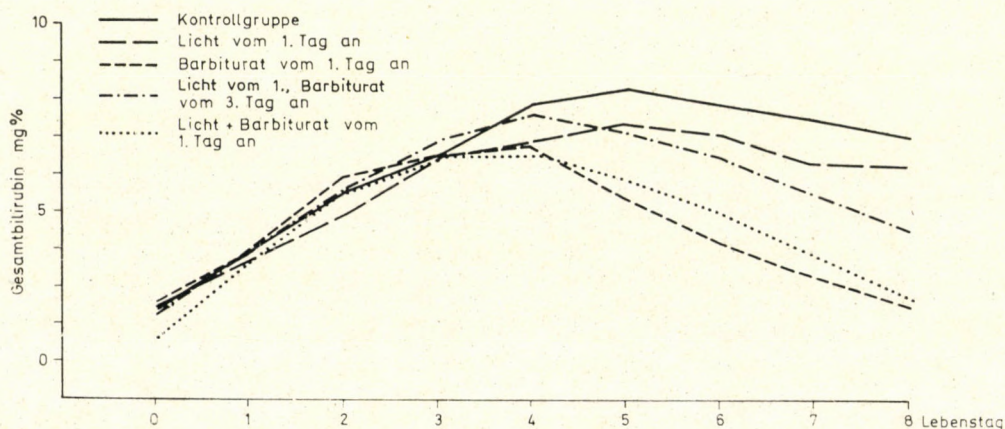


ABB. 1. Se-Gesamtbilirubinwerte bei verschiedenen Behandlungen (mg%)

gruppe gehörenden Neugeborenen und bei einem behandelten Neugeborenen zum Blutaustausch.

Der tägliche Durchschnitt der Serumbilirubinwerte ist in Tabelle I ersichtlich.

In Abbildung 1 ist die Gestaltung des

Serumbilirubin-Mittelwertes je Gruppe und Tag, graphisch dargestellt.

Tabelle II veranschaulicht die anhand der STUDENTschen *t*-Zweistichprobe errechneten P-Werte.

TABELLE II

Signifikanz (< 5) der Unterschiede zwischen den täglichen durchschnittlichen Se-Bilirubinwerten der Kontroll- (I.) und behandelten (II.—V.)-Gruppen

Verglichene Gruppen	1. Tag	2. Tag	3. Tag	4. Tag	5. Tag	6. Tag	7. Tag	8. Tag
Gruppe I zu II.	>5	>5	>5	>5	>5	>5	>5	>5
Gruppe I zu III.	>5	>5	>5	>5	<5	<5	<5	<5
Gruppe I zu IV.	>5	>5	>5	>5	>5	>5	>5	>5
Gruppe I zu V.	>5	>5	>5	>5	<5	<5	<5	<5
Gruppe II zu III.	>5	>5	>5	>5	>5	<5	<5	<5
Gruppe II zu IV.	>5	>5	>5	>5	>5	>5	>5	>5
Gruppe II zu V.	>5	>5	>5	>5	>5	<5	<5	<5
Gruppe III zu IV.	>5	>5	>5	>5	>5	>5	>5	>5
Gruppe III zu V.	>5	>5	>5	>5	>5	>5	>5	>5
Gruppe IV zu V.	>5	>5	>5	>5	>5	>5	>5	>5

ERGEBNISSE

Jene Neugeborenen bei denen sich die Serumbilirubin-Konzentration über das kritische Niveau erhöhte, wurden von diesem Material herausgehoben und einer entsprechenden Behandlung unterworfen. Aus der Kontrollgruppe erwies sich die Heraushebung von zwei Neugeborenen für erforderlich; wegen des allgemeinen klinischen Zustands und des extrem hohen Serumbilirubin-Spiegels (23 bzw. 18 mg%) wurde bei ihnen am 3. Lebenstag ein Blutaustausch vorgenommen, worauf sie aus der weiteren Beobachtung ausgeschlossen wurden. Auf diese Weise setzte sich der Bestand der Gruppe I von 36 auf 34 herab.

Ähnlicherweise wurde auch ein zur Gruppe III gehörendes Neugeborene aus dem Untersuchungsmaterial ausgeschlossen; in diesem Falle erwies

sich die Durchführung der Austauschtransfusion am 3. Lebenstag wegen des sich trotz der Barbituratbehandlung vorgefundenen Serumbilirubin-Wertes von 21,5 mg% als erforderlich. Der Bestand dieser Gruppe hat sich auf diese Weise von 25 auf 24 verringert, während die Gesamtzahl der behandelten Neugeborenen demnach anstatt 98, 97 betrug.

1.1. Es konnte festgestellt werden, daß sich unter den 134 zur Untersuchung ausgewählten Säuglingen die Austauschtransfusion in 5,5% der unbehandelten Kontrollfälle und nur in 1% der einer Licht und/oder Phenobarbitalbehandlung unterworfenen Fälle als erforderlich erwies. Die geringe Zahl der untersuchten Neugeborenen berechtigt kaum zu Folgerungen, die etwa 80%ige Verringerung der notwendigen Austauschtransfusionen wird auch durch unsere statistische Angaben unterstützt: bis 1968

war an unserer Neugeborenenabteilung der Blutaustausch wegen pathologischer Hyperbilirubinämie ohne Blutgruppen-Inkompatibilität in 50 Fällen indiziert, seitdem, danach die Licht- und Barbituratbehandlung eine regelmäßige Anwendung findet — beträgt die Zahl der ohne Inkompatibilität hyperbilirubinämischen, einer Austauschtransfusion unterworfenen Neugeborenen jährlich nur etwa 10. (Die Zahl der Neugeborenen war in den beiden Perioden nahezu identisch.) VEST und Mitarb. [30] vermochten ebenfalls eine bedeutende Abnahme der erforderlichen Austauschtransfusionen zu beobachten.

2.1. Die den Gesamtbilirubin-Spiegel der Kontrollgruppe (Gruppe I) charakterisierende Kurve zeigte ohne die auf Blutaustausch angewiesenen Fälle tatsächlich einen, der physiologischen neonatalen Gelbsucht entsprechenden Verlauf: sie erhöhte sich bis zum 5. Lebenstag bis 8,37 mg%, um sodann allmählich zu sinken. Bis zum 3. Lebenstag verlief diese Kurve parallel mit der Kurve der behandelten Gruppen, vom 4. Tag an lief sie stets höher als die Kurve der Behandelten.

2.2. Die Serumbilirubin-Kurve der mit Licht behandelten Gruppe II verläuft vom 4. Tag an unter der Kontrollkurve, der Unterschied ist aber nicht signifikant. Der Mangel der von einigen Verfassern und auch von uns in anderen Untersuchungsreihen beobachteten intensiveren Wirkung findet seine Erklärung vielleicht darin, daß in der Kontrollgruppe keine Fälle mit extrem hoher Hyperbilirubinämie vorkommen, es dürfte aber auch ange-

nommen werden, daß unsere Leuchtröhre gering an der Zahl sind und zudem zu selten gewechselt werden; die wirksame Bestrahlung ist nämlich nur etwa 200 Betriebsstunden lang maximal.

2.3. Der Serumbilirubin-Spiegel der zur Gruppe III gehörenden Neugeborenen, die vom ersten Lebenstag an täglich 5 mg/kg Phenobarbital erhielten, erreichte bereits am 3. Tag das Maximalniveau; von hier an begann sich die Kurve — deren Spitze niedriger als die der Kontrollkurve liegt — zuerst langsam, sodann vom 4. Tag an steil zu sinken. Im Vergleich zu Kurve I ist die Verringerung vom 5. Tag an signifikant.

2.4. Die Kurve der Gruppe IV (vom ersten Tag an mit Licht und vom dritten Tag an auch mit Barbiturat behandelt) erreichte ihr Maximum erst am 4. Tag, von hier an verlief die Kurve unter der Kontrollkurve, der Unterschied wurde aber nur am 8. Tag signifikant. Wird somit die Phenobarbitalbehandlung nur am 3. Lebenstag begonnen, meldet sich der Effekt ebenfalls 3 Tage später, d. h. nicht am 5. sondern am 8. Lebenstag. Laut STERN und Mitarb. [21] ist zur Entwicklung einer entsprechenden Wirkung eine mindestens 96 Stunden lang anhaltende Barbituratbehandlung erforderlich.

2.5. Bei den in Gruppe V eingeteilten Säuglingen, bei denen die kombinierte Licht- und Barbituratbehandlung gleichzeitig am ersten Lebenstag in Gang gesetzt wurde, erreichte die Serumbilirubin-Kurve ihr Maximum ebenfalls bereits am 3. Tag und verlief

vom 5. Tag an signifikant unter der Kontrollkurve.

3. Die bei den vier, unterschiedlich behandelten Gruppen ermittelten Serumbilirubin-Kurven wurden verglichen und die Bedeutung der unter ihnen feststellbaren Unterschiede mathematisch bewertet (Tab. III).

3.1. Zwischen den Serumbilirubin-Werten der Gruppe II und III — lichtbehandelte bzw. vom ersten Lebenstag an mit Phenobarbital behandelte Säuglinge — ließ sich nur vom 6. Tag an ein signifikanter Unterschied erkennen.

3.2. Zwischen den Werten der Gruppen II und IV entwickelte sich im Laufe der Behandlung kein signifikanter Unterschied.

3.3. Zwischen den Serumbilirubin-Werten der Gruppen II und V ließ

sich am 7. und 8. Behandlungstag ein signifikanter Unterschied verzeichnen.

Diese Abweichungen, welche sich in der Signifikanz der Werte der unterschiedlich behandelten Gruppen manifestieren — insofern die Daten der Gruppe I bzw. II zum Vergleich herangezogen werden — beweisen, daß in unseren Untersuchungen auch die Lichtbehandlung allein eine gewisse Wirkung entfaltete.

3.4. Unter den Werten der Gruppen III und IV, III und V sowie IV und V war kein signifikanter Unterschied festzustellen.

4.1. Die Tagesdosis von 5 mg/kg Phenobarbital verursachte keine Nebenwirkungen; Munterkeit, Trinkaktivität der Neugeborenen blieben normal.

5.1. Bei den lichtbehandelten Säuglingen meldeten sich keine Nebenwirkungen.

LITERATUR

1. BEHRMAN, R. E., FISHER, D. E.: Phenobarbital for neonatal jaundice. *J. Pediat.* **76**, 945 (1970).
2. BLACKBURN, M. G., ORSALES, M. M., PIGRAM, P.: The combined effect of phototherapy and phenobarbital on serum bilirubin levels in premature infants. *Pediatrics* **47**, 110 (1972).
3. CATZ, C., YAFFE, S.: Pharmacological modifications of bilirubin conjugation. *Amer. J. Dis. Child.* **104**, 516 (1962).
4. CALLAHAN, E. W., THALER, M., KARON, M., BAUER, K., SCHMID, R.: Phototherapy of severe unconjugated hyperbilirubinemia: formation and removal of labeled bilirubin derivatives. *Pediatrics* **26**, 841 (1970).
5. CREMER, R. J., PERRYMAN, P. W., RICHARDS, D. H.: Influence of light on the hyperbilirubinemia of infants. *Lancet* **I**, 1094 (1958).
6. DORTMANN, A., HAUPT, H., KÜSTER, F.: Barbiturate treatment of neonatal icterus. *Z. Kinderheilk.* **112**, 163 (1972).
7. DOBÁK, E., BAJTAI, G., AMBRUS, M., SERES, G., HASITZ, S.: Phenobarbital kezelés hatása az érett újszülöttek sárgaságára. *Gyermekegyógyászat* **22**, 190 (1971).
8. GAGYI, D., FRANK, K.: Az icterus gravis neonatorum barbiturát kezelése. *Orv. Hetil.* **110**, 903 (1969).
9. GAGYI, D., FRANK, K.: A Sevelal prophylacticus és terápiás értéke icterus gravis neonatorum megelőzésében és kezelésében. *Orv. Hetil.* **112**, 632 (1971).
10. GMYREK, D., WEH, L., KATZ, M., BUNKE, H., CARIO, W. R., LINDENAU, E., NEUMANN, R., PIETSCH, I., SCIGALLA, P., SIMA, K., SYLLM-RAPOPORT, I.: Zur medikamentösen Prophylaxe der Neugeborenen-Hyperbilirubinämie. *Dtsch. Gesundh.-Wes.* **27**, 2221 (1972).
11. HODGMANN, J., SCHWARZ, A.: Phototherapy and hyperbilirubinemia of the

- premature. *Amer. J. Dis. Child.* **119**, 473 (1970).
12. HOLMES, G. E.: Neonatal bilirubinaemia in production of long-term neurological deficits. *Amer. J. Dis. Child.* **116**, 37 (1968).
 13. KEMÉNY, P., LÓRÁNT, Zs., SZOKOLAI, V.: Koraszülöttek hyperbilirubinaemiájának fénykezelése. *Orv. Hetil.* **109**, 2091 (1968).
 14. LEVIN, G. E., McMULLIN, G. P., MOBARAK, A. N.: Controlled trial of phenobarbitone in neonatal jaundice. *Arch. Dis. Childh.* **45**, 93 (1970).
 15. LUCEY, J. F., FERREIRO, M., HEWITT, J.: Prevention of hyperbilirubinaemia of prematurity by phototherapy. *Pediatrics* **41**, 1047 (1968).
 16. MEZŐDY, K., FÁTH, E.: Sevenal és Coreliol hatása az újszülöttek serum-bilirubinszintjére. *Gyermekegyógyászat* **22**, 197 (1971).
 17. PETERMAN, H. D.: Über den Einfluß von Blaulicht auf die Hyperbilirubinämie bei Neugeborenen. *Kinderärztl. Prax.* **37**, 479 (1969).
 18. REID, M.: The treatment of rhesus disease with phototherapy. In: *Perinatal Medicine, II. European Congress, Lausanne 1972.* H. Huber, Bern 1973.
 19. SCHWARZE, R., KINTZEL, H. W., HINKEL, G. H.: The influence of orotic acid on the serum bilirubin level of immature newborns. *Acta paediat. scand.* **60**, 705 (1971).
 20. SZIRMAI, Zs., SZOKOLAI, V., CSONTOS, E., REICH, K.: Koraszülöttek hyperbilirubinaemiájának fénykezelése. *Gyermekegyógyászat* **24**, 82 (1973).
 21. STERN, L., KHAMMA, N., LEVY, G., JAFFE, J.: Effect of phenobarbital on hyperbilirubinemia and glucuronide formation in newborn. *Amer. J. Dis. Child.* **120**, 26 (1970).
 22. THALER, M. M., SCHMID, R.: Drugs and bilirubin. *Pediatrics* **47**, 807 (1971).
 23. THEILE, H., REICH, J.: Die Wirkung von Phenobarbital auf den Bilirubinspiegel bei Frühgeborenen. *Helv. paediat. Acta* **25**, 77 (1970).
 24. THOMSON, R. P. H.: Modification of Michaelson's method for the measurement of plasma total bilirubin. *J. clin. Path.* **22**, 439 (1969).
 25. TÖRÖK, J., GÁTHY, I.: Koraszülöttek sárgaságának fénykezelése. *Orv. Hetil.* **109**, 2094 (1968).
 26. TÖRÖK, J., GÁTHY, I.: A phototerapia közvetlen hatása a koraszülöttek hyperbilirubinaemiájára. *Gyermekegyógyászat* **23**, 45 (1972).
 27. TROLLE, D.: Phenobarbitone and neonatal icterus. *Lancet* **1**, 251 (1968).
 28. TROLLE, D.: Decrease of total serum concentration in newborn infants after phenobarbitone treatment. *Lancet* **2**, 705 (1968).
 29. VERT, P., ANDRE, M., HERRMANN, D., ROYER, R. J., BADONELL, J.: Effect of phenobarbital on hyperbilirubinaemia in premature and high risk newborns. *Perinatal Medicine, II. European Congress, Lausanne 1972.* H. Huber, Bern 1973.
 30. VEST, M., SIGNER, E., WEISSER, K., OLAFSSON, A.: A double blind study of the effect of phenobarbitone on neonatal hyperbilirubinaemia and frequency of exchange transfusion. *Acta paediat. scand.* **59**, 681 (1970).
 31. VEST, M., WEISSER, K., SIGNER, E., OLAFSSON, A., ROHNER, F.: Comparison between phototherapy, phenobarbitone and orotic acid in the treatment of neonatal hyperbilirubinaemia. *Perinatal Medicine, II. European Congress, Lausanne 1972.* H. Huber, Bern 1973.
 32. WHELTON, M. J., KONSTEV, L. P., BILLING, B. H.: Reduction in serum bilirubin by phenobarbital in adult unconjugated hyperbilirubinaemia. *Amer. J. Med.* **45**, 160 (1968).
 33. YAFFE, S. J., LEVY, G., MATSUZAWA, T., BALIAH, T.: Enhancement of glucuronide conjugating capacity in a hyperbilirubinemic infant due to apparent enzyme induction by phenobarbital. *New Engl. J. Med.* **275**, 1461 (1966).
 34. YEUNG, C. Y., FIELD, C. E.: Phenobarbitone therapy in neonatal hyperbilirubinaemia. *Lancet* **2**, 135 (1969).
 35. YEUNG, C. Y., FIELD, C. E.: Phenobarbitone prophylaxis for neonatal hyperbilirubinemia. *Pediatrics* **48**, 372 (1971).
 36. ZWACKA, G., FRENZAL, J.: Untersuchungen zur Beeinflussung der Hyperbilirubinämie unreifer Neugeborener durch Kurzzeitinduktion mit Phenobarbital. *Pädiat. u. Pädol.* **6**, 102 (1971).

M. OBÁL—NAGY

Szülészeti Klinika

6725 Szeged, Ungarn

Urinary glycosaminoglycan excretion in normally grown and growth retarded neonates

II. Quantitative distribution of glycosaminoglycans

By

L. KLUJBER and E. SÜLYÖK

Department of Paediatrics, University Medical School, Pécs

(Received May 2, 1973)

The urinary GAG excretion pattern was estimated in normally grown, preterm, and growth retarded infants on the third, tenth, twentieth and in some cases on the thirtieth postnatal days. The cetylpyridinium-chloride precipitable GAGs were fractionated on cellulose-Celite column under standardized conditions.

In this period of extrauterine life a dominance of nonsulphated GAGs was found in every group of infants, in contrast with children and adults where chondroitin sulphate was excreted in excess. On the third postnatal day the excretion rates of chondroitin sulphates, hyaluronic acid and chondroitin–heparan sulphate fractions were closely related to gestational age, birth weight and body length.

Postnatal growth activity seems to be an important influencing factor on GAG excretion. The 10 and 20-day-old infants with weight increase excreted significantly more hyaluronic acid and characteristically more chondroitin–heparan sulphate and chondroitin sulphate than those whose body weight did not change or decreased as compared with their birth weight.

While there are many observations concerning the excretion pattern of urinary glycosaminoglycans (GAG) in adults and children [1–3, 5, 6, 12, 13–16, 18, 19, 21], no data are available concerning the different components of GAG in the urine of neonates.

In a previous study we have found that in early extrauterine life total GAG excretion shows a great variation, which is affected by intrauterine or extrauterine growth activity [10]. For evaluation of the excretion rate and quantitative distribution of urinary GAG in pathological conditions,

normal values are needed. The knowledge of the physiological changes in urinary GAG excretion of neonates would be essential for screening of in-born errors and for studying metabolic disturbances, particularly those affecting the extracellular matrix. Such investigations appeared the more interesting, since it has been reported that the total GAG and collagen content as well as the pattern of GAG fractions in embryonic or young skin, bone, cartilage and aorta differs markedly from that of the adults [4, 7, 9, 17]. ORII [14, 15] found a characteristic difference in non-sulphated

urinary GAG excretion pattern between young children and adults.

In our previous studies we observed a close correlation between intrauterine and extrauterine growth rate and the total amount of GAG and hydroxyproline excreted by the kidney [10, 11]. In order to determine the quantitative characteristics of urinary GAG excretion in the first month of extrauterine life, we studied the excretion pattern of the different GAG fractions in full-term, small-for-dates and premature newborn infants. The results are reported in the present paper.

MATERIALS AND METHODS

Twentyfour hour urine samples were collected from 51 newborn infants on the 3rd, 10th, 20th and in some cases on the 30th day after birth. The infants were divided into three groups: (i) Normally grown, near term infants; (ii) Intrauterine growth retarded infants; (iii) Preterm infants. The means and ranges of gestational age and body weight of the groups were tabulated in a previous paper [11].

In this examination series, uronic acid was determined by carbazole, and galactose by the orcinol reaction. Otherwise, the isolation and fractionation of GAG as well as statistical analysis were the same as described previously [10]. Each GAG fraction was expressed in units of μmol uronic acid or galactose per 24 hours.

RESULTS

Individual GAG compounds in the urine of neonates

Mean $\pm$ SE urinary GAG obtained in the three groups of infants on the 3rd, 10th and 20th days are shown in

Fig. 1. From the results obtained the following conclusions have been drawn.

a) Dermatan sulphate excretion at this early age was very low, in every case less than 1% of total urinary GAG excretion.

b) The proportion of non-sulphated or under-sulphated fractions of urinary GAG compounds (hyaluronic acid, chondroitin) was greater than that of the chondroitin sulphates, which constitute the dominating fractions of GAG in the urine of children and adults.

c) Chondroitin 4-sulphate always exceeded the level of chondroitin 6-sulphate in the urine of infants.

d) In every group of newborns, the chondroitin sulphates showed the smallest fluctuation among all the fractions, as shown by the lowest standard errors.

e) Although the total amount of GAG was different, the relative distribution of the components was similar in the three groups of newborn infants. This distribution pattern is characterized by identical proportions of hyaluronic acid–chondroitin–heparan sulphate (non sulphated GAGs) and chondroitin sulphates.

Quantitative distribution of GAG components in relation to maturity and postnatal age

As it is shown in Fig. 2, in each group of infants the hyaluronic acid excretion rate was high. The maximum appeared between the 3rd and 10th day in the normally grown in-

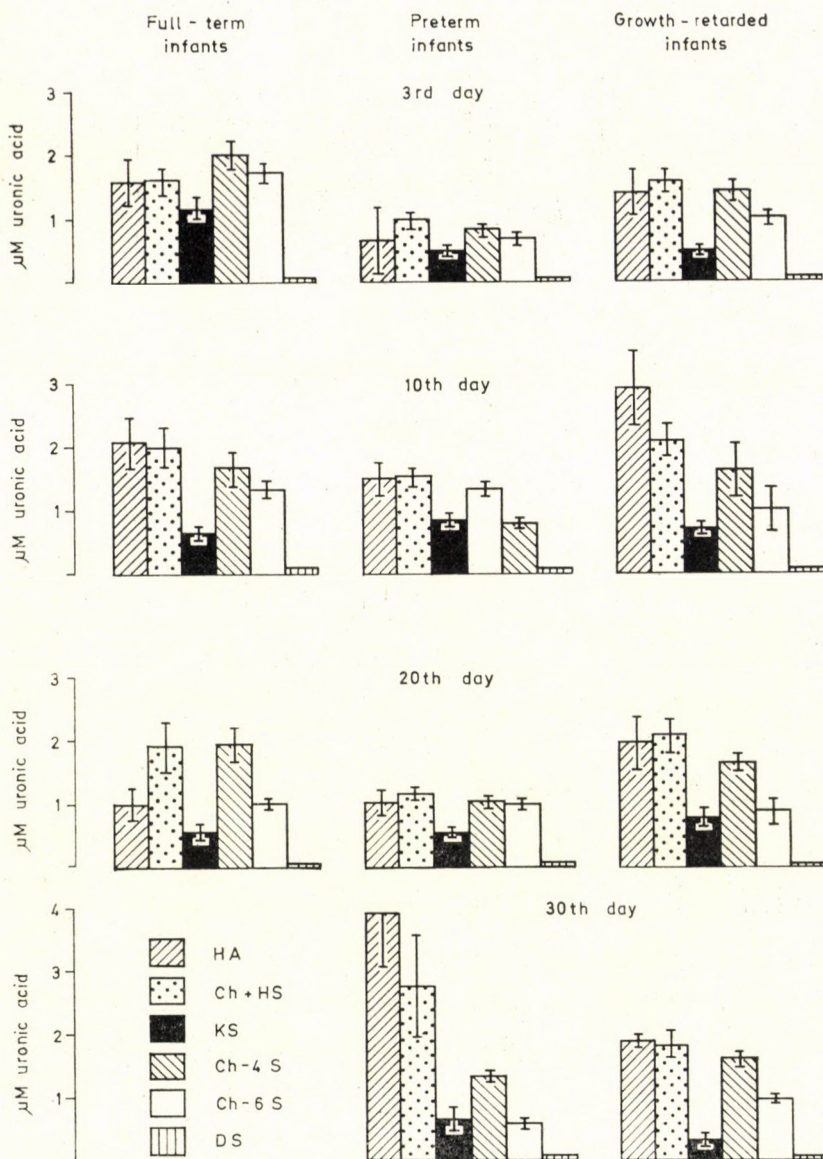


FIG. 1. Urinary excretion of individual GAG compounds in preterm, full-term and growth-retarded neonates on the 3rd, 10th and 20th postnatal days

fants, on the 10th day in the intra-uterine growth retarded and on the 30th postnatal day in the preterm infants. Hyaluronic acid excretion was significantly lower in the three-

day-old babies ($p < 0.01$) than in the growth retarded or in the normal newborns.

The chondroitin-heparan sulphate fraction behaved like hyaluronic acid

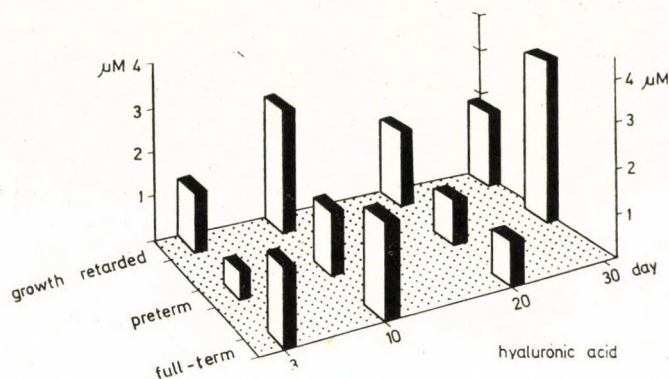


FIG. 2. Urinary hyaluronic acid excretion in preterm, full-term and growth retarded neonates

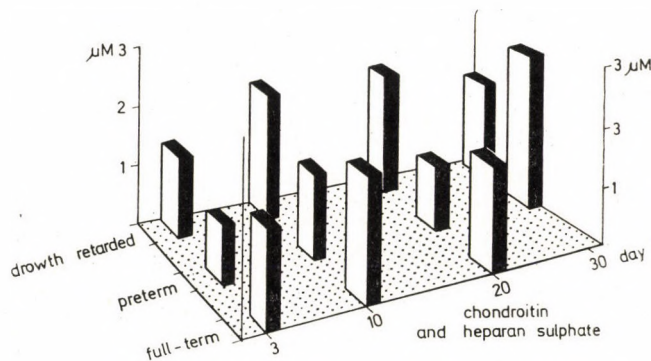


FIG. 3. Urinary chondroitin and heparan sulphate excretion in preterm, full-term and growth retarded neonates

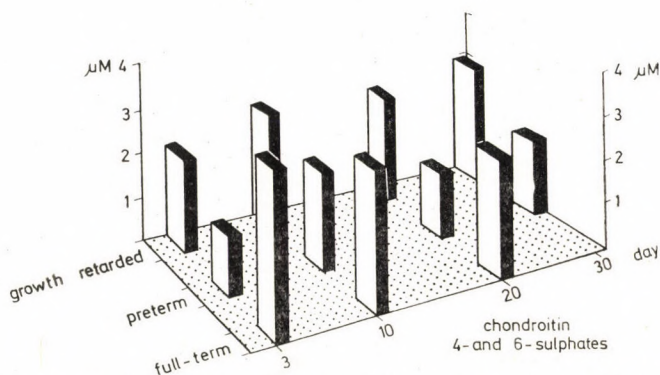


FIG. 4. Urinary excretion of chondroitin sulphates in preterm, full-term and growth retarded neonates

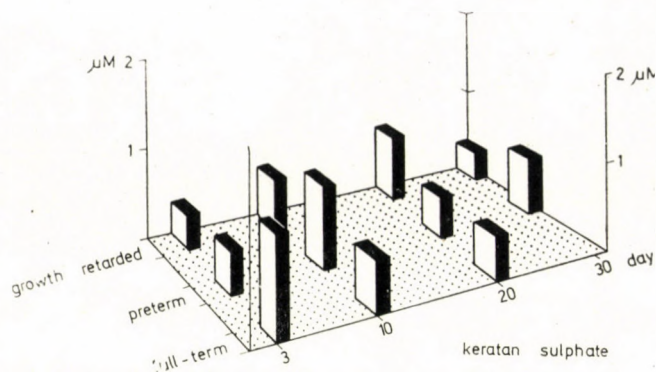


FIG. 5. Urinary keratan sulphate excretion in preterm, full-term and growth retarded neonates

(Fig. 3). Although the quantitative differences observed on the 3rd, 10th and 20th day were not significant between the single groups, a considerable increase in renal excretion rate occurred on the 20th day.

Comparing the trends of the quantitative changes in urinary chondroitin sulphates in the three groups of neonates (Fig. 4), in the dysmature infants the excretion rate did not change during the period of observation, in the term infants a marked fall was observed with postnatal age. In premature infants the maximum amount of chondroitin sulphates was excreted on the 10th day, but this was much less than in the other two groups of newborns of corresponding postnatal age.

Fig. 5 demonstrates the excretion pattern of keratan sulphate. Its excretion was relatively high in the 3-day old normal infants, in the 10-day old preterm and 20-day old growth retarded infants.

Gestational age, birth weight, body length and their correlation to the GAG compounds excreted on the third postnatal day

Regression analysis showed a statistically significant correlation between gestational age and the excretion of chondroitin-heparin sulphate, hyaluronic acid and chondroitin sulphates (Fig. 6). This relationship was the closest in the case of chondroitin sulphates and hyaluronic acid. No correlation was found for keratan sulphate and dermatan sulphate.

When the logarithm of gestational age in weeks was used for analysis, the correlation proved to be closer, as shown in Fig. 7.

Relating the excretion rates of the different GAG fractions to birth length, it was found that only chondroitin sulphate showed a significant correlation (Fig. 8). From Fig. 9, where values for individual GAG

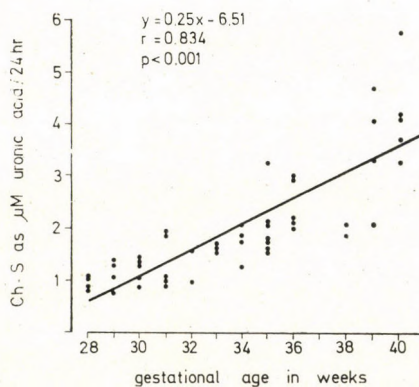
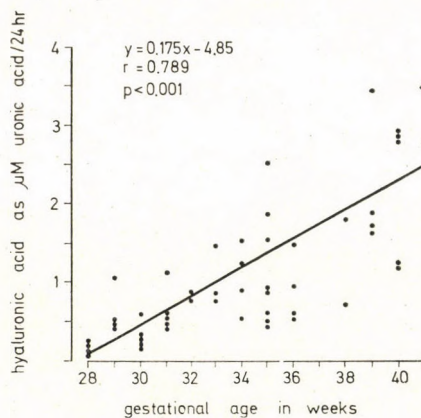
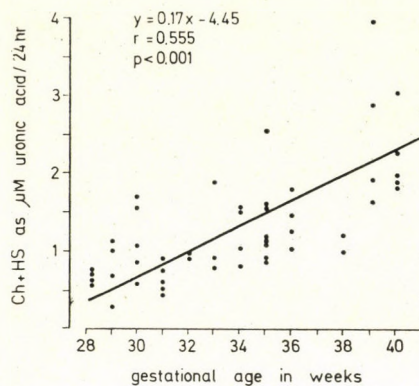


FIG. 6. Different urinary GAG compounds in neonates, in function of gestational age on the 3rd day of life

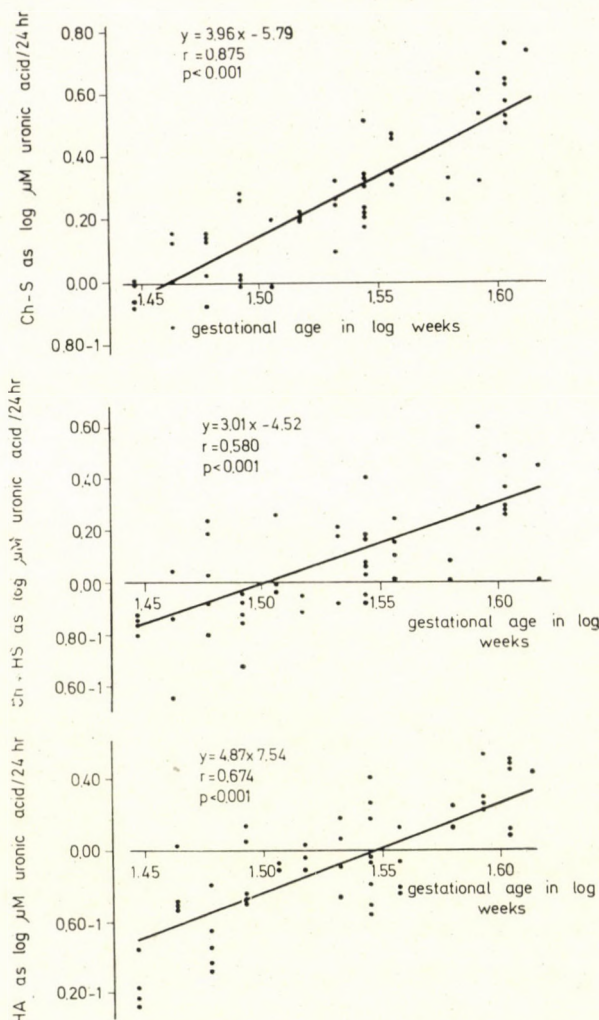


FIG. 7. Different urinary GAG compounds in neonates in function of logarithm gestational age on the 3rd day of life

fractions are plotted against birth weight, it can be seen that chondroitin sulphate and chondroitin-heparin sulphate excretion was significantly related to body weight.

Extrauterine growth and the excreted GAG compounds

To study the effect of postnatal growth activity on the excretion rate

of GAG fractions, the 10 and 20-day old infants were divided into two groups: 1. Growing group including infants who already showed definite weight gain; 2. Non-growing group comprising infants whose body weight did not change, or even fell during the observation period.

As Table I shows, considerable differences were found between the two

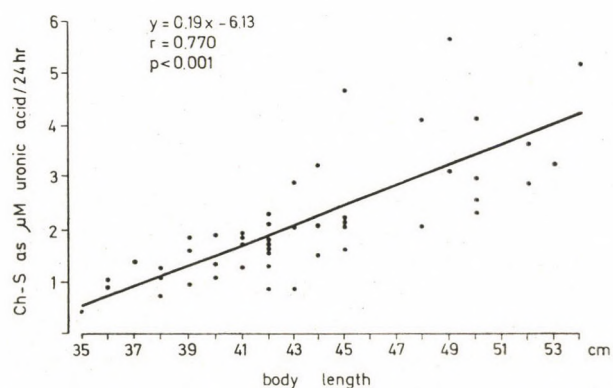
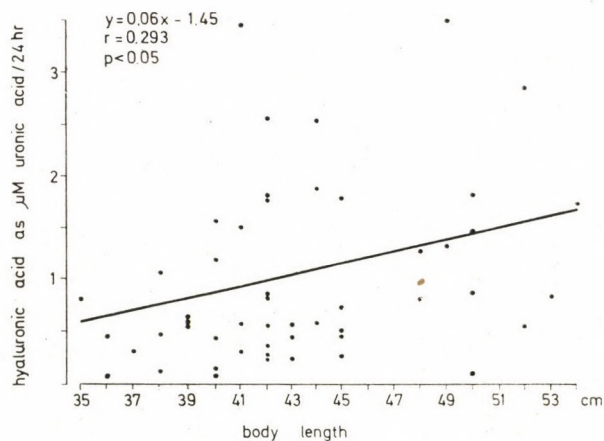
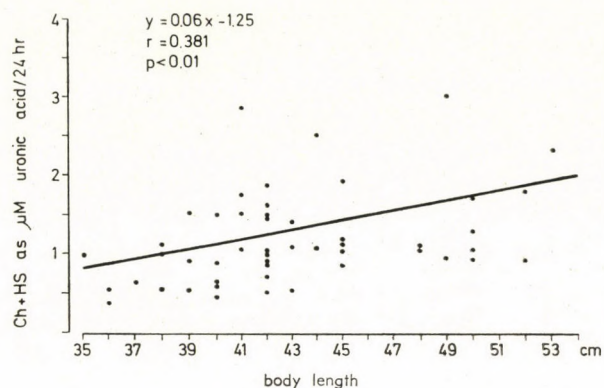


FIG. 8. Different urinary GAG compounds in neonates in function of body length on 3rd day of life

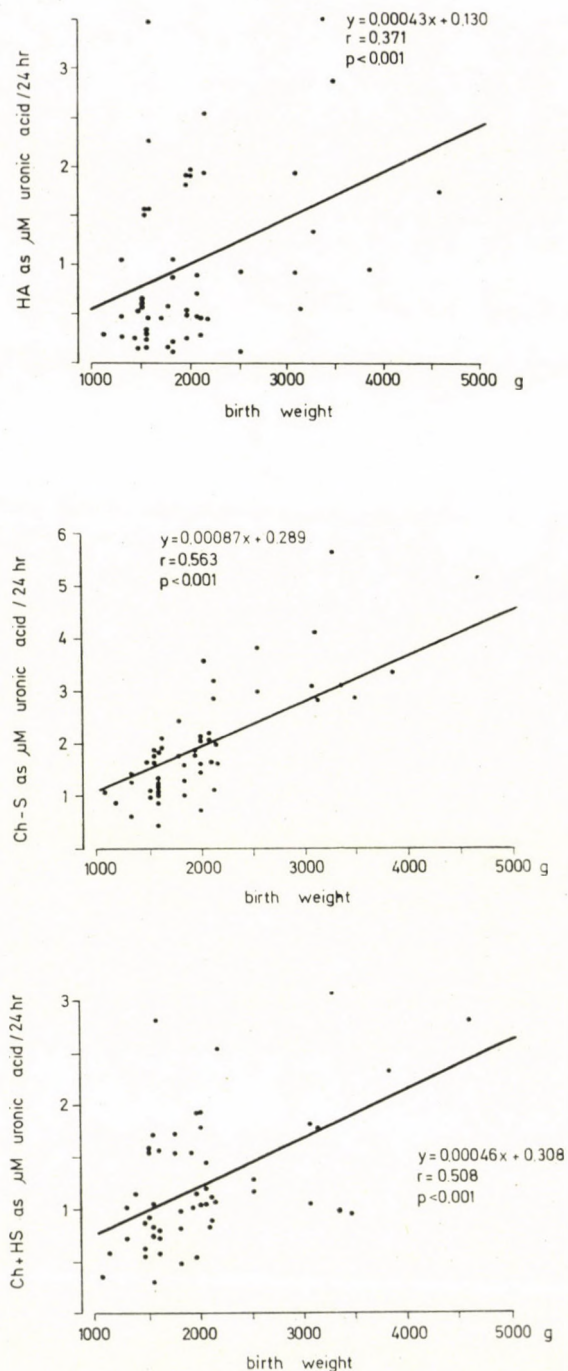


FIG. 9. Different urinary GAG compounds in neonates in function of birth weight on the 3rd day of life

TABLE I

Effect of postnatal growth activity on urinary excretion of different GAG compounds

Postnatal age		10 days		20 days	
Groups of infants		Growing	Not growing	Growing	Not growing
Hyaluronic acid	$\mu\text{M uronic acid}/24$ hours $\pm$ SE	3.03 ± 0.35	0.47 ± 0.08	1.89 ± 0.21	0.37 ± 0.07
Chondroitin-heparan sulphate		2.05 ± 0.19	1.11 ± 0.13	1.86 ± 0.15	0.92 ± 0.10
Keratan sulphate		0.70 ± 0.03	0.44 ± 0.08	0.70 ± 0.10	0.42 ± 0.08
Chondroitin 4-sulphate		1.50 ± 0.11	1.13 ± 0.18	1.41 ± 0.14	1.02 ± 0.08
Chondroitin 6-sulphate		1.06 ± 0.10	0.55 ± 0.11	0.78 ± 0.18	0.58 ± 0.09
Dermatan sulphate		0.11 ± 0.06	0.03 ± 0.004	0.06 ± 0.009	0.04 ± 0.014
n		27	16	19	13

groups. The growing group on the 10th and 20th postnatal days excreted more of every GAG compound than the non-growing group did. The difference was significant statistically in the case of hyaluronic acid ($p = 0.01$). Within both groups, no significant difference was, however, observed between the excretion rates on the 10th and 20th postnatal days.

DISCUSSION

The normal urinary excretion rates of individual GAG compounds reported by different authors showed a great variation. The following reasons may account for these differences. 1. The different procedures used by the authors for isolation and fractionation appears to be a major factor in causing such differences. 2. The GAGs in urine are not as homogeneous as those in the tissues, as far as the molecular weight and the degree of sulphatation are concerned [16, 20]. 3. The composition and concentration

of urine might also affect the distribution of GAG fractions.

It is certain that all kinds of GAG molecules present in the extracellular matrix are excreted with urine, and in this respect the chondroitin sulphates are the most prominent ones [5, 12, 19, 21].

Most authors used pooled urine samples from different subjects of similar age, and analyzed the isolated samples by various chemical or enzymatic methods, thus creating an adequate basis for comparative examinations [14, 19, 18].

Contrary to most authors who used pooled urine samples from different subjects of similar age for analysis, we performed individual and serial examinations on infants in the first month of extrauterine life. This kind of analysis may offer more information about the individual variation of urinary GAGs and allows a more reliable comparison between normal and abnormal conditions. The method, however, involves some risk of ana-

lytical inaccuracy. To reduce this source of error, we first of all standardized the procedure of isolation. The urine was diluted to an identical creatinine concentration, and during the precipitation process particular attention was paid to avoid excess cetylpyridinium chloride. The application of Celite ensured uniform precipitation and sedimentation, and time and temperature of precipitation were always identical. With this standardized isolation procedure we could achieve a complete recovery of GAG molecules over a certain chain length (CPC precipitable GAG).

As regards the fractionating technique, we made great efforts to create and maintain standard conditions, e.g. constant flow rates and column temperature. In this way identical fractions could be produced. Comparison of the fractions by chemical analysis and ion-exchange chromatography showed that they were constantly as expected, yet not absolutely free of impurities. The hyaluronic acid and chondroitin-heparan sulphate fractions contained some chondroitin sulphate fragments, but the degree of impurity was always below 10%, not higher than what can be expected from a separation technique of this kind.

Our knowledge concerning the mechanism of human GAG turnover is

still insufficient. We do not know the way and mode of excretion and the origin of these metabolic end-products in the urine. As our investigations showed, the quantity of excreted GAGs was related to the growth activity of newborns. This would mean that the changes of urinary GAGs reflect changes of tissue GAG metabolism. In addition to the relatively high excretion rate of GAGs, their urinary pattern at the beginning of the process (the first month of life) is also characterized by the dominance of hyaluronic acid and chondroitin-heparan sulphate. The excretion of dermatan sulphate remains, however, unchanged in this period of extrauterine life. The close correlation observed between the urinary chondroitin sulphate fraction and the intrauterine and extrauterine growth rate indicates that growth activity affects the metabolism of the skeleton's most characteristic GAG compounds.

The high urinary excretion rate of non-sulphated GAGs, particularly that of hyaluronic acid, the major compound of embryonal extracellular matrix, might be related to the immaturity of connective tissue. Although the limited renal function at this age may affect the excretion of different substances, it does not seem to be a causative factor in the high urinary GAG excretion.

REFERENCES

1. ALLALOUF, D., BER, A.: The pattern of urinary glycosaminoglycan excretion in relation to age in man I. Susceptibility to testicular hyaluronidase. *Biochim. biophys. Acta* (Amst.) **201**, 61 (1970).
2. ALLALOUF, D., WASSERMAN, L., BER, A.: The pattern of urinary glycosaminoglycan excretion in relation to age in man II. Isolation, proportions and properties of the fraction resistant to testicular hyaluronidase. *Bioch. Med.* **4**, 476 (1970).

3. BER, A., ALLALOUF, D.: The pattern of urinary glycosaminoglycan excretion in relation to age in man III. Anticoagulant activity. *J. Geront.* **27**, 28 (1972).
4. CASTOR, C. W., GREENE, J. A.: Regional distribution of acid mucopolysaccharides in the kidney. *J. clin. Invest.* **47**, 2125 (1968).
5. CHAKRAPANI, B., BACHHAWAT, B. K.: Glycosaminoglycans of human urine: Part II. Sulphated glycosaminoglycans of normal adult urine. *Indian J. Biochem.* **6**, 166 (1969).
6. GOLDBERG, J. M., COTLIER, E.: Specific isolation and analysis of mucopolysaccharides (glycosaminoglycans) from human urine. *Clin. chim. Acta* **41**, 19 (1972).
7. HARDINGHAM, T. E., PHELPS, C. F.: The glycosaminoglycans of neonatal rat skin. *Biochem. J.* **117**, 813 (1970).
8. KAPLAN, D., MEYER, K.: Mucopolysaccharides of aorta at various ages. *Proc. Soc. exp. Biol. (N. Y.)* **105**, 78 (1960).
9. KONDO, K., SENO, N., ANNO, K.: Mucopolysaccharides from chicken skin of three age groups. *Biochim. biophys. Acta (Amst.)* **244**, 513 (1971).
10. KLUJBER, L., SULYOK, E.: Urinary glycosaminoglycan excretion in normally grown and growth retarded neonates I. Total glycosaminoglycan excretion. *Acta paediat. Acad. Sci. hung.* **13**, 81 (1972).
11. KLUJBER, L., MESTYÁN, J., SULYOK, E., SOLTÉSZ, G.: Urinary hydroxyproline excretion in normally grown and growth-retarded newborn infants. *Biol. Neonate* **20**, 196 (1972).
12. MURATA, K., HARADA, T., FUJIWARA, T., FURUHASHI, T.: Chondroitin sulfate isomers in normal human urine. *Biochim. biophys. Acta (Amst.)* **230**, 583 (1971).
13. MURATA, K., ISHIKAWA, T., OSHIMA, Y.: Enzymatic studies of urinary chondroitin sulfates in normal and systemic connective tissue disease states. *Clin. chim. Acta* **28**, 213 (1970).
14. ORII, T.: Non-sulfated acid mucopolysaccharide excretion in normal male children and adults. *Biochim. biophys. Acta (Amst.)* **170**, 204 (1968).
15. ORII, T.: The urinary acid mucopolysaccharides in normal male children. *Hoppe-Seyler's Z. physiol. Chem.* **349**, 816 (1968).
16. ROSENFELD, L.: Quantitative levels of the constituents of acid mucopolysaccharides and other carbohydrate polymers in dialyzed normal human urine. *Clin. Chim. Acta* **31**, 263 (1971).
17. SINEX, F. M.: The role of collagen in aging. In: Gould, B. S.: *Treatise on collagen*. Vol. 2. p. 410. Academic Press, New York 1968.
18. TANIGUCHI, N.: Age differences in the pattern of urinary glycosaminoglycan excretion in normal individuals. *Clin. chim. Acta* **37**, 225 (1972).
19. VARADI, D. P., CIFONELLI, J. A., DORFMAN, A.: The acid mucopolysaccharides in normal urine. *Biochim. biophys. Acta (Amst.)* **141**, 103 (1967).
20. WASTESON, A., WESSLER, E.: Molecular size and xylose content of urinary glycosaminoglycans. *Biochim. biophys. Acta (Amst.)* **252**, 13 (1971).
21. WESSLER, E.: The nature of the non-ultrafilterable glycosaminoglycans of normal human urine. *Biochem. J.* **122**, 373 (1971).

Dr. L. KLUJBER
Gyermekklinika
7623 Pécs, Hungary

Über den Zusammenhang zwischen Geburtsgewicht, Plazentargewicht und HPL-Konzentration des mütterlichen Serums

Von

I. GÁTI, J. PREISZ, J. DOSZPOD, I. RÁKÓCZI

Frauenklinik der Medizinischen Universität Pécs
(Eingegangen am 2 Mai, 1973)

Es wurden die Zusammenhänge zwischen dem Gewicht des Neugeborenen und der Plazenta sowie der HPL-Konzentration des mütterlichen Serums bei normaler Schwangerschaft, Toxämie und Übertragung untersucht. Es konnten bedeutende Unterschiede in der HPL-Konzentration bei normaler und toxämischer Schwangerschaft sowie bei normaler Gestationsdauer und Übertragung verzeichnet werden.

Seit Anfang 1960 ist es bekannt, daß die menschliche Plazenta außer HCG (Choriongonadotrophin) noch ein Proteohormon, das HPL (Human Placental Lactogen) erzeugt, das immunologisch dem STH ähnlich ist und eine laktogenische sowie somatotropartige Wirkung aufweist [3, 4]. Das Hormon ist ausschließlich das Produkt der Plazenta, es wird im Syncytiotrophoblast erzeugt [9]. Seine Konzentration wächst im Blut bei normaler Schwangerschaft stufenweise bis zur Geburt, und nach der Geburt verschwindet es rasch aus dem Kreislauf. Die Fragen der Sekretion, Disposition und der biologischen Aktivität des HPL wurden besonders von GRUMBACH u. Mitarb. [2] untersucht.

Da die fötale Letalität und Morbidität in gewissem Maße von der Funktion der Plazenta abhängen, ist ihre Beurteilung auch durch die Bestimmung der HPL-Konzentration des

mütterlichen Serums möglich. SPELACY und Mitarb. [9] warfen zum ersten Mal den Gedanken auf, daß die Plazentarfunktion durch die wiederholte Bestimmung des HPL beurteilt werden könnte. Im Laufe ihrer Untersuchungen konnten sie aber keinen signifikanten Zusammenhang zwischen der HPL-Konzentration des mütterlichen Serums und dem Gewicht der Plazenta nachweisen, während das SAXENA und Mitarb. [6] und SCIARRA und Mitarb. [8] weitgehend gelang.

Da die diesbezüglichen Untersuchungen zahlenmäßig zu gering waren und die Auffassungen wesentlich auseinandergingen, versuchten wir aufgrund neuerer Angaben die Frage zu klären, ob zwischen dem Gewicht der Plazenta und des Neugeborenen sowie der HPL-Konzentration des mütterlichen Serums ein Zusammenhang besteht.

TABELLE I

Geburtsgewicht, Plazentargewicht und HPL-Konzentration
bei normaler Schwangerschaft, in Fällen von Toxämie und Übertragung

Fälle		Durchschnittsgewicht der Neugeborenen (g)	Durchschnittsgewicht der Plazenta (g)	Mütterliche HPL-Konzentration ($\mu\text{g/ml}$)
Normal	75	3500 ± 362	594 ± 52	$5,9 \pm 1,2$
Toxämie	15	2654 ± 258	491 ± 78	$3,3 \pm 0,9$
Übertragung	10	3501 ± 336	643 ± 86	$4,3 \pm 1,1$

MATERIAL UND METHODIK

Das Untersuchungsmaterial bestand aus 75 Müttern, deren Neugeborene nach normaler Schwangerschaft (38.—41. Woche) mit einem Gewicht über 2500 g auf die Welt kamen. Die zweite Gruppe bildeten 15 Frauen mit schwerer Schwangerschaftstoxämie (mit wenigstens zwei klassischen Symptomen). In die dritte Gruppe reihten wir solche Kranke ein, bei denen Anamnese und Laboratoriumsuntersuchungen (Kolpocytologie, Bestimmung von Oestriol und Pregnanliol, Amnioskopie) den Verdacht auf Übertragung erweckten, was dann auch klinisch bewiesen wurde.

Frauen mit drohendem Abort, Frühgeburten, Diabetiker, Zwillingschwangere, milde (mono-symptomatische) Formen von Toxikose sowie Patienten, die während der Schwangerschaft eine gestagene Behandlung erhielten, wurden nicht in Betracht genommen.

Das HPL-Niveau des mütterlichen Serums bestimmten wir einige Tage vor der Geburt, in manchen Fällen auch mehrmals.

Die Bestimmungen wurden mit der von SAXENA u. Mitarb. [5] beschriebenen Radioimmun-Methode durchgeführt.

Die Empfindlichkeit dieser Methode ist 0,2—0,4 ng von der minimalen Wirkungsstärke des Standardpräparates abhängig; ihr Präzisionsindex ist 0,016—0,060, mit $92,0 \pm 5,5\%$ Zuverlässigkeit. Präzision: keine Crossreaction mit 10—100 I E HCG (Pregnyl[®] Organon).

ERGEBNISSE

Den Zusammenhang zwischen dem Gewicht des Neugeborenen und der Plazenta sowie der HPL-Konzentration im mütterlichen Serum bei normaler Schwangerschaft, Toxämie und Übertragung zeigt Tabelle I. Es ist zu ersehen, daß bei normaler Schwangerschaft das Durchschnittsgewicht des Neugeborenen 3500 g betrug, das Gewicht der Plazenta 594 g, die HPL-Konzentration des Serums $5,9 \pm 1,2 \mu\text{g/ml}$. Bei den toxämischen Patientinnen erreichte das Durchschnittsgewicht der Neugeborenen 2654 g, das der Plazenta 491 g, die Serum-HPL-Konzentration $3,3 \pm 0,9 \mu\text{g/ml}$. Interessant gestalteten sich die Ergebnisse in den 10 Fällen der Übertragung. Das Durchschnittsgewicht der Neugeborenen war 3501 g, also wie bei den Frauen mit normaler Schwangerschaft. Das durchschnittliche Plazentargewicht von 643 g übertraf aber bedeutend den bei den normalen Schwangerschaften ermittelten Wert, der HPL-Gehalt des Serums war $4,3 \pm 1,1 \mu\text{g/ml}$. Diese Angaben demonstrieren anschaulich, daß bei Übertragung die Plazentarfunktion gestört ist.

BESPRECHUNG

Wie bereits erwähnt, fanden SPEL-LACY und Mitarb. [9] keinen Zusammenhang zwischen dem HPL-Spiegel des mütterlichen Blutes und der Größe der Plazenta. SCIARRA und Mitarb. [8] berichteten über das Gegenteil, sie bewiesen sogar die Korrelation zwischen dem Gewicht des Neugeborenen und dem der Plazenta. SAXENA und Mitarb. [6] bestimmten bei normaler Schwangerschaft den perinatalen HPL-Wert des Serums mit $6,8 \pm 2,1 \mu\text{g/ml}$, das Gewicht der Plazenta mit 450 ± 50 , und das des Neugeborenen mit 3140 g. Sie bewiesen eine enge Korrelation zwischen dem Gewicht der Plazenta und der HPL-Konzentration, eine bedeutend kleinere dagegen zwischen der HPL-Konzentration und dem Gewicht des Neugeborenen.

Nach unseren Erfahrungen unter-

scheiden sich die Werte der normalen Fälle sowohl im Gewicht des Neugeborenen und der Plazenta wie auch in der HPL-Konzentration bedeutend von den Werten der toxämischen Fälle. Das bedeutet, daß bei schwerer Schwangerschaftstoxikose mit einer Schädigung der Plazenta zu rechnen ist, was in der überwiegenden Mehrheit der Fälle eine verminderte HPL-Sekretion und ein in der intrauterinen Entwicklung retardiertes Foetus mit kleinerem Geburtsgewicht zur Folge hat. Diese Angaben unterstützen die Beobachtungen von GÁTI und Mitarb. [1], laut denen zwischen der prolaktinartigen Aktivität des HPL-Gehaltes der normalen und toxämischen Plazenta ein bedeutender Unterschied besteht. Bei Übertragung findet man eine Verminderung des HPL, die eventuell als neuer Parameter in der Diagnostik der Übertragung dienen dürfte.

SCHRIFTTUM

1. GÁTI, I., DOSZPOD, J., PREISZ, J., BÉNDÉK, GY., RÁKÓCZI, I.: A HPL-lél (human placental lactogen) kapsolatos vizsgálatai klinikai jelentősége. Magy. Nőorv. Lap. **33**, 1 (1970).
2. GRUMBACH, M. M., KAPLAN, S. L., SCIARRA, J. J., BURR, I. M.: Chorionic growth hormone — prolactin: secretion, disposition, biologic activity in man — postulated function as the "growth hormone" of the second half of pregnancy. Ann. N. Y. Acad. Sci. **148**, 501 (1968).
3. JOSIMOVICH, J. B., MACLAREN, J. A.: Presence in the human placenta-term serum of a highly lactogenic substance immunologically related to pituitary growth hormone. Endocrinology **71**, 209 (1962).
4. KAPLAN, S. L., GRUMBACH, M. M.: Studies of a human — simian placental hormone with growth hormone — prolactin activities. J. clin. Endocr. **24**, 80 (1964).
5. SAXENA, B. N., REFETOFF, S., EMERSON, K., SELENKOW, H. A.: Rapid radioimmunoassay for human placental lactogen. Amer. J. Obstet. Gynec. **101**, 874 (1968).
6. SAXENA, B. N., EMERSON, K., SELENKOW, H. A.: Serum placental lactogen as index of placental function. New Engl. J. Med. **281**, 225 (1969).
7. SCIARRA, J. J., KAPLAN, S. L., GRUMBACH, M. M.: Localisation of anti-human growth hormone serum within the human placenta: evidence for a human chorionic "growth hormone-prolactin". Nature (Lond.) **199**, 1005 (1963).

8. SCIARRA, J. J., SHERWOOD, L. M., VARMA, A. A., LUNDBERG, W. B.: Human placental lactogen (HPL) and placental weight. *Amer. J. Obstet. Gynec.* **101**, 413 (1968).
9. SPELLACY, W. N., CARLSON, K. L., BIRK, S. A.: Human placental lactogen levels as a variable of placental weight: infant weight. *Amer. J. Obstet. Gynec.* **95**, 118 (1966).

Prof. Dr. I. GÁTI
Női Klinika
7624 Pécs, Hungary

Erfahrungen mit einem morphologischen und neurologischen Reifebestimmungsschema für Neugeborene mit niedrigem Geburtsgewicht¹⁾

Von

W. HOEPFFNER, M. RAUTENBACH, K. WINDERLICH

Kinderklinik der Karl-Marx-Universität Leipzig

(Eingegangen am 21 Mai, 1973)

Die klinische Erprobung der zwei von uns aufgestellten Schemata zur Reifegradbestimmung untergewichtiger Neugeborener anhand morphologischer und neurologischer Kriterien erfolgte an 56 Kindern verschiedenen Gestationsalters. Davon wurden 49 Neugeborene von drei, die restlichen 7 nur von zwei Untersuchern unabhängig voneinander beurteilt. Ergebnisse:

1. Bei keinem einzelnen Kriterium überstieg die Zahl der Fälle mit einer Differenz von mehr als 1 Wertungspunkt zwischen den 3 Untersuchern 10% der Gesamtzahl.

2. Die Korrelationen der morphologischen Kriterien zum realen GA sind ausreichend bis gut, die der neurologischen durchwegs gut.

3. Die Summe der Wertungspunkte, die Reife-Indizes, zeigen bis zur 34. Gestationswoche die Tendenz, ein etwas zu hohes, ab der 39. Woche ein gering zu niedriges GA zu ermitteln.

4. Nach Transponierung der morphologischen und neurologischen Reife-Indizes in die entsprechenden Angaben des GA differieren die Werte zwischen den drei Untersuchern in jeweils 46 Fällen um 0—2, in 2 Fällen um 3 und nur in 1 Fall um 4 Wochen.

EINLEITUNG

Zur Bestimmung des Reifegrades von neu- und frühgeborenen Kindern eignen sich am besten morphologische Reifezeichen [Übersicht bei 4, 6]. In früheren Arbeiten [7, 8] stellten wir die bisherigen Untersuchungen zur Reifegradbestimmung Neugeborener zusammen und schlugen ein standardisiertes Untersuchungsprogramm vor. Hier soll über die ersten Erfahrungen mit unserem standardisierten Reifebestimmungsschema berichtet werden.

¹ Untersuchungen im Rahmen des Forschungsprojektes Perinatologie (FA-Nr. 208/006) des Ministeriums für Gesundheitswesen der DDR.

MATERIAL

Das Material umfaßt 24 Knaben und 32 Mädchen mit einem Geburtsgewicht unter 2501 g ohne angeborene Mißbildungen, schwere perinatale Störungen, neurologische Auffälligkeiten und Diabetes mellitus der Mutter. Darunter sind 32 Erst-, 12 Zweit-, 5 Dritt- und 7 Viert- und Mehrgeborene. Außer 5 Zwillingspaaren (4 rein weiblich, 1 rein männlich, s. Tab. V) sahen wir 3 erste und einen zweiten Zwilling ohne die entsprechenden Partner. Eine Aufschlüsselung nach Geburtsgewicht zeigt Tab. I.

Das auf der Basis des errechneten Geburtstermins ermittelte Gestationsalter (GA) ist aus Tab. II zu entnehmen. Unter

TABELLE I

Aufschlüsselung des Materials (n = 56)
in Gewichtsklassen

Gewichtsklasse (g)	n
unter 1001	0
1001–1250	2
1251–1500	4
1501–1750	5
1751–2000	13
2001–2250	21
2251–2500	11
über 2500	0

errechnetem GA verstehen wir den Zeitraum vom 1. Tag der letzten Regelblutung bis zur Geburt.

METHODIK

Die Reifegradbestimmung erfolgte durch drei Untersucher unabhängig voneinander am 2.–6. Lebenstag. (Aus organisatorischen Gründen konnten 7 Kinder vom dritten Untersucher nicht beurteilt werden.) Die standardisierten Reifebestimmungsschemata (s. Anhang) basieren auf je 8 morphologischen bzw. neurologischen Kriterien. Die Summe der Reifepunkte für jedes Merkmal wird als morphologischer bzw. neurologischer Reife-Index (mRI, nRI) bezeichnet. Aus den Indices kann man auf das »morphologische bzw. neurologische GA« schließen.

Zur Ermittlung des »realen GA« gingen wir zunächst folgendermaßen vor. Aus den von den 2–3 Untersuchern ermittelten Angaben für morphologisches und neurologisches GA wurde der Mittelwert gebildet und mit dem errechneten GA verglichen, das in 51 Fällen bekannt war (s. Tab. II). Eine Differenz bis plus bzw. minus 2 Wochen wurde als Bestätigung des errechneten GA angesehen. In 6 Fällen ergab sich eine Differenz von plus oder minus 3–4 Wochen, in 1 Fall mit einem errech-

TABELLE II

Aufschlüsselung des Materials (n = 56)
nach errechnetem GA

Errechnetes GA in voll- endeten Wochen (bzw. Tagen)	n
Nicht bekannt	5
27 Wo. (189–195 Tg.)	1
28 Wo. (196–202 Tg.)	0
29 Wo. (203–209 Tg.)	0
30 Wo. (210–216 Tg.)	1
31 Wo. (217–223 Tg.)	2
32 Wo. (224–230 Tg.)	6
33 Wo. (231–237 Tg.)	4
34 Wo. (238–244 Tg.)	4
35 Wo. (245–251 Tg.)	5
36 Wo. (252–258 Tg.)	5
37 Wo. (259–265 Tg.)	9
38 Wo. (266–272 Tg.)	7
39 Wo. (273–279 Tg.)	3
40 Wo. (280–286 Tg.)	2
41 Wo. (287–293 Tg.)	1
42 Wo. (294–300 Tg.)	0
43 Wo. (301–307 Tg.)	1

neten GA von 27 Wochen eine Differenz von plus 7 Wochen. Hier wurden die Schwangerschaftsanamnesen überprüft, die in 3 Fällen durch exakte Regelangaben und klinische Befunderhebung während der Schwangerschaft als sicher angesehen werden müssen. Die anderen 4 abweichenden Fälle konnten höher bzw. niedriger eingestuft werden. Wir entschlossen uns grundsätzlich zu Schritten von 4 Wochen (bzw. ein mehrfaches von 4), weil diese Etappen der Periodik der Regelblutungen entsprechen. Das »reale GA« weicht somit in 4 Fällen von der in Tab. II dargestellten Verteilung des errechneten GA ab (Abb. 1). Die 5 Fälle ohne bekannte Regelanamnese sind nicht aufgeführt. Hier nahmen wir den Mittelwert unserer Befunde der Reife-diagnostik als reales GA.

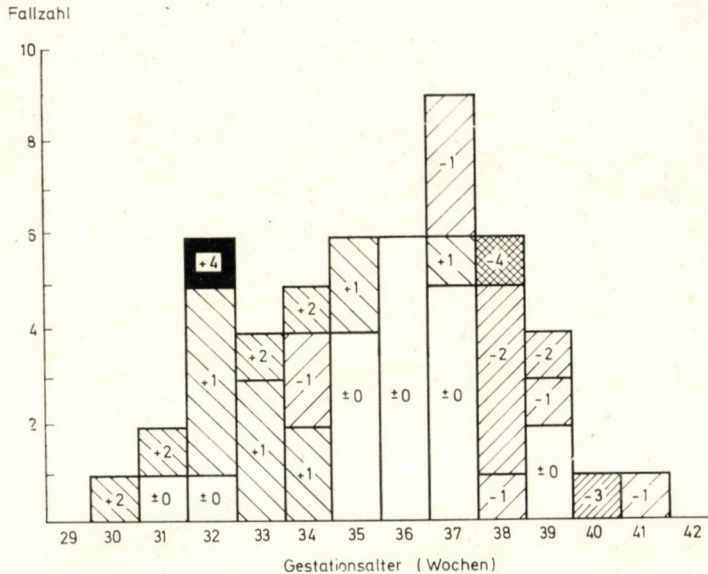


ABB. 1. Abweichung des ermittelten GA vom errechneten bzw. korrigierten (= realen) GA in Wochen nach oben (+) bzw. unten (-). Näheres siehe Text

Die Bearbeitung der Ergebnisse erfolgte mit dem Rechenautomaten R 300 nach Übertragung auf Lochkarten unter Mithilfe von Herrn Winiecki im Institut für Sozialhygiene des Bereichs Medizin der Karl-Marx-Universität Leipzig.

ERGEBNISSE UND DISKUSSION

Tabelle III zeigt die maximale Punktdifferenz zwischen den drei Untersuchten bei der Bewertung der einzelnen Reifemerkmale bei 49 Fällen. Differenzen von mehr als 1 Punkt überschritten in keinem Fall 10% der Gesamtzahl. Die einzige uns bekannte vergleichbare Untersuchung stammt von FARR u. Mitarb. [1]. Die dort benutzten 12 morphologischen Reifezeichen wurden überprüft. Die Ergebnisse entsprechen bei etwa gleichem methodischen Vorgehen weitgehend unseren. Bei den Kriterien Haut-

durchsichtigkeit und Ohrform wurde dort jedoch in über 10% der 42 Fälle eine Differenz zwischen zwei Untersuchern von mehr als 1 Punkt gefunden.

In unserem Bericht sind von unterschiedlicher Beurteilung alle Kriterien außer Brustdrüsendurchmesser, Brustwarzenform, Fingernägellänge und Nackenstellreflex betroffen. Die geringsten Differenzen zeigt der Brustdrüsendurchmesser. Das liegt daran, daß im Gegensatz zu einigen Angaben in der Literatur [2, 5] der Durchmesser des Drüsenkörpers erst ab der 39. Woche 5 mm überschreitet. Die neurologischen Kriterien haben eine geringe Tendenz zu größeren Differenzen als die morphologischen. Das wird verständlich, wenn man die starke Abhängigkeit der Reflexantworten von unterschiedlichen Ver-

TABELLE III

Maximale Punktdifferenz zwischen den drei Untersuchern bei der Bewertung der einzelnen Reifemerkmale (n = 49)

Punktdifferenz	0	1/2	1	1 1/2	2
Brustdrüsendurchmesser	41	1	7		
Brustwarzenform	22	18	9		
Hautdurchsichtigkeit	8	13	24	2	2
Lanugobehaarung	10	22	16	1	
Festigkeit der Ohrmuschel	12	16	18	3	
Ohrform	14	13	21	1	
Fingernägellänge	25	12	12		
Falten der Fußsohle	12	12	22	2	1
Summe	144	107	129	9	3
Haltung in Rückenlage	12	28	8	1	
Recoil	13	15	18	3	
Schulterzug	7	20	20	2	
Nackenstellreflex	13	12	24		
Kopfbalance	9	16	19	3	2
Haltung in Bauchschwebe	17	21	9	2	
Moro-Reflex	18	7	20	3	1
Gekreuzter Extensoren-Reflex	8	23	16	1	1
Summe	97	142	134	15	4

TABELLE IV

Maximale Differenz zwischen den 3 Untersuchern bei der Bestimmung des morphologischen und neurologischen Reife-Index und des daraus abgeleiteten GA (n = 49)

a) in Punkten, b) in Wochen

a) Punktdifferenz	0	1/2—2	2 1/2—4	4 1/2—6	>6
Morphologischer Reife-Index	0	30	15	3	1
Neurologischer Reife-Index	0	21	20	8	0
b) Wochendifferenz	0	1	2	3	4
mRI, ausgedrückt als GA	10	29	7	2	1
nRI, ausgedrückt als GA	14	22	10	2	1

TABELLE V
Angaben über die 5 Zwillingspaare

Name	Geschlecht	Gewicht	Länge	Kopfumfang	Errechnetes GA		Morphologisches GA			Neurologisches GA		
					Wo.	Tg.	Untersucher			Untersucher		
							1	2	3	1	2	3
G. I	w.	2020 g	46 cm	33 cm	38	266	36	36	36	35	35	36
G. II	w.	2200 g	46 cm	34 cm	38	266	36	37	36	35	35	36
M. I	m.	1930 g	43 cm	29 cm	36	252	36	36	36	36	37	37
M. II	m.	1650 g	41 cm	29,5 cm	36	252	37	35	36	36	36	36
B. I	w.	1960 g	42 cm	32 cm	33	231	35	33	35	34	34	35
B. II	w.	1900 g	46 cm	32 cm	33	231	36	33	35	34	35	37
F. I	w.	2080 g	44,5 cm	30,5 cm	00	00	33	33	34	34	35	34
F. II	w.	1450 g	42 cm	27 cm	00	00	33	34	33	35	35	35
K. I	w.	1650 g	43 cm	33 cm	37	260	36	35	—	36	36	—
K. II	w.	2450 g	47 cm	33 cm	37	260	35	35	—	35	36	—

haltungszuständen eines Neugeborenen berücksichtigt, die sich selbst während eines Untersuchungsanges ändern können. Insgesamt ist jedoch eine ausreichende Genauigkeit und Reproduzierbarkeit der Befunde durch verschiedene Untersucher gegeben.

Bei Betrachtung der Summen der Reifepunkte (der Reife-Indizes) kann das noch deutlicher gemacht werden. Tab. IVa. zeigt zwar, daß die Differenzen zwischen den Untersuchern in den Reife-Indizes z. T. erheblich sind, daß aber nach Transponierung in »Wochen Gestationsalter« (Tab. IVb) sowohl mit dem morphologischen als auch mit dem neurologischen Reifebestimmungsschema drei verschiedene Untersucher in 46 Fällen nur eine Differenz von 0—2 Wochen aufweisen und lediglich in 3 Fällen eine Differenz von 3—4 Wochen. Aus Tab. V ist zu sehen, daß sich auch bei Zwillingen mit extremen Unterschieden im Geburts-

gewicht ein praktisch identisches Gestationsalter mit Hilfe unserer Schemata finden läßt.

Einen entscheidenden Gesichtspunkt unserer Auswertung stellt Abb. 1 dar. Hier ist vermerkt, um wieviel Wochen der Durchschnitt unserer 3 Altersbestimmungen mit morphologischen bzw. neurologischen Befunden von »realen GA« nach oben (+) oder unten (—) abweicht. Es findet sich die Tendenz, die Kinder bis zur 34. Woche höher, die ab der 38. Woche niedriger einzustufen. Das betrifft sowohl den morphologischen als auch den neurologischen RI. Die Abstufungen der Reflexantworten und körperlichen Reifung verteilen sich offensichtlich etwas anders auf die Gestationswochen als wir es nach Literaturangaben und eigenen Erfahrungen früher tabellarisch ermittelt hatten [8]. Unsere Fallzahlen sind in den unteren und oberen Bereichen noch zu klein,

TABELLE VI

Korrelationskoeffizienten der einzelnen Reifemerkmale, der beiden Reife-Indices (mRI, nRI) und der in »Wochen GA« transponierten Reife-Indices (mRI-GA, nRI-GA) zum realen GA, getrennt nach Untersuchern

Reifezeichen	Untersucher		
	1 (n = 51)	2 (n = 51)	3 (n = 44)
Brustdrüsendurchmesser	0,52	0,45	0,54
Brustwarzenform	0,61	0,61	0,69
Hautdurchsichtigkeit	0,52	0,53	0,47
Lanugobehaarung	0,64	0,61	0,53*
Festigkeit der Ohrmuschel	0,63	0,65	0,53
Ohrform	0,62	0,61	0,53
Fingernägellänge	0,31**	0,28**	0,46*
Falten der Fußsohle	0,48	0,57	0,46
mRI	0,78	0,82	0,68
mRI-GA	0,80	0,82	0,76
Haltung in Rückenlage	0,71	0,57	0,66
Recoil	0,65	0,54	0,55
Schulterzug	0,71	0,50	0,64
Nackenstellreflex	0,60	0,61	0,64
Kopfbalance	0,55	0,60	0,64
Haltung in Bauchschwebe	0,79	0,73	0,66
Moro-Reflex	0,67	0,69	0,69
Gekreuzter Extensoren-Reflex	0,67	0,60	0,56
nRI	0,73	0,72	0,76
nRI-GA	0,81	0,78	0,78

Statische Sicherung gegen Nullhypothese: * 99,0%, ** 95%, sonst 99,9%.

um eventuell notwendige Korrekturen vornehmen zu können. Vorerst muß die genannte Tendenz bei der praktischen Arbeit berücksichtigt werden. Auch FINNSTRÖM [2, 3] fand bei seinen Reifebestimmungsschemata diese Tendenz.

Die Korrelationen der verschiedenen Befunde zum GA (Tab. VI) liegen in ausreichendem bis gutem Bereich. Eine wesentliche Ausnahme stellt das Kriterium Fingernägellänge bei Un-

tersucher 1 und 2 dar. Die Werte liegen hierfür auch deutlich niedriger als in unserer früheren Untersuchung [7]. Eine Erklärung kann vor Erfassung einer größeren Fallzahl noch nicht gegeben werden. Die R-Werte der neurologischen Kriterien liegen in einem engeren Bereich beieinander. Vom Korrelationskoeffizienten her gesehen sind mRI und nRI gleichwertig.

Für die Überprüfung des errechneten GA bzw. die Festlegung des realen

GA gilt zusammenfassend im klinischen Gebrauch folgendes:

1. Das reale GA entspricht dem errechneten GA, wenn morphologisches und neurologisches GA nicht mehr als plus oder minus 3 Wochen davon abweichen.

2. Weichen morphologisches und neurologisches GA um mehr als 3 Wochen vom errechneten GA ab, so ist der um plus oder minus 4 (oder gegebenenfalls ein Mehrfaches von 4)

Wochen veränderte Wert als reales GA anzusehen, es sei denn, das errechnete GA ist auf der Basis verschiedener anamnestischer Angaben und gynäkologischer Befunde unterhalb der 34. und oberhalb der 38. Woche eindeutig gesichert.

3. Ist keine Regelanamnese und somit kein errechnetes GA bekannt, dann wird der Mittelwert zwischen morphologischem und neurologischem GA als reales GA angenommen.

LITERATUR

1. FARR, V., MITCHELL, R. G., NELIGAN, G. A., PARKIN, J. M.: The definition of some external characteristics used in the assessment of gestational age in the newborn infant. *Develop. Med. Child. Neurol.* **8**, 507 (1966).
2. FINNSTRÖM, O.: Studies on maturity in newborn infants. I. Birth weight, crown-heel length, head circumference and skull diameters in relation to gestational age. *Acta paediat. scand.* **60**, 685 (1971).
3. FINNSTRÖM, O.: Studies on maturity in newborn infants. III. Neurological examination. *Neuropädiatrie* **3**, 72 (1971).
4. FINNSTRÖM, O.: Studies on maturity in newborn infants. VI. Comparison between different methods for maturity estimation. *Acta paediat. scand.* **61**, 33 (1972).
5. GLEISS, J., HERMANN, M.: Ektodermale Kriterien zur klinischen Reifebestimmung Neugeborener. *Arch. Kinderheilk.* **179**, 266 (1969).
6. HARNACK, G. A.V., BERNUTH, H.V.: Mehrdimensionale Reifediagnostik bei untergewichtigen Neugeborenen. *Mscr. Kinderheilk.* **119**, 23 (1971).
7. HOEPFFNER, W., RAUTENBACH, M.: Wertigkeit morphologischer und neurologischer Befunde bei der Reifediagnostik Neugeborener mit niedrigem Geburtsgewicht. *Kinderärztl. Prax.* **40**, 350 (1972).
8. HOEPFFNER, W., RAUTENBACH, M.: Vorschläge für ein standardisiertes Untersuchungsprogramm zur Reifediagnostik untergewichtiger Neugeborener. *Kinderärztl. Prax.* **40**, 357 (1972).

ANHANG

MORPHOLOGISCHE REIFEKRITERIEN

Vorbemerkungen: Prüfbar bereits bei Geburt oder bis zum 5. Lebenstag. Wenn ein beidseitig vorhandenes Merkmal unterschiedlich ausgeprägt ist, wird der bessere Wert genommen. Bei Entscheidungsschwierigkeiten können auch Zwischenbewertungen, d. h. halbe Punkte gegeben werden.

1. *Form des oberen Teils der äußeren Ohrmuschel*, geprüft durch Inspektion
 - 1 = flach und formlos
 - 2 = beginnende Einrollung eines Teils des Randes
 - 3 = unvollständige Einrollung des ganzen Randes
 - 4 = ausgeprägte Einwärtskrümmung des ganzen Randes
2. *Festigkeit des oberen Teils der Ohrmuschel*, geprüft durch Palpation und Faltung zwischen Daumen und Zeigefinger
 - 1 = Knorpel weich, leicht faltbar, ohne daß er spontan in die Ausgangsposition zurückgeht

- 2 = Knorpel am Rand weich, Muschel leicht faltbar, geht spontan, aber langsam in die Ausgangsposition zurück
- 3 = Rand des Knorpels dünn, Muschel kann gefaltet werden, springt aber sofort wieder zurück
- 4 = Knorpel bis in die Peripherie fest und elastisch
- 3. *Brustwarzen und Areola*, beurteilt durch Inspektion
 - 1 = gering sichtbare Brustwarze, kein Warzenhof
 - 2 = deutlich sichtbare Bw., Warzenhof angedeutet, Rand nicht über Hautniveau erhaben
 - 3 = deutlich sichtbare Bw., Areolarand über Hautniveau erhaben
- 4. *Brustdrüsendurchmesser*, bestimmt durch Palpation des Brustdrüsengewebes zwischen Daumen und Zeigefinger (bei unterschiedlichen Brustdrüsen gilt die größere als Maßstab)
 - 1 = weniger als 5 mm
 - 2 = 5–10 mm
 - 3 = mehr als 10 mm
- 5. *Hautdurchsichtigkeit*, geprüft durch Inspektion der Vorderseite des Stammes
 - 1 = viele Venen mit Verzweigungen und feinste Venen sichtbar, besonders am Abdomen
 - 2 = Venen und ihre Verzweigungen sind zu sehen, aber keine der feinsten Venen
 - 3 = einige größere Blutgefäße sind am Abdomen sichtbar
 - 4 = einige größere Blutgefäße sind am Abdomen schwach sichtbar, oder keine Blutgefäße sind sichtbar
- 6. *Fingernägel*, geprüft durch Inspektion und kratzende Bewegungen der Fingerkuppen auf der Haut des Untersuchers
 - 1 = erreichen nicht die Fingerkuppen
 - 2 = erreichen die Fingerkuppen
 - 3 = überragen die Fingerkuppen
- 7. *Hautfalten der Fußsohle*, geprüft durch Streckung der Sohle von der Ferse zu den Zehen
 - 1 = keine tiefen Falten oder nur einige blasser rote Linien sichtbar
 - 2 = 1 oder 2 tiefe Falten quer über dem vorderen Drittel der Sohle sichtbar, evtl. einige zusätzliche blasser rote Linien
 - 3 = mehrere Falten quer über 2 Drittel der Sohle
 - 4 = mehr als 2 Drittel der Sohle sind kreuz und quer von Falten durchzogen
- 8. *Lanugobehaarung*, geprüft, indem man den Rücken des Kindes in Bauchschwebelage gegen das Licht betrachtet
 - 1 = ausgedehnt, langhaarig und dichtstehend an Rücken und Extremitäten
 - 2 = ausgedehnt, aber spärlich, besonders an der unteren Rückenpartie
 - 3 = spärlich an Schulter und Oberarm

Summe der Bewertungspunkte (*morphologischer Reifeindex*)

Morphologischer RI (Sp. 30–32), ausgedrückt als GA in Wochen (zur Festlegung des GA wird der Wochenwert genommen, der mit der Summe am besten korreliert, z. B. 20 = 36 Wo.).

- RI 8–10 = weniger als 32 Wochen
- RI 11–15 = 32 und 33 Wochen
- RI 16–18 = 34 und 35 Wochen
- RI 19–22 = 36 und 37 Wochen
- RI 23–26 = 38 und 39 Wochen
- RI 27–28 = mehr als 39 Wochen

NEUROLOGISCHE REIFEKRITERIEN

Vorbemerkungen: Untersuchungen am 3.–5. Lebenstag 1–2 Stunden nach der letzten Mahlzeit am wachen und ruhigen Kind. Fehlbeurteilungen treten auf, wenn das neurologische Verhalten durch Erkrankungen der Perinatalperiode gestört ist.

- 1. *Vorzugshaltung in Rückenlage*. Testverfahren: Inspektion, Kopf in Mittellinie
 - 1 = überwiegende Streckhaltung der Arme und Beine
 - 2 = angedeutete Beugehaltung der Arme und schwächer der Beine, schlaff auf der Unterlage
 - 3 = Arme und Beine halb gebeugt, liegen noch überwiegend auf der Unterlage auf
 - 4 = Flexorhaltung der Arme und Beine, besonders Arme liegen dem Rumpf an
- 2. *Recoil* der Arme (Beine). Testverfahren: Strecken der Arme (Beine) des Kindes,

- indem man die Unterarme (Beine) durch leichten Druck mittels Zeige- und Mittelfinger auf die Unterlage bringt. Anschließendes Loslassen der Unterarme (Beine).
- 1 = kein Rückfedern der Arme (Beine)
 - 2 = schwaches Rückfedern der Arme (Beine)
 - 3 = deutliches bis gutes Rückfedern der Arme (Beine)
 - 4 = promptes Rückfedern der Arme (Beine)
3. *Schulterzugphänomen*. Testverfahren: Aufziehen des Kindes aus Rückenlage an den Unterarmen
- 1 = fehlender Widerstand, Arme gestreckt, Kopf schlaff nach hinten geneigt
 - 2 = angedeuteter Widerstand, Kopf wird inkonstant kurz gehalten
 - 3 = deutlicher bis starker Widerstand, Kopf wird 1–2 Sekunden gehalten
4. *Kopfbalance*. Testverfahren: wie unter 3, Kopf leicht mit Mittel- und Zeigefinger abstützen
- 1 = fehlt
 - 2 = inkonstant oder schwach vorhanden
 - 3 = Kopf wird bis zu 3 Sekunden balanciert
5. *Nackstellreflex* auf den Körper. Testverfahren: Kopf des Kindes aus Rückenlage nach beiden Seiten drehen
- 1 = Rumpf und Beine folgen der Drehung im Nacken (Kopf) nicht
 - 2 = Rumpf, und noch schwächer die Beine, folgen inkonstant der Nackendrehung
 - 3 = Rumpf und Beine folgen der Nackendrehung in einer en-bloc-Bewegung
6. *Haltung in Bauchschwebelage*. Testverfahren: Kind in Bauchlage mit beiden Händen am Brustkorb umfassen und hochheben
- 1 = Kopf hängt schlaff herab, Arme und Beine in schlaffer Streckhaltung
 - 2 = Kopf hängt noch schlaff herab, Arme und schwächer Beine in angedeuteter Beugehaltung
 - 3 = Kopf wird bis zu 2 Sekunden gehalten, Arme in Flexorhaltung, Beine meist halbflexiert
7. *Moro-Reaktion*. Testverfahren: Kind aus Rückenlage anheben. Eine Hand stützt den Rumpf, die andere den Kopf. Kopf bei entspannter Nackenmuskulatur 2–3 cm rasch dorsalflektieren (»headdrop-Phänomen«).
- 1 = unregelmäßige, zum Teil asymmetrische Extension der Arme (= unvollständige Phase I)
 - 2 = brüske Extension der Arme (Phase I)
 - 3 = Phase I gefolgt von Flexion und Adduktion der Arme (Phase I = Phase II)
 - 4 = unvollständige Phase I, ausgeprägte Flexion und Adduktion der Arme (Phase I < Phase II)
8. *Gekreuzter Extensorenreflex*. Testverfahren: Kind in Rückenlage, Kopf in Mittellinie, Reizung der Fußsohle des in Hüft- und Kniegelenk gestreckten Beines mittels Nadelspitze. Reaktion des gegenseitigen Beines beobachten.
- 1 = nur Flexion (Phase I)
 - 2 = Flexion, gefolgt von Extension (Phase II) nach langer Latenz
 - 3 = Phase I und II in rascher Folge, fehlende oder nur angedeutete Adduktion (= Phase III)
 - 4 = Phase I, II und III in rascher Folge, Phase I und II z. T. unvollständig
- Summe der Wertungspunkte (*neurologischer Reifeindex*):
Neurologischer RI (Sp. 41–43), ausgedrückt als GA in Wochen (zur Festlegung des GA wird der Wochenwert genommen, der mit der Summe am besten korreliert, z. B. 19 = 35 Wo.).
- | | | |
|----|-------|-----------------------------|
| RI | 8 | = weniger als 30 Wochen |
| RI | 9–11 | = 30 und 31 Wochen |
| RI | 12–15 | = 32 und 33 Wochen |
| RI | 16–20 | = 34 und 35 Wochen |
| RI | 21–25 | = 36 und 37 Wochen |
| RI | 26–28 | = 38 und 39 und mehr Wochen |

Dr. W. HOEPFFNER
 Universitätskinderklinik
 Oststraße 21
 705 Leipzig, DDR

Über die Gestaltung der Frequenz und der Mortalität der Lebendgeborenen mit einem Geburtsgewicht von 3000—3499 g

Von

J. SÁRKÁNY

Heim Pál Kinderkrankenhaus, Budapest
(Eingegangen am 21 Mai, 1973)

Die im Spiegel des Mindesgewichts bei der Geburt durchgeführten sich auf die Mortalität des ersten Lebensjahrs beziehenden Untersuchungen sprechen eindeutig dafür, daß die besten Lebensaussichten bei der Gruppe zwischen 3000—4499 g zu erwarten sind. Diese Behauptung wird u. a. durch die Tatsache unterstützt, daß die Besserung der Lebensverhältnisse und der medizinisch-hygienischen Fürsorge vor allem bei dieser Kategorie die Verringerung der Mortalität zur Folge hat. Demnach ist es berechtigt, die Häufigkeit dieser Kategorie mit besonderer Sorgfalt zu registrieren und es zu bestreben, daß ein je größerer Anteil der Neugeborenenpopulation zu dieser Gruppe gehöre. Insofern sich nämlich die Proportion dieser Gruppe herabsetzt, steigt die Säuglingsmortalität nebst identischen Lebensverhältnissen und übereinstimmender ärztlicher Versorgung — und auch umgekehrt. Die Frequenz der mit einem Gewicht zwischen 3000—3499 g auf die Welt gekommenen Säuglinge lag in Ungarn innerhalb der erwähnten Gruppe in jedem Jahr am höchsten, während ihre Mortalität konsequent größer war, als die der Kategorie mit 3500—4499 g. Zwischen der Häufigkeit der mit einem Geburtsgewicht zwischen 3000 und 3499 g geborenen Säuglinge und der Geburts-Reihenfolge ließ sich eine eigenartige Korrelation nachweisen. In Ungarn hat sich in den letzten 18 Jahren die Häufigkeit der mit 3000—3499 g geborenen Säuglinge vermindert, und das Maß der Verminderung zeigte einen engen Zusammenhang mit der Serienzahl der Geburt.

Sowohl die internationale als auch die ungarische Literatur ist der Ansicht, daß die Gestaltung der Morbidität bzw. Mortalität des Neugeborenen- und Säuglingsalters unter dem Einfluß der Gestaltung der Prozentzahl der mit niedrigem Geburtsgewicht (unter 2500 g) geborenen oder unreifen (unter 1500 g) Säuglinge steht [1, 2, 4, 5]. Das sine qua non der Herabsetzung der perinatalen Mortalität und der paranatalen Schädigungen ist nach CLIFFORD [6] die Vorbeugung von Geburten, aus denen Neugeborene

mit niedrigem Geburtsgewicht entstammen — und mit dieser seiner Meinung sind sämtliche Fachleute einverstanden [1, 3, 6, 12]. In Ungarn wird diese These in modifiziertem Sinne interpretiert und zwar heißt es, daß die perinatale Sterblichkeit zwischen 1960 und 1971 ausschließlich deshalb anstieg, weil sich die Zahl der mit niedrigem Geburtsgewicht auf die Welt gekommenen Neugeborenen erhöht hat [9, 11]. Unter der ungarischen 22,1‰igen Neugeborenensterblichkeit (innerhalb der ersten 6 Tage)

des Jahres 1960 fielen 16,5‰ auf die Kategorie der mit weniger als 2500 g Geburtsgewicht Geborenen, während 1970 diese Proportion 25,1‰ zu 21,0‰ betrug. Die perinatale Sterblichkeit hat sich nur deshalb nicht der obigen Differenz entsprechenderhöht (anstatt 4,5‰ »nur« 3,0‰), weil sich die Mortalität der mit einem Geburtsgewicht über 2500 g Geborenen ausdrücklich (von 5,3‰ auf 4,0‰) herabgesetzt hat. Während die Frühmortalität (innerhalb der ersten 6 Tage) über die Anpassungsfähigkeit der Neugeborenen zur Außenwelt und gewissermaßen über das Niveau ihrer fachärztlichen Versorgung eine Aufklärung gibt, widerspiegeln sich in der Mortalität des ersten Lebensjahres die sozialen und kulturellen Verhältnisse der Familie, die hygienische Lage der Umgebung des Säuglings und der Stand der pädiatrischen Betreuung bzw. der Arbeit der Fürsorgerin. Diese Feststellung ist in erster Linie auf das Absterben der zu den verschiedenen Kategorien (zusammengestellt aufgrund des Geburtsgewichts gehörenden Säuglinge zwischen dem 31. und 365. Tag und vor allem auf die Spätmortalität der zur Kategorie 3000—4499 g gehörenden Neugeborenen gültig.

Untersucht man die in Gewichtsgruppen (500 g Gewichtserhöhung je Gruppe) eingeteilten Lebendgeborenen, so ergibt sich, daß in Ungarn in jedem Jahr die zur Gruppe 3000—3499 g gehörenden Säuglinge die größte Prozentzahl repräsentieren (rund 400‰). Wir überprüften die Angaben der letzten 18 Jahre, genauer

gesagt die Mortalität des ersten Lebensjahres bei jeder Gewichtsgruppe, woraus sich herausstellte, daß es kein Jahr gab, in dem die Mortalität der mit einem Geburtsgewicht von 3000—3499 g Geborenen am niedrigsten gewesen wäre; die besten Lebensaussichten wiesen jene Säuglinge auf, deren Geburtsgewicht zwischen 4000—4499 oder 3500—3999 g lag. Das steht im Gegensatz zur allgemeinen Auffassung, daß nämlich die Neugeborenen, deren Geburtsgewicht 3,0—3½ kg beträgt, als die physiologischste Kategorie zu betrachten sind. (S. Tabelle I)

1954 betrug die Mortalität der Gruppe, deren Geburtsgewicht zwischen 3000 und 3499 g lag, 33,5‰ und die der Gruppe von 4000 bis 4499 g 24,5‰. In den darauffolgenden Jahren gestalteten sich diese Indexe wie folgt: 1960 22,9‰ bzw. 19,6‰, 1965 13,2‰ bzw. 12,2‰ und 1971 9,2‰ bzw. 6,9‰. Die Mortalität der beiden Gruppen — Geburtsgewicht 3000—3499 bzw. 4000—4499 g — hat sich im Laufe von 18 Jahren in identischer Proportion um 72%—73% des ursprünglichen Wertes vermindert; bei der Gewichtsgruppe 3500—3999 g war das Ausmaß der Verminderung noch ausgeprägter. Bei den niedrigeren Gewichtsgruppen ließ sich eine wesentlich geringere Reduktion der Mortalitätsziffern erkennen: 2500—2999 g: 64,9%, 2000—2499 g: 54,5%, 1500—1999 g: 38,3%, im Gegensatz zur mehr als 70%-igen Verringerung bei der Gewichtsgruppe von 4500—4999 g. Aus diesen Angaben ist es deutlich zu entnehmen, daß die

TABELLE I

Mortalität im ersten Lebensjahr nach Geburtsgewicht
(Auf 1000 Neugeborene mit identischem Geburtsgewicht gerechnet)
Ungarn: 1954—1971

Jahr	—1000	1000—1499	1500—1999	2000—2499	2500—2999	3000—3499	3500—3999	4000—4499	4500—4999	Unter 2500 g	Über 2500 g
1954	921,0	786,5	455,4	138,3	51,6	33,5	31,1	24,5	53,4	315,9	41,5
1955	859,6		464,8	142,6	55,0	33,1	30,3	29,2	56,9	318,4	36,7
1956	865,9		445,6	143,7	52,5	30,8	29,3	24,8	41,9	311,1	34,7
1957	985,0	832,5	449,4	150,1	51,8	32,6	32,5	28,9	81,1	320,0	36,9
1958	929,1	793,4	409,4	146,0	50,0	30,7	29,3	27,3	74,5	297,9	34,8
1959	963,9	760,4	398,7	125,1	43,6	24,8	23,9	25,2	64,5	285,1	29,4
1960	1000,0	757,6	322,5	107,7	36,8	22,9	19,7	19,6	38,3	257,3	25,5
1961	971,7	730,1	317,7	94,5	33,8	18,4	17,3	17,1	29,3	242,2	22,1
1962	971,5	721,5	330,1	99,4	35,2	20,8	18,5	17,1	41,8	253,1	24,1
1963	1000,0	696,5	303,5	89,5	28,7	16,3	15,6	15,9	43,5	240,1	19,6
1964	1000,0	696,6	263,6	86,4	26,1	15,6	13,5	11,5	30,0	227,8	17,8
1965	997,4	661,9	277,8	72,6	23,1	13,2	12,2	12,2	21,1	232,5	15,6
1966	974,3	733,7	244,5	78,9	21,7	11,8	10,2	11,3	27,4	239,6	14,0
1967	981,6	764,3	244,3	64,8	21,3	10,6	8,8	9,4	18,8	234,0	12,9
1968	978,0	643,2	243,3	64,9	18,7	10,5	8,8	11,1	10,3	227,6	12,3
1969	962,5	680,9	251,9	69,0	19,9	9,6	8,5	7,3	21,6	227,6	11,9
1970	953,0	656,2	269,2	66,8	20,1	8,7	6,9	5,6	12,7	229,8	11,1
1971	961,0	647,2	281,2	62,9	18,1	9,2	7,1	6,9	15,2	228,9	9,6
1971 Index											
1954 = 100	104,7	82,3	61,7	45,5	35,1	27,5	22,8	28,2	28,5	72,5	23,1

TABELLE II

Anzahl der Neugeborenen mit 3000—3499 g Geburtsgewicht auf 1000 Lebendgeborenen
gerechnet, der Serienzahl nach
Ungarn: 1959—1971

Jahr	1.	2.	3.	4.	5.	6.	Durchschnitt
1959	412,6	404,7	386,7	381,8	381,0	374,3	402,2
1960	413,4	401,3	386,4	382,8	372,6	357,4	400,8
1961	408,5	400,1	384,7	377,0	367,3	379,5	397,9
1962	404,1	400,9	382,0	375,4	379,9	368,9	396,0
1963	403,5	401,5	383,6	374,9	363,6	365,8	395,9
1964	409,1	396,6	377,1	366,0	361,5	364,8	396,1
1965	406,6	397,4	367,9	364,9	356,2	358,2	394,5
1966	407,7	385,7	366,1	361,1	352,6	354,0	391,4
1967	405,5	388,8	372,7	348,8	344,2	336,9	390,8
1968	405,9	385,3	369,7	359,1	345,4	350,8	390,2
1969	402,4	387,7	356,0	349,4	329,5	324,4	387,5
1970	405,2	383,0	357,4	328,0	333,4	331,0	386,3
1971	400,0	378,7	337,0	330,6	323,2	291,6	380,6
1971 Index 1959 = 100	96,9	93,6	87,1	86,6	84,8	77,9	94,6

Wirksamkeit der die Herabsetzung der Mortalität bestrebenden Anstrengungen desto geringer ist, je niedriger das Geburtsgewicht.

Überblickt man die Dynamik der gewichtsspezifischen Mortalitätsziffern, so ergibt sich daraus unweigerlich die Folgerung, daß wir unsere Aufmerksamkeit in größerem Maße der Steigerung der Frequenz der Neugeborenen mit einem Geburtsgewicht zwischen 3000 und 4499 g zuwenden müssen, zumal bei dieser Gruppe die postnatale und postneonatale Mortalität und auch die Zahl der kongenitalen Entwicklungsanomalien am niedrigsten liegen. Diese Säuglinge zeigen nicht nur die größte Resistenz gegen-

über den verschiedenen Infektionen, Ernährungsfehlern und anderen Umweltsschäden, sie weisen laut longitudinaler Untersuchungen — *ceteris paribus* — später die besten Schulergebnisse auf, so daß von ihnen auf ihrem zukünftigen Arbeitsgebiet — sowohl in physikalischer, als auch in intellektueller Beziehung — die besten Leistungen zu erwarten sind [15].

Im Rahmen dieser Kategorie verdient ihrer eigenartigen Züge zufolge, die unter den Lebendgeborenen in größter Prozentzahl vorkommende Gewichtsgruppe 3000—3499 eine besondere Aufmerksamkeit. In Ungarn hat sich die Frequenz dieser Gruppe in den vergangenen 15 Jahren auf

eigenartige Weise herabgesetzt: 1954: 404,2‰; 1960: 400,8‰; 1965: 394,5‰; 1971: 380,6‰. In Budapest lag dieser Index bereits 1960 sehr niedrig — 388,5‰ — und machte 1971 nur mehr 371,9‰ aus.

Eine sich in jedem Jahr in konsequenter und pregnant Form meldende Erscheinung ist, daß sich die Proportion der mit 3000—3499 g Geborenen mit der Erhöhung der Geburts-Serienzahl vermindert. Auf das Maß dieser Reduktion ist es charakteristisch, daß der Index sechstgeborenen Kinder, trotz der im Verlauf der 12 Jahre eingetroffenen Verminderung, 1959 (globaler Index: 402,2‰) niedriger (374,3‰) als der 1971 registrierte Durchschnitt (380,6‰) war. (S. Tabelle II)

Ein charakteristischer Zug der Gestaltung der Parameter ist ferner jene enge Korrelation, die zwischen der sich in den letzten 15 Jahren abgespielten Verminderung und der Geburts-Serienzahl besteht. Von 1959 bis 1971 beträgt die Verminderung in der Durchschnittspopulation 5,4 % des ursprünglichen Wertes; ausschließlich auf die Erstgeborenen gerechnet macht die Prozentzahl indessen lediglich 3,1 % aus. Parallel mit der sich erhöhenden Serienzahl (d. h. Erst-, Zweit-, Drittgeborene usw.) steigt die Prozentzahl der Verringerung signifikant an: 2: 6,4 %; 3: 12,9 %; 4: 13,4 %; 5: 15,2 %; 6: 22,1 %. Die von der Geburts-Serienzahl abhängende Dynamik der das Maß der Verminderung charakterisierenden Prozentzahlen erinnert an den ähnlichen Zusammenhang des Indexes der mit niedrigem

Gewicht Geborenen — wenn auch mit umgekehrten Vorzeichen. Der allgemeine Anstieg der Frequenz der Säuglinge mit einem Gewicht bei der Geburt unter 2500, 2000 und 1500 g ergab sich nämlich daraus, daß die Werte bei den Erstgeborenen am höchsten lagen jedoch mit der Geburts-Serienzahl steil anstiegen.

Diese Feststellung stützt sich auf die Tatsache, daß sich in Ungarn die Proportion der Säuglinge mit einem Geburtsgewicht unter 2500 g im Verlauf von 10 Jahren — von 1960 bis 1970 — um 16,6 %, die der Zweitgeborenen um 22,5 % und die der Drittgeborenen um 70,9 % erhöhte, während sich die der Erstgeborenen um 5,9 % verminderte. Die Frequenz jener Säuglinge, deren Gewicht bei der Geburt weniger als 1500 g betrug, hat sich im Verlauf derselben Zeit um 40,5 % erhöht, die der Erstgeborenen um 12,4 %, die der Zweitgeborenen um 34,6 % und die der dritten Kinder um 102,9 %.

Aus den Angaben der Tabelle II läßt sich noch eine weitere Folgerung ziehen. Der Wert 382—383‰ des Indexes der Gewichtsguppe 3000—3499 g kann bei den Viertgeborenen 1959—1960, bei den Drittgeborenen 1962—1963 und bei den Zweitgeborenen 1970 registriert werden. Der Wert von 386‰ war bei den Drittgeborenen 1959—1960, bei den Zweitgeborenen 1966—1968 vorzufinden, während bei den Erstgeborenen mit solchen Werten voraussichtlich nur nach 6—8 Jahren zu rechnen ist. Die Indexzahl von 400‰ trifft man bei den Zweitgeborenen in den Jahren 1961—1962

und bei den Erstgeborenen im Jahre 1971 an.

In Ungarn hängt die Gestaltung des Indexes von 2 Faktoren ab:

a) parallel mit der Geburts-Serienzahl zeigt der Index eine Verminderung größeren Ausmaßes;

b) der chronologischen Reihenfolge nach ist die Verminderung von kleinerem Ausmaß, aber zweifelsohne eindeutig.

Diese Zahlen scheinen den Eindruck zu erwecken, als ob um 1970 die Zweitgeborenen (den Index der Gewichtsguppe 3000—3499 als Grundlage genommen) den Drittgeborenen des Jahrgangs 1962—1963 und den Viertgeborenen des Jahrgangs 1959—1960, und in analoger Weise die Zweitgeborenen von 1966 den Drittgeborenen des Jahrgangs 1959—1960

und die Erstgeborenen von 1962 den Zweitgeborenen des Jahrgangs 1959 entsprechen würden. Dem Anschein nach bringt somit die Serienzahl der Lebendgeborenen die tatsächlichen Verhältnisse nicht treu zum Ausdruck, als ob die nachgewiesene Geburts-Serienzahl in Ungarn mit dem Verlauf der Jahre (vielleicht infolge gewisser vorangehender und nicht berücksichtigter Ereignisse) höher liegen würde, wie das im Register steht. Soviel steht jedenfalls fest, daß die Erstgeborenen des Jahrgangs 1970—1971 den Ende der 50er Jahre auf die Welt gekommenen Neugeborenen in dieser Beziehung nicht entsprechen und daß diese Folgerung desto eher an Gültigkeit gewinnt, je höher die Geburts-Serienzahl der untersuchten Neugeborenen-Population ist.

LITERATUR

1. BAUMGARTNER, I.: Nation-wide plan — for reduction of premature mortality. *J. Amer. med. Ass.* **146**, 893 (1951).
2. BAUMGARTNER, I.: The public health significance of low birth weight in the USA. *Bull. Wld Hlth Org.* **62**, 175 (1962).
3. BLEGEN, S. U.: The premature child. The incidence, etiology, mortality and the fate of the survivors. *Acta paediat. scand. Suppl.* **88** (1952).
4. BUTLER, N. R., BONHAM, D. G.: Perinatal Mortality. The First Report of the 1958 British Perinatal Mortality Survey. Livingstone, London 1963.
5. CHASE, H. C.: Infant Mortality and Weight at Birth. 1960. United States Cohort. *Amer. J. Publ. Hlth* **59**, 161 (1969).
6. CLIFFORD, S. H.: High risk pregnancy. X. Prevention of prematurity the sine qua non for reduction of mental retardation and other neurological disorders. *New Engl. J. Med.* **271**, 243 (1964).
7. CZEIZEL, E., BOGNÁR, Z., TUSNÁDI, G., RÉVÉSZ, P.: A születési súly és kis-súlyú újszülöttek (koraszülöttek) gyakoriságának alakulása. *Orv. Hetil.* **111**, 145 (1970).
8. Csecsemőhalálozás. Központi Statisztikai Hivatal. Budapest 1971.
9. Demográfiai Évkönyv. Központi Statisztikai Hivatal, Budapest 1970.
10. Infant Mortality Trend. U.S. Dept. of Health Education and Welfare. Washington, D.C. 1965.
11. SÁRKÁNY, J.: Az újszülötthalálozás néhány aspektusáról. *Demográfia* (Budapest) **13**, 184 (1970).
12. SHAPIRO, S., UNGER, J.: Weight at Birth and Its Effect on Survival of the Newborn in the United States, Early 1950. *Vital and Health Statistics. PSH Publ. No. 1000. Ser. 21, No. 3.* Government Printing Office, Washington, D.C. 1965.
13. SURÁNYI, GY.: A koraszülött. *Medicina*, Budapest 1957.

14. The Women and Their Pregnancies. U.S. Dept. of Health Education and Welfare. Public Health Service. W. B. Saunders Co. Philadelphia 1972.
15. VÁRBIRÓ, B., BREILA, I., FARKAS, G., MOHAY, A.: Adatok a koraszülöttség egészségügyi és társadalmi hatásaihoz. Orv. Hetil. **112**, 2071 (1971).
16. Weight at Birth and Survival of the Newborn. U.S. Dept. of Health, Education and Welfare, Washington D.C. 1965.

Prof. J. SÁRKÁNY

Üllői út 86.

H — 1089 Budapest, Ungarn

Anomalous left coronary artery or left ventricular endocardial fibroelastosis?

By

B. ZÁBORSZKY and J. KAMARÁS

National Institute of Cardiology, Budapest

(Received June 9, 1973)

Nine cases of primary endocardial fibroelastosis and seven of anomalous left coronary artery originating from the pulmonary artery are presented. The clinical features are compared with special emphasis on the ECG findings.

The clinical picture of primary endocardial fibroelastosis (EFE) and that of anomalous left coronary artery originating from the pulmonary artery, or Bland—White—Garland (BWG) syndrome [3], is similar; both belong to the group of primary myocardial diseases [4, 6, 11, 12, 15, 16].

Nine cases of EFE will be presented. All died in infancy (under the age of one year and/or 10 kg body weight).

The clinical, radiological, phonocardiographic and electrocardiographic features of EFE cases were compared with those obtained in 7 cases of anomalous left coronary artery. Four of the latter, all with poor inter-coronary anastomoses ("infantile type"; 10) died in infancy. The diagnosis was proven at autopsy. In the 3 living cases the anomaly was recognised at the age of four months, four years and six years, respectively. The diagnosis was confirmed by right

heart catheterization and aortography. The common feature of these latter cases was the reversed direction of flow (resulting left-to-right shunt) through the anomalous left coronary artery into the pulmonary artery, thus they were adult type cases of the BWG syndrome [7, 10, 14].

The patients who died in infancy (Table I, cases 1—9 and 10—13) all displayed a poor development, cardiac enlargement and had frequent respiratory infections. (Episodes of pallor, tachypnoea, tachycardia and perspiration, especially after eating, which some authors regard as characteristic of an anomalous left coronary artery, were seen in one of our cases only, No. 11.)

Physical examination revealed an enlarged liver as a sign of congestive right heart failure, in every child with EFE, but only in 3 cases of coronary anomaly, usually terminally.

Gallop rhythm at the apex was

TABLE I

Case No.	Diagnosis	Respirators infection	Development	Liver enlarged	Heart enlarged	Heart murmur	Gallop rhythm	Atrial tachycardia	SGOT
1.	K. J. EFE	—	eutrophic	+	++	—	—	+	57
2.	S. F. EFE	frequent	eutrophic	+++	+++	ejection	+	—	58
3.	K. G. EFE	frequent	dystrophic	+	++	pansystolic	+	—	
4.	D. A. EFE	frequent	dystrophic	+	++	ejection	+	—	
5.	M. S. EFE	frequent	dystrophic	+	++	—	+	—	80
6.	E. A. EFE	frequent	eutrophic	++	++	ejection	+	—	42
7.	K. G. EFE	—	dystrophic	++	+++	ejection	—	—	
8.	T. A. EFE	frequent	atrophic	+++	+++	ejection	+	—	
9.	B. P. EFE	—	dystrophic	+	++	ejection	+	+	
10.	S. J. BWG inf.	frequent	dystrophic	++	+++	pansystolic	—	—	
11.	I. M. BWG inf.	frequent	atrophic	++	+++	ejection	—	—	
12.	G. É. BWG inf.	—	dystrophic	—	++	—	—	—	75
13.	F. R. BWG inf.	frequent	eutrophic	—	+++	ejection	—	—	51
14.	Z. E. BWG adult	—	dystrophic	+	+++	—	—	—	56
15.	V. B. BWG adult	—	eutrophic	—	++	systolic diastolic	—	—	
16.	B. M. BWG adult	—	eutrophic	—	++	systolic diastolic	—	—	

Abbreviations: EFE: endocardial fibroelastosis; BWG: Bland-White-Garland syndrome; inf.: infantile type; adult: adult type; +, ++, +++: moderate to extreme enlargement; ejection: ejection murmur parasternally in 2nd-3rd left interspace; pansystolic: apical pansystolic murmur; systolic — diastolic: systolic — diastolic murmur in 2nd left interspace.

present in all but 2 children with EFE, on the other hand it never occurred in the BWG syndrome.

Atrial tachycardia appeared in 2 cases of fibroelastosis, but never in the cases of BWG syndrome.

standard leads I and II and the left precordial leads.

In infants with infantile type BWG syndrome (Fig. 2), the ECG values differed in many respects. Absence of atrial overload, deep Q wave in

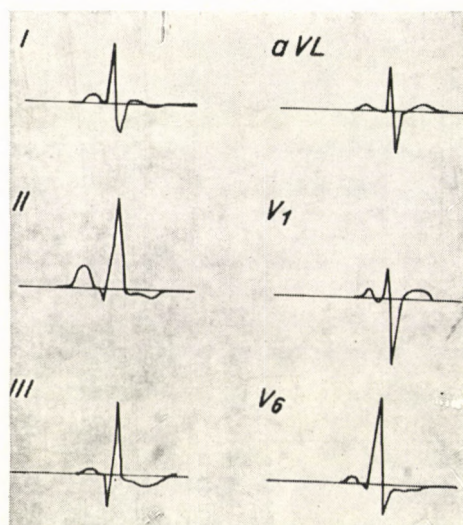


FIG. 1. ECG in endocardial fibroelastosis

In children with adult type BWG syndrome, a faint systolic-diastolic murmur was audible in 2 cases only. Mild apical pansystolic murmur as a sign of mitral incompetence was present in one case each of EFE and BWG.

SGOT values were variable, sometimes slightly elevated in both EFE and BWG syndrome.

Figs 1—3 show the mean values for the P, Q, R, S and T waves in the ECG.

In cases with EFE (Fig. 1) besides atrial overload, deep Q waves in standard lead III, ST segment and T wave disorders were present in the

standard lead I, the left precordial leads and characteristically in aVL are considered as signs of anterolateral infarction. Left ventricular hypertrophy and inversion of the T waves, both in the standard and left precordial leads were present in all cases.

In children with well-developed intercoronary anastomoses, oxymetry revealed a left-to-right shunt at the level of the pulmonary artery. In these cases the ECG (Fig. 3) was fairly similar to that in the infantile type group, but the changes were less pronounced. Most typically pathologic Q

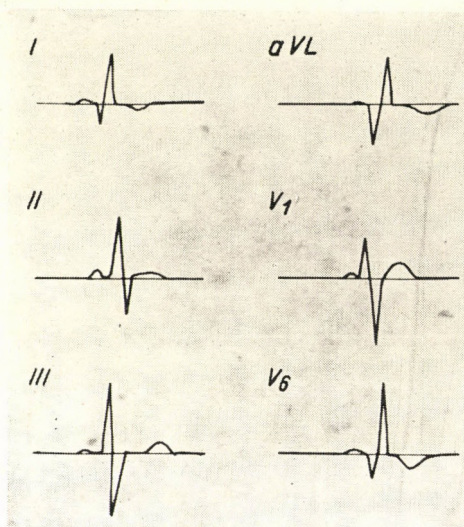


FIG. 2. ECG in BWG infantile type syndrome

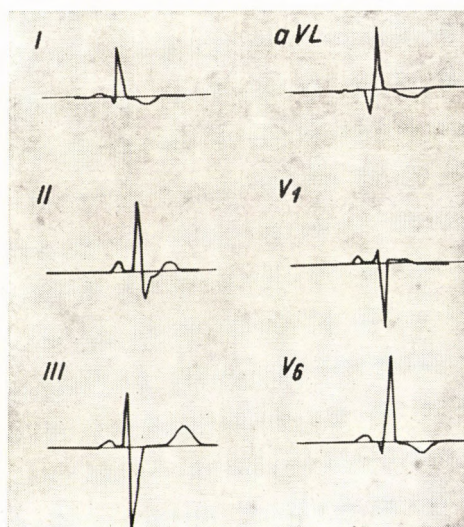


FIG. 3. ECG in adult type BWG syndrome

waves were present in lead aVL, even in a child with the largest inter-coronary anastomoses.

The importance of vectorcardiography and use of corrected orthogonal leads in the BWG syndrome

has recently been emphasized by several authors [8, 10, 13].

Fig. 4 presents the scalar Frank leads of a child with infantile type BWG syndrome. The loss of electric activity of the anterior and lateral

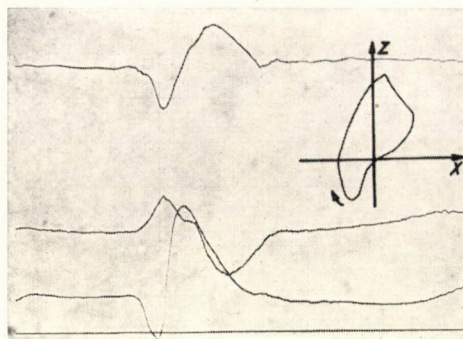


FIG. 4. Scalar Frank ECG leads in a case of infantile type BWG syndrome, with horizontal plane VCG loop (constructed)

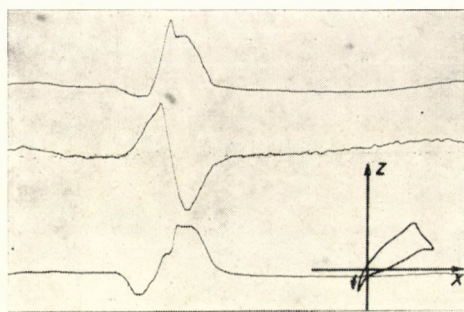


FIG. 5. Scalar Frank leads in a case of adult type BWG syndrome, with horizontal plane VCG loop (constructed)

TABLE II
Scalar Frank orthogonal ECG leads

	QRS ms	Rot	LMSV			RMSV			Spatial maximum QRS-T angle
			magn.	az.	el.	magn.	az.	el.	
1.	100	CW	3.1	273°	7°	2.9	265°	7°	158°
2.	90	CCW	3.2	317°	-37°	1.5	105°	77°	150°

Case 1.: BWG syndrome, infantile type; Case 2.: adult type.

Abbreviations: Rot: rotation in horizontal plane; CW: clockwise; CCW: counterclockwise; ms: milliseconds; LMSV: left maximum spatial vector; magn.: magnitude in mV; az.: azimuth; el.: elevation; RMSV: right maximum spatial vector.

aspects of the left ventricle as a sign of antero-lateral infarction can clearly be seen. The figure shows the clockwise, right and posterior horizontal plane vector loop, constructed from corrected orthogonal Frank leads.

In the adult type case the loop was counter-clockwise, left and posterior in type (Fig. 5).

Table II shows the left and right maximum special vectors, their voltage and direction, measured according to Ellison and Restieaux [8]. In both types of BWG, the QRS was prolonged and there was an increase in left maximum spatial vector. Similarly,

the spatial maximum QRS and T maximum angle was also enlarged. The two types could be well differentiated in the horizontal plane loop, inasmuch as the loop went clockwise in the infantile type and counterclockwise in the adult type case.

In our experience, a careful analysis of the history, physical examination and the ECG — as noninvasive methods — give useful hints for differentiating between the two conditions at issue. However, exact diagnosis usually requires a detailed haemodynamic study.

REFERENCES

1. ADAMS, F. H., KATZ, B.: Endocardial fibroelastosis; case report with special emphasis on the clinical findings. *J. Pediat.* **41**, 141 (1952).
2. ANDERSEN, D. H., KELLY, J.: Endocardial fibroelastosis *Pediatrics* **18**, 513 (1956).
3. BLAND, E. F., WHITE, P. D., GARLAND, J.: Congenital anomalies of coronary arteries. *Amer. Heart J.* **8**, 787 (1933).
4. BLUMBERG, R. W., LYON, R. A.: Endocardial sclerosis. *Amer. J. Dis. Child.* **84**, 291 (1952).
5. BURCHELL, H. B., BROWN, A. L.: Anomalous origin of coronary artery from pulmonary artery masquerading as mitral insufficiency. *Amer. Heart J.* **63**, 388 (1962).
6. CASE, R. B., MORROW, A. G., STAINSBY, W., NESTOR, J. O.: Anomalous origin of the left coronary artery. *Circulation* **17**, 1062 (1958).
7. EDWARDS, J. E.: Anomalous coronary arteries. *Circulation* **17**, 1001 (1958).
8. ELLISON, R. C., RESTIEAUX, N. J.: *Vectorcardiography in Congenital Heart Disease*. Saunders, Philadelphia 1972. P. 184.
9. FOSTER, H. R., HAGSTROM, J. W., EHLERS, K. H., ENGLE, M. A.: Mitral insufficiency due to anomalous origin of the left coronary artery from the pulmonary artery. *Pediatrics* **34**, 649 (1964).
10. GANDJOUR, A., STOERMER, J., SCHMIDT, B., BEUREN, A. J.: Elektrokardiographische und vektorkardiographische Vergleichuntersuchungen beim Bland—White—Garland Syndrom. *Z. Kinderheilk.* **61**, 1135 (1972).
11. GASUL, B. M., LOEFFLER, E.: Anomalous origin of the left coronary artery from the pulmonary artery. *Pediatrics* **4**, 498 (1949).
12. KEITH, J.: The anomalous origin of the left coronary artery from the pulmonary artery. *Brit. Heart J.* **21**, 149 (1959).
13. NÁDAS, A. S., GAMBOA, R., HUGENHOLTZ, P. G.: Anomalous left coronary artery originating from the pulmonary artery. *Circulation* **29**, 167 (1964).
14. SABISTON, D. C., NEILL, C. A., TAUSSIG, H. B.: The direction of blood flow in anomalous left coronary artery arising from the pulmonary artery. *Circulation* **22**, 591 (1960).
15. STERN, A. M., TALNER, N. S., SIGMAN, J. M., SLOAN, H. E., BOBLITT, D. E.: Pulmonary origin of the left coronary artery. *Circulation* **24**, 1050 (1961).
16. ZÁBORSZKY, B.: The Bland—White—Garland syndrome. *Acta paediat. Acad. Sci. hung.* **5**, 217 (1964).

Dr. B. ZÁBORSZKY

Nagyvárad tér 1.

1450 Budapest Hungary

Über die Rolle der Hämangiosen in der Entstehung der Atmungsorganerkrankungen im Kindesalter

Von

I. SIMKÓ

Staatliches Kindersanatorium, Szabadsághegy, Budapest
(Eingegangen am 15. Juni 1973)

Aufgrund eigener Erfahrungen werden die klinischen Symptome, pathogenetischen Auswirkungen, Bedeutung sowie die diagnostischen Schwierigkeiten und Pathogenese der sich an den verschiedenen Stellen der Atemwege, des Lungenparenchyms und der Brusthöhle entwickelnden Hämangiosen erläutert. Die Zusammenhänge zwischen den Hämangiosen und den gleichzeitig auftretenden Atmungsorganerkrankungen werden analysiert.

Angesichts dessen, daß man unter Hämangiose (Syn. Hämangiopathie) im allgemeinen die Krankheiten der Blutgefäße versteht, gehören auch die aus ihrer Vermehrung stammenden Hämangiome und die sich aus ihrer Erweiterung ergebenden Hämangiektasen in diese Gruppe. Die angeführten Krankheiten können — besonders in der Lungensubstanz — häufig nebeneinander beobachtet werden. Teils wegen dieses letzterwähnten Umstands, teils wegen der unterschiedlichen Lokalisation sowie der Variabilität der Umgebungsreaktionen ist das klinische und pathologisch-anatomische Bild der Hämangiosen äußerst verschieden. Durch ein und dasselbe Hämatom werden z. B. in der Kehle inspiratorische Dyspnoe oder Erstikung, in der Brusthöhle Neuralgie und im hinteren Mediastinum HORNERSches Syndrom oder Diaphragmaparalyse herbeigeführt. Ähnlicherweise manifestiert sich auch die Um-

weltswirkung einmal in Blutversorgungsstörungen, in der Zerstörung der elastischen Elemente sowie in der Vermehrung der Bindegewebelemente, ein anderes Mal in Stauung im kleinen Kreislauf und Herzinsuffizienz. Dadurch wird eine Vielfalt der Symptome herbeigeführt, obwohl es auch Fälle gibt, in denen sogar Jahrzehnte lang vollkommene Symptombefreiheit besteht. Wegen des abwechslungsreichen klinischen Bildes ist verständlicherweise auch die Diagnose äußerst problematisch. Die pathologisch-anatomische Klärung des Prozesses stößt häufig auf Schwierigkeiten: Die Angiome und Angiektasien werden nämlich wegen der Senkung des Blutes anämisch, flach und farblos, so daß der Pathologe sie leicht aus den Augen verliert. (Die histologische Aufarbeitung der Operationsresekte verspricht naturgemäß mehr Erfolg.) Da der diagnostischen Schwierigkeiten zufolge ein bedeutender Teil der An-

giosen verborgen bleibt, ist ihre zahlenmäßige Ermessung fast unmöglich. Im Einklang mit anderen Verfassern könnte man höchstens behaupten, daß in den Atemorganen Angiosen nur selten vorkommen. Vielleicht liegt die Ursache des Umstands, daß die Lehrbücher den Angiosen der Atmungsorgane nur kurze Kapitel widmen, gerade in dem seltenen Vorkommen. Dies veranlaßte uns zur Erläuterung unserer, bei der Behandlung des eigenen großen Krankenguts ermittelten pathologischen und diagnostischen Gesichtspunkte, unter Berücksichtigung der Literaturangaben.

FALLDARSTELLUNGEN UND BESPRECHUNG

Fall Nr. 1. L. Sz. begann im Alter von $3\frac{1}{2}$ Monaten zu husten, wonach das Atmen stridorös wurde; nach 1 Monat wegen inspiratorischer Dyspnoe stationäre Aufnahme. Aufnahmebefund: Zeitweise heisere Stimme beim Weinen, über den Lungen scharfer Klopfeschall, zelliges Atmen mit bronchitisartigen Rasselgeräuschen. Zweiseitige thorakale Röntgenaufnahme: keine pathologische Veränderung. Bronchologische Untersuchung: sich beim Atmen nicht einziehende Epiglottis mit gutem Tonus, sich einwandfrei bewegende Stimmbänder, intaktes subglottisches Gebiet. Bronchoskopie: keine pathologischen Veränderungen in der Trachea und dem Bronchialsystem. Nach dem bronchologischen Eingriff steigerten sich Stridor und Inspirationsdyspnoe und es entwickelte sich, wahrscheinlich der Schleimhautanschwellung zufolge, eine medikamentös nicht bekämpfbare Zyanose, weshalb sich nach einigen Stunden die Durchführung einer Tracheotomie für ratsam erwies. Unmittelbar vor der Operation zeigte die Laryngoskopie eine Einengung der Kehle durch

ein sich auf der hinteren Kehlenwand vorwölbendes Gebilde. Postoperativ hörten Stridor und Inspirationsdyspnoe auf, und es kam zur Besserung der Herzfunktion und des Kreislaufs.

Hiernach wurde durch das Stoma Kontrastmittel auf die Schleimhaut der Kehle getragen und eine Röntgenaufnahme gefertigt (Abb. 1), auf der sich die Vorwölbung der hinteren Kehlenwand und die Einengung des Kehlenlumens deutlich erkennen lassen. Nach einigen Tagen wurde das tumorartige Gebilde entfernt. Histologischer Befund: Das unter dem oberflächlichen mehrkernigen Zylinderepithel befindliche Bindegewebe ist nebst Schleimdrüsenquerschnitten, mit herdförmigen, angeschwollenen Endothelzellen ausgekleidet und enthält blutgefüllte Kapillaren. Ähnliche Kapillarknoten kommen auch in der Exzisionslinie vor. Histologische Diagnose: Haemangioma capillare laryngis.

Laut Literaturangaben kommen unter den Hämangiosen der Kehle Hämangiome am häufigsten vor, obwohl auch diese Prozesse selten sind. Bei Mädchen meldet sich die Krankheit häufiger, als bei Jungen. Unter den 69 von THOMAS [11] aus der Literatur gesammelten Fällen waren nur 24 histologisch verifiziert. In einigen Fällen bleibt der pathologische Prozeß jahrelang verborgen, obwohl AREY [1] die Ansicht vertritt, daß er sich in 90% der Fälle bereits in den ersten 6 Lebensmonaten klinisch manifestiert: Manchmal sind bereits die ersten Atemzüge stridorös. Hämangiome wurden überall in der Kehle beobachtet; ihr erstes Symptom ist das stridoröse Atmen. Insofern sich das Hämangiom in der Nähe der Glottis entwickelt, ist das Weinen (und später die Sprache) heiser. Inspirationsdyspnoe meldet sich nur bei fortgeschrittenen,

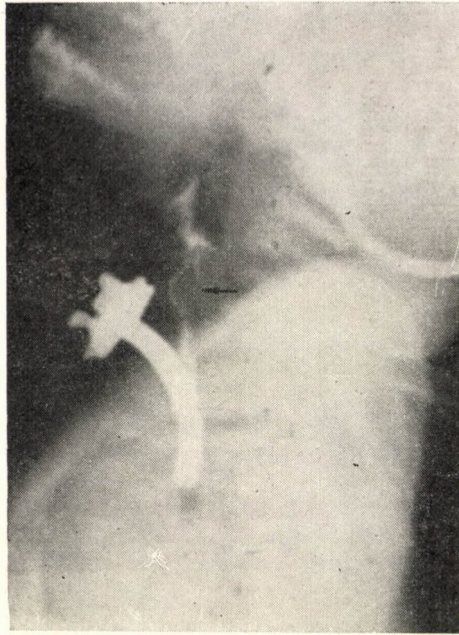


ABB. 1. Fall Nr. 1. Kapillares Hämangioma auf der hinteren Kehlwand. Die Vorwölbung erklärt die Stenosa der oberen Atemwege. (Aufnahme der Laryngologischen- und Röntgenabteilung des Heim Pál-Krankenhauses)

raumeinengenden Prozessen. Die aus zwei Richtungen gefertigte Röntgenaufnahme weist nur bei bedeutender Einengung des Kehlenlumens auf eine tumoröse Veränderung. Mehr Information liefern die Röntgenbilder, wenn anlässlich der Laryngoskopie oder durch das tracheostomische Stoma auf die Kehlschleimhaut eine dünne Kontrastmittelschicht aufgetragen wird. Zur Diagnostizierung der Kehlen-Angiose eignet sich die direkte Laryngoskopie am besten, da sich mit ihrer Hilfe die livide Farbe, weiche Konsistenz und das Ausmaß der Vorwölbung feststellen lassen. Wenn man das Blut aus dem Gebilde drückt — bei entsprechender Anästhesie ist das durchaus möglich — fällt es zusam-

men und wird unsichtbar. Im Falle eines Angiomverdachts ist die Probeexzision wegen der Gefahr einer massiven Blutung kontraindiziert. Bronchoskopie ist nicht zu empfehlen, weil durch den Tubus die Geschwulst anämisiert und unsichtbar gemacht wird, während sich dem Eingriff zufolge die Schleimhautanschwellung und die Lumeneinengung steigern, welche Umstände — wie das auch bei unserem Patienten der Fall war — eine akute Lebensgefahr bedeuten (s. Fall 1).

Das Hämangiom der Trachea meldet sich entweder in Form einer deutlich umschriebenen Vorwölbung oder als ein flach ausgebreiteter Tumor. Klinische Symptome treten nur dann

auf, wenn die Geschwulst das Tracheallumen einengt. Das erste Symptom ist das stridoröse Atmen, zu dem sich chronische Bronchitis und Husten gesellen. Die Stimme ist rein; Inspirationsdyspnoe kann nur in fortgeschrittenen Fällen beobachtet werden. Bei an der hinteren Trachealwand sitzenden Angiomen kommt es vor, daß das Kind beim Schlucken plötzlich zyanotisch wird (der Tumor dringt in den Trachealraum ein). Auf der aus zwei Richtungen gefertigten Röntgenaufnahme ist der Luftstreifen der Trachea eingeengt. Das tracheoskopische Bild ist dem des Kehlenhämangioms ähnlich; manchmal kann auch Pulsation beobachtet werden.

Die Hämangiome der Bronchien gehen von der Schleimhaut oder der Wand aus. Auf ein Schleimhaut-Hämangiom weisen spontane Blutung und die mit dem Bronchialverschluß zusammenhängenden konsekutiven Krankheiten. Die Symptome sind die der chronischen Bronchitis, besonders Husten und gesteigerte Sekretbildung, ferner im Falle eines Ventilverschlusses obstruktives Emphysem mit charakteristischem Röntgenbild und positivem HOLZKNECHT—JACOBSON'schem Zeichen sowie bei Totalverschluß der Lokalisation entsprechende Lappen- bzw. Segmentatektasie. Mittels Bronchoskopie und Bronchographie können Lokalisation und Ausmaß der Verengung festgestellt werden. Der mit dem totalen Bronchialverschluß zusammenhängenden Sekretstauung und Bakterienretention zufolge verbreitet sich die Entzündung in die Tiefe (chronische Bronchitis),

wodurch unter Umständen [9] — Fibrose, Bronchusdeformation oder sogar Bronchiektasie herbeigeführt werden.

Das aus der Bronchialwand ausgehende Hämangiom kommt seltener vor als das unter dem Namen Bronchus-Arteriom beschriebene Schleimhautangiom [5, 6]. Im Vordergrund des klinischen Bildes stehen stets die Folgeerscheinungen wie Bronchialstriktur, eventuell Spontanblutung und die mechanische Schädigung des Lungparenchym. Es gibt kein Symptom, welches das Bestehen eines Bronchus-Arterioms mit Sicherheit bestätigen würde. Auf der Übersichts-Röntgenaufnahme ist nebst Peribronchitis ähnlicher Zeichnung bündelartige-fleckige Lungenverschattung ersichtlich. Bronchoskopie und -graphie zeigen die Einengung des Bronchiallumens. Das meistversprechende diagnostische Verfahren ist die selektive Angiographie, obwohl sich in der Literatur keine Angaben hinsichtlich einer solchen Untersuchung finden. Die Diagnose kann aufgrund der histologischen Untersuchung des Resekats gestellt werden.

Fall Nr. 2. I. N. Beim 7jährigen Knaben spielte sich im linken unteren Lappen vor der stationären Aufnahme bereits 6mal Pneumonie ab. Röntgenaufnahme: In der Nähe der Herzspitze, teils darauf projiziert, eine bündelartige-fleckige Verschattung, stellenweise bohnen-linsengroße, in gesteigertem Maße luftthaltige Gebiete. Linksseitige Bronchographie: Deformation und Erweiterung der Bronchien des linken, unteren Lappens. Wegen dieser Veränderungen und der sich an dieser Stelle wiederholenden Pneumonien, wird die Resektion des linken unteren Lappens vorgenommen.

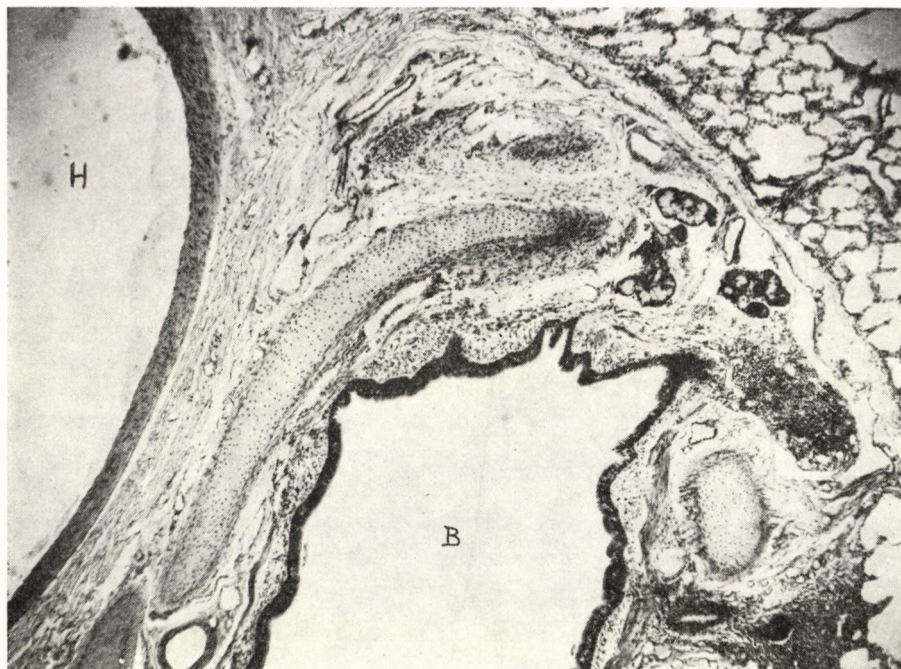


ABB. 2. Fall Nr. 2. Aus dem resezierten Lungenlappen verfertigtes Präparat. Die Angiektasien sind deutlich ersichtlich, keine Bindegewebe proliferation, minimale Erweiterung der terminalen Atemwege. 30fache Vergrößerung. (Das Präparat wurde im pathologischen Laboratorium des János-Krankenhauses verfertigt)

Histologischer Befund des resezierten Lungenabschnitts: In der Umgebung der mäßigen Bronchialerweiterungen erweiterte Gefäßlumina. Derartige Gefäßerweiterungen lassen sich hie und da auch in der Nähe der noch kaum oder überhaupt nicht erweiterten Bronchien vorfinden. Mäßige, entzündliche Infiltrationen um die Bronchialerweiterungen. Vereinzelt sind in der Wand der mäßig erweiterten Bronchien aufgesplitterte elastische Fasern ersichtlich. Keine Bindegewebevermehrung. Histologische Diagnose: In der Lunge Angiektasien und mäßige Bronchiektasien.

Fall Nr. 3. I. Sz. Das 9½ jährige Mädchen hustete ein wenig und entleerte etwas Sputum. Auf der Röntgenaufnahme war im linken unteren Lappen ein inhomogener Schatten mit schwammiger Struktur zu sehen. Der linke untere Lappen wurde entfernt. Histologischer Befund: Stellen-

weise bedeutend erweiterte Bronchien und Bronchiolen; in ihrer Wand ist das knorpelige Gerüst erhalten; die nur vereinzelt vorfindbaren Glattmuskelemente zeigen eine unregelmäßige Anordnung; die elastischen Elemente fehlen fast vollkommen. Keine Fibrose in der Wand der erweiterten Bronchien oder in ihrer Umgebung. Auffällig sind die in der Wand der erweiterten Bronchien und in ihrer Umgebung stellenweise beobachtbaren, manchmal kavernenartigen Gefäßerweiterungen. Lymphoide Zellinfiltrate in der Umgebung einzelner erweiterten Bronchien. Bronchographie: Ausgesprochene Erweiterung und Deformation der Bronchien der Segmente 6.—10. (Abb. 2). Histologische Diagnose: Mit Angiose kombinierte Bronchiektasie und Bronchiol-ektasie ohne Fibrose.

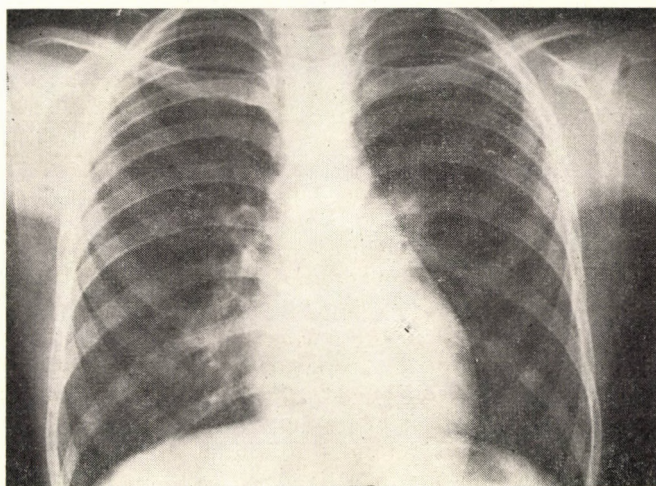
Fall Nr. 4. I. B., der 10jährige Junge wurde wegen wiederholter Lungenentzün-

dung eingewiesen. Röntgenaufnahme: Im rechten mittleren Lappen bündelartige fokale Verschattung. Die Bronchographie zeigte an derselben Stelle Zusammenballen und Deformation der Bronchien. Lappenresektion. Röntgenologischer und Operationsbefund: geschrumpfter rechter mittlerer Lappen. Histologischer Befund des Resekats: Auf der Schnittfläche sieht man keine Erweiterung der größeren Bronchien,

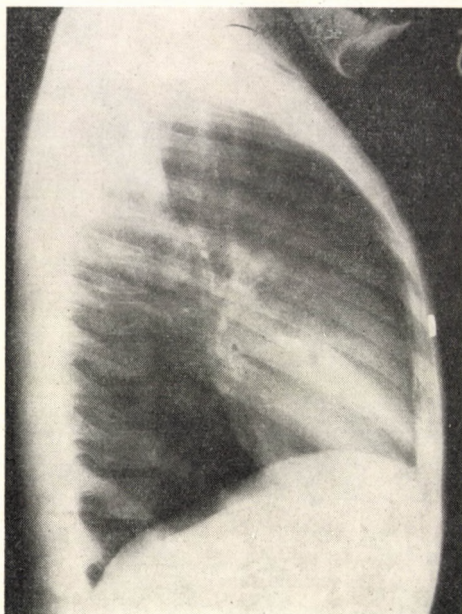
auf den Schnitten kann aber die Erweiterung der kleineren Bronchien, Bronchiolen und anderer terminalen Atemwegabschnitte beobachtet werden. In der Wand der erweiterten Atemwege finden sich wenige Glattmuskelemente, die elastischen Fasern fehlen. Die Erweiterungen sind mit einer dicken leukozytärer Infiltration umgeben. Das Grundgewebe der Lunge ist an manchen Stellen fibrotisch. Stellenweise



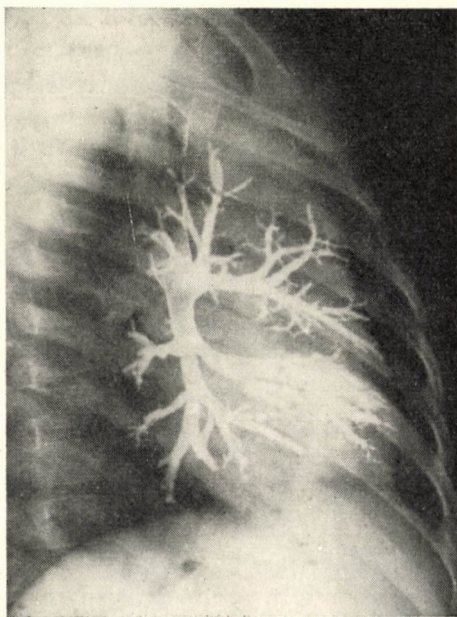
ABB. 3. Fall Nr. 3. Mit Angiose kombinierte Bronchiektasie und Bronchioloektasie [ohne] Fibrose. Die Bronchien der Segmente 6.—10. sind erweitert und deformiert



a)



b)



c)

ABB. 4. Fall Nr. 4. Hämangiose, Bronchiektasie, Bronchiolektasie, Fibrose. Röntgen-aufnahmen: a) inhomogene bündelartige Verschattung im rechten unteren Lungenfeld; b) rechtsseitige Frontalaufnahme: Auf den Herzschatten ist ein fingerbreiter Schattenstreifen projiziert; c) Bronchogramm: Die Bronchien des rechten mittleren Lappens sind zusammengeballt, deformiert und erweitert

sind die Atemwegserweiterungen mit vielen erweiterten Blutgefäßen umgeben. Histologische Diagnose: Bronchiektasie, bronchiolektasie, peribronchitis, chronische infiltrative peribronchiolitis mit Fibrose und Hämangiosen.

Die angeführten Fälle sind anschauliche Beispiele der verschiedenen Typen der parenchymatösen Lungenangiose. Im Lungenparenchym waren stellenweise kavernöse Blutgefäßerweiterungen verschiedenen Grades mit knäulartiger Blutgefäßanhäufung zu beobachten. Die histologischen Bilder zeigen die stufenweise Progression und Entwicklung des Prozesses. Angiose bestand in jedem Fall, die Glattmuskelelemente, die in Fall Nr. 2 ein normales Bild zeigen, sind in Fall Nr. 3 und 4 nur spärlich, in unregelmäßiger Anordnung oder fragmentiert vorzufinden, während sie stellenweise fehlen. In der Wand der erweiterten Bronchien sind die elastischen Elemente in Fall Nr. 2 fragmentiert und spärlich an der Zahl, in Fall 3 und 4 fehlen sie vollkommen. Die Erweiterungen der terminalen Atemwege sind in Fall 2 kleingradig und in Fall 3 und 4 bedeutend. Eine Fibrose läßt sich in Fall 2 und 3 nicht beobachten, in Fall 4 ist sie dagegen dermaßen ausgeprägt, daß sich auch eine Lappenverschrumpfung entwickelt hat. In unseren dargestellten 3 Fällen manifestierte sich somit die stufenweise Entwicklung der parenchymatösen Lungenangiose in folgenden Erscheinungsformen: In Fall Nr. 2 ausschließlich Angiose mit minimalen histologischen Veränderungen; in Fall Nr. 3 Lungenangiose + Bronchiektasie; in Fall

Nr. 4 Angiose + Bronchiektasie + Fibrose.

Aus der obenstehenden Analyse unserer Fälle geht hervor, daß die parenchymatösen Lungenangiosen bedeutende Gewebeumwandlungen zur Folge haben.

Aufgrund unserer Beobachtungen schrieben wir bereits 1966 [9], daß in der Entstehung von einem Teil der kongenitalen Bronchiektasien auch Gewebsanomalien und sogar Gefäßanomalien (Elastodystrophie bzw. Dymorphie + Angiosis) eine Rolle spielen. Seitdem befassen wir uns mit der histologischen und klinischen Analyse unserer Fälle. Im Laufe der histologischen Aufarbeitung der Operationspräparate stellte es sich heraus, daß durch Bronchiektasie, auch wenn es sich um einen chronischen Prozeß handelt, die Entwicklung der Angiose nicht gefördert wird, während sich zur selten beobachteten Angiose verhältnismäßig häufig Bronchiektasie gesellt. In unseren dargestellten Fällen Nr. 2—4 wies das histologische Bild auf die stufenweise Entwicklung der Bronchiektasie. KÁLLÓ [7] behauptete ebenfalls, daß die drei Fälle zusammenhängen und daß ihre Variationen partielle Manifestationen derselben Lungenkrankheit seien. Unter Berücksichtigung der histologischen Umwandlungen ergibt sich für die stufenweise Entwicklung und die Erscheinung der konsekutiven Veränderungen folgende Erklärung: Durch die parenchymatösen Lungenangiosen wird die Blutversorgung der Gewebe beeinträchtigt; wenn sich also die Angiosen in der Umgebung der termina-

len Atemwege entwickeln, hat das die Verschlechterung der Blutversorgung dieser Gebilde zur Folge. Damit werden die empfindlichen elastischen Elemente geschädigt. Wegen der Desintegration und Verringerung dieser Elemente setzt sich die Elastizität der Atemwege herab, während die atmungsbedingte konstante Belastung — der intrabronchiale Druck und die extrabronchiale Zugwirkung — zu ihrer Erweiterung führt. Auf die Zerstörung der Gewebe (z. B. der elastischen Elemente) folgt im allgemeinen eine Proliferation der Bindegewebs-elemente. Ähnlicherweise wird durch die Progression der Schleimhautentzündung (sekundäre chronische Bronchitis) in die tiefen Schichten die Fibrosierung gefördert. Demnach ist es verständlich, daß sich zu den Angiosen und den Atemwegserweiterungen auch Fibrose gesellt.

In einigen Mitteilungen findet sich die Beschreibung seltener Krankheitsformen, welche den oben erläuterten parenchymatösen Lungenangiosen sowohl klinisch als auch pathologisch auffallend ähnlich sind. GOLDEN und BRONK [4] erwähnten einen Fall, in dem diffuse interstitielle Fibrose sowie eine bedeutende Vermehrung und Erweiterung der Kapillaren im Vordergrund standen. Beim Patienten von KÁLLÓ u. Mitarb. [8] waren nebst der hochgradigen interstitiellen Fibrose in beiden polyzystischen Lungen Erweiterungen der terminalen Atemwege sowie diffuse kavernöse Erweiterungen der Kapillargefäße zu beobachten. FANCONI [3] hat unter dem Namen Angioretikulose über einen Prozeß be-

richtet, bei dem retikuläre Fibrose und ausgedehnte Kapillarproliferation in Erscheinung traten. Obwohl diese Fälle so manche Ähnlichkeit mit den von uns beschriebenen haben, läßt sich zwischen ihnen doch ein wesentlicher Unterschied erkennen, namentlich der diffuse Charakter der oben angeführten Fälle im Gegensatz zum umschriebenen Typ unserer Fälle. Dieser Unterschied hängt wahrscheinlich mit dem Zeitpunkt zusammen, in dem die Wirkung des schädigenden Faktors zur Geltung kommt: Insofern die Läsion ihre Wirkung vor der Ausbildung der Lappen entfaltet, meldet sich die Schädigung in diffuser Form, während bei einer späteren Einwirkung die pathologische Gewebeformation auf einem kleineren, umschriebenen Gebiet entsteht.

Unter die sich im Lungenparenchym entwickelnden Angiosen wird auch das arteriovenöse Aneurysma (Syn.: arteriovenöse Fistel, arteriovenöse Angiomatose, Glomangiosis) gereiht; diese Bezeichnung bezieht sich auf ein tumorartiges Gebilde, welches sich aus der Vermehrung der Kapillaren und Präkapillaren der A. und V. pulmonalis entwickelt und multiple Herde von unterschiedlicher Größe bildet. Angesichts des kongenitalen Ursprungs könnte die Formation bereits im Kindesalter erkannt werden, dazu kommt es aber nur selten, da sich die Beschwerden und Symptome nur dann melden, wenn das Aneurysma dem Zusammenschmelzen der kleineren Herde zugeht, eine gewisse Größe erreicht hat. Über das jüngste, von einem arteriovenösen Aneurysma be-

fallene Kind (15monatig) hat DANIS [2] berichtet. Die Beschwerden und Symptome lassen sich in folgendem zusammenfassen: thorakale Schmerzen (durch Druck und Spannung hervorgerufen), Hämoptoe (wegen Zentralnekrose oder Gefäßruptur), sich plötzlich entwickelnde Hemiplegie und Bewußtseinverlust (infolge Embolie), Zyanose, Schwindel, Polyglobulie, Trommelschlägerfinger (durch die Hypoxie bedingt, die sich in Fällen entwickelt, in denen mindestens 25 % des Bluts durch das Aneurysma strömt, d. h. nicht im Gasaustausch teilnimmt). Zur Zyanose gesellen sich weder Ödembildung noch Leber-, Milz- oder Herzvergrößerung, d. h. daß es sich nicht um einen kardialen, sondern um einen respiratorischen Prozeß handelt. Perkussionsabweichungen werden durch das arteriovenöse Aneurysma nur selten verursacht. Der Auskultationsbefund der größeren Aneurysmen zeigt abgeschwächtes Zellatmen und als charakteristisches Symptom, mit der Herzfunktion synchrones Brausen. Anlässlich der Röntgendurchleuchtung läßt sich ein scharf abgegrenzter, mitunter Kalkablagerung enthaltender, homogener Schatten erkennen. Durch die größeren, pulsierenden Gebilde werden positive VALSALVASche und MÜLLERSche Zeichen verursacht. Auf den Schichtaufnahmen tritt häufig ein dichter strangartiger Schatten in Erscheinung, der den Schatten der Angiose mit dem Hilus verbindet. Eine bedeutende diagnostische Hilfe vermag die Angiographie zu liefern. Häufige Begleitkrankheiten sind: kongenitales

Vitium sowie Haut- und Schleimhaut-hämangiome.

Eine eigenartige Form des arteriovenösen Aneurysmas, das OSLER—RENDU—WEBERSche Syndrom (Teleangiectasia hereditaria haemorrhagica) ist nebst den obenstehenden Lungenveränderungen durch ein familiäres Vorkommen und zumeist ohne hämatologische Veränderungen erscheinende hochgradige Blutungsneigung charakterisiert. WISSLER [14] berichtete über den Fall eines 10jährigen Kindes, in dessen Familie mehrere ähnliche Krankheiten vorkamen.

Fall Nr. 5. I. H. Das 11monatige, frühgeborene Mädchen wurde wegen wiederholter Pneumonie und eines im Alter von 6 Monaten röntgenologisch ermittelten kleinapfelgroßen Rundschaten in der Lunge eingewiesen. Links oben abgeschwächtes Zellatmen, im rechten interskapulären Raum Bronchialatmen (dislozierte Trachea). Aufgrund des thorakalen Röntgenbefundes (Abb. 5) erhebt sich die Verdachtsdiagnose eines aus dem Rippenfell ausgehenden Endothelioms, obwohl keine anderen charakteristischen Symptome (z. B. Skalenus-Lymphknoten-Metastase oder sanguinolentes Pleuraexsudat) vorliegen. Thorakotomie, intraoperativer Befund: An einem, vom Gebiet des VI. und VII. Segments ausgehenden fingerdicken Stiel befindet sich ein kleinapfelgroßes, pilzförmiges, livides, mit Pleura bedecktes tumoröses Gebilde. Die eine Wand der Geschwulst drückt sich an die Thoraxwand, während die andere die mit Pleura bedeckte Lunge eindrückt. Die Lunge scheint sonst intakt zu sein. Die Schnittfläche des Resekats ist dicht und homogen. In den histologischen Schnitten erscheinen einige mit einreihigem Pflasterepithel belegte Gänge (abortive Atemwegsgebilde?), unter denen keine Lungensubstanz, sondern Blutgefäße von unterschiedlichem Durchmesser sowie ver-

schiedene Mengen einer, aus Gefäßwandzellen (Endothel und Perithel) bestehenden Gewebeart zu beobachten sind. Histologische Diagnose: Angioma cavernosum, kapillare Hypertrophie.

Der letzte Fall illustriert das intrathorakale Angiom. Die Ausgangsstelle des Gebildes ist entweder die Lunge

thorakales Druckgefühl, Husten, Dyspnoe, Zyanose, Trommelschlägerfinger bzw. Blutdruckerhöhung melden. Als direkte Symptome seien abgeschwächtes Zellatmen und mit der Herzfunktion synchrones Brausen erwähnt. Das Röntgenbild zeigt einen scharf abgegrenzten, homogenen

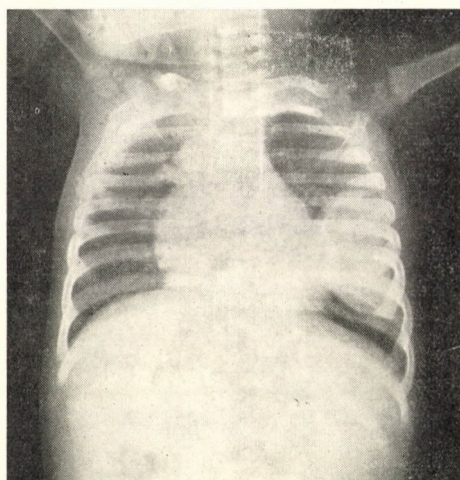


ABB. 5. Fall Nr. 5. Kavernöses Hämangiom. Röntgenaufnahme: im linken Brustkorb ein kleinapfelgroßer, homogener, intensiver Schatten mit scharfer Grenzlinie

oder die Thoraxwand, die mediastinalen Weichteile oder das Diaphragma. Das Angiom sitzt auf breitem Grund oder ist gestielt und seiner Lokalisation entsprechend mit Brust- oder Lungenfell bedeckt. Beschwerden werden durch den Tumor nur dann verursacht, wenn er auf die umgebenden Organe einen Druck ausübt oder ihre Funktion stört (z. B. die Bronchuslumina einengt, die Kleingefäße komprimiert, die Lungenexpansion den Blutkreislauf hemmt, usw.). In diesen Fällen können sich

Rundschatten. Auf der Haut und der Schleimhaut lassen sich häufig Hämangiome beobachten. Die wertvollste diagnostische Hilfe bietet die Angiographie.

Die Hämangiome des vorderen Mediastinums bleiben lang symptomfrei; wenn sie eine gewisse Größe erreichen, können sie Stridor, Inspirationsdyspnoe verursachen und einen Röntgenshatten ergeben. Wegen des die Nerven und Gefäße betreffenden Drucks verraten sich die Hämangiome des hinteren Mediastinums früher; sie

können für die Entstehung verschiedener pathologischer Erscheinungen — interkostale Neuralgie, HORNER-sches Syndrom, Stimmband- und Diaphragmalähmung, Heiserkeit, V. cava-Syndrom, STOKESScher-Kragen, Hämoptoe, usw. — verantwortlich sein.

auch inspiratorische Dyspnoe vor. Die Stimme war rein. Thoraxröntgen: Das obere Drittel des Mittelschattens ist nach links verbreitert; der homogene, die Verbreiterung verursachende Schatten grenzt sich lateralwärts von der Lunge und medial von den Großgefäßen ab. Die Luftzone der Trachea ist rechts gedrückt und eingengt.

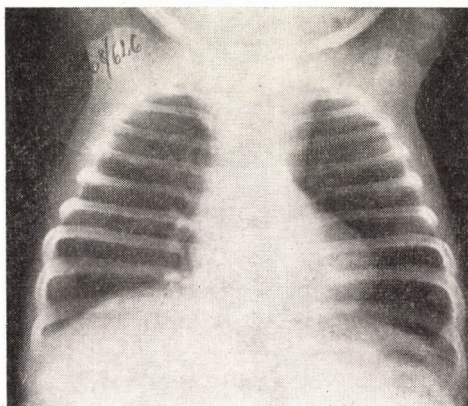


ABB. 6. Fall Nr. 6. Hämangioendotheliom. Röntgenbild: Paratracheal tritt ein fingerbreiter, homogener Schatten mit scharfem Rand in Erscheinung

Angesichts seines anatomischen Aufbaus und seiner klinischen Ähnlichkeit muß auch das Hämangioendotheliom unter die in der Herbeiführung von Atemorgankrankheiten eine Rolle spielenden Angiosen gereiht werden, obwohl es im allgemeinen für eine maligne Geschwulst gehalten wird. Des weiteren wollen wir einen unserer Fälle darstellen, in dem der Krankheit, gerade ihrer die Atemorgane betreffenden Auswirkungen zufolge, ein 6monatiger Säugling zum Opfer fiel.

Fall Nr. 6. A. L. Im Alter von $2\frac{1}{2}$ Monaten begann das Atmen stridorös zu sein. Bei der Aufnahme im 6monatigen Alter lag nebst inspiratorischem Stridor

Schichtaufnahme: Im oberen Mediastinum ein grünnußgroßer Schatten auf der linken Seite der Trachea. Bronchoskopie: Das obere Drittel der Trachea ist nach rechts disloziert, während sich die linke Wand in das Lumen vorwölbt. Trotz der spaltartigen Einengung des Tracheallumens kann der Abschnitt mit dem Bronchoskop leicht passiert werden. Ösophagographie: Die ganze Speiseröhre ist dehnbar, mit glatten Wänden, das Schlucken ist unbehindert, in der Höhe der Tracheastryktur schreibt die Speiseröhre einen Bogen nach rechts ab. Wegen der Tracheaeinengung wird die Operation indiziert. Das tumoröse Gebilde ist mit der dunkelroten Umgebung und der Trachea verwachsen. Histologischer Befund: Unter den Bindegewebsbündeln aus winzigen Knoten bestehende, teils kavernöse, teils kapilläre Erweiterungen bildende endothele Zellgranulation. Histologische Diagnose: hypertrophisches, zum Teil ka-

vernöses kapillares Angioendotheliom. Der Säugling starb am ersten postoperativen Tag.

Dieser Fall demonstriert das Vorkommen des Hämangioendothelioms im jungen Säuglingsalter, seine Malignität sowie seine Neigung zum raschen Wachstum und seine Infiltrationsbereitschaft. Das Übereinstimmen der Symptome und Beschwerden mit denen anderer Atemorgankrankheiten und nichtdestoweniger das vollkommene Fehlen der charakteristischen Symptome beleuchten eindeutig die sich besonders im Frühstadium ergebenden diagnostischen Schwierigkeiten. Röntgenuntersuchung sowie Laryngo- und Bronchoskopie vermögen eine wertvolle Hilfe zu leisten, eine sichere Diagnose kann aber nur mittels histologischer Untersuchung gestellt werden. Die Koinzidenz mit dem Hauthämangiom wird von einigen Verfassern bestätigt, von anderen dagegen in Abrede gestellt. TRÁLKA und KATZ [12] berichteten dagegen über einen 14 Jahre lang symptomfrei verlaufenden Prozeß; hiernach begann der Tumor zu wachsen und verursachte Gehirn-, Milz- und Hautmetastasen: plötzlich entwickelte sich ein Hämangioendotheliosarkom.

Unseres Erachtens sind sämtliche oben beschriebene Erscheinungsformen der Hämangiose Entwicklungsanomalien. Unsere Fälle sprechen dafür, daß sich der Tumor stets in den mesodermalen Gewebearten (Gefäßen, elastischen und Bindegewebelementen, Glattmuskelementen) ausbildet, so daß die Grundlage dieser Krankheit höchstwahrscheinlich eine Meso-

dermaschädigung ist. Der Zeitpunkt der Schädigung läßt sich nicht feststellen, es dürfte aber angenommen werden, daß die Läsion — zumindest in Fällen, in denen mehrerlei Gewebeschädigungen anzutreffen sind — noch vor der Gewebedifferenzierung, d. h. etwa in der 3.—4. Woche des Embrionallebens eintritt. Ursache und Art der Schädigung sind im Grunde genommen unbekannt, höchstens steht soviel fest, daß die Entwicklung des Mesoderms durch die Entwicklung der entodermalen Gewebe (Atemwege, Lunge) induziert wird. In Fällen somit, in denen die anomale Entwicklung der Atemorgane auf dem Gebiet der Angiose nachzuweisen ist, muß vermutlich mit ihrer schädigenden Einwirkung auf die Gestaltung der mesodermalen Gewebearten gerechnet werden. Später wird durch das Mesoderm die Entwicklung der entodermalen Gewebearten determiniert. Demnach ist es verständlich, daß insofern die Mesodermentwicklung eine primäre Störung erleidet und sich demzufolge z. B. Gefäße, Blutversorgung oder elastische Fasern rudimentär entwickeln, sich auch der Aufbau der terminalen Atemwege unbefriedigend gestaltet. Falls sich z. B. die elastischen Fasern in der Wand der Atemwege verringern oder fehlen und die Atemwege deshalb nicht über die entsprechende Elastizität verfügen, kommt es anlässlich des Atmens, den belastenden Krafteinwirkungen zufolge, zu ihrer Erweiterung. Unserer Meinung nach spielt in der weiteren Gestaltung des Prozesses die gemeinsame Wirkung mehrerer Faktoren

eine Rolle: Außer dem Zeitpunkt der Einwirkung könnten z. B. auch ihre Lokalisation und Intensität sowie die Gestaltung anderer Entwicklungsfaktoren, der nutritive, hormonale Effekt des mütterlichen Organismus oder aber auch andere chemische bzw. physikalische Faktoren in Frage kommen. Der lockere Aufbau der Lungensubstanz und seine reiche Gefäßversorgung sind wahrscheinlich disponierende Faktoren in der Entwicklung der Atmungsorganangiosen. Trotz allem kommen Atmungsorganangiosen nur selten vor, welcher Umstand selbstverständlich auch mit den bereits erwähnten diagnostischen Schwierigkeiten zusammenhängt. Die Bedeutung dieser pathologischen Erscheinungen darf aber nicht unterschätzt werden, da durch die konsekutiven Krankheiten lebenswichtige Organe beeinträchtigt bzw. funktionell geschädigt werden.

Im Falle schwer diagnostizierbarer Atmungsorgankrankheiten ist es somit zweckmäßig auch die eventuelle pathogenetische Rolle der Angiosen in Betracht zu nehmen, zumal durch rechtzeitig angewandten chirurgischen Eingriff so manchen schweren Spätkomplikationen vorgebeugt werden kann.

* * *

Unser aufrichtiger Dank gebührt Herrn Prof. Dr. A. KÁLLÓ für die Untersuchung des bioptischen Materials, Herrn Oberarzt Dr. Gy. GORÁCZ für die histologische Aufarbeitung unseres Falles Nr. 1, dem verstorbenen Herrn Adjunkt Dr. Gy. CSERMELY und Herrn Oberarzt Dr. Z. LÁBAS für ihre wertvolle Hilfe bei den laryngologischen und bronchologischen Untersuchungen, schließlich Herrn Oberarzt Dr. P. KESSLER für die Ausführung der Biopsien und Resektionen.

LITERATUR

1. AREY, J. B.: Neoplasms and neoplastic-like lesions. In: Nelson, W. E., Vaughan, V. C. III., McKay, R. J. (eds) Textbook of Pediatrics. Saunders, Philadelphia 1969.
2. DANIS, P. G.: Pulmonary arteriovenous shunt and its clinical implications. Sth med. J. (Birmingham, Ala) **44**, 217 (1951).
3. FANCONI, G.: Zur Differentialdiagnose der Lungengerüsterkrankungen im Kindesalter. Dtsch. med. Wschr. **84**, 709 (1959).
4. GOLDEN, A., BRONK, T.: Diffuse interstitial fibrosis of the lungs a form of diffuse interstitial angiosis and reticulosis of the lungs. Arch. intern. Med. **92**, 606 (1959).
5. HORÁNYI, J., GÖRGÉNYI, O., SZÓTS, I.: Über Bronchusarteriome. Prax. Pneumon. **22**, 157 (1968).
6. HORÁNYI, J., MOLNÁR, J.: Über ein Bronchusarteriom in einem ganzen Lungenlappen. Thoraxchirurgie **17**, 108 (1969).
7. KÁLLÓ, A.: Bronchiolar emphysema and related diseases. Acta morph. Acad. Sci. hung. **16**, 363 (1968).
8. KÁLLÓ, A., TAKÓ, J., HAMVAS, J., SZIJÁRTÓ, I.: Über die angiocavernomatische Form der fibrocystischen Lunge. Zbl. allg. Path. path. Anat. **108**, 215 (1965).
9. SIMKÓ, I.: Lungenfibrose im Kindesalter vom Gesichtspunkt des Klinikers. Acta paediat. Acad. Sci. hung. **7**, 35 (1966).
10. SIMKÓ, I.: Lungenfibrose und Höhlenbildung im Kindesalter. Kinderärztl. Prax. **35**, 309 (1967).

11. THOMAS, H.: Beitrag zum Hämangiom des Larynx beim Säugling. *M Schr. Kinderheilk.* **119**, 520 (1971).
12. TRALKA, G., KATZ, S.: Hemangioendotheliome of the lung. *Amer. Rev. resp. Dis.* **87**, 107 (1963).
13. UEHLINGER, E., BEELER, E., RUTISHAUSER, W., TSAHIRIS, A., ANGWERD, R., UEHLINGER, A.: Multiple arteriovenöse Lungenaneurismen. *Cardiologia (Basel)* **42**, 148 (1963).
14. WISSLER, H.: Arteriovenöses Aneurysma der Lunge und Teleangiectasia haemorrhagica hereditaria Osler. *Helv. paediat. Acta* **8**, 111 (1953).

Chefarzt Dr. I. SIMKÓ
József Attila utca 18.
1051 Budapest, Ungarn

Anfänge der Entwicklung des Psychikums

Von

ÁGOTA K. GEIGER

I. Kinderklinik der Medizinischen Universität Semmelweis, Budapest

(Eingegangen am 25. Juni 1973)

Die sich in den letzten Jahrzehnten intensiv in Gang gesetzten, auf die Psychologie des Neugeborenen gerichteten Forschungen haben bedeutende methodologische Probleme zu bekämpfen. Für das Neugeborene sind die sich auf die reifen Organismen beziehenden Regel nicht gültig, und im Mangel eines Zieles erscheint ihr Verhalten sinnlos. Die sich in der Frühphase der Entwicklung ereignenden Geschehnisse haben aber auf die weitere Lebensgeschichte des Organismus eine nicht zu unterschätzende Wirkung.

Der wichtigste Meilenstein auf dem zur Erkenntnis des ontogenetischen Ursprungs des Verhaltens führenden Weg war die Theorie von FREUD [29], welche eine Unzahl von die Persönlichkeitsgestaltende Wirkung früher Umweltgeschehnisse analysierenden Untersuchungen in Gang setzte. Für den Beginn der sich mit dem Effekt der infantilen Stimulation befassenden experimentellen Arbeiten ist indirekt ebenfalls die Theorie von Freud verantwortlich, obschon diese Forschungen nur wenig mit dem Begriff des infantilen »Traumas« zu tun hatten.

Die Ergebnisse der erwähnten Versuche sprechen dafür, daß durch die sich in der Frühumgebung abspielenden minimalen Veränderungen der sich entwickelnde Organismus in bedeutendem Maße — auch biologische Folgen inbegriffen — beeinflusst wird. Aufgrund seiner, sich auf die frühe Beeinflussung der neuroendokrinen Funktion beziehenden Untersuchungen gelangte LEVINE [48] zur Folgerung, daß die minimalen Umweltänderungen sowohl die ACTH-Regulation, als auch die Steroidgenese zu ändern vermögen.

Von der Hirnchemie bis zum situationslösenden Verhalten liegt eine fast unendlich lange Reihe der untersuchbaren Varianten.

Man muß es mit etwas Unruhe zur Kenntnis nehmen, wie viele Gebiete der organischen Funktion durch die infantile Stimulation beeinflusst werden. Die meist bedeutenden Einwirkungen lassen sich auf dem Wirkungsbereich der emotionalen Faktoren beobachten. Die kognitiven Funktionen werden per se nicht beeinflusst, die infantile Stimulation entfaltet ihre Wirkung auf indirektem emotionellem Weg [76]. DENENBERG [20] fand, daß

durch die gesteigerte Menge der Reizwirkungen die emotionelle Reaktivität im Neugeborenen- und Säuglingsalter herabgesetzt wird. Der genannte Verfasser hat es mit einer Reihe von Untersuchungen bewiesen, daß die Zunahme der Stimulationen im Neugeborenen- und Säuglingsalter und die Verringerung der emotionalen Reaktionsfähigkeit im Erwachsenenalter eine Parallelität aufweisen. Das bedeutet, daß es ein Optimum der Frühstimulation gibt, welches eine erfolgreiche Leistung im Erwachsenenalter zur Folge hat; äußerst hohe oder äußerst niedrige Stimulationen führen dagegen gleichfalls zu herabgesetzten Leistungen.

Der gegenwärtige Stand der Wissenschaft grenzt sich in bedeutendem Maße von jener Hypothese ab, laut der sich in der allerfrühesten Periode eine unabänderbare Persönlichkeitsstruktur entwickelt. Nach den neuesten Anschauungen bilden sich die neonatalen neurophysiologischen und Verhaltensstrukturen im Laufe der ersten Wechselwirkungen zwischen Säugling und Umgebung aus; durch diese Strukturen werden sodann die Perzeptionen und das Handlungsmuster des Säuglings auf eine Weise beeinflusst, daß es auf gewisse Situationen, mindestens initiell, seinen allerersten Erfahrungen gemäß reagiert. Diese inneren Strukturen können mittels späterer Erfahrungen wahrscheinlich mehr oder minder geändert werden, da jedoch auch die Erfahrung selbst unter dem Einfluß der inneren Struktur steht, hängen die beiden voneinander ab. Demzu-

folge ist weder die Annahme stichhaltig, daß die Frühstruktur die einzige Determinante der Spätergebnisse sei, noch die Voraussetzung, daß die Frühstruktur auf die späteren Transformationen einen nur verschwindend geringen Effekt ausüben würde.

DIE FRUCHT

Inbezug auf die pränatale Periode galt früher die Hypothese, daß die bei der Geburt vorfindbaren individuellen Unterschiede lediglich genetisch determiniert sind, daß die Frucht von den Umweltseinwirkungen geschützt ist, und daß ihr Nervensystem zu unreif zur Registrierung von Erfahrungen ist.

Im Spiegel der neuesten Forschungen werden aber diese Anschauungen fraglich. Die pränatale, nicht genetische Informationsübertragung wurde tierexperimentell bewiesen [21]. Es wurde festgestellt, daß durch fast eine jede, beim trächtigen Tier angewandte Manipulation bei den Nachkömmlingen gewisse Veränderungen — in denen sich diese von den Kontrolltieren unterscheiden — herbeigeführt werden. Dies führte zur Annahme, daß die extreme Empfindlichkeit gegenüber exogene Reize wesentlich größer ist, als die Geborgenheit, die die Frucht gegenüber dieser Reize genießt [41]. Die Anschauung, laut der das fötale Nervensystem zur Registrierung von Erlebnissen unfähig sei, beruht zum Teil auf, durch die neuesten neurophysiologischen Ergebnisse zum Schwanken gebrachte Hypothesen. Es wurde z. B. angenom-

men, daß der Kortex nur einige Monate nach der Geburt zu funktionieren beginnt. Bei der Geburt ist der Kortex größtenteils nicht myelinisiert, und man vermutete, daß die marklosen Bahnen nicht funktionieren. EEG-Untersuchungen führten zur Erkenntnis, daß die Nervenfasern bereits lange vor der morphologischen Erscheinung von Myelin leitungs-fähig sind [83, 39].

Während der Entwicklung des Gehirns üben Struktur und Funktion einen gegenseitigen Einfluß aufeinander aus, so daß sich das strukturelle Substrat des späteren Verhaltens manchmal unter der Einwirkung der früheren Entwicklung und Erfahrung ausbildet. Das Gehirn entwickelt sich, indem es laufend funktioniert. Noch bevor der größte Teil der Gehirns-substanz existieren würde, setzt sich die elektrische Aktivität im Gehirn in Gang. Auf diese Weise vollzieht sich das materielle Wachstum des Gehirns, während es aus den übrigen Körperteilen und aus der Umgebung Impulse erhält.

Demnach ist es verständlich, daß durch die pränatalen Einwirkungen gewisse Aspekte des Verhaltens — wie z. B. Aktivitätsniveau, emotionelle Reaktionsfähigkeit, Aufmerksamkeit bzw. Intelligenz — beeinflußt werden. Die intrauterine Umgebung vermag feine Änderungen in Gang zu setzen, welche zwar keine makroskopische Abnormalität verursachen, jedoch auf die sich entwickelnden fötalen Gewebe, durch die im späteren Leben das Verhalten reguliert wird, irgendwie einwirken [7].

In der Vermittlung der Frühwirkungen spielen übrigens nicht so sehr die neurale Aktivität, sondern viel eher die chemischen Effekte die Leitrolle. Die Umweltwirkungen werden größtenteils durch chemische Faktoren wie Ernährung, Sauerstoffversorgung und Hormone vermittelt; wahrscheinlich sind somit die Mechanismen der metabolischen Adaptation am bedeutendsten [52].

TIEREXPERIMENTE

Eine lange Reihe von unter strenger Kontrolle durchgeführten Tierexperimenten befaßte sich mit der Untersuchung der komplexen Interaktion der prägraviden, pränatalen und postnatalen Einwirkungen. Als Versuchstiere kamen zumeist Ratten zur Anwendung, da ihre kurze Trächtigkeitsdauer die Kontrolle und Registrierung der Wirkungen bei mehreren, nacheinander folgenden Generationen ermöglicht, — eine Aufgabe, die beim Mensch Jahrhunderte in Anspruch nehmen würde.

Durch scheinbar geringfügige, zarte Behandlungen können ebenfalls bedeutende postnatale Wirkungen ausgelöst werden. Ein gutes Beispiel dafür ist die unter dem Namen »Handling« bekannte Manipulation. Die Standardmethode ist einfach: Das Tier wird aus dem Käfig genommen, 3 Minuten lang in der Hand gehalten und wieder in den Käfig zurückgelegt. Dieses Vorgehen wird täglich einmal, eine gewisse Periode hindurch — z. B. während der Trächtigkeit oder von der Geburt bis zum Abstillen — wieder-

holt. Die wesentlichste Wirkung dieser Methode manifestiert sich in der Änderung der emotionellen Reaktivität und der allgemeinen Motivität. Diese Tiere passen sich den Umweltsanforderungen besser an, ihre streßbedingten Reaktionen sind adäquater, im »freien Raum« steigt ihr explorativer Effekt an. Das während der Trächtigkeit angewandte Handling wirkt auf das Verhalten der Nachkömmlinge — auch dann, wenn diese unter der Obhut einer anderen Mutter stehen — auf signifikante Weise ein. Falls dagegen die Rattenmütter im Laufe ihrer ersten 20 Lebenstage behandelt worden waren, so ist der die Nachkömmlinge betreffende Effekt entgegengesetzt: die Jungen sind emotionaler (sie zeigen eine weniger adäquate Anpassung) und weniger aktiv.

Im Laufe anderer Experimente wurden auf Wirkung der pränatalen Behandlung der Mutter beim Nachkömmling signifikante physiologische und biochemische Änderungen nachgewiesen. ADER und DEITCHMAN [1] beobachteten z. B., daß durch das Handling die Reife des adrenokortikalen Tagesrhythmus in bedeutendem Maße akzeleriert wird. LEVINE [49] hat bei den Nachkömmlingen von Müttern, die als Neugeborene unter Behandlung standen, beim Abstillen einen signifikant niedrigeren Plasmakortison-Spiegel vorgefunden; auf erneute Reize reagierten diese Jungtiere gleichzeitig in herabgesetzter Weise.

Durch die im infantilen Alter durchgeführte Behandlung wird somit selbst die Generation beeinflusst, die noch nicht einmal empfangen worden ist.

Einige Umweltseinwirkungen, wie z. B. das Handling bleiben bei den Tieren für lange Zeit bestehen. Wie darauf die Untersuchungsergebnisse von DENENBERG und ROSENBERG [22] hingewiesen haben, werden durch die infantile »Behandlung« die Emotionalität und das Verhalten der zweiten Generation, d. h. der Enkelkinder signifikant beeinflusst. Damit vermochten diese Verfasser die nicht genetische Informationsübertragung durch mehrere Generationen zu demonstrieren. Dieser Großelterneffekt scheint auf die Nachkömmlinge entweder in der intrauterinen Umgebung, oder durch das mütterliche Verhalten, oder auf beide Weisen einzuwirken.

Nach WEHMER und Mitarb. [82] werden durch die während der Trächtigkeit aufgetretene konditionierte Beklemmung die Aktivität der zweiten Generation gesteigert und ihre Emotionalität herabgesetzt. Die vor und während der Trächtigkeit bestehende Beklemmung vermag somit das Verhalten der zukünftigen Generation zu beeinflussen.

Diese frappanten Versuchsergebnisse haben es bewiesen, daß eine Reihe bisher als Aberglaube betrachteten Erscheinungen eigentlich wissenschaftliche Tatsachen sind. Was aber die menschlichen Beziehungen anbelangt, ist entsprechende Vorsicht geboten, da ja — wie darauf FRASER [27] hingewiesen hat, eine Extrapolation vom Tier-zu-Mensch nur im Besitz stichhaltiger Beweise berechtigt ist.

UNTERSUCHUNGEN BEIM MENSCH

Selbst die mit der größten Sorgfalt durchgeführten, die pränatalen Einwirkungen aufarbeitenden Studien sind unkontrollierbar.

Der Umstand, ob durch Einwirkungen während der Schwangerschaft das spätere Verhalten beeinflusst wird, hängt von der Interaktion mehrerer Faktoren ab. Solche Faktoren sind der Genotyp, die Erfahrungen der Vorfahren, intrauterine Effekte, Erlebnisse der Mutter von der Geburt bis zur Gravidität sowie andere mütterliche und fötale Erlebnisse während der Schwangerschaft und der Entbindung. Sämtliche dieser Faktoren üben einen Einfluß auf das Verhalten der Mutter zum Kind und auch auf das postnatale Leben des Kindes aus. Wie darauf mehrere Verfasser hingewiesen haben, bilden Verhalten oder Abwesenheit (das Fehlen) des Vaters vor und auch während der Schwangerschaft einen wesentlichen Teil der mütterlichen Erlebnisse, welche ihrerseits auch auf die Frucht einwirken.

Unter die, die Frucht betreffenden Umweltwirkungen können ferner folgende gereiht werden: Ernährung, Sauerstoffversorgung der Mutter, Arznei-, Nikotin- und Alkoholwirkung, Zahl der vorangegangenen künstlichen Aborte und zahlreiche andere Faktoren.

Nach den neuesten Angaben steht die mentale Entwicklung des Kindes unter der Einwirkung der Geburtsjahreszeit. Nach PASAMANICK und KNOBLOCH [58] ist die Prozentzahl der eine mentale Retardation aufwei-

senden Fälle in der Gruppe der im ersten Vierteljahr (Januar, Februar, März) Geborenen höher. HARE und PRICE [35] stellten fest, daß eine bedeutende Prozentzahl der an Schizophrenie leidenden Patienten ebenfalls in diesen Monaten auf die Welt kam.

Im intrauterinen Leben üben die aus den Lebensäußerungen der Mutter — Bewegung, Herzschlag- und Atemrhythmus — stammenden mechanischen Reize eine langfristige; auch die postnatale Entwicklung betreffende Wirkung aus. Als ein Beispiel dafür erwähnte SONTAG [75] die sich im Schwinginkubator relaxierter und besser entwickelnden Frühgeborenen, da ihnen die in der Gebärmutter gewohnten Stimulationen auch weiterhin zum Teil werden.

Die tonbedingten Reaktionen der Frucht im letzten Trimester der Schwangerschaft sind deutlich dokumentiert worden. Durch plötzliche scharfe Töne, wie z. B. der Ton einer Klingel verursachen die unmittelbare Beschleunigung des fötalen Herzschlages, worauf rege Körperbewegung folgt. Es wird angenommen, daß ein langhaltender starker Lärm während der Schwangerschaft — gerade so wie ein negativer Gefühlszustand der Mutter — zur chronischen Hyperaktivität des Nachkömmlings führen kann [75]. Annehmbare Beziehungen zwischen einer lärmigen Umgebung während der Gravidität und dem hyperaktiven kindlichem Kolik-Syndrom sind durch mehrere klinische Untersuchungen nachgewiesen worden.

Zwischen den den psychologischen

Zustand der schwangeren Mütter widerspiegelnden Testergebnissen und dem Verlauf von Gravidität und Entbindung haben mehrere Verfasser gewisse Zusammenhänge vorgefunden. Laut DAVIDS und DEVAULT [19] sowie DAVIDS et al. [18] kommen bei den Frauen, die die Schwangerschaft emotionell akzeptieren bzw. im Falle positiver weiblicher Identifikation normale, komplikationsfrei verlaufende Entbindungen signifikant häufiger vor, als im entgegengesetzten Fall. VELKEY [81] erkannte zwischen dem psychischen Zustand der schwangeren Mütter und dem Geburtsgewicht der Frucht einen Zusammenhang. KLATSKIN und ERON [43] stellten im Laufe der Untersuchung des emotionalen Zustands der Mütter und ihrer Adaptation zur Mutterschaft fest, daß sich 64% der Frauen, die während der Schwangerschaft eine positive weibliche Identifikation aufgewiesen haben, den mütterlichen Aufgaben einwandfrei anpassen und weder an somatischen, noch an neurotischen Beschwerden leiden.

Aufgrund der mütterlichen Attitüde während der Schwangerschaft läßt sich das Verhalten der Neugeborenen mit großer Wahrscheinlichkeit vorhersagen [23], zu diesem Zweck eignet sich aber auch die Beobachtung der Frucht. In den Fels Longitudinal Studies [75] wurde die Aktivität der Frucht mittels objektiven Maßnahmen gemessen: Zwischen dem fötalen Herzschlag und der im Alter von 20 Jahren beobachteten Ruhfrequenz konnten bewertbare Korrelationen festgestellt werden. Die fötale kardiale

Leitfähigkeit war in einer großen Prozentzahl der Fälle auch bei den betreffenden Erwachsenen vorzufinden und auch umgekehrt. Diese Ergebnisse haben wichtige Implikationen auf das Verhalten, da zwischen der kardialen Reaktivität und der Persönlichkeitscharakteristika ein enger Zusammenhang besteht.

Nach allgemeiner Erfahrung wird durch die fötale Aktivität auch das Neugeborene charakterisiert und auch das ist bekannt, daß die individuellen Verschiedenheiten häufig fortauern. Einen Beweis hierfür lieferten die von THOMAS und Mitarb. [78] bei Kindern bis zum 14. Lebensjahr durchgeführten longitudinalen Untersuchungen: 70% der im Neugeborenenalter in die Kategorie der »schwierigen Kinder« gereihten Jugendlichen produzierten schwere Verhaltensanomalien, im Gegensatz zur Kategorie der »leichten Kinder« in der die bezügliche Prozentzahl nur 18% ausmachte.

EINWIRKUNG

DER SENSORISCHEN STIMULATION

Mit der Einwirkung der sensorischen Stimulationen auf die chemische Zusammensetzung des Gehirns sowie auf das Wachstum von Gehirn und Körper haben sich in den letzten Jahrzehnten umfangreiche Studien befaßt. TIMIRAS und Mitarb. [80] stellten fest, daß die Reizung der Nervenzellen infantiler Ratten die Vermehrung der Nervenzellen zur Folge hat. Unter Umständen verfügt die Stimulation auch über einen lang-

fristigen, verhaltendeterminierenden Effekt welcher durch die endokrinen Prozesse zur Geltung kommt. Laut der Hypothese von PETRE-QUADENS und Mitarb. [59] kann die unzureichende Stimulation der zerebralen feedback Mechanismen im Laufe des intrauterinen Lebens, zu Intellekt-schädigungen führen. Durch Stimulation in utero können sogar einige Funktionen des autonomen Nervensystems ausgebildet oder »eingestimmt« werden. Mittels EEG-Untersuchungen waren inbezug auf die fötale autonome Reaktivität große individuelle Unterschiede nachzuweisen: Die »nervenslabilen« Mütter haben die meistaktiven Früchte, sowohl was die kardialen Reaktionen, als auch was die Körperbewegungen anbelangt. Diese Korrelationen können zwar auch genetisch determiniert sein, sie dürften aber auch durch die autonome Reaktivität und die Persönlichkeitscharakteristika den Umweltwirkungen entstammen.

Angesichts der sensorischen Präferenzen der Neugeborenen wurde angenommen, daß die sensorischen Bedürfnisse oder die »Adaptationsebenen« im intrauterinen Leben begründet werden. Demnach melden sich schlechte Laune-Reaktionen bzw. Weinen im Falle, wenn die aktuellen Erfahrungen des Neugeborenen nicht dem Erwarteten entsprechen: Weinen und Aktivität lassen sich bei Neugeborenen z. B. durch rhythmische Stimulationen — etwa durch Wiegen mit einer dem mütterlichen Herzschlag ähnlichen Frequenz — beschwichtigen [59].

Das Kind kommt jedenfalls mit Eigenschaften auf die Welt, die, die Produkte der Interaktion von Genotyp und pränataler Umgebung sind, und seine Entwicklung hängt davon ab, inwiefern die Betreuungsweise mit seinen speziellen Charakteristika übereinstimmt. Den individuellen Verschiedenheiten zufolge kann es aber vorkommen, daß dieselben Methoden unterschiedliche Konsequenzen haben und dies ist sehr wichtig, weil die langfristige Prognose von der Interaktion der Erziehungseinwirkungen und der angeborenen Eigenschaften abhängt. Eine die individuellen Charakteristika des Kindes berücksichtigende Erziehung kann laut BARRETT [7] sogar die Wirkung der mit leichten Gehirnverletzungen einhergegangenen Geburtsschädigungen neutralisieren; ungünstige postnatale Umgebungseffekte haben dagegen häufig eine Verschlimmerung zur Folge.

DAS NEUGEBORENE

Über das Verhalten-Repertoire des Neugeborenen im ersten Lebensmonat sind extreme Anschauungen laut geworden. Nach der einen Beschreibung scheint es, als ob die Reaktionen des Neugeborenen völlig undifferenziert wären, nach der anderen werden ihm übermäßige Fähigkeiten beigemessen. Heute stehen uns jedoch bereits genügend zuverlässliche Kenntnisse zur Verfügung, die es nicht mehr gestatten das neugeborene Kind als *Tabula rasa* zu betrachten.

In ihren, sich mit dem Organismus des Neugeborenen befassenden Stu-

dien lieferten FANTZ [25] und LIPSITT [51] mehrere Beweise dafür, daß bei der Geburt oder kurz danach sämtliche sensorische Systeme funktionieren. Das Neugeborene kann das Licht vom ersten Lebenstag an anstarren und auch kurz folgen und nach einigen Wochen sieht es bereits das Muster. Es kann Gerüche unterscheiden und im Alter von 3—4 Wochen antwortet es unterschiedlich auf die verschiedenen Töne. Auf seine Diskriminationsfähigkeit weisen die durch geänderte Reize ausgelösten geänderten Reaktionen hin. Die auf die Reize erteilten Antworten informieren auch über die vorteilhaften Empfindungen des Kindes. Gewisse starke Töne und plötzliche Positionsänderungen bewegen es zum Weinen, während leise Töne und sanftes Wiegen beruhigend auswirken.

Mit Hilfe dieser verschiedenen Reaktionen kann das Kind bereits in den ersten Wochen seines Lebens einen nicht zu unterschätzenden Einfluß auf seine Umgebung ausüben, indem es einige sensorische Wirkungen vergrößert andere dagegen auf Null herabsetzt. Diese frühe Reiz-Diskrimination ist somit als der erste Schritt in Richtung der sozialen Interaktion zu betrachten.

SPONTANVERHALTEN

Spontanverhalten, wie Erschrecken, Gesichtszuckungen, rhythmische Mundbewegungen, Reflex-Lächeln und Erektionen können bei jedem gesunden Neugeborenen beobachtet werden. Laut WOLFF [86, 87] sind die

Spontanverhalten mit keiner bekannten äußeren oder inneren Reizung zusammenhängende, motorische Schemas, welche annehmbar die Potentialentleerung der neuralen Energie darstellen. Dies ist auch deshalb wahrscheinlich, weil sie eine, dem afferenten Input entgegengesetzte Richtung aufweisen. Die meisten Spontanverhalten entstehen nämlich im regulären Schlaf, wenn die äußere Reizschwelle hoch und das afferente Feedback der motorischen Aktivität minimal sind. Je näher das Aufwachen, desto eher verringert sich ihre Häufigkeit.

Inbezug auf die spätere Gestaltung des Spontanverhaltens stehen uns nur spärliche Daten zur Verfügung. Interessant ist jedenfalls, daß ein jedes Verhalten motorische Modelle enthält, welche den späteren Verhalten morphologisch ähnlich sind. Verhaltensmodelle, welche zuerst nur eine physiologische regulierende Funktion besitzen, werden im Laufe der Entwicklung vielleicht mit neueren oder Plusfunktionen erweitert [46]. So umwandelt sich das Reflex-Lächeln etwa in ein soziales Lächeln, das Erschrecken in Schreckreaktionen, während die Erektion in das sexuelle Verhalten eingebaut wird.

SENSORISCHES VERHALTEN

Die Geburt bedeutet dem Kind eine wesentliche Umweltsänderung, der sich sein entwickelndes Nervensystem nur langsam, stufenweise anpassen kann.

Zu Beginn dominiert die Wirkung der interozeptiven und propriozepti-

ven Reize, gegen die von der Außenwelt einströmenden Reize wird das Neugeborene durch eine hohe Reizschwelle geschützt. Obschon das Neugeborene fast Tag und Nacht schläft, können bei ihm schon in der ersten Zeit strukturierte und komplizierte Verhaltensweisen beobachtet werden. Eine dieser angeborenen Haltungen ist z. B. das suchende Verhalten (Rooting) des Säuglings, das mit Orientationsbewegungen beginnt, worauf das Anpacken der Brustwarze und Saugen folgen. Ein anderes Beispiel ist die mit Arm- und Fußbewegungen begleitete Bewegung der Hand und der Finger während des Saugens. In dieser Periode ist die Dominanz des inneren Wahrnehmens noch dermaßen hochgradig, daß äußere Reize, selbst wenn sie die Ernährung betreffen, nur dann wirksam sind, wenn sich dazu auch innere Bedürfnisse gesellen [77]. Nur ein hungriges Neugeborene erkennt die äußeren Signale der Ernährung. Wenn aber das hungerbedingte Weinen das Kind zu sehr in Anspruch genommen hat, achtet es nicht einmal auf die in den Mund genommene Brustwarze, d. h. auf das äußere befriedigende Mittel seiner inneren Bedürfnisse. Dazu ist eine äußere Hilfe, eine für längere Zeit anhaltende Stimulation erforderlich. Verspürt der Säugling aber Brustwarze und Milch gleichfalls im Mund, vollzieht sich damit die Reizung der inneren und auch der äußeren sensorischen Rezeptoren. Diese Reizsummation ergibt bereits eine wesentlich zuverlässigere Reaktion: das Kind beginnt zu saugen und zu schlucken.

SPITZ [77] sah die Bedeutung der Funktion der Mundöffnung darin, daß sie als Enterozeptor und auch als Exterozeptor gleichfalls funktioniert; ihrer Hypothese nach beginnt jede Wahrnehmung bei der Mundöffnung.

DAS SEHEN

Das visuelle Verhalten ist nach der Geburt durch Pupillenerweiterung und visuelles Verfolgen charakterisiert; diese beiden Erscheinungen, welche wahrscheinlich subkortikalen Ursprungs sind, können auch bei ohne Neokortex geborenen Kindern beobachtet werden [42].

Bei der Aufarbeitung der die Wirkung der das Neugeborene betreffenden visuellen Reize stützte sich SPITZ [77] auf die perzeptionspsychologischen Untersuchungen von SENDEN [72]. Der letzterwähnte Verfasser untersuchte blind geborene Personen, bei denen die im Alter zwischen 9 und 43 Jahren durchgeführte Operation die Blindheit behob. Nach der Operation erhielten die Patienten die Sehfähigkeit, richtig sehen konnten sie aber noch lange nicht. Die optischen Reize verursachten bei ihnen kaum erträgliche Schmerzen. Ihr erstes Seherlebnis war die Wahrnehmung von unterschiedlich intensiven Lichtstrahlen, später sahen sie ein sich allmählich ausbreitendes Lichtfeld, in dem sich alles kreuz und quer bewegte; sie konnten die Objekte nicht erkennen, nur die unter ihnen bestehenden Unterschiede wahrnehmen. SPITZ [77] zog daraus die Folgerung, daß wahrscheinlich auch das Neugeborene

zuerst nur das Licht sieht. Seine Wahrnehmung beginnt diffus und es verspürt die seine hohe Reizschwelle durchbrechenden starken Reize schmerzhaft. Ein Bemerkten im allgemeinen Sinn erscheint nur später, als Ergebnis des Lernprozesses.

Obwohl die Wahrnehmung des Neugeborenen nicht in jeder Beziehung mit der der Erwachsenen zu vergleichen ist, stimmt diese Auffassung mit der anerkannten Anschauung überein, daß nämlich das Neugeborene nur ein Lichtsehen besitzt, da »zum räumlichen Sehen die koordinierte Mitbewegung beider Augen und die vereinigende Tätigkeit des Kortex nötig sind« [61].

Desto überraschender wirkten die Versuchsergebnisse von FANTZ [25], laut denen die Kinder bereits in den ersten zwei Lebenswochen zur Unterscheidung von zwei Mustern fähig sind. Die untersuchten Neugeborenen bevorzugten das Muster gegenüber das flache Objekt, die schematische Zeichnung eines Gesichts gegenüber Kreise usw., indem sie das eine signifikant länger anstarrten, als das andere. FANTZ gelangte daraus zur Folgerung, daß die Formwahrnehmung eine angeborene Eigenschaft des Menschen ist. Demnach existiert die visuelle Identifizierung bereits im neonatalen Alter. Da die optische Identifizierung auch eine neokortikale Vermittlung voraussetzt, konnte die Selektion nur auf einem anderen Weg zustandekommen. Den Umstand, daß in diesem Alter noch keine Perzeption möglich ist, haben unter anderem auch die Erfahrungen von CONEL [16] bewie-

sen, der im Laufe der histologischen Analyse der Entwicklung von Nervenzellen zur Feststellung gelangte, daß die Entwicklung des Neokortex im ersten Lebensmonat nur langsam vonstatten geht, im Laufe des zweiten und dritten Monats sich aber eine bedeutende Entwicklung in Gang setzt. Und tatsächlich erkennt der zwei-monatige Säugling bereits visuelle Muster.

Diese scheinbaren Widersprüche finden ihre Erklärung vielleicht in der Auffassung von SACKETT [71], laut der die eigenartige Anordnung der bipolaren Retinazellen die Unterscheidung von Konturen wahrscheinlich zuläßt. Sollte das zutreffen, so dürfte eine Muster-Diskrimination auch ohne eine Muster-Perzeption möglich sein.

DAS HÖREN

Die Hörfähigkeit kann bereits beim Neugeborenen und sogar auch bei der intrauterinen Frucht am Ende der Schwangerschaft nachgewiesen werden. Die von HETZER und TUDOR-HART [37] verschiedenen Tönen ausgesetzten Neugeborenen reagierten in den ersten zwei Wochen äußerst unterschiedlich auf laute und leise Töne. Die lauten Töne lösten Stirnrunzeln, Gesichtszuckungen und schlechte Laune-Reaktionen aus, während auf Wirkung der leisen Töne die Kinder sanft aufblickten, ihre Ärmchen streckten und freudige Laute ausgaben. Von der dritten Woche an lösten menschliche Stimmen spezifische Reaktionen aus: Die Säuglinge begannen zu lutschen und zu gurgeln,

ihr Gesicht widerspiegelte einen freudigen Ausdruck. Sobald die Stimme abklang, begannen sie zu weinen und produzierten schlechte Laune-Reaktionen.

Im Rahmen der Untersuchung der frühen sozialen Reaktionen von Säuglingen hat WOLFF [89] im Zusammenhang mit dem Weinen von im Familienkreis erzogenen Kindern mehrere Experimente durchgeführt. Diese führten zur Feststellung, daß zur Behebung des Weinens — zumindest periodisch — Töne unterschiedlichen Ursprungs wirksam sind. In der ersten Lebenswoche ist der Klang einer Klapper bzw. Glocke ebenso wirksam wie die menschliche Stimme, oder vielleicht noch wirksamer; in der zweiten Woche eignet sich zur Behebung des Weinens im allgemeinen die menschliche Stimme am besten, während in der dritten Woche weibliche Stimmen wirksamer sind, als männliche. Einige Wochen später läßt sich das Baby dagegen spezifisch durch die mütterliche Stimme beruhigen.

GLEICHGEWICHTSWAHRNEHMUNG

Eines der sich am frühesten entwickelnden und bereits bei der Geburt funktionierenden Systeme ist das vestibuläre System. MINKOWSKI [53] fand bei 3—4monatigen Früchten bereits labyrinthbedingte Reflexe. HUMPHREY [40] beschrieb den vestibulären Kern als ein Gebilde, welches »in der 21. Woche der Gestation bereits unzweifelhaft funktioniert«. Laut LANGWORTHY [47] beginnt die Myelinisation des vestibulären Systems

nach dem vierten Gestationsmonat, weshalb sich dieser Prozeß bei der Geburt in einem ziemlich fortgeschrittenem Zustand befindet. Das ist ein starker Kontrast gegenüber die Entwicklung der visuellen Bahnen, deren Myelinisation sich nur im Zeitpunkt der Geburt in Gang setzt. In bezug auf die vestibuläre Kontrolle der Augenbewegungen finden sich in der Literatur entsprechend unterstützte Beweise [8, 84]. BARTELS [8] hat es unter anderem nachgewiesen, daß diese Kontrolle bereits bei den Neugeborenen funktioniert. Da das vestibuläre System schon bei der Geburt vollentwickelt ist, spielt es als Vermittler der Frühstimulationen eine wichtige Rolle.

Anhand der Untersuchungsergebnisse von KORNER und THOMAS [46] dürfte mit großer Wahrscheinlichkeit angenommen werden, daß sich durch Stimulation des vestibulären Systems auf das visuelle System eine Wirkung ausüben läßt. Weinende Neugeborene, die man aus dem Bett nimmt und an die Schulter hebt, unterlassen nicht nur das Weinen, sondern gelangen auch in einem spontanen Wachzustand und erhalten dadurch unvermeidlich mehr visuelle Erlebnisse, als ob man sie weinend im Bett liegen lassen würde. Das Aufheben des Kindes bedeutet nicht nur eine vestibuläre Stimulation, sondern auch einen der senkrechten Position zufolge entstehenden körperlichen Kontakt, mit samt allen seinen Reizen, den Wärme-, Geruch- und taktilokinästhetischen Erlebnissen. All dies wirkt stimulierend auf das Kind ein, nach der Be-

obachtung der Verfasser werden aber die Wachsamkeit und der optische Bereitschaftszustand in erster Linie durch das vestibuläre System gefördert. Die Untersuchungsergebnisse sprachen dafür, daß das wirksamste Mittel zur Förderung der neurophysiologischen Entwicklung des Neugeborenen die vestibuläre Stimulation ist.

Interessant sind die von FREEDMAN [28] bei Frühgeborenen durchgeführten Experimente. Davon ausgehend, daß durch den Inkubator, d. h. durch die reizarme Umgebung die Entwicklung der Säuglinge nachteilig beeinflußt wird, kam bei den Kindern des Versuchsmaterials eine, die Inkubatoren bewegende Schwingkonstruktion zur Anwendung. Der Rhythmus dieser, den Frühgeborenen eine vestibuläre Stimulation bedeutenden Bewegungen war den natürlichen Bewegungen der 8monatigen Frucht ähnlich: Täglich zweimal, je eine halbe Stunde lang kamen minütlich 12 Schwingungen mit einem Winkel von 12° zur Anwendung. Nach der erforderlichen Adaptationszeit befanden sich die meisten Neugeborenen im relaxierten Zustand und zeigten eine signifikant erhöhte Körpergewichtszunahme, als die Kontrollgruppe. Stellte man das Schaukeln ein, verschwanden auch die Unterschiede.

Anläßlich der Untersuchung der Einwirkung der vestibulären Stimulation auf das Weinen, gelangte AMBROSE [5] zur Feststellung, daß das Weinen der Säuglinge, besonders aber der Neugeborenen am wirksamsten mittels Wiegen zu stillen ist. GORDON und FOSS fanden sogar, daß

durch Wiegen der nicht weinenden Säuglinge die Häufigkeit des Weinens herabgesetzt werden kann [31].

DIE HAUTWAHRNEHMUNG

Die neonatalen Funktionen der Hautwahrnehmung sind nur wenig bekannt. Aufgrund der Experimente von MONTAGU [54] ist es aber wahrscheinlich, daß in der auf das Fortleben gerichteten Akklimatisation dieser Faktor eine wichtige Rolle spielt. REYNIERS [68] und HAMMETT [34] gelangten anhand von bei Säugern durchgeführten Versuchsserien zur Folgerung, daß die Haut auf die psychologische und physiologische Entwicklung eine bedeutende Wirkung entfaltet: Dadurch nämlich, daß das Muttertier die Genitalien der Jungen beleckt, d. h. stimuliert, werden der Urogenital-, Gastrointestinal- und Atemapparat aktiviert. Im Mangel dieses Akts gingen die germ-free Ratten ein, da sie weder Urinieren, noch ihre Gedärme entleeren konnten. Wurde der mütterliche Reiz mit einem feuchten Wattebausch ersetzt, blieben die Tiere am Leben.

Laut PRESCOTT [65] führt der Mangel an entsprechenden Stimulationen des somatosensorischen Systems zu seiner Schädigung und dadurch zu Nervensystemveränderungen bzw. pathologischen Verhaltensreaktionen. Im Laufe der sich mit der Mutter ausbildenden körperlichen Verbindungen (Betreuung, Umarmung, Streicheln) entwickelt sich die entsprechende, zur gesunden Entwicklung erforderliche Stimulation.

DAS LERNEN

Nach vielen Angaben entwickelt sich der Ernährungsreflex Mitte des ersten Monats. Die ersten bedingten Reflexe sind zwischen dem 7. und 9. Lebenstag wahrnehmbar. Laut den Versuchsergebnissen von KASATKIN [42a] ist das Neugeborene bereits von den ersten Lebenstagen an zum Erlernen bedingter Reflexe fähig. Zu denselben Ergebnissen gelangten auch LIPSITT [51] sowie BRACKBILL und FITZGERALD [12].

Aus der Arbeit von BRUNER und BRUNER [14] ist zu entnehmen, daß bei der Geburt vollentwickelte, organisierte, kontinuierliche Haltungen existieren und sogar die koordinierte Durchführung einiger von ihnen möglich ist; — diese sind in erster Linie die unter der Regulation des autonomen Nervensystems stehenden und zur Lebenserhaltung nötigen Verhalten, wie z. B. das kontinuierliche Atmen während des Trinkens, ohne daß das eine das andere stören würde.

Das Charakteristikum des Reflexlernens ist eine Bewegungsreihe, die durch einen gewissen Reiz in Gang gesetzt wird. Ein Objekt im Mund setzt die Saugebewegung in Gang, wenn das Objekt die Handfläche stimuliert, greift die Hand reflexartig zu. Außer den durch die spezifischen Stimulationen ausgelösten Reaktionen produziert das Neugeborene Kopf- und Extremitätenbewegungen, welche nicht durch spezifische Reize herbeigeführt worden sind. Während dieser nicht gesteuerten Bewegungen kann es vorkommen, daß die Hand-

fläche des Babys zufällig ein Objekt berührt, welcher Umstand seinerseits den Greifreflex auslöst. Auf diese Weise gelangen die Objekte zuerst entweder zufällig, oder durch Mitwirkung der Erwachsenen in die Hand, in den Mund bzw. in das visuelle oder auditive Feld des Kindes.

PAPOUSEK [55—57] sowie SIQUELAND und LIPSITT [74] haben auf verschiedenen Ton- und Geruchreizen beruhende konditionierte Reflexketten bei Neugeborenen und Säuglingen ausgearbeitet. Die Probanden erlernen ihren Kopf auf Glockenton nach rechts und auf Pfeifenton nach links zu drehen. Sie drehten sich häufiger auf die Seite, von wo sie süße Milch erhielten, als auf die andere, von wo ihnen ungezuckerte Milch gereicht wurde. SIQUELAND [73] hat bei 3—4-wöchigen Neugeborenen mit Hilfe eines verstärkten Feedbacks eine Kopfdrehreaktion ausgearbeitet. Die Säuglinge lernten den angenehmen Reiz, ohne auslösende Stimulation, durch Kopfdrehen selbst zustandezubringen. Zwischen Reflexlernen und operantem Lernen besteht ein großer Unterschied. Beim Reflex wird das Eintreffen des Geschehnisses durch die Reaktion des Kindes nicht beeinflusst, d. h. daß die Reaktion im Falle eines angenehmen Reizes das Ereignis nicht zustandebringen bzw. im Falle eines unangenehmen Reizes das Ereignis nicht verhindern kann. Durch die konditionierte Saugreaktion, die durch die Stimme der Mutter ausgelöst wird, entsteht das Erlebnis, Essen im Mund zu haben nicht, der Reiz auf den das Kind anspricht, meldet nur das vor-

aussichtliche Ereignis. Hat es aber einmal den Griff gelernt und schüttelt die Klapper, so bringt es das Ereignis selbst zustande. Durch das operante Lernen wirkt das Neugeborene auf seine Umgebung ein und ändert sie sogar.

Ein völlig neues Forschungsgebiet ist die Untersuchung der bei Neugeborenen beobachtbaren Aufmerksamkeitsprozesse. WOLFF [87] stellte im Laufe der Untersuchung der motorischen Aktivität fest, daß sich die allgemeine Aktivität der Neugeborenen infolge eines Tons, einer Berührung oder dem Nachfolgen eines sich bewegenden Gegenstands zufolge vermindert. Um diese Änderungen genauer messen zu können, haben andere Forscher eine registrierende Anlage angewandt. HAITH [33] fand, daß durch einen sich bewegenden intermittierenden Reiz das mit nicht Ernährungszweck verübte Saugen abgestellt wird. Auf Wirkung eines Tons kann die Saugbewegung zum Stillstand gebracht bzw. ihr Auftreten verhindert werden.

DIE ERSTE SOZIALE VERBINDUNG: DIE MUTTER—KIND INTERAKTION

Die mütterliche Attitüde

Die geeignete mütterliche Betreuung der Neugeborenen ist das Thema so mancher wissenschaftlicher Arbeiten spekulativer Art, mit unsicherer Definitionen wie z. B. zärtliche, liebevolle Fürsorge, emotionelle Wärme oder herzliche Attitüde. Gleichzeitig

sind nur wenige kontrollierte Forschungen durchgeführt worden, welche die Klärung der Charakteristika dieser Verhaltensweise zum Ziel hatten. Die Folgen des Fehlens oder der Abwesenheit der Mutter sind wohl bekannt. SPITZ [77] und BOWLBY [11] waren die beiden Forscher, die die Aufmerksamkeit am wirksamsten auf dieses Problem lenkten. SPITZ beschrieb die beiden charakteristischen Syndrome der im Institut erzogenen Kinder, namentlich die anaklitische Depression und den Hospitalismus, welche schwere Entwicklungsretardation, Krankheiten und manchmal sogar Fröhrtod zur Folge haben. Über ähnliche Erfahrungen hat auch BOWLBY berichtet. Die sich auf das visuelle Gebiet beziehende retardierte Entwicklung von Zöglingen wurden von FANTZ [25] demonstriert. Laut AMBROSE [3] fangen die im Familienkreis lebenden Kinder einige Wochen früher zu lächeln an, als die im Institut erzogenen. PROVENCE und LIPTON [67] beobachteten, daß die letzterwähnten Kinder das Gesicht von einer Maske bzw. die verschiedenen Gesichte voneinander später zu unterscheiden lernen, daß sie einen sozialen Kontakt nur selten aufzubauen versuchen, daß das Repertoire ihrer Ausdrucksbewegungen geringer ist und daß sie sich im Alter von 12 Monaten noch immer nicht an eine gewisse Person binden.

Diese Forscher zogen ihre Schlüsse anhand der Beobachtung größerer Kinder. In der Beziehung der Kinder unter 6 Monaten mißbilligte AUSUBEL [6] die Anschauung der »übermäßigen

Hätschelei« (plentiful fondling). Laut AUSUBEL gibt es nämlich kein Beweis dafür, daß im Alter unter 6 Monaten die mütterliche Deprivation weiterdauernde Folgen hätte. In dieser infantilen Frühperiode ist die intensive mütterliche Fürsorge überflüssig, weil die sich auf die Entwicklung beziehenden Daten bei den minimalen Stimulationsmengen ausgesetzt und den individuell betreuten Säuglingen adäquat ausfallen.

Das Entgegengesetzte scheinen die klinischen Untersuchungen von POWELL und Mitarb. [63] zu beweisen: Bei emotionell deprivierten Kindern konnte die Abnormalität der Funktion der adrenokortikalen und des Wachstumshormons nachgewiesen werden. Bei 14tägigen, von der Mutter getrennten Ratten fanden HOFER und WEINER [38] eine 40%ige Verminderung des Herz- und Atemrhythmus. Bei den 21tägigen separierten Tieren konnte dieses Symptom bereits kaum beobachtet werden. Dieser Versuch beweist somit die Bedeutung der sich in der frühesten Periode vollzogenen Deprivation.

THOMPSON [79] betonte ebenfalls die Wirkung der Früherlebnisse: »Durch die Erlebnisentziehung im frühen Kindesalter wird die normale Entwicklung ausgesprochen retardiert«.

Es wurde viel darüber diskutiert, welcher Faktor eigentlich für die retardierte Entwicklung verantwortlich ist: der Mangel der Mutterliebe oder der Mangel der sensorischen Stimulation? Das Problem ist vielleicht weniger polarisiert, wenn man die Frage so

formuliert: Welche sensorischen Erlebnisse bietet die liebevolle mütterliche Betreuung?

1. Sie sichert die Befriedigung der Bedürfnisse;

2. sie vermittelt und moduliert die Außenweltreize;

3. sie ist die Schöpferin der emotionalen Atmosphäre.

Unter den Bedürfnissen (Ernährung, entsprechende Temperatur, Sicherung der Kleidung, Sauberkeit usw.) ist die Ernährung von zentraler Bedeutung. Zahlreiche Anhänger der analytischen Schule [9, 44, 69, 77] betrachten die Ernährungsbeziehung für den wichtigsten Faktor der mütterlichen Interaktion.

Laut KLEIN [44] ist »das Verhältnis des Säuglings mit seinen ersten gefühlsmäßigen Objekten, der Mutter und der Nahrung von Beginn miteinander verknüpft. Deshalb ist die beste Annäherung zum Verständnis der Kleinkinder das Studium der grundlegenden Charakteristika der Nahrung«. Nach ERIKSON [24] entwickelt sich das zu der Welt gerichtete »grundlegende Vertrauen« im Laufe der Ernährungsbeziehung, auf oraler Ebene. BOWLBY [11] vertrat dagegen die Ansicht, daß anderen Beziehungsformen, wie z. B. dem Lächeln, Weinen usw. dieselbe Bedeutung zukommt. Es unterliegt keinem Zweifel, daß in der ersten Lebenswoche die Interaktionen zwischen Mutter und Kind größtenteils mit der Ernährung zusammenhängen. BRODY [13] schrieb, daß sämtliche, den Säugling betreffende Handlungen der Mutter — wenn ihr Stil auch noch so unterschiedlich sein

sollte — eng mit dem Ernährungsstil verwandt sind.

Das Ernährungsproblem macht der Mutter viel zu schaffen und auch die Ansichten in dieser Frage sind unterschiedlich. Die meistumstrittene Frage ist, ob die Nahrungszufuhr in bestimmten Zeitpunkten oder dem Wunsch des Säuglings gemäß stattfinden sollte. Beide Extreme scheinen gefährlich zu sein. Die zu steife, dem Glockenschlag angepaßte Ernährung berücksichtigt weder die individuellen Bedürfnisse des Kindes, noch den Umstand, daß sich die Anpassungsfähigkeit des Säuglings nur langsam, stufenweise entwickelt. Durch die entgegengesetzte Extreme wird aber das Kind nicht dazu vorbereitet, daß es die Befriedigung seiner Bedürfnisse zeitlich verschiebe, d. h. daß durch diese Methode die Entwicklung der Frustrationstoleranz nicht gefördert wird. Die Stellungnahme von PIKLER [61], nämlich die regelmäßige, aber nicht allzu steife Ernährungsweise läßt die elastische Anpassung an die Bedürfnisse des Kindes und gleichzeitig auch die entsprechende Erziehung zu.

LEVY [50] wies darauf hin, daß das Aktivitätsniveau des Neugeborenen im Zeitpunkt des Stillens in hohem Maße vom Verhalten der Mutter und auf diese Weise von der Interaktion beider Partner abhängig ist. Davon ausgehend untersuchte AINSWORTH und BELL [2] die Frage, im welchem Ausmaß die Mutter es ihrem Säugling erlaubt, seinen individuellen Bedürfnissen entsprechend zu handeln und zwar studierten sie dieses Problem

im Falle beider Ernährungsweisen (bei in bestimmten Zeitpunkten bzw. unregelmäßig stattgefundener Ernährung). Ob die Mutter es ihrem Säugling erlaubt, langsamer zu trinken, etwa ein Nickerchen zu machen, inwiefern sie sich dem Tempo des Babys bei der Fütterung mit dem Löffel anpaßt und inwiefern sie es im allgemeinen zuläßt, daß das Kind in seiner Ernährung aktiv teilnehme. Unter den neun beobachteten charakteristischen Ernährungsweisen fanden sich zwei, die für die Entwicklung des Kindes am vorteilhaftesten schienen:

Die eine ist die den Bedürfnissen des Säuglings angepaßte Ernährungsweise, d. h., daß das Kind jeweils zu Essen bekommt, sobald es weinend seinen Hunger kundgibt. Die Anhänger der zweiten Methode ließen die Säuglinge nach einer bestimmten Zeiteinteilung füttern, aber flexibel eher die Regelmäßigkeit, als die steife Kontrolle bestrebend; hierbei wurden auch die Bedürfnisse des Kindes beachtet. Es war ein harmonischer Prozeß, mit liebevollen Reaktionen. Bei beiden Gruppen kam eine gewisse Form der Regelmäßigkeit zur Geltung.

Die Mutter, die die von der Außenwelt kommenden Reize vermittelt und moduliert, erfüllt eine doppelte Funktion. Einerseits bietet sie durch Sicherung einer geschützten Umgebung, einen Schutz gegenüber die die Reizschwelle durchdringenden Reize, andererseits ist sie auch selbst eine Reizquelle, indem sie das Kind mit den zur Entwicklung nötigen Reizen versorgt. Die Wechselwirkungen zwischen Organismus und Umgebung vollziehen

sich stets durch die sensorischen Systeme. Im neonatalen Alter sind wegen ihres Entwicklungsgrades die auditiven, taktilen und vestibulären Reize wirksam. Durch den engen körperlichen Kontakt (Aufheben, Umarmen, Streicheln, Betreuen), welcher zwischen Mutter und Kind entsteht, sichert die Mutter die erforderliche Stimulationsmenge. Laut der auf tierexperimentellen Ergebnissen beruhenden Hypothese von PRESCOTT [65, 66] kann eine unzureichende Menge sensorischer Stimulationen im frühesten Lebensalter zu autistischem, depressivem bzw. aggressivem Verhalten führen. Wenn das stimmt, so dürfte dem diesbezüglichen Verhalten der Mütter in der Entwicklung der späteren Soziabilität eine entscheidende Rolle beigemessen werden. Außer dem stimulierenden Effekt bietet die Mutter dem Kind auch zur visuellen und manuellen Exploration der Umgebung eine Möglichkeit. Auf die Bedeutung dieser Möglichkeiten in bezug auf die sensorische Entwicklung hat zuerst PIAGET [60] hingewiesen, während WHITE und HELD [85] den experimentellen Beweis der These lieferten.

Die affektive Atmosphäre, die die Mutter in der Umgebung des Kindes herbeischafft, ist die Funktion ihres Gemütszustandes. In diesem eigenartigen affektiven Klima melden sich affektive Signale, welche das Kind auffaßt und auch zyklische Aktion-Reaktionen, die es dem Kind ermöglichen, die bedeutenden Reize allmählich in sinnvolle Signale umzuändern. Dieses Verhältnis hat SPITZ »Dialog« genannt [77].

Aus dem Gesagten geht hervor, daß jene Faktoren, durch die die Retardation des ohne der Mutter aufwachsenden Kindes verursacht wird, aus dem Mangel des Reizeinputs, aus dem Mangel der explorativen Möglichkeiten und aus dem Mangel der Mutterliebe entstammen.

DIE REAKTIONEN DES NEUGEBORENEN

Orientation

Durch die auf die sozialen Reize gegebenen Reaktionen vermag das Neugeborene seine Umgebung zu beeinflussen und dadurch die Entwicklung der sozialen Interaktion zu fördern. Es lohnt sich z. B. das visuelle Verhalten des Neugeborenen und die Art und Weise zu beobachten, wie es die Interaktion mit der Mutter fördert. Während des Stillens fixiert es seinen Blick häufig auf das Gesicht der Mutter [32, 77], und je länger es die Mutter ansucht, desto mehr befaßt sie sich mit ihm, durch Sprache, Gesang, Streicheln und Umarmen; durch das Feedback dieser Handlungen wird aber wahrscheinlich die visuelle Orientation gesteigert.

Wenn die Mutter den Säugling an ihre Brust drückt, kann sie damit Reflexantworten in Gang setzen, die das Kind nicht nur besser in Richtung der Mutter orientieren, sondern ihm auch dazu eine Möglichkeit bieten, daß es seinen Mund, seine Hände und Füße benütze und die Mutter anklammere. Und je eher sich die beiden in dieser Interaktion näher kommen, desto kräftiger werden die gegenein-

ander gerichteten relevanten Reaktionen. Die mütterliche Stimme kann es bewirken, daß das Kind seinen Kopf dreht und Töne des Wohlbefindens laut werden läßt. Nach den Erfahrungen von WOLFF [89] entstehen Antworten von dieser differenzierten Art bereits im Laufe der ersten 24 Stunden. Leise Töne setzen mehr suchende Bewegungen in Gang, als laute. Das ist die Grundlage aus der sich die das 3wöchige Alter charakterisierenden, durch die menschliche Stimme ausgelösten Antworten entwickeln. Das Interesse des Kindes für die Stimme der Mutter veranlaßt sie noch mehr zu ihm zu reden, was es seinerseits zur Folge hat, daß der Säugling den ertönten Lauten noch mehr Aufmerksamkeit entgegenbringt. Im Laufe dieser gemeinsamen bekräftigenden Aktion kommt es aller Wahrscheinlichkeit nach zur Steigerung der auditiven Interaktion zwischen Mutter und Kind.

Durch die angeborenen, unbedingten Reflexe, wie Saug-, Greif- und MOROSCHER Reflex, wird das Kind ebenfalls in Richtung der Mutter orientiert.

Kopfdrehen und Saugen

PRECHTL [64] befaßte sich eingehend mit der Untersuchung des Kopfdrehens, mit dessen Hilfe der Mund des Neugeborenen mit der Brustwarze in Berührung kommt. Dem Verfasser nach sind zwei Formen dieser Bewegung zu unterscheiden: Eine sich ändernde Bewegung von Seite-zu-Seite, die den Eindruck eines

fixen Aktionsmodells erweckt und durch mehrerlei perioralen taktilen Stimulationen ausgelöst werden kann. Die Bewegung ist stereotyp und wird auf Reizung eines jeden Punktes einer breiten Zone auf identische Weise ausgelöst.

Die andere Verhaltensform, das gesteuerte Kopfdrehen ist bereits auf höherer Stufe organisiert. Insofern ein taktiler Reiz unmittelbar die Lippenränder betrifft, dreht sich der Kopf in Richtung des Reizes. Wenn der Reiz für längere Zeit konstant ist und sich danach im Kreis bewegt, beschreibt der Kopf dieselben Bewegungen. Das beweist nicht nur, daß die Bewegung durch den taktilen Reiz ausgelöst wurde, sondern auch den Umstand, daß Form und Richtung der Bewegung durch die genaue Lokalisation der Reize determiniert werden.

Das von Seite-zu-Seite fixierte Aktionsmodell konnte bereits bei Frühgeborenen von 28 Wochen ausgelöst werden, während sich das gesteuerte Kopfdrehen nur später entwickelt und sich nur bei etwa zweidrittel der reifen Neugeborenen auslösen läßt. Die übrigen Säuglinge überstehen zumeist eine Phase, während der beide Modelle zu beobachten sind. Das gesteuerte Kopfdrehen kann am leichtesten beim hungrigen Kind ausgelöst werden, da diese, sich der Brustwarze nähernde Bewegung ein integrierter Teil der Ernährung ist. Das gesteuerte Kopfdrehen orientiert das Kind darüber hinaus jedoch auch unabhängig vom Stillen in Richtung der Mutter. BLAUVELT und MCKENNA [10] haben die Präzision der auf Wirkung des Reizes

zustandekommenden Kopfdrehens mittels Filmaufnahmen demonstriert: Wenn sich der taktile Reiz vom Ohr in Richtung des Mundes bewegt, dreht das Kind seinen Kopf, um den Reiz zu finden; wenn sich der Reiz in entgegengesetzter Richtung bewegt, folgen die Mundbewegungen der Richtung des Reizes. Das Ergebnis ist in beiden Fällen identisch: das Kind wendet sich aktiv dem Reiz zu.

Die andere Verhaltensform, die sich in den ersten Lebenstagen ausbildet, ist die Orientation des Neugeborenen in Richtung der Brust oder der Flasche, noch bevor sein Gesicht oder Mund damit in Berührung kommt. Diese antizipatorische Orientation erscheint laut CALL [15] schon anlässlich der vierten Fütterung und ist bei der zwölften bereits allgemein zu beobachten. Diese Untersuchungen ergaben ferner, daß Neugeborene, bei denen sich diese Orientation nur langsam entwickelt hat, beim Füttern einen nur minimalen körperlichen Kontakt mit der Mutter gehabt haben. Die antizipatorischen Bewegungen werden somit nicht durch das Erblicken der Brust oder der Flasche, sondern durch die in Betreuungsposition erhaltenen taktilen und/oder propriozeptiven Reize ausgelöst. Nur vom 3-monatigen Alter an werden diese Bewegungen durch das Sehen gesteuert.

Festklammern

Die Berührung der Handfläche des menschlichen Neugeborenen löst den Greifreflex aus. Das Kind klammert sich so stark an, daß es hochgehoben

sein eigenes Gewicht einige Sekunden lang aushält. Schlägt man auf das Bett des rücklings liegenden Säuglings, entsteht der MOROSCHE oder Umklammerungsreflex. Die Rolle und Bedeutung dieser beiden Reflexe hat HERMANN [36] erkannt. Seine sich auf den Umklammerungsinstinkt beziehende Theorie beruht auf der bekannten Tatsache, daß die Nachkömmlinge der anthropoiden Affen die ersten Wochen ihres Lebens fest an den mütterlichen Körper angeklammert verbringen. HERMANN nahm an, daß sich auf einer niedrigeren Stufe der Entwicklung auch die Menschskinder ähnlich verhielten, da ja das Neugeborene gezwungen war, sich an das Fell der auf Bäumen lebenden Mutter festzuklammern. Die Greif- und Klammerbewegungen des menschlichen Neugeborenen standen somit einst im Dienste der Lebenserhaltung und haben heute ihre biologische Bedeutung bereits verloren. Die Erscheinung, daß sich das Kind an die Mutter klammert ist also als eine eigenartige menschliche Sicherheits- und Kontaktsuche zu bewerten.

Lächeln

Nach der Ansicht mehrerer Verfasser ist das schon 1—2 Stunden nach der Geburt beobachtbare spontane Reflexlächeln ein Vorbote des späteren sozialen Lächelns. Die grimassenhafte Mundbewegung, die zumindest morphologisch als Lächeln interpretiert wird, beeindruckt den Beobachter während den ersten drei Wochen fast überhaupt nicht, d. h., daß es

keine funktionelle Konsequenz hat. In der vierten und fünften Woche, oder aber auch früher ist das Lächeln noch immer kurzfristig, aber doch etwas reifer und es scheint auch eine soziale Wirkung auszustrahlen. Diese beiden Wochen bilden somit einen Übergang zur nächstfolgenden Phase, zum sozialen Lächeln, welches die Eltern entzückt und am wirksamsten ihrem Kinde zu orientiert.

Weinen

Die bisher angeführten infantilen Reaktionen werden durch die Umgebung gerne gesehen bzw. gefördert, d. h. daß ihr Erzeuger ein sozialer Reiz ist. Beim Weinen stehen die Dinge umgekehrt, es wird durch den sozialen Reiz behoben. Die Umgebung erträgt das Weinen schlecht und kämpft mit aller Mühe dagegen.

Es gibt mehrerlei Typen des Weinens und ein jeder hat seine eigenen Charakteristika, was Modell, Tonhöhe sowie kausale oder behebende, die Umgebung des Säuglings betreffende Stimulation bzw. Wirkung anbelangt. Das Weinen veranlaßt die Mutter im allgemeinen etwas dagegen zu tun. Das Weinen des Säuglings kann man tatsächlich nur schwer tolerieren und zwar laut AMBROSE [3] hauptsächlich deshalb, weil die Variationen hinsichtlich Rhythmus und Dauer äußerst groß sind: damit will gesagt werden, daß man sich nur schwer daran gewöhnen kann. Eine jede Mutter weiß es, daß jedes Kind auf seine individuelle Weise weint. Tonspektrogramme haben es nachgewiesen, daß

vom Standpunkt der Identifizierung des Neugeborenen aus, die »Weinen-abdrücke« geradeso individuell sind, wie die Fingerabdrücke [89]. Die Mutter lernt rasch das Weinen ihres Säuglings zu erkennen. Etwa die Hälfte der von FORMBY [26] beobachteten 23 Mütter lernte die Stimme ihres Kindes innerhalb von 48 Stunden kennen und verwechselte sie danach nicht mehr.

Das Hungerweinen beginnt stufenweise und wird allmählich rhythmisch, während das schmerzbedingte Weinen plötzlich beginnt und von arrhythmischen Charakter ist. Ein dritter, von WOLFF [89] beschriebener Typ ist dem Trompetengeschmetter ähnlich und wird im allgemeinen als ein Zeichen des Zornes betrachtet. Besonders unangenehm und schmerzlich anzuhören ist das Weinen der hirnbeschädigten Kinder. Das im allgemeinen rhythmische Weinen des Neugeborenen hat außer dem Hunger noch manche andere Ursachen. Ein jäh auftretendes Weinen wird wahrscheinlich durch einen äußeren Stimulus ausgelöst, während innere Veränderungen oder Abkühlen das Baby zum mit Quengelei beginnenden, sich langsam aufbauenden Weinen veranlassen. Der äußere, das rhythmische Weinen in Gang setzende Reiz besteht aus plötzlichen Geräuschen, bzw. krassen Änderungen der Beleuchtung oder der Körperlage. Hierher gehört auch die Nacktheit: So manche Kinder beginnen zwischen der 2. und 4. Lebenswoche zu weinen, sobald sie entblößt werden und bleiben, sobald man sie anzieht oder mit einem Lacken be-

deckt, sofort wieder still. Frierende oder hungernde Neugeborene bringen ihren Kummer häufig mit rhythmischem Weinen zum Ausdruck, welches sich langsam aufbaut und mittels Füttern oder Zudecken zu beheben ist. Zuweilen weinen auch warm gehaltene und satte Säuglinge auf diese rhythmische Art; die Ursache dieser Klage-töne ist unbekannt, verschiedene Töne, besonders menschliche Stimmen oder taktile Reize (Lutscher) oder Wiegen sind aber wirksame Trostmittel.

POPPER und Mitarb. [62] haben mittels Weinen-Identifizierung und analysierende Beschreibung (Notenschrift) nachgewiesen, daß die individuellen, das Lebensalter charakterisierenden Zeichen des Weinens bereits im frühen Säuglingsalter erscheinen.

DAS BREITERE SOZIALE MILIEU

In der Neonatalperiode ist die Dominanz der Mutter—Kind-Verbindung dermaßen ausgeprägt, daß die Rolle des Vaters verschwindend gering zu sein scheint. Die Bedeutung des Vaters ist indessen vor allem angesichts seiner die Mutter betreffenden Wirkung und der Ausbildung der emotionalen Atmosphäre der Familie keineswegs zu unterschätzen. Einerseits bietet seine Persönlichkeit jene Sicherheit, in der das Mutter—Kind Duo ungestört funktionieren kann, andererseits übt der in der Pflege aktiv teilnehmende Vater auf das Kind auch eine direkte Wirkung aus.

Großelter und Geschwister sind ebenfalls Teile der komplexen Milieu-

wirkungen und da das Neugeborene die ersten Lebenstage in der Säuglings-Abteilung verbringt, ist es auch den dortigen Einwirkungen ausgesetzt.

Wenn man den Kreis noch mehr erweitert, so ist auch die Behauptung stichhaltig, daß das Neugeborene vom Moment seiner Geburt an mit seiner gesamten sozialen Umgebung in Berührung kommt, mit dem Grundmodell deren Kultur, den hygienischen Vorschriften, den Betreuungsgewohnheiten und den gesellschaftlichen Erwartungen.

Im oben Gesagten widerspiegeln sich die Aufgaben des modernen Kinderarztes, die sich in folgendem zusammenfassen lassen: Überwachung des Gesundheitszustandes der Kinder, Unterstützung und Leitung des Pflegeverhaltens der Eltern, was auch dazu beiträgt, daß sich ihre Beklemmungen vermindern; Regelung der intuitiven mütterlichen Stellungnahme und der Einführung der Gewöhnungsmethoden sowie Übermittlung der gesellschaftlichen Erwartungen. Man könnte sagen, daß der Arzt jener Filter ist, durch den die familiären und gesellschaftlichen Einwirkungen das Neugeborene bzw. den Säugling erreichen.

Die Lösung all dieser Aufgaben erfordert vom Arzt auch psychologische Kenntnisse und hochgradige Flexibilität. Es ist nämlich viel leichter eine extreme Stellung einzunehmen. Die Mutter beansprucht eine unzweideutige Führung und erwartet fast, daß der Arzt bereits in vornherein passende Ratschläge für eine jede voraussichtliche Lage erteile. Das krampfhaft-

Festhalten an den Regeln dient aber keineswegs den Interessen des Kindes, da es die spontanen emotionellen Reaktionen der Mutter zum Stillstand bringt und ein unbiegsames Verhalten zur Folge hat. Auf diesem Gebiet wäre die Berücksichtigung des Prinzips der Stufenfolge von Wichtigkeit: Man sollte vom Neugeborenen nicht zu viel Regelmäßigkeiten und »Disziplin« erwarten — die Geburt allein belastet es ohnehin mit einer Reihe nicht leicht zu lösenden Anpassungsaufgaben — sondern eher dahinstreben, daß es einer graduellen Angewöhnung zufolge die Welt als freundlich empfinde.

In unserer Kultur wird das Neugeborene unmittelbar nach seiner Geburt von der Mutter getrennt, um sie nur anlässlich der Fütterung wiederzusehen. GEGESI KISS [30] meinte damit im Zusammenhang, daß sich die vegetative emotionelle Verbindung zwischen Mutter und Kind wegen dieser Trennung nicht kontinuierlich ausbildet, d. h., daß in diesem Bereich Verletzungen entstehen. Auf die Wichtigkeit des engen körpernahen Mat-

ter—Kind-Verhältnisses vom Standpunkt der Entwicklung und somit auch der weiteren Gestaltung des Kindes aus, haben die bisher erläuterten Experimente deutlich hingewiesen. Auch die tierexperimentellen Ergebnisse sprachen dafür, daß das mütterliche Verhalten in hohem Maße von der stimulierenden Wirkung der Jungen abhängig ist. ROSENBLATT [70] vermochte es in mehreren Versuchen zu beweisen, daß bei den Säugern das mütterliche Verhalten mit dem Verhalten des sich entwickelnden Nachkömmlings synchron abspielt und daß die Trennung der 4tägigen Jungtiere von der Mutter die signifikante Verringerung des mütterlichen Verhaltens nach der Reunion zur Folge hat.

Unter Berücksichtigung der angeführten Standpunkte wäre es wünschenswert, wenn in unseren Krankenhäusern das kontinuierliche Mutter—Kind-Verhältnis nebst Einhaltung der hygienischen Vorschriften gesichert würde und der Förderung der sich zwischen den beiden abspielenden sensorischen und emotionellen Interaktionen eine größere Bedeutung beigemessen würde.

LITERATUR

1. ADER, R., DEITCHMAN, R.: Effect of prenatal maternal handling on the maturation of rhythmic processes. *J. comp. physiol. Psychol.* **71**, 492 (1970).
2. AINSWORTH, M. D. S., BELL, S. M.: Some contemporary patterns of mother-infant interaction in the feeding situation. In: *Stimulation in Early Infancy*, ed. Ambrose, J. A. Academic Press, New York 1969.
3. AMBROSE, J. A.: The development of smiling response in early infancy. In *Determinants of Infant Behaviour*. ed.

B. M. Foss. Vol. I. Wiley, New York 1961.

4. AMBROSE, J. A.: The concept of a critical period for the development of social responsiveness. In *Determinants of Infant Behaviour*. ed. B. M. Foss. Vol. II. Wiley, New York 1963.
5. AMBROSE, J. A.: Studies of the immediate effects of stimulation in the human neonate. In: *Stimulation in Early Infancy*. ed. Ambrose, J. A. Academic Press, New York 1969.
6. AUSUBEL, D. P.: *Theory and problems of child development*. Grune and Stratton, New York 1957.

7. BARRETT, H. W.: Pre-natal environmental influences on behaviour. In: *A Handbook of Pre-natal Pediatrics*, eds. Batstone, G. F., Blair, A. W., Slater, J. M. Medical and Technical Publications Co., Aylesbury 1971.
8. BARTELS, M.: Über Regulierung der Augenstellung durch den Ohrapparat. *Arch. Ophthal.* **76**, 1 (1910).
9. BENEDEK, T.: Adaptation to reality in early infancy. *Psychoanal. Quart* **7**, 200 (1938).
10. BLAUVELT, H., MCKENNA, J.: Mother-neonate interaction: capacity of the human newborn for orientation. In: *Determinants of Infant Behaviour*. ed. B. M. Foss. Vol. I. Wiley, New York 1961.
11. BOWLBY, J.: Attachment and Loss. ed. Masud-Khan, F. Vol. I. Hogarth Press, London 1961.
12. BRACKBILL, Y., FITZGERALD, H. E.: Development of sensory analyzers during infancy. *Advances in Child Development and Behaviour*, ed. Reese, H. W. Vol. 4. Academic Press, New York 1969.
13. BRODY, S.: Patterns of Mothering: Maternal Influence during Infancy. International University Press, New York 1956.
14. BRUNER, J. S., BRUNER, B. M.: On voluntary action and its hierarchical structure. *Int. J. Psychol.* **3**, 239 (1968).
15. CALL, J. D.: Newborn approach behaviour and early eye development. *Int. J. Psycho-Anal.* **45**, 286 (1964).
16. CONEL, J. L.: The postnatal development of the human cerebral cortex I. Cortex of the newborn. Harvard Univ. Press, Cambridge, Mass. 1939.
17. CONEL, J. L.: The postnatal development of the human cerebral cortex II. Cortex of the one-month infant. Harvard Univ. Press, Cambridge, Mass. 1941.
18. DAVIDS, A., DEVAULT, S., TALMADGE, M.: Psychological study of emotional factors in pregnancy. *Psychosom. Med.* **23**, 93 (1961).
19. DAVIDS, A., DEVAULT, S.: Maternal anxiety during pregnancy and child-birth adnormalities. *Psychosom. Med.* **24**, 464 (1962).
20. DENENBERG, V. H.: Critical periods, stimulus input, and emotional reactivity: a theory of infantile stimulation. *Psychol. Rev.* **71**, 335 (1964).
21. DENENBERG, V. H.: Experimental programming of life histories in the rat. In: *Stimulation in Early Infancy*, ed. Ambrose, J. A. Academic Press, New York. P. 21.
22. DENENBERG, V. H., ROSENBERG, K. M.: Nongenetic transmission of information. *Nature (Lond.)* **216**, 549 (1967).
23. DOTY, B. A.: Relationships among attitudes in pregnancy and other maternal characteristics. *J. genet. Psychol.* **111**, 203 (1967).
24. ERIKSON, E. H.: *Childhood and Society*. Imago, London 1951.
25. FANTZ, R. L.: Patterns discrimination and selective attention as determinants of perceptual development from birth. In: *Perceptual Development in Children*. eds. A. J. Kidd, J. L. Rivoire. International Universities Press, New York 1966.
26. FORMBY, D.: Maternal recognition of infant's cry. *Develop. Med. Child Neurol.* **9**, 293 (1967).
27. FRASER, F. C.: Experimental teratogenesis in relation to congenital malformations in man. In: *Fischbein, M. ed. Proc. Second International Conference on Congenital Malformations*, P. **277**, 1964.
28. FREEDMAN, D. G.: General Discussion. In: *Stimulation in Early Infancy*, ed. I. A. Ambrose. Academic Press, New York 1969. P. 102.
29. FREUD, S.: *An outline of Psychoanalysis*. Norton, New York 1949.
30. GEGESI-KISS, P.: *A klinikai pszichológia alapjairól*. Akadémiai Kiadó, Budapest 1966. Pp. 99.
31. GORDON, T., FOSS, B. M.: The role of stimulation in the delay of onset crying in the newborn infant. *Quart. J. expl. Psychol.* **18**, 79 (1966).
32. GOUGH, D.: The visual behaviour of infants during the first few weeks of life. *Proc. roy. Soc. Med.* **55**, 308 (1962).
33. HAITH, M. M.: The response of the human newborn to visual movement. *J. exp. Child Psychol.* **3**, 235 (1966).
34. HAMMETT, F. S.: Studies of the thyroid apparatus. *Endocrinology* **6**, 101 (1922).
35. HARE, E. H., PRICE, J. S.: Mental disorder and season of birth. *Brit. J. Psychiat.* **115**, 522 (1969).
36. HERMANN, I.: *Az ember ősi ösztönei. Összehasonlító vizsgálatok a pszichanalízis és a főemlősök biológiája alapján*. Pantheon, Budapest 1943. P. 291.
37. HETZER, H., TUDOR-HART, B. H.: *Die frühesten Reaktionen auf die menschliche Stimme*. Quell. Stud. *Jugendkunde* **5** (1972).
38. HOFER, M. A., WEINER, H.: Development and mechanisms of cardiorespiratory responses to maternal deprivation in rat pups. *Psychosom. Med.* **4**, 104 (1971).

39. HRBEK, A., KARLBERG, S., OLSSON, J.: Assessment of maturity of premature children by variations in avoked responses. Abstr. Second European Congress of Perinatal Medicine, London 1970.
40. HUMPHREY, T.: Some correlations between the appearance of human fetal reflexes and the development of the nervous system. *Progr. Brain Res.* **4**, 93 (1964).
41. JOFFE, J. M.: *Prenatal Determinants of Behaviour*. Pergamon Press, Oxford 1969.
42. JUNG, R., HASSLER, R.: The extra-pyramidal motor system. In J. Field (ed.): *Handbook of Psychology*. Sect. I.: Neurophysiology. Vol. II. American Physiological Society, Washington D.C. 1960. Pp. 863–927.
- 42a. KASATKIN, I. C., PIRZOYANIZ, N. S., КНОКНИТВА, А. П., КАСАТКИН Н. И., Лирзоянлиз Н. С., Хохитва, А. П.: Об ориентировочных словых рефлексв у дитей первого года жизни *Ж. выс. нерв. дятель.* 3/3, 2 (1953).
43. KLATSKIN, H., ERON, L. D.: Projective test content during pregnancy and postpartum adjustment. *Psychosom. Med.* **32**, 488 (1970).
44. KLEIN, M., HEIMANN, P., ISAACS, S., RIVIÈRE, J.: *Development in Psychoanalysis*. Hogarth, London 1952.
45. KORNER, A. F., GROBSTEIN, R.: Visual alertness as related to soothing in neonates: Implications for maternal stimulation and early deprivation. *Child Develop.* **37**, 867 (1966).
46. KORNER, A. F., THOMAS, E. B.: Visual alertness in neonates. *J. exp. Child Psychol.* **10**, 67 (1970).
47. LANGWORTHY, O. R.: *Development of behaviour patterns and myelinization of the nervous system in the human fetus and infant*. Carnegie Institution of Washington, Contributions to Embriology **24**, 1 (1933).
48. LEVINE, S.: Infantile stimulation and adaptation to stress. In: R. Levine (ed.) *Endocrines and the Central Nervous System*. ARNMD Symposium. Williams and Wilkins, Baltimore 1966. Pp. 280–291.
49. LEVINE, S.: Maternal and environmental influences on adrenocortical response to stress in weanling rats. *Science* **156**, 258 (1967).
50. LEVY, D. M.: *The Demonstration Clinic*. Thomas, Springfield, Ill. 1959.
51. LIPSITT, L. P.: Learning processes of human newborns. *Merrill—Palmer quart.* **12**, 45 (1966).
52. MCILWAIN, H.: *Biochemistry and the Central Nervous System*. Churchill, London 1966.
53. MINKOWSKI, M.: Sur les mouvements les reflèxes et les réactions musculaires du foetus humain de 2 à 5 mois et leurs relations avec le système nerveux foetal. *Rev. Neurol.* **37**, 1105 (1921).
54. MONTAGU, M. F. A.: Constitutional and prenatal factors in infant and child health. In: *Problems of Infancy and Childhood*. ed. Senn, M. J. E. Josiah Macy, Jr. Foundation, New York 1950.
55. PAPOUSEK, H.: A method of studying conditioned food reflexes in young children up to the age of six months. *Pavlov J. high. nerv. Activ.* **9**, 136 (1959).
56. PAPOUSEK, H.: Conditioned motor alimentary reflexes in infants. *Č. Pediat.* **15**, 861, 981 (1960).
57. PAPOUSEK, H.: Conditioned head rotation reflexes in the first months of life. *Acta paediat. scand.* **50**, 565 (1961).
58. PASAMANICK, B., KNOBLOCH, H.: Retrospective studies on epidemiology of reproductive causality. *Merrill—Palmer Quart.* **12**, 7 (1966).
59. PETRE-QUADENS, O., HARDY, J. L., LEE, G.: Comparative study of sleep in pregnancy and in the newborn. In: *Brain and Early Behaviour*, Ed.: Robinson, R. J. Academic Press, New York 1969. P. 177.
60. PIAGET, J.: *The Origins of Intelligence in the Child*. Routledge, London 1936.
61. PIKLER, E.: *Az egészséges csecsemő és gyermek fejlődése és gondozása*. Medicina, Budapest 1972.
62. POPPER, P., MAKÓI, Z., GEGESI-KISS, F.: A csecsemősrás mint jelzőfunkció. *Pszichol. Tanulm.* **13**, 265 (1971).
63. POWELL, G. F., BRASEL, J. A., BLIZZARD, M. R.: Emotional deprivation and growth retardation simulating idiopathic hypopituitarism. II. Endocrinologic evaluation of the syndrome. *New Engl. J. Med.* **276**, 1279 (1967).
64. PRECHTL, H. F. R.: The directed head-turning response and allied movements of the human baby. *Behaviour* **13**, 212 (1958).
65. PRESCOTT, J. W.: The psychobiology of maternal-social deprivation and the etiology of violent-aggressive behaviours. Abstr. Colloquium at McGill University, Montreal 1967.
66. PRESCOTT, J. W.: A developmental neural-behavioral theory of socialization. *Amer. Psychol. Ass. Symposium*, Miami Beach, Florida 1970.
67. PROVENCE, S., LIPTON, R. C.: *Infants in Institutions*. Bailey and Swinfen, London 1963.
68. REYNIEERS, J. A.: *Germ-Free Life Studies*, Lobund Reports 1 and 2. (1964, 1969)

69. RIBBLE, M. A.: Infantile experience in relation to personality development. In: *Personality and Behaviour Disorders*. ed. J. McV. Hunt. Vol. 2. Ronald Press, New York 1944.
70. ROSENBLATT, S.: The basis of synchrony in the behaviour interaction between the mother and her offspring in the laboratory rat. In: *Determinants of Infant Behaviour*. Ed. B. M. Foss, Vol. III. Methuen, London 1963.
71. SACKETT, G. P.: A neural mechanism underlying unlearned, critical period, and developmental aspects of visually controlled behaviour. *Psychol. Rev.* **70**, 40 (1936).
72. SENDEN, M.: Raum- und Gestaltauffassung bei operierten Blindgeborenen vor und nach der Operation. J. A. Barth, Leipzig 1932.
73. SIQUELAND, E. R.: Reinforcement patterns and extinction in human newborns. *J. exp. Child Psychol.* **6**, 431 (1968).
74. SIQUELAND, E. R., LIPSITT, L. P.: Conditioned head-turning in human newborns. *J. exp. Child Psychol.* **3**, 356 (1966).
75. SONTAG, L. W.: Implications of fetal behaviour and environment for adult personalities. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* **134**, 782 (1966).
76. SPENCE, T., MAHLER, B. A.: Handling and noxious stimulation of the albino rat. II. Effects of subsequent performance in a learning situation. *J. comp. Physiol. Psychol.* **55**, 252 (1962).
77. SPITZ, R. A.: *The First Year of Life*. International Universities Press, New York 1965.
78. THOMAS, A., CHESSE, S., BIRCH, H. G.: The origin of personality. *Sci. Amer.* **223**, 102 (1970).
79. THOMPSON, W. R.: Early environment: Its importance for later behaviour. In: P. H. Hock and J. Zubin (Eds.) *Psychopathology of Childhood*. Grune and Stratton, New York 1955. Pp. 120—139.
80. TIMIRAS, P. S., VERNADAKIS, A., SHERWOOD, N. M.: Development and plasticity of the nervous system. In: Assali, N. S. (ed.) *The Biology of Gestation*. Vol. II. The Fetus and Neonate. Academic Press, New York 1968.
81. VELKEY, L.: Pszichés tényezők szerepe a születési súly alakulásában. *Orv. Hetil.* **107**, 544 (1966).
82. WEHMER, F., PORTER, R. H., SCALES, B.: Pre-mating and pregnancy stress in rats affects behaviour of grand-pups. *Nature (Lond.)* **227**, 622 (1970).
83. WEITZMAN, E. D., GRAZIANI, L. J.: Maturation and topography of auditory evoked response of the prematurely born infant. *Develop. Psychobiol.* **1**, 79 (1968).
84. WENDT, G. R.: Vestibular functions. In: S. S. Stevens (ed.) *Handbook of Experimental Psychology*. Wiley, New York 1962. Pp. 1191—1223.
85. WHITE, B. L., HELD, R.: Plasticity of sensomotor development in the human infant. In: *The Causes of Behaviour: Readings in Child Development and Educational Psychology*. 2nd ed. Rosenblith, J. F. and Allensmith, W. (eds.) Allyn and Bacon, Boston, Mass. 1966.
86. WOLFF, P. H.: Observations on newborn infants. *Psychosom. Med.* **21**, 110 (1959).
87. WOLFF, P. H.: The causes, controls and organization of behaviour in the newborn. *Psychol. Issues* **5**, No. 17 (1966).
88. WOLFF, P. H.: Observations on the early development of smiling. In: *Determinants of Infant Behaviour*, ed. B. M. Foss, Vol. 2. Methuen, London 1963.
89. WOLFF, P. H.: The natural history of crying and other vocalizations in early infancy. In: *Determinants of Infant Behaviour*, ed. B. M. Foss, Vol. 4. Methuen, London 1969.

Dr. A. K. GEIGER

Bókay J. u. 53.

H — 1083 Budapest, Ungarn.

Serum transferrin, serum iron and total iron binding capacity: the role of transferrin in nonspecific immune defence

By

S. CSORBA, JUDITH JEZERNICZKY, ÉVA DVORÁČSEK

Department of Paediatrics, University Medical School, Debrecen

(Received July 3, 1973)

Serum transferrin, serum-iron and total iron-binding capacity were measured in several hundred serum samples from healthy neonates, infants and children, further from premature infants of 1500 to 200 g birth weight and from patients with different infections. Transferrin was estimated by an immunological procedure, and the ratios of saturated and unsaturated fractions were calculated. Transferrin saturation with iron was high in the first days of extrauterine life but in infants it decreased below the ratio 1/3 typical of adult age. This is believed to be due to an increase in the synthesis of transferrin from the second month onward together with a marked decline of the serum iron level. It is not until 1 to 2 years of age that the saturated/unsaturated transferrin ratio reaches the adult figure of 1/3 : 2/3

Saturation of transferrin in premature infants was found largely the same as in full-term infants, owing to a proportional reduction in the serum transferrin and iron levels. In the second half of the first trimester the transferrin level in the prematures tended to attain that of full-term infants, with the free iron binding capacity remained higher owing to the initially lower serum iron value. The differences disappeared by the end of the second year.

In protracted infections the serum transferrin and iron concentrations were significantly lower than in age matched normal controls. The serum transferrin level decreased more than that of iron, therefore it is primarily the free iron-binding capacity which decreases within the range of total iron binding capacity.

The part played by transferrin in nonspecific immunity as well as its possible mechanisms are interpreted in the light of the literature.

It has long been known that transferrin, which shares the migratory character of the β_1 -globulins, is primarily involved in the intermediary metabolism of iron [21, 23, 28]. There is also increasing evidence that this iron binding globulin belongs to the nonspecific immune defence system [7, 10, 14, 15, 19, 22, 24, 26]. This fact is especially important in the neonatal period and infancy, when the primary

carriers of specific immunity, the immunoglobulins, have not yet attained adequate serum levels. The results yielded by earlier indirect methods showed a wide divergence between adults, full-term and premature neonates [24, 29, 30, 31]. It was therefore deemed of interest to determine the normal values in relation to age and biological maturity by the aid of immunological methods and to study

the possible relationships between certain infections, and the serum transferrin (ST), serum iron (SI) and total iron binding capacity (TIBC).

MATERIAL AND METHOD

The normal ranges were established on the basis of several hundred serum samples

used in fourfold dilution. For the evaluation of the precipitation rings, a calibration graph was plotted, using the WHO standard serum No. 67/97 (Fig. 1). Its standard concentration was taken as 10 units, in conformity with the procedures for the measurement of immunoglobulins. The abscissa represents the logarithms of the antigen concentrations in WHO units, the ordinate those of the precipitation

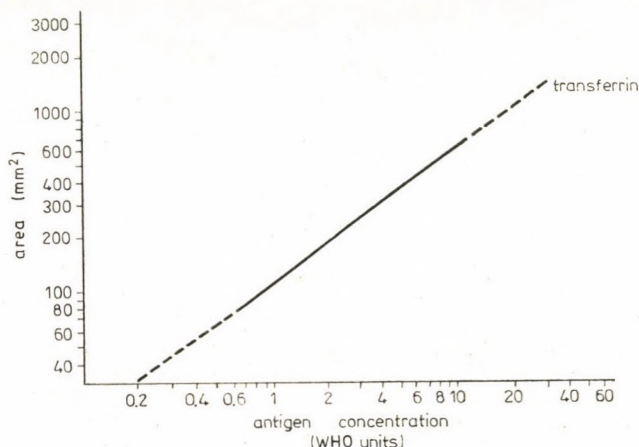


FIG. 1. Calibration graph for ST estimation. On the abscissa, logarithms of antigen concentration in WHO-units; on the ordinate, those of the precipitation areas in sq.mm

obtained from full-term and premature neonates, infants and children without any evidence of actual disease, further from a healthy population of creches and day-nurseries. In this manner the individual figures represent the mean values for a minimum of 20 to 30 children in every age group. In addition, a group of infants and children was studied who had some protracted recurrent infection such as otitis, sinusitis, pyuria, pneumonia or skin infection.

Estimation of ST was carried out by Mancini's technique with some modifications as follows.

Anti-human transferrin serum L₂₀-K raised in rabbits (Human, Budapest) was

areas in sq. mm. It is seen from the graph that the correlation of the antigen concentration with the precipitation area is linear only when the values are plotted on a logarithmic basis. The values can also be expressed in terms of mg per 100 ml with reference to the standard concentrations used.

The SI concentrations and TIBC were determined and the saturated/unsaturated transferrin ratio was calculated with the understanding that 1 g of transferrin binds 1.25 mg iron or, in other terms, that TIBC ($\mu\text{g}/100 \text{ ml}$) : 1.25 = transferrin mg/100 ml [17].

TIBC was studied by the method of SCARLATA and MOORE [27]. SI was estimated by the BECKMAN-SPINCO micromethod.

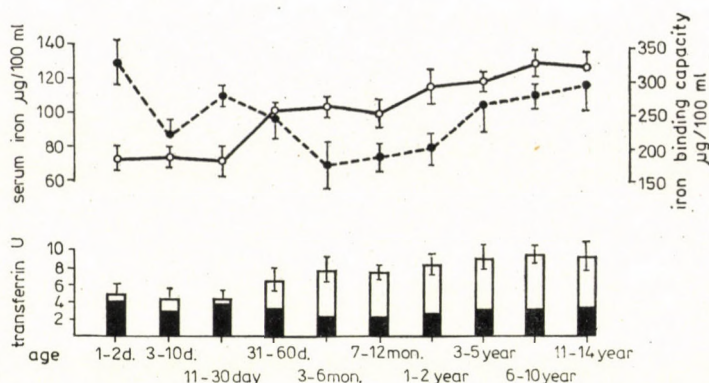


FIG. 2. Mean values and standard deviations of ST, SI and TIBC in healthy children between 0 and 14 years of age. Full columns represent the saturated, the empty columns the unsaturated fraction of transferrin. Interrupted line: SI. Continuous line: TIBC

RESULTS

Fig. 2 represents the transferrin values for the different age-groups. As it is seen, ST is highly saturated in the first days of extrauterine life. Though in the course of the subsequent days of the neonatal period the transferrin concentration declined to some extent, its saturated fraction was none the less prevalent, presumably in consequence of liberation of iron resulting from the breakdown of erythrocytes. An increase in the SI level after a transitory decline is indeed obvious. After the first month the saturated/unsaturated transferrin ratio is greatly modified parallel with an increase in TIBC. After the second or third month, transferrin saturation failed to attain the figure of $1/3$ regarded as typical. This must have been due to the fact that after the first month transferrin synthesis is increased as reflected by its high serum level, while the SI concentration decreases grad-

ually. Between one and two years of age, though its level being in the neighbourhood of adult values, the transferrin is still poorly saturated with iron. Subsequently the serum ST and SI concentrations regarded as physiological, in other words the normal ratio of saturated/unsaturated transferrin ($1/3 : 2/3$), are gradually attained [23].

Fig. 3 compares the values of full-term infants with those of prematures of 1500 to 2000 g birth weight. It can be seen that in the first month of life there is no significant difference in transferrin saturation between the two groups, owing to a proportional reduction in both ST and SI concentrations in the prematures. However, in the second half of the first trimester the ST level of the prematures tend to attain those of the full-term infants while their initially reduced SI concentration declines still further. As a result, though at this time the TIBC of prematures

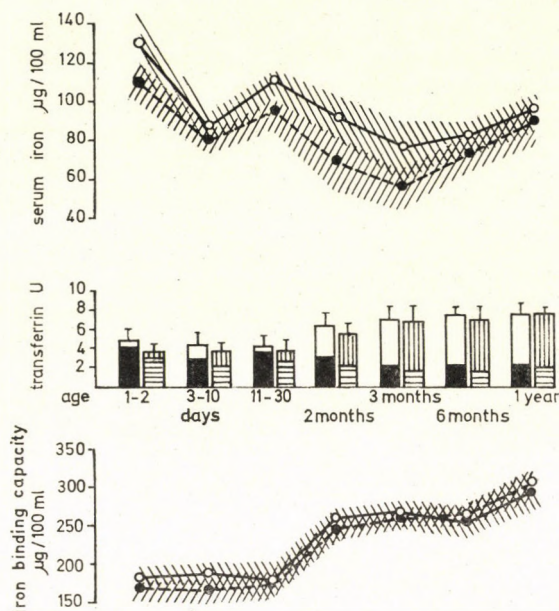


FIG. 3. ST, SI and TIBC in premature and full-term infants. The columns at the left represent the values for the full-term infants, those at the right the values for the prematures. Division of the columns marks the saturation of transferrin. Lower part: saturated. Upper part: unsaturated. The SI and TIBC values also correspond to full-term infants and prematures. The mean of both parameters is higher in the full-term group. The hatched areas represent the scatter

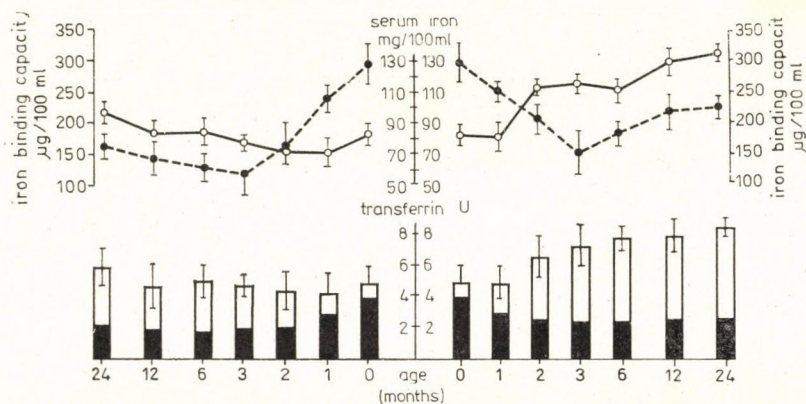


FIG. 4. ST, SI and TIBC in healthy infants 0 to 2 years of age. Left side: the same parameters of an age-matched similar population with protracted infections. (Signs as in Fig. 2)

equals that of full-term infants, their free iron binding capacity is still higher. This difference disappeared by the end of the first year.

In Fig. 4 the values for patients with protracted recurrent bacterial infections are confronted with those for a corresponding age-matched nor-

mal group. In the group with chronic infections, the values for both transferrin and iron are significantly lower than in the normal control group. The fall in the ST level being more marked than in the SI level, the unsaturated/saturated transferrin ratio shifts toward the saturated fraction in the presence of a reduced TIBC.

DISCUSSION

The earlier procedures for the measurement of ST based on colour reactions, on the inhibition of growth of *Shigellae*, or on the retitration of excess iron after supersaturation of the serum, were fraught with major sources of error. Since it had become known that transferrin had antigenic properties and that it was possible to raise high-titre specific antibodies against it, the immunological procedures for its measurement have gradually gained prevalence. The immunological procedures [1, 11, 18, 32] have the following advantages over the earlier methods: they measure the protein itself instead of its iron binding capacity, they require no iron-free samples, the results are independent of the iron saturation, and the presence in serum of CO₂ due to contact with air does not interfere with the result [17].

Our studies of iron metabolism extending from birth to the age of 14 years have allowed a closer insight into its successive stages of development and into the quantitative changes in the ST level and iron metabolism itself in certain abnormal condi-

tions. On the evidence of our findings, the values for transferrin as well as for TIBC of the newborn are low in comparison to those of the adult. The iron supplies received from the mother during intrauterine life and the iron originating from the postnatal breakdown of erythrocytes saturate this capacity almost to the full. However, in the second month of life transferrin synthesis gradually increases parallel with a decrease in the SI level, thus resulting in an increase of free iron binding capacity. This shift ensues in prematures and in full-term infants alike but between the second and third months it is more expressed in prematures because in these the reduction in SI concentration is more marked than in full-term infants despite the largely identical ST levels. It has to be mentioned that in Fig. 3 only the values for a single group of prematures have been confronted with those of full-term infants. Within the premature population we find similar differences related to the stage of biological maturity as we do between the premature and the full-term group. This is in agreement with the observations of WEIPPL [31].

According to earlier knowledge, transferrin, despite its small molecular weight (88,000) fails to pass the placental barrier [16] but it is demonstrable in the foetal serum at a gestational age of a few months [8] and by the time of birth it has attained fairly high concentrations. This indicates that it either belongs to the protein fractions which are formed in the young foetus or, else, that, con-

trary to general belief, it is capable of transplacental passage. The possibility of transferrin synthesis early in intra-uterine life is indicated by the fact that its serum level in the foetus as well as in the newborn is unrelated to that of the mother [8]. Moreover, in the neonatal period and in infancy, in contrast to the protein fractions of unquestionably maternal origin (e.g. IgG), there is a continuous increase in its level without any remarkable transient decline.

The correlations between ST, TIBC and SI thus account for the unresponsiveness to iron medication of the trimenon anaemia prevalent in pre-matures, particularly in the first period. The present findings make it even questionable whether it is possible to prevent an iron-deficiency anaemia between the 3rd and 4th months of life by early iron treatment. In fact, in the first month of life, the transferrin is highly saturated, so that no significant uptake of iron is possible before the transferrin level has increased parallel with the decrease in the concentration of SI, making thus some free iron binding capacity available. Since it is only after this change that iron stores can be formed, any substantive iron medication is useless before the manifestation of iron-deficiency anaemia.

Attention must be drawn to the role of iron in the resistance to infections. It has long been known that infective processes are associated with disturbances of iron metabolism [15], as reflected by the simultaneous decrease in the SI-level and in TIBC.

The reduction in SI was at first attributed to a failure of transferrin synthesis following upon the infection. On the other hand, the fact that SI is normalized earlier than ST seems to suggest that infective hyposideraemia is unrelated with the reduction in TIBC. While the hyposideraemia accompanying an infective process may be due to increased iron demands by the RES, the decrease in TIBC seems to be due to a shift in the regulatory mechanisms of iron metabolism rather than to some disorder of protein synthesis [15]. In fact, the cause of the upset of equilibrium between synthesis and breakdown in acute infective processes must be sought in a transitory hypercatabolism while the rate of synthesis remains normal [19].

Recent studies have thrown more light on the biological function of transferrin. There is convincing evidence that it increases the resistance to Gram-negative bacteria, in the first place to *E. coli*. It has been shown by BULLEN et al. [7] that lactoferrin and transferrin of human milk, when they are unsaturated with iron, are strongly bactericidal and bacteriostatic to *E. coli* O 11/B₄, while their saturation with iron abolishes this activity. Further studies then revealed that the iron binding proteins of human milk are closely involved in the resistance to *E. coli* enteritis. To confirm this, it has been shown that, on saturation with iron of ST, the bactericidal and bacteriostatic effects on *E. coli* of normal rabbit serum are lost [5]. Intake of iron increases the susceptibility of guinea pigs to *E. coli*

O 111 infections [4] and by promoting its growth in the kidney, leads to the appearance of renal abscesses in mice and rats [9]. Saturation of ST with iron has been found to abolish passive immunity to *Cl. welchii* type A in the guinea pig [2] and to *Pasteurella septica* in mice [3].

ROGERS et al. [26] have shown that transferrin-beta₂-globulin or transferrin-IgG mixtures have the same inhibitory effect on the growth of *Cl. welchii* as whole serum has. GRIFFITHS [12, 13] assumes on the evidence of studies of the action of specific antiserum on *Pasteurella septica* that the specific antibody interferes directly with the biochemical processes of the bacterial body thus blocking the accumulation of RNS and arresting bacterial growth within a short time. This activity too is blocked on saturation of transferrin with iron.

In the light of these facts the iron binding proteins seem to play a significant part in the resistance to in-

fections. According to present knowledge, the iron binding protein affects the normal bacterial iron metabolism in association with the specific antibody or with other protein components, thus blocking RNS-synthesis and arresting bacterial growth [6, 25].

From these facts it follows that, in view of the low levels and the high saturation of ST in the neonatal period, the bactericidal and bacteriostatic potency of the serum must be poor in this phase of life. In the acute infections or in the acute recurrences of chronic infections of the children involved in the present study, it was mainly the unsaturated fraction of transferrin which had diminished. Since these processes are often associated with dysgammaglobulinaemia, and still more often with low specific antibody titres, the infection affects the very components directly affecting bacterial metabolism and, causing an arrest of bacterial growth, in particular of that of *E. coli*.

REFERENCES

1. BACKHAUSZ, R.: Immundiffusion und Immunelektrophorese. Academic Press, Budapest 1967.
2. BULLEN, J. J., CUSHNIE, G. H., ROGERS, H. J.: The abolition of the protective effect of *Clostridium welchii* type A antiserum by ferric iron. Immunology **12**, 303 (1967).
3. BULLEN, J. J., WILSON, A. B., CUSHNIE, G. H., ROGERS, H. J.: The abolition of the protective effect of *Pasteurella septica* antiserum by iron compounds. Immunology **14**, 889 (1968).
4. BULLEN, J. J., LEIGH, L. C., ROGERS, H. J.: The effect of iron compounds on the virulence of *Escherichia coli* for guinea pigs. Immunology **15**, 581 (1968).
5. BULLEN, J. J., ROGERS, H. J.: Bacterial iron metabolism and immunity to *Pasteurella septica* and *Escherichia coli*. Nature (Lond.) **224**, 380 (1969).
6. BULLEN, J. J., ROGERS, H. J., LEWIN, J. E.: The bacteriostatic effect of serum on *Pasteurella septica* and its abolition by iron compounds. Immunology **20**, 391 (1971).
7. BULLEN, J. J., ROGERS, H. J., LEIGH, L.: Iron-binding proteins in milk and resistance to *Escherichia coli* infection in infants. Brit. med. J. **1**, 69 (1972).
8. CSORBA, S.: Appearance of serum-proteins and their concentrations in fetal serum. In press.
9. FLETCHER, J., GOLDSTEIN, E.: The effect of parenteral iron preparations on experimental pyelonephritis. Brit. J. exp. Path. **51**, 280 (1970).
10. FRICK, E.: Quantitative Bestimmung des Transferrins in normalem und

- pathologischem Liquor cerebrospinalis. *Klin. Wschr.* **41**, 75 (1963).
11. GOODMAN, M., NEWMAN, H. S., RAMSAY, D. S.: The use of chicken antiserum for the rapid determination of plasma protein components. III. The assay of human serum transferrin. *J. Lab. clin. Med.* **51**, 814 (1958).
 12. GRIFFITHS, E.: Bacteriostatic serum-reversal of inhibition of macromolecular synthesis in *Pasteurella septica* by iron. *Nature New Biol.* **232**, 89 (1971).
 13. GRIFFITHS, E.: Mechanism of action of specific antiserum on *Pasteurella septica*. Selective inhibition of net macromolecular synthesis and its reversal by iron compounds. *Europ. J. Biochemistry* **23**, 69 (1971).
 14. GRIGORJEVA, T. P., Григорьева, Т. П.: Трансферрин и сывороточное железо при анемияху детей. *Педиатрия* **5**, 23 (1969).
 15. HAGBERG, B.: The iron-binding capacity of serum in infants and children. *Acta paediat. (Uppsala)* **42**, Suppl. 93 (1953).
 16. HITZIG, W. H.: Das Bluteiweißbild beim gesunden Säugling. *Helv. paediat. Acta* **16**, 46 (1961).
 17. HITZIG, W. H.: Die Plasmaproteine in der klinischen Medizin. Springer, Berlin 1963.
 18. JAGER, B. V., GUBLER, C. J.: An immunologic study of the iron-binding protein. *J. Immunol.* **69**, 311 (1952).
 19. JARNUM, S., LASSEN, N. A.: Albumin and transferrin metabolism in infectious and toxic diseases. *Scand. J. clin. Lab. invest.* **13**, 357 (1961).
 20. JEZERNICZKY, J., KARMAZSIN, L.: Immunoglobulinok quantitativ meghatarozása során szerzett tapasztalataink. *Gyermekgyógyászat* **22**, 446 (1971).
 21. KEIDERLING, W.: Eisenstoffwechsel. G. Thieme, Stuttgart 1959.
 22. KONITZER, K.: Experimentelle Untersuchungen über den Ablauf der Serum-eisen- und Transferrinabnahme und ihre Beziehung zur Dysproteinämie im Infekt. *Z. ges. inn. Med.* **11**, 834 (1956).
 23. LAURELL, C. B.: Studies on the transportation and metabolism of iron in the body with special reference to the iron-binding component in human plasma. *Acta physiol. scand.* **14**, Suppl. 46 (1947).
 24. LAURELL, C. B.: Serumproteine und Eisentransport. In: KEIDERLING, W. (ed.) Eisenstoffwechsel. G. Thieme, Stuttgart 1959.
 25. MELCHING, L., VAS, S. I.: Effects of serum components on Gram-negative bacteria during bactericidal reactions. *Infect. Immun.* **3**, 107 (1971).
 26. ROGERS, H. J., BULLEN, J. J., CUSHNIE, G. H.: Iron compounds and resistance to infection. Further experiments with *Clostridium welchii* type A in vivo and in vitro. *Immunology* **19**, 521 (1970).
 27. SCARLATA, R. W., MOORE, E. W.: A micromethod for the determination of serum iron and serum iron-binding capacity. *Clin. Chem.* **8**, 360 (1962).
 28. SCHULTZE, H. E., HEIDE, K., MÜLLER, H.: Über Transferrin (Siderophilin). *Behringwerk. Mitt.* **32**, 25 (1957).
 29. SISSON, TH. R. C., WHALEN, L. E.: The blood volume of infants. II. The premature infant during the first year of life. *J. Pediat.* **55**, 430 (1959).
 30. SMITH, C. H., SCHUHMANN, I., MORGENTHAU, J. E.: Iron metabolism in infants and children. Serum iron and iron-binding protein. Diagnostic and therapeutic implications. *Advanc. Pediat.* **5**, 195 (1952).
 31. WEIPPL, G.: Transferrin bei Frühgeborenen. *Z. Kinderheilk.* **86**, 579 (1962).
 32. WOODWORTH, R. C., SCHADE, A. L.: Immunological precipitin titrations based on radioactive sagging of the iron naturally chelated by the proteins siderophilin and cowalbumin. *Biochim. biophys. Acta (Amst.)* **47**, 403 (1961).

Dr. S. CSORBA

Gyermekklinika Pf. 32

4012 Debrecen, Hungary

La septicémie du Nouveau-né

Par

V. F. LUKÁCS et MÁRIA JÁMBORI

Hôpital Pédiatrique Apáthy István, Budapest, Hongrie

(Regu le 11 juillet 1973)

Du 1^{er} avril 1966 au 31^{ème} décembre 1972, 890 nouveaux-nés ont été traités. Pendant ce temps, 46 cas de septicémie du nouveau-né ont été observés, dont 35 sont décédés. La symptomatologie, la bactériologie ainsi que l'évolution de la maladie sont discutées en détail. Comme un fait caractéristique, la progression marquée des bactéries Gram-négatives — en premier lieu celle du *Pyocyanus* — est soulignée. La grande importance de la thérapie complexe et de la prophylaxie est également mise en relief.

On pourrait dire que nous assistons actuellement à la «renaissance» de la septicémie du nouveau-né — bien que sous une forme différente.

La description classique et précise de la maladie — qui a pu être observée dans un grand nombre de nos cas sous une forme tout à fait analogue — nous a été donnée dans le Manuel de Pédiatrie de BÓKAY et FLESC (1925). Selon cette description, l'infection peut se produire pendant la vie intra-utérine, de manière transplacentaire ou hémotogène, par le liquide amniotique; par ailleurs, l'infection peut se produire pendant l'accouchement, véhiculée par les sécrétions des voies génitales; par voie extra-utérine: selon la porte d'entrée, à travers l'ombilic, la peau, les voies respiratoires, l'oreille, le tube digestif, ainsi qu'à travers les organes génito-urinaires. En nous basant sur les données de la littérature [6, 8, 11, 13] ainsi que sur nos propres expé-

riences, nous ne trouvons des différences que dans l'ordre de succession des voies d'infection mentionnées ci-dessus. La grande importance des facteurs de prédisposition a été soulignée déjà par BÓKAY et ses collaborateurs.

La différence décisive apparaît dans la bactériologie de la maladie. Selon la description de BÓKAY, on pourrait établir l'ordre de fréquence suivant pour les agents pathogènes.

TABLEAU No. I

Bókay—Flesch (1925)

1. Staphylocoques
2. Streptocoques
3. Diplocoques pneumoniae (Fraenkel—Weichselbaum)
4. Enterocoques (Escherich)
5. *E. coli*
6. Pyocyaniques (*pseudomonas aeruginosa*)
7. Paratyphus
8. Proteus
9. Meningocoques
10. Gonocoques
11. *Bacillus influenzae*

En classant les septicémies du nouveau-né par «époques» celle-ci pourrait être considérée comme la «première époque».

IIème époque de la maladie: Avec l'amélioration des conditions hygiéniques, avec l'apparition et l'usage répandu des antibiotiques, la septicémie du nouveau-né n'est plus observée depuis longtemps qu'exceptionnellement. Certaines de ses formes, par exemple la septicémie due aux gonocoques, a pour ainsi dire *disparu*. Les septicémies tardives qui étaient liées à la furonculose — alors qu'il y avait de 80 à 100 furoncles à ouvrir et à isoler chaque matin chez le nouveau-né — sont actuellement presque inconnues des jeunes pédiatres.

IIIème époque de la maladie est caractérisée par une poussée de souches staphylococciques résistantes aux antibiotiques. Les pemphigus se multiplient et les pemphigus du nouveau-né — qui paraissent d'abord complètement innocents et inoffensifs, provoquent souvent un peu plus tard de sérieux phlegmons, ou bien une ostéomyélite, une septicémie, ou encore une pneumonie due au staphylocoque parfois fatale. Nous ne voudrions pas nous étendre sur le problème des relations des staphylocoques et autres bactéries avec les *virus* («cloud baby»). A l'époque, nous étions presque impuissants contre les souches de staphylocoques, spécialement contre celles que l'on trouvait dans les hôpitaux. A l'occasion d'une épidémie, nous avons essayé d'empêcher de nouveaux cas par des examens bactériologiques très minutieux et par la désin-

fection (grand nettoyage, peinture des pièces ou locaux où les malades étaient hospitalisés), mesures qui selon notre avis seraient aussi actuellement très utiles.

IVème époque: L'apparition des dérivés de pénicilline semisynthétiques a entraîné un changement très favorable dans le traitement des malades, — parce que ces médicaments étaient très efficaces dans le traitement des maladies dues au staphylocoque, — cas qui étaient considérés auparavant comme sans espoir. Grâce à ces médicaments ainsi qu'aux soins plus systématiques des nouveau-nés de la part des pédiatres par l'augmentation de l'effectif des infirmières et par l'amélioration des conditions d'hygiène (stérilisation, poudre de talc à l'hexachlorophène à 1 %, etc.), on a réussi à réduire considérablement le nombre des infections dues au staphylocoque.

Vème époque: Cette amélioration n'a pas été de longue durée. Conformément aux données de la littérature [3, 8, 11, 13, 14] ainsi que d'après nos propres observations [1, 10, 18, 19], cette grave maladie est apparue de nouveau, avec une mortalité de 22 à 90 %, — alors que la mortalité atteignait avant l'ère antibiotique 90—100 %.

L'apparition des bactéries Gram-négatives a constitué une différence d'importance décisive, et c'est ainsi que nous sommes arrivés à l'époque actuelle de la septicémie du nouveau-né. Il est à noter que l'apparition des bactéries Gram-négatives a provoqué des changements très importants non seulement dans la pédiatrie, mais

aussi dans d'autres domaines de la médecine [1, 8, 11, 13, 15, 17—20].

La répartition bactériologique du matériel de GLUCK et al. [8], KEUTH [13], JOLY et al. [11], ainsi que de nos malades, est représentée dans le Tableau No. II. A première vue il est évident que le rapport du *Pyocyanique* par *Escherichia coli* s'augmente inexorablement. Les rapports entre l'*E. coli* et le *Pyocyanique* sont indiqués dans l'ordre chronologique: d'abord 3 par 1, puis 2 par 1, 1 par 1, 1 par 4, et dans la cinquième colonne 1 par 3.

Nous devons souligner — ce qui correspond aussi aux constatations d'autres auteurs (KEUTH [13] et autres) — que la mise en évidence des bactéries, c'est à dire l'hémoculture positive n'est pas une «condition sine qua non» pour le diagnostic de la septicémie du nouveau-né.

Nous ne saurions suffisamment insister sur l'importance des facteurs prédisposants ainsi que sur celle des soins donnés aux femmes pendant la grossesse:

1. Ces états prédisposants sont chez la mère: l'infection (surtout des voies urinaires), la présence d'une maladie (p. e. du diabète), une grossesse gémellaire, — dans un de nos cas combinée avec un fœtus papyraceus, — la rupture prématurée des membranes; l'infection du liquide amniotique; les anomalies dans la présentation du fœtus; les complications lors de l'accouchement (accouchement prolongé ou accéléré; expression, interventions chirurgicales); la toxémie gravidique.

2. Chez le nouveau-né: prématurité,

poids trop élevé, traumatisme obstétrical (des fractures, des hémorragies intracrâniennes ou méningées, asphyxies).

Les facteurs prédisposants peuvent être associés. Dans notre matériel, dans 6 cas sur 46 aucun facteur prédisposant n'a pu être observé. En d'autres termes: ces nouveau-nés — dénommés «enfants à risques» par la récente littérature — doivent être considérés comme des enfants exposés potentiellement aux dangers, et dès que la suspicion existe, ils doivent être traités comme atteints de septicémie. Nous avons assuré dans notre département une protection efficace à tous les nouveau-nés qui ont dû subir une intervention chirurgicale majeure. Néanmoins, pendant les deux dernières années, nous avons renoncé à cette protection — excepté pour les malades qui furent opérés pour atrésie de l'œsophage.

On peut aussi classer les cas de septicémie du nouveau-né en cas primaires ou secondaires. D'après cette classification, nous avons eu 20 cas de septicémie d'apparition primaire et également 26 cas d'apparition secondaire, c'est-à-dire des septicémies apparaissant après une intervention chirurgicale, on pourrait dire aussi des septicémies iatrogéniques.

D'après les données de la littérature généralement acceptées, on constate une plus grande fréquence de septicémies du nouveau-né chez les garçons que chez les filles. Dans notre matériel, nous avons eu 29 garçons et 17 filles parmi 890 nouveau-nés pendant le même temps.

Répartition selon le poids de naissance:

	2000 à 2500 gr	2500 à 3000 gr	3000 à 4000 gr	plus de 4000 gr	total
décédés	16 12	16 11	11 9	3 3	46 35

La léthalité est plus élevée chez les nouveau-nés avec un faible poids de naissance, les prématurés ainsi que dans le cas de poids de naissance trop élevé.

Il est peut-être très difficile de définir les symptômes ou bien les signes les plus importants de la maladie. Dans notre matériel composé d'un nombre relativement restreint de malades, nous avons pu observer une complète absence de symptômes et des symptômes d'insuffisance circulatoire et respiratoire très graves.

On pourrait presque dire que la septicémie du nouveau-né n'a pas de symptômes caractéristiques. Dans notre matériel, le symptôme que nous avons pu le plus souvent rencontrer était l'hémorragie. L'hémorragie intra-cranienne — accompagnée ou non d'une hémorragie rétinienne — était plutôt un symptôme primaire, mais elle peut être aussi secondaire. (Le nombre de nos cas s'élevait à 24.) Il est à noter que la différenciation clinique des hémorragies intra-crâniennes et méningées (6 cas) est «in vivo» pour ainsi dire presque impossible. L'hématémèse grave et le melaena — bien que les malades aient manifesté après un traitement adéquat (Vit. C et K, acide E-aminocapronique, transfusions Ca etc.), une rémission et même une guérison, n'étaient que des symptômes partiels de la septicémie.

Dans notre matériel, nous n'avons trouvé d'autres hémorragies (peau, muqueuse) que dans 3 cas. L'observation du système nerveux central est d'une importance primordiale. Les symptômes méningés se rencontrent très rarement chez les nouveau-nés, pas même dans le cas d'inflammation purulente des méninges. Par contre, nous avons pu observer très fréquemment dans notre matériel — soit isolément, soit simultanément — une léthargie, une atonie, une adynamie, l'absence des réflexes archaïques, des convulsions de quelques secondes, ainsi que des œdèmes papillaires. Nos observations correspondaient aussi aux données de la littérature. La fièvre n'a été observée que rarement, tandis qu'une hypothermie fut constatée plus fréquemment.

Nous avons observé:

- une cyanose ou une asphyxie dans 34 cas,
- une tachypnée dans 34 cas,
- des constatations pathologiques d'auscultation pulmonaire dans 40 cas,
- des images radiologiques pulmonaires anormales dans 35 cas,
- une altération de la peau ou de l'ombilic dans 10 cas,
- un ictère grave (septique) dans 15 cas.

Chez 3 de nos malades, nous avons observé des altérations inflamma-

toires au niveau du palais et des maxillaires, ou bien une ostéomyélite (inflammation du bulbe dentaire) d'un malade fut guéri, chez un malade, l'altération a pu être démontrée par l'examen radiologique aussi.

Une rhinorrhée purulente fut constatée dans 6 cas; des troubles du tractus gastro-intestinal (vomissements, météorisme, troubles du transit) furent observés dans 24 cas; une hépatosplénomégalie dans 34 cas. Nous ne voulons pas nous étendre sur le problème de la péritonite, resp. perforation intestinale [2, 5, 7, 24].

Les résultats des examens hématologiques (dosage des protéines, électrophorèse, fonction hépatique, etc.) ne nous ont pas apporté beaucoup d'information.

Les hémocultures ont été rarement positives (à cause du traitement antibiotique préalable!).

ALTÉRATIONS ANATOMO-PATHOLOGIQUES

Sérieuses altérations inflammatoires hémorragiques et nécrotiques dans les poumons: dans 27 cas.

Autres altérations inflammatoires:

dans les méninges [1, 21]: dans 18 cas,

dans la plèvre: dans 18 cas,

dans le péritoine: dans 18 cas, et
au niveau de l'ombilic: dans 3 cas.

Graves hémorragies dans la cavité crânienne: dans 24 cas,
méninges: dans 6 cas,
dans les surrénales: dans 6 cas,
dans le tractus gastro-intestinale:
dans 18 cas.

(Chez un malade, nous avons observé aussi un pyogaster.)

Nous avons observé une otite moyenne purulente bilatérale chez 2 malades et nous avons considéré cette altération comme une complication secondaire.

Une sérieuse dégénérescence du myocarde fut observée: dans 2 cas,

Une altération dégénérative rénale: dans 18 cas,

Un rein septique: dans 24 cas, et

Une altération hépatique (nécrose ou grave dégénérescence): dans 30 cas.

D'autres altérations ou malformations de développement ont été observées dans 27 cas.

TRAITEMENT

Le traitement n'est pas facile et il reste souvent malgré tous nos efforts inefficace. Il doit être:

1. étiologique,
2. symptomatique,
3. adjuvant.

1. Le traitement étiologique se base sur l'administration d'antibiotiques, respectivement de leurs combinaisons. Nous ne disposons pas d'assez de temps pour attendre les résultats de la culture ou de l'examen de résistance; mais naturellement, nous pratiquons ces examens. Le nouveau-né doit recevoir le plus tôt possible les antibiotiques efficaces aussi bien contre les bactéries Gram-négatives que Gram-positives, en premier lieu par voie

intra-veineuse, et en second lieu, par voie intra-musculaire. Les différents auteurs utilisent des combinaisons différentes. Sans entrer dans les détails nous voudrions noter que dans nos cas nous avons administré des combinaisons d'oxacilline et de colimycine, ou de ceporine et de methicilline, dans d'autres cas, c'était les combinaisons de methicilline et d'ampicilline qui semblaient être les plus utiles pour le traitement de nos malades (GLUCK et al. [8] emploient aussi l'acide naladixique dans ses combinaisons). En général, nous donnons 2 à 4 antibiotiques à la fois. La thérapeutique antibiotique est de longue durée, d'après KEUTH [13] au moins de 4 à 6 semaines. Lorsque les symptômes ont regressé, nous administrons les antibiotiques au moins pendant encore 5 à 6 jours [9, 16, 18, 22, 23, 25].

Vu l'augmentation de la fréquence des infections dues au *Pyocyanique* et leur danger, surtout chez les nouveau-nés [10, 26], nous voudrions discuter ces cas un peu plus longuement. Nous avons eu 5 cas guéris de septicémie de ce genre, parmi lesquels 3 nouveau-nés et 2 nourrissons. Un des nouveau-nés souffrait d'hypomagnésémie transitoire (19), l'autre d'une perforation gastrique, et le troisième d'atrésie de l'œsophage; 3 patients présentaient des nécroses périanales et inguinales très étendues et profondes; les bactéries ont été obtenus par culture aussi bien localement que chez un malade souffrant d'atrésie de l'œsophage, à partir de la sécrétion des bronches dès le premier jour de la

vie. Comme traitement, nous avons donné la combinaison de carbenicilline + gentamycine, complétée par un antibiotique actif sur les bactéries Gram-positives aussi, — dans nos cas l'oxacilline.

2. La thérapeutique symptomatique comporte:

- a) la régularisation de l'équilibre acido-basique,
- b) le rétablissement du métabolisme des liquides et des électrolytes (Figure No. 1.[27]),
- c) la protection de la circulation,
- d) l'équilibre de la respiration.
- e) le maintien de la température normale,
- f) le maintien du passage,
- g) l'alimentation du malade: par voie intraveineuse (albumen. Aminosol, Lipofundin) pendant plusieurs jours ou bien — si possible — par voie digestive.
- h) le traitement de l'anémie, de l'hypoprotéinémie et des hémorragies — mesures qui rentrent déjà dans la troisième forme de la thérapeutique.

3. Thérapeutique adjuvante: soutien immunitaire, administration répétée de fortes doses de Gamma-Globuline, des transfusions, des transfusions de plasma, des exsanguino-transfusions. Nous avons pratiqué cette dernière intervention chez 2 de nos malades. Nous avons obtenu de très bons résultats par l'administration de Gamma-Globuline hyperimmune au *Staphylocoque* et cela pas seulement chez des nouveau-nés. Tableau No. 2 [12]

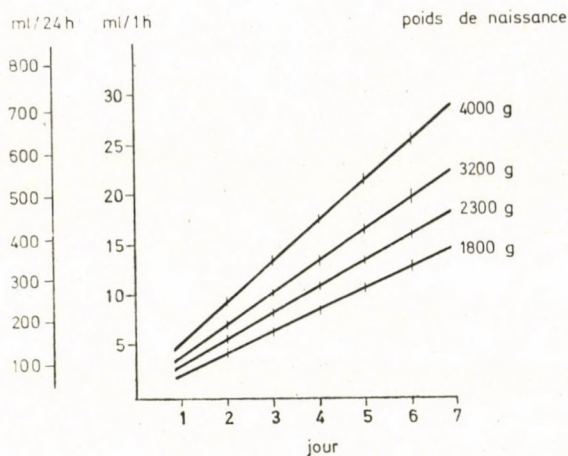


FIG. 1. Le rétablissement des liquides par Young

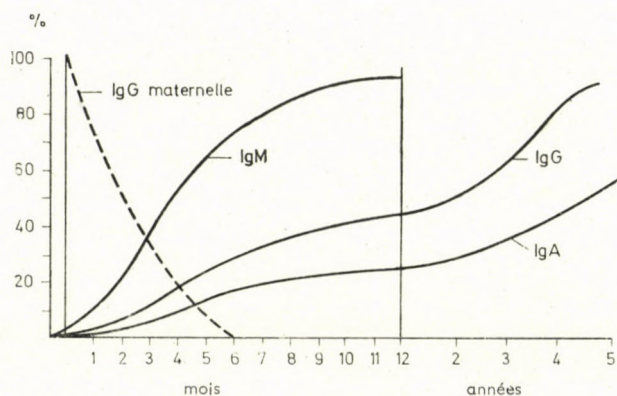


FIG. 2. L'état immunologique du nouveau-né

A cause de l'état immunologique du nouveau-né, il serait nécessaire d'administrer des Gamma-Globulines avec une très haute teneur en IgM, étant donné que c'est l'IgM qui assure une protection efficace contre les infections Gram-négatives.

PROPHYLAXIE

La thérapeutique est donc excessivement coûteuse, elle nous fait miroiter peu de résultats, c'est pour

cela que la léthalité de la maladie est très grande. En conséquence, il faudrait exclure tous les facteurs susceptibles de prédisposer aux infections. Deux points sont à fixer:

1. Il faut assurer un accouchement si possible atraumatique,
2. Il faut ensuite assurer la stérilité maximale, ainsi qu'une hygiène très soignée dans tous les départements de nouveau-nés.

Pour résumer, la symptomatologie de la maladie est souvent non-

TABLEAU No. II

Bacterium	I. GLUCK et al. [8] 01. 7. 1957. 01. 1. 1966.	II. KEUTH [13] 01. 7. 1965. 01. 1. 1967.	III. JOLY et al. [11] 01. 1. 1965. 01. 1. 1968.	IV. LUKÁCS 01. 4. 1966. 01. 9. 1968.	V. LUKÁCS 01. 9. 1968. 31. 12. 1972.
<i>E. coli</i>	45	16	10	2	4
<i>Pyocyaneus</i> (<i>Pseudomonas aeruginosa</i>)	15	7	10	9	6
<i>Klebsiella</i>	27	2		3	3
<i>Proteus</i>	1		1	2	2
<i>Staphylococcus aureus</i>	5	4	2		1
<i>Staphylococcus alb.</i>	1	1			
<i>Pneumococcus</i>	2	2	1		
<i>Streptococcus</i>	3	2	2		
<i>Enterococcus</i>	14				
<i>Enterococcus-Staphylococcus</i>			1		
<i>S. alkalescens</i>	1				
<i>N. Influenzae</i>	1				
<i>Listeria</i>			7		
<i>Bact. anitratum</i>	1				
<i>Candida albicans</i>	1		1		
<i>Proteus + Klebsiella + Pyocyaneus</i>				1	
<i>E. coli + Proteus + Pyocyaneus</i>				1	
<i>Pyocyaneus + Klebsiella</i>				1	
<i>Pyocyaneus + E. coli</i>					5
<i>Pyocyaneus + Proteus</i>					1
Des bactéries non cultivées		4	1		9
Rapport <i>E. coli</i> / <i>Pyocyaneus</i>	3/1	2/1	1/1	1/4	1/3

caractéristique et que les trois sérieuses maladies du nouveau-né: le respiratory distress syndrome, les hémorragies intra-crâniennes, en parti-

culier l'hémorragie méningée, ainsi que la septicémie sont souvent associées ou bien elles apparaissent simultanément comme des complications.

BIBLIOGRAPHIE

1. BODROGI, GY., LUKÁCS, V. F.: Über die bakterielle Meningitis bei Neugeborenen. *Acta paediat. Acad. Sci. hung.* **13**, 11 (1972).
2. BRENNER, J., METZL, J., ROHONYI, B.: Félnapos korban észlelt colon-perforáció. *Gyermekegyógyászat* **23**, 560 (1972).
3. BUSCH, W.: Zur Morphologie und Pathogenese des Morbus haemorrhagicus neonatorum. *Z. Kinderheilk.* **101**, 258 (1967).
4. BUSER, F., BÜTLER, R., MARTIN DU PAN, R.: Susceptibility to infection and IgA deficiency in the infant. *J. Pediat.* **72**, 29 (1968).
5. DÉNES, J., LÉB, J.: Neonatal Peri-

- tonitis. *Acta paediat. Acad. Sci. hung.* **10**, 3 (1969).
6. ERDMANN, G.: Die septischen Infektionen der Neugeborenen. *Dtsch. med. Wschr.* **110**, 1109 (1968).
 7. FONKALSRUD, E. W., ELLIS, D. G., CLATWORTHY, H. W.: Neonatal peritonitis. *J. pediat. Surg.* **1**, 227 (1966).
 8. GLUCK, L., WOOD, N. F., FOUSEK, D.: Septicemia of the newborn. *Pediat. Clin. N. Amer.* **13**, 1131 (1967).
 9. GROSSMANN, M.: Antimicrobial therapy in the newborn infant. *Pediat. Clin. N. Amer.* **15**, 157 (1968).
 10. JÁMBORI, M.: Három gyógyult csecsemőkori pyocyaneus sepsis. *Gyermekgyógyászat* **23**, 572 (1972).
 11. JOLY, J. B., HUAULT, G., AMSILI, J., KACHAUER, J., RELIER, J. P., THIEFFRY, S.: Diagnostic et traitement des des infections majeures du nouveau-né. *Arch. franç. Pédiat.* **25**, 561 (1968).
 12. KERPEL-FRONIUS, Ö.: *Gyermekgyógyászat. Medicina, Budapest* 1969.
 13. KEUTH, U.: Zur Neugeborenensepsis. *Z. Kinderheilk.* **101**, 278 (1967).
 14. KIRÁLY, L., STUBER, A.: Pyocyaneus sepsis újszülöttkorban. *Orv. Hetil.* **109**, 1519 (1968).
 15. KISS, J., SCHNITZLER, J., FÁBIÁN, E., FARAGÓ, E.: Mellkassebészeti betegek-ből izolált baktériumok antibiotikum resistenciájának változása az 1961–1968. években. *Orv. Hetil.* **109**, 1519 (1968).
 16. KOFLER, K.: Untersuchung zur in-vitro Sensibilität von Erregern chronischer Harnwegsinfektionen gegen Gentamycin (Refobacin). *Med. Welt* **21**, 1328 (1970).
 17. KORÁNYI, G., PESTI, É., SOMOGYI, Gy.: *Pseudomonas aeruginosa* and Proteus infections in premature infants. *Acta paediat. Acad. Sci. hung.* **11**, 141 (1970).
 18. LUKÁCS, V. F., GORÁCS, Gy., JÁMBORI, M.: Zur Neugeborenensepsis. *Acta paediat. Acad. Sci. hung.* **10**, 99. (1969).
 19. LUKÁCS, V. F.: Neonatal transitory hypomagnesaemia. *Acta paediat. Acad. Sci. hung.* **13**, 341 (1972).
 20. MARGET, W.: Zur Frage der Therapie und Prophylaxe schwerer Infektionen im Neugeborenenalter. *Dtsch. med. Wschr.* **92**, 1848 (1968).
 21. MCCracken, G. H. jr., SCHINFIELD, H. R.: Changes in the pattern of neonatal septicemia and meningitis. *Amer. J. Dis. Child.* **112**, 33 (1966).
 22. NAUMANN, P.: Moderne Antibiotica — Eigenschaften, Indikationen und Grundelemente ihrer Anwendung in der Pädiatrie. *Msehr. Kinderheilk.* **119**, 11 (1971).
 23. NEWMAN, R. L., HOLT, R. J.: Intrathecal gentamycin in treatment of ventriculitis in children. *Brit. med. J.* **1**, 539 (1967).
 24. RICKHAM, P. P.: Peritonitis in the neonatal period. *Arch. Dis. Child.* **23**, 30 (1955).
 25. SZÓRÁDI, J., KATONA, Z.: Nevigramonkezeléssel szerzett gyermekgyógyászati tapasztalataink. *Gyermekgyógyászat* **23**, 572 (1972).
 26. THOM, A. R.: *Pseudomonas aeruginosa* infection in a neonatal nursery, possibly transmitted by a breast-milk pump. *Lancet* **1**, 560 (1970).
 27. YOUNG, W. F., McIntosh, J., Swain, V., Lewin, B.: Parenteral fluid therapy for children undergoing major abdominal surgery. *Brit. J. Surg.* **47**, 261 (1959).

Dr. V. F. LUKÁCS

Bethesda u. 3.

1146 Budapest, Hongrie

The effect of infusion of Aminosol-glucose on the acid-base balance of low-birth-weight infants

By

I. RUBECZ and J. MESTYÁN

Department of Paediatrics, University Medical School, Pécs

(Received August 23, 1973)

In seven low-birth-weight infants receiving in the early neonatal period 3.3% Aminosol-glucose solution for 16–28 hours, acid-base status and acid balance have been investigated.

1. During infusion of the nutritive mixture, metabolic acidosis developed. It was particularly pronounced in premature infants with a gestational age below 30 weeks and weighing less than 1500 g.

2. The metabolic acidosis was due to the marked positive net acid balance observed in every infant.

3. In response to Aminosol-glucose administration, a nearly three-fold rise in NH_4^+ excretion occurred during the first 4 hours of infusion, while urinary titratable acidity remained at the preinfusion level. Thereafter a further increase in NH_4^+ excretion was accompanied by a marked elevation in titratable acidity.

It is concluded that a short-term intravenous infusion of an amino acid mixture exerts adverse effects on the acid-base balance of low-birth-weight infants. Very small premature infants, in whom immaturity and perinatal complication often interfere with adaptation to extrauterine life, are particularly endangered.

Solutions of synthetic amino acid mixtures or protein hydrolysates have been used and recommended by different authors for parenteral nutrition of neonates, older infants and children suffering from conditions in which oral feeding had to be avoided for a shorter or longer period of time [6, 7, 12, 14, 15, 20]. Recently, some biochemical alterations have been reported to occur in premature infants receiving amino-acid-glucose solutions intravenously as a source of nitrogen and calories [5, 8, 10, 11, 13, 19]. It has been recognized that the infusion of such nutritive mixtures causes biochemical complications such as hyperammonaemia, hyperosmolarity, amino

acid imbalance, acidosis etc., which may outweigh the beneficial effects of parenteral nutrition. Quite recently, CHAN et al. [3, 4] have offered quantitative information concerning net acid production and excretion in four 1 to 2-week-old premature infants maintained on intravenous nutrition; both casein hydrolysate and synthetic amino acid mixture were found to induce acidosis.

Perinatal acidosis is well-known as the most important biochemical disorder exerting various deleterious effects on adaptation to extrauterine life. This is particularly true for premature infants weighing less than 1500 g, in whom a moderate or severe

acidaemia resulting from different conditions (oxygen deficiency, diarrhoea, infection, immature renal function) is frequently encountered during the early and late neonatal period. It is these newborn infants who often require parenteral feeding, and in whom a load of nonvolatile acids imposed by the infusion of an amino acid mixture may cause a shift of the pH towards low values.

It was therefore thought of interest and of practical importance to examine the acidifying effect of an amino acid-monosaccharide mixture in such small premature infants requiring intravenous nutrition in the early neonatal period. The present paper reports on observations made in such infants.

MATERIAL AND METHODS

Seven low-birth-weight infants after unsuccessful attempts at early oral feeding have been studied. Table I summarizes their clinical data. Besides the acid-base parameters in their blood, acid input and excretion before, during and after a 16–28-hour period of 3.3% Aminosol-glucose (Vitrum, Stockholm) infusion was examined. During the 12-hour control period and after the Aminosol-glucose administration, a 10% glucose solution was infused. Two infants, who were acidotic on admission, received 2.5–4 mEq per kg of sodium bicarbonate.

Urine was fractionally collected under toluene, and the urine portions separately frozen until analyzed. Arterial blood samples were taken for determination of the acid-base status by the equilibration method of ASTRUP et al. [2]. Urinary titratable acid was measured by the method of GYÖRY et al. [9], ammonium excretion by the technique of McCULLOUGH

[16], and bicarbonate by determining the carbon dioxide content of the urine using a micromethod [17].

Net acid excretion was obtained from the sum of urinary titratable acid (TA) plus ammonium (NH_4^+) minus bicarbonate (HCO_3^-). Endogenous acid production was approximated at 2 mEq per kg per day, a value assumed by ALBERT and WINTERS [1]. Recent quantitative data on endogenous acid production in premature infants [3] have confirmed this theoretical value. Exogenous acid input was calculated from the volume of Aminosol-glucose infused, using the values for 14 mEq/l titratable acidity given by WRETTLIND [21].

RESULTS

Outcome. Three of the seven premature infants died at the postnatal age of 72 to 86 hours. Two of them had severe apnoeic attacks before death. Intraventricular and pulmonary haemorrhage were the main pathological findings at necropsy. One infant died of sepsis; necropsy revealed haemorrhagic pneumonia and intraventricular haemorrhage. Four infants had no severe neonatal complications and survived.

Acid-base status. pH and base excess determined before and during Aminosol-glucose infusion are shown in Fig. 1. A preinfusion blood pH lower than 7.20 occurred only in two premature infants, who therefore had received glucose-bicarbonate treatment before intravenous nutrition was started. In the remainder, a normal acid-base status was observed prior to Aminosol-glucose administration.

Fig. 1 shows that during the protein hydrolysate infusion pH and base ex-

TABLE I
Clinical data of the premature infants examined

No.	History of pregnancy and delivery, Clinical diagnosis	Gestational age wks	Birth weight, g	Postnatal age at the beginning of intravenous nutrition, h	Birth weight percentile	Outcome and age at death	Findings at autopsy	Volume of Aminosol-glucose infused, ml/kg/day	Duration of infusion, hours
1	Premature rupture of membranes, Dysmaturity, Vomiting	36	1850	26	< 10	Survived	—	167	28
2	Premature rupture of the membranes, Asphyxia, Aspiration syndrome, Dysmaturity	34	1880	16	< 10	Survived	—	129	28
3	Threatening abortion	26	910	24	25—50	Died at an age of 82 hours	Intra-ventricular haemorrhage	171	28
4	Placenta praevia, Caesarian section, Asphyxia	28	1310	24	50—75	Survived	—	99	28
5	Threatening abortion, Spontaneous delivery	28	1350	20	50—75	Survived	—	127	28
6	Aspiration syndrome, Spontaneous delivery	—	1440	24	—	Died at an age of 72 hours	Intra-ventricular + Pulmonary haemorrhage	105	16
7	Spontaneous delivery, Asphyxia, Aspiration syndrome	34	1340	22	< 10	Died at an age of 76 hours	Haemorrhagic pneumonia	109	16

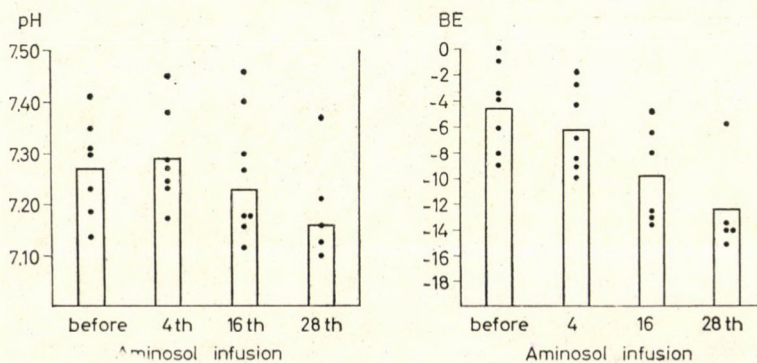


FIG. 1. Individual and mean values for pH and base excess before and during Aminosol-glucose infusion

cess gradually decreased, leading to a moderate or severe metabolic acidosis. This acidifying effect was particularly pronounced in premature infants with a gestational age below 30 weeks and weighing less than 1500 g. After four hours of infusion, only two of the seven infants showed a fall in base excess exceeding -2 mEq/l. During the further course of infusion, however, a decrease in base excess had become evident in the majority of infants. By 16 hours it dropped to a mean of -10 and by 28 hours to 14. When blood pH had decreased below 7.20, bicarbonate treatment was prescribed. In two infants who developed irregular breathing and became depressed by 16 hours of parenteral nutrition, Aminosol was discontinued and thereafter a glucose-bicarbonate mixture was infused.

Net acid balance. Using the theoretical factor of 2 mEq/kg/day for

endogenous acid production, acid-balance was already found positive during the 12-hour control period with only glucose-water administration, indicative of a lack of a steady state. In one infant, urinary acid excretion was not examined prior to Aminosol-glucose infusion.

Table II presents the data for renal acid excretion, the calculated values for acid input (infused + endogenously produced acids) and the net acid balance from all infants before, during and after the Aminosol-glucose infusion. In response to the nutritive mixture, the balance was found to have increased in every infant.

In Fig. 2 it can be seen that during intravenous nutrition mean urinary total acid excretion and its two components TA and NH_4^+ increased considerably, reflecting the large amount of acids infused and produced. After the protein hydrolysate infusion, net

TABLE II
Balance data before, during

No.	Before infusion						During		
	TA $\mu\text{E/kg/min}$	NH_4^+ $\mu\text{E/kg/min}$	$\frac{\text{NH}_4 \times 100}{\text{NAE}}$	NAE $\mu\text{E/kg/min}$	NAI $\mu\text{E/kg/min}$	Balance $\mu\text{E/kg/min}$	TA $\mu\text{E/kg/min}$	NH_4^+ $\mu\text{E/kg/min}$	$\frac{\text{NH}_4 \times 100}{\text{NAE}}$
1	0.0110	0.013	83.17	0.016	1.388	1.372	0.261	0.574	71.92
2	0.0020	0.012	93.18	0.013	1.388	1.375	0.084	0.302	87.94
3	—	—	—	—	—	—	0.602	0.887	63.48
4	0.0002	0.001	106.74	0.001	1.388	1.387	0.208	0.296	65.51
5	0.0023	0.014	94.59	0.015	1.388	1.373	0.273	0.182	41.50
6	0.0009	0.014	95.77	0.014	1.388	1.373	0.212	0.075	27.83
7	0.0140	0.073	104.28	0.070	1.388	1.318	0.403	0.253	39.36
Mean	0.0050	0.021	96.28	0.021	1.388	1.366	0.292	0.367	56.79
Range	0.0002 —	0.001 —	83.17 —	0.001 —		1.318 —	0.084 —	0.075 —	27.83 —
	0.0140	0.073	106.74	0.016		1.387	0.602	0.887	87.94

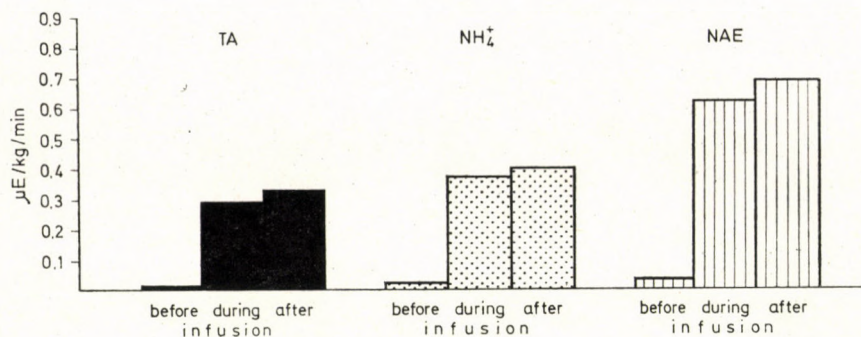


FIG. 2. Mean urinary titratable acidity, NH_4^+ and net acid excretion rate before, during and after infusion

acid excretion was still very high. In some of the infants, however, in addition to the intravenous glucose infusion, small feeds (2–5 ml cow's milk formula) in two or three-hour intervals were given during the second half of the postinfusion day. In spite of this, the high urinary net acid excretion was still largely attributable to the endogenous acids produced by

the increased oxidation of amino acids retained during intravenous nutrition.

Concerning the relative contribution of urinary NH_4^+ and TA to total acid excretion (Table II), in the fasting state hydrogen ions were mostly excreted in the form of NH_4^+ . During and after Aminosol-glucose infusion, great individual variations were observed in the hydrogen ion excretion

and after Aminosol infusion

infusion			After infusion					
NAE $\mu\text{E/kg/min}$	NAI $\mu\text{E/kg/min}$	Balance $\mu\text{E/kg/min}$	TA $\mu\text{E/kg/min}$	NH_4^+ $\mu\text{E/kg/min}$	$\frac{\text{NH}_4^+ \times 100}{\text{NAE}}$	NAE $\mu\text{E/kg/min}$	NAI $\mu\text{E/kg/min}$	Balance $\mu\text{E/kg/min}$
0.789	3.018	2.219	0.254	0.737	75.82	0.972	1.388	0.416
0.344	2.754	2.410	0.089	0.203	71.69	0.283	1.388	1.105
1.397	3.064	1.667	0.698	0.756	56.19	1.346	1.388	0.042
0.452	2.355	1.904	0.375	0.182	33.18	0.548	1.388	0.840
0.439	2.473	2.034	0.219	0.083	27.94	0.296	1.388	1.082
0.268	2.488	2.220	—	—	—	—	—	—
0.642	2.421	1.779	—	—	—	—	—	—
0.620	2.653	2.033	0.327	0.392	52.96	0.689	1.388	0.697
0.268	2.355	1.667	0.089	0.083	27.94	0.283	—	0.042
1.397	3.064	2.410	0.698	0.756	75.82	1.346	—	1.105

pattern. The proportion of NH_4^+ in the total urinary acids decreased to a variable extent in all infants; in four prematures it still exceeded 60% of the total, in three, however, TA was found to be the largest single component. The dynamics of these responses are

both components were achieved during the first 12-hour-collection period after Aminosol-glucose infusion.

The fractional balance values (Fig. 4) showed that the largest amount of acid was retained during the first four hours, when the response in net

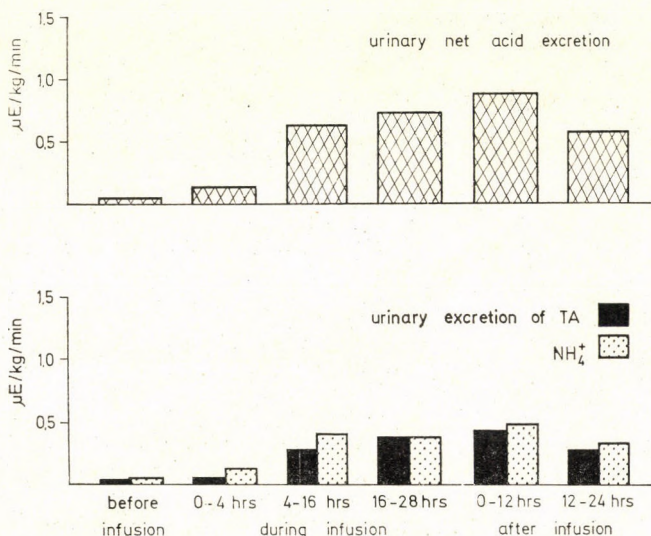


FIG. 3. Fractional urinary excretion of titratable acidity, NH_4^+ and net acid excretion before, during and after Aminosol-glucose infusion

shown by the mean fractional TA, NH_4^+ and net acid excretion rates observed during and after the protein hydrolysate infusion (Fig. 3). During the first 4-hour-period of infusion, a nearly threefold increase occurred in the NH_4^+ excretion rate, while urinary TA remained at the preinfusion level. Thereafter, however, a further rise in NH_4^+ excretion was accompanied by a marked elevation in TA, indicating that the infants were capable of responding by both mechanisms of hydrogen ion excretion. The highest and nearly equal excretion rates of

acid excretion was small in comparison with the later collection periods during and after Aminosol-glucose administration. Parallel to the increasing net acid excretion rate the positive balance decreased, showing an abrupt fall after intravenous nutrition had been discontinued.

DISCUSSION

Recent reports on the biochemical effects of parenteral nutrition clearly show that during the intravenous infusion of protein hydrolysate or of a

synthetic amino acid mixture, various metabolic complications may ensue [5, 8, 10, 11, 13, 19]. Small premature infants requiring early intravenous nutrition after birth are particularly liable to serious metabolic consequences such as hyperammonaemia,

ministration of amino acids may rapidly lead to dangerous and toxic levels of different plasma constituents.

Acidaemia. The mechanism of acid-aemia induced by protein hydrolysates and synthetic amino acid mixtures has been studied by CHAN et al.

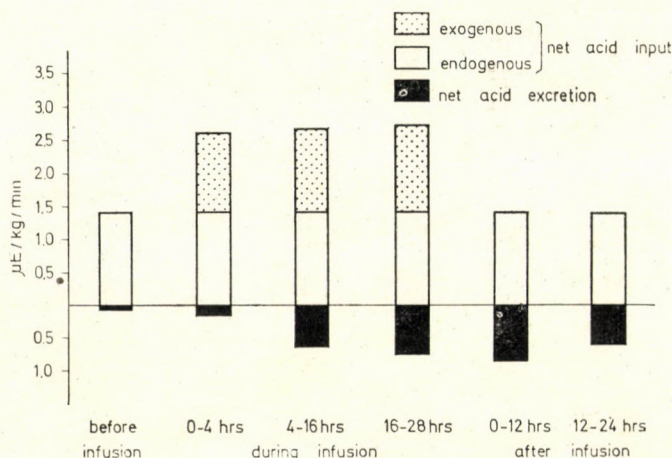


FIG. 4. Fractional acid balance values before, during and after Aminosol-glucose infusion

markedly increased urea-N level, hyperosmolarity, acidaemia and a highly unphysiological plasma free amino acid pattern. Therefore, when subjecting small premature infants to parenteral nutrition, it should be realized that in addition to the undesirable properties of amino acid mixtures, the biochemical and physiological immaturity of the newborn infants also contributes to the distortions in blood biochemistry. Elimination of the infused and endogenously produced metabolites by metabolic processes and through the kidney is limited, and an uncontrolled ad-

[3, 4], and they have directed attention to the marked acidifying effect of such nutritive mixtures. These authors using the net acid balance technique provided quantitative information on endogenous acid production in 1 to 2 week-old infants maintained on parenteral nutrition for 2 to 19 days. The present observations performed on small premature infants have been aimed at providing data on the acid-base disorder caused by short-term Aminosol-glucose infusion within the first three days of extrauterine life. Besides following the parameters of the acid-base status,

balance data before, during and after infusion were also obtained.

The above data show that during the first four hours of Aminosol-glucose infusion only in two infants did the fall in BE exceed 2 mEq/l. Thereafter, however, most of the infants developed a marked metabolic acidosis. It appears important that individual differences were observed in the severity and rate of development of acidaemia. They partly reflected the difference in the Aminosol-glucose infusion rate, and partly the difference in the capacity to increase the excretion rate of non-volatile and non-metabolizable acids.

Urinary H^+ excretion pattern. Concerning the components of net acid excretion, both titratable acidity and NH_4^+ excretion increased during intravenous nutrition. Thus, in the early neonatal period small premature infants were capable of responding to an amino acid load by a sizable increase in H^+ excretion. The magnitude and pattern of acid excretion, however, showed individual variations pointing to differences in the response of renal acidification. The proportion of NH_4^+ of the total net acid excretion decreased, which was particularly marked in infants weighing less than 1500 g and suffering from perinatal complications. In these cases titratable acidity constituted the major component of total urinary acids. Contrary to these findings, CHAN [3] observed a low excretion rate of titratable acidity in four 1 to 2-week old premature infants fed parenterally with amino acid mixtures, as com-

pared with the data for a 10-year old child. In the present study, however, intravenous alimentation lasted only 28 hours, and therefore the conditions are not comparable with those applied by CHAN [3], and a prolonged administration of an amino acid mixture must lead to a different H^+ excretion pattern, than a comparatively acute amino acid load. Furthermore, post-natal age, immaturity and perinatal complications may also modify the response of renal acidifying mechanisms and lead to a different H^+ excretion pattern.

Net acid balance. The excessive acid input, and the limited renal capacity of handling this amount of non-volatile acid had increased the positive acid balance before intravenous nutrition. According to the fractional balance data, the largest amount of acid was retained during the first 4 hours of infusion which, however, was not associated with a proportionate fall in base excess, what one should expect if in the neutralization of the retained acids only extracellular buffers were involved. This discrepancy between the acid-base status of the blood, and net acid balance observed during the early period of Aminosol-glucose administration, raises the question of the possible participation of intracellular buffers in compensating an excessive gain of acids. This possibility has already been mentioned by CHAN [3] who also observed a balance exceeding the changes in base excess.

In the marked acidogenic effect, in addition to the exogenous infusion,

the endogenous production of acids must also have had a role. They have been quantitated by CHAN [3] who estimated the urinary excretion of sulphate. These investigations have shown that sulphuric acid production increased 4 to 14-fold during the infusion of synthetic amino acids or of casein hydrolysate. A considerable increment in endogenous acid production from the metabolism of amino acids has already been suggested by our study on the contribution of the three main nutrients to energy metabolism [18]; it revealed that the participation of amino acid oxidation in total heat production increases substantially in response to Aminosol-glucose.

CONCLUSIONS

The present examinations have clearly shown that even a short-term intravenous infusion of an amino acid

mixture exerts unwanted effects on the acid-base balance of low-birth-weight infants. Parenteral nutrition with such mixtures appears particularly deleterious to small premature infants, in whom immaturity or perinatal complications often interfere with adaptation to extrauterine life. The present findings are not encouraging as far as early parenteral feeding with protein hydrolysate of such infants is concerned. Leaving aside the various metabolic derangements so far reported, acidosis itself should be regarded as a complication which carries serious risks and makes close monitoring necessary. The composition of the currently available solutions as well as the marked increase in amino acid oxidation associated with the administration of such mixtures are highly unphysiological, and potentially dangerous for premature infants who are incapable of rapid metabolic adjustments.

REFERENCES

1. ALBERT, M. S., WINTERS, R. W.: Acid-base equilibrium of blood in normal infants. *Pediatrics* **37**, 728 (1966).
2. ASTRUP, P., JORGENSEN, K., SIGGAARD-ANDERSEN A.: The acid-base metabolism: A new approach. *Lancet* **1**, 1035 (1960).
3. CHAN, J. C. M.: The influence of synthetic amino acid and casein hydrolysate on the endogenous production and urinary excretion of acid in total intravenous alimentation. *Pediat. Res.* **6**, 789 (1972).
4. CHAN, J. C. M., ASCH, M. J., ST. LIN, HAYS, D. M.: Hyperalimentation with amino acid and casein hydrolysate solutions. Mechanism of acidosis. *J. Amer. med. Ass.* **220**, 1700 (1972).
5. DRISCOLL, J. M., HEIRD, W. C., SCHULLINGER, J. N., GONGAWARE, R. D., WINTERS, R. W.: Total intravenous alimentation in low-birth-weight infants. A preliminary report. *J. Pediat.* **81**, 145 (1972).
6. DUDRICK, S. J., WILMORE, D. W., VARS, H. M., RHOADS, J. E.: Long-term total parenteral nutrition with growth, development, and positive nitrogen balance. *Surgery* **64**, 134 (1968).
7. FILLER, R. M., ERAKLIS, A. J., RUBIN, V. G., DAS, J. B.: Long-term parenteral nutrition in infants. *New Engl. J. Med.* **281**, 589 (1971).
8. GHADIMI, H., ABACI, F., DUMAR, S., RAHTI, M.: Biochemical aspects of intravenous alimentation. *Pediatrics* **48**, 955 (1971).
9. GYÖRY, A. Z., NEGRIN, A., EDWARDS, K. D.: Urinary excretion of titratable acid and its relationship to urinary pH and inorganic phosphorus excretion. *Aust. Ann. Med.* **17**, 236 (1968).

10. HEIRD, W. C., DELL, R. B., GREBIN, B., WINTERS, R. W.: Acidosis in infants alimanted parenterally with synthetic l-amino acids mixtures. Abstr. Soc. Pediat. Res., Atlantic City, N. Y. 1971, p. 203.
11. HELMUTH, W. V., ADAM, P. A. J., SWEET, A. Y.: The effects of protein hydrolysate-monosaccharide infusion on low-birth-weight infants. *J. Pediat.* **81**, 129 (1972).
12. JOHNSON, D. G.: Total intravenous nutrition in newborn surgical patients: A three year perspective. *J. pediat. Surg.* **5**, 601 (1970).
13. JOHNSON, J. D., ALBRITTON, W. L., SUNSHINE, P.: Hyperammonemia accompanying parenteral nutrition in newborn infants. *J. Pediat.* **81**, 154 (1972).
14. KAPLAN, M. S., MARCS, A., QUINTANA, P., STRAUSS, J., HUXTABLE, R. F., BRENNAN, P., HAYS, D. M.: High caloric glucose-nitrogen infusion in post-operative management of neonatal infants. *Arch. Surg.* **99**, 567 (1969).
15. KEATING, J. P., TERNBERG, J. L.: Amino acid-hypertonic glucose treatment for intractable diarrhea in infants. *Amer. J. Dis. Child.* **122**, 226 (1971).
16. McCULLOUGH, H.: A simple micro technique for the determination of blood ammonia and a note to the effect of exercise. *Clin. chim. Acta* **19**, 101 (1968).
17. ROUGHTON, F. J. W., SCHOLANDER, P. J.: Microgasometric estimation of the blood gases. *J. biol. Chem.* **148**, 541 (1943).
18. RUBECZ, I., MESTYÁN, J.: Energy metabolism and intravenous nutrition of premature infants. The response of oxygen consumption, respiratory quotient and substrate utilisation to infusion of aminosol-glucose. *Biol. Neonate*. In press.
19. STEGINK, L. D., BAKER, G. L.: Infusion of protein hydrolysates in the newborn infants: Plasma amino acid concentrations. *J. Pediat.* **78**, 955 (1971).
20. WILMORE, D. W., GROFF, D. B., BISHOP, H. C., DUDRICK, S. J.: Total parenteral nutrition in infants with gastrointestinal anomalies. *J. pediat. Surg.* **4**, 181 (1969).
21. WRETTLIND, A.: Complete intravenous nutrition: theoretical and experimental background. *Nutr. Metabol.* **14**, Suppl. 1-57 (1972).

Dr. I. RUBECZ

Gyermekklinika

7623 Pécs, Hungary

The metabolic pattern of premature infants receiving Aminosol-glucose infusion

By

J. MESTYÁN and I. RUBECZ

Department of Paediatrics, University Medical School, Pécs

(Received August 25, 1973)

Total energy metabolism and the contribution to heat production of fat, carbohydrate and protein oxidation have been investigated in three premature infants subjected to Aminosol-glucose infusion for 28 hours. In 15 low-birth-weight infants receiving the same mixture of nutrients only the change in blood metabolites were followed.

1. Amino acid oxidation, the rate of which was low in the fasting state, gradually increased during Aminosol-glucose infusion, to become an important component of energy metabolism. The changes in nitrogen balance pointed to a marked metabolic stimulation during Aminosol-glucose infusion, leading to an enhanced deamination of amino acids.

2. Only one of the three premature infants showed an increase in total heat production, although amino acid oxidation and urea formation considerably increased during intravenous nutrition. This suggests that the "specific dynamic action" does not primarily reflect the energy cost of protein catabolism.

3. The changes in the utilization pattern of substrates was also reflected by the alterations in blood metabolites. It is concluded that intravenous nutrition with an amino acid mixture may cause marked distortions in the metabolic pattern and biochemical composition of the blood.

In a previous study [10] it has been shown that in premature infants the infusion of a fibrin-hydrolysate-monosaccharide solution (Aminosol-glucose) for a few hours markedly changed the fasting metabolic pattern: the oxidation rate of glucose and amino acids increased, and the rate of lipid oxidation decreased. This shift in substrate utilization was reflected by alterations in the plasma levels of the main nutrients and metabolites.

On the basis of these findings it appeared reasonable to assume that a prolonged administration of an amino acid mixture may cause a further in-

crease in amino acid catabolism leading to a highly unphysiological metabolic state. The increased urea formation and elevated urea level, as well as the enhanced endogenous acid production are well-known biochemical consequences potentially deleterious to premature infants.

Thus, a study was performed in premature infants to determine the participation of amino acid oxidation as the source of energy during the intravenous administration of Aminosol-glucose for 28 hours. It was thought that some quantitative information regarding protein catabo-

TABLE I
Pertinent clinical data of three premature infants in whom energy metabolism and substrate utilization has been studied

No.	Birth weight, g	Gestational age, weeks	Postnatal age, hours	Rate of Aminosol infusion, ml/kg/min	History of pregnancy and delivery
1	900	27	35	0.10	Spontaneous delivery. Hypothermia
2	1850	36	26	0.10	Spontaneous delivery. Premature rupture of membranes. Dysmaturity. Vomiting
3	1880	?	15	0.10	Spontaneous delivery. Premature rupture of membranes

lism would provide a basis for further studies exploring the changes in energetics of parenteral nutrition, and may aid in defining the energetic efficiency of parenteral nutrition in newborns.

MATERIAL AND METHODS

Energy metabolism and the distribution pattern of substrate utilization have been examined in three premature infants, whose pertinent clinical data including volume and duration of Aminosol-glucose infusion are shown in Table I.

Aminosol-glucose was given by an infusion pump into a scalp vein. An umbilical venous catheter was inserted, through which blood samples were withdrawn before and during the infusion. The infusion was started after a 12-hour control period. During Aminosol-glucose administration, urine was separately collected from 0 to 4, from 4 to 16 and from 16 to 28 hours. Collection of urine was continued after the Aminosol-glucose infusion had been stopped. Infant No. 1 received 5% glucose with bicarbonate intravenously during this period.

Oxygen consumption and CO₂ production were measured using the Kipp differentialometer, which allowed a continuous

measurement of respiratory gas exchange and of the respiratory quotient. Readings were made every minute, except when reference was made to room air. The studies were performed within the zone of thermoneutrality (34–36°C). The infants were placed in an incubator under a perspex hood through which room air was drawn at a rate of 1.6 to 4.0 l/min. Before the infusion of Aminosol-glucose into a cephalic venous vein, oxygen consumption of the sleeping or resting infant had been followed through a 120-minute control period. During the first 4 hours of intravenous nutrition, gas exchange was measured continuously, thereafter throughout every second hour of the observation period.

Energy metabolism was expressed as kcal/kg/hr which represented the average of the readings of the different periods during which respiratory metabolism was followed. The caloric value for oxygen used for calculation of heat production corresponded to the average RQ of the respective observation period. The relative quantity of calories (fat and carbohydrate) produced was estimated from the non-protein RQ. This quantity was calculated from oxygen consumption and CO₂ production after subtraction of oxygen and carbon dioxide related to protein metabolism, as determined by the excretion of urinary nitrogen minus α -amino nitrogen. The Kjeldahl technique and the method of CLAYTON and

STEELE [2] were used for determination of the total and α -amino nitrogen content of the urine.

In 15 infants in whom parenteral feeding was necessary, only the changes in blood metabolites were followed during Aminosol-glucose infusion. Birth weight in this group of infants ranged from 900 to 1880 g, and gestational age from 26 to 36 weeks. The rate of Aminosol-glucose infusion varied between 0.038–0.12 ml/kg/min, and the postnatal age at which parenteral nutrition was started, between 15 and 48 hours. Five of these infants died between 2 and 9 days of age. The main post-mortem findings were intraventricular haemorrhage, pulmonary haemorrhage, and aspiration pneumonia.

Blood samples were drawn from the umbilical venous catheter before and at the 4th, 16th, 28th hour during the Aminosol-glucose infusion for determination of various plasma metabolites. The blood was placed in tubes containing heparin. Glucose and lactate concentration in 0.2 ml of whole blood each was determined by the o-toluidine method described by PRYCE [9], and that described by HUCKABEE [6], respectively. The remainder of the blood sample was centrifuged for analysis of FFA [3, 8], α -amino nitrogen [11] and urea content [1], as well as for determination of the ratio of the concentration of non-essential glycine + serine + glutamine + taurine to that of the essential leucine + isoleucine + valine + methionine, using paper chromatography [12]. For statistical analysis the means and standard errors were calculated; when it seemed necessary, significance was estimated by Student's *t* test.

RESULTS

Participation of the main nutrients in total heat production

Total energy metabolism and the participation of fat, carbohydrate and protein oxidation in the calories pro-

duced by the three premature infants, and expressed as calories per kg body weight per day is demonstrated in Fig. 1. It is seen that in two infants, prior to intravenous nutrition, heat production was dominated by fat utilization, in the third baby (No. 1), carbohydrate was also a major factor in oxidative metabolism.

Only one infant responded to Aminosol-glucose infusion by an increase in heat production. This infant exhibited the lowest metabolism, which became even lower after the administration of fibrin hydrolysate had been stopped. The distribution pattern of energy metabolism, however, showed similar changes in each infant: the participation of carbohydrate and protein oxidation increased, while fat metabolism became the smallest energy-component, or in two infants it did not contribute at all to the calories produced during the later period of intravenous nutrition. It was of interest that the amount of oxidized protein which was very small in the fasting state, gradually increased during the infusion of Aminosol-glucose, and became an important component of energy metabolism. This was particularly evident in infant No. 1, whose energy exchange during the last 12-hour period (from 16 to 28 hours) of parenteral alimentation was dominated by amino acid oxidation. In infants Nos 1 and 2, urine collection and oxygen consumption were followed after Aminosol-glucose infusion for 48 and 24 hours, respectively. During this period of time, infant No. 1 received 5% glucose solution

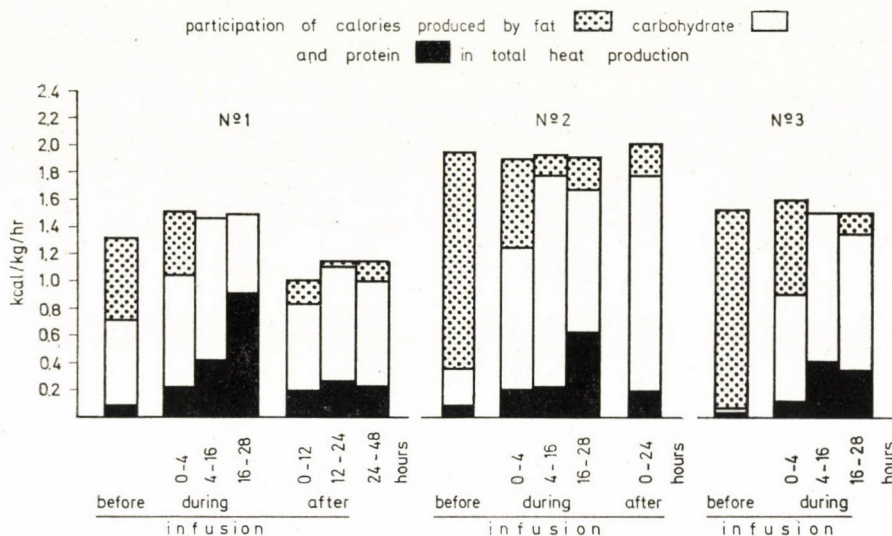


FIG. 1. Participation of calories in total heat production produced by fat, carbohydrate and protein in three premature infants receiving Aminosol-glucose for 28 hours

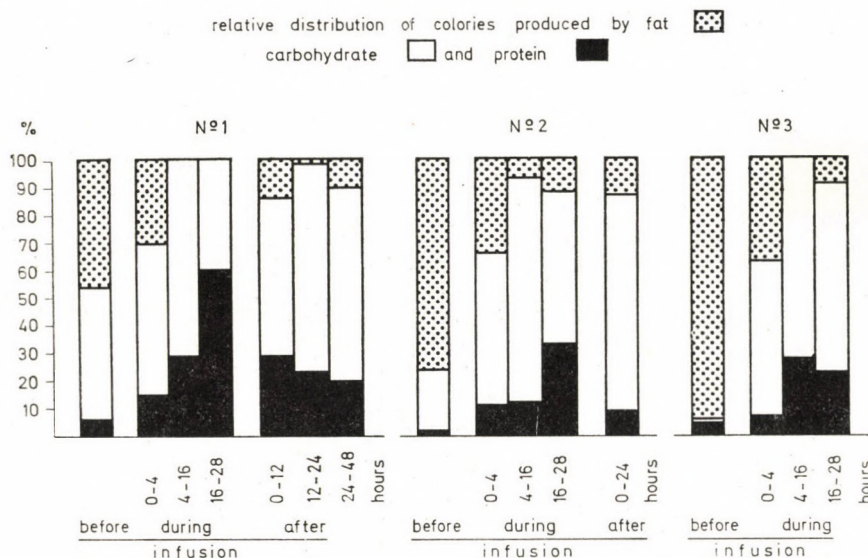


FIG. 2. Relative distribution of calories produced by fat, carbohydrate and protein in three premature infants receiving Aminosol-glucose

intravenously. It is obvious from Fig. 2, that the contribution of amino acid oxidation to the total metabolism was still greater than in the preinfusion period, suggesting that the catabolism

of retained amino acids continued after Aminosol-glucose administration had been stopped. This was particularly distinct in infant No. 1. The relative contribution of the three main nu-

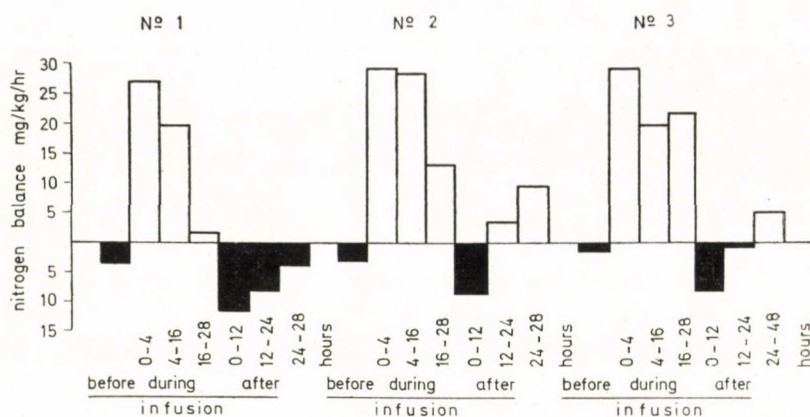


FIG. 3. Nitrogen balance of three premature infants before, during and after Aminosol-infusion

trients to the total heat production is demonstrated in Fig. 2. It can be seen that the proportion of amino acid oxidation increased, and in two infants had reached its maximum (32 and 60%) during the second and third period of Aminosol-glucose infusion.

Nitrogen balance

Fig. 3 shows the nitrogen balance of the three premature infants in different periods. The positive balance declined during intravenous Aminosol-glucose alimentation, in accordance with the gradually increasing amino acid oxidation. Rate and magnitude of the decrease were different in the three infants. After discontinuing intravenous nutrition, a negative balance exceeding the preinfusion values was observed, pointing to a continuing catabolism of the previously retained amino acids. This is clear from the balance data of infant

No. 1. In the other two infants the balance showed a transient negativity, since after the first 12-hour collection period oral feeding was started which led again to nitrogen retention.

Response of plasma nutrients and metabolites

The mean values $\pm$ SE for blood glucose, plasma FFA and lactate are shown in Fig. 4. As expected, a fall in FFA concentration occurred in response to a rise in blood glucose ($p < 0.001$). The increment in glucose ($p < 0.001$) fell gradually during intravenous nutrition, while FFA remained at the decreased level attained during the 4 hours of infusion. Blood lactate concentration showed a decreasing tendency ($0.01 < p < 0.05$).

As shown in Fig. 5, the mean α -amino nitrogen content of plasma was nearly doubled at 4 hours ($p < 0.001$) and remained practically at this level throughout the Aminosol-glucose ad-

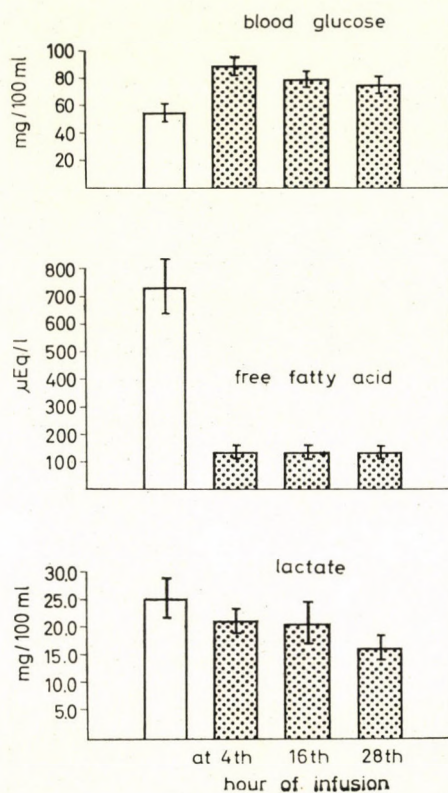


FIG. 4. Mean ($\pm$ SE) concentration of blood glucose, FFA and lactate before and during Aminosol-glucose infusion

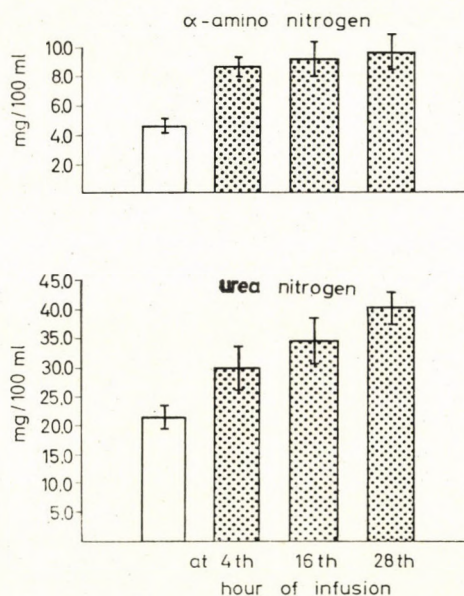


FIG. 5. α -amino nitrogen and urea content of plasma before and during Aminosol-glucose infusion

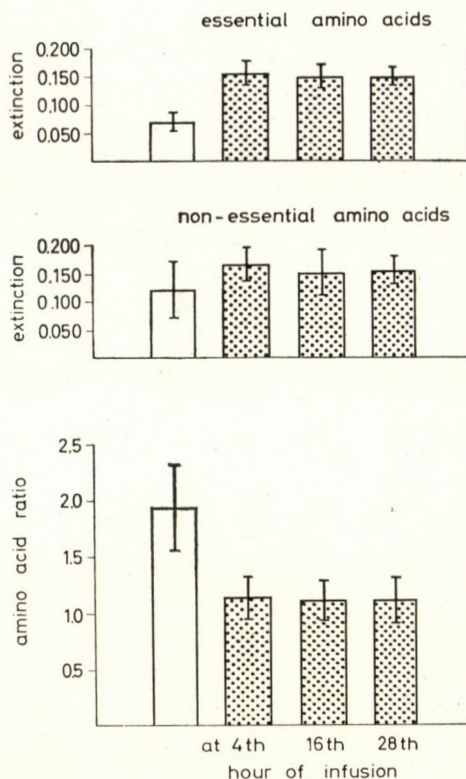


FIG. 6. Responses to Aminosol-glucose of the combined plasma concentration of the essential leucine, isoleucine, valine and methionine, and of the non-essential glycine, serine, glutamine, taurine. The changes in the ratio of these two groups of amino acids are also shown

ministration. The changes in serum urea concentration are also shown in Fig. 6. An increase was evident at 4 hours, thereafter a further rise occurred with a peak of 40 mg/100 ml by the end of the Aminosol-glucose infusion ($p < 0.01$). Since the preinfusion urea level varied considerably, a wide range of values was observed throughout the observation period.

Fig. 6 demonstrates the changes in mean combined plasma concentration of the non-essential glycine + serine + glutamine + taurine and that of the essential leucine + isoleucine +

valine + methionine. However, the rise in the plasma level of these two groups of amino acids was not proportional; the greater rise in the combined level of essential leucine + isoleucine + valine + methionine resulted in a marked fall in the plasma amino acid ratio ($p < 0.05$).

DISCUSSION

The present results substantiated our previous observations on the changes in substrate utilization in response to a four-hour period of

Aminosol-glucose infusion [10]. The prolonged administration of the protein hydrolysate-monosaccharide solution caused a profound change in energy metabolism as far as the oxidation of the three main nutrients is concerned. While the energy demand of the fasting newborn infants was mainly covered from the metabolism of fat, parenteral feeding with such a mixture caused a progressive increase in the contribution of carbohydrate and protein utilization to the calories produced.

Amino acid catabolism already increased during the first four hours of infusion, and its proportion amounted to 15, 12 and 7% of the total metabolism which in each infant represented a threefold rise of the preinfusion oxidation rate of amino acids. This was in complete agreement with the findings of our previous study performed during a four-hour Aminosol-glucose load. During the rest of the infusion period, a further substantial increase occurred in the participation of amino acids as sources of energy. The maximum percentage reached amounted to 60, 32 and 28% in the infants Nos 1, 2 and 3, respectively.

The response in urinary nitrogen excretion (total minus α -amino nitrogen) and blood urea level, either in magnitude or in timing, was similar to that of protein metabolism, pointing to the close connexion between urea formation and the changes in distribution pattern of substrate utilization. The changes in nitrogen balance during intravenous nutrition also pointed towards an increasing contri-

bution of amino acid oxidation to the energy expenditure of the premature infants. The time course of the responses in these parameters of protein metabolism suggested a marked metabolic stimulation during Aminosol-glucose infusion leading to an increased deamination of amino acids. In this respect, one has of course to reckon with individual differences too, as it was shown by the behaviour of the three infants studied. In infant No. 1, the positive nitrogen balance fell nearly to zero, indicating that during the last fractional period (from 16 to 28 hours) an intensive stimulation of amino acid oxidation had occurred.

According to the balance data, after discontinuing the intravenous nutrition, urinary nitrogen excretion still exceeded the preinfusion value, as a sign of a continuing catabolism of the retained amino acids. The twofold increase in plasma α -amino nitrogen level indicated a distinct retention of amino acids, a portion of which certainly continued to enter the process of oxidative deamination.

In our previous study concerning the calorogenic effect of Aminosol-glucose infused for four hours, only a mean increase of 13.4% in basal heat production was observed. There was a considerable variation, and in some infants no response was obtained. Among the three infants investigated in the present study, only one responded to the nutritive solution by a definite and lasting increase in heat production. The absence of a regular calorogenic effect of the amino acid mixture does not seem to fit into the

prevailing concept concerning the mechanism of the "specific dynamic action" of protein. It has been postulated [7] that extra heat production elicited by protein consumption represents the energy requirement of urea formation, more generally the energy cost of the oxidation of amino acids. On the basis of this explanation one would expect a regular and considerable thermogenic effect whenever amino acid catabolism increases. Although the present investigations have been performed under conditions associated with a considerably enhanced amino acid oxidation and urea synthesis, in two infants heat production did not increase at all. This appears to be against the above contention and supports the observation of a lack of a regular connexion between the responses of urea formation and oxygen consumption to a test meal in adults.

The pattern of the utilization of metabolic fuels during Aminosol-glucose infusion was also reflected by the alterations in blood metabolites. The increase in blood glucose and glucose oxidation resulted in a decrease of FFA utilization, in accordance with the concept of a glucose-

fatty acid cycle. In infant Nos. 1 and 2, after 4 hours of infusion the oxidation of FFA was completely suppressed, and carbohydrate and protein served as metabolic fuels.

The twofold rise in α -amino nitrogen reflected a considerable increase in the size of the free extracellular amino acid pool, which in this early neonatal period was, in all probability, mostly diverted to the catabolic processes. GHADIMI et al. [5] using ion exchange chromatography have recently reported a significant elevation in the majority of plasma amino acids, and emphasized the possible detrimental effects of hyperaminoacidaemia. In addition to these quantitative changes, profound qualitative alterations in the plasma aminogram were also caused by the administration of Aminosol, as it was shown by the decreased ratio of the non-essential and the essential amino acids. It is reasonable to assume that these marked distortions of the free amino acid pattern exert a number of deleterious effects on various cellular functions among which the regulation of protein synthesis might be the most important in causing permanent and irreversible changes in various tissues.

REFERENCES

1. CERIOTTI, G.: Ultramicro determination of plasma urea by reaction with diacetylmoxidine antipyrine without deproteinization. *Clin. Chem.* **17**, 400 (1971).
2. CLAYTON, C. C., STEELE, B. F.: A modified method for the estimation of amino nitrogen in urine. *Clin. Chem.* **13**, 49 (1967).
3. DALTON, C., KOWALSKI, C.: Automated calorimetric determination of free fatty acids in biologic fluids. *Clin. Chem.* **13**, 744 (1967).
4. GARROW, J. S., HAWES, S. F.: The role of amino acid oxidation in causing "specific dynamic action" in man. *Brit. J. Nutr.* **27**, 211 (1972).
5. GHADIMI, H., ABACI, F., KUMAR, S., RATHI, M.: Biochemical aspects of intravenous alimentation. *Pediatrics* **48**, 955 (1971).
6. HUCKABEE, W. E.: Relationships of pyruvate and lactate during anaerobic metabolism. I. Effects of infusion of

- pyruvate of glucose and of hyperventilation. *J. clin. Invest.* **37**, 244 (1958).
7. KREBS, H. A.: In *Mammalian Protein Metabolism* (H. N. Munro, J. B. Allison, eds). Vol. I., p. 125. Academic Press, New York 1964.
8. LAURELL, S., TIBBLING, G.: Calorimetric microdetermination of free fatty acids in plasma. *Clin. chim. Acta* **16**, 57 (1967).
9. PRYCE, J. D.: A simple rapid method for determining glucose in blood or plasma. *Analyst* **92**, 198 (1967).
10. RUBECZ, I., MESTYÁN, J.: Energy metabolism and intravenous nutrition of premature infants. The response of oxygen consumption, respiratory quotient and substrate utilisation to infusion of Aminosol-glucose. *Biol. Neonate*. In press.
11. RUBINSTEIN, H. M., PRYCE, J. D.: The calorimetric estimation of amino nitrogen in tissue fluids. *J. clin. Path.* **12**, 80 (1959).
12. WHITEHEAD, R. G.: Rapid determination of some plasma amino acids in subclinical kwashiorkor. *Lancet* **1**, 250 (1964).

Prof. J. MESTYÁN
Gyermekklinika
7623 Pécs, Hungary

Recensiones

W. WENZ: *Abdominale Angiographie*. Springer-Verlag, Berlin—Heidelberg—New York 1972. X + 226 Seiten mit 183 z. T. farb. Abbildungen in 351 Einzeldarstellungen und 34 Zeichnungen. Preis: DM 96,—

Die Erfindung der perkutanen Angiographie, die Entwicklung der Röntgentechnik und die Erkennung wenig toxischer Kontrastmittel haben die routinemäßige Anwendung der Angiographie ermöglicht. Im vorliegenden Buch werden die bei fast 3000 Bauchangiographien an der Chirurgischen Universitätsklinik Heidelberg gesammelten Ergebnisse und Erfahrungen ausgewertet und so geordnet, daß Vorteile und Risiko beurteilt werden können. Nach einem kurzen historischen Überblick wird die Röntgenanatomie der abdominalen Aorta und ihrer Äste mit den Verzweigungen, dann die V. cava inferior und V. portae beschrieben. Es folgt ein ausführliches Kapitel über die angiographische Technik. Man findet hier genaue Hinweise für grundlegende wie auch für komplizierte und spezielle Verfahren. Auch Komplikationen werden berücksichtigt. Unter dem Titel: Abdominales Syndrom und Angiographie werden der akute und der chronische Verschuß der A. mesenterica superior oder ihrer Äste erörtert und, was besonders wichtig ist, die Indikationen der Angiographie bei dieser, oft mit unklaren Symptomen einhergehenden Krankheit kritisch angeführt. Abflußbehinderun-

gen im Pfortadergebiet, Bauchtraumen, Tumoren werden in den folgenden Abschnitten besprochen.

Für Kinderärzte und Kinderradiologen ist das Kapitel über abdominale Angiographie im Kindesalter besonders wichtig und aufschlußreich. Es wird nachgewiesen, daß die Methode auch bei ganz jungen Säuglingen mit nicht mehr Risiko als bei Erwachsenen durchgeführt werden kann und daß sie nicht nur bei Verletzungen und Tumoren, sondern auch bei Gefäß- und Organanomalien zur eindeutigen Klärung der Diagnose beitragen dürfte.

Im speziellen Teil werden Technik, Indikationen und Ergebnisse mitgeteilt und zwar in einer Weise, daß die Untersuchung auch im kleinsten Röntgenlabor ausgeführt werden kann. Anhand von schematischen Darstellungen werden Wesen der zu klärenden Krankheit, die geeignete Methode gezeigt, dann in Einzelheiten beschrieben und mit einer am Schluß des Buches zusammengestellten, zum Teil farbigen Bildsammlung illustriert.

Diese Monographie wird denen gute Dienste leisten, die sich mit den abdominalen Organen und deren Krankheiten beschäftigen, so dem Anfänger, wie auch dem Erfahrenen. Die Bildsammlung ist ausführlich und sehr anschaulich, das Literaturverzeichnis up-to-date. Die Ausstattung des Buches ist ein Meisterwerk der Technik.

K. GEFFERTH

Kinder- und Jugendgesundheitschutz. Herausgegeben von E. SCHMIDT-KOLMER, R. NEUBERT. Volk u. Gesundheit, Berlin 1972. 477 Seiten mit 68 Abbildungen und 56 Tabellen. Preis: M 44,—

Das Buch ist als ein Leitfaden für den Kinder- und Jugendgesundheitschutz in der DDR bestimmt.

Im einleitenden Kapitel befassen sich die Verfasser mit der Entwicklung des Zentralnervensystems und der einzelnen Funktionen, vor allem mit dem zweiten Signalsystem und weisen auf die Rolle seiner Entwicklung bei der Gestaltung des Benehmens hin. Bei der Besprechung der somatischen Entwicklung wird die Frage der Akzeleration sowohl bei der Gestaltung der Körpermaße wie auch des Zeitpunktes der Pubertät angedeutet. Ausführliche Tabellen zeigen anhand von 1956–1960 durchgeführten Abmessungen die anthropologischen Daten der Kinder-Bevölkerung der DDR.

In dem folgenden Kapitel über die funktionelle Entwicklung und Anpassung an Arbeitsanforderungen finden wir Angaben hinsichtlich des Kreislaufs, der Muskelfunktion, Hämoipoese, ferner über die Anpassung des Stoffwechsels an physikalische oder geistige Arbeit. Hier werden auch die Probleme des täglichen, wöchentlichen und jährlichen biologischen Rhythmus, der Ermüdung, Erschöpfung und die Bedeutung der aktiven und passiven Erholung erwähnt.

In dem demographischen Teil wird die Populationsstruktur der DDR angegeben; es werden die in hundert Jahren registrierten Veränderungen in der Zusammensetzung der Altersgruppen und im Verhältnis Kinder-Rentner/arbeitsfähige Bevölkerung und dessen erwartete Gestaltung bis zum Ende des Jahrhunderts angeführt.

Bei den Angaben über die Säuglings- und Kindermortalität fällt neben deren gleichmäßigen Abnahme der dominierende Anteil der Unfälle seit 1953 auf: so wurde 1967 in der Altersgruppe 1–19 Jahre bei Jungen etwa die Hälfte, bei Mädchen ein

Viertel der Todesfälle durch Unfall verursacht.

Da auch Fragen wie Bauplanung, Funktion, Lebensmittelversorgung und Hygiene von Kinderinstitutionen besprochen werden, kann das von 33 Autoren sorgfältig zusammengestellte Buch auf das Interesse von Pädiatern, Hygienikern und auch sich mit organisatorischen- und Planungsproblemen beschäftigenden Fachleute rechnen.

D. BÉKEFI

F. RÉNYI-VAMOS, A. BABICS: *Anuria: Therapeutic Experiences.* Publishing House of the Hungarian Academy of Sciences, Budapest, joint edition with Pitman Medical, London 1972. 199 pages with 58 illustrations.

This book — prefaced by Nils Alwall — describes the experience of the authors in the treatment of anuria and acute uraemia gained at the Budapest artificial kidney unit in the course of 15 years. According to their fundamental concept anuria is a syndrome and all the factors which may induce renal failure are discussed from the morphological and pathophysiological angle. The book contains six well-proportioned chapters.

A concise discussion of the disturbances of salt and water balance is followed by a description of the histopathology and pathogenesis of the anuric syndrome. Clinical manifestations are represented by biochemical changes.

The book is especially lively as most of the points discussed are accompanied by case reports providing essential information. This means a substantial help for clinicians who, not closely familiar with the problems at issue, are thus assisted in finding those data which they happen to be in need of. This is of prime importance if we bear in mind that it is the first medical intervention which may determine the future of the patient in the case of acute renal failure.

A new branch of science, nephrology, has developed in the last 20 years. Although it is just a single chapter of nephrology with which, according to its title and subject matter, the book is concerned, it shows in how many directions the nephrologist has to be versed.

Of course, each chapter of the work may serve as the subject of a separate textbook; the work at issue aims, however, at survey and synthesis. The tendency towards synthesis and the emphasis laid on essential points ensure useful orientation also for specialists.

F. BALOGH

Fortschritte der Hämatologie. Band 2. *Leuko- und Lymphozytopenese.* Herausgeber: E. PERLICK, W. PLENERT, O. PROKOP. Johann Ambrosius Barth, Leipzig 1972. 470 Seiten mit 99 Abbildungen und 22 Tabellen. Preis: M 30,—

Das Buch ist der zweite Band des als vierbändig geplanten hämatologischen Werkes. Die ausgewählten Themen wurden von mehreren international bekannten Kennern der speziellen Fachgebiete bearbeitet und in kompetenten und aktuellen Abschnitten zusammenfassend dargestellt.

Unter den besprochenen Themen finden wir die Fanconi-Anämie, die thrombohämorrhagischen Syndrome, die Leukämieformen des Kindesalters. Ein ausführliches Kapitel befaßt sich mit der Behandlung der akuten Leukämie und den therapeutischen Ergebnissen, ein anderes mit der normalen und pathologischen Funktion der Milz. Wertvolle Informationen übermitteln die die biochemischen und enzymatologischen Eigenschaften der normalen und pathologischen Leukozyten behandelnden Abschnitte. Eingehende Kapitel sind der Transformation der Lymphozyten, ferner der Ätiologie und Pathogenese der unreifzelligen kindlichen Leukämie und schließlich den diagnostischen und therapeutischen Fragen des lymphoproliferativen Syndroms gewidmet.

Der auch englisch verfaßte Teile (von Seitz, Astaldi und Micu) und jeweils russische, englische und französische Zusammenfassungen enthaltende wertvolle Band kann auf das Interesse jedes Hämatologen und besonders des sich mit der pädiatrischen Hämatologie befassenden Klinikern rechnen.

O. DOMJÁN

Röntgendiagnostik der Skeleterkrankungen. Teil 2. Herausgegeben von BIERLING, G., BÜRGELE, E., FISCHEDICK, O., HAAGE, H., RANNIGER, K., SOMMER, F. und WEISS, J.-W. Handbuch der medizinischen Radiologie. Band 5. Teil 2. Springer Verlag, Berlin—Heidelberg—New York 1973. 650 Seiten mit 560 Abbildungen. DM 336,—

Im vorliegenden Buch sind vier Probleme der Skelettdiagnostik zusammengefaßt.

Im ersten Teil des Werkes werden die Fragen des Osteolysesyndroms behandelt: essentielle, familiäre, posttraumatische Osteolyse, Osteolysen bei Dysraphie und verschiedenen Krankheiten (Syringomyelie, Tabes dorsalis, Zuckerkrankheit usw.), das Gorham-Syndrom.

Der zweite Teil befaßt sich mit den entzündlichen Knochenerkrankungen: unspezifische, spezifische Entzündungen und parasitäre Erkrankungen der Knochen.

Der dritte Teil analysiert die PAGETSche Knochenerkrankung.

Der vierte Teil wird der Arthrographie gewidmet. In diesem Teil des Buches wird das Gebiet der Gelenkbinnen- und Kapselverletzungen in den entsprechenden Gelenken dargestellt.

Der Bedarf an einer solchen röntgenologischen Darstellung ist besonders groß, da in der Chirurgie und in der Orthopädie den korrigierenden Operationen am Skelet und den operativen Eingriffen in der Umgebung der Knochen zunehmendes Interesse entgegengebracht wird.

E. HAJÓS

E. GOETZE: *Grundriß der Pathophysiologie*. 2. Auflage. Gustav Fischer Verlag, Jena 1972. 493 Seiten mit 203 Abbildungen und 50 Tabellen. Preis: M 31,40

Über die erste Auflage dieses Buches ist im Jahrgang 1970 dieser Zeitschrift bereits eine Rezension erschienen. Wie auch der Verfasser betont, hat sich in den vergangenen Jahren unsere Stellungnahme hinsichtlich der Immunologie, Molekularbiologie, Pathogenese der malignen Tumoren und Funktion der inneren Sekretionsdrüsen weitgehend geändert, weshalb eine zweite Auflage als notwendig erschien.

Es werden die feinsten Einzelheiten der Immunologie, die radiale Immundiffusion, der Radioimmunttest besprochen. Man findet genaue Information inbezug auf die Antikörperbildung des Neugeborenen, die Rolle des Thymus bei der Bildung von Antikörper, die Autoantikörperbildung und deren Bedeutung in der Tumorphathologie, bei der Hashimoto-Krankheit und bei Lupus erythematosus disseminatus.

Ein Kapitel ist den malignen Tumoren gewidmet, in dem die Theorien der Karzinogenese erörtert werden. Ein anderes Kapitel befaßt sich mit den molekularbiologischen Aspekten der Karzinogenese. Ausgezeichnet ist das Kapitel über die genetisch bedingten Stoffwechselstörungen und Chromosomenaberrationen. Die pathogenen Wirkungen physikalischer Faktoren sind in einem Kapitel zusammengefaßt, in dem man wohl alles findet, was von Bedeutung ist, so auch die Rolle der künstlichen Hibernation in der modernen Medizin. Weitere, entsprechend proportionierte Abschnitte befassen sich mit der Ernährung, dem Wasser- und Elektrolythaushalt, der Verdauung und Absorption von Nahrungsstoffen, mit der Leber, dem Blut, Kreislauf, den Störungen der Ventilation, mit den Nieren und ableitenden Harnwegen und dem Bewegungsapparat.

Neben den modernen Theorien sind mit der I. Auflage verglichen die praktischen Beziehungen mehr in den Vordergrund gerückt. Das bezieht sich auch auf den

Abschnitt über die innere Sekretion, in dem die realising Faktoren, die Inhibitoren und auch die einzelnen Krankheitsbilder ausführlich besprochen werden. Im Zusammenhang mit Diabetes werden das Insulinmolekül und Proinsulin, ferner die für den diabetischen Zustand bezeichnenden Symptome und Folgen des diabetischen Stoffwechsels erläutert.

Abschließend folgen drei gedankenerweckende Kapitel über die Pathophysiologie des Nervensystems, der Entwicklung und des Alterns.

Das Werk kann nicht nur als ein gutes Lehrbuch, sondern auch als eine für den mit der wissenschaftlichen Entwicklung Schritt haltenden praktizierenden Arzt wertvolle Arbeit empfohlen werden.

L. BARTA

W. RICK: *Klinische Chemie und Mikroskopie*. Springer-Verlag, Berlin—Heidelberg—New York 1972. XVI + 389 Seiten mit 56 Abbildungen. Preis: DM 24,80

Die Arbeit besteht aus zwei Teilen: Hämatologie und klinische Chemie. Der erste behandelt die Entwicklung der geformten Bestandteile des Blutes, die hämatologischen Untersuchungsverfahren, die pathologischen Veränderungen des Blutbildes, so auch die Leukämien und Anämien. In dem Kapitel Hämostaseologie werden die Probleme der Gerinnung erörtert. Mit zahlreichen demonstrativen Tabellen und Abbildungen erhält der Leser wertvolle Richtlinien hinsichtlich aller Teilfragen dieses Gebietes.

In dem sich mit den chemischen Untersuchungen befassenden Teil wurden die entsprechenden Proportionen durch eine ausgezeichnete Gruppierung gesichert. Nach den allgemeinen Richtlinien für die Arbeit im klinisch-chemischen Laboratorium werden die photometrischen Verfahren, so z. B. die Bilirubinbestimmung, die oralen und intravenösen Glukosebestimmungen und die Normen erörtert.

Anschließend folgen Cholesterin-, Karbamid-, Kreatinin-, Harnsäure-, Eisen-, anorganisches Phosphat-, Serumprotein-Bestimmungsverfahren, ferner Elektrophorese und die photometrische Bestimmung der Enzymaktivitäten, Flammenphotometrie, Fluorimetrie und pH-Messungen. Besonders eingehend werden die Methoden zur Harn-, Liquor-, Stuhl-, Magensaft- und Pankreassekretionuntersuchung besprochen. Äußerst nützlich ist der Abschnitt, welcher die Fehler bei der Laboratoriumsarbeit, deren Verminderung und Vermeidung behandelt. Wie im Laufe des ganzen Buches, wird auch hier die präzise Arbeit als Grundbedingung für zuverlässige Ergebnisse hervorgehoben. Abschließend finden wir eine ausführliche Zusammenstellung der Normbereiche.

Die sorgfältig verfaßte Arbeit soll sowohl praktizierenden als auch Laborfachärzten empfohlen werden.

L. BARTA

Leukämie. Herausgeber: R. GROSS, J. van de Loo. Springer-Verlag, Berlin—Heidelberg—New York 1972. XV + 700 Seiten mit 219 Abbildungen. Preis: DM 148,—

Das Buch faßt das Material des XV. Kongresses der Deutschen Hämatologischen Gesellschaft zusammen, wo sich 19 Referate und 73 Vorträge mit dem einzigen Thema — der Leukämie — beschäftigten. Die Wahl der Vorträge erfolgte in dem Sinne, daß der Leser über sämtliche Fragen der Leukämie und auch über die sich am Krankenbett ergebenden Probleme entsprechende Information erhalte.

Die Einzelheiten der experimentellen Leukämie wurden recht kurzgefaßt, und auf mehrere Teilfragen wurde verzichtet, um die Pathologie, Zytologie, Zytogenetik, Biochemie und Epidermiologie des Krankheitsbildes ausführlich erläutern zu können. Ebenso werden Differentialdiagnose, Chemotherapie, Strahlentherapie und die an Interesse zunehmende Immuntherapie

eingehend erörtert und über die Probleme der Prophylaxe, Komplikationen und Substitutionstherapie berichtet.

Die mit den neuesten Angaben des Schrifttums ergänzte Arbeit, die den heutigen Stand der Leukämie festlegt und die aktuelle Stellungnahme zu deren Probleme widerspiegelt, wird von allen auf diesem Gebiet Tätigen begrüßt werden.

J. ROMHÁNYI

Steroids and Brain Edema. Edited by H. J. REULEN, K. SCHÜRMANN. Springer Verlag, Berlin—Heidelberg—New York 1972. 306 pages with 60 Figures. Price: DM 38,—

The treatment of brain oedema developing in different cerebral lesions and playing an important role in mortality, is a difficult and as yet unsolved therapeutic task. Much has been written concerning the efficacy of steroids on brain oedema and the question has been dealt with by an International Workshop held in Mainz, Germany, June 19 to 21, 1972. The book at issue contains the papers with all the discussions and the round table conference held at the meeting.

The contributions presented by internists, neurochemists, neurologists, neuropathologists, neurosurgeons, pharmacologists and physiologists have revealed several complex details of the relationships between steroids and brain oedema. They were grouped around the following four basic topics: I. experimental aspects of brain oedema and therapeutic approach; II. effects of steroids on experimental brain oedema; III. mechanisms of action of steroids on brain oedema; and IV. effects of steroids on brain oedema in man.

The meeting ended with SCHÜRMANN's conclusion, "... I think we all feel very strongly that our meeting has raised far more questions than could be answered ..."

J. SZÉNÁSY

Å. WÄHLIN, L. WESTERMARK, A. van der VLIET: *Intensivpflege, Intensivtherapie*. Bearbeitet und herausgegeben von G. A. NEUHAUS. Springer-Verlag, Berlin—Heidelberg—New York 1972. XV + 223 Seiten mit 69 Abbildungen. Preis: DM 48,—

Die Intensivpflege ist in den letzten Jahren eine der Voraussetzungen der fortschrittlichen Organisation der Krankenpflege geworden. Die Intensivtherapie ist jedoch eine teure Pflegeform. Das ist der Preis, der bezahlt werden muß, damit Schwerstkranken optimale chirurgische und medizinische Leistungen zugute kommen.

Im ersten Teil werden Verwaltung, Organisation usw. kurz besprochen. Es wird betont, daß nach einer unkomplizierten Operation mit einer Überwachungszeit von etwa 2 bis 4 Stunden zu rechnen ist. Auch Patienten mit Spinal- und Epiduralanästhesie, also mit klarem Bewußtsein, benötigen eine sorgfältige Überwachung. In einer offenen Wachstation dürfen keine infizierten Patienten behandelt werden, infizierte Kranken müssen isoliert werden.

Im zweiten Teil werden verschiedene Themen besprochen: akute Versorgung von Schwerkranken (Intubation, Messung des zentralen Venendrucks, Arterienkatheter, Herzstillstand usw.), die wichtigsten Überwachungs- und Behandlungsaufgaben bei der Intensivpflege (Bewußtseinstörungen, Blutzirkulation, Atmung), spezielle Probleme bei langdauernd bewußtlosen oder schwerstkranken Patienten (Dekubitus, Parotitis), besondere Gesichtspunkte bei der künstlichen Beatmung und Respiratorbeatmung, Gasaustausch und Säure-Basen-Gleichgewicht, Nahrungszufuhr usw. Der dritte Teil enthält die speziellen Formen der Intensivpflege bei Trauma mit Schockgefahr und Fettemboliesyndrom, akuter Herzinsuffizienz, Vergiftungen, Wundstarrkrampf und Verbrennungen. Abschließend sind 14 Beilagen vorzufinden: Entwurf einer Arbeitsanweisung für das Intensivpflegepersonal, Inhalt des Bereitschaftsschrankes im Isolierzimmer usw.

Den speziellen Pflegeproblemen der

Kinder ist ein selbständiges Kapitel gewidmet. Obwohl die besten Voraussetzungen für die Kinderintensivpflege in den pädiatrischen Kliniken gegeben sind, muß jede Intensivstation damit rechnen, gelegentlich auch Kinder aufnehmen zu müssen. Deshalb werden vor allem jene Unterschiede zwischen Erwachsenen und Kindern hervorgehoben, deren Kenntnis für die entsprechende Kinderintensivpflege und Therapie unumgänglich ist.

Bei der Überwachung soll stets vor Augen gehalten werden, daß bei Kindern Atem- und Pulsfrequenz physiologisch höher sind und eine erhöhte Neigung zu Schwankungen vorliegt; die Körpertemperatur ändert sich ebenfalls dramatischer in beiden Richtungen. Die ständige Kontrolle dieser Werte ist deshalb unbedingt erforderlich. Brauchbare Ratschläge in bezug auf die richtige Ernährung schwerkranker Säuglinge ergänzen dieses wertvolle Kapitel.

Das ausgezeichnete Buch wurde von den schwedischen Autoren in erster Linie für Nichtfachleute, also für Medizinstudenten, Krankenschwestern und Verwaltungsangestellte geschrieben. Es wird aber auch bei der Ausbildung von Anästhesisten und Chirurgen gute Dienste leisten.

M. PÁSZTOR

BECKER, V.: *Bauchspeicheldrüse (Inselapparat ausgenommen)*. In: *Spezielle pathologische Anatomie*. Herausg. DOERR, W., SEIFERT, G., UEHLINGER, E. Band 6. Springer Verlag, Berlin—Heidelberg—New York 1973. 586 Seiten mit 296 Abbildungen. DM 238,—

Seit mehr als einem Jahrhundert ist die Bauchspeicheldrüse ein klassisches Beobachtungsfeld der Histopathologie. Die Dynamik der normalen und noch eher der gestörten Sekretion konnte ebendort verhältnismäßig leicht vitalmikroskopisch demonstriert werden. Das Wechselspiel zwischen den kommunizierenden Gangsystemen

men für Galle und Bauchspeichel als Muster einer bilateralen Synergide hat zahlreiche Forscher fasziniert.

Das Buch bespricht in den einzelnen Kapiteln die topographische Anatomie, Entwicklungsgeschichte, Physiologie, Entwicklungsfehler, zystische Pankreasfibrose, Statistik, Kreislaufstörungen, Begleitreaktionen des Pankreas bei andersartigen Erkrankungen, Betriebsstörungen, das Ödem, die verschiedenen Erscheinungsformen der Pankreatitis, die Parasiten, Geschwülste und Pankreasträumen. Der Anhang enthält das Leben ohne Pankreas, den Zustand nach Pankreatektomie, die Pankreastransplantation, die Probeexzision und die Biopsie des Pankreas.

Die akute und chronische Pankreatitis sowie die Pankreastumoren bilden die Schwerpunkte der Darstellung. Besonderer Wert wird auf die Schilderung der funktionellen und der gestaltlichen Beteiligung der exokrinen Bauchspeicheldrüse an Allgemeinerkrankungen des Stoffwechsels, an Infektionskrankheiten, Tumorleiden und besonders an anderen Oberbaucherkrankungen gelegt. Die Kenntnis der Betriebsstörungen der Bauchspeicheldrüse durch unmittelbare, aber auch durch eine allgemeine Beeinflussung erlaubt, die Symptomatik der Bauchspeicheldrüse zu erkennen und in die Analyse des Symptombildes einzubeziehen. Aus der Schilderung der anatomischen und funktionellen Reaktionsweisen der Bauchspeicheldrüse bei ihrer Erkrankung und bei Allgemeinerkrankungen entsteht eine allgemeine Pathologie der Bauchspeicheldrüse.

Die Herausgabe der Pathologie des tubulären Pankreas als eigenständiges Werk wird an der Klärung der Zusammenhänge zwischen Organstörung und Krankheit des ganzen Menschen mithelfen.

Das ausgezeichnete Werk kann sowohl Klinikern als auch Pathologen warm empfohlen werden.

H. JELLINEK

Therapie innerer Krankheiten. Herausgeber: E. BUCHBORN, H. JAHRMÄRKER, H. J. KARL, G. A. MARTINI, W. MÜLLER, G. RIECKER, H. SCHWIEGK, W. SIEGENTHALER und W. STICH. Springer Verlag, Berlin—Heidelberg—New York 1973. 650 Seiten mit 25 Abbildungen. DM 48,—

Das Buch ist ein Nachschlagewerk für den praktischen Arzt, entsprechend übersichtlich und straff gegliedert. Jeder Beitrag (96 Einzelbeiträge) enthält einen allgemeinen Teil, Indikationen und Kontraindikationen der einzelnen Maßnahmen, Angaben über Sofortmaßnahmen und Dauertherapie sowie kurze Hinweise auf weiterführendes Schrifttum. Pharmaka und therapeutische Techniken mit breiter Indikation werden in Spezialkapiteln ausführlich dargestellt.

Im ersten Teil des Werkes wird die Therapie der Organerkrankungen besprochen, der zweite Teil befaßt sich mit den allgemeinen Behandlungsmethoden. Angegliedert ist ein Pharmakaverzeichnis, das sowohl chemische als auch die handelsüblichen Bezeichnungen anführt.

Das Buch wird dem Allgemein- und Facharzt als ausgezeichnete Informationsquelle dienen.

F. RÉNYI-VAMOS

H. BEGEMANN, J. RASTETTER: *Atlas der klinischen Hämatologie* (Begründet von L. Heilmeyer und H. Begemann) 2. überarbeitete Auflage. Springer-Verlag, Berlin—Heidelberg—New York 1972. XV + 324 Seiten mit 208 Abbildungen. Preis: DM 248,—

Bei der rapiden Entwicklung der Hämatologie ist trotz der Verbreitung der modernen histochemischen und elektronenmikroskopischen Verfahren noch immer die Morphologie unsere bedeutendste diagnostische Stütze, und gute hämatologische Atlasse erleichtern ihre Anwendung und die Aneignung der nötigen diagnostischen Gewandtheit. In dieser Hinsicht ist die erste Auflage

dieses Werkes (1955) als eine klassische Arbeit zu betrachten, auf deren Grundlage Generationen von Hämatologen aufgewachsen sind.

In dem vorliegenden überarbeiteten Band ist die Methodologie kürzer gefaßt, das Bildmaterial ist umfangreicher geworden. Es werden die Technik der Knochenmark-, Milz-, Lymphknoten und Tumorpunktion und die Bewertung der Präparate, ferner neben den traditionellen Färbungsverfahren die neueren Methoden und cytochemischen Untersuchungstechniken angeführt. Im Bildmaterial werden nach der Darstellung der einzelnen im Knochenmark und Blut vorfindbaren Zellformationen auch elektronenmikroskopische Bilder einiger Typen demonstriert. Den charakteristischen Krankheitsbilder entsprechend werden die Blutbilder und Knochenmarkbefunde bei den hämolytischen Erkrankungen besprochen, ferner die Morphologie der Lymphknoten- und Milzpunkate, einige bezeichnende Geschwulstformen und abschließend die tropischen Blutparasiten erörtert.

Der Aufbau des Buches ist übersichtlich, das Bildmaterial sorgfältig gewählt, die Ausführung musterhaft. Anhand der Abbildungen werden die verschiedensten Erscheinungen der hämatologischen Morphologie gut demonstriert. Die Farbbilder und Mikrofotos ergänzen einander in nützlicher Weise, indem mittels ersterer die möglichen Variationen der zu beobachtenden Kennzeichen (Kernstruktur, Cytoplasma, Granulation usw.) in den einzelnen Zelltypen und mit Hilfe der Mikrofotos die typischen und häufig vorkommenden Erscheinungsformen studiert werden können.

Der hämatologische Atlas wird bei der mikroskopischen diagnostischen Arbeit, der Erkennung der charakteristischen Zelltypen und Identifizierung der atypischen Zellformationen viel Hilfe leisten. Diese wertvollen Informationen werden auch auf dem Gebiet der pädiatrischen Hämatologie sowohl die diagnostische Routinearbeit wie auch die Fortbildung erleichtern.

I. KÖRMENDY

CSABA, G.: *Regulation of mast-cell formation*. Studia Biologica Hungarica No. 11. Publishing House of the Hungarian Academy of Sciences, Budapest 1972. 148 pages with 71 figures. Price \$ 6. —

The existence of mast cells has been known for more than a century but most of their properties are still unclear. This book presents a number of new data revealed by the author's experiments mainly concerning the influences on the mast cells of hormones of the pineal body, thyroid, etc. The results seem to provide evidence of a hormonal regulation of mast cell formation and of its degranulation and regranulation.

For mast cell formation, mainly the thymus is responsible; its reticulum cells, the small and medium thymocytes are synthesizing the components of the mast cell and so they themselves develop into mast cells. Such cells also arise in the lymph nodes and perhaps in the spleen. The physiological regulators of this process are the glucocorticoids, but thyroxin and melatonin too have their part. The mast cell is not only storing the granules but it is also responsible for their synthesis and their release into the neighbouring tissues and the circulation. So the mast cell may be considered a unicellular endocrine gland.

It will be of interest to quote the Conclusions of the book, a chapter summarizing practically the whole of present knowledge concerning mast cell formation. It contains, among others, such paragraphs as What is a mast cell? Is there a mast cell system in the organism? Hormonal regulation; Inhibition of inducers; The feedback problem; The fate of the inducer; The problem of physiological regulation; etc. The book ends with a careful survey of the relevant literature.

The monograph will be received with appreciation by those interested in heparin, 5-HT, histamine and, of course, anaphylactoid reactions and blood coagulation.

O. DOMJÁN

LAPRÉ, R. M.: *Maternity Care. A Socio-Economic Analysis*. Tilburg University Press, The Netherlands. 99 pages with 68 tables.

This highly interesting booklet gives insight into maternity care in the Netherlands, a country well-known for its perinatal mortality being among the lowest in the world and for the fact that in the last 15 years, 50 to 74% of the deliveries have taken place in the home. Antenatal care, confinement and postnatal care are provided in 1/3 of domiciliary deliveries by the midwife without medical help, in 2/3 by the general practitioner.

The present investigation was performed by a market analytical approach, from the angle of supply and demand, the supply side of the market being formed by the services concerned with maternity care, and the demand side, i.e. the "consumers", by the maternity patients. The starting point of the enquiry was the consumers' wishes and preferences vs. the supply side, i.e. the total number of available beds for delivery in general hospitals, maternity hospitals and maternity homes, as well as of the obstetricians, general practitioners and midwives. Distribution of this supply over the various districts, furthermore the costs involved in domiciliary deliveries managed by midwives, and in hospital deliveries, by general practitioners, reimbursement to compulsorily insured patients of low income groups and to privately insured patients in the higher income brackets, etc., were also analyzed. The data were obtained from literature data, from interviews with 400 women, and from figures furnished by the Council for Medical Registration.

It is pointed out that in the Netherlands, midwives are authorized to provide perinatal care but in abnormal pregnancies and deliveries they are required by the law to consult a general practitioner or an obstetrician. The activities of the general practitioner are not subject to restrictions but he will obviously arrange for hospitalization in case of need.

The demand side of the market, comprising the number, living and working conditions, social status and education of the consumers are dealt with in detail. The choice of maternity management depends on various factors. Since it forms a market, the type selected is greatly influenced by the supply side, i.e. by the services offered. Both general practitioner and midwife are in a position to predict the expected course of delivery. On the other hand, they seem increasingly inclined to attach themselves to hospitals rather than to conduct domiciliary deliveries. This is a source of increasing demands for hospital deliveries. An inverse tendency follows from the prevailing insurance system. Notably, compulsory insurance covers the charges of the midwife only, unless the services of the general practitioner or of the specialist are required on medical grounds or there is no midwife in the area where the mother lives.

From the inquiry it emerges that in Utrecht as well as in Tilbury hospital, deliveries are associated with a higher rate of maternal and neonatal infections than are domiciliary deliveries.

In health services in general, including maternity care, the interests of the patient, the physician and the community may clash with each other. It is inherent in this particular kind of market that the safeguard of the consumers' interests lies in the high ethical standards of the medical profession. Governmental regulatory powers controlling the activities of insurance companies, the hospital charges and services, while providing financial supplies to health services, also affect the constellation of supply and demand.

I. SIMONOVITS

R. HEINECKER: *EKG Fibel*. 9. überarbeitete Auflage. Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1973. VIII + 336 Seiten mit 280 Abbildungen in 485 Einzeldarstellungen. Preis: DM 29.80

Der Umstand, daß diese in Lehrbuchform erschienene Arbeit jetzt ihre neunte

Auflage erlebt und außerdem auch spanisch, japanisch und italienisch herausgegeben wurde, spricht für sich. Der Erfolg des Buches ist offenbar auf die Tatsache zurückzuführen, daß es sich in der Thematik und Besprechungsweise an die Ansprüche des praktizierenden Arztes anpaßt.

Die klinische Bewertung der 12 Ableitungen wird der vektoriellen Betrachtungsweise gemäß durchgeführt. Außerdem sind die bipolaren Ableitungen nach Nehb, die infolge der Verbreitung der Computerauswertung des EKGs in Bedeutung zunehmenden korrigierten orthogonalen Ableitungen nach Frank, und die Besonderheiten des normalen Elektrokardiogramms bei Säuglingen, Kindern und Jugendlichen in speziellen Abschnitten dargestellt.

In der Einführung wird die elektrophysiologische Basis des Entstehens der EKG Kurve besprochen. Die didaktischen Abbildungen erleichtern das Verfolgen des Textes.

Im zweiten Teil werden die Veränderungen des Vorhofteils, des Kammerteils und die Erregungsrückbildungsstörungen erörtert. Im Rahmen der Veränderungen des Kammerteils werden das EKG der Kammerhypertrophien und die Schenkelblockbilder analysiert. Die unifaszikulären Blockformen — links-anterior und links-posteriorer Hemiblock — sind im Abschnitt des inkompletten Linksschenkelblockes zusammengefaßt. Bei der Besprechung der Erregungsrückbildungsstörungen sind sämtliche extrakardial verursachten Formen, wie die Einflüsse des vegetativen Nervensystems, der Stoffwechselstörungen, hormonaler Störungen, exogener Intoxikationen und Digitalisbehandlung, ausführlich dargestellt. Die Besprechung der extrakardialen Einflüsse ist mit der Bedeutung des Steh- und Belastungs-EKG ergänzt. In diesem Teil werden die EKG-Veränderungen bei Myokardinfarkt, Perikarditis, traumatischer Herzscheidigung, Cor pulmonale, erworbenen und angeborenen Herzfehlern besprochen.

Der dritte Teil ist den Veränderungen der Reizbildungs- und Überleitungsstörungen gewidmet. Der Abschnitt über den Morgagni—Adams—Stokes Anfall und die Befunde nach Einpflanzung eines elektrischen Schrittmachers sind hervorzuheben.

Die Analyse der technisch tadellosen EKG Abbildungen ist dadurch erleichtert, daß alle Abbildungen 3 synchron registrierte Ableitungen darstellen. Das Buch entspricht vor allem den Ansprüchen des praktizierenden Internisten, ist aber auch für Kinderärzte, besonders bei Teenagerproblemen, geeignet.

J. KAMARÁS

R. HEINECKER: *EKG — Quiz. Eine EKG-Auswahl zur Selbstprüfung*. Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1973. VI + 241 Seiten mit 120 Abbildungen. Preis DM 29,80

Es war eine gute Idee des Thieme Verlages, — eventuell durch die Popularität der Fernseh Quiz-Programme stimuliert — ein EKG-Quiz herauszugeben. Das Buch ist eine gute Ergänzung der EKG-Fibel desselben Verfassers und bietet dem Leser die Möglichkeit, seine Kenntnisse selbst überprüfen zu können.

Das Buch enthält 120 Beispiele. Wie im Vorwort angedeutet, ist die Reihenfolge der Kurven ohne Systematik. Die Anamnese ist kurz angegeben, z. B. »14. j. gesundes Mädchen mit häufigen Anfällen von Herzjagen«. Beschreibung, Auswertung und EKG Diagnose bleiben die Aufgabe des Lesers. Ein »Antwortenbeifeht« beinhaltet die exakte Lösung der Kurven. Der Kinderarzt wird es bedauern, daß unter den Beispielen nur vier der pädiatrischen Altersgruppe angehören.

Neben der nützlichen diagnostischen Übung bereitet das Rätsellösen auch viel Spaß.

J. KAMARÁS

Clinical Oncology. Edited by the Committee on Professional Education of the International Union Against Cancer. XVII + 321 pages with 89 figures. Springer Verlag, Berlin—Heidelberg—New York 1973. Price DM 22.—

The various forms of malignant disease dealt with in this book primarily concern adult age. The first part opens with an outline of certain general aspects such as epidemiology (incidence, death rate, geographic distribution), and then discusses the diverse aetiological factors in detail. The successive chapters deal with the pathological and diagnostic aspects and with the basic therapy. The subsequent chapter of particular interest offers a new approach to the psychological implications. The closing chapter of the first part is devoted to the difficult problems of prognosis.

The second part deals with malignant disease of individual localizations, such as skin, head, neck, thyroid, lung. Tumours of the digestive tract form the subject of a full chapter, in accordance with the prevalence of this localization. Then the tumours of the breast, male and female genital organs, urinary tract, central nervous system, bones, finally of the haematopoietic organs including leukaemia, are discussed.

Though the tumours of childhood find little room in this book, some relevant figures are given. Notably, in the USA malignant disease has advanced from the 12th to the 4th place among the causes of death in children over the last three decades: more than 4000 deaths of this origin falling between 1 and 14 years of age have been registered in 1967. In Great Britain malignant disease as a cause of death is second only to road accidents.

The organs prevalently affected by malignant disease in children are, in the order of frequency, skin, haematopoietic system, retroperitoneal organs (renal tumours, ganglioneuroma), skeletal system, eyes, brain.

The book recommends itself by its ample list of up-to-date references, thus keeping abreast with the current trends of cancer research and therapy.

Z. ERDŐS

F. SCHMID: *Paediatrische Radiologie*. Springer-Verlag, Berlin—Heidelberg—New York 1973. XIX + 472 Seiten mit 491 Abbildungen und 86 Tabellen. Preis: DM 248.—

Das vorliegende Werk ist der erste Band des zweibändigen Lehrbuches; er enthält vor allem die Röntgenologie des Knochensystems. Nach der Erörterung der diagnostischen Grundprinzipien werden die systemischen und polytopen Knochenprozesse mit der Bemerkung besprochen, daß zu einer entsprechenden Einordnung aller Dysplasien keine der bisherigen Klassifikationen geeignet ist. Die Skeleterkrankungen werden in zwei große Gruppen zusammengefaßt: Konstitutionelle Krankheiten unbekannter Pathogenese (I Osteochondrodysplasien, II Dysostosen, III Idiopathische Osteolyse, IV Primäre Wachstumstörungen) und konstitutionelle Knochenkrankheiten mit bekannter Pathogenese. Die etwa Zweidrittel des Buches bildenden Tabellen und vorzüglichen Abbildungen erleichtern den Überblick und die Orientation in der zur Zeit noch nicht als endgültig zu betrachtenden Aufteilung.

Die einzelnen Chromosomenaberrationen werden vom klinischen und röntgenologischen Gesichtspunkt besprochen. In den Kapiteln über das endokrine System und die Knochenentwicklung werden die Wirkung des Stoffwechsels auf das Knochen-system behandelt und die kongenitalen Enzymmangelkrankheiten tabellarisch zusammengestellt. In dem topographisch-funktionellen Teil sind auch die metrischen Angaben in bezug auf Wirbel, Becken und andere Knochen nach Alter und Wirbelnummer angegeben.

Ein Kapitel befaßt sich mit dem Schädel, in dem embryonale Entwicklung, Anatomie, Biologie des Schädelwachstums,

Schädelmaße, Ossifikationsanomalien und die durch Entwicklungsanomalien, Stoffwechselstörungen und Erkrankungen des Zentralnervensystems herbeigeführten Schädelveränderungen erläutert werden. Ein ähnlich ausführliches Kapitel ist dem Zentralnervensystem gewidmet, in dessen Rahmen die Biologie der Entwicklung, die Grundprinzipien der Röntgendiagnostik, ferner Kontrastmittel-Methoden, Entwicklungsstörungen, kongenitale Mißbildungen, infektiösen- und tumorbedingte Veränderungen behandelt werden.

Der vorliegende Band enthält außerdem noch ein Kapitel über die Weichteile und eine sich auf etwa hundert Seiten erstreckende Zusammenfassung der Syndrome; im letzteren Abschnitt werden die anamnестischen, klinischen, Labor- und röntgenologischen Beziehungen angedeutet.

Es ist dem Verfasser gelungen, das mächtige Material innerhalb der Grenzen eines Lehrbuches in einer Weise zu überliefern, die hinsichtlich Inhalt und Übersichtlichkeit den höchsten Anforderungen entsprechen dürfte.

S. SZY

E. S. CRELIN: *Functional Anatomy of the Newborn*. Yale University Press, New Haven 1973. XII + 87 pages with 3 figures. Price \$ 3.50

As we learn from the author, who is professor of anatomy at Yale University and consultant to the Neonatal Unit, the book owes its existence to his unsuccessful search for a suitable publication on functional neonatal anatomy serving for the classification of developmental malformations. The work embodies numerous original sources as well as the author's own studies including postmortem evidence. He gives no list of references but refers to his atlas published in 1969. There are 69 subtitles covering 71 pages. The individual parts of the body are discussed in the same order as in the atlas which is bound to

affect the classification. In the first part are described the structures occupying the surface of the body, this is followed by a description of the skeletal system, the muscles, connective tissue, lymph nodes, thoracic duct and nerves. Then, proceeding from the upper regions downward, the individual parts of the body are discussed. A special chapter is devoted to the organs of special structure and functions in the neonatal period, such as the sucking pad, the foramen ovale, the ductus arteriosus, the umbilical artery and vein.

In the discussions of the individual organs emphasis is laid on their special features in the neonatal period. Their evolution and functional differentiation from intrauterine life to the age of adulthood are outlined, consideration being given to the neonatal period. The descriptions are concise but contain all basic facts relevant to the subject. An additional merit of the book is to provide information of clinical nature, such as pulse rate, blood pressure, respiration, body temperature, etc.

Despite its brevity, the book offers reliable information to all those engaged in neonatal medicine, in particular to paediatricians, obstetricians, surgeons and radiologists, but practitioners and social workers are also likely to benefit from its study.

E. VÁRADY

Infektionskrankheiten. Herausgegeben von O. GSELL und W. MOHR. Band IV. *Rickettsiosen und Protozoenkrankheiten*. Springer Verlag, Berlin—Heidelberg—New York 1972. XIII + 705 Seiten mit 156 Abbildungen. Preis: DM 196.—

Das wohlbekannte Handbuch wurde mit dem vorliegenden IV. Band abgeschlossen. Ähnlich wie in den vorangehenden Teilen, wurden auch in diesem Werk die zeitgemäßen Kenntnisse über diese vorwiegend in Tropengegenden vorkommenden Infektionskrankheiten von vortreffli-

chen Autoritäten zusammengefaßt. Die einzelnen Kapitel zeigen einen gleichmäßigen und harmonischen Aufbau. Nach Definition und Geschichte folgen stets die Schilderung des Erregers, pathologische Anatomie, Epidemiologie und schließlich das klinische Bild mit der Besprechung der Diagnose und Therapie. Als besonderes Verdienst soll hervorgehoben werden, daß diese Abschnitte außer den theoretischen und experimentellen Ergebnissen eine ganz ausführliche Information über die neuesten Kenntnisse, therapeutischen Möglichkeiten und Mittel bieten, welche die grundlegenden Änderungen in der Prognose dieser Krank-

heiten im vergangenen Vierteljahrhundert ermöglichten. Das muß ausdrücklich betont werden, da man ja leider schon daran gewöhnt ist, in Arbeiten solchen Umfangs eben die neuen Angaben nicht finden zu können. Demgegenüber sieht man in diesem Buch reichlich Literaturdaten aus 1972, dem Erscheinungsjahr des Werkes (siehe z. B. die Toxoplasmose). Es wird allen sich mit Infektionskrankheiten befassenden Ärzten und Forscher, auch dem Kinderarzt, eine bedeutende Hilfe als Informationsquelle leisten.

A. SZÉKELY

Pädiatrischer EKG—Atlas

Von Prof. Dr. J. STOERMER

Göttingen, und

Prof. Dr. W. HECK, Bremen

Geleitwort von

Prof. Dr. A. J. Beuren, Göttingen

2., neubearbeitete und erweiterte Auflage

1971. XIV, 316 Seiten, 256 Abbildungen

in 337 Einzeldarstellungen, 21 Tab.,

1 Aufschlagtafel, Format 21×29 cm

Ganzleinen DM 130,—

ISBN 3 13 344602 0

Erkrankungen der Lungen und Bronchien im Kindesalter

Von Prof. Dr. H. WISSLER Zürich

1972. IV, 145 Seiten, 92 Abbildungen,

3 Tabellen, Format 17×24 cm

PVC — kartoniert DM 39,80

ISBN 3 13 486101 1



Pädiatrische Neuroradiologie

Von Prof. Dr. K. DECKER und

Dr. H. BACKMUND, München

Unter Mitarbeit von

I. Decker, München

H.-O. Lincke, Dortmund

O. Stochdorph, München

1970. VIII, 193 Seiten, 159 Abbildungen

in 332 Einzeldarstellungen

Format 20×28 cm

Ganzleinen DM 79,—

ISBN 3 13 462001 4

Lehrbuch der Kinderurologie

Herausgegeben von

Prof. Dr. A. SIGEL, Erlangen

Unter Mitarbeit von

H. Bünte, H. Dittrich, J. v. d. Emde,

J. Gloor, M. Köllermann, F. Lampert,

R. Leutsch, F. Sorger,

Th. Schmidt, U. Stephan,

H. Truckenbrodt, F. Wolf

Erlangen

1971. XVI, 425 Seiten,

205 Abbildungen in 406 Einzeldarstel-

lungen, 35 Tabellen, Format 17×24 cm

Ganzleinen DM 98,—

ISBN 3 13 464301 4

Kinderbronchologie

Von Doz. Dr. WILHELM THAL, Magdeburg
1972. 341 Seiten mit 236 Abbildungen und 59 Tabellen
Leinen 75,— M • Bestell-Nr. 793 356 1

Die bronchologischen Untersuchungsverfahren sind im vergangenen Jahrzehnt wesentlich verbessert worden. Ihre breite Anwendung im Kindesalter wurde erst durch die Einführung der Allgemein-Narkose und die Entwicklung eines geeigneten Instrumentariums ermöglicht. Während kinderbronchologische Themen bisher nur in Einzeldarstellungen abgehandelt wurden, liegt jetzt eine umfassende Darstellung der Untersuchungsmethode und der damit erreichten Ergebnisse vor. Sie ermöglicht dem Bronchologen, sich über spezielle Fragen der Untersuchungstechnik und Arbeitsorganisation zu informieren, und gibt dem Pädiater und Pneumologen Gelegenheit, sich über Indikationsgebiet und Untersuchungsergebnisse zu orientieren.

Bestellungen an den Buchhandel erbeten

JOHANN AMBROSIOUS BARTH LEIPZIG

Printed in Hungary

A kiadásért felel az Akadémiai Kiadó igazgatója.

Műszaki szerkesztő: Zacsik Annamária

A kézirat nyomdába érkezett: 1973. VII. 27. — Terjedelem: 16,5 (A/5) ív, 68 ábra

75.293 Akadémiai Nyomda, Budapest — Felelős vezető: Bernát György

**ПСИХОГЕННЫЕ СОМАТИЧЕСКИЕ
СИМПТОМЫ И СИМПТОМЫ
ПОВЕДЕНИЯ ПРИ ТРАУРЕ В
ДЕТСКОМ ВОЗРАСТЕ**

А. К. ГЕЙГЕР

Автор исследовал психогенные реакции детского траура на детях, направленных в 1-ую педиатрическую клинику по поводу лишенных органической основы соматических симптомов или аномалий поведения. На основании обследования 22 детей в возрасте от 4 до 14 лет автор пришел к тому результату, что за симптомами детского траура скрываются механизмы, тождественные с психодинамикой траура во взрослом возрасте и они только отличаются некоторыми формами проявления. Наиболее характерные отклонения это вера в обратимость смерти.

Из описанных рядом авторов явлений депрессии, соединения и идентификации в фантазии, нужно подчеркнуть отождествление путем болезни и ожирения как не фигурирующие до сих пор в литературе способы отождествления. Для установления того, являются ли полученные результаты общедействительными, автор считает необходимым проведение дальнейших наблюдений, суженных на возрастные группы и на отдельные симптомы.

**МЕТОД ИОНООБМЕННОЙ
ТОНКОСЛОЙНОЙ ХРОМАТОГРАФИИ
ДЛЯ СЕРИЙНОГО ИССЛЕДОВАНИЯ В
ЦЕЛЯХ ВЫЯВЛЕНИЯ
ФЕНИЛКЕТОНУРИИ И ПРОЧИХ
АМИНОАЦИДОПАТИЙ**

Ю. КОВАЧ

Для серийного исследования врожденных расстройств метаболизма аминокислот автором был разработан метод ионообменной тонкослойной хроматографии. Исследование производится в капли крови, нанесенной на фильтровальную бумагу, после высыхания. С помощью нового метода у

восьмидневного ребенка удалось выявить наличие фенилкетонурии. В работе излагаются возможности применения нового метода для серийного исследования прочих видов аминокислородопатий.

**ПОЧЕЧНАЯ СЦИНТОГРАФИЯ В
ГРУДНОМ И ДЕТСКОМ ВОЗРАСТАХ**

А. ГЁРГЕНИ, Т. ХЕРНАДИ, И. МАРОШВАРИ,
М. МИЛТЕНИ, Й. ЗИГЛЕР

Почечная скинтиграфия является дальнейшим шагом вперед в диагностике почечных болезней грудного и детского возрастов. Данный метод не заменяет радиологических исследований, а дополняет их. Обследование больного этой методикой проводится при строгом соблюдении принципа наименьшего риска. Дается описание технического проведения исследования и несколько примеров показания для его проведения.

**СВЯЗЬ МЕЖДУ КОНЦЕНТРАЦИЕЙ
ИММУНОГЛОБУЛИНОВ В
СЫВОРОТКЕ И КЛИНИЧЕСКИМИ
СИМПТОМАМИ У НОВОРОЖДЕННЫХ
1. НАРУШЕНИЯ В ПЕРИОД
БЕРЕМЕННОСТИ И ВО ВРЕМЯ РОДОВ,
МИКРОБНЫЕ ФАКТОРЫ,
КЛИНИЧЕСКИЕ ТИПЫ ИНФЕКЦИЙ,
ВЕДУЩИЕ СИМПТОМЫ И
СЫВОРОТОЧНЫЙ
ИММУНОГЛОБУЛИН ТИПА IgM**

Е. КАЙЗЕР, М. БАКО, Ю. ШТОРЦ, И. ЭТВЕШ,
И. РУБЕЦ И Д. МЕШТЯН

У 120 новорожденных, принятых в отделение для новорожденных Печской Педиатрической клиники, авторами была определена концентрация иммуноглобулинов в сыворотке, прежде всего иммуноглобулина IgM. Полученные данные были сопоставлены с данными беременности и

родов, а также с данными клинических симптомов и патологических изменений, наблюдавшихся в период новорожденности. Авторы сделали следующие наблюдения:

1. В отношении перинатальной инфекции каждое осложнение, наблюдавшееся во время беременности и родов, следует рассматривать как потенциальный фактор опасности, если это сопровождается высокой концентрацией IgM.

2. При инфекциях различной этиологии у большинства новорожденных выявляема концентрация иммуноглобулина IgM в 30 мг/100 мл.

3. Значительное повышение концентрации иммуноглобулине IgM было выявлено также у грудных детей, у которых полагалось наличие инфекции, но не удалось вырастить патогенных возбудителей.

4. Косвенная гипербилирубинемия часто присоединяется к высокому уровню иммуноглобулина IgM. Можно полагать, что инфекция часто является причинным фактором в развитии желтухи.

5. Максимальную концентрацию иммуноглобулина IgM авторы нашли при таких инфекциях, при которых непосредственная билирубинемия сопровождалась внутрипеченочным холестазом.

СВЯЗЬ МЕЖДУ КОНЦЕНТРАЦИЕЙ ИММУНОГЛОБУЛИНОВ В СЫВОРОТКЕ И КЛИНИЧЕСКИМИ СИМПТОМАМИ У НОВОРОЖДЕННЫХ II. ИММУНОГЛОБУЛИНОВЫЙ ОТВЕТ У ДОНОШЕННЫХ И НЕДОНОШЕННЫХ НОВОРОЖДЕННЫХ И У НОВОРОЖДЕННЫХ С РАССТРОЙСТВАМИ СОЗРЕВАНИЯ НА ПРЕДПОЛАГАЕМЫЕ И ДОКАЗАННЫЕ ИНФЕКЦИИ

Е. КАЙЗЕР, М. БАКО, Ю. ШТОРЦ, И. ЭТВЕШ,
И. РУБЕЦ и Д. МЕШТЯН

Авторы изучали у 120 новорожденных изменения уровня иммуноглобулинов в случае предполагаемых и доказанных инфекций, с учетом степени зрелости и внутриутробного развития плода.

На основе полученных результатов в перинатальный период иммунологический ответ на инфекции не в полной мере зависит от срока беременности и от состояния упитанности.

У доношенных и недоношенных новорожденных и у новорожденных с расстройством созревания динамика изменений кон-

центрации иммуноглобулина IgM, выявляемых серийными исследованиями, в сущности одинакова.

По мнению авторов определение изменений концентрации иммуноглобулина IgM в сыворотке в указанных трех группах новорожденных можно хорошо применять для подтверждения перинатально приобретенных инфекций.

У новорожденных с низкой концентрацией иммуноглобулина IgG рекомендуется провести количественное определение иммуноглобулинов.

НАБЛЮДЕНИЯ В СВЯЗИ С ЛЕЧЕНИЕМ ЖЕЛТУХИ НОВОРОЖДЕННЫХ СВЕТОТЕРАПИЕЙ И БАРБИТУРАТАМИ

М. О. НАДЬ, Л. ТУРЗО и Й. МЕСАРОШ

У 131 новорожденного в распределении на пять групп авторы от 1-го до 8-го дня жизни ежедневно изучали уровень билирубина в сыворотке. Группа I была контрольной. Новорожденные группы II получали непрерывное светолечение. Дети группы III получали 5 мг фенобарбитала на кг веса тела, внутримышечно, в распределении на две дозы. Группа IV получала с первого дня жизни светотерапию и начиная с третьего дня также барбитурат. Дети группы V получали начиная с первого дня жизни светолечение и барбитурат. Оба способа лечения снижают уровень билирубина, однако у детей, у которых гипербилирубинемия не превышает физиологических величин периода новорожденности, действие света умеренной интенсивности не является достоверным. Эффект барбитурата начиная с пятого дня жизни оказался достоверным. Максимум кривой снижается и смещается с пятого дня на третий день. Вышеописанная терапия примерно на 80% уменьшает необходимость в проведении обильного переливания крови.

ВЫДЕЛЕНИЕ ГЛИКОЗАМИНГЛИКАНОВ У НОВОРОЖДЕННЫХ С НОРМАЛЬНЫМ И ЗАПОЗДАЛЫМ РАЗВИТИЕМ

II. КОЛИЧЕСТВЕННОЕ РАСПРЕДЕЛЕНИЕ ГЛИКОЗАМИНГЛИКАНОВ

Л. КЛУЙБЕР и Э. ШУЙОК

У недоношенных и зрелых новорожденных и у новорожденных с внутриутробной атрофией на 3-й, 10-й, 20-й дни, и в некоторых случаях также на 30-й день после

рождения были определены величины гликозамингликанов (ГАГ) в моче. ГАГы, осаждаемые цетилпиридином, были фракционированы на столбе целлюлозцепила при стандартных условиях.

В противоположность перевесу хондроитинсульфата, наблюдаемому у взрослых и в детском возрасте, у обследовавшихся новорожденных выделение несulfатированных фракций ГАГов оказалось характерно высоким.

Выделение фракций хондроитинсульфатов, сульфатных фракций гиалуроновой кислоты и хондроитингепарансульфатных фракций показало на третий день жизни тесную корреляцию со сроком беременности, весом и длиной тела при рождении.

Темп послеродового развития также оказал значительное влияние на выделение ГАГов. У новорожденных, у которых уже началось прибавление в весе, на 10-й и 20-й дни жизни выделение гиалуроновой кислоты, хондроитинсульфата и хондроитин-гепарансульфата было достоверно больше, чем у новорожденных с неизменным или пониженным весом тела.

СВЯЗЬ МЕЖДУ СОДЕРЖАНИЕМ HPL В СЫВОРОТКЕ МАТЕРИ, ВЕСОМ ПЛОДА ПРИ РОЖДЕНИИ И ВЕСОМ ПЛАЦЕНТЫ

И. ГАТИ, Й. ПРЕЙС, Й. ДОСПОДИ И РАКОЦИ

Величины концентрации HPL в сыворотке матери были сопоставлены с величинами веса плода при рождении и веса плаценты, в случаях нормальной беременности, токсемии и перенашивания плода. В концентрации HPL были выявлены существенные различия в зависимости от того, проходила ли беременность нормально или с токсемией, а также в зависимости от нормального срока беременности или перенашивания плода.

НАБЛЮДЕНИЯ В СВЯЗИ С ПРИМЕНЕНИЕМ СХЕМ ДЛЯ ОПРЕДЕЛЕНИЯ МОРФОЛОГИЧЕСКОЙ И НЕЙРОЛОГИЧЕСКОЙ ЗРЕЛОСТИ НОВОРОЖДЕННЫХ, РОДИВШИХСЯ С МАЛЫМ ВЕСОМ

В. ГЕПФНЕР, М. РАУТЕНБАХ,
К. ВУНДЕРЛИХ (ЛЕЙПЦИГ)

Авторами были разработаны две схемы для определения зрелости новорожденных

на основе морфологических и неврологических критериев. Они применяли эти схемы у 56 новорожденных, 49 которых были обследованы тремя, а 7 — двумя врачами, независимо друг от друга.

На основе результатов:

1. Данные трех исследователей ни при одном критерии не показали отклонений, превышающих одно очко (10% общего числа очков).

2. Корреляция морфологической схемы с истинным сроком беременности была удовлетворительной, а неврологическая схема показала превосходное совпадение.

3. Очки классификации показали до 34-й недели беременности несколько более высокие, а начиная с 39-й недели несколько более низкие целичины.

4. При сравнении морфологических и неврологических показателей зрелости со сроком беременности отклонение результатов трех исследователей составляло в 46 случаях 0—2 недели, и в одном случае — 4 недели.

ИЗМЕНЕНИЯ ЧАСТОТЫ ЖИВОРОЖДЕНИЙ С ВЕСОМ В 3000—3499 г ПРИ РОЖДЕНИИ И ИХ СМЕРТНОСТИ

И. ШАРКАНЬ

При анализе смертности детей в первом году жизни на основе их веса при рождении выявляется, что наилучшие перспективы всегда имеет группа детей с весом при рождении от 3000 до 4499 г. Для этой группы впрочем характерен и тот факт, что эта категория всегда реагирует наибольшим снижением смертности на улучшение жизненных условий и на повышение медико-санитарного обслуживания населения. Следовательно весьма обоснованным является обратить особое внимание на частоту встречаемости этой категории и стремиться к тому, чтобы она составляла по возможности большую долю популяции новорожденных. При понижении процентной доли этой группы, даже при одинаковых жизненных условиях и одинаковом уровне медико-цинского обслуживания, возрастает смертность грудных детей и наоборот. Частота рождения детей с весом 3000—3499 г в

пределах вышеуказанной группы в Венгрии в каждом году оказалась наиболее высокой и, следовательно, их смертность была всегда выше, чем у грудных детей, родившихся с весом 3500—4499 г. Своеобразную взаимосвязь можно выявить между частотой рождения детей с весом при рождении в 3000—3490 г и порядковым числом рождений. В Венгрии за последние 18 лет понизилась частота рождения детей весом в 3000—3499 г. Степень снижения в значительной мере зависит от порядкового числа рождений.

ДИФФЕРЕНЦИАЦИЯ АНОМАЛИИ ЛЕВОЙ КОРОНАРНОЙ АРТЕРИИ ОТ ЭНДОКАРДИАЛЬНОГО ФИБРОЭЛАСТОЗА ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА

Б. ЗАБОРСКИ и Й. КАМАРАШ

На основе 9 случаев первичного эндокардиального фиброэластоза и 7 случаев аномальной левой коронарной артерии, отходящей от легочной артерии, обсуждаются клинические симптомы и картина ЭКГ при этих двух заболеваниях

ЗНАЧЕНИЕ ГЕАНГИОЗОВ В РАЗВИТИИ ЗАБОЛЕВАНИЙ ДЫХАТЕЛЬНЫХ ПУТЕЙ В ДЕТСКОМ ВОЗРАСТЕ

И. ШИМКО

Дается описание клинических симптомов гемангиозов, развивающихся на различных местах легочной паренхимы и грудной полости, а также патологические последствия этого редкого заболевания. Обсуждаются трудности постановки диагноза и патогенез гемангиозов. Из собственного большого материала автор сообщает несколько выбранных случаев, рассматриваемых как редко публикующиеся наблюдения. Посредством подробной клинической, и гистологической разработки данных собственного больничного материала и с учетом установлений других исследователей автор старается выявить связь между гемангиомами и одновременно появляющимися разнообразными заболеваниями дыхательных органов.

НАЧАЛО РАЗВИТИЯ ПСИХИКИ

А. К. ГЕЙГЕР

Дается богатый обзор новейших результатов, относящихся к развитию психики. Обсуждаются воздействия, оказанные на внутриутробный плод, как они представляются нам в свете опытов на животных и наблюдений на человеке. После этого излагаются спонтанное и сенсорное поведение и восприимчивость новорожденных. В заключение дается анализ первых общественных связей, подробно излагаются наблюдения, относящиеся к взаимодействию матери и ребенка, отношению матери к ребенку, реакциям новорожденного, а также к действию более широкой общественной среды.

ИЗУЧЕНИЕ ВЕЛИЧИН ТРАНСФЕРРИНА, ЖЕЛЕЗА И ЕМКОСТИ СВЯЗЫВАНИЯ ЖЕЛЕЗА СЫВОРОТКИ НОВОРОЖДЕННЫХ И ДЕТЕЙ ГРУДНОГО И СТАРШЕГО ВОЗРАСТОВ РОЛЬ ТРАНСФЕРРИНА В НЕСПЕЦИФИЧЕСКОМ ИММУНИТЕТЕ

Ш. ЧОРБА, Й. ЕЗЕРНИЦКИ и Э. ДВОРАЧЕК

Авторами были определены величины трансферрина, железа и емкости связывания железа в нескольких стах пробах сыворотки здоровых новорожденных, грудных детей и детей старших возрастных групп, а также сыворотки преждевременно рожденных детей весом в 1500—2000 г при рождении и больных детей с различными инфекционными заболеваниями. Они проводили также вычисление доли насыщенного и ненасыщенного трансферрина, измеренного иммунологическим методом. Было установлено, что в первые дни жизни насыщенность трансферрина железом высока, но в грудном возрасте эта величина не достигает соотношения в 1/3, рассматриваемого характерным для взрослых. Это вытекает из того факта, что начиная с второго месяца повышается синтез трансферрина при одновременном выраженном понижении концентрации железа в сыворотке. После 1—2-летнего возраста развивается характерное для взрослых соотношение насыщенного железом и свободного трансферрина сыворотки в 1/2 : 2/3.

У преждевременно рожденных детей насыщенность трансферрина практически соответствует этой величине у зрелых новорожденных, так как концентрация трансферрина и железа в сыворотке недоносков соразмерно ниже. Начиная с второй половины первых трех месяцев величины трансферрина у недоносков близки величинам, установленным у зрелых новорожденных, однако, так как у первых наблюдается более значительное понижение концентрации железа, незрелые дети в этот период обладают сравнительно более большой емкостью связывания железа. До однолетнего возраста эта разница уравнивается.

При затяжных инфекционных заболеваниях концентрация сывороточного трансферрина и железа достоверно ниже, чем у здоровых детей одинакового возраста. Ввиду того, что понижение уровня трансферрина более выражено чем понижение концентрации железа, в пределах низкой общей емкости связывания железа понижается в первую очередь свободная емкость связывания железа.

Кроме интерпретации вышеуказанных проблем авторами обсуждается также роль трансферрина в неспецифическом иммунитете, и на основе литературных данных дается также полагаемое объяснение его механизма действия.

СЕПСИС НОВОРОЖДЕННЫХ

О. Ф. ЛУКАЧ и М. ЯМБОРИ

В отделении для патологических новорожденных в период от 1-го июня 1966 года до 31-го декабря 1972 года авторы лечили 890 новорожденных. За этот период они наблюдали 46 случаев сепсиса новорожденных, из которых умерло 35. Дается анализ симптоматики заболевания, при подробном изложении бактериологических данных и их изменений. Характерно крайне значительное повышение доли грамотрицательных бактерий, среди которых первое место занимают синегнойные палочки. Обсуждается комплексная терапия, и подчеркивается большое значение профилактики.

ДЕЙСТВИЕ ВЛИВАНИЯ АМИНОЗОЛЬ-ГЛЮКОЗЫ НА КИСЛОТНО-ЩЕЛОЧНОЕ РАВНОВЕСИЕ У НОВОРОЖДЕННЫХ С МАЛЫМ ВЕСОМ

И. РУБЕЦ и И. МЕШТЬЯН

Авторами было изучено кислотно-щелочное равновесие и кислотный баланс у 7 новорожденных с малым весом при рождении,

которые в ранний период новорожденности на протяжении 16–28 часов получали вливание 3,3%-ого раствора аминокзоль-глюкозы. Они сделали следующие установления:

1. Во время вливания питательного раствора развился метаболический ацидоз. Особенно выраженный ацидоз наблюдался у недоношенных детей, родившихся через меньше 30 недель после зачатия и с весом ниже 1500 г.

2. Метаболический ацидоз, наблюдаемый у всех новорожденных, можно приписать поразительно положительному кислотному балансу.

3. В качестве ответа на дачу раствора аминокзоль-глюкозы в течение первых 4 часов вливания экскреция NH_4^+ повышалась почти до трехкратной величины, в то время как титрируемая кислотность мочи — по сравнению с уровнем до вливания — не изменилась. После этого дальнейшего повышение выделения NH_4^+ сопровождалось выраженным повышением титрируемой кислотности. Из этого авторы сделали заключение, что кратковременное внутривенное вливание раствора аминокислот оказывает противоположное действие на кислотно-щелочной баланс новорожденных с малым весом. Повышенной опасности подвержены очень малые недоноски, у которых незрелость и перинатальные осложнения часто препятствуют адаптации ребенка к внеутробной жизни.

ОБМЕН ВЕЩЕСТВ У НЕДОНОШЕННЫХ ДЕТЕЙ, ПОЛУЧИВШИХ ВЛИВАНИЕ АМИНОЗОЛЬ-ГЛЮКОЗЫ

И. МЕШТЬЯН и И. РУБЕЦ

Авторы изучали у 3 недоношенных детей, получивших на протяжении 28 часов вливание аминокзоль-глюкозы, общий обмен энергии и соотношение окисления жира, углеводов и белков в теплопродукции. У 15 новорожденных с малым весом, получивших тот же самый питательный раствор, они следили только за изменениями метаболитов крови. Было установлено, что

1. Под влиянием вливания аминокзоль-глюкозы окисление аминокислот, являющееся в фазе голодания крайне низким, постепенно повышалось и стало значительным компонентом обмена энергии. На основе изменения азотного баланса выдвигается возможность, что во время вливания аминокзоль-глюкозы развилась значительная метаболичес-

кая стимуляция, обуславливавшая повышенное дезаминирование аминокислот.

2. Только у одного из трех недоносков повысилась общая теплопродукция, хотя во время внутривенного питания наблюдалось поразительное повышение окисления аминокислот и образования мочевины. На основе этих результатов выдвигается предположение, что в «специфическом динамическом действии» отражается в первую

очередь не потребность в энергии белкового катаболизма.

3. Изменения метаболитов крови также отражали изменения в утилизации субстратов питательного вещества. Авторы пришли к выводу, что внутривенное питание смесью аминокислот может вызвать значительные изменения в использовании питательного вещества и биохимических компонентов крови.

Reviews of the Hungarian Academy of Sciences are obtainable
at the following addresses:

ALBANIA

Drejtoria Qëndrore e Përhapjes
dhe Propagandimit të Librit
Kruja Konferenca e Pëzes
Tirana

AUSTRALIA

A. Keesing
Box 4886, GPO
Sydney

AUSTRIA

GLOBUS
Höchstädtplatz 3
A-1200 Wien XX

BELGIUM

Office International de Librairie
30, Avenue Marnix
Bruxelles 5
Du Monde Entier
5, Place St. Jean
Bruxelles

BULGARIA

HEMUS
11 pl Slaveikov
Sofia

CANADA

Pannonia Books
2, Spadina Road
Toronto 4, Ont.

CHINA

Waiwen Shudian
Peking
P. O. B. 88

CZECHOSLOVAKIA

Artia
Ve Směčkáč 30
Praha 2
Poštovní Novinová Služba
Dovoz tisku
Vinohradská 46
Praha 2
Maďarská Kultura
Václavské nám. 2
Praha 1
SLOVART A. G.
Gorkého
Bratislava

DENMARK

Ejnar Munksgaard
Nørregade 6
Copenhagen

FINLAND

Akateeminen Kirjakauppa
Keskuskatu 2
Helsinki

FRANCE

Office International de Documentation
et Librairie
48, rue Gay Lussac
Paris 5

GERMAN DEMOCRATIC REPUBLIC

Deutscher Buch-Export und Import
Leninstraße 16
Leipzig 701
Zeitungsvetriebsamt
Fruchtstraße 3-4
1004 Berlin

GERMAN FEDERAL REPUBLIC

Kunst und Wissen
Erich Bieber
Postfach 46
7 Stuttgart 5.

GREAT BRITAIN

Blackwell's Periodicals
Oxenford House
Magdalen Street
Oxford
Collet's Subscription Import
Department
Denington Estate
Wellingsborough, Northants.
Robert Maxwell and Co. Ltd.
4-5 Fitzroy Square
London W. 1

HOLLAND

Swetz and Zeitlinger
Keizersgracht 471-487
Amsterdam C.
Martinus Nijhof
Lange Voorhout 9
The Hague

INDIA

Hind Book House
66 Babar Road
New Delhi 1

ITALY

Santo Vania
Via M. Macchi 71
Milano
Libreria Commissionaria Sansoni
Via La Marmora 45
Firenze
Techna
Via Cesi 16.
40135 Bologna

JAPAN

Kinokuniya Book-Store Co. Ltd
826 Tsunohazu 1-chome
Shinjuku-ku
Tokyo
Maruzen and Co. Ltd.
P.O. Box 605
Tokyo-Central

KOREA

Chulpanmu
Phenjan

NORWAY

Tanum-Cammermeyer
Karl Johansgt 41-43
Oslo 1

POLAND

RUCH
ul. Wronia 23
Warszawa

ROUMANIA

Cartimex
Str. Aristide Briand 14-18
București

SOVIET UNION

Mezhdunarodnaya Kniga
Moscow G-200

SWEDEN

Almqvist and Wiksell
Gamla Brogatan 26
S-101 20 Stockholm

USA

F. W. Faxon Co. Inc.
15 Southwest Park
Westwood Mass 02090
Stechert Hafner Inc.
31. East 10th Street
New York, N. Y. 10003

VIETNAM

Xunhasaba
19, Tran Quoc Toan
Hanoi

YUGOSLAVIA

Forum
Vojvode Mišića broj 1
Novi Sad
Jugoslovenska Knjiga
Terazije 27
Beograd

INDEX

GEIGER, Á, K.: Childhood Bereavement: Somatic and Behavioural Symptoms of Psychogenic Origin	159
KOVÁCS, J.: Ion-Exchange Thin-Layer Chromatographic Screening Test for Phenylketonuria and other Aminoacidaemias	165
GÖRGÉNYI, Á., HERNÁDI, T., MAROSVÁRI, I., MILTÉNYI, M., SIEGLER, J.: Renal Scintigraphy in Kidney Diseases of Infants and Children	171
KAISER, É., BAKÓ, M., STORCZ, J., ÖTVÖS, I., RUBECZ, I., MESTYÁN, J.: Clinical Correlations with Immunoglobulin Levels in Newborns in a Referral Neonatal Unit. I. History of Pregnancy and Delivery, Microbial Agents, Clinical Types of Infection, Presenting Symptoms, and Serum IgM Globulin	179
KAISER, É., BAKÓ, M., STORCZ, J., ÖTVÖS, I., RUBECZ, I., MESTYÁN, J.: Clinical Correlations with Immunoglobulin Levels in Newborns of a Referral Neonatal Unit. II. Neonatal Responses of Immunoglobulins in Full Term, Preterm and Dysmature Infants Admitted with Suspected or Proved Infections	191
NAGY, M. O., THURZÓ, L., MÉSZÁROS, J.: Über die Licht- und Barbituratbehandlung des neonatalen Ikterus	201
KLJUBER, L., SULYOK, E.: Urinary Glycosaminoglycan Excretion in Normally Grown and Growth Retarded Neonates. II. Quantitative Distribution of Glycosaminoglycans	209
GÁTI, I., PREISZ, J., DOSZPOD, J., RÁKÓCZI, I.: Über den Zusammenhang zwischen Geburtsgewicht, Plazentargewicht und HPL-Konzentration des mütterlichen Serums	221
HOEPFFNER, W., RAUTENBACH, M., WINDERLICH, K.: Erfahrungen mit einem morphologischen und neurologischen Reifebestimmungsschema für Neugeborene mit niedrigem Geburtsgewicht	225
SÁRKÁNY, J.: Über die Gestaltung der Frequenz und der Mortalität der Lebendgeborenen mit 3000–3499 g Geburtsgewicht	235
ZÁBORSZKY, B., KAMARÁS, J.: Anomalous Left Coronary Artery or Left Ventricular Endocardial Fibroelastosis?	243
SIMKÓ, I.: Über die Rolle der Hämanglosen in der Entstehung der Atmungsorganerkrankungen im Kindesalter	249
GEIGER, Á, K.: Anfänge der Entwicklung des Psychikums	265
CSORBA, S., JEZERNICZKY, J., DVORÁČSEK, É.: Serum Transferrin, Serum Iron and Total Iron Binding Capacity: the Role of Transferrin in Nonspecific Immune Defence	291
LUKÁCS, V. F., JÁMBORI, M.: La sépticémie du nouveau-né	299
RUBECZ, I., MESTYÁN, J.: The Effect of Infusion of Aminosol-Glucose on the Acid-Base Balance of Low Birth-weight Infants	309
MESTYÁN, J., RUBECZ, I.: The Metabolic Pattern of Premature Infants Receiving Aminosol-Glucose Infusion	319
Recensiones	329