ACTA PAEDIATRICA

ACADEMIAE SCIENTIARUM HUNGARICAE

VOLUMEN II * 1961 * FASCICULUS 1

ADIUVANTIBUS

F. GERLÓCZY, E. KERPEL-FRONIUS, L. KULIN, G. PETÉNYI, P. V. VÉGHELYI

REDIGIT

P. GEGESI KISS

INDEX

Szőnyi, L., Lombos, O., Hutás, S.: Appraisal of the Initial Symptoms of Leukaemia in Childhood 1

Schneegans, E.: Über die kritische Höhe der Bilirubinämie bei Frühgeborenen und schwachen Neugeborenen mit relativer Leberinsuffizienz 7

Szutrély, Gy., Osztovics, M., Backhausz, R.: Recherches immunologiques chez des enfants atteints de maladie bleue 21

McCance, R. A.: Development of Acid—Base Control..... 27

Widdowson, E. M.: Food, Growth and Homoeostasis in the First Week of Life ... 33

Gegesi Kiss, P.: Über die Pancarditis rheumatica im Kindesalter 41

Backhausz, R., Wohlmuth, G., Kiss, P.: The Significance of Maternal—Foetal Blood Group Incompatibility in Premature Infants 85

RECENSIO 95

AKADÉMIAI KIADÓ, BUDAPEST

ACTA PAEDIAT. HUNG.

ACTA PAEDIATRICA

ACADEMIAE SCIENTIARUM HUNGARICAE

A MAGYAR TUDOMÁNYOS AKADÉMIA
GYERMEKGYÓGYÁSZATI FOLYÓIRATA

FŐSZERKESZTŐ

DR. GEGESI KISS PÁL
akadémikus

TECHNIKAI SZERKESZTŐ

DR. VÉGHELYI PÉTER
az orvostudományok doktora

Az *Acta Paediatrica Hungarica* német, angol, francia, ill. orosz nyelven közöl értekezéseket a gyermekgyógyászat és határterületei köréből.

Az *Acta Paediatrica Hungarica* negyedévenként jelenik meg; 4 füzet képez egy kötetet.

Kéziratok az alábbi címre küldendők:

Acta Paediatrica Hungarica
I. sz. Gyermekklinika
Budapest VIII., Bókay János u. 53.

A szerzők közleményük honoráriumán felül költségmentesen 100 db különlenyomatot kapnak.

Az Acta Paediatrica Hungarica előfizetési ára kötetenként belföldre 80,— forint, külföldre 110,— forint. Megrendelhető a belföld számára az *Akadémiai Kiadónál* (Budapest V., Alkotmány u. 21; bankszámla: 05-915-111-46), a külföld számára pedig a *Kultúra* Könyv és Hirlap Külkereskedelmi Vállalatnál (Budapest I., Fő utca 32, bankszámla: 43-790-057-181), vagy annak külföldi képviseleteinél és bizományosainál.

ACTA PAEDIATRICA HUNGARICA

veröffentlicht Originalbeiträge aus dem Gebiete der Kinderheilkunde in deutscher, englischer, französischer oder russischer Sprache mit kurzen Zusammenfassungen in einer der angeführten Sprachen.

Acta Paediatrica Hungarica erscheint vierteljährlich; vier Hefte bilden einen Band.

Adresse der Redaktion:

Bókay János u. 53,
Budapest VIII., Ungarn

Die Mitarbeiter erhalten von ihrer Arbeit 100 Sonderdrucke unentgeltlich.

Abonnementspreis pro Band: 110 Forint. Bestellbar bei *Kultura* Ungarisches Außenhandelsunternehmen für Bücher und Zeitungen (Budapest 62, Postfach 149, Ungarn) oder bei den Vertretungen im Ausland.

ACTA PAEDIATRICA

ACADEMIAE SCIENTIARUM HUNGARICAE

VOLUMEN II

ADIUVANTIBUS

F. GERLÓCZY, E. KERPEL-FRONIUS, L. KULIN, G. PETÉNYI, P. V. VÉGHELYI

REDIGIT

P. GEGESI KISS

AKADÉMIAI KIADÓ, BUDAPEST

1961

INDEX

Backhausz, R., Wohlmuth, G., Kiss, P.: The Significance of Maternal-Foetal Blood Group Incompatibility in Premature Infants 85

Backhausz, R., v. Szutrély, Gy., Osztovics, M.

Bánóczy, J.: Untersuchungen der Zähne von frühgeborenen Kindern..... 129

Baranyai, P., v. Dobszay, L., Kálmán, E., Cziglány, F.

Barta, L.: The Problem of Insulin Schock Developing at Hyperglycaemic Levels 343

Barta, L. v. Gerlóczy, F., Bencze, B., Kassai, S.

Bata, G. v. Kerpel-Fronius, E., Varga, F., Mestyán, G.

Bencze, B. v. Gerlóczy, F.

Bencze, B. v. Gerlóczy, F., Kassai, S., Barta, L.

Binder, L., Fekete, F., Schläffer, E.: Pulmonary Radiological Changes in Varicella 149

Binder, L., Dudás, P., Haidekker, J., Schläffer, E.: The Later Fate of Children with Staphylococcal Pneumonia 155

Boda, D., Murányi, L.: Intermittent Positive Pressure Breathing and Curare in the Treatment of Severe Pneumonic Respiratory Distress..... 261

Cserháti, E. v. Turai, L., Somogyi, E., Kelemen, J.

Csontay, A. v. Lukács, F. V., Hittner, I.

Cziglány, F. v. Dobszay, L., Kálmán, E., Baranyai, P.

Dudás, P. v. Binder, L., Haidekker, J., Schläffer, E.

Farkas, E.: Über Kreislaufprobleme bei der künstlichen Beatmung..... 281

Farkas, E., Komán, E.: Hibernation artificielle et maladies infectieuses..... 99

Fekete, F. v. Binder, L., Schläffer, E.

Földes, Gy. v. Steiner, B., Putnoky, Gy., Kovács, K.

Frank, K.: Some Haematologic Aspects of Leiner's Erythroderma..... 109

Fráter, R. v. Wohlmuth, G.

Galambos, M., Vittay, T.: Disturbances in the Renal Regulation of Fluid and Electrolyte Balance in Acute Infectious Diseases 329

Gegesi Kiss, P.: Über die Pancarditis rheumatica im Kindesalter..... 85

Gegesi Kiss, P.: Über die aktuelle klinische Anschauung der Pharmakotherapie... 117

Gegesi Kiss, P.: Die Reize..... 237

Gegesi Kiss, P.: Erinnern, Wiederholen, Sich-Wiederholen 347

Gerlóczy, F., Bencze, B., Kassai, S., Barta, L.: Données nouvelles concernant le rôle protecteur vasculaire de la vitamine E chez l'enfant 217

Gerlóczy, F., Bencze, B.: Beiträge zur Bedeutung des Vitamin E im Kindesalter.. 299

Haidekker, J. v. Binder, L., Dudás, P., Schläffer, E.

Hittner, I. v. Lukács, F. V., Csontay, A.

Hutás, S. v. Szőnyi, L., Lombos, O.

Kálmán, E. v. Dobszay, L., Czigány, F., Baranyai, P.

Kassai, S. v. Gerlóczy, F., Bencze, B., Barta, L.

Kelemen, J. v. Turai, L., Somogyi, E., Cserháti, E.
Kerpel-Fronius, E., Varga, F., Mestyán, G., Bata, G.: Comparative Study of Somatic Stability in Severe Malnutrition and Prematurity 367
Király, L. v. Záborszky, B.
Kiss, P., v. Backhausz, R., Wohlmuth, G.
А. И. Клиорин: Об экспериментальном отражении болезни в речевой деятельности ребенка 191
Kocsis, M.: Dangers of Anaesthesia in Children with Rickets 209
Komán, E. v. Farkas, E.
Kovács, K. v. Steiner, B., Putnoky, Gy., Földes, Gy.
László, M. B. v. Oláh, E. H., Orosz, Á.
Lombos, O. v. Szönyi, L., Hutás, S.
Lukács, F. V., Hittner, I., Csontay, A.: Angaben zur Frage der Magenpassage im Säuglingsalter. Störung der Passage durch atopisches Pankreasgewebe 159
McCance, R. A.: Development of Acid-Base Control 27
Mestyán, G. v. Kerpel-Fronius, E., Varga, F., Bata, G.
Murányi, L. v. Boda, D.
Oláh, E. H., Orosz, Á., László, M. B.: The Plasma Hexosamine Level in Healthy Infants and Children 169
Orosz, Á. v. Oláh, E. H., László, M. B.
Osztovics, M. v. Szutrély, Gy., Backhausz, R.
Putnoky, Gy. v. Steiner, B., Kovács, K., Földes, Gy.,

Recensio 95, 169, 377

Rosta, J.: Serum Bilirubin during Exchange Transfusion: The First Phase of the Rebound Phenomenon 249
Schläffer, E. v. Binder, L., Fekete, F.
Schläffer, E. v. Binder, L., Dudás, P., Haidekker, J.
Schneegans, E.: Über die kritische Höhe der Bilirubinämie bei Frühgeborenen und schwachen Neugeborenen mit relativer Leberinsuffizienz 7
Somogyi, E. v. Turai, L., Cserháti, E., Kelemen, J.
Steiner, B., Putnoky, Gy., Kovács, K., Földes, Gy.: Pneumonia in Newborn Infants 227
Szőnyi, L., Lombos, O., Hutás, S.: Appraisal of the Initial Symptoms of Leukaemia in Childhood 1
Szutrély, Gy., Osztovics, M., Backhausz, R.: Recherches immunologiques chez des enfants atteints de maladie bleue 21
Turai, L., Somogyi, E., Cserháti, E., Kelemen, J.: Über akute Alkoholvergiftungen im Kindesalter 137
Varga, F. v. Kerpel-Fonrius, E., Mestyán, G., Bata, G.
Vittay, T. v. Galambos, M.
Widdowson, E. M.: Food, Growth and Homeostasis in the First Week of Life 33
Wohlmuth, G., Fráter, R.: Katamnestische neurologische Untersuchungen bei Icterus gravis 173
Wohlmuth, G. v. Backhausz, R., Kiss, P.

Appraisal of the Initial Symptoms of Leukaemia in Childhood

By

L. Szőnyi, O. Lombos and Susanne Hutás

Department of Paediatrics, University Medical School, Pécs

(Received July 15, 1960)

In the last ten years, the number of communications on leukaemia has considerably increased. The reason for this interest is partly a rise in the incidence of leukaemia all over the world, as shown by all the pertaining statistical data [1, 2, 7, 11, 13, 16], and partly the fact that the up-to-date therapeutic agents have made it possible to lengthen the life of the patients.

Leukaemia in childhood may present very varied initial symptoms thus giving not infrequently rise to erroneous diagnosis. In the possession of cytostatic agents, however, early and correct diagnosis has gained extreme importance. This has made us to analyse the presenting symptoms of the 36 patients treated with leukaemia at our Department in the years 1948—1959.

*

Table 1 shows the incidence of leukaemia against the total number of admissions to our Department. For easier reference, admission over three-year periods are treated as single statistical units.

Table 1

Years	Number of Patients Admitted	Number of Patients with Leukaemia	Rate of Incidence per cent
1948—49—50	11.123	6	0.53
1951—52—53	13.389	5	0.37
1954—55—56	14.827	11	0.70
1957—58—59	16.598	14	0.80
1948—1959	Total	36	

It is seen from Table 1 that, in agreement with the data in the literature, the incidence of leukaemia among all the admitted patients has shown an upward trend.

Table 2 groups the cases according to age and sex.

Table 2

Years of Age	No. of Cases	Boys	Girls
0—1	3	2	1
1—6	19	15	4
6—14	14	8	6
Total No.	36	25	11

The majority of our leukaemic patients were boys between 1—6 years

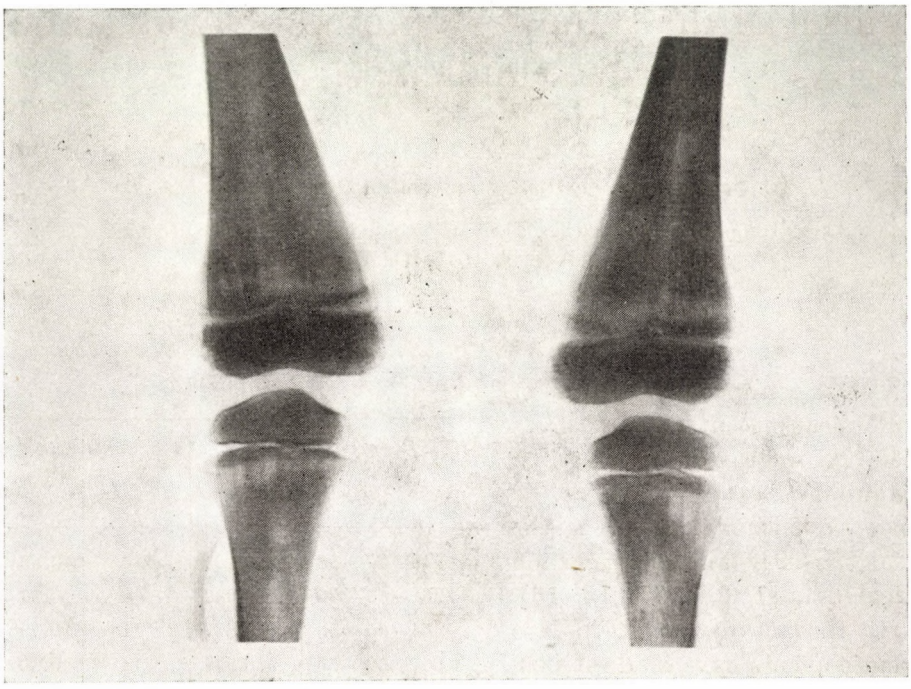


FIG. 1. X-ray of the knees of a leukaemic patient

of age, in agreement with data in the literature [11].

In the following, clinical and laboratory findings made on the occasion of the first examination will be analysed.

The history had usually dated back to 1 to 3 months, but in some cases only to a week. Over and above the complaints of general nature, the significance of pain in the bones and joints has to be emphasized. Sometimes these symptoms were especially marked and closely imitated rheumatic polyarthritis. Literary data also mention such pain in the knees and shanks in 30 to 40 per cent of the cases with positive X-ray findings [5, 6, 8, 10, 11, 14]. Of our 36 cases 10 had articular pains.

Fig. 1 shows the X-ray picture of the knee of a leukaemic patient who presented symptoms similar to those of rheumatic polyarthritis.

The osteoporotic changes, in the methaphysis alternating light and dense areas in the place of physiological spongious substance, are well-discernible.

Fig. 2 indicates extent of spleen, liver and lymph node enlargement in our patients.

At first examination the spleen was found enlarged in 15 cases, while the liver in 22 cases. Marked swollen lymph nodes and a picture corresponding to

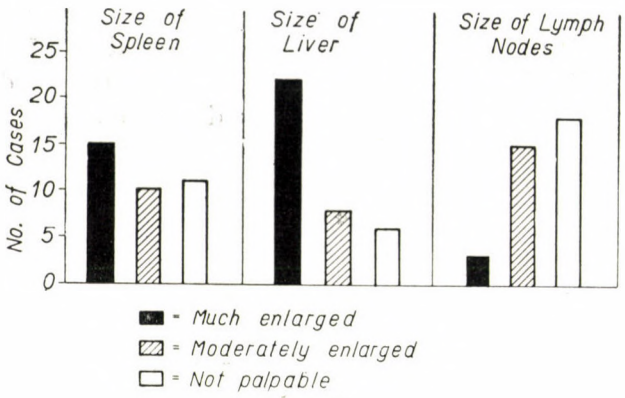


FIG. 2

Mikulitz' syndrome was observed in 3 patients. The spleen was normal in 11 cases, the liver in 6, the lymph nodes in 18 cases.

TABLE 3

Thrombocyte Count	No. of Cases	Haemorrhage	No Haemorrhage
0— 20 000	16	14	2
20— 40 000	3	2	1
40— 70 000	2	1	1
70—100 000	5	1	4
100—170 000	4	—	4
170—250 000	6	—	6
Total No.	36	18	18

Table 3 records the incidence of haemorrhagic manifestations at admission, together with the pertaining thrombocyte counts.

A considerable part of the patients had thrombocytopenia and presented haemorrhagic manifestations at admission. In 10 cases out of 36 was the first thrombocyte count normal: in these patients there were no haemorrhages.

Erythrocyte sedimentation was accelerated in 30 cases: in 10 patients the rate was under 20 mm/hr.

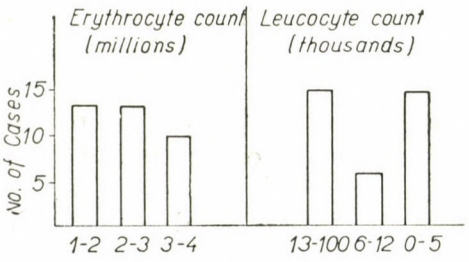


FIG. 3

Fig. 3 shows the blood counts at admission.

Serious anaemia occurred in 26 patients, moderate anaemia in 10 patients, at the first examination. Leucocytosis was found in 15 cases and leucocytopenia in another 15 cases. In 6 patients the WBC was normal.

The first examination of blood smears revealed in 14 cases abnormal blast cells, in 15 cases more than 70

per cent lymphocytes, in 3 cases a shift to the left with myelocytes. In 4 patients the qualitative pattern was normal.

It necessarily follows that in diagnosing leukaemia marrow biopsy is indispensable. The myelogram of our patients allowed the following classification (Table 4).

TABLE 4

Acute Leukosis	24
Acute Myelosis	11
Chronic Myelosis.....	1

It must be remembered, however, that sometimes even the myelogram may be misleading. We have dealt with that problem at length in another communication [9] yet let it be mentioned once again that acute leukaemia may be preceded by bone marrow aplasia. The early diagnosis of leukaemia is also impaired by previous cortisone treatment applied on account of some other reason, as cortisone normalises the bone marrow counts.

In the patients under survey the average time of survival following diagnosis was 3 to 4 months in approximately half of the cases. In the first month of treatment we lost 8 patients: the rest were kept alive for 5 to 8 months while one patient's life was prolonged for 14 months.

Treatment consisted in applying steroid hormones, ACTH, the antimetabolites purinethol and aminopterin, transfusions of blood, antibiotics.

Discussion

In agreement with the literature [11, 15], in our experience the early diagnosis of leukaemia meets sometimes considerable difficulties. The classical clinical picture often develops at the peak of the disease only. Among the 36 cases in our material there was no liver enlargement in 6, and the spleen was not enlarged in 11, and there were no swollen lymph nodes in 18 patients. The leucocyte count and the erythrocyte sedimentation rate were practically normal in 6 cases. Blood smears were normal in 4 patients while in 15 considerable lymphocytosis was the only sign indicative of malignant disease. In the incipient stage, 10 cases showed an approximately normal thrombocyte count.

Bone marrow biopsy is indispensable for the correct diagnosis but in some cases even this may be misleading [9].

Summary

The difficulties of establishing the diagnosis of leukaemia in the initial stage of the disease have been discussed on the basis of 36 cases. At the onset, the size of the spleen, liver and the lymph node may be normal, as also the blood counts, erythrocyte sedimentation rate, leucocyte and thrombocyte counts. Bone marrow biopsy is indispensable for the correct diagnosis though even this may yield misleading findings at the onset.

References

1. Bratanov, B., Bobeff, D.: Über die Häufigkeit der kindlichen Leukosen in Bulgarien. Mschr. Kinderh. **107,** 152 (1959).
2. Cooke, I. V.: The Occurrence of Leukemia. Blood, **9,** 340 (1954).
3. Fanconi, G., Wallgren, A.: Lehrbuch der Pädiatrie, Benno Schwabe Basel, 5th. ed. 1958.
4. Gráf, F.: Cytostaticumok. Orv. Hetil. (Budapest) **101,** 397 (1960).
5. Gefferth, K.: Über Aufhellungszonen in den langen Röhrenknochen bei kindlicher Leukämie. Arch. Kinderh. 122, 94 (1941).
6. Houstek, J., Sommer, J.: X-rays of the Bones in Acute Leukemia in Childhood. Ped. Listy, **2,** 65 (1947).
7. Kisvárday, Gy.: A leukaemiás megbetegedések számának növekedése hazai és külföldi viszonylatban. Orv. Hetil. (Budapest) **98,** 101 (1957).
8. Landolt, R. F.: Knochenveränderungen bei kindlichen Leukämieformen. Helv. paed. Acta, **1,** 461 (1946).
9. Lombos, O., Szőnyi, L., Hutás, Zs.: A csontvelőkép értékelésének nehézségei csecsemő- és gyermekkori leukaemia korai diagnosisában. Gyermekgyógy. (Budapest) **82,** 16 (1961).
10. Miller, F.: Knochenveränderungen bei Leukämie im Kindesalter. Neue öster. Z. Kinderh. **1,** 11 (1947).
11. Oehme, J., Janssen, W., Hagitte, Ch.: Leukämie im Kindesalter, Georg Thieme, Stuttgart, 1958.
12. Oehme, J.: Therapie der Leukämie im Kindesalter. Mschr. Kinderh. **107,** 143 (1959).
13. Opitz, H.: Das Leukämieproblem. 53. Tgg. dtsch. Ges. Kinderh., Bad Kissingen, 1953.
14. Opitz, H.: Gelenkrheumatismus — Leukämie. Zugleich ein Beitrag zur Frage der Pathomorphose der Leukosen. Kinderärztl. Prax. **18,** 526 (1950).
15. Quaiser, K.: Zur Frühdiagnose der Leukämie im Kindesalter. Mschr. Kinderh. **107,** 152 (1959).
16. Ratzenhofer, M.: Pathologie der Leukämien im Kindesalter. Mschr. Kinderh. **107,** 136 (1959).

Dr. L. Szőnyi
Gyermekklinika
Pécs, Hungary

Über die kritische Höhe der Bilirubinämie bei Frühgeborenen und schwachen Neugeborenen mit relativer Leberinsuffizienz

Von

E. Schneegans

Institut für Puerikultur, Allgemeines Krankenhaus Strasbourg

(Eingegangen am 29. Juli 1960)

Ein erhöhter Bilirubingehalt des Blutes bei Neugeborenen mit hämolytischem Ikterus bietet ein Problem, das sich leicht lösen läßt. Die Bilirubinämie ist mit serologischen Besonderheiten verbunden, wie z. B. einem positiven Coombs-Test. Eine dringende Austauschtransfusion ist unvermeidlich.

Bei Frühgeborenen und einigen schwachen Neugeborenen, bei denen man unverträgliche Blutfaktoren ausschließen kann, ist die Lage eine andere. Viele Autoren sind dennoch der Annahme eines »kritischen« Serumbilirubinspiegels treu geblieben, ohne auf den Ursprung der Bilirubinämie Rücksicht zu nehmen. Sie lassen keine Ausnahme gelten. Andere, besonders in den letzten zwei Jahren, sind zu der Meinung gekommen, daß bei einer so einseitig-schroffen Haltung viele überflüssige Austauschtransfusionen gemacht werden, was bei diesen schwachen Kindern mit großen Gefahren verbunden ist. Letztere Anschauung hat vor kurzem zu einer sehr kritischen Bemerkung der Redaktion des American Journal of Diseases of Children am Ende einer diesbezüglichen Arbeit geführt: »the Editor's interpretation of the findings is different from that of the authors«. Aus alldem ist ersichtlich, daß es sich um eine heikle Frage handelt, man könnte — mit Rücksicht auf die schwerwiegenden Folgen, die unser Vorgehen auf das Schicksal des Kindes hat — sogar von einer Gewissensfrage sprechen. Wir wollen versuchen in vorliegender Arbeit zu diesem Problem Stellung zu nehmen, indem wir die möglichen Lösungen kritisch besprechen.

Die starke Färbung gewisser ikterischer Kinder ist der Aufmerksamkeit der ersten Beobachter, die den Ikterus gravis von dem physiologischen zu trennen versuchten, nicht entgangen. Die Bestimmung der Bilirubinämie gab dazu genauere Unterlagen. Sie ist dabei der beste und sicherste Test der Leberinsuffizienz. Am Anfang bot sie technische Schwierigkeiten, die teilweise noch immer nicht überwunden sind. Schellong [27] hat vor kurzer Zeit darauf aufmerksam gemacht, daß in 10 verschiedenen Kliniken und Instituten weitgehende Unterschiede in der Bestimmung des

Nach einem Vortrag an der Universitätskinderklinik Pécs, 25. Juli 1960

Gesamt-Bilirubins vorkommen, in der Höhe von 27%, in einem Falle sogar von 61%. Ein Vergleich ist also nur mit ein und derselben Methodik möglich. Er wendete das Verfahren von JENDRASSIK und GRÓF [12] bzw. CLEGHORN an. Einige neue Methoden sind noch besser geeignet, da sie nur

Bei den Untersuchungen muß auf folgendes geachtet werden:

I. Es ist selbstverständlich notwendig, hämolytische Sera zu vermeiden oder wenigstens die Wirkung durch Berechnungen auszuschalten.

II. Fremde Pigmente dürfen nicht im Blut vorhanden sein (Karotin).

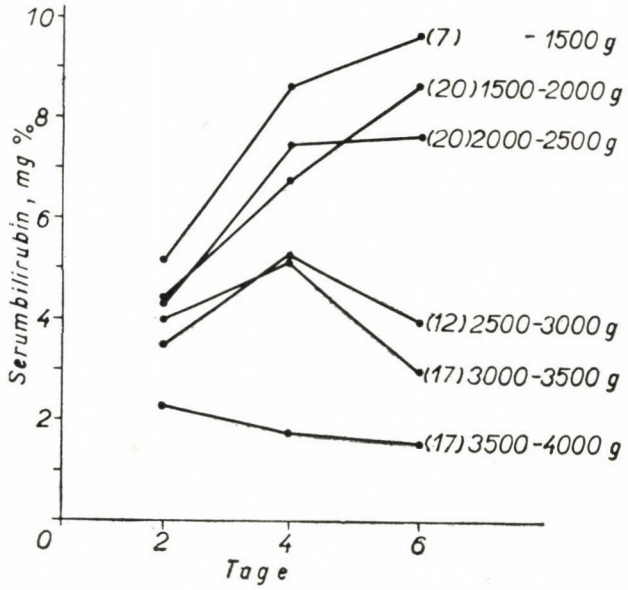


ABB. 1. Bei geringerem Geburtsgewicht wird der Höhepunkt der Bilirubinämie erst nach längerer Zeit erreicht
Die Zahlen in Klammern geben die Zahl der Fälle an; nebenan ist das Geburtsgewicht zu sehen (Nach MEYER, 19)

sehr wenig Serum beanspruchen. Bei der MALLOY—EVELYNschen Mikromethode [18] oder der von EBERLIN [6] angegebenen Methode sind 0,6 ml notwendig. Bei dem Beckman Spinco Ultramicroanalytical System braucht man nur 80 μl. Unsere Physiker umgehen die Schwierigkeiten, indem sie das gesamte Bilirubin spektrophotometrisch bestimmen. Das Studium des Spektrums gibt uns auch andere interessante Angaben.

III. Medikamente dürfen nicht verabreicht worden sein.

Die Kurve der Bilirubinämie kann man kurz zusammengefaßt wie folgt beschreiben: Die Neugeborenen erreichen nach 2 bis 3 Tagen einen Gipfel von 5 bis 8 mg%, die Frühgeborenen dagegen am 5. oder 6. Lebenstag einen solchen von 12 bis 15 mg%. Das Absinken dauert 3 bis 4 Wochen; die längeren Zeiten werden von den Frühgeborenen beansprucht

[s. Abb. 1]. Die Hyperbilirubinämie steht im großen und ganzen in umgekehrtem Verhältnis zum Geburtsgewicht [s. Abb. 2], die individuellen Schwankungen sind jedoch beträchtlich.

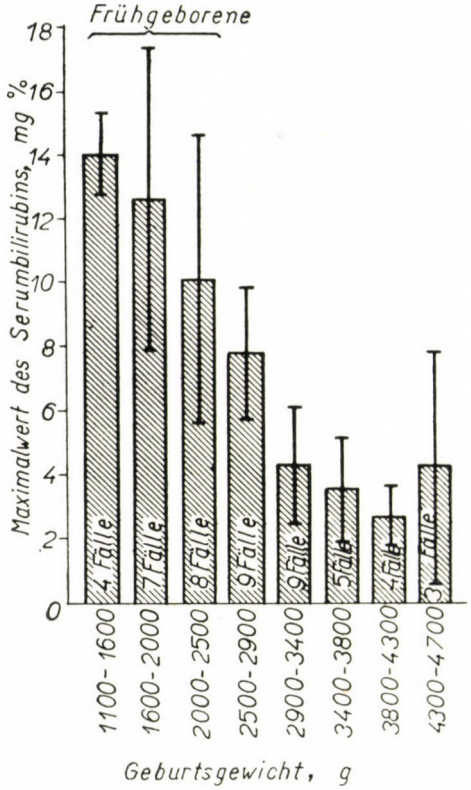


ABB. 2. Es besteht ein umgekehrtes Verhältnis zwischen Geburtsgewicht und Bilirubinämie

Abb. 3 zeigt die Mittelwerte der Bilirubinämie von Frühgeborenen in ihren ersten Lebenstagen, nach 11 Autoren. Es fällt auf, daß die Mittelwerte bei Frühgeburten mit niedrigem Geburtsgewicht im allgemeinen auch niedriger liegen. Die Frühgeborenen von MILLER und REED [20] überschreiten nicht die 12 mg%-Grenze trotz ihres Gewichts von 1000 bis 1750 g.

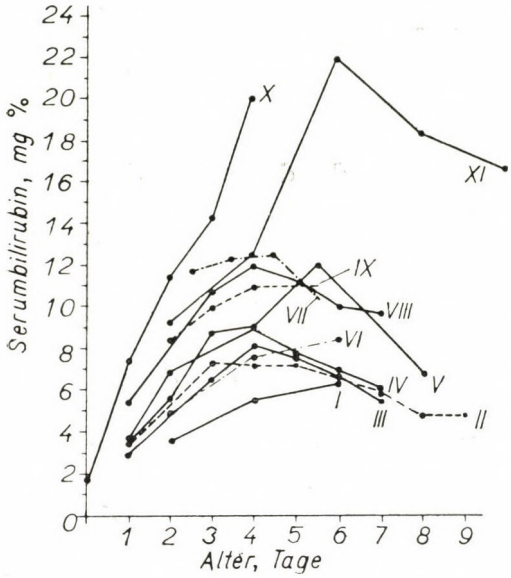
DIE LEBERINSUFFIZIENZ

Wir werden die Ursache der Hyperbilirubinämie nur kurz besprechen. Es ist oft festgestellt worden. daß der ausschließlich hämolytische Ursprung besonders bei Frühgeburten nicht in Frage kommt.

Es ist bekannt, daß die exkretorische Funktion der Leber des Neugeborenen niedriger ist als jene des Erwachsenen. Die Bilirubinbelastung ist eine richtige Clearance des Bilirubins. Sie ist aber bei Frühgeborenen unbrauchbar und gefährlich und konnte somit nicht als klinische Methode eingeführt werden. Sie zeigte aber dort, wo sie angewendet wurde, eine deutliche Unreife der Leber (s. Abb. 4).

Der Bromsulfophthalein-Test und die Glykuronkonjugation mit p-Aminophenol von VEST [31, 32, 33] weisen auch auf eine wesentliche Leberinsuffizienz hin. Bei Frühgeburten wird die erste Probe schon am 10. Tage normal und die zweite nach 50 Tagen. Bei erhöhter Bilirubinämie ist die gesamte Bilirubinausscheidung im Mekonium sehr stark herabgesetzt, wie es NAPP und PLOTZ [22] gezeigt haben (s. Abb. 5).

Wir haben mit Fr. HEUMANN und FRL. NESSMANN die Glykuronsäure im 24 Stunden-Urin mit der von DISCHE [5] ausgearbeiteten Methode bestimmt. Die ausgeschiedenen Tagesmengen der Säure verglichen mit dem Geburtsgewicht ergaben eine interes-



No.	Autor	Geburtsgewicht	Zahl der Fälle
I.	MEYER	<2500	46
II.	MILLER	1750—2500	57
III.	OBRINSKY ...	<2000	27
IV.	JELIU	1350—2500	106
V.	MILLER	1000—1750	12
VI.	CROSSE	<2500	47
VII.	TAYLOR	<2500	27
VIII.	HSIA	980—2500	12
IX.	RAPMUND ...	<2000	60
X.	DINE	<2500	100
XI.	HOTTINGER ..	<2500	75

ABB. 3. Mittelwerte der Bilirubinämie von Frühgeborenen (Nach LUCEY, 16)

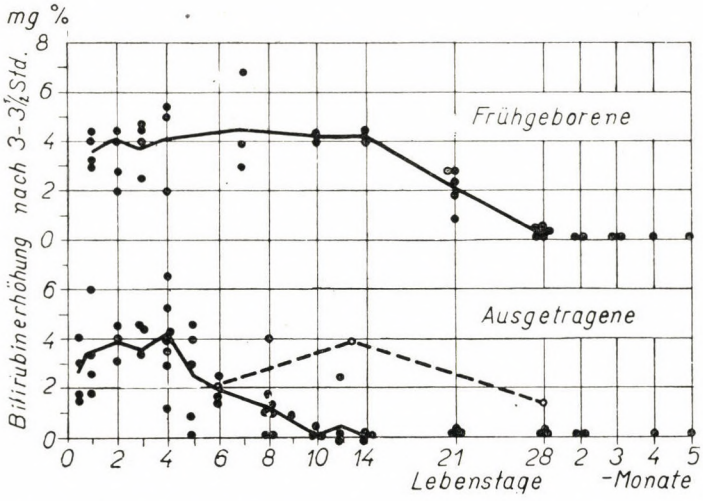


ABB. 4. Bilirubinausscheidung nach Bilirubinbelastung (Nach SCHÄFER, 28)

sante Einsicht in die Funktionstüchtigkeit der Leber. In den ersten Tagen ist wenig Säure vorhanden. Erst vom 8.—9. Tage nehmen die Mengen richtig zu. Schon IWANAI [11] war der Parallelismus zwischen der Glykuronsäureausscheidung im Urin und der Reife der Leber aufgefallen.

TABELLE I

Glykuronsäureausscheidung im Urin

Tag Gewicht	1 µg/ml		3 µg/ml		5 µg/ml		7 µg/ml		9 µg/ml		15 µg/ml		20 µg/ml		25 µg/ml		30 µg/ml	
1 470	65	2	195	13,6	180	12,6	200	20,0	190	13,3	100	10,0	94	19,9	55	11,0	80	18,0
1 530	—	—	245	17,1	330	21,4	245	19,6	370	20,3	345	41,4	140	16,8	75	10,1	80	14,4
1 600	455	9,1	335	15,0	220	5,5	172	14,6	128	11,3	155	20,1	100	20,0	120	26,4	100	24,0
1 770	1040	5,2	844	12,6	395	41,4	300	16,5	185	16,6	140	18,9	170	27,2	90	12,1	146	26,3
1 770	340	8,5	300	18,0	170	8,5	85	7,2	105	11,5	95	14,25	146	24,74	90	20,7	115	32
1 780	700	9,1	520	18,2	340	22,1	155	12,4	145	20,3	60	11,1	85	19,1	80	20,0	110	38,5
1 820	820	7,4	420	21,0	385	19,2	195	20,4	160	20,0	180	31,5	150	18,7	60	12,6	105	14,2
1 850	175	14,0	325	6,5	175	5,25	110	12,65	100	11,0	80	12,8	46	14,7	95	26,1	90	23,4
2 000	425	10,6	430	15,0	445	15,5	115	10,3	105	15,2	85	17,8	120	30,0	75	26,2	70	21,0
2 100	730	4,75	—	—	500	7,5	230	20,7	150	11,25	140	23,1	110	24,2	90	20,2	90	37,8
2 430	760	9,5	—	—	470	11,75	210	13,65	190	13,3	93	15,3	300	49,5	95	23,7	—	—
2 520	220	9,9	260	10,4	80	3,6	100	6,0	190	12,6	80	20,8	50	19,0	95	32,3	80	28,8
2 600	580	14,5	370	13,0	375	7,5	400	20,0	200	20,0	130	36,4	85	30,6	85	28,9	60	23,9
4 200	304	18,24	474	23,7	190	15,2	136	13,6	154	35,4	80	29,6	80	33,6	100	35,5	105	44,4

Viele Autoren hatten durch Untersuchungen der Lebermikrosomen in vitro den Beweis der Leberinsuffizienz des Neu- und Frühgeborenen gebracht.

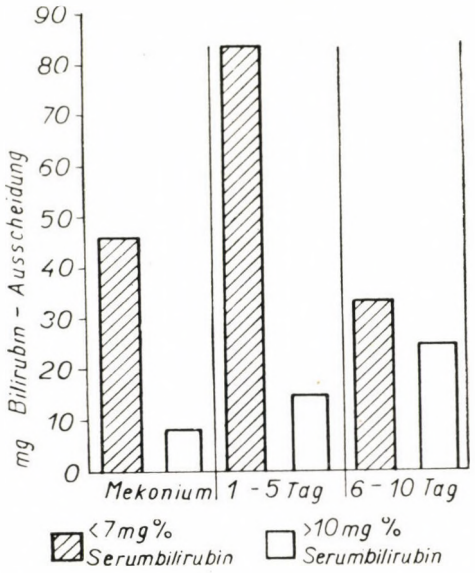


ABB. 5. Bilirubinausscheidung bei starker und schwacher Bilirubinämie

AFFINITÄT ZU DEN GEWEBEN DES ZENTRALNERVENSYSTEMS

Viele Arbeiten beweisen die toxische Wirkung des Bilirubins auf den Atmungsprozeß der Hirnzellen. Wir erwähnen hier nur die Experimente von CLAIREAUX, COLE und LATHE [3] oder die von ERNSTER, HERLIN und ZETTERSTRÖM [7], deren Beweiskraft uns besonders zwingend scheint.

Bei welchem Blutbilirubinbestand sind Störungen in den Basalkernen zu erwarten? Bis zur letzten Zeit hatten die meisten Forscher nach Beobachtungen, die sorgfältig scheinen, einen kritischen Wert von 15 bis 25 mg% angenommen. Die meisten Autoren, so z. B. MOLLISON und CUTBUSH [21], stützten ihre Meinung auf die Zahl der Fälle, in welchen sie bei diesen Werten einen Kernikterus gefunden haben (s. Tabelle II).

TABELLE II
Serumbilirubinwerte und Häufigkeit des Kernikterus (Nach MOLLISON und CUTBUSH, 21)

Serumbilirubin Maximum, mg%	Zahl der Fälle	Zahl der Fälle mit Kernikterus
30—40	11	8 (73%)
25—29	12	4 (23%)
19—24	13	1 (8%)
10—18	24	0

Diese Anschauung war völlig befriedigend, solange es sich um hämolytische Gelbsuchtsfälle handelte. Man sah aber bald, daß bei Frühgeburten mit einer Bilirubinämie von 30 mg% nervöse Störungen fehlen können. LINNEWEH und BICKEL [15] konnten bei 16 Frühgeburten mit einem Bilirubinspiegel von 21 und 23 mg% keinen Kernikterus beobachten. Andere Autoren wiederum sahen kernikterische Störungen bei Kindern desselben Geburtsgewichtes bereits bei Blutbilirubinwerten unter 15—20 mg% und RAPMUND, BOWMAN und HARRIS [26] haben Kernikterus bereits bei einer Bilirubinämie von 12 mg% bei der Sektion feststellen können. HARRIS, LUCEY und MCLEAN [9] machten dieselbe Beobachtung bei acht von neun Frühgeborenen, die an Kernikterus gestorben waren. Der höchste Blutbilirubinwert lag nicht über 15 mg% (s. Abb. 6).

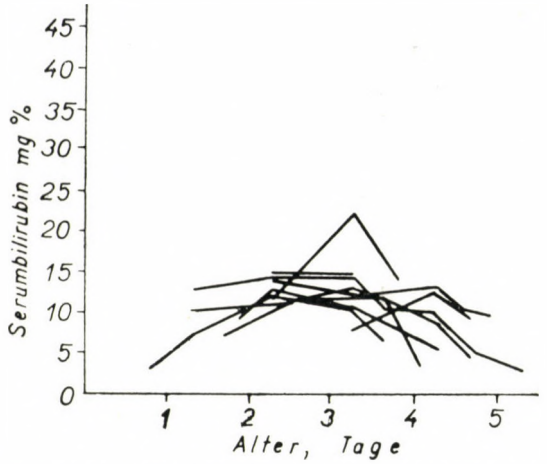


ABB. 6. Bilirubinämie und Kernikterus (Nach HARRIS, LUCEY und MCLEAN, 9)

Wir selber konnten bei einem mit Kernschaden gestorbenen Kinde einen Bilirubinwert von nur 11 mg% feststellen. Bei einer anderen Frühgeburt, die am Leben blieb und später schwere auf Kernikterus hinweisende neurologische Zeichen zeigte, war eine Bilirubinämie von nur 14,8 mg% zu verzeichnen. In den ersten Stunden hatten wir in diesem Falle sichere klinische Zeichen einer Hirnblutung feststellen können. Das klinische Bild ist manchmal verzweifelt unklar. Wie steht es in diesen Fällen mit der kritischen Höhe des Blutbilirubins? Kann man schon heute zu bindenden Schlüssen kommen?

PATHOGENETISCHE BETRACHTUNGEN

Einige neue Beobachtungen sind von Interesse. In den Fällen mit niedrigem Bilirubinspiegel von HARRIS, LUCEY und MCLEAN [9] konnten die Frühgeborenen in zwei Gruppen eingeteilt werden. Die erste betraf Kinder, die zur Infektabwehr Penicillin und Sulfasolazol, die zweite solche, die Oxytetracyclin erhielten. Eine große Zahl kernikterischer Kinder konnte in der ersten Gruppe festgestellt werden, in der zweiten nur ein einziges. Nach Unterbrechung der Sulfosolazolmedikation fiel die Kernikterusrate von 31% auf 3% herab. Das Experiment konnte bei einem genetisch ikterischen Rattenstamm nachgeahmt werden. Diese Tiere waren bei niedrigem Serumbilirubingehalt von Kernikterus befallen. Alle waren mit Sulfasolazol vorbehandelt worden [13].

Es gibt ganz bestimmt eine Menge von Faktoren, die die Erhöhung des Blutbilirubinspiegels begünstigen. Andere tragen zum Kernikterus bei, indem sie die Wirkung des Bilirubins auf die Hirnzentren fördern.

Die Rasse hat ein Wort zu sprechen: bei Negern liegt der Bilirubinspiegel tiefer. Das Geschlecht spielt eine Rolle: Mädchen sind auch in dieser

Hinsicht reifer. Bei diabetischen Müttern, wie ZETTERSTRÖM und Mitarbeiter [36, 37] zeigen konnten, bei schwangeren Frauen die kurz vor der Entbindung Vitamin K oder Sulfonamide nahmen, sieht man bei den Kindern oft einen hohen Bilirubinspiegel und manchmal Kernikterus. Bei gewichtsschwachen Frühgeburten sind für die Hyperbilirubinämie Anoxie und Hypertonie verantwortlich gemacht worden. Erhöhte Bilirubinämie findet sich oft bei Frühgeburten mit Atmungsstörungen. Nach mehreren Autoren spielen die synthetischen K-Vitamine eine wichtige Rolle. Es wurde sogar ein Fall von Kernikterus mit Leberzirrhose bei einer Frühgeburt nach Stilboestrolbehandlung der Mutter bekannt gemacht. Die Rolle der Infektion, besonders mit Viren (Coxsackie, usw.) ist von vielen Autoren angenommen worden. Dies würde auch das gruppenweise Erscheinen von Kernikterusfällen dem Verständnis näher bringen. — Manche Infekte führen zu Hepatitis. Andere Faktoren sind wirksam, indem sie die Glykuronkonjugation stören oder die Permeabilität der Blut-Liquorschranke erhöhen. Nach BESSMANN [2] könnte auch Ammoniak, das bei Funktionsstörungen der Leber entsteht, eine Wirkung auf die Hirnzellen infolge dieser Permeabilitätserhöhung ausüben.

Interessante Experimente haben ODELL [24] zu einer ganz neuen Hypothese geführt. Die Verteilung des Bilirubins in den Geweben beruht auf einem Diffusionsgleichgewicht. Das vom Bluteiweiß getrennte Bilirubin wird von den Geweben gebunden. Dies würde manchen Kernikterus bei nur leicht erhöhtem Bilirubinblutspiegel erklären. Das von der Bluteiweißbindung getrennte Bilirubin kann durch die Membranen in den Zellsaft eindringen. Diese Bilirubinmenge gehorcht dem Gesetz der Massenwirkung. Jene Stoffe, die die Bilirubinbindungskapazität des Bluteiweißes im Plasma erniedrigen, wirken im Sinne einer Erhöhung der diffundierenden Form, und sind demnach für das Nervensystem gefährlich. Solche Substanzen sind: Hämatin, Sulfonamide, Salizylate, Koffein, Benzoate und in demselben Sinne wirkt auch ein niedriges pH. Der Höhepunkt der Sättigung der Bluteiweiße steht in direktem Verhältnis zur Gesamtbilirubinmenge und im umgekehrten zu der Konzentration der Eiweiße im Serum. Dieselben Forscher haben natürlich Versuche mit Eiweißeinspritzungen gemacht. Sie hofften dadurch eine Zurückströmung des Bilirubins von den Geweben in das Blutplasma zu fördern. Die Wirkung dieser therapeutischen Versuche ist noch nicht genügend erforscht, um eine Anwendung auf breiter Basis empfehlen zu dürfen.

Was soll man von der Erhöhung des Bilirubinspiegels des Liquors halten? Bilirubinspiegel in Blut und Liquor stehen beim ikterischen Säugling in einem Verhältnis von 120:1. Beim Neugeborenen und Frühgeborenen unter 2500 g kann das Verhältnis auf 18:1 fallen, was klar die große Wichtigkeit der Erhöhung der Blut-Liquorschrankepermeabilität in diesem Alter zeigt. MEYER [19] dachte

zuerst an die Bestimmung des Bilirubinspiegels im Liquor als Alarmzeichen für die Kernikterusgefahr. Es war aber unmöglich, ein direktes Verhältnis zwischen dem Wert des Liquorbilirubins und der Zahl der Kernikterus-Fälle zu finden.

Arnold und Zetterström [1] und andere Forscher hatten gezeigt, daß die Proteinkonzentration im Liquor bei Frühgeborenen höher ist als bei Ausgetragenen. Die Permeabilität der Blut-Liquorschranke ist bei Frühgeburten besonders stark erhöht. Diese Tatsache ist durch viele Untersuchungen bekräftigt worden. Die Bestimmung des Proteinspiegels im Liquor bei den Hyperbilirubinämien könnte vielleicht von diagnostischem Wert sein. Könnte nicht die Gefahr einer Schädigung des Nervensystems durch diese Methode vorausgesagt werden? Zu Eiweiß gebunden können andere Körper die Blut-Liquorschranke passieren. Die Häm-Komponenten des Blutes führen bei erhöhter Methämalbuminämie zu intrakraniellem Hochdruck. An Eiweiß gebundenes Bilirubin dringt nach diesen Autoren in den Liquor. Das Hereinströmen des Pigments ist von der Permeabilität der Blut-Liquorschranke abhängig. Die Anschauung steht in schroffem Widerspruch mit der Hypothese von Odell [24], die wir kurz besprochen haben. Nach dieser Auffassung ist das an Eiweiß gebundene Bilirubin im Liquor nicht gefährlich. Er nimmt an, daß das Bilirubin durch die Blutkapillaren in das Hirn gelangt. Eine Kernikterusgefahr wäre mit einer Änderung im Bestand der diffundierenden Form des Bilirubins in den kleineren Blutadern des Hirns verbunden. Es ist schwer dazu Stellung zu nehmen. Vorerst müssen weitere Untersuchungen zur Klärung der Lage vorgenommen werden. Ein elegantes Experiment ist vor kurzem von Ernster, Herlin und Zetterström [7] durchgeführt worden. Bilirubin in die Venen einer Ratte eingeführt erreichte das Hirn nur dann, wenn vorher p-Chloromercurobenzoat gespritzt wurde. Dieser Körper führt nämlich zur Ausschaltung der Sulfhydril-Funktion. Andere metabolische Faktoren, wie z. B. Anoxie könnten eine ähnliche Wirkung haben.

Wir stimmen Harris bei, wenn sie fordert, daß neue Arzneimittel bei Frühgeborenen nur dann verwendet werden dürfen, wenn sie vorher an neugeborenen Tieren ausprobiert worden sind. Viele Medikamente, die heute täglich gebraucht werden, sollten in diesem höchst empfindlichen Alter nur mit äußerster Vorsicht verabreicht werden.

Praktische Folgerungen

Wenn man anstatt des Blutbilirubinwertes von 18 bis 25 mg% ein neues Kriterium für die Indikation einer Austauschtransfusion zu geben versucht, so stellt es sich heraus, daß die Anschauungen in dieser Hinsicht noch sehr auseinanderweichen. 60% der Universitätskliniken halten sich noch an Richtlinien, die im Jahre 1958 in der USA und in Canada aus-

gearbeitet wurden. Die Gefahr des Eingriffes bei Kindern mit niedrigem Geburtsgewicht die bei der Geburt gelitten hatten, ist öfters betont worden. Manche der Kinder fanden dabei den Tod, ohne das eine befriedigende Erklärung hierfür gefunden werden konnte. Es besteht jeweils die Gefahr einer Phlebitis, einer Luftembolie, metabolischer Störungen und einer Belastung der rechten Herzkammer. Anstatt rutingemäß zur Austauschtransfusion zu schreiten, geben manche Autoren [9, 23, 25, usw.] in Anbetracht aller Gefahrfaktoren strenge und genaue Anweisungen und reservieren den Eingriff für einige wenige unvermeidliche Indikationen. Andere [15] ersetzen die Austauschtransfusion bei Frühgeburten systematisch durch eine vorsichtig abwartende Beobachtung. Sie greifen zum Austausch nur dann, wenn ihnen leichte neurologische reversible Mikrosymptome diesen Weg als unvermeidlich zeigen; diese sind Anorexie, Gewichtsverlust, unregelmäßige Temperatur, starke Unruhe, Gähnen und leichte Somnolenz. 16 Fälle, die nach diesen Gesichtspunkten behandelt wurden und bei denen die Austauschtransfusion vermieden wurde, hatten eine Bilirubinämie von 21 bis 32 mg%. Nach anderthalb bis drei Jahren wiesen die Kinder keine neurologischen Zeichen auf. Diese Methode scheint verführerisch und soll natürlich praktisch verwertet werden. In der Praxis stößt man dennoch auf Schwierigkeiten bei kleineren Frühgeburten, die in den ersten Tagen Atmungsstörungen durch Verschluckung oder neurologische Zeichen infolge einer Hirnblutung oder eines Hirnödems aufweisen. Bei einem Kinde, das mit der Sonde gefüttert wird, ist die Beobachtung der Inappetenz natürlich unmöglich.

In unserer Klinik gehen wir nach einer gemischten Methode vor. Wir halten uns natürlich an die Vorgeschichte von Mutter und Kind. Wir prüfen, ob sie Medikamente bekommen haben oder ob die Mutter an Diabetes leidet. Wir ermitteln den Tag, an dem sich die Hyperbilirubinämie zeigte, wie das die meisten Autoren tun. Die gefährliche Zunahme der Bilirubinämie beobachtet man bei Frühgeburten erst nach dem 3. Tag. Ein böser Gipfel kann sich um den 7.—8. Tag zeigen, Wir halten uns wie auch Shnier und Levin [30] an das Gewicht als Zeuge der Unreife, obwohl dieses Kriterium ein ziemlich ungenaues ist:

1400—1600 g	15 mg%;
1600—2000 g	16 mg%
über 2000 g	18 oder 20 mg%

A. Killander und Mitarbeiter [14] betrachten bei Frühgeburten die Zone zwischen 15 und 20 mg% als gefährlich, aber nur in Begleitung leichter neurologischer Frühsymptome. Es ist klar, daß die Gefahr in umgekehrtem Verhältnis zum Gewicht steht. Wir haben Kernikterus bei einem Kinde von 1700 g gesehen mit einem Bilirubinwert von 11 mg%. Die Bilirubinämie in achtstündlichen Intervallen zu verfolgen und kurvenmäßig darzustellen, scheint uns von höchster

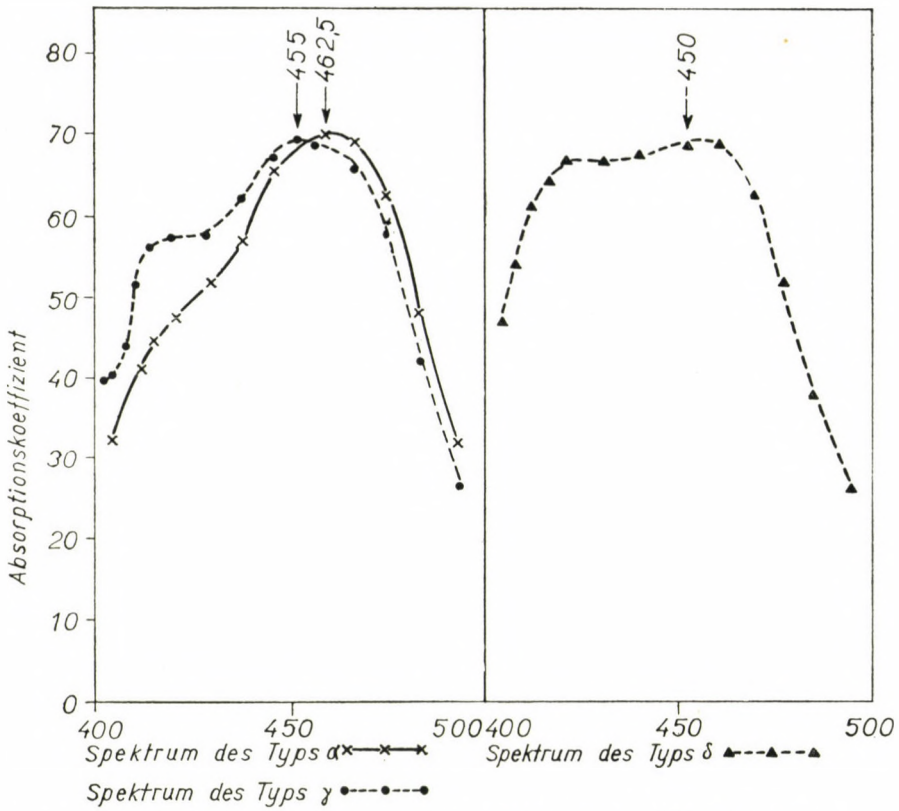


ABB. 7. Absorptionskurven der verschiedenen Bilirubintypen (Nach GEX und Mitarbeiter, 8)

Wichtigkeit zu sein. Wir versuchen die Sinuspunktion mit einem Fersenstich zu ersetzen und bedienen uns einer Mikromethode.

Wie soll man aber in manchen Fällen wissen, ob die Bilirubinämie schon ihren Höhepunkt überwunden hat oder dieser noch zu erwarten ist? Die spektrophotometrische Bestimmung des gesamten Bilirubins und die Absorptionskurve hat uns hier ausgeholfen [8]. (S. Abb. 7 und Tab. III)

Wir wissen, daß bei 460 mμ es sich um indirektes Bilirubin handelt, bei 450 mμ um direktes. Den ersten Wert bezeichnen wir mit α, den zweiten mit δ. Dazwischen sind β und γ eingeschaltet. Das Erscheinen von direktem Bilirubin, was oft noch mit einer chemischen Methode bestätigt werden muß, zeigt an, daß die Kurve im Abflauen ist. Die steigende Bilirubinämie ist manchmal vom Typus β oder γ, sie geht aber sehr schnell in α über. Bei Gallenwegabflußstörungen, so bei dem bekannten inspissated syndrome, findet man schon am Anfang 1 bis 2% direktes Bilirubin im Nabelschnurblut. Die Kurve ist dann vom Typus

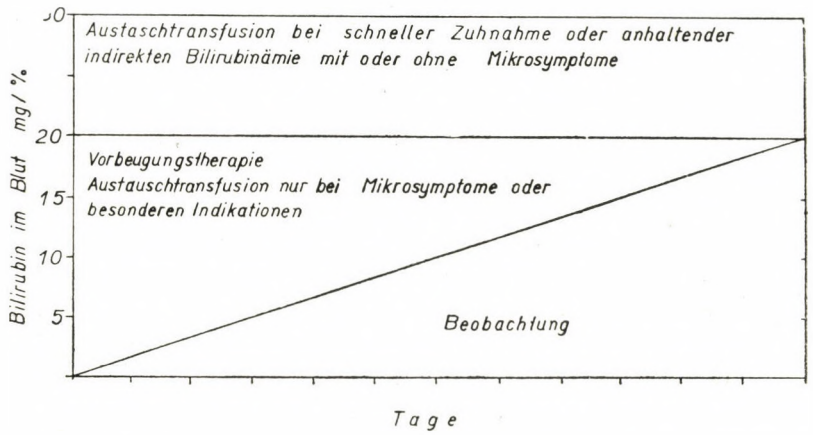
TABELLE III

Verteilung der verschiedenen Bilirubintypen (nach GEX und Mitarbeiter, 8)

Bilirubin	α $\geqslant$460,0 mμ, %	β 457,5 mμ %	γ 455,0 mμ, %	δ $\leqslant$452,5 mμ %
Direkt prompt, 1 Minute	0	2	5	96
Direkt verzögert, 15 Minuten	7	17	52	4
Indirekt	93	81	43	0

δ. Es macht uns Sorge, wenn wir ein schnelles Ansteigen der Bilirubinämie in den ersten Tagen beobachten. Eine Vorbeugungstherapie kann bei Fehlen von Mikrosymptomen zwischen 10 und 15 mg% versucht werden. — Wir werden über die vielen Versuche, die zur Ersetzung der Austauschtransfusion herangezogen wurden, nicht berichten. Sagen wir gleich, die meisten haben nicht erfüllt was man sich von ihnen versprochen hat. SCHWOOB und Mitarbeiter [29] haben kürzlich zugegeben, daß die intravenöse Verabreichung von Glykuronsäure keine spezifische Wirkung hat. Sie hat den Extrazellulärraum vergrößert, wie eine ähnliche Menge physiologische Kochsalzlösung oder Glukose. Dasselbe trifft für Periston zu. Prednisolone, das Thyroidextrakt, die Leberextrakte haben auch keinen sicheren Effekt. Wir versuchen seit einiger Zeit das Bestrahlen der Haut mit einer 40 Watt Lampe nach der Methode von CREMER, PERRYMANN und RICHARDS [4]. Der Effekt der direkten Sonnenbestrahlung war schon in Portugal studiert worden. Durch Umwandlung des Bilirubins in Biliverdin kommt man zu einem für die Hirnzellen unschädlichen Körper. Diese Methode gleich am Anfang bei steigender Bilirubinämie angewendet, schien uns von Nutzen zu sein. Für ein abschließendes Urteil ist aber un-

TABELLE IV



ser Material noch zu klein. Das Abnehmen der Bilirubinämie schien uns etwas zu gering, am Anfang angewendet könnte es vielleicht genügen. Über Anthranilate und über Eiweißeinspritzungen besitzen wir keine Erfahrung. Für eine sehr schnell steigende Bilirubinämie mit oder ohne Mikrosymptome betrachten wir noch immer die Austauschtransfusion als den Grundpfeiler der Behandlung. Mit Vorsicht ausgeführt und mit einem gut eingeübtem Team ist sie noch immer die mindere Gefahr.

Ein einfaches Schema zeigt deutlich die Indikationen, die unseren Ausführungen entsprechen (s. Tab. IV).

Ich schließe diese Ausführungen damit, daß das Problem der Bilirubinämie nocht nicht ganz der Gegenwart angehört. Es bleibt vielmehr eine offene Frage für die Zukunft. Hier scheint es besonders geboten, die Vermutung auszusprechen, daß das, was heute wahr scheint, morgen vielleicht nur zu einem Bruchteil noch zu Recht besteht.

Bibliographie

1. Arnold, R. G., Zetterström, R.: Protein in the Cerebrospinal Fluid in the Newborn. Pediatrics **21,** 279 (1958).
2. Bessmann, S. P.: Blood Ammonia in Various Conditions and its Contributions to Mental Symptoms. Amer. J. Dis. Child. **93,** 20 (1957).
3. Claireaux, A. E., Cole, D. G., Lathe, G. H.: Icterus of the Brain in the Newborn. Lancet **2,** 1226 (1953).
4. Cremer, R. J., Perrymann, P. W., Richards, D. H.: Influence of Light on the Hyperbilirubinaemia of Infants. Lancet **1,** 1094 (1958).
5. Dische, Z.: A New Specific Color Reaction of Hexuronic Acids. J. biol. Chem. **167,** 189 (1947).
6. Eberlin, W. R.: A Simple Solvent-partition Method for Measurement of Free and Conjugated Bilirubin in Serum. Pediatrics **25,** 878 (1960).
7. Ernster, L., Herlin, L., Zetterström, R.: Experimental Studies on the Pathogenesis of Kernicterus. Pediatrics **20,** 647 (1957).
8. Gex, M., Schneegans, E., Heumann, G., Befort, P. A., Rodier, L.: Application clinique du dosage spectrophotométrique de la bilirubine chez le prématuré et le nouveau-né. Pédiatrie **15,** 45 (1960).
9. Harris, R. C., Lucey, J. F., McLean, J. R.: Kernicterus in Premature Infants, Associated with Low Concentrations of Bilirubin in the Plasma. Pediatrics **21,** 875 (1958).
10. McLean, J. R., Lucey, J. F., Harris R. C.: Study of Bilirubinemia of Prematures with Relation to Kernicterus. Amer. J. Dis. Child. **90,** 573 (1955).
11. Iwanai, F.: Der Glucoronsäurestoffwechsel Neugeborener in Linneweh, F: Die physiologische Entwicklung des Kindes. Springer, Berlin 1959, S. 181.
12. Jendrassik, L., Gróf, P.: Vereinfachte photometrische Methode zur Bestimmung des Blutbilirubins. Biochem. Z. **297,** 81 (1938).
13. Johnson, L., Figueroa, E., Garcia, M. L., Newmark, H.: The Effect of Certain Substances on Bilirubin Levels and Occurrence of Kernicterus in Jaundiced Rats. Amer. J. Dis. Child. **98,** 602 (1958).
14. Killander, A., Muller—Eberhard, U., Sjolin, S.: Indications for Exchange Transfusion in Newborn Infants with Hyperbilirubinaemia not due to Rh Immunization. Acta paediat. (Uppsala) **49,** 377 (1960).
15. Linneweh. F., Bickel, H.: Klinische Indikation zur Kernikterus-Prophylaxe Frühgeborener. Klin. Wschr. **37,** 903 (1959).
16. Lucey, J. F.: Hyperbilirubinemia of Prematurity. Pediatrics, **25,** 690 (1960).
17. Lucey, J. F., Dolan, R. G.: Hyperbilirubinemia of Newborn Infants, Associated with the Parenteral Administration of Vitamin K Analogue to the Mothers. Pediatrics, **23,** 553 (1959).

18. Malloy, H. T., Evelyn, K. A.: Determination of Bilirubin with the Photoelectric Colorimeter. J. biol. Chem. **119,** 481 (1937).
19. Meyer, Th. C.: A Study of Serum Bilirubin Levels in Relation to Kernicterus and Prematurity. Arch. Dis. Childh. **31**, 75 (1956).
20. Miller, C. A., Reed, H. R.: The Relation of Serum Concentration of Bilirubin to Respiratory Function of Premature Infants. Pediatrics, **21,** 362 (1956).
21. Mollison, P. L., Cutbuch, M.: Bromsulphophthalein Excretion in the Newborn. Arch. Dis. Childh. **24,** 7 (1949).
22. Napp, F., Plotz, E.: Die Bedeutung der Leber für die Genese des Icterus neonatorum: Arch. Gynäk. 176 (1949)
23. Newns, G. H., Norton, K. R.: Hyperbilirubinaemia in Prematurity, Lancet **2,** 138 (1958).
24. Odell, G. B.: Studies in Kernicterus: The Protein Binding of Bilirubin. J. clin. Invest. **38,** 823 (1959).
25. Odell, G. B.: The Dissociation of Bilirubin from Albumin and its Clinical Implication. J. Pediat. **55,** 268 (1959).
26. Rapmund, G., Bowmann, J. M., Harris, R. C.: Bilirubinemia in Nonerythroblastic Premature Infants. Amer. J. Dis. Child. **99,** 604 (1960).
27. Schellong, G.: Zur Problematik des kritischen Bilirubinspiegels beim Neugeborenen. Mschr. Kinderheilk. **108,** 128 (1960).
28. Schäfer, K. H.: Anämisierung und Icterus simplex des Neugeborenen. Mschr. Kinderheilk. **98,** 154 (1950).
29. Schwoob, M., Perry, R., Boyer, A., Holt, Jr. L. E., Hallman, N., Backman, A., Hjelt, L.: The Influence of Sodium Glucuronate on Hyperbilirubinemia of the Newborn (Further Observations). Pediatrics, **25,** 686 (1960).
30. Shnier, M. H., Levin, S. E.: Hyperbilirubinaemia and Full-term Bantu Newborn Infants. Brit. med. J. **1.** 1004 (1959).
31. Vest, M.: Austauschtransfusionen zur Verhütung von Kernikterus bei Hyperbilirubinämie der Frühgeburten und Neugeborenen. Schweiz. med. Wschr. **88,** 208 (1958).
32. Vest, M.: Studien zur Entwicklung des Glucuronidbildungsvermögens der Leber beim Neugeborenen. Das Verhalten des Aminophenol-Glukuronid im Blut nach Verarbeitung von Acetalinid. Schweiz. med. Wschr. **89,** 102 (1959).
33. Vest, M.: Insufficient Glucuronide Formation in the Newborn and its Relationship to the Pathogenesis of Icterus Neonatorum. Arch. Dis. Childh. **33**, 473 (1958).
34. Vest, M.: Physiologie und Pathologie des Neugeborenen icterus. Ann. peadiat. (Basel) 1959, 69. Suppl.
35. Weech, A. A., Vann, D., Grillo, R. A.: The Clearance of Bilirubin from the Plasma a Measure of the Excreting Power of the Liver. J. clin. Invest. **20,** 323 (1941).
36. Zetterström, R., Stempfel, R., Escardo, F. E.: Methemalbuminemia in the Neonatal Period with Special Reference to Hemolytic Disease of the Newborn. Acta paediat. (Uppsala) **45,** 241 (1956).
37. Zetterström, R., Arnhold, R. G.: Hyperbilirubinemia and ABO Hemolytic Disease in Newborn Infants of Diabetic Mothers. Acta paediat. (Uppsala) **47,** 238 (1958).

Prof. Dr. E. Schneegans,
Institut de Puericulture Strasbourg,
France

Recherches immunologiques chez des enfants atteints de maladie bleue

Par

GY. SZUTRÉLY †, MADELAINE OSZTOVICS et R. BACKHAUSZ

Service de Pédiatrie de l'Institut National de cardiologie, laboratoire de l'hôpital «Heim Pál», et Institut Sérothérapique et Vaccinal «Human»

(Reçu le 9 Septembre 1960)

En pratiquant systématiquement des examens d'électrophorèse sur papier des protides du sérum chez des enfants atteints de cardiopathies du groupe morbus coeruleus, nous nous sommes aperçus que chez ces enfants l'hypogammaglobulinémie était particulièrement fréquente.

En passant en revue les données de quinze enfants (tableau I) il apparaît que cinq présentent, — à des examens paralléles répétés au moins deux fois — des taux de gammaglobuline notablement plus bas que les taux que l'on trouve habituellement chez des enfants du même âge. Chez un enfant (H. I.) lorsqu'il était fébrile, par la méthode de l'électrophorèse sur papier nous n'avons même pas pu mettre en évidence la présence de la gammaglobuline et en période d'apyréxie nous n'avons trouvé que 4.47 p. cent de gammaglobulines (valeur relative). Chez les quatre autres enfants non fébriles dans une période où aucune maladie surajoutée n'a pu être mise en évidence la gammaglobulinémie constatée peut être considérée de toute façon comme pathologiquement basse.

La question qui se pose automatiquement est la suivante: quels sont les rapports entre l'hypoxie chronique et la fréquence de la constatation de l'hypogammaglobulinémie. Nous essayerons de répondre à cette question aprés les résultats de nos recherches expérimentales.

L'autre question qui nous intéresse actuellement davantage est de savoir dans quelle mesure cette diminution du taux de la gammaglobulinémie correspondent-elle à tous les critères de l'hypogammaglubulinémie classique et signifie ainsi une diminution de l'immunité?

Nous avons examiné d'abord si les enfants bleus présentent une prédisposition plus marquée aux maladies contagieuses que les enfants porteurs de cardiopathies sans cyanose. Nous avons donc étudié les données anamnestiques de 25 enfants bleus et de 25 enfants atteints de communication interauriculaire vérifiée par cathétérisme cardiaque. Comme on le voit sur le tableau II les deux groupes d'enfants ont présenté dans des pourcentages pratiquement identiques la scarlatine, la coqueluche, la varicelle, la rougeole, la rubéole, la broncho-

TABLEAU I

Nom	Âge	Protides totaux	Électrophorèse					
			alb.	$alpha_1$	$alpha_2$	beta	gamma	
H. I.	3 ans	7,10	61,93	13,28	15,94	8,85	0	fébrile lymphadenite
1958								
1959		7,60	69,57	3,57	10,60	11,79	4,47	apyrétique
I. A.	4 ans	6,80	55,20	21,20	14,27	7,37	1,96	apyrétique
F. E.	10 ans	6,50	54,84	17,10	12,20	11,86	4,00	apyrétique
K. M.	5 ans	8,0	70,51	3,12	9,42	10,90	6,00	apyrétique
S. L.	8 ans	7,30	62,32	5,44	11,58	14,86	5,70	apyrétique
Sch. L.	2 ans	8,20	47,15	14,80	12,00	16,75	9,30	bronchopneumonie
B. M.	4 ans	6,80	44,60	13,94	20,30	14,38	6,78	apyrétique
B. P.	7 ans	7,20	63,00	6,63	9,73	12,74	7,90	apyrétique
B. J.	3 ans	7,90	54,74	4,93	15,46	15,13	9,74	fébrile
T. L.	8 ans	8,00	50,74	16,90	16,60	4,90	10,90	apyrétique
V. M.	10 ans	7,80	58,50	11,64	0,57	5,83	13,76	apyrétique
D. M.	6 ans	7,70	61,97	5,40	7,95	10,87	13,81	apyrétique
B. Gy.	6 ans	8,00	54,27	3,20	12,27	14,48	15,68	apyrétique
S. É.	4 ans	8,7	64,85	4,17	8,51	11,00	11,47	apyrétique
A. M.	7 ans	8,1	61,56	3,95	12,46	9,27	12,67	apyrétique

TABLEAU II

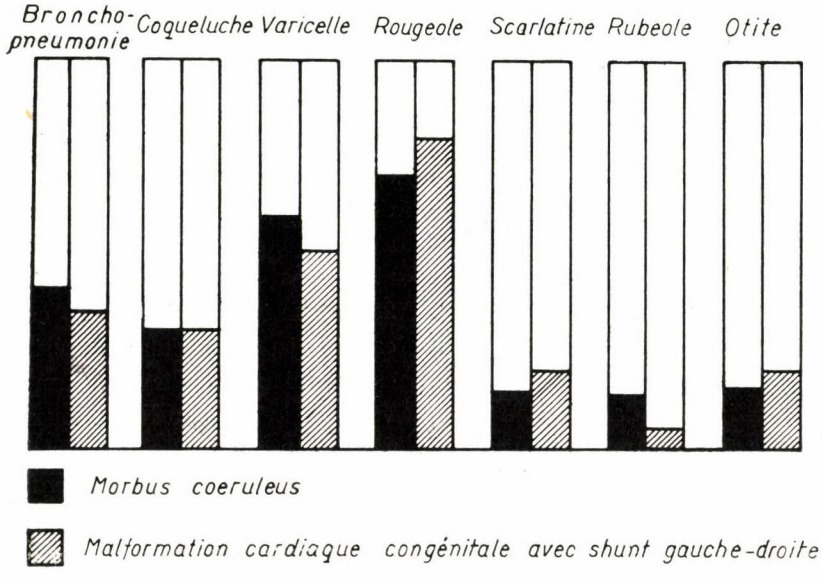
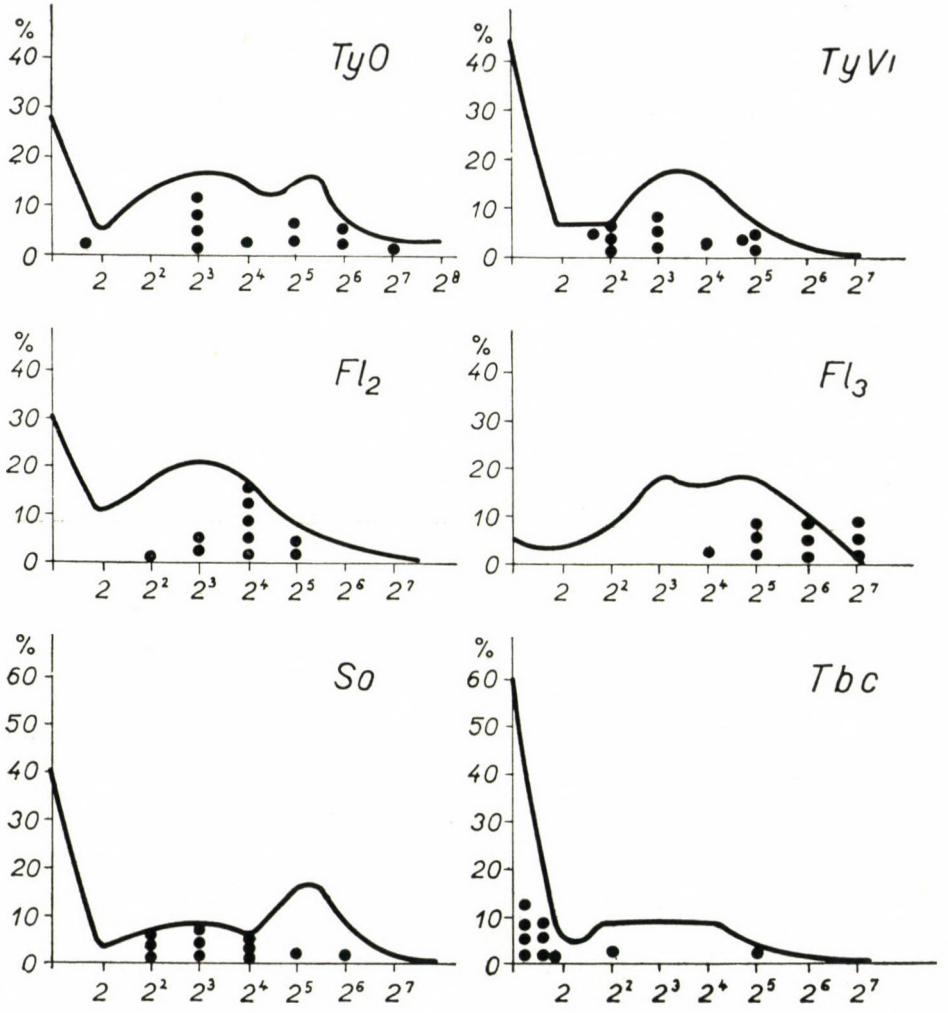


TABLEAU III

Le territoire délimité par le trait plein correspond aux valeurs trouvées par BACKHAUSZ chez les enfants bien portants; l'ordonnée représente le pourcentage de la fréquence; l'abscisse le taux du titre



pneumonie et les otites. On ne peut donc tirer de conclusion nette de l'étude de la fréquence des maladies contagieuses et infectieuses les plus fréquemment rencontrées. Il semble donc que les enfants atteints de morbus coeruleus ne présentent pas de prédisposition particulière aux maladies contagieuses et cette prédisposition est la même que celle des enfants atteints d'autres cardiopathies.

Nous ne pouvons donc pas être d'accord avec les constatations de ARDITI [1] qui se référant aux données de DORSEY, BIERMER et MAYER considère que les enfants bleus présentent une prédisposition accrue aux maladies contagieuses.

TABLEAU IV

Nom	Âge	Électrophorèse					Anti *A*	Anti *B*
		alb.	$alpha_1$	$alpha_2$	beta	gamma		
H. I.	3 ans	61,93	13,28	15,94	8,85	—		1 : 8
I. A.	4 ans	55,20	21,20	14,27	7,39	1,96	1 : 64	1 : 16
F. E.	10 ans	54,84	17,10	12,20	11,86	4,00	1 : 256	
K. M.	5 ans	70,51	3,12	9,42	10,90	6,00	1 : 32	
S. L.	8 ans	63,32	5,44	11,58	14,86	5,70		1 : 16

Nom	Âge	Électrophorèse					Anti *A*	Anti *B*
		alb.	$alpha_1$	$alpha_2$	beta	gamma		
T. I.	8 ans	50,70	16,90	16,60	4,90	10,90	1 : 512	1 : 512
D. M.	6 ans	61,97	5,40	7,95	10,87	13,81	1 : 1024	1 : 4090
B. Gy.	6 ans	54,27	3,20	12,27	14,48	15,68	1 : 128	1 : 64
B. P.	7 ans	63,00	6,63	9,73	12,74	7,90	1 : 64	

Nous avons examiné ensuite comment se comporte la production des anticorps chez ces enfants. Nous avons déterminé chez 11 des 15 enfants atteints de maladie bleue le taux de 6 anticorps notamment du TyO, du TyVi, du Sh. $flexneri_{2a}$, du Sh. $flexneri_3$, du Sh. sonnei et de la tuberculine à l'aide de la méthode de l'hémagglutination passive. Nous avons complété ces examens par la détermination des isoagglutinines anti-A et anti-B. Nous présentons les résultats de nos examens sur les tableaux III et IV. Les taux d'anticorps constatés ne diffèrent guère des valeurs que BACKHAUSZ a trouvé chez un grand nombre d'enfants bien portants et ayant le même âge. Ces constatations s'accordent avec les observations de ARDITI [1] qui en étudiant l'action bactéricide, l'opsonine, le complément, ainsi que l'anti-staphylolysine et l'agglutinine O chez les enfants bleus a trouvé des résultats proches de la normale ou dans quelques cas des valeurs plus élevées.

Parmi les 11 enfants étudiés du point de vue de la formation des anticorps, 9 ont été vaccinés par le BCG. 7 de ces enfants ont présenté une intradermo-réaction de Mantoux négative à la concentration de 1 : 100. A titre de comparaison nous avons vérifié les réactions tuberculiniques de 30 de nos malades du même âge et nous n'avons trouvé parmi eux que 9 qui ont présenté des réactions tuberculiniques négatives.

Comme on peut voir sur le tableau IV le taux des isoagglutines anti-A et anti-B est également normal. Même chez les enfants présentant les taux de gammaglobulinémies les plus bas (valeurs relatives 1,9 et 0) nous avons trouvé des titres de 1 : 64 respectivement de 1 : 8.

Chez 4 enfants présentant des taux bas de gammaglobulinémie nous avons pratiqué, des frottis médullaires en vue de préciser le chiffre des cellules plasmatiques. A côté d'une erythropoèse accentuée chez 2 enfants les cellules plasmatiques réticulaires ont présenté un taux normal (2,5% à 2,8%) tandis que chez 2 autres elles présentaient un pourcentage légèrement plus élevé (3% à 3,2%).

Nous pouvons donc constater en nous basant sur des examens que nous avons pratiqué que l'hypogammaglobulinémie est considérablement plus fréquente chez les enfants atteints de malformations cardiaques congénitales avec cyanose que chez les enfants atteints d'autres cardiopathies et étant du même âge.

Selon nos examens la production des anticorps n'est pas plus défectueuse chez les enfants présentant des taux bas de gammaglobulinémie que chez les enfants du groupe de contrôle, ce qui est l'une des raisons pour laquelle la prédisposition aux maladies contagieuses de ces enfants est la même que celle d'autres enfants du même âge.

Nous n'avons pas constaté dans la moëlle osseuse une diminution des cellules plasmatiques. A la suite de ces constatations on peut donc supposer que l'hypogammaglobulinémie des enfants bleus ne correspond pas au syndrome de l'hypogammaglobulinémie classique.

Résumé

Les auteurs ont constaté que l'hypogammaglobulinémie est fréquente chez les enfants atteints de morbus coeruleus. Les examens concernant la concentration des anticorps sériques ainsi que la numération des cellules plasmatiques médullaires ont donné des valeurs normales. La fréquence des maladies contagieuses chez ces enfants ne dépasse pas la fréquence des mêmes maladies chez les enfants atteints d'autres cardiopathies. On peut donc supposer que dans ces cas il ne s'agit pas d'une hypogammaglobulinémie dans la conception classique.

Bibliographie

1. Arditi, E.: Considerazioni su alcuni poteri immunitari naturali ed acquisiti dei bambini cardiopatici congeniti. Minerva ped. **9,** 510 (1959).
2. Backhausz, R.: Thèse. Budapest (1959).
3. Janeway, Ch. A.—Gitlin, D.: The Gamma Globulins, in Advances in Pediatrics, Year Book Publishers, Chicago. **9,** 65 (1957).
4. Payne, W. W.—Forsyth, C. C.: Paper Electrophoresis of Serum Proteins in Children. Arch. Dis. Childh., **33,** 61 (1958).

Development of Acid—Base Control

By

R. A. McCance

Medical Research Council, Department of Experimental Medicine. University of Cambridge, England

(Received October 5, 1960)

The plasma CO_2 of the foetus is said to be in equilibrium with that of the mother, and work on the passage of lactic acid across the placenta goes to show that the overall acid—base regulation of the foetus is carried out through the maternal organism.

This is not to say that extensive acid—base readjustments may not go on within the foetus at some stages of gestation, and the contents of the large allantoic sac of the pig foetus at 46 days of age is a good example of this. The fluid in this sac has a pH of about 6, due largely to H of HCO_3, and contains 4 to 6 mEq NH_3/l. The volume of this fluid may be due largely to the activities of the kidney, but its composition is modified by the chorioallantoic membranes which contain a mechanism for the active extrusion of sodium [3, 9]. The human foetal kidney secretes an acid urine with a pH round about 6 and by the time of birth the kidneys of all mammals are normally able to maintain reasonably good acid—base stability in the internal environment of the animals they serve.

Adults seldom lower the pH of their urine below 4.8. 0.1 mEq of a strong acid would bring the pH of 1 litre of distilled water well below this but, owing to the phosphates and other buffer substances in the urine and to the ability of the kidney to convert some of the hydrogen ions in the tubular fluid into ammonium salts, the kidney of a healthy adult normally excretes up to 70 mEq of H ions per day. A little over half the total is usually buffered by the phosphates and the salts of weak organic acids and the remainder is neutralised by ammonia. When McCance and von Finck [7] first studied the corresponding mechanisms in newborn infants they found that healthy breast-fed infants excreted little or no phosphate. Consequently, their urine contained few buffer substances and ammonia played a correspondingly larger part in neutralising the H ions excreted by the kidney.

We have taken up this problem again in recent years. Fig. 1 shows the way in which the excretion of acid builds up in the early days of life. This is partly perhaps due to a rise in the glomerular filtration rate, but mainly to the increasing metabolic turnover of the developing infant.

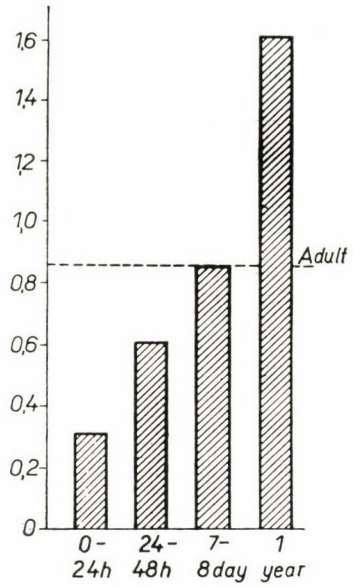


FIG. 1. Surplus anions (not combined with fixed base) m.Mol./kg./24 h.

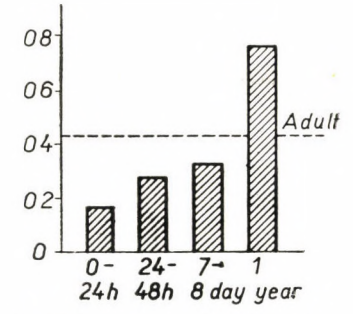


FIG. 2. Excretion of titratable acid m.Mol/kg./24 h

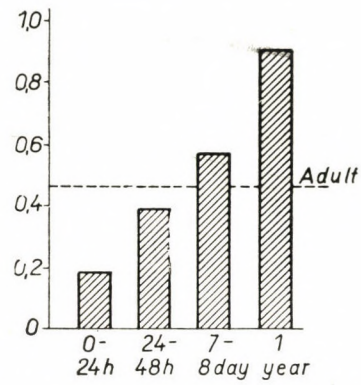


FIG. 3. Ammonia excreted m.Mol/kg./24 h.

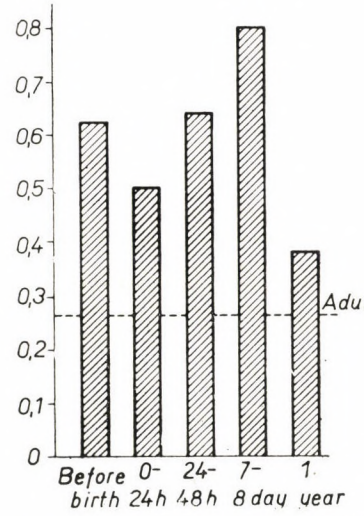


FIG. 4. Ammonia excreted m.Mol/24 h. G. F. R. ml./min.

Figs. 2 and 3 show how relatively little of the acid was buffered by phosphates at this age and how much of it was neutralised by ammonia, and Fig. 4 demonstrates this in another way [8, 10].

We have also studied the ability of the kidney of infants 7 days old to correct the effects of taking calcium or ammonium chlorides. Adults and infants were given 54 mEq of one or other drug per sq. m. of surface area. This lowered the plasma CO_2 at both ages by about the same amount so that the systemic effects may be assumed to have been similar. Fig. 5 shows the effect on the pH of the urine over the 8 hours after giving the drug. The response of the adult was characteristic — the pH fell rapidly

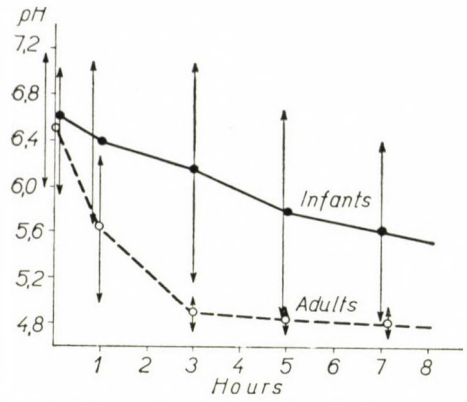


FIG. 5. The pH of the urine before and after giving 54 mEq/m² of NH_4Cl or $CaCl_2$ to adults and breast-fed infants 7 days old

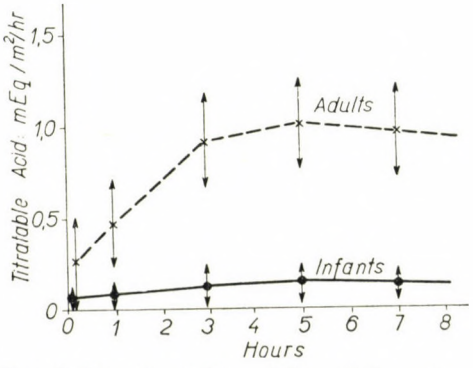


FIG. 6. The titratable acidity of the urine before and after giving 54 mEq/m² of NH_4Cl or Ca Cl_2 to adults and breast-fed infants 7 days old

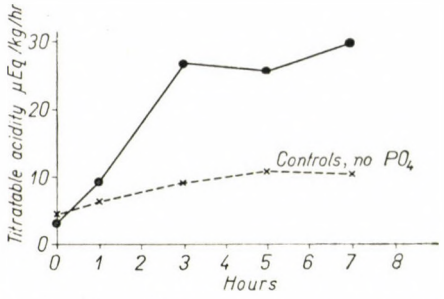


FIG. 7. The effect of pretreatment with neutral PO_4 (120 mg P/day) on the titratable acid excretion after giving 54 mEq/m² of NH_4 CI to breast-fed infants 7 days old

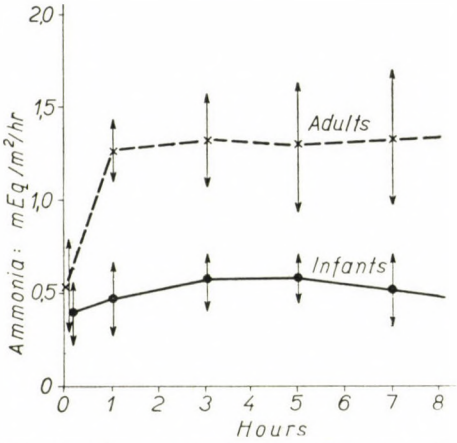


FIG. 8. The ammonia excretion in urine before and after giving 54 mEq/m² of NH_4Cl or CaCl to adults and breast-fed infants 7 days old

to the permissible limits and stayed there — but that of the infants was less effective. The average pH fell more slowly and had not reached 5 by the end of the test.

Fig. 6 shows the effect of the drugs on the excretion of titratable acid. The response of the infants was very small when compared with the healthy adults. This could have been foretold from the behaviour of the pH of the urine and the paucity of phosphates and other buffer substances in it. The response was considerably improved, as Fig. 7 shows, by administering 7 mEq of a mixture of sodium and potassium phosphates at pH 7.4 to the infants on the 5th, 6th and 7th days of their lives.

Fig. 8 shows the excretion of H ions as ammonium salts by infants and adults. The infants again make a poor showing on this basis of comparison, but per kg of body weight

these infants were excreting as much ammonia as the adults. This substantiates the findings set out in Figs. 3 and 4, and raises the whole question of what basis of comparison should be used for work of this nature. This is, however, too complex a subject to take up here.

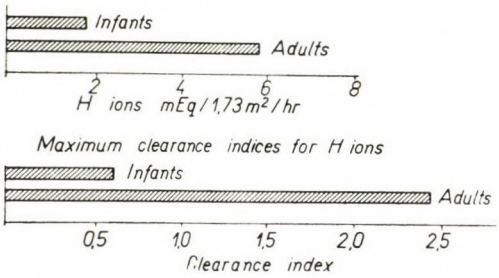


FIG. 9. Maximum rate of H ion excretion after the administration of phospate

Fig. 9 shows the maximum rate of H ion excretion (in all forms) attained by the infants and the adults after the administration of phosphates. It also shows the greatest H ion clearance indices obtained. This "index" was defined by ELKINTON, HUTH, WEBSTER and MCCANCE [4] as the rate of excretion of H+ ammonium ions in mEq [min] 1.73 sq. m. × the "total CO_2" in the plasma — also expressed in mEq. It probably demonstrates the real relationship of the newly born to the adult better than anything else because it takes into account the acid—base relationships in the corresponding sera.

Fig. 10 shows the percentage of the dose of acid which was excreted within 8 hours by the adults and the infants. Neutral phosphates had not been administered to the infants beforehand so that the results express the natural relationships. The infants excreted much less of the dose: they also excreted a much smaller percentage of the chloride ions. The value of this form of comparison is that it is largely independent of surface area or body weight and gives an almost independent assessment of the capacity of the newborn.

It would appear, therefore, that in correcting an internal acidosis the newly born human infant is hampered in several ways. (i) The ability to produce and excrete free H + ammonium ions in response to a similar internal stimulus is much less than that of an adult. (ii) The breast-fed

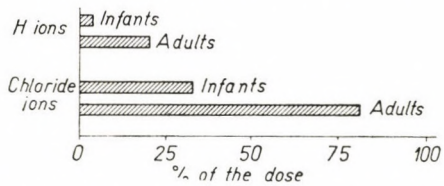


FIG. 10. Percentage of the potential H ions and chlorides in the NH_4Cl excreted in 8 hours

infant is handicapped in this to some extent at any rate by the fact that the urine contains no phosphates and hence no buffer substances. (iii) The ability to lower the pH of the urine is limited — this may be the result of (i) above, but a rapid fall in the pH of the urine should be facilitated by (ii).

The newborn baby is at one with most other newborn animals in being unable to correct an internal acidosis so readily as its adult counterpart. The puppy has been investigated more

completely than most others [1], but something the same holds for all. This is only another aspect of the generalisation which says that the renal capacity of the newly born is much less than that of the adult. Infants are vulnerable to acid forming foods and drugs [3, 5, 6], just as they are to water intoxication or too much sodium chloride, but on the whole the stability of the internal environment is well maintained. This is achieved, as in other respects, by a close integration of food, growth and renal function. Growth is not so important for regulating the maintenance of acid—base stability as it is for keeping down the concentration of urea and phosphorus in the plasma, but food is all-important. The food must supply everything necessary for growth, and at the same time provide the kidney with the minimum amount of work in the way of acid—base control. Breast milk probably does this better than anything else, but infants can maintain reasonable internal stability on cows' milk preparations which give rise to more sulphates and other acid products of metabolism than breast milk. It also, however, provides more neutral phosphate, with which the H ions in the urine can be buffered and so excreted in the free form, *i. e.* as titratable acid. Nevertheless the CO_2 and pH in the plasma of infants receiving cow's milk are lower on the whole than those found in breast-fed infants.

Dr. N. HATEMI has been responsible for a large part of the work reported in this communication.

REFERENCES

1. CORT, J. H., MCCANCE, R. A.: The Renal Response of Puppies to an Acidosis. J. Physiol. (Lond.) **124,** 358 (1954).
2. CRAWFORD, J. D., MCCANCE, R. A.: Sodium Transport by the Chorioallantoic Membrane of the Pig. J. Physiol. (Lond.) **151,** 458 (1960).
3. DARROW, D. C., DA SILVA, M. M., STEVENSON, S. S.: Production of Acidosis in Premature Infants by Protein Milk. J. Pediat. **27,** 43 (1945).
4. ELKINTON, J. R., HUTH, E. J., WEBSTER, G. D., MCCANCE, R. A.: Amer. J. Med. In press (1960).
5. FOMON, J. S., HARRIS, D. M., JENSEN, L. R.: Acidification of the Urine by Infants Fed Human Milk and Whole Cow's Milk. Pediatrics, **23,** 113 (1959).
6. HOFFMAN, W. S., PARMELEE, A. H. & GROSSMAN, A.: Mechanism of Production of Acidosis in Premature Infants by Protein Milk. Amer. J. Dis. Child. **75,** 637 (1948).
7. MCCANCE, R. A. & VON FINCK, M. A.: The Titratable Acidity, pH, Ammonia and Phosphates in the Urines of Very Young Infants. Arch. Dis. Childh. **22,** 200 (1947).
8. MCCANCE, R. A. & WIDDOWSON, E. M.: The Acid-base Relationship of the Foetal Fluids of the Pig. J. Physiol. (Lond.) **151,** 484 (1960).
9. MCCANCE, R. A. & STANIER, M.: The Function of the Metanephros of Foetal Rabbits and Pigs. J. Physiol. (Lond.) **151,** 479 (1960).
10. WIDDOWSON, E. M. & MCCANCE, R. A.: The Development of Acid—base Control, Ciba Foundation Colloquia on Ageing **4,** 20 (1958).

PROF R. A. MCCANCE
Department of Experimental Medicine
University of Cambridge
Cambridge, England

Food, Growth and Homoeostasis in the First Week of Life

By

ELSIE M. WIDDOWSON

Medical Research Council, Department of Experimental Medicine, University of Cambridge, England

(Received October 5, 1960)

From the time an animal is conceived until it dies the volume and composition of its body fluids must be maintained within well-defined limits and, whatever mechanisms are responsible before birth, the moment the animal is born its own organs must take over full responsibility. We know that the kidneys of the newborn animal or baby are functionally "immature". Young babies, particularly premature babies, have low urea clearances and glomerular filtration rates, and this is true whether they are compared with adults on the basis of surface area or of body weight (Table 1). This has in fact been one of the main reasons for condemning the infant kidney as inefficient. But so long as urea excretion keeps up with protein catabolism so that the concentration of urea in the blood does not rise the kidney must be doing all that is required of it.

TABLE 1
Urea and Inulin Clearances of Newborn Babies and Adults
(ml per min)

	per 1.73 sq. in.	per 70 kg
Inulin clearance		
Infant	17	42
Adult.....	75	75
Urea clearance		
Infant	34	82
Adult.....	120	120

*

Table 2 shows some results we have obtained for the nitrogen intakes and excretions of babies in the first week of life [5]. On the first and second days they had no food and catabolised some of their own tissue protein to provide part of the energy they required. Their kidneys did not excrete all the end products of protein catabolism, and the level of urea in the body fluids rose. By the time they were one week old, the breast-fed babies were taking in 400 mg nitrogen per kg body-weight per day. They absorbed about 80 per cent of this, and they retained over 50 per cent for purposes of growth.They excreted in in the urine an amount of nitrogen equivalent to only 25 per cent of the intake, and by this time their renal function had matured sufficiently far for them to do this, and the level of

TABLE 2

Nitrogen Balances of Babies in the First Week of Life

	Day 1	Day 2	Days 6—8	
			Breast milk	Cow's milk formula
N intake mg/kg/24h	0	0	397	598
N in urine „	40	70	117	221
N in faeces „	—	—	67	73
N „balance" „	−40	−70	+213	+340
Blood urea mg/100 ml	22.4	37.2	17.5	37.9

TABLE 3

Nitrogen Balances of Newborn Piglets and Puppies which were "Fed" and "Not Fed"

	Piglets given: —		Puppies given: —	
	Milk	Water	Milk	Water
N intake mg/kg/24h	3500	0	2500	0
N output „	350	250	246	194
N „balance" „	+3150	−250	+2254	−194
Blood urea mg/100 ml	30.4	35.7	86.2	38.7

TABLE 4

Potas . um Balances of Babies in the First Week of Life
(mEq/kg/24 hr)

	Day 1	Day 2	Days 6—8	
			Breast milk	Cow's milk formula
K intake	0	0	2.28	4.56
K in urine	0.35	0.41	0.70	1.94
K in faeces	—	—	0.38	0.58
K „balance"	−0.35	−0.41	+1.20	+2.04

urea in the blood had fallen again to a low level. In spite of this, if the urea clearances of these week-old breast-fed babies are calculated they appear very low by adult standards, as babies' clearances always do, but this in itself is no indication that their kidneys are inefficient. When we consider that by the seventh day the full-term breast-fed baby is dealing with twice as much protein per kilogram body-weight as an adult who is having 100 g of protein

TABLE 5

Effect of Giving KCl and Water or KCl and Milk to Newborn Piglets

	Water	K Water	Milk	K Milk
K intake (mEq/kg/24hr)	0	26	8.0	27
K excreted (mEq/kg/24hr)	3.9	23.1	1.6	16.5
K „balance" (mEq/kg/24hr)	−3.9	+2.9	+6.4	+10.5
Serum K (mEq/l)	4.3	9.3	4.3	5.9
Signs of toxicity	None	Paralysed	None	None
Change in body weight (mg/kg birth weight)	−111	−104	+109	+103

a day, and his blood urea is falling, we realise the vital importance of the stabilising effect of growth at this time of life. The babies having cow's milk preparations had a higher nitrogen intake than the breast-fed babies; Table 2 shows that they retained a little more; they excreted twice as much nitrogen in the urine, but the concentration of urea in their body fluids was higher. Mother's milk is just right for the integration of growth and renal function in each species, and it is no stranger that cow's milk should more than saturate a baby's growth requirements for nitrogen than that human milk should not support the growth requirements of fast-growing newborn rats.

The human infant grows very slowly compared with many mammals. The piglet and puppy grow much more rapidly, for they both double their birth weight in the first week, whereas the human baby takes 6 months to do so. Table 3 shows the nitrogen balances of piglets and puppies which were fed with sow's or dog's milk by stomach tube for the first one or two days of their lives [2, 3]. The nitrogen intakes per kg of body weight were 6—9 times as high as those of breast-fed babies, but these animals were perfectly well able to deal with all this nitrogen, for they used 90 per cent of it for purposes of growth, and this left only 10 per cent or so to be excreted by the kidney as urea. Piglets and puppies that received nothing but water, and were therefore not able to grow, excreted nearly as much nitrogen in their urine as their fed littermates: and this nitrogen came from the catabolism of their own tissue protein. It is true that the blood urea of the fed piglets rose from the newborn level of 20 to 30 mg/100 ml, but this rise of 10 mg/100 ml accounts for only 25 of the 3150 mg of nitrogen that were retained. The blood urea of the puppies rose more, but even here the rise to 86 mg/100 ml accounts

for only 300 mg of the 2200 mg retained. All the rest was used for purposes of growth, and growth far outweighed the importance of the kidney in maintaining nitrogen homoeostasis in these fast growing animals.

Table 4 shows the intakes, excretions and retentions of potassium by the babies whose nitrogen balances are shown in Table 2. The balances were negative on the first and second days when the babies had no food, but by the 6th—8th day they were positive both on breast milk and cow's milk. The intake of potassium from the cow's milk formula was almost twice as high, as it was from breast milk, and the retentions were also almost twice as high. This high retention of potassium from cow's milk has been observed previously by Clement Smith and others, particularly in premature babies and, knowing that it has so far remained a puzzle as to where bottle-fed babies store the extra potassium they retain, we have taken up this problem in piglets. We have given newborn piglets sow's milk, or sow's milk plus added potassium chloride, or water only, or water plus potassium chloride by stomach tube for the first two days of life, and have followed the excretions of potassium and the body composition at the end [4]. Table 5 shows the effect of these treatments on the serum potassium and on the excretions and retentions. The animal having water only, and therefore no potassium by mouth, excreted more potassium than the piglet having sow's milk providing 8 mEq of potassium per kg per 24 hours. The piglet having water was not able to grow, but the one having milk was growing rapidly. When extra potassium was added the animal that was fed incorporated into its body tissue or excreted the extra load of potassium without any great rise in serum potassium and without any clinical symptoms. The one having potassium chloride in water could not grow. It became paralysed, in spite of the fact that it retained very much less potassium, less even than the piglet having sow's milk alone, and this again emphasises the importance of growth as a homoeostatic mechanism. Table 6 shows the composition of the skeletal muscle of these piglets. If we reckon the skeletal muscle accounts for about 25 per cent of the weight of the newborn piglet, then a rise of 17 mEq K per kg of muscle is equivalent to 4.2 mEq per kg of body weight, which accounts for a large part of the potassium retained by the piglet given KCL in water. The K/N ratio in the muscle of both the fed and unfed animals having additional potassium was mate-

TABLE 6

Effect of KCl on the Composition of Piglet Muscle

	K mEq/kg	mEq K/gN
At birth	73	4.7
40 hr old given: Water	75	4.9
Water + KCl	92	6.3
Milk	69	4.7
Milk + KCl	74	5.1

TABLE 7

Effect of Food and Growth on Phosphorus Homoeostasis in Newborn Infants

	1st Day	2nd Day	7th Day	
			Breast milk	Cow's milk formula
P intake (mg/kg/24hr)	0	0	20	100
P in urine (mg/kg/24hr)	0.2	4.2	0.4	40
Serum P (mg/100 ml)	6.1 (at birth)	7.9	6.8	9.0

rially altered, but what the changes were at cell level is quite unknown.

*

Table 7 shows the effect of food and growth on phosphorus homoeostasis in newborn babies [6]. The level of phosphorus in the serum of the baby at birth is well known to be higher than that of its mother. The average value we found in this series of babies was 6.1 mg per 100 ml, while their mothers had an average value of 3.9 mg per 100 ml. The average concentration rose in the first two days of life, then fell again if the babies were breast-fed and rose still further if they were having a cow's milk formula. There is nothing new in this — it has been shown many times before, but the pattern of urinary excretion is perhaps not so well known. The excretion was very low on the first day, but it was significantly higher on the second day when the serum level was rising. This was a manifestation of starvation and tissue breakdown. By the seventh day the average intake of phosphorus by the breast-fed infants had risen to 20 mg/kg/day, but in spite of this the excretion of phosphorus in the urine had fallen to 0.4 mg/kg. The babies fed on a cow's milk formula had intakes of 100 mg/kg and they excreted 40 mg which is much more than the babies getting breast milk or than any of the babies in the first 48 hours. The capacity of the babies to incorporate phosphorus into their growing tissues was evidently more than saturated and the excess was excreted in the urine. The bones and soft tissues both take up phosphorus, and since the urine of the

TABLE 8

Intake and Urinary Excretion of Phosphorus by Starving and Well-fed Piglets (mg per kg per 24 hr)

Experiment	Water only		Fed cow's milk	
	Intake	Urine	Intake	Urine
1	0	15.2	352	0.6
2	0	7.3	420	1.8
3	0	11.0	370	1.7
4	0	6.9	435	2.6
Mean	0	10.1	394	1.7

breast-fed babies contained so little phosphorus it makes one wonder whether their capacity to incorporate phosphorus into their growing tissues was fully met.

Table 8 shows the intakes and urinary excretions of phosphorus by newborn piglets fed on sow's milk or water for the first two days after birth [6]. In spite of the large amounts of phosphorus ingested with the milk, the animals given milk excreted much less phosphorus than those given water. The effects of food and starvation, therefore, are just the same in the piglet as in the human baby, and again it is seen how nicely the amount of phosphorus in mother's milk has been adjusted by nature to satisfy the growth requirements of her young. The intakes and retentions of phosphorus by the piglets were 20 times higher per kg than those of the babies, and this is no doubt related to their more rapid growth.

*

We have recently been studying the absorptions, excretions and retentions of strontium, calcium and magnesium by breast-fed and bottle-fed babies one week old. Table 9 shows the calcium and magnesium balances [5]. All the babies retained calcium and magnesium and the babies having the cow's milk preparation, which contained more of these elements than breast milk, retained more. This is a well-known fact, but what has not been appreciated hitherto is that, in spite of the higher intakes and absorptions on cow's milk, the urinary excretion is lower. We think the reason is that the small amount of phosphorus in breast milk is limiting the deposition of calcium and magnesium in bone. The ratio of phosphorus to calcium is higher in cow's milk than is breast milk. The extra phosphorus enables the bottle-fed babies to utilise more of the calcium and magnesium in cow's milk, so that less of these two metals is excreted in the urine. We put this theory to the test by giving breast-fed babies a solution of neutral sodium and potassium phosphates. The urinary excretion of calcium and magnesium fell to levels quite as low as they were in babies receiving cow's milk.

Table 10 shows the average results we have obtained for strontium [7]. The strontium intake was far higher on cow's milk preparations than on

TABLE 9

Intake, Urinary Excretion and Retention of Calcium and Magnesium by Breast-fed and Bottle-fed Babies (mg per kg per 24 hr)

Type of food	Calcium			Magnesium		
	intake	excretion in urine	retention	intake	excretion in urine	retention
Breast milk	36	5	15	3.5	0.6	1.6
Cow's milk preparation	135	2	79	10.5	0.3	6.7

TABLE 10

Intake, Excretion, Absorption and Retention of Strontium by Breast-fed and Bottle-fed Babies (μg per kg per 24 hr)

Type of food	Intake	Excretion			Absorption	Retention
		urine	faeces	total		
Breast milk	8	14	14	28	−6	−20
Special cow's milk preparation	36	2	24	26	+12	+10
Commercial cow's milk preparation	72	2	19	21	+53	+51

breast-milk; we used two different cow's milk preparations, one of which contained twice as much strontium as the other. In spite of this the breast-fed babies excreted much more strontium in their urine, just as they did more calcium and magnesium, and probably for the same reason, for additional phosphate reduced their excretion of strontium to a very low level.

Both urine and faeces of the breast-fed babies contained more strontium than the food. These babies were therefore excreting the strontium that was in their bodies at birth, and if we reckon that the bones of a newborn baby contain 5 mg of strontium, then supposing the excretion continued at the observed rate, in about 3 months the breast-fed baby would have had no strontium left inside it.

All the babies receiving the cow's milk preparations retained strontium and the amount retained depended upon the amount in the milk. If the retention had continued at this rate, then those having the commercial cow's milk preparation would have doubled the amount of strontium in their bodies in about one month.

Our investigations have been limited to the metabolism of stable strontium. If the ratio between stable and radioactive strontium is the same in the food as in the body, then the radioactive component will behave in the same way as the stable element as regards its absorption and excretion, so these results give some indication as to what may be happening to strontium^{90}. The baby of today already has some strontium^{90} in its bones at birth. During the first months of life the source of strontium^{90} for the breast-fed baby is its mother's milk: and the negative balance for stable strontium makes it unlikely that any strontium^{90} will be retained so long as the baby is fully breast-fed. Infants receiving cow's milk preparations containing more strontium^{90} than breast milk, probably retain a portion of the strontium^{90} along with the stable element. They are therefore likely to have more strontium^{90} in their bodies than breast-fed babies, first because more is ingested, and second because a higher proportion of the intake is retained.

References

1. McCance, R. A., Widdowson, E. M.: The Correct Physiological Basis on which to Compare Infant and Adult Renal Function. Lancet **1,** 860 (1952).
2. McCance, R. A., Widdowson, E. M.: Metabolism, Growth and Renal Function of Piglets in the First Days of Life. J. Physiol. (Lond.) **133,** 373 (1956).
3. McCance, R. A., Widdowson, E. M.: The Response of the New-born Puppy to Water, Salt and Food. J. Physiol. (Lond.) **141,** 81 (1958).
4. McCance, R. A., Widdowson, E. M.: The Response of the New-born Piglet to an Excess of Potassium. J. Physiol. (Lond.) **141,** 88 (1958).
5. Slater, J. E.: Retentions of Nitrogen and Minerals by Babies One Week Old. Brit. J. Nutrit. In press (1961).
6. Widdowson, E. M., McCance, R. A.: The Effect of Food and Growth on the Metabolism of Phosphorus in the Newly Born. Acta Paediat. (Uppsala) **48,** 383 (1959).
7. Widdowson, E. M., Slater, J. E., Harrison, G. E., Sutton, A.: Absorption, Excretion and Retention of Strontium by Breast-fed and Bottle-fed Babies. Lancet. In press (1960).

Dr. E. M. Widdowson
Department of Experimental Medicine
University of Cambridge
Cambridge, England

Über die Pancarditis rheumatica im Kindesalter

Von

P. Gegesi Kiss

I. Kinderklinik der Medizinischen Universität Budapest
(Eingegangen am 29. November 1960)

Durch die Einführung von neuen Verfahren und Heilmitteln konnte während der vergangenen 15 Jahre der tödliche Ausgang bei verschiedenen Krankheiten, sogar in ihren schwereren Formen, oft verhütet werden. Infolge dieses Umstandes hat sich das Interesse der Forscher allerwelts, so auch in unserer Klinik, immer mehr den chronischen, in mehreren Phasen verlaufenden, mit Entzündungen und Degenerationen einhergehenden, abnützungsartigen Krankheitsformen zugewendet. Auch unter diesen interessieren uns ganz besonders diejenigen Krankheitsbilder, bei denen der Erreger oder die Ursache, ja sogar der Krankheitsursprung noch nicht völlig geklärt sind. Eine solche Krankheit ist im Kindesalter das rheumatische Fieber bzw. die im Anschluß daran auftretenden Karditiden, die daraus entstehenden Vitien und innerhalb derer auch die Pancarditis rheumatica, die den Gegenstand meines heutigen Vortrages bildet.

*

Das Problem der Pancarditis rheumatica beschäftigt uns seit mehr als 30 Jahren. Bezeichnend für die große Bedeutung dieser Krankheit ist die zahlenmäßige Zusammenstellung unserer Patienten mit rheumatischem Fieber (Tabelle I).

Tabelle I

Verteilung nach Diagnose des bettlägerigen rheumatischen Krankenmaterials vom 1. Januar 1930 bis 31. Dezember 1959

Febris rheumatica ohne Carditis	398
Carditis	578
Pancarditis	208
Insgesamt	1184

Zwischen 1930 und 1959, also in 30 Jahren, haben wir 1184 bettlägerige Kranke mit rheumatischem Fieber, darunter 578 mit rheumatischer Carditis und 208 mit rheumatischer Pancarditis in unserer Klinik behandelt. Ambulatorisch wurden von 1933 bis 1959 976 Kinder mit Vitien rheumatischen Ursprungs behandelt (Tabelle II).

Diese zahlenmäßigen Daten — 1184 bettlägerige und 976 ambulatorisch

Vortrag am Semmelweis-Gedächtnisfest der Medizinischen Universität Budapest am 18. November 1960

Tabelle II

Verteilung nach Alter der vom 1. Januar 1933 bis 31. Dezember 1959 ambulatorisch behandelten Kinder mit Vitien rheumatischen Ursprungs

Alter			Insgesamt
3—6 Jahre	6—10 Jahre	10—14 Jahre	
66	359	551	976

behandelte Patienten — weisen klar darauf hin, daß wenn in einer einzigen Anstalt so viele Kinder mit dieser Krankheit behandelt werden, wie schwerwiegend dieses Problem für das ganze Land ist. Die Lage wird dadurch noch erschwert, daß bei mehr als 50% dieser Fälle irgendeine definitive Vernarbung, Deformierung im Herzen zurückbleibt, mit der der Kranke sein ganzes Leben hindurch zu rechnen und seine ganze Lebensweise und Arbeit danach zu richten hat.

Der Vollständigkeit halber sei es mir erlaubt, einige Worte über die Grundkrankheit: das rheumatische Fieber in großen Zügen zu sagen, dessen schwerste Form die Pancarditis rheumatica ist.

Was verstehen wir eigentlich unter rheumatischem Fieber, »Febris rheumatica«?

Es wäre lohnend, unsere Kenntnisse über das rheumatische Fieber der besseren Übersichtlichkeit halber ausführlich zu erörtern. Mit Rücksicht auf die mir zur Verfügung stehende Zeit muß ich aber darauf verzichten und mich mit der Darlegung meines Standpunktes begnügen.

Das rheumatische Fieber ist keine zirkumskripte Gelenkkrankheit, sondern eine rheumatische Infektion des ganzen Organismus. Es sind nicht nur Gelenksymptome, sondern fast immer auch andere, für das Leben viel wichtigere viszerale Manifestationen vorhanden, unter denen die Carditis infolge ihrer Häufigkeit, Schwere und sich auf das ganze Leben auswirkenden Folgen den Charakter und die Bedeutung einer Volkskrankheit annimmt.

Die *Klinik* des rheumatischen Fiebers kann am klarsten im Kindesalter beobachtet werden. Man hat ein von sämtlichen anderen Krankheiten gut differenzierbares und in klinischer Hinsicht genau umschriebenes Krankheitsbild vor sich. Dieses »reine« Krankheitsbild ist selbstverständlich nur zur Zeit des ersten Anhaftens der Infektion und der frühesten Manifestationen zugegen.

Die Diskussion über den *Krankheitserreger* bzw. die Krankheitsursache des rheumatischen Fiebers ist im internationalen Schrifttum noch nicht abgeschlossen. Nach meiner Auffassung ist das kindliche rheumatische Fieber ein von sämtlichen anderen Krankheiten differenzierbares selbständiges Krankheitsbild, dessen Erreger ein noch nicht identifiziertes, spezifisches Virus sein dürfte. Im Pathomechanismus kommt hingegen infolge der gegenseitigen Einwirkungen dieses Erregers und des Organismus eine sehr große Bedeutung den allgemeinen humoralen und allergischen Vorgängen in den Geweben zu. Die Art der klinischen Erscheinung hängt ihrerseits von den konstitutionellen und aktuellen konditionellen Faktoren des Organismus ab.

Die wichtigsten und entscheidendsten Manifestationen des rheumatischen Fiebers im Kindesalter sind die im Herzen verursachten Veränderungen. Diese Herzveränderungen sind dem Wesen nach Störungen der Herzfunktion (Reizbildung, Reizleitung, Kontraktion-Relaxation), ferner diejenigen Störungen in der energetischen Funktion der Herzmuskelzelle, welche teils infolge der vom Krankheitserreger im Herzen bedingten spezifischen Gewebsveränderungen, teils infolge allergischer Veränderungen in den Geweben, ferner der allgemeinen Infektion des Organismus auftreten.

Was die Beteiligung des Herzens an dieser Krankheit anbelangt, ist Bouillauds 1835 niedergelegte These noch immer gültig: *Nach der Regel nimmt das Herz an der Krankheit immer teil und seine Nichtbeteiligung bildet die Ausnahme.* Anhand unseres Krankenmaterials möchte ich zur Schau stellen, mit welcher Häufigkeit eine Carditis bzw. Pancarditis unter den in der Klinik mit rheumatischem Fieber behandelten Kindern nachgewiesen werden konnte (Tabelle III).

Bei den mit rheumatischem Fieber in unsere Klinik aufgenommenen Kindern (Tabelle III) war die Beteiligung des Herzens bereits zur Zeit der ersten Infektion über 50%, zur Zeit der zweiten Infektionswelle stieg dieser Prozentsatz über 80%, und bei der vierten Welle auf 100%. In ähnlichem Maße ist auch der Auftritt der Pancarditis angestiegen. Nach dem sechsten Schub ging jeder Fall mit Pancarditis einher.

Tabelle III

Zahl der rheumatischen Schübe bzw. deren mit der ersten Manifestation einer Carditis bzw. Pancarditis

Zahl der Schübe	Zahl der Fälle	Carditis	Pan-carditis	Carditis ins-gesamt	Pan-carditis in %
1	597	271	49	320	53
2	370	216	94	310	83
3	133	62	54	116	87
4	48	20	28	48	100
5	24	5	19	24	100
6	10	—	10	10	100
7	2	—	2	2	100
Ins-gesamt	1184				

In meinem heutigen Vortrag muß ich auf die Beschreibung von sämtlichen Formen der im Anschluß an das rheumatische Fieber auftretenden Karditiden verzichten. Ich möchte mich auf die Zusammenfassung unserer Kenntnisse über ihre schwerste Form, die Pancarditis beschränken. Für diese Krankheit ist Lasègues Spruch wirklich zutreffend: »*Vom Rheuma werden die Gelenke nur beleckt, das Herz aber angebissen.*«

Was ist eigentlich die Pancarditis rheumatica im Kindesalter?

Auch im Falle dieser Krankheit ist es zutreffend, daß nicht nur das Herz selbst schwer erkrankt ist, sondern damit parallel Veränderungen im ganzen Organismus vorhanden sind. Deshalb nenne ich dieses Krankheitsbild »*Zustand der Pancarditis rheumatica*«. Der Kontinuierlichkeit halber möchte ich im folgenden anhand der Angaben eines Falles 1. die Veränderungen im Herzen und 2. in den übrigen Organen zusammenfassen.

Zuerst wollen wir die Herzveränderungen besprechen. Im Zustand der kindlichen Pancarditis rheumatica kann der Kliniker — falls ihm die entsprechenden Untersuchungsmethoden zur Verfügung stehen — Abweichungen in der Funktion sämtlicher Herzteile im Lebenden genau nachweisen. Im vollentwickelten Zustand sind teils die Symptome der Pancarditis, also der Endo-, Myo- und Pericarditis, teils die Insuffizienz der Herzfunktion und des Kreislaufs zu beobachten. Die allgemeinen Symptome kommen gemischt vor. Einerseits sind Zeichen einer *akuten Kreislaufinsuffizienz* vorhanden. Diese treten plötzlich, im Anschluß an eine unbedeutende Überbelastung auf: fast fatal scheinender Zusammenbruch des Kreislaufs, akute zyanotische Anfälle, Atemnot, kaum tastbarer frequenter Puls, vorübergehender Abfall des Blutdrucks, hochgradige Verminderung der Urinmenge, Unruhe, oder eine sich bis zum Sopor steigernde Somnolenz, kein Tonus, akute Leberschwellung usw. Andererseits sind auch die Symptome einer prolongierten, sozusagen *chronischen Kreislaufinsuffizienz* zu beobachten: die charakteristische Verzerrung des Gesichtes, das sog. »Hamstergesicht«, die Protrusion der Augäpfel, indurationartige Ödeme und eigenartige subikterische, subzyanotische fahle Blässe der Haut, Atrophie des ganzen Organismus, Appetitlosigkeit, Schlafstörungen, und sobald der akute Anfall der Kreislaufstörung aufhört, relativ oder absolut erhöhter Blutdruck infolge der Hyperkapnie, kompakte Lebervergrößerung usw.

Demnach möchte ich die *morphologischen Veränderungen* besprechen. Man könnte hier einwenden, daß dies nicht nötig sei, da die Ergebnisse der bisherigen Untersuchungen in der Literatur niedergelegt sind. Die bisherigen Ergebnisse sind tatsächlich in jeder Beziehung stichhaltig, trotzdem sind sie für den Kliniker nicht ausreichend, und auf Grund unserer eigenen Erfahrungen sind wir der Ansicht, daß sie einer Ergänzung bedürfen. Wenn wir uns in der Klinik nur mit den bekannten klassischen Angaben begnügten,wäre es schwierig, sämtliche Symptome dieses ernsten, lebensgefährlichen Zustandes zu verstehen, und auch bei der Bestimmung der Behandlung würden wir keine hinreichende Hilfe erhalten. Deshalb möchte ich die morphologischen Befunde eines von uns beobachteten Falles mit letalem Ausgang besprechen.

Die Schilderung des Krankheitsverlaufs möchte ich so kurz fassen, wie nur möglich. Das 11jährige Mädchen F. E. wurde Januar 1959 mit Pancarditis rheumatica, in der schwersten Form der Krankheit, mit Kreislaufinsuffizienz aufgenommen. Es waren sämtliche charakteristischen Symptome vorhanden. Durch komplexe Behandlung ist es binnen 2 Monaten gelungen, Patientin über die erste Infektion hinwegzuhelfen. Der rheumatische Prozeß ist im ganzen Organismus und auch im Herzen — selbstverständlich mit Hinterlassen von Narben — zum Abklingen

gekommen. Dies geht deutlich aus den in den verschiedenen Phasen der Krankheit angefertigten Elektrokardiogrammen und Röntgenaufnahmen hervor (Abb. 1 und 2).

tigen Behandlung verschwunden. Zur Zeit der Entlassung waren nur die feinen EKG-Zeichen der Narben im Myokardium zu unterscheiden (Abb. 1, Bild rechts).

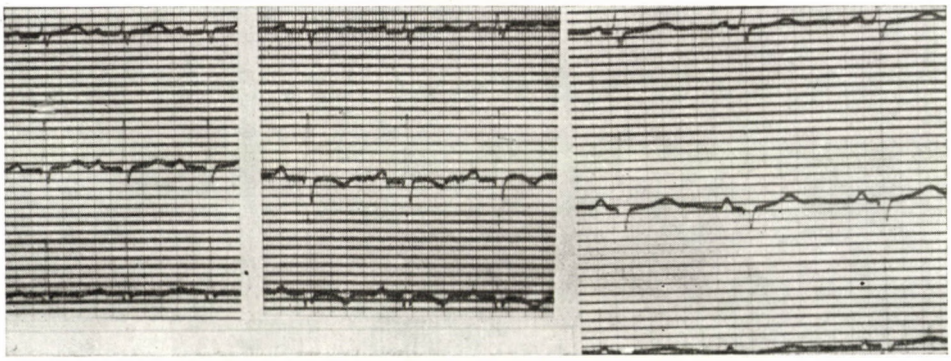


ABB. 1. F. E. 11 J. EKG von oben nach unten: I., II. und III. Ableitung. Von links nach rechts: Bild links, am 11. I. 1959; Mitte, am 4. II. 1959; rechts, am 2. III. 1959

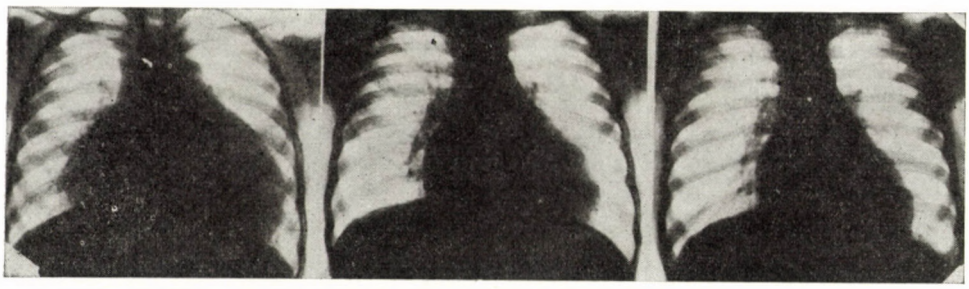


ABB. 2. F. E. 11 J. Rtg. Von links nach rechts: links, am 23. I. 1959; Mitte, am 6. II. 1959; rechts, am 28. II. 1959

Im *Elektrokardiogramm* sind im schweren Zustand bei der Klinikaufnahme Vorhofpfropfung, Störungen der atrio-ventrikulären Reizüberleitung, ferner Zeichen der myokardialen Hypoxie bzw. Hypoenergie zu sehen (Abb. 1, Bild links). Diese Zeichen sind bis zum Ende der 2monatigen Behandlung verschwunden. Zur Zeit der Entlassung waren nur die feinen EKG-Zeichen der Narben im Myokardium zu unterscheiden (Abb. 1, Bild rechts).

Die bei der Einlieferung im schweren Zustand angefertigte *Röntgenaufnahme* (Abb. 2) zeigte Cor bovinum (Abb. 2, Bild links), das Herz war in jeder Richtung vergrößert. Parallel mit der allmählichen Besserung der Herzveränderung besserten sich auch die Veränderungen der Herz-

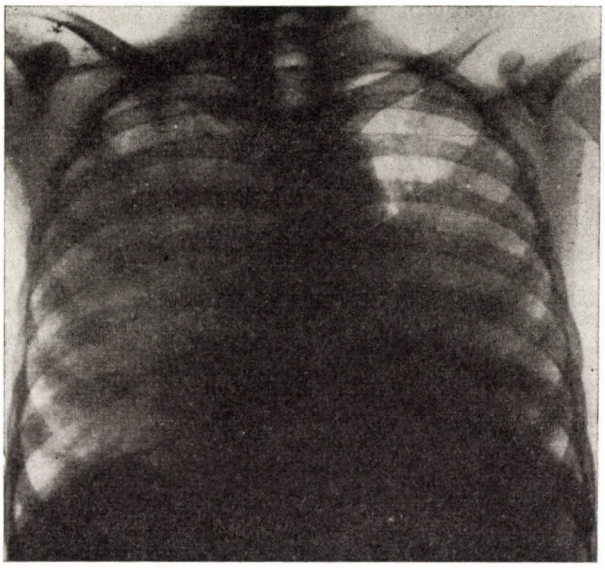


Abb. 3. F. E. 11 J. Rtg am 21. X. 1959

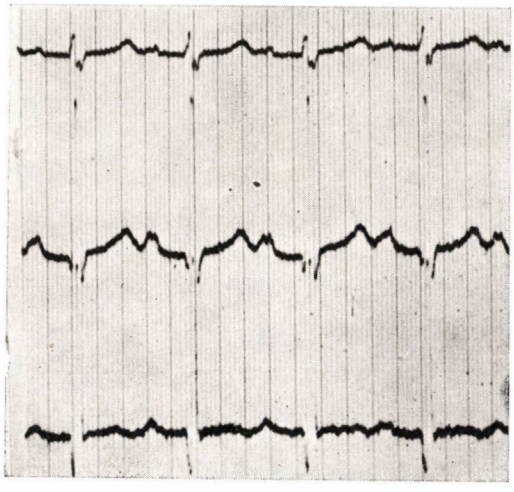


Abb. 4. F. E. 11 J. EKG. Von oben nach unten: I., II. und III. Ableitung, am 21. X. 1959

konfiguration. Bei der Entlassung war nur eine mitrale Konfiguration zu sehen (Abb. 2, Bild rechts).

In diesem günstigen Zustand wurde das Kind — versehen mit den nötigen Medikamenten und Vorschriften für die Lebensweise — entlassen, unter der Bedingung, daß es von Zeit zu Zeit zu einer Kontrolluntersuchung in unserem kardiologischen Ambulatorium vorgestellt werde. Gegen unseren Rat brachten die Eltern das Kind nicht mehr zur Kontrolle, sie hielten sogar unsere Vorschriften nicht ein. Erst Ende Oktober 1959, also 8 Monate nach der Entlassung, wurde das Kind im schwersten Zustand der Pancarditis rheumatica wiederum in die Klinik eingeliefert. Statt der ausführlichen Beschreibung des Status möchte ich die bei der zweiten Aufnahme angefertigte Röntgenaufnahme und das Elektrokardiogramm (Abb. 3 und 4) demonstrieren.

Das Sagittalbild des Thorax (Abb. 3) zeigt ein ausgedehntes, meist asymmetrisches, um die Hili liegendes »*Ödem*« in den Lungen. Die Lufthaltigkeit ist beträchtlich vermindert. Die Herzkonfiguration ist unklar, kaum differenzierbar.

Im Elektrokardiogramm (Abb. 4) waren wiederum Vorhofpfropfung ohne Ruheperiode, mit verlängerter atrio-ventrikulärer Überleitung, gestörter Reizverbreitung, abnormale ST_{1-2} zu sehen. Die energetische Lage der Herzmuskelzellen war ungünstig.

In diesem schweren allgemeinen Zustand erwiesen sich sämtliche therapeutische Maßnahmen als ergebnislos, und am 4. Tag des Klinikaufenthaltes ist das Kind mit Symptomen einer schweren Kreislauf- und Atmungsinsuffizienz gestorben.

Aus der *pathologisch-histologischen Bearbeitung* des Falles* war ersichtlich, warum in einem solchen terminalen Zustand selbst die zeitgemäße Behandlung erfolglos bleiben muß. Gleichzeitig bekommen wir auch darüber ein Bild, worin die morphologischen Veränderungen im Zustand der kindlichen Pancarditis rheumatica bestehen.

Den klassischen Bestimmungen und dem heutigen Standpunkt entsprechend verläuft das rheumatische Fieber morphologisch in drei Phasen: 1. *frühe Infiltration*, Degeneration der kollagenen Bindegewebsfasern mit Ödem und Zellvermehrung in der Umgebung der Nekrosen, 2. *Proliferation* der fixen Bindegewebszellen mit *spezifischer Granulombildung* (ASCHOFFsche Knötchen), 3. Auflösung der nekrotisierten Elemente und Heilung des Prozesses mit *Narbenbildung*. Diese Phasen sind selten allein, vielmehr zeitlich und räumlich nebeneinander anzutreffen. Komplizierter wird die Lage, wenn neue Streuungen auf früher bereits abgeheilte Karditiden erfolgen und so Herde verschiedenen »Alters« vorhanden sind.

* Für die Anfertigun der histologischen Schnitte und die Bewertung der Befunde sind wir Prof. Dr. L. HARANGHY und Doz. DR. H. JELLINEK, für die Mikrophotogramme Dr. D. SZABÓ zu aufrichtigem Dank verpflichtet.

Diese bereits klassischen morphologischen Untersuchungsergebnisse sind allgemein bekannt und angenommen. Ich möchte diese um so weniger in Abrede stellen, als sie auch durch unseren Fall bestätigt sind. Wie erwähnt, reichen aber diese klassischen Feststellungen für den Kliniker nicht aus. Als deren Ergänzung möchte ich auf Grund unserer Untersuchungen darauf aufmerksam machen, daß die morphologischen Veränderungen des Gesamtorganismus im Zustand der Pancarditis rheumatica nicht nur diesen klassischen spezifischen rheumatischen Charakter, sondern *mehrerlei Eigenheiten* aufweisen. Namentlich: 1. sind die soeben besprochenen, von einem spezifischen Krankheitserreger ausgelösten und als spezifisch geltenden Veränderungen der Febris rheumatica ausnahmslos aufzufinden, außerdem sind aber 2. nicht-spezifische allergische morphologische Veränderungen und 3. solche Gewebsveränderungen zugegen, die sekundär oder tertiär bedingt sind. Diese letzteren werden von funktionellen Störungen (Stauung, Kreislaufinsuffizienz, Hypoxie, Hyperkapnie, Azidose, Störungen des Zellstoffwechsels und -energieumsatzes) verursacht.

Die Erkennung dieser dreierlei Eigenart der morphologischen Veränderungen und ihre Auffindung oder Voraussetzung auf Grund eines Teilsymptoms beim Kranken bieten dem Kliniker eine große Hilfe zum Verständnis sämtlicher Symptome und bei der Bestimmung der Therapie.

Ich verzichte auf eine Besprechung des makroskopischen Befundes, welcher der Pancarditis rheumatica in jeder Beziehung entsprechend war. Unserer obigen Auffassung folgend bespreche ich die Ergebnisse der histologischen Untersuchung in Dreiergruppierung:

I. Die *vom rheumatischen Fieber bedingten spezifischen Veränderungen.* Solche Veränderungen waren in unserem Fall hauptsächlich im Herzen, in der Aortenwand, im subkutanen Bindegewebe, in der Skelettmuskulatur und in den Nieren nachzuweisen.

II. *Nicht-spezifische allergische Veränderungen* waren in unserem Fall in den Lungen, in der Milz und den Lymphknoten zu beobachten.

III. *Durch verschiedene Funktionsstörungen im Organismus sekundär oder tertiär bedingte morphologische Veränderungen.* In diese Gruppe gehörten die mit einer Stauung einhergehenden Leberveränderungen, ferner die Veränderungen in den endokrinen Organen, in erster Reihe der Nebennierenrinde und der Hypophyse.

Aus der *histologischen Untersuchung* des Herzens geht es deutlich hervor, daß es sich tatsächlich um eine rheumatische Pancarditis gehandelt hat. Morphologische Veränderungen waren in sämtlichen Herzteilen (Endocardium, Myocardium, Pericardium), im Gefäßsystem des Herzens und in den extrazellulären Räumen nachzuweisen.

I. Im *Endocardium,* an den Herzklappen (Abb. 5) sind einerseits als Zeichen der in tieferen Schichten frü-

her abgelaufenen, bereits zum Stillstand gekommenen Prozesse Vernarbungen, andererseits Vascularisationen, histiozytäre Herde, also Zeichen von seit einigen Wochen dauernden Prozessen nachzuweisen. Außerdem ist an der Oberfläche eine frische Fibrinausscheidung als Zeichen von neuen Veränderungen zu sehen.

Ähnlich ist die Lage im *Pericardium* (Abb. 6). Das Pericardium ist verbreitert, mit Vernarbungen als Zeichen von zum Teil früheren Prozessen, gleichzeitig sind frisch gebildete Gefäße, Vascularisation, und an der Oberfläche eine frische Fibrinausscheidung als Zeichen eines unlängst aufgetretenen Prozesses zu beobachten. Mit starker Vergrößerung (Abb. 7) sieht man deutlich einen histiozytären, perivaskulären rheumatischen Herd in der Umgebung des Gefäßes.

Das *Myocardium* war in sämtlichen Herzteilen verändert. Wie im Endo- und Pericardium, so waren auch im Myocardium die Zeichen der aufeinanderfolgenden Prozesse des rheumatischen Fiebers aufzufinden: vor allem ausgedehnte Vernarbungen im Herzmuskel, also die Zeichen von früheren, bereits zum Stillstand gekommenen Prozessen (Abb. 8). Auf aktive Prozesse hinweisende morphologische Veränderungen sind jedoch auch zugegen: in der Wandmuskulatur der Vorhöfe ist ein mit Zellen infiltriertes, lockeres Bindegewebe (Abb. 9) zu sehen, ein frisches rheumatisches Knötchen um eine kleine Arterie (Abb. 10), ein frisches rheumatisches Knötchen um eine kleine Vene (Abb. 11).

Auch im *Kranzgefäßsystem* waren morphologische Veränderungen zu beobachten. In der Herzmuskulatur waren obliterierte, mittelgroße Arterien als Zeichen von alten, abgeklungenen Prozessen (Abb. 12), gleichzeitig im Kranzgefäßsystem eine für einen verhältmismäßig neuen Prozeß charakteristische fibrinoide Gefäßwand-Nekrose zu sehen, mit dem konsekutiven gefäßobliterierenden Thrombus und gleichzeitig mit einer perivaskulären monozytären Infiltration (Abb. 13), und als Zeichen eines ganz frischen Prozesses war eine periadventitiale monozytäre Infiltration in der Wand der größeren Kranzgefäße zugegen (Abb. 14).

Der vom rheumatischen Fieber bedingte spezifische Vorgang hat Veränderungen nicht nur im Kranzgefäßsystem des Herzens, sondern auch in den außerhalb des Herzens gelegenen Gefäßen herbeigeführt. Deutlich sieht man das in der *Aortenwand*, wo der degenerativen Phase der früheren rheumatischen Infiltration entsprechend die elastischen Fasern aufgedunsen, hie und da zerfallen (Abb. 15) sind. Zwischen den elastischen Fasern befinden sich metachromatische Herde (Abb. 16). Außer diesen degenerativen Veränderungen sieht man in der Adventitia der Aortenwand eine histiozytäre Infiltration als Zeichen der charakteristischen Entzündung (Abb. 17).

Meiner Ansicht nach kann als ein Zeichen der unter dem spezifischen Einfluß der rheumatischen Infektion



ABB. 5. Teilansicht der Herzklappen, an der Oberfläche frische Fibrinausscheidung, in den tieferen Schichten Kapillarisation und histiozytäre Infiltration

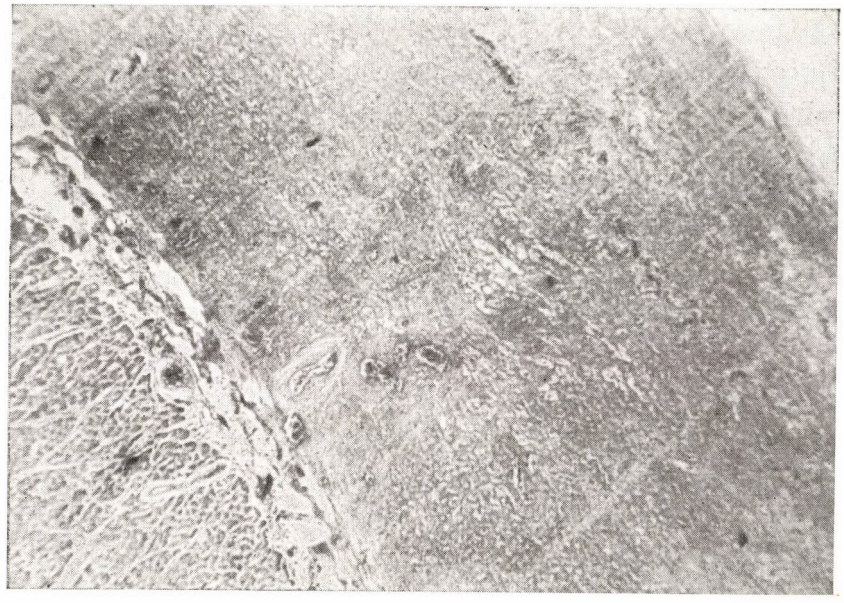


ABB. 6. Übersichtsbild des Perikardiums: hochgradige Verbreitung, Fibrinausscheidung an der Oberfläche, Vernarbungen und Vaskularisation in den tieferen Schichten

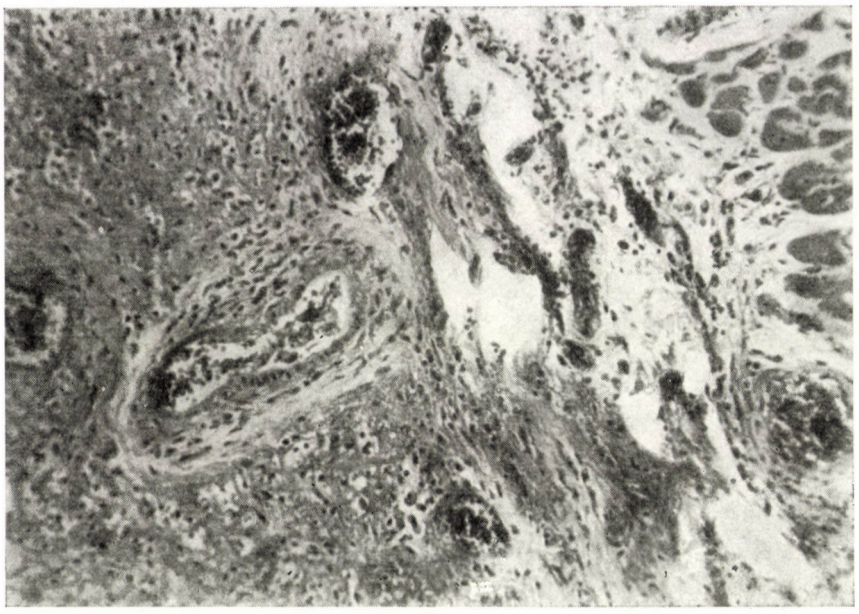


ABB. 7. Vergrößerung aus Abb. 6: perivaskulärer rheumatischer Knoten

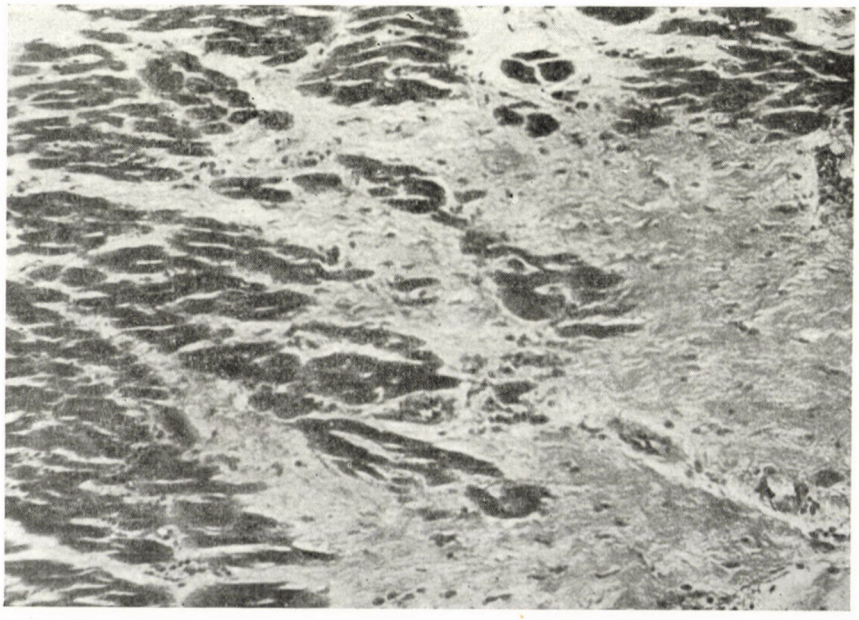


ABB. 8. Ausgedehnte Vernarbung in der Herzmuskulatur (H—E)

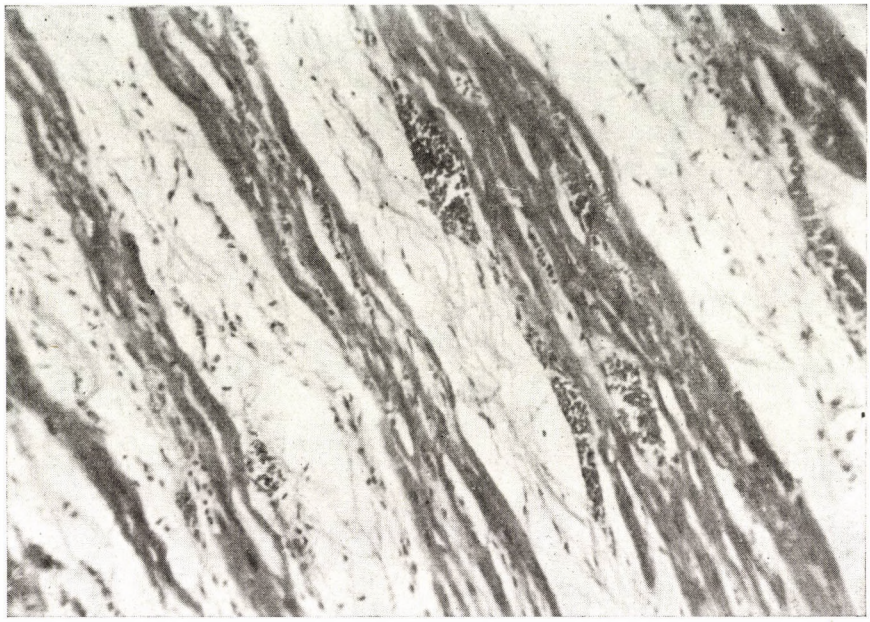


ABB. 9. Aufgelockertes, mit Histiozyten umzogenes Bindegewebe zwischen den Herzmuskelfasern

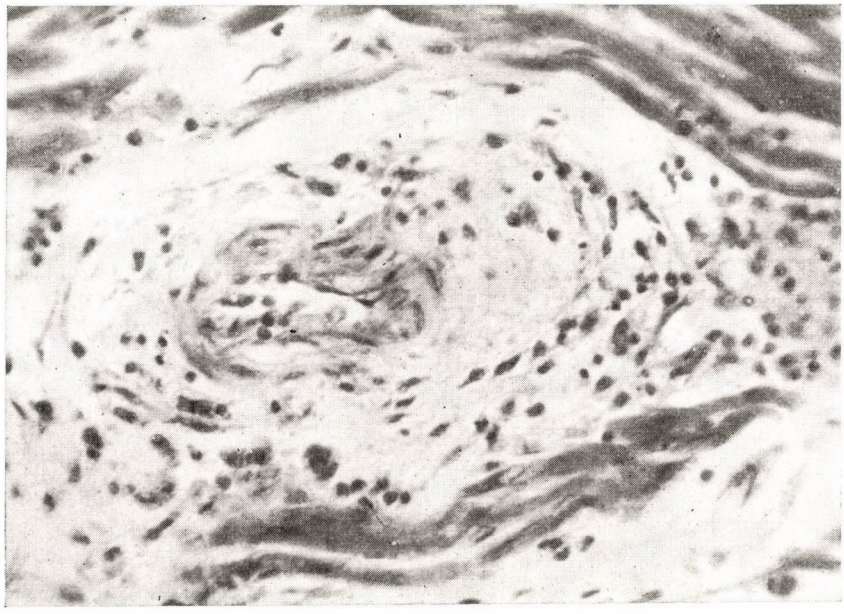


ABB. 10. Rheumatisches Knötchen um eine kleine Arterie im Herzmuskel

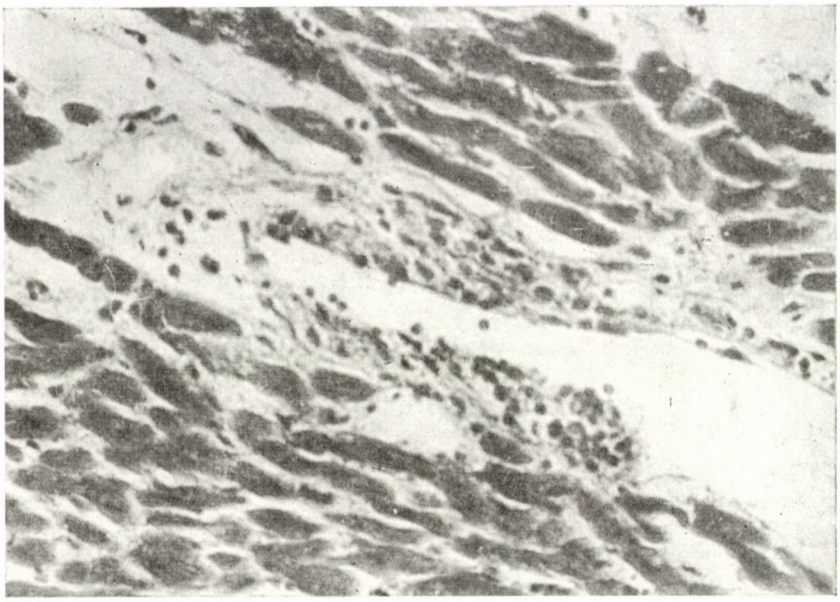


Abb. 11. Rheumatisches Knötchen um eine kleine Vene in der Herzmuskulatur

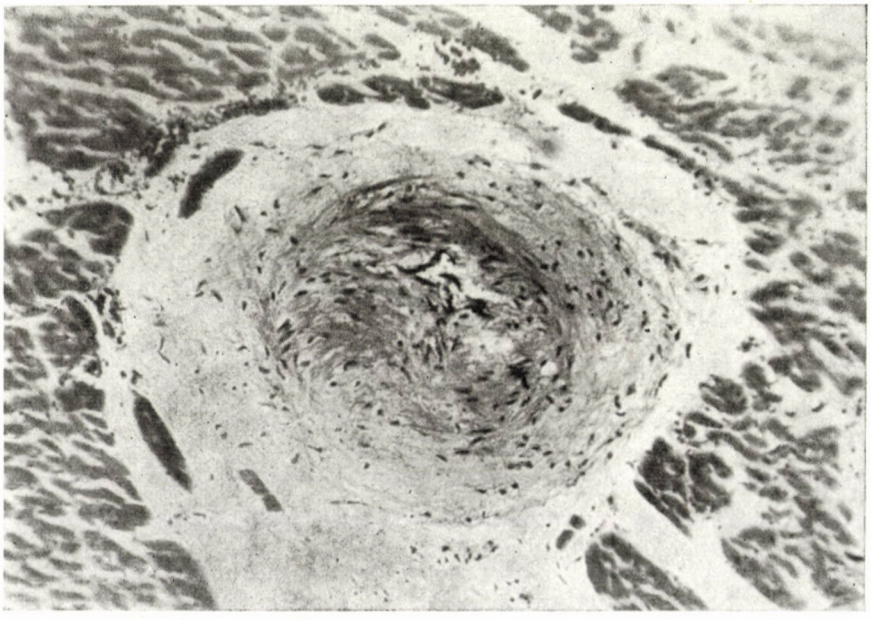


Abb. 12. Obliterierte größere Arterie im Herzmuskel



Abb. 14. Periadventitiale monozytäre Infiltration

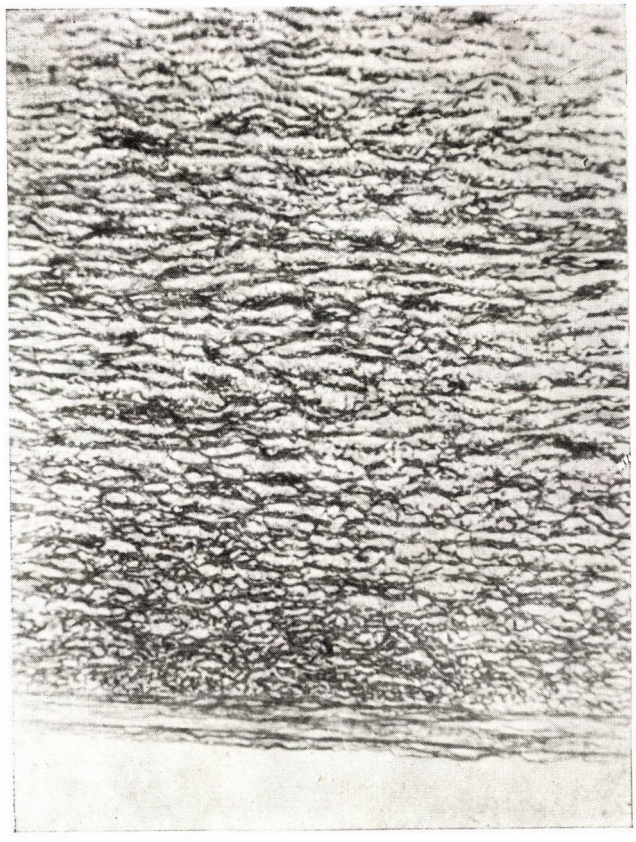


Abb. 15. Die elastischen Fasern der Aorta sind aufgedunsen, hie und da zerfallen

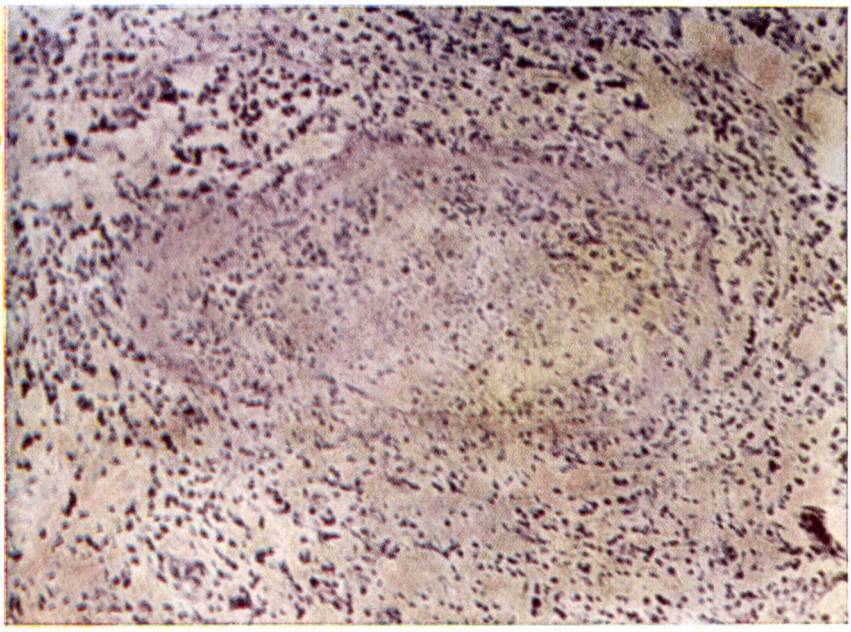


Abb. 13. Fibrinoide Nekrose eines größeren Zweiges der Art. coronaria, mit einem konsekutiven Thrombus und perivaskulärer Infiltration (H—E)



Abb. 16. In der Aortenwand sind zwischen den elastischen Fasern metachromatisch färbbare Herde nachzuweisen (Toluidinblaufärbung)

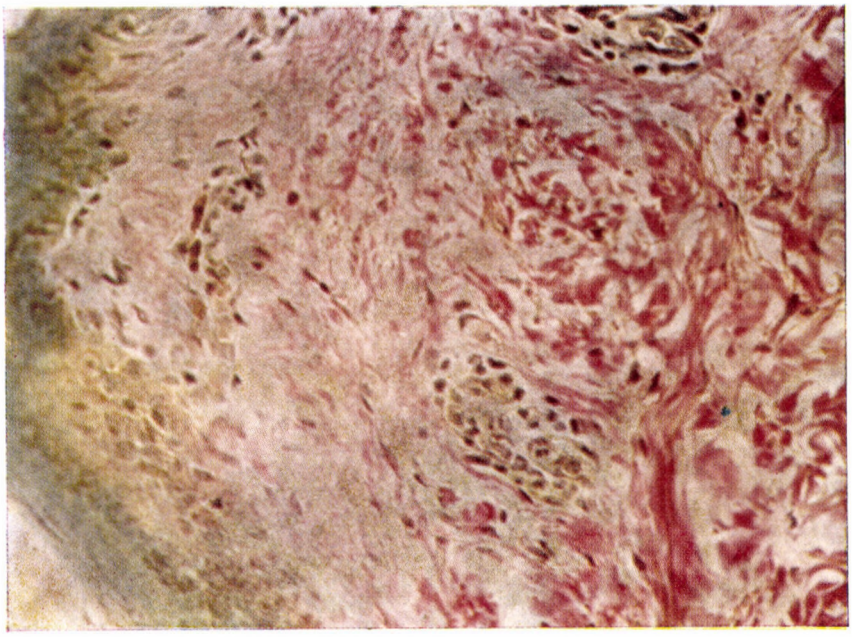


Abb. 18. Histiozytäre perivaskuläre Infiltration im subkutanen Bindegewebe (van Gieson)

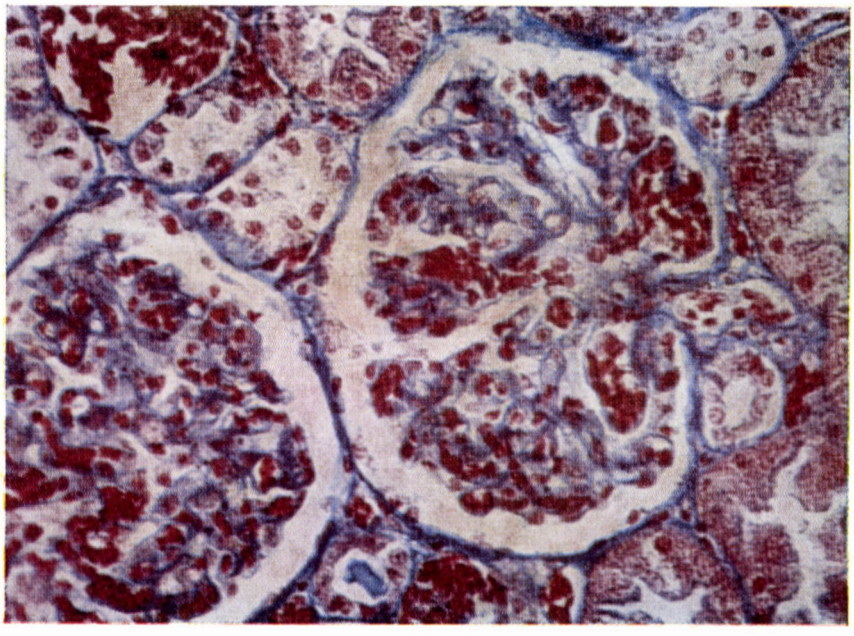


Abb. 20. In den Nierenglomerulen ist die Basalmembran verbreitert, verdickt und uneben (Azanfärbung)

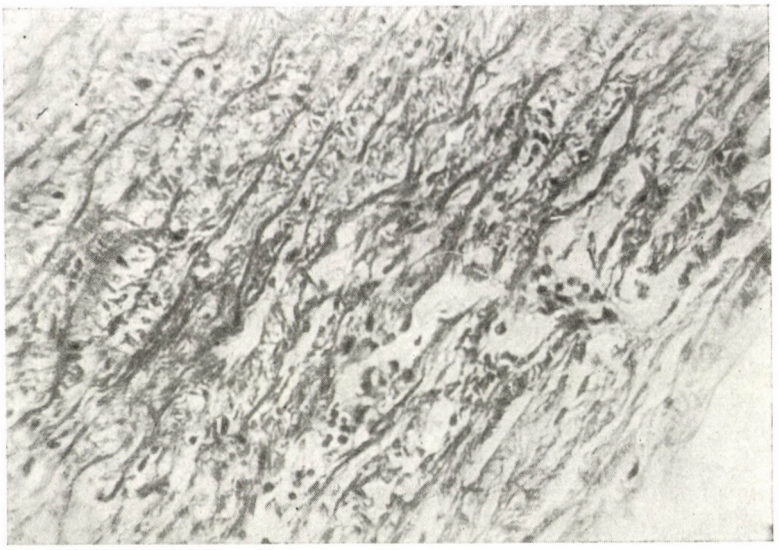


Abb. 17. Histiozytäre Infiltration in der Adventitia der Aortenwand

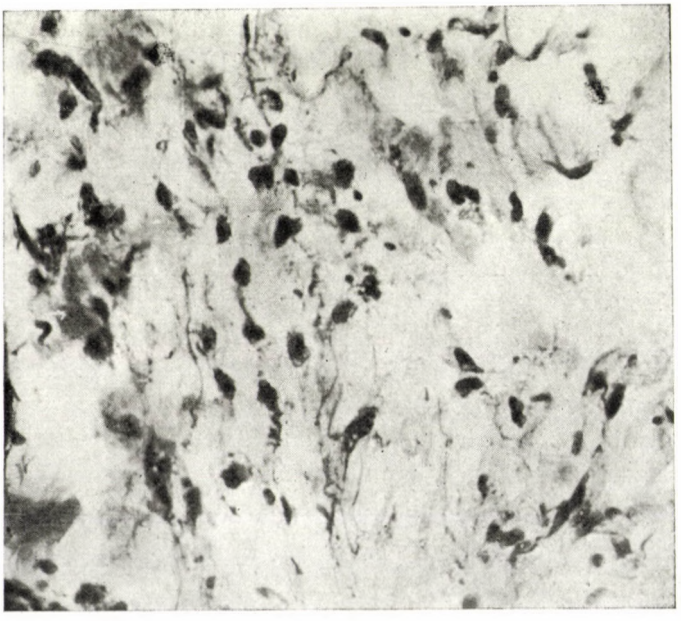


Abb. 19. Vermehrung der histiozytären Elemente im Bindegewebe der Skelettmuskulatur

im Gesamtorganismus herbeigeführten morphologischen Veränderung aufgefaßt werden, daß perivaskuläre histiozytäre Herde auch im *subkutanen Bindegewebe* (Abb. 18), ferner daß eine Vermehrung der histiozytären Elemente im Bindegewebe der *Skelettmuskulatur* nachzuweisen sind (Abb. 19).

Aus der histologischen Untersuchung der *Nieren* geht es hervor, wie weitgehend die großen parenchymatösen Organe, so auch die Nieren, in den Prozeß einbezogen werden können. Die Basalmembran war bei vielen Glomerulen verdickt, verbreitert, mäßig uneben. Auch die mit Blut überfüllten Glomerulusschlingen waren verbreitert (Abb. 20). Dies halten wir für eine spezifische Teilerscheinung der Infektion mit rheumatischem Fieber, für eine Glomerulitis.

II. Im folgenden möchte ich diejenigen Befunde besprechen, aus denen hervorgeht, daß nicht nur die klassisch bekannten spezifischen rheumatischen Veränderungen, sondern auch die als nicht-spezifisch geltenden allergischen morphologischen Veränderungen in den Organen aufzufinden waren.

Ich habe bereits darauf hingewiesen, daß der *Allergie* eine wichtige Rolle im Verlauf der Infektion, also im Pathomechanismus des rheumatischen Fiebers zukommt. Dies kann in unserem Falle durch die histologische Untersuchung der Lungen, der Milz und der Lymphknoten bewiesen werden.

Die Feststellungen über die spezifische rheumatische Pleuritis und die spezifische rheumatische Pneumonie sind aus dem Schrifttum bekannt. Vor der Sektion und der histologischen Untersuchung wären wir geneigt gewesen, die im terminalen Stadium unseres Falles beobachteten klinischen Befunde für eine spezifische rheumatische Pneumonie oder für ein von Herzschwäche verursachtes Lungenödem zu halten. Die histologische Untersuchung der *Pleura* und der *Lungen* hat in der Tat spora dische, einer frühzeitigen rheumatischen Infiltration ähnliche, anfängliche Veränderungen gezeigt. Das Gewebsbild spricht jedoch entscheidend dafür, daß die in den Lungen zur Ausbildung gekommenen morphologischen Veränderungen allergischer Art sind. Die Lungenalveolen sind mit einer granulären, schaumigen Substanz, mit losgetrennten Epithelzellen und histiozytären Elementen ausgefüllt (Abb. 21). In den Alveolen ist hie und da Hyalinmembran zu sehen, und (Abb. 22) auch Riesenzellen sind deutlich zu unterscheiden (Abb. 23).

Die Befunde können als Zeichen der allergischen Gewebsreaktionen der Lungen bewertet werden.

Die Untersuchung der *Milz* und der *Lymphknoten* hat wertvolle Beiträge zur Bestätigung der Ergebnisse von HARANGHY geliefert. Im Zusammenhang mit verschiedenen Infektionskrankheiten wies er darauf hin, daß unter dem Einfluß von verschiedenen Infektionen bzw. Toxikosen je nach der Reaktionsart des Organismus hyperergische Prozesse in Erschei-

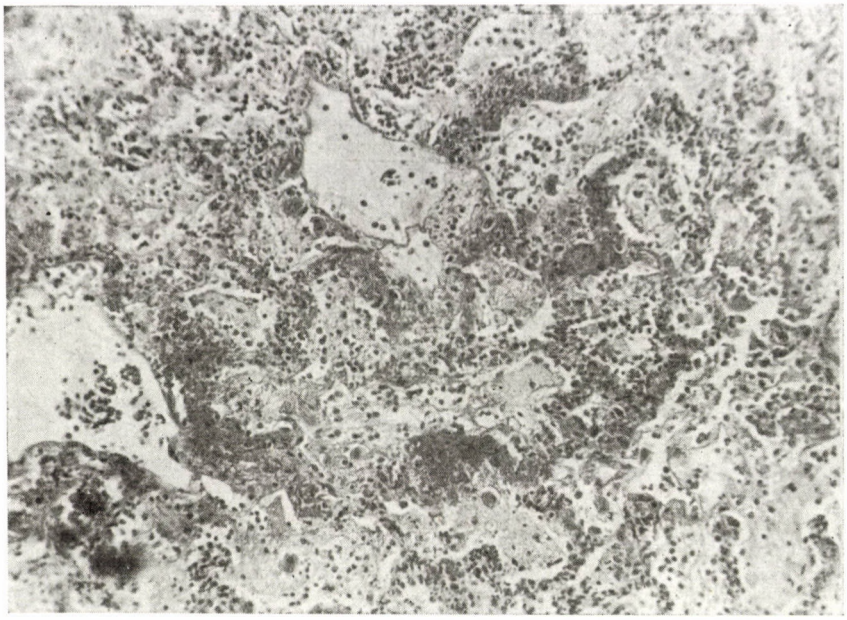


Abb. 21. Die Lungenalveolen sind mit granulärer schaumiger Substanz, losgetrenntem Alveolenepithel und histiozytären Elementen ausgefüllt

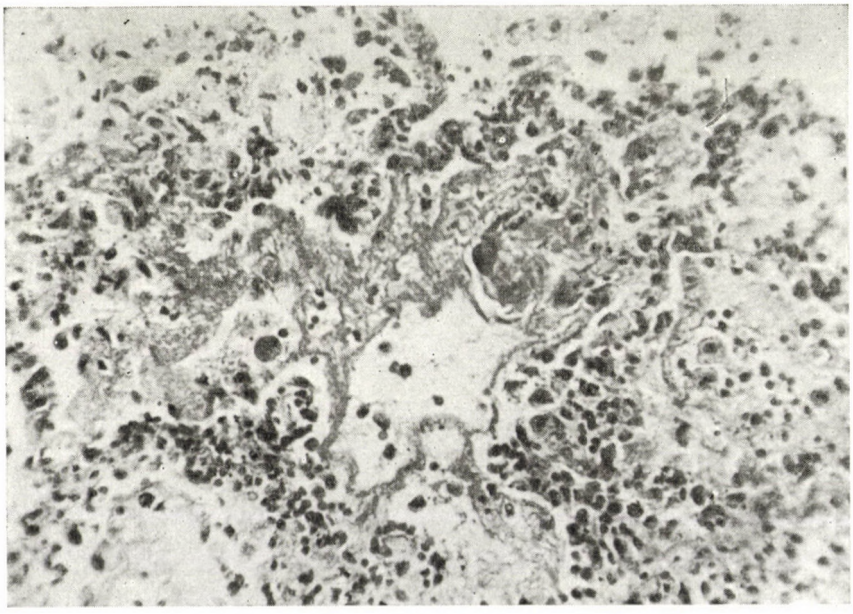


Abb. 22. Hyalinmembran in einer Lungenalveole

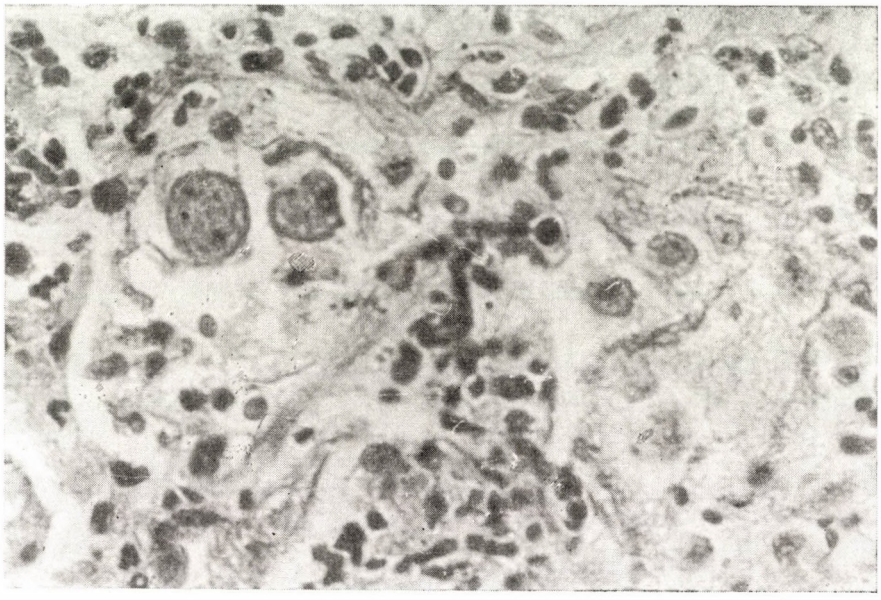


Abb. 23. Riesenzellen in der Alveole

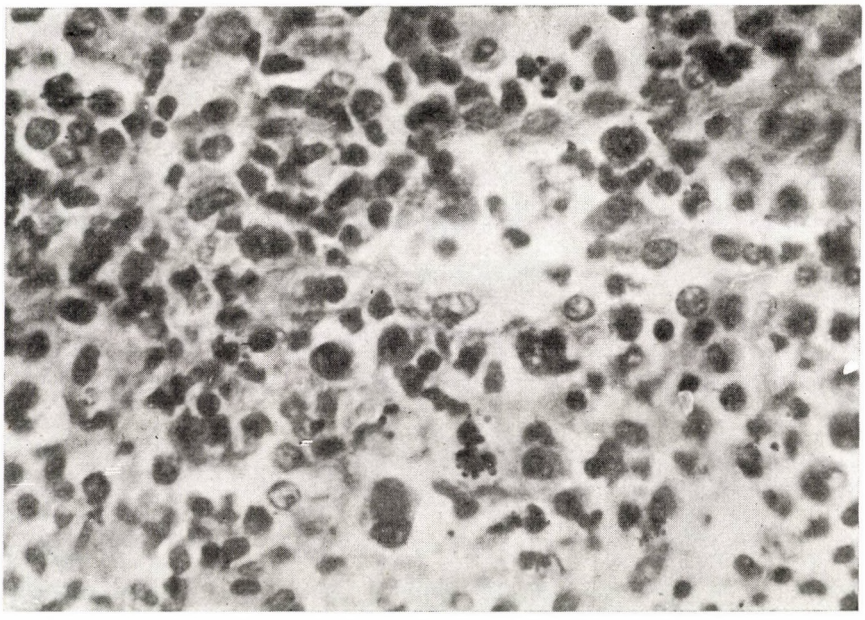


Abb. 24. Vermehrung der retikuloendothelialen Elemente in der Milz

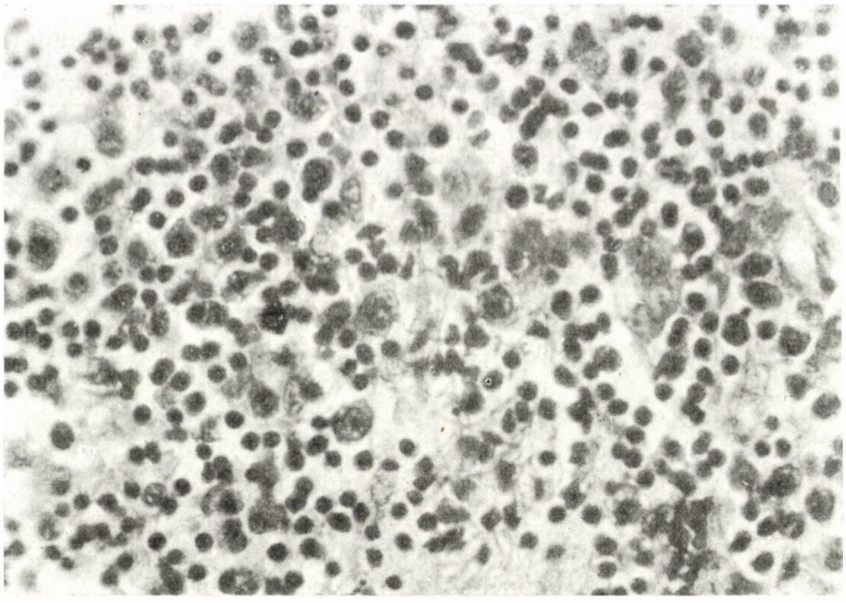


Abb. 25. Mobilisation der retikuloendothelialen Elemente in einem Lymphknoten

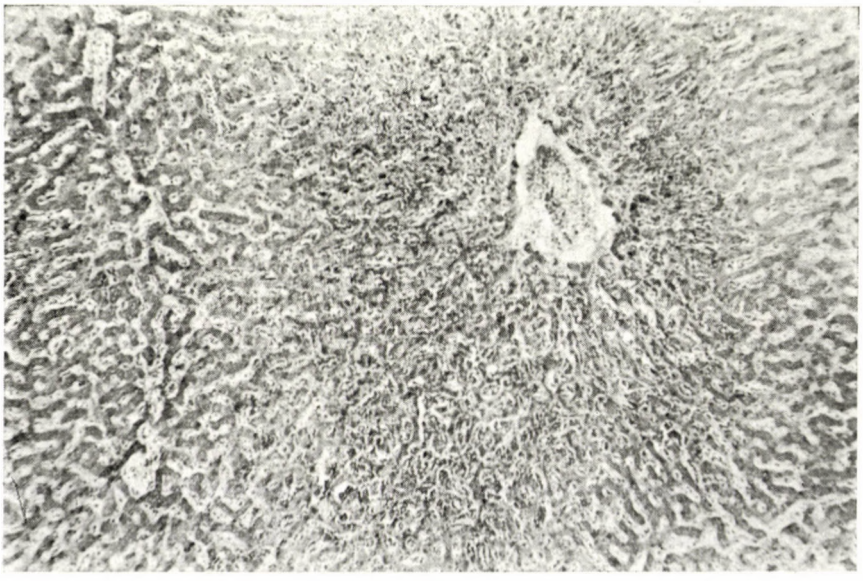


Abb. 26. Leberläppchen, die V. centralis und die Sinusoide sind erweitert

nung treten, die nicht so sehr für die Grundkrankheit, als vielmehr für das Individuum bezeichnend sind. Durch seine Ergebnisse und die obigen Befunde bezüglich der Milz und der Lymphknoten sehen wir auch unsere Annahme bestätigt, daß den allergischen Erscheinungen eine entscheidende Rolle im Pathomechanismus des Anhaftens der spezifischen rheumatischen Infektion im Kindesalter zukommt.

In der Milz tritt die Vermehrung der retikuloendothelialen Elemente in überzeugender Weise hervor (Abb. 24).

Auch in den Lymphknoten ist die Vermehrung der retikuloendothelialen Elemente zu sehen (Abb. 25). Daß diese Veränderungen in den Lymphknoten nicht auf eine lokale Ursache zurückgeführt werden können, geht aus dem Umstand hervor, daß sie in den verschiedensten, voneinander fern liegenden Lymphknoten aufzufinden waren.

III. Schließlich möchte ich diejenigen morphologischen Veränderungen demonstrieren, welche als die dritte Art der Veränderungen, durch funktionelle Störungen sekundär oder tertiär herbeigeführt wurden.

a) So konnten wir vor allem in der *Leber* stauungbedingte Veränderungen nachweisen, die als Folgeerscheinungen der von der Herzschwäche verursachten allgemeinen Kreislaufstörung betrachtet werden können. In der Lebersubstanz waren zentral die Zeichen einer hochgradigen Stauung zugegen (Abb. 26).

b) Hierher gehören ferner die Veränderungen in den endokrinen Organen: in der Nebennierenrinde und Hypophyse.

In der *Nebennierenrinde* sind alle drei Schichten verschmälert, das Bindegewebe zwischen den Zellgruppen bzw. Bündeln ist verbreitert, Sudan-positive Substanzen sind kaum zu finden, einfach- und doppeltbrechende Lipoide sind nur in winzigen Flecken verstreut zu sehen (Abb. 27).

Diese morphologischen Befunde sprechen dafür, daß die Funktion der Nebennierenrinde bei unserer Patientin hochgradig insuffizient war. Dies kann nicht als ein spezifischer Effekt der rheumatischen Infektion betrachtet werden. Wie wir bereits bei anderen Untersuchungen darauf hingewiesen haben, tritt im jungen Organismus bei akuten Katastrophen beliebigen Ursprungs zuerst die Erregung, sodann in der terminalen Phase die völlige Erschöpfung der Nebennierenrinde auf. Die Veränderung der Nebennierenrinde in unserem Fall halten wir für ein unter nichtspezifischem Einfluß entstandenes Erschöpfungssymptom, wodurch aber seine Bedeutung für die Funktion des Gesamtorganismus keinesfalls vermindert wird.

In der *Hypophyse* war eine relative Vermehrung der eosinophilen Zellen zu beobachten (Abb. 28); die Zählung ergab 40.5% eosinophile, 29.5% basophile, 20% Hauptzellen, 10% Stammzellen. Obwohl keine sicheren Folgerungen aus diesem Befund zulässig sind, können wir trotzdem auf die Erregung der Hypophysenfunktion schlie-

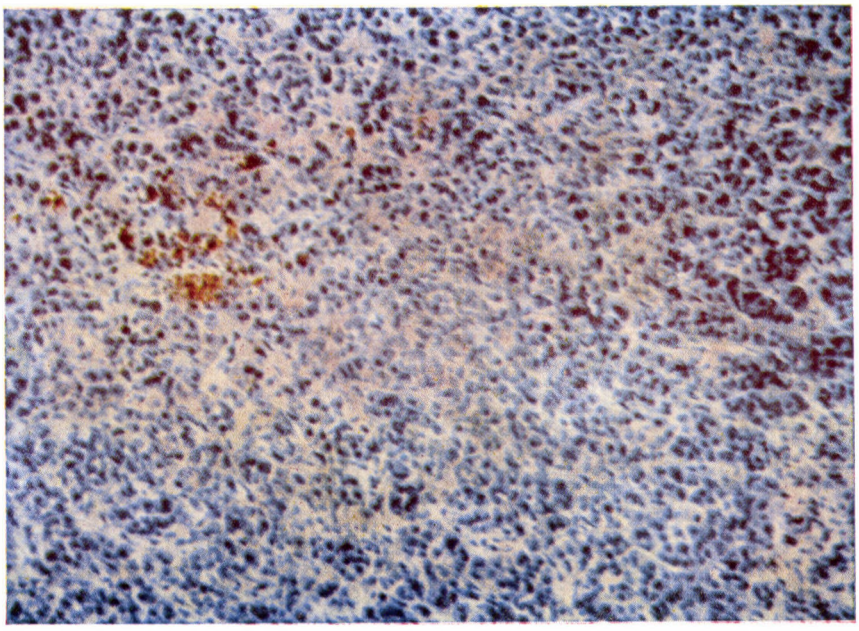


Abb. 27. Nebenniere mit minimalem Lipiodgehalt (H—E)

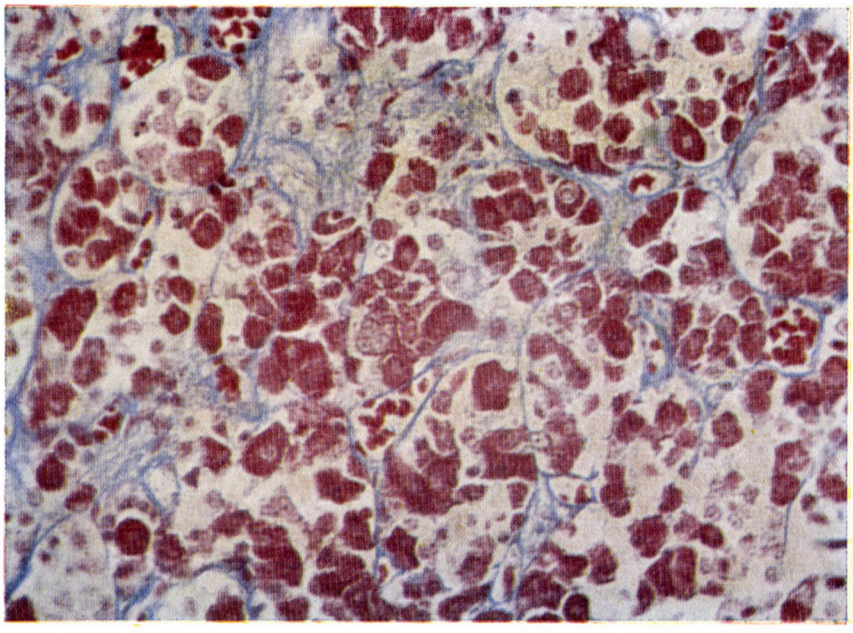


Abb. 28. Hypophyse. Vermehrung der eosinophilen Zellen (H—E)

ßen. Unserer Ansicht nach ist dieser Zustand ebenfalls nicht unter dem spezifischen Einfluß der rheumatischen Infektion entstanden; auf Grund der Ergebnisse unserer anderwärtigen Forschungen dürfte die Erscheinung die Folge einer nicht-spezifischen Schädigung sein.

*

Ich glaube durch diese histologischen Befunde bewiesen zu haben, daß im Zustand der kindlichen Pancarditis rheumatica Veränderungen im Gesamtorganismus des Kindes herbeigeführt werden. Diese können verschiedenartig sein. Im Mittelpunkt stehen die spezifischen morphologischen Veränderungen rheumatischer Art des Herzens, durch welche über die Auswirkungen auf den Gesamtorganismus hinausgehend die Funktionsstörungen des Herzens bestimmt werden. Außer den Herzveränderungen sind hinsichtlich des Ausganges der Krankheit die nichtspezifischen Veränderungen, namentlich diejenigen der lebenswichtigen endokrinen Organe von entscheidender Bedeutung. Diese Veränderungen tragen zur Entstehung der Kreislaufstörungen, ferner der Störungen des allgemeinen und des Zellstoffwechsels bei. Wichtig sind ferner die Veränderungen der Nieren und der Leber, welche Organe bei der Ausscheidung und Entgiftung eine große Rolle spielen. Diese können zum Teil auf die spezifische rheumatische Infektion, zum Teil auf den Einfluß der Kreislaufstörungen und der Stauung zurückgeführt werden. Schließlich — doch nicht in letzter Reihe — sind die hyperergischen Gewebserscheinungen ausschlaggebend, die im Gesamtorganismus, und innerhalb dessen nach der individuellen Reaktionsart in dem einen oder anderen Organ auftreten. In unserem Fall war in dieser Beziehung die in den Lungen entstandene schwere hyperergische Pneumonitis von entscheidender Bedeutung.

Die morphologischen Befunde habe ich nicht ausschließlich der Morphologie halber so eingehend besprochen. Struktur und Funktion sind ja untrennbar voneinander. Treten Veränderungen in der Struktur ein, so ist auch die Funktion verändert. Liegt eine so schwere Veränderung der Struktur vor, wie in unserem Falle, so ist es verständlich, warum die Funktionsstörung des Gesamtorganismus und der einzelnen Organe in so schwerer Form auftritt. Ebenso ist es nach unseren Ausführungen begreiflich, warum der Zustand der kindlichen Pancarditis rheumatica so katastrophal ist, warum wir den Kranken — falls er in der terminalen Phase uns vorgestellt wird — nicht über diese schwere Funktionsstörung hinüberhelfen und den Tod verhüten können.

Im folgenden möchte ich besprechen, in welcher Weise das Kind — falls es nicht in der terminalen Phase zu uns gebracht wird — trotz des erörterten schweren strukturellen und funktionellen Zustandes am Leben erhalten und der Prozeß — wenn auch mit einer Vernarbung — zum Stillstand gebracht werden kann.

Wie soll sich also die *Behandlung* gestalten?

An Hand des erwähnten Falles habe ich die Ergebnisse der pathomorphologischen Untersuchung deshalb so ausführlich besprochen, um den komplizierten pathologischen Zustand des Gesamtorganismus deutlich darzustellen, um damit betonen zu können, daß es kein Wundermittel, kein Verfahren gibt, wodurch der Prozeß sozusagen mit einem Schlag zu heilen wäre. Im Zustand der kindlichen Pancarditis rheumatica stellt die Behandlung ein kompliziertes, *komplexes Verfahren* dar, das viel Geduld vom Kranken, und äußerste Umsicht und Geduld von den Ärzten und vom Pflegepersonal zur Voraussetzung hat. Die Behandlung nimmt nicht einige Tage, Wochen oder Monate in Anspruch, sondern selbst im glücklichsten Fall dauert sie 1 ½ Jahre; dies ist nämlich die kürzeste Zeit, während der die schweren pathomorphologischen Vorgänge zum Stillstand kommen, in die Phase der definitiven Vernarbung, der »harten Narbe« gelangen, also abgeheilt werden.

Die Therapie folgt auch im Zustand der Pancarditis rheumatica dem Prinzip, das wir im allgemeinen für die Behandlung des rheumatischen Fiebers aufgestellt haben. Die aufeinanderfolgenden Maßnahmen können in drei große Etappen eingeteilt werden: 1. die *Bettruheperiode* in einer gut ausgerüsteten Klinik oder Anstalt; 2. die *Rekonvaleszenzperiode*, in der das Verlassen das Bettes erlaubt wird, ebenfalls in einer Klinik oder Heilanstalt; 3. die *Rehabilitations-* oder *Schulperiode*.

Auf Grund der klinischen Beobachtungen und morphologischen Untersuchungen sind die Zielsetzungen der komplexen Behandlung mannigfaltig. Schematisch zusammengestellt, können die Aufgaben in 6 Punkte zusammengefaßt werden:

1. Abwehr der unmittelbaren Lebensgefahr,

2. Bekämpfung der spezifischen rheumatischen Infektion im Gesamtorganismus,

3. Beeinflussung, Linderung der von den morphologischen Veränderungen bedingten organischen Funktionsstörungen. Einen integrierenden Bestandteil dieser Behandlung bildet die Förderung der Rückbildung der morphologischen Veränderungen, und zwar:

a) der spezifischen rheumatischen morphologischen Veränderungen,

b) der allergischen Gewebsveränderungen und

c) der von verschiedenen Funktionsstörungen sekundär oder tertiär bedingten morphologischen Veränderungen.

4. Eliminierung der im gegebenen Zeitpunkt kombiniert aufgetretenen Funktionsstörungen im Gesamtorganismus, die zum Teil infolge der spezifischen rheumatischen Infektion primär, zum Teil wegen der Störungen im Funktionsgleichgewicht nach den Veränderungen einzelner Organe oder Organsysteme sekundär, ja sogar tertiär entstehen. Dies entspricht eigentlich einer symptomatischen Behandlung auf hohem Niveau.

5. Rehabilitation im weitesten Sinne des Wortes, — hierher gehören auch die chirurgischen Eingriffe.

6. Bei der Bestimmung der Therapie müssen wir uns stets vor den Augen halten, daß wir es mit einem im Wachstum begriffenen kindlichen Organismus zu tun haben. Deswegen müssen wir mehr als die Wiederherstellung des Status quo der Organe und des Organismus erstreben. Wir müssen trachten, auch die für das Alter des Kindes nötige Entwicklung des Gesamtorganismus und der Organe zu ermöglichen.

Je nachdem, in welcher von den weiter oben erwähnten Perioden sich der Kranke befindet, also in der Bettruhe-, der Rekonvaleszenz- oder in der Schulperiode (Rehabilitation), rücken bei der praktischen Anstrebung der in den obigen 6 Punkten zusammengefaßten Zielsetzungen bald diese, bald jene Obliegenheiten in den Vordergrund.

Auf die Besprechung der allgemeinen Behandlung des rheumatischen Fiebers will ich verzichten, vielmehr möchte ich unsere Behandlungsprinzipien und -methoden im Zustand der Pancarditis rheumatica darlegen. Selbstverständlich ist die Bettruhe ein absolutes Erfordernis in einem so schweren Zustand. Unsere Maßnahmen gruppieren sich in dieser Periode um die folgenden zwei Punkte: *a)* Beseitigung des katastrophalen Zustandes, also Abwehr der unmittelbaren Lebensgefahr, sodann *b)* Bekämpfung der spezifischen Infektion und Wiederherstellung des durch die funktionellen und morphologischen Veränderungen im Gesamtorganismus und in den einzelnen Organen gestörten Gleichgewichtes. Diese beiden Maßnahmen können selbstverständlich nicht scharf voneinander getrennt werden.

Die unmittelbare Lebensgefahr entsteht infolge der durch die echte »Herzschwäche« bedingten Kreislaufinsuffizienz. Die unmittelbaren Ursachen der echten »Herzschwäche« gehen aus den morphologischen Befunden unseres verlorenen Falles klar hervor. Sämtliche Teile des Herzens sind verändert und so ist es verständlich, daß die nicht nur erkrankte, sondern auch in ihrer Masse verminderte Herzmuskelsubstanz nicht mehr zu der Kraftentfaltung fähig ist, die zur Aufrechterhaltung des Kreislaufs in diesem, gewöhnlich durch ein kombiniertes Vitium erschwerten Zustand erforderlich wäre. Die Herzfunktion wird auch dadurch gehemmt, daß sich eine *energetische Störung der Herzmuskelzellen* an die morphologisch bedingte primäre »Schwäche« anschließt. Die energetisch-dynamische Herzinsuffizienz kann darauf zurückgeführt werden, daß der Zellstoffwechsel, Energieaustausch nicht nur in den erkrankten, sondern auch in den gesunden Muskelzellen nicht mehr entsprechend ist. Die Ursache dieser energetischen Störung in den Zellen kann einerseits darin gesucht werden, daß auch eine Coronarinsuffizienz an der allgemeinen Kreislaufstörung beteiligt ist. Infolge der Kreislaufstörung der Coronararterien entsteht Hypoxie in dem Herzmuskel. Andererseits greift die im venösen und im

Lymphsystem entstehende Stauung auf das Coronarvenensystem bzw. auf den Lymphkreislauf des Herzens über. So kommt es in den Geweben des Herzens zur Stauung, zum Ödem, und in den Herzzellen zur Hyperkapnie. Es gibt noch weitere Ursachen, die die Störung des Zellstoffwechsels und Energieaustausches im Myokard steigern. Bei der Zusammenfassung der morphologischen Befunde habe ich erwähnt, daß in den Bindegeweben des Herzens Ödem, sodann Bindegewebswucherung, und in der Gefäßwand der Kranzgefäße morphologische Veränderungen auftreten. All dies hat die *Expansion des extrazellulären Raumes* zur Folge. Die Diffundibilität des extrazellulären Raumes wird nach beiden Richtungen, also zur Zelle und von der Zelle her, erschwert und behindert, was zur weiteren Steigerung der durch die allgemeine Kreislaufschwäche und die Coronarkreislaufstörung bedingten Hypoxie und Hyperkapnie in den Herzmuskelzellen beiträgt und schließlich eine Hypoenergie in den Herzmuskelzellen verursacht.

In diesem Zusammenhang möchte ich auch an die schweren Veränderungen erinnern, die im endokrinen System in solchen Fällen auftreten, weshalb es auch zum *Umsturz des normalen Gleichgewichts der endokrinen Einflüsse* kommt. In diesem Circulus vitiosus trägt dies zur weiteren Steigerung der Störungen im Zellstoffwechsel und Energieaustausch des Herzens bei. Es muß noch hinzugefügt werden, daß bei Pancarditis rheumatica — wie es auch bei unserem verlorenen Kranken der Fall war — außer der akuten Pancarditis infolge von früheren Prozessen auch alte Vitien, also Klappen- und Ostiendeformationen, perikardiale Verwachsungen bestehen, welche als mechanische Hindernisse die Herzfunktion weiter erschweren.

Diese drei Faktoren, also 1. die Entzündung und die morphologische Veränderung allergischer Art sämtlicher Herzteile, 2. die Störungen im Stoffwechsel und Energieaustausch der Herzmuskelzellen und 3. die mechanische Überlastung infolge der Vitien sind gemeinsam für die Entstehung des schweren Zustandes und für die Herbeiführung der fatal erscheinenden Herzschwäche verantwortlich.

Diese Faktoren sind also bei der Behandlung, bei der Abwehr der unmittelbaren Lebensgefahr zu berücksichtigen. Wie kompliziert auch die Lage sei, steht eins bei der Bestimmung der therapeutischen Maßnahmen fest: nämlich, daß wir eine digitalisartige Wirkung zu erreichen haben. Nach unseren Erfahrungen kann dies in solchen Füllen nur durch intravenöses Strophanthin erreicht werden. Die *intravenöse Strophanthinverabfolgung ist also einer der Grundpfeiler der komplexen Behandlung.*

Vor jeder Digitalis- bzw. Strophanthinbehandlung hat der Arzt zuerst einige grundlegende Fragen zu klären. Diese sind: 1. die Wahl der zu verabreichenden Präparate, 2. wie soll das Mittel verabreicht werden, 3. wie hoch soll die Einzeldosis bemessen werden, 4. wie hoch soll die Tages- (24 Stunden-) Dosis sein, und

schließlich 5. wie lange die Behandlung mit dem gewählten Mittel fortgesetzt werden, d. h. wie hoch die Gesamtmenge des bei einer Behandlung zu verabreichenden Mittels sein soll.

Die beiden ersten Fragen habe ich bereits beantwortet, als ich für die intravenöse Strophanthingabe eintrat, da wir nur dadurch eine womöglich sofortige, aber jedenfalls rasche Wirkung erreichen können. Eine solche Wirkung können wir beim im schweren Zustand befindlichen Kranken nur dann hoffen, wenn das Mittel direkt in die Gefäßbahn eingeführt wird. Infolge der Kreislaufinsuffizienz und Stauung im Gesamtorganismus ist nämlich die Resorption der sei es peroral, rektal, subkutan oder intramuskulär eingeführten Mittel nicht nur langsam, aber auch vollkommen unsicher. Bei intravenöser Verabreichung können wir hingegen selbst bei einem sehr schlechten Kreislauf dessen sicher sein, daß das Pharmakon zu den Herzmuskelzellen gelangt.

Viel schwieriger ist die Beantwortung der Frage der Einzel- und Tagesdosis des Strophanthins in diesem schweren entzündlichen Zustand des Herzens. Hier muß ich zuerst daran erinnern, daß *je schwerere morphologische Veränderungen infolge der akuten Entzündung am Herzmuskel zugegen sind, um so mehr die Digitalis-Empfindlichkeit herabsinkt.* Dies ist damit gleichbedeutend, daß die nach den Regeln der Pharmokologie bestimmten allgemeinen Digitalis-Toxizitätswerte nur dann gültig sind, wenn die Herzmuskulatur des kranken Kindes morphologisch intakt ist, also keine entzündlichen oder degenerativen Veränderungen vorhanden sind, und die Ursache der »Herzschwäche« in der im absoluten Sinne aufgefaßten Übermüdung oder Überstreckung des Herzmuskels zu suchen ist. In solchen Fällen kann die Einzeldosis mit der empirisch bestimmten, oder auf Grund von verschiedenen Umrechnungsschlüsseln festgesetzten, sog. »vollen wirksamen Dosis« gleich sein. Leider ist das bei Pancarditis rheumatica nicht der Fall. Zur Bestimmung der Einzeldosis des Strophanthins im Zustand der Pancarditis rheumatica habe ich ein Schema ausgearbeitet. Zur Bezeichnung des morphologisch intakten, jedoch infolge der einfachen »mechanischen Übermüdung oder Überstreckung« geschwächten Herzens benutze ich die Ziffer 1. Die einmalige Strophanthindosis beträgt in diesem Fall z. B. 0.2 mg. Die Schwere der morphologischen Veränderungen bezeichne ich mit den Ziffern 1—10, so daß die Ziffer 10 der schwersten morphologischen Veränderung entspricht. Die Einzeldosis wird stufenweise vermindert, so daß sie beim schwersten Fall [10] 0.05 mg entspricht (Tabelle IV).

Obwohl Tabelle IV nur eine schematische, willkürliche Zusammenstellung ist, gibt sie uns trotzdem gewisse Anhaltspunkte zur Festsetzung der Einzeldosis. Auf Grund von sich auf mehrere Jahrzehnte erstrekkenden Beobachtungen bin ich der Ansicht, daß die Einzeldosis des intra-

TABELLE IV

Bezeichnung des morphologischen Zustandes des Herzens	Einmalige Strophanthindosis in mg
1	0,2
2	0,18
3	0,16
4	0,15
5	0,14
6	0,13
7	0,12
8	0,11
9	0,10
10	0,05

venös verabfolgten Strophanthins bei Herzschwäche im Zustand der Pancarditis rheumatica 0.1 mg entsprechen soll. Die Tagesdosis wird nach der Schwere des Zustandes, dem Körpergewicht und Lebensalter des Kranken in der Weise bestimmt, daß die Dosis von 0.1 mg während 24 Stunden noch einmal oder zweimal in gleichen Zeitabständen wiederholt wird. Weniger als 0.1 mg wird nur dann verabfolgt, wenn das Kind in den Tagen vor unserer Behandlung Digitalis — wenn auch nur peroral — erhalten hat. In solchen Fällen wird 0.05 mg Strophanthin als Anfangsdosis injiziert.

Nach den in dieser Weise bestimmten Dosen haben wir schwere Strophanthin-Nebenwirkungen bei unserem großen Krankenmaterial kein einziges Mal beobachtet, — im Gegenteil: die geheilten Fälle zeigten, daß diese »kleine Dosis« die erwünschte spezifische und nicht-spezifische Wirkung bei dem schweren Zustand des Herzens herbeizuführen fähig war.

Schwierig ist die Beantwortung der Frage, wie lange die nach den obigen Prinzipien bestimmte Strophanthinmenge kontinuierlich, täglich verabreicht werden soll. Meines Erachtens ist dies bei jedem Kranken individuell, empirisch zu entscheiden. Im allgemeinen kann diese Behandlung länger als 5 Tage nicht angewandt werden. Dann soll eine Pause von ebenso viel Tagen folgen, wie viel Tage die Behandlung gedauert hat. Es gibt jedoch Kranke, die diese Strophanthindosis in einer Folge nur 4, 5, ja sogar 2 Tage lang ertragen, selbst wenn wir nicht mehr als 0.1 mg Strophanthin zweimal täglich intravenös eingeführt haben.

Woraus kann die schwere Veränderung der Herzmuskulatur festgestellt werden, die das Herabsinken der Strophanthin-Toleranz zur Folge hatte? Bei diesen Kranken muß *vor jeder Strophanthingabe ein EKG angefertigt werden.* Wenn im Vergleich zu früheren Aufnahmen die Zeichen der Digitalissättigung auftreten, muß eine Pause eingeschaltet werden.

Ohne in eine Besprechung der EKG-Zeichen der Digitalissättigung näher einzugehen, möchte ich darauf aufmerksam machen, daß *bei Pancarditis rheumatica durch die Übersättigung keine Bradykardie hervorgerufen wird.* Im Gegenteil, *bei manchen Kindern tritt von neuem Tachykardie auf.* In diesen tachykardischen EKG-Kurven sind die Veränderungen der ST-Strecke und der T-Welle, sowie die etwaige Extrasystolie charakteristisch.

Es ist öfters problematisch, ob im gegebenen Falle eine Pause bereits

nach einer Strophanthinbehandlung von 2, 3 oder 4 Tagen einzuschalten, oder die Behandlung fortzusetzen, ja sogar die Dosis zu erhöhen sei. Das Problem liegt darin, daß die Kompensation des Kreislaufs noch nicht beginnt, als wiederum Tachykardie und im EKG Zeichen der Zellenhypoenergie in Erscheinung treten. Bei einer so schweren Entzündung des Herzens ist die Kompensation des Kreislaufs und der Herzfunktion innerhalb einiger Tage gar nicht zu erwarten; die Strophanthinbehandlung ist ja nicht unmittelbar darauf gerichtet, sondern sie bezweckt die Abwehr der unmittelbaren Lebensgefahr, eine derartige Beeinflussung der energetischen Lage der Herzmuskelzellen, daß der Übergang der akuten Inkompensation in eine chronische Form verhütet werde. Die chronische Kreislaufinsuffizienz und Herzschwäche können unter Umständen erst nach Wochen oder Monaten durch eine systematische, kontinuierliche, intermittierende Strophanthinbehandlung beseitigt werden.

Die für die Herzschwäche verantwortlichen und oben bereits besprochenen drei pathologischen Faktoren können erst nach einer mehrere Wochen oder Monate dauernden, sorgfältigen Behandlung ausgeschaltet werden, was die Kompensation der Herzfunktion und des ganzen Kreislaufs zur Folge hat. Deshalb sind die EKG-Zeichen der Zellen-Hypoenergie in den umstrittenen Fällen als Zeichen einer »relativen Strophanthinübersättigung« zu bewerten, weshalb eine Strophanthinpause einzuschalten ist.

Bereits aus dem Gesagten geht hervor, worin unser Behandlungssystem besteht. Die nach den obigen Prinzipien eingestellte, intermittierende Strophanthinbehandlung wird im empirisch bestimmten, individuellen Rhythmus des Kranken fortgesetzt: nach einer 5-, 4-, 3- oder 2tägigen Behandlung ist eine ebenso lange Pause einzuschalten. Also z. B. 2 Strophanthin-Tage — Pause von 2 Tagen, 3 Strophanthin-Tage — Pause von 3 Tagen, 4 Strophanthin-Tage — Pause von 4 Tagen, was abwechselnd so lange fortgeführt wird, bis die protrahierte, latente Form der allgemeinen Kreislaufinsuffizienz verschwindet. In den Pausen ist die ergänzende Therapie fortzusetzen. Erst nach dem Verschwinden von sämtlichen Zeichen der Insuffizienz können wir damit rechnen, daß — obwohl das Herz noch erkrankt ist — die peroral verabfolgte Digitalis bei der bereits kompensierten Herzfunktion und Kreislauf entsprechend resorbiert wird, zu den Herzmuskelzellen gelangt und so die erwünschte spezifische Wirkung auch durch die perorale »erhaltende« Digitalisbehandlung erzielt werden kann. Diese Behandlung wird ebenfalls intermittierend ausgeführt. Mit der allmählichen Besserung des Zustandes des Patienten werden stets längere Pausen in der Behandlung eingeschaltet. Wir müssen jedoch eine Digitalisbehandlung — wenn eventuell nur monatlich zweimal 3 Tage hindurch — wärend wenigstens $1^1/_2$ Jahre vom Anfang der Krankheit gerechnet anwenden. Die Bestimmung

der peroral verabreichten Mengen, der Tage der Behandlung und der Dauer der eingeschalteten Pausen erfolgt ebenfalls empirisch, auf Grund unserer Erfahrungen beim behandelten Kranken. Bei der Bestimmung der Dosis bieten uns jedoch die verschiedenen Berechnungstabellen eine große Hilfe.

Hie und da bleibt aber der erwartete Erfolg aus. Vor mehr als anderthalb Jahrzehnten habe ich bei einem sozusagen hoffnungslosen Falle — als wir scheinbar gar nichts mehr zu verlieren hatten — auf Grund meiner Erfahrungen mit minimalen intravenösen Digalen-Dosen bei anderen Krankheiten eine gleichzeitige, *kombinierte intravenöse Strophanthin + Digitalisbehandlung* eingeleitet. Pro dosi habe ich 0.1 mg Strophanthin (Kombetin Boehringer) in 10 ml 20%-iger Dextroselösung mit 0.2 Digitalis (Digalen Hoffmann—La Roche) vermischt und dieses Gemisch nach den aus dem Schrifttum wohlbekannten Prinzipien mit Koffein angereichert. Der Erfolg war überraschend günstig. Seither wenden wir stets diese kombinierte Strophanthin-Digalen-Koffeinbehandlung an, wenn es uns mit der intravenösen Strophanthinbehandlung nicht gelingt, die unmittelbare Lebensgefahr abzuwehren, den Kranken aus dem Zustand der akuten Kreislaufkatastrophe in denjenigen der chronischen Kreislaufinsuffizienz hinüberzuhelfen oder die Kompensation herbeizuführen. Durch diese Behandlungsmethode trachten wir zuerst die energetische und Stoffwechsellage der Herzmuskelzellen derart zu verbessern, daß nach der allmählichen Ausbildung der Hypertrophie der intakten Herzmuskelzellen das Herz fähig sei, den Kreislauf zu kompensieren. Bei der kombinierten Strophanthin-Digalen-Koffeinbehandlung kommt der EKG-Kontrolle eine erhöhte Bedeutung zu.

Die Strophanthinbehandlung bildet den Grundpfeiler der komplexen Behandlung, da sie ja der Abwehr der unmittelbaren Lebensgefahr dient. Wichtig sind aber manche anderen Maßnahmen, die ich im folgenden kurz zusammenfassen möchte.

1. Man muß für die Beruhigung des sowohl in vegetativer, als psychischer und motorischer Hinsicht erregten, unruhigen Organismus sorgen. Nach dem Grad der Erregung soll sich die *Beruhigung* richten: von der einfachen intramuskulären Phenobarbitalbehandlung bis zur komplizierten Hibernation stehen uns mehrere Verfahren zur Verfügung.

2. *Die spezifische rheumatische Infektion ist zu bekämpfen.* Als spezifisches Mittel wenden wir Natrium salicylicum bzw. Aminopyrin an. Zur günstigen Wirkung ist eine entsprechende und genug lange anhaltende Konzentration des Wirkstoffes in den Körpersäften unerläßlich. In der Regel gebrauchen wir die von uns modifizierte Stoltesche Methode.

3. Da keine spezifischen Antikörper gegen die angenommenen spezifischen Toxine zur Verfügung stehen, verabreichen wir zwecks Einführung der allgemeinen und nicht-spezifischen *Antikörper* — insbesondere bei toxi-

schen Fällen — Gammaglobulin bzw. gemischtes Erwachsenenserum subkutan bzw. intramuskulär.

4. Sämtliche Verfahren, die zur Beruhigung des *hyperergischen Zustandes* geeignet sind, werden angewandt. Diese Maßnahmen sind verschieden, je nachdem, ob es sich um die Frühphase oder das Spätstadium der Krankheit handelt.

5. Es ist für eine solche *Ernährung* zu sorgen, die hinsichtlich der Entgiftung und der Ausscheidung die geringste Belastung des Organismus bedeutet, jedoch bei Berücksichtigung des Energiebedarfes und der essentiellen Aminosäuren die nötige Flüssigkeitsmenge und die notwendigen Grundstoffe enthält. In den ersten 3—5 Behandlungstagen schreiben wir die von uns modifizierte KARELLsche Diät vor, sorgen vor allem für die notwendige Flüssigkeitszufuhr und geben Speisen, welche die nötige Kohlenhydrat- und Eiweißmenge enthalten.

6. Durch eine *komplexe Vitaminbehandlung* mit hohen Dosen wollen wir nicht nur die sog. spezifische Wirkung der Vitamine verwerten, sondern auch ihren direkten Einfluß auf die einzelnen Phasen des Zellstoffwechsels, sowie die durch die Nebenniere bzw. Hypophyse ausgeübte indirekte günstige Wirkung ausnützen. In der akuten Phase ist auch der die Hyperergie dämpfende Effekt des K-Vitamins in Betracht zu ziehen. In den Wintermonaten ist besonders bei Schulkindern die A+D_2-Vitamingabe wichtig.

7. Bei entsprechender Kontrolle und Sicherung der erwünschten Bedingungen bedienen wir uns in der Frühphase der *Cortisonbehandlung.*

8. Durch die im tieferen Sinne des Wortes verstandene *symptomatische Behandlung* werden die gefährlichen Symptome oder Mangelzustände im gegebenen Falle abgewehrt bzw. eliminiert. So greifen wir gegen die Dehydratation, die eventuelle Azidose, Hyperpyrexie, Hyperkapnie, die eventuelle Eklampsie usw. ein. Zur Abwehr der Anämie ist die wiederholte Bluttransfusion mit kleinen Dosen, bei Hypoproteinämie die Transfusion von gruppengleichem menschlichem Plasma die wirksamste Maßnahme. Auch die Beseitigung von Verdauungsstörungen und des Meteorismus ist wichtig.

9. Verschiedene *physikalische Maßnahmen* können in einzelnen Fällen von Nutzen sein, so z. B. die Abkühlung der Herzgegend, der Aderlaß, die Sauerstoffatmung, Darmspülungen mit Kamillentee, usw.

10. Die Verabreichung von solchen herzwirksamen Mitteln bzw. *Diuretika* bildet einen wesentlichen Bestandteil der komplexen Behandlung, welche die Strophanthin- bzw. Digitalisbehandlung ohne schädliche Nebenwirkung unterstützen. Dies ist besonders in den Pausen der Behandlung wichtig.

11. Sämtliche *psychischen und allgemeinen hygienischen Maßnahmen* werden angewandt, die zur günstigen Umstimmung der ohnehin depressiven Lage der Persönlichkeit geeignet sind, und wodurch der kranke Organismus zur Erduldung der äußerst schweren Krankheit verholfen wird.

12. Die Wirksamkeit selbst der besten komplexen Behandlung hängt im hohen Maße davon ab, in welcher Phase der Krankheit sie begonnen wird. Auch in dieser Hinsicht ist die rechtzeitige, frühe und entsprechende Behandlung des rheumatischen Fiebers ausschlaggebend. Ebenso wichtig ist aber die Erkennung der Pancarditis gleich bei ihrem Anfang und die sofortige Einleitung der entsprechenden Behandlung, womöglich in der Phase, in der sich die Pancarditis im zirkumskripten und fibrinösen Stadium befindet, und das Pericardium noch nicht mit seröser Flüssigkeit gefüllt ist.

Die Anwendung dieser von uns während mehrerer Jahrzehnte ausgearbeiteten komplexen Behandlung erfordert Sachkenntnis und die kontinuierliche richtige Beurteilung des Zustandes unseres Patienten. Sonst könnten wir leicht in eine Polypragmasie verfallen, und eine entsprechende gezielte Behandlung wäre unmöglich.

*

Ich möchte mit 3 Fällen aus unserem Krankengut demonstrieren, was durch diese komplexe Behandlung erreicht werden kann.

Aus dem ersten Fall, den wir im letzten Halbjahr behandelt haben, geht es klar hervor, daß die akute Katastrophe abgewehrt werden kann. Das 11jährige Mädchen I. A. erlitt anderthalb Jahre vor der Aufnahme in unsere Klinik die erste rheumatische Infektion, die sofort eine Carditis verursachte. In anderthalb Jahren erfolgten, die erste Infektion inbegriffen, insgesamt drei Schübe, zu denen sich immer eine Carditis — im letzten Falle sogar eine schwere Pancarditis — hinzugesellte. 6 Monate lang wurde das Mädchen in einem Spital behandelt, wobei sich ihr Zustand stets verschlechterte.

Als sie Anfang Juni 1960 in unsere Klinik eingeliefert wurde, befand sie sich im lebensgefährlichen Zustand mit einer schweren Pancarditis rheumatica. Unsere komplexe Behandlung erwies sich als erfolgreich, da wir die akute Kreislaufkatastrophe abwehren und zur Behandlung der Veränderungen übergehen konnten. Dies geht aus den Elektrokardiogrammen und Röntgenaufnahmen klar hervor (EKG Abb. 29, erstes Bild links). Bei der Aufnahme waren Vorhofpfropfung und myokardiale Hypoenergie vorhanden. Während der Behandlung sahen wir die Besserung der energetischen Lage und des Rhythmus, sodann die Wiederherstellung des Gleichgewichts (Abb. 29, Bilder Mitte und rechts).

Das Bild rechts (Abb. 29) wurde 5 Monate später angefertigt: die Reizbildung und -leitung und der Energieaustausch der Herzmuskelzellen zeigen, daß der Prozeß zum Stillstand gekommen ist.

Die in verschiedenen Zeitpunkten angefertigten Rtg-Aufnahmen zeigen, wie sich das Herz unter dem Einfluß der Behandlung zum normalen Zustand genähert hat (Abb. 30).

Ich glaube durch diesen Fall bewiesen zu haben, daß das Kind aus dieser kritischen Pancarditis rheumatica, aus einem fast hoffnungslos scheinenden terminalen Zustand durch unsere, bis auf die kleinsten Einzelheiten ausgearbeitete Behandlungsweise gerettet werden konnte. Heute, 5 Monate nach dem kritischen Zustand, kann die unmittelbare Lebensgefahr als abgewehrt betrachtet werden und wir können uns der nächsten Phase der Therapie zuwenden, die sicherlich längere Zeit in Anspruch nehmen wird.

*

Man könnte fragen, was für ein Geschick solchen Kranken im Leben zuteil wird. Unser nächster Fall gibt darauf eine Antwort.

Das Mädchen G. K. steht seit dem Alter von 5 Jahren kontinuierlich unter unserer Behandlung bzw. Kontrolle. Jetzt, im Alter von 18 Jahren, absolviert sie ebenso wie die Gleichaltrigen, die IV. Gymnasialklasse und hat auch die früheren Prüfungen mit gutem Erfolg bestanden. Ihre Lebensweise weicht von derjenigen der gesunden Kinder nur insofern ab, daß sie als Privatschülerin zuhause lernt; die Prüfungen legt sie zusammen mit ihren Kolleginnen ab. Diese Vorsichtsmaßregel bezweckt die Sicherung des Gleichgewichtes der Herzfunktion und die Verhütung der grippösen und anderen Virus-Infektionen, die in bezug auf das Aufflackern der zum Stillstand gekommenen rheumatischen Infektion selbst in diesem Alter eine Gefahr bedeuten.

Die Krankheit hat wie gewöhnlich begonnen. Aus der Anamnese möchte ich nur so viel hervorheben, daß das Mädchen nach 8 Monaten als ein Zwilling mit einem Geburtsgewicht von 1500 g geboren ist, was zweifellos einen gewissen konstitutionellen und konditionellen Nachteil in der frühen Lebensphase bedeutete. Mit rheumatischem Fieber wurde sie zum ersten Male Mitte März 1947 in unsere Klinik aufgenommen. Während der seither vergangenen 13 Jahre erwies sie sich als ein äußerst schwerer Fall, wiederholtes Aufflammen der rheumatischen Infektion versetzte sie in kritische Zustände der Pancarditis rheumatica. Die wichtigsten Daten des Krankheitsverlaufes seien im folgenden angeführt:

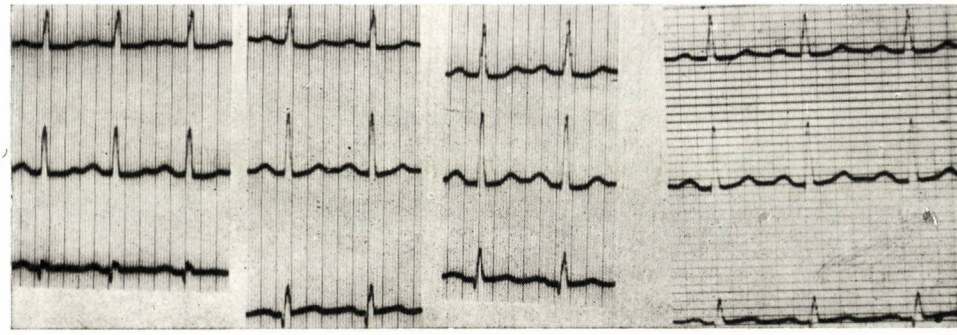


Abb. 29. I. A. 11 J. EKG. Von oben nach unten: I., II. und III. Ableitung. Von links nach rechts: links, am 2. VI. 1960; zweites Bild, am 8. VIII. 1960; drittes Bild, am 29. VIII. 1960; rechts, am 28. X. 1960

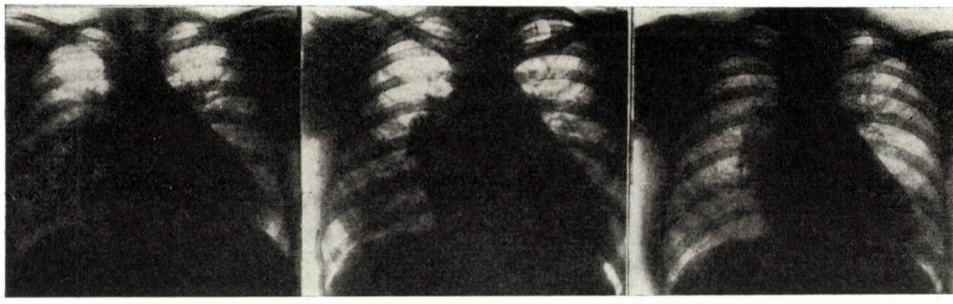


Abb. 30. I. A. 11 J. Rtg. Bild links, am 4. VI. 1960; Mitte, am 30. VIII. 1960; rechts, am 2. XI. 1960

1947. EKG anläßlich des ersten Pancarditis-Anfalles (Abb. 31). Die Bilder zeigen (von rechts nach links), daß das Herz nach Vorhofpfropfung und aus einer hypoenergetischen Lage durch die 5-monatige Behandlung in eine Ruhephase übergeführt werden konnte.

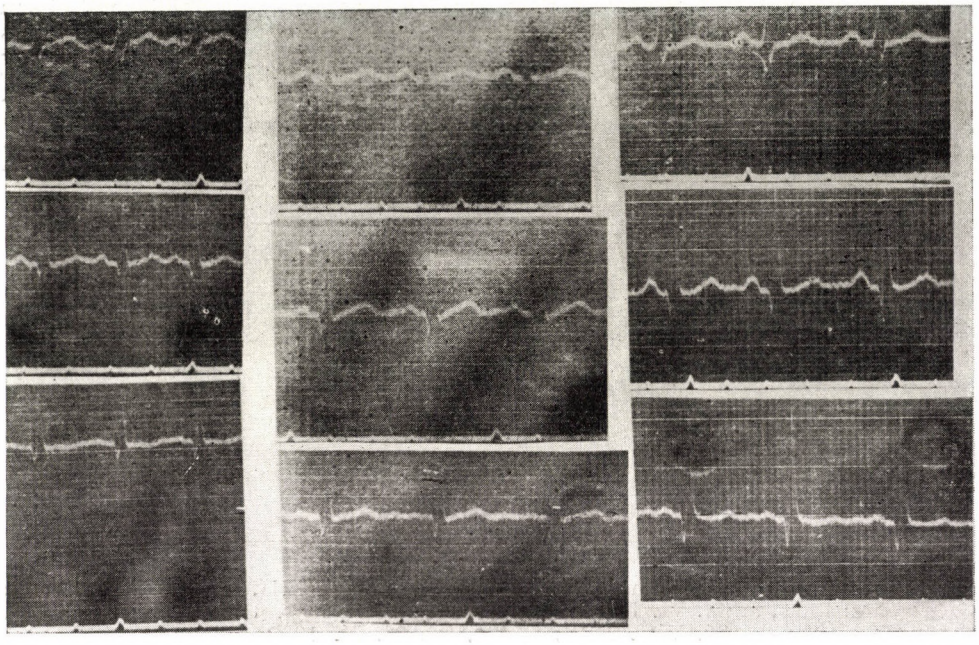


Abb. 31. G. K. 5 J. EKG. Von oben nach unten: I., II. und III. Ableitung. Von links nach rechts: links, am 19. III. 1947; Mitte, am 7. V. 1947; rechts, am 13. VIII. 1947

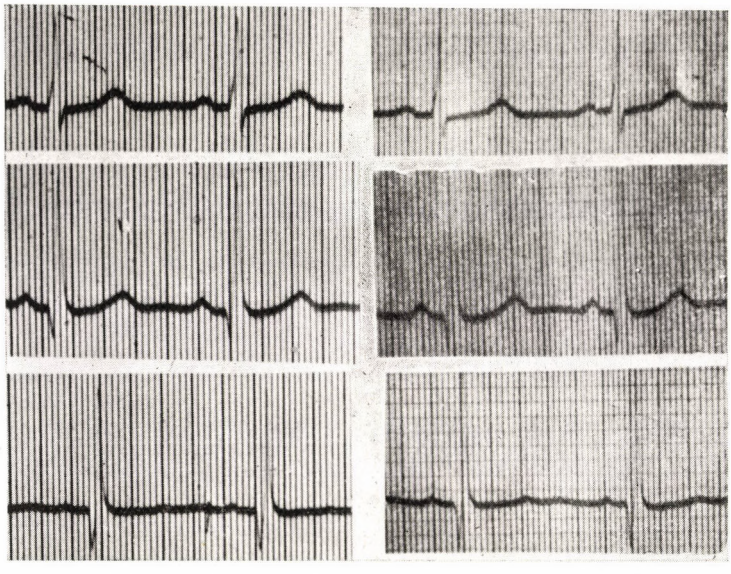


Abb. 32. G. K. EKG im Alter von 6, sodann 7 Jahren. Von oben nach unten: I., II. und III. Ableitung. Bild links, am 17. XI. 1948; rechts, am 29. IV. 1949

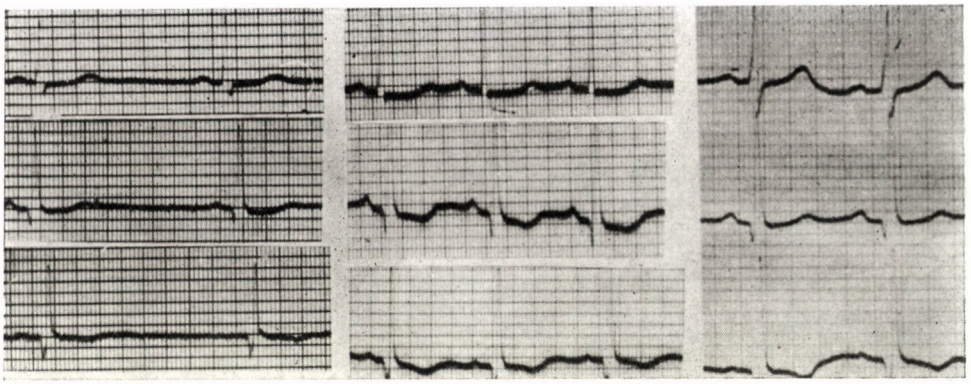


Abb. 33. G. K. (dieselbe Patientin wie in Abb. 31 u. 32). EKG im Alter von 7 Jahren. Von oben nach unten: I., II. und III. Ableitung. Von links nach rechts: links, am 20. VI. 1949; Mitte, am 28. VI. 1949; rechts, am 12. XII. 1949

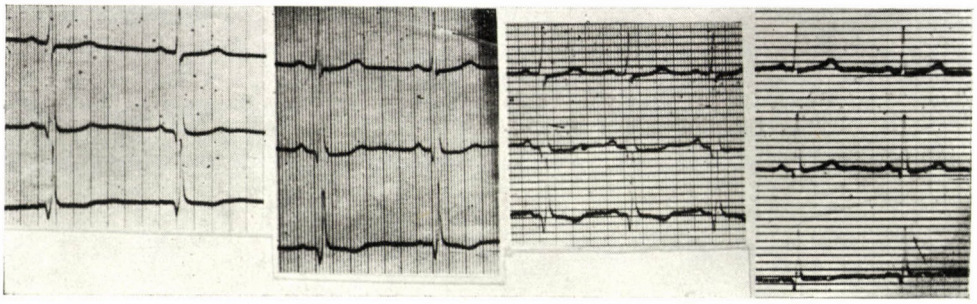


Abb. 34. G. K. EKG im Alter von 8, 9, sodann 12 Jahren. Von oben nach unten: I., II. und III. Ableitung. Von links nach rechts: links, am 11. VII. 1950; zweites Bild, am 10. I. 1951; drittes Bild, am 13. III. 1951; rechts, am 28. VI. 1954

Die Angaben der Jahre 1948 und 1949 (Abb. 32) zeigen, daß der erste Anfall durch entsprechende Behandlung vollständig zum Stillstand gebracht werden konnte, — dieser Zustand dauerte 1½ Jahre.

1949 wurde während der »Rehabilitation« Tonsillektomie vorgenommen. Vor dem Eingriff (Abb. 33, Bild links) vollständige Ruhelage des Herzens, — nach dem Eingriff (mittleres Bild) wiederum Beruhigung.

Diese Ruhephase dauerte von 1950 bis 1954, also 4 Jahre (Abb. 34). Infolge der mechanischen Überlastung des Herzens waren zeitweise die EKG-Zeichen energetischer Störungen zu sehen (s. die beiden Bilder in der Mitte). Durch die entsprechende Regelung der Lebensweise und Digitalisbehandlung konnten diese aber beseitigt werden (Bild rechts).

Infolge eines neuen Schubes kam es im Juni 1955 wiederum zu einer schweren Pancarditis rheumatica, wie das durch EKG (Abb. 35) und Rtg (Abb. 36) demonstriert wird.

Unsere Erfahrungen während der Behandlung dieser Pancarditis rheumatica haben gezeigt, wie schwer die Bestimmung der Strophanthindosis gegebenenfalls sein kann. Auch in diesem Fall ist eine Strophanthinsättigung aufgetreten; es traten negative T-Wellen (Abb. 37, Bild links), und in anderen Abschnitten die Zeichen einer inkompletten atrio-ventrikulären Reizleitungsstörung (Bild rechts) vorübergehend in Erscheinung. Nach der richtigen Bestimmung der Strophanthindosis konnte die Gleichgewichtslage völlig wiederhergestellt werden.

Vom Dezember 1955 vergingen 1956 und 1957, sowie die erste Hälfte von 1958,

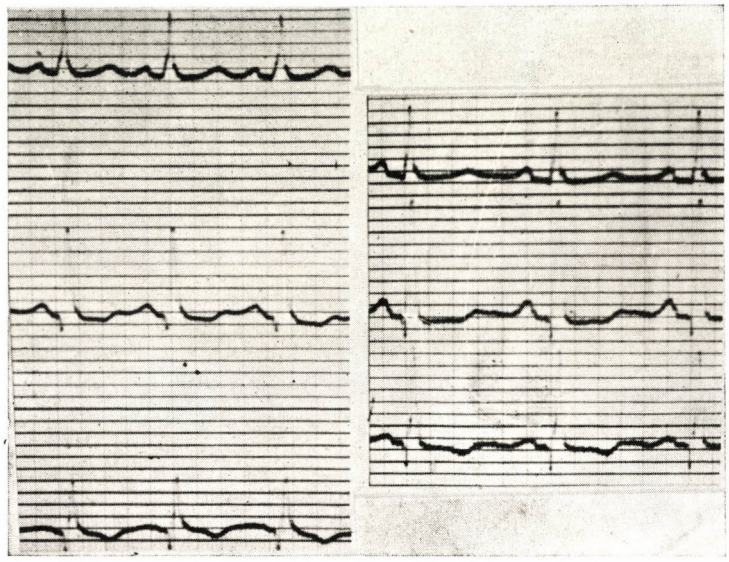


Abb. 35. G. K. EKG im Alter von 13 Jahren. Von oben nach unten: I., II. und III. Ableitung. Bild links, am 25. VI. 1955; Bild rechts, am 8. VII. 1955

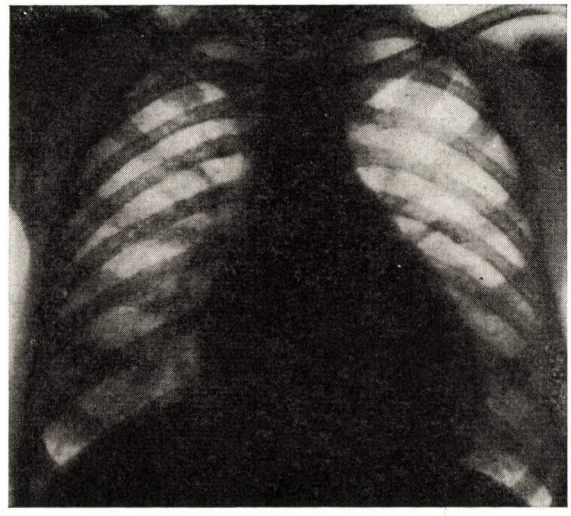


Abb. 36. G. K. Rtg. im Alter von 13 Jahren, am 1. VII. 1955

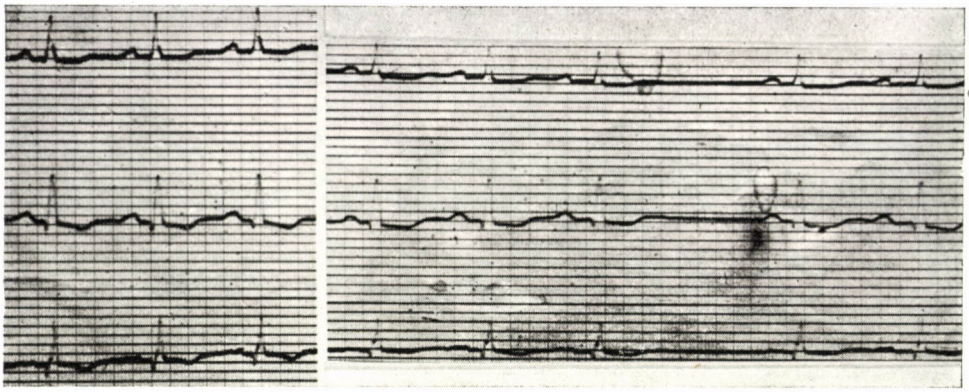


Abb. 37. G. K. EKG im Alter von 13 Jahren. Von oben nach unten: I., II. und III. Ableitung. Bild links, am 26. VIII. 1955; Bild rechts, am 6. IX. 1955

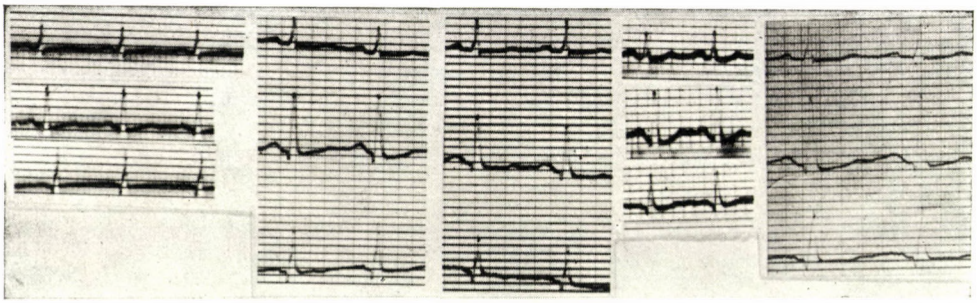


Abb. 38. G. K. EKG im Alter von 13, 14 und 15 Jahren. Von oben nach unten: I., II. und III. Ableitung. Von links nach rechts: links, am 24. XII. 1955; zweites Bild, am 12. IV. 1956; drittes Bild, am 7. VI. 1956; viertes Bild, am 20. IX. 1956; rechts, am 13. V. 1957

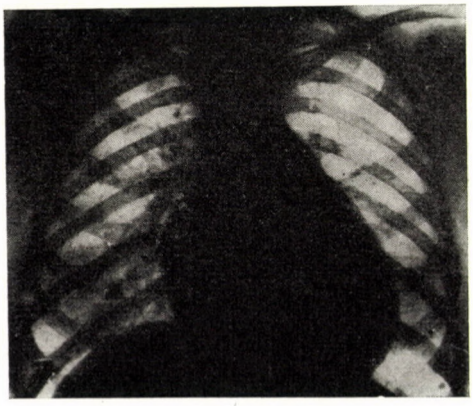


Abb. 39. G. K. Rtg. im Alter von 14 Jahren, am 19. I. 1956

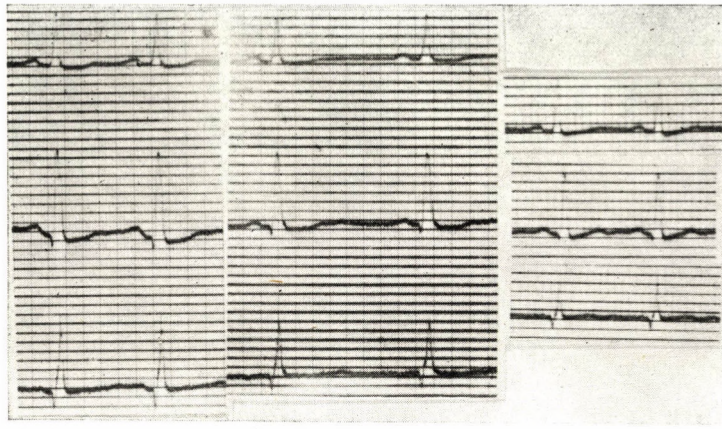


Abb. 40. G. K. EKG im Alter von 16 und 17 Jahren. Von oben nach unten: I., II. und III. Ableitung. Von links nach rechts: links, am 15. XII. 1958; Mitte, am 19. XII. 1958; rechts, am 21. IV. 1959

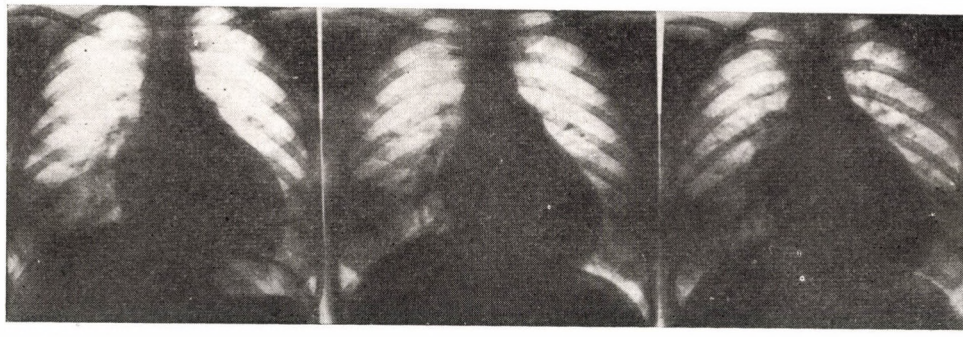


Abb. 41. G. K. Rtg. im Alter von 16 und 17 Jahren. Von links nach rechts: links, am 20. I. 1959; Mitte. am 20. II. 1959; rechts, am 21. IV. 1959

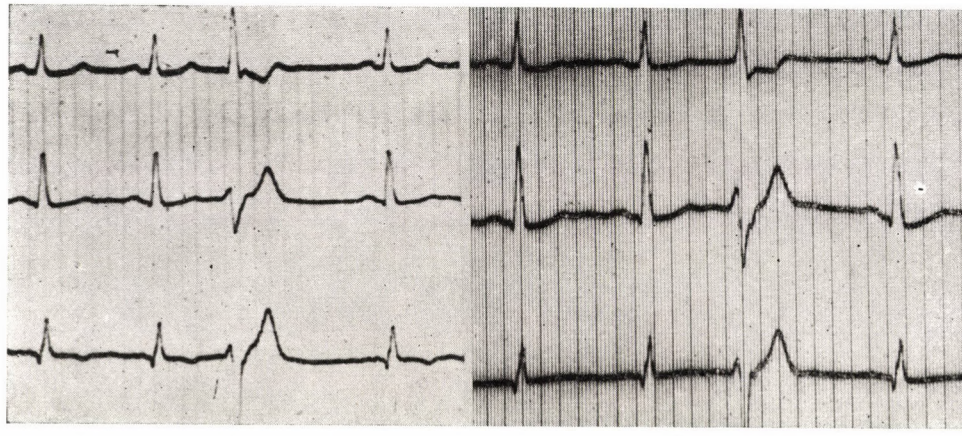


Abb. 42. G. K. EKG im Alter von 17 und 18 Jahren. Von oben nach unten: I., II. und III. Ableitung. Bild links, am 19. XI. 1959; rechts, am 30. VI. 1960

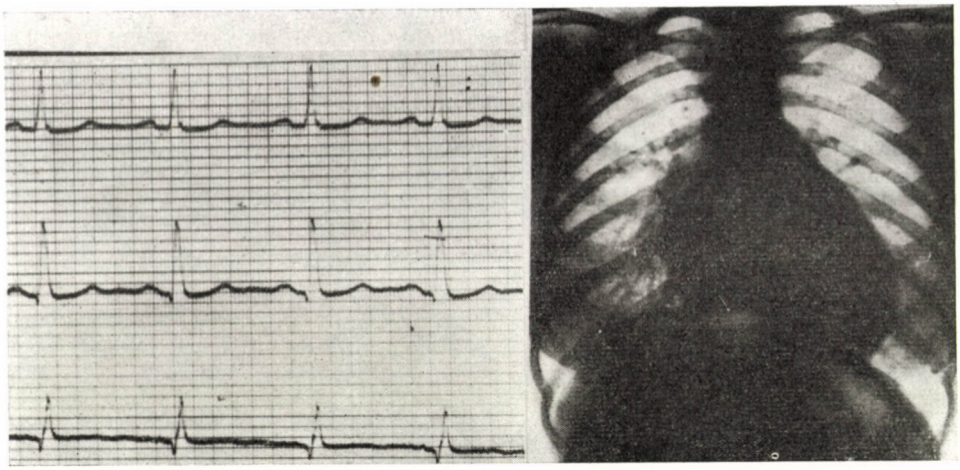


Abb. 43. G. K. EKG und Rtg. im Alter von 18 Jahren, am 1. IX. 1960. EKG Von oben nach unten: I., II. und III. Ableitung

also wiederum 2½ Jahre, ohne Herzstörungen (Abb. 38 und 39).

Anläßlich einer grippösen Infektion bildete sich im Dezember 1958 zum drittenmal der Zustand einer schweren Pancarditis rheumatica beim Kinde aus, der mit einer halbjährigen klinischen Behandlung abgewehrt werden konnte (Abb. 40 und 41).

1959 und 1960 waren ruhige Jahre hinsichtlich der Entzündung, infolge der Überlastung des Herzens trat jedoch zeitweise Extrasystolie (Abb. 42) auf. Durch die entsprechende Regelung der Lebensweise und die modifizierte Digitalisbehandlung konnte auch diesmal Abhilfe geschaffen werden.

Der gegenwertige Status der Patientin (September 1960) weist trotz des kombinierten Vitiums und der myokardialen Narben auf den in jeder Hinsicht zur Ruhe gekommenen und sich im Gleichgewicht befindlichen Zustand des Herzens hin (Abb. 43).

Im obigen haben wir den Verlauf einer solchen kindlichen Pancarditis rheumatica in großen Zügen beschrieben, bei der die erste Infektion im Alter von 5 Jahren erfolgte, — und gegenwärtig ist die Patientin 18 Jahre alt. Während dieser 13 Jahre ist es öfters zum Aufflackern der rheumatischen Infektion gekommen, jedesmal mit Pancarditis, zu der sich immer ein Zusammenbruch des Kreislaufs hinzugesellte. Die lebensgefährliche Lage konnte jedesmal überwunden und der Kreislauf ins Gleichgewicht gebracht werden, wodurch der erkrankte Organismus zur Ruhe gekommen ist. Im Herzen sind zwar Narben und Defekte zurückgeblieben, trotzdem konnte das Kind seinen Obliegenheiten nachkommen, studierte mit gutem Erfolg und wird demnächst voraussichtlich auch das Abitur bestehen. Nach entsprechender Berufswahl wird das Herz den verschiedenen Belastungen des Lebens gewachsen sein.

*

Hier könnte jemand vielleicht einwenden, daß die Erziehung eines solchen Kindes bis zum Alter von 18—20 Jahren zweifellos einem großen Erfolg gleichkommt, die Kinder aber nach einer so schweren Herzkrankheit über ein gewisses Alter — 20—22 Jahre — hinaus nicht am Leben zu erhalten sind. Zu dieser Zeit sind nämlich nicht nur die Belastungen der Schule, sondern auch die Schwierigkeiten und verschiedenen Mehrbelastungen des schaffenden Lebens zu überwinden. Dazu kommt noch, daß das Kind nach dem Aufhören der elterlichen Fürsorge in diesem Lebensalter gewöhnlich das selbständige Leben beginnt, und in dieser Weise die großen Belastungen entstehen, denen das Herz nicht mehr Genüge leisten kann. Obwohl dieser Gedankengang in vielen Beziehungen stichhaltig ist, haben unsere Erfahrungen trotzdem gezeigt, daß durch eine entsprechende Behandlung und Regelung der Lebensweise auch diese Probleme zu lösen sind. Ganz kurz möchte ich die Lebensgeschichte und den Krankheitsverlauf einer Patientin anführen, die wegen

einer rheumatischen Infektion und der daraus entstandenen, wiederholt rezidivierenden Pancarditis rheumatica seit dem Alter von 9 Jahren in unserer Behandlung steht, gegenwärtig 36 Jahre alt, verheiratet und Mutter eines Kindes ist.

Das damals 9jährige Mädchen K. E. wurde zum erstenmal im Januar 1933 in unsere Klinik aufgenommen. Anamnestisch hat das Kind in den früheren Lebensjahren mehrere Infektionskrankheiten, so auch Scharlach überstanden, litt öfters an Tonsillitis und sehr wahrscheinlich auch an konsekutiver Polyarthritis.

Seit Januar 1933, als das damals 9jährige Mädchen im Zustand der ersten Pancarditis rheumatica behandelt wurde, mußte sie bis zum Alter von 16 Jahren insgesamt sechsmal wegen wiederholter Schübe bzw. im Zustand der Pancarditis rheumatica in die Klinik eingeliefert werden. Nach dem vollendeten 16. Lebensjahr haben wir ihren Lebenslauf weiter verfolgt, ihre Behandlung aber den Internisten überlassen.

In diesen Jahren hat sie das Lehrerdiplom mit gutem Erfolg erworben und wurde als Administrator angestellt. Sie konnte ihre Arbeit einwandfrei versehen. 1952 heiratete sie; wegen der Herzkrankheit wurden vier Schwangerschaften operativ unterbrochen. Bei der fünften Schwangerschaft bestand sie darauf, ihr Kind auf die Welt zu bringen. Vom siebenten Schwangerschaftsmonat an wurde sie wegen Kreislaufstörung in der Universitätsfrauenklinik behandelt. Durch Strophanthin- und Digitalisbehandlung konnte das Gleichgewicht wiedergestellt werden. Die am 11. März spontan einsetzende Geburt wurde mit Kaiserschnitt beendet. Es wurde ein lebender Knabe von 2440 g geboren. Danach wurde die Mutter 6 Monate hindurch intermittierend mit Digitalis, einmal intravenös mit Strophanthin behandelt. Nachher konnte sie ihre Arbeit wieder aufnehmen, bis 1957, als sie auf ihre eigene Bitte pensioniert wurde. Seither arbeitet sie in ihrem Haushalt, sorgt für ihr Kind und erteilt gleichzeitig Privatunterricht. Die wichtigsten Daten der sich auf 27 Jahre erstreckenden Krankheitsgeschichte möchte ich in den folgenden Abbildungen anführen.

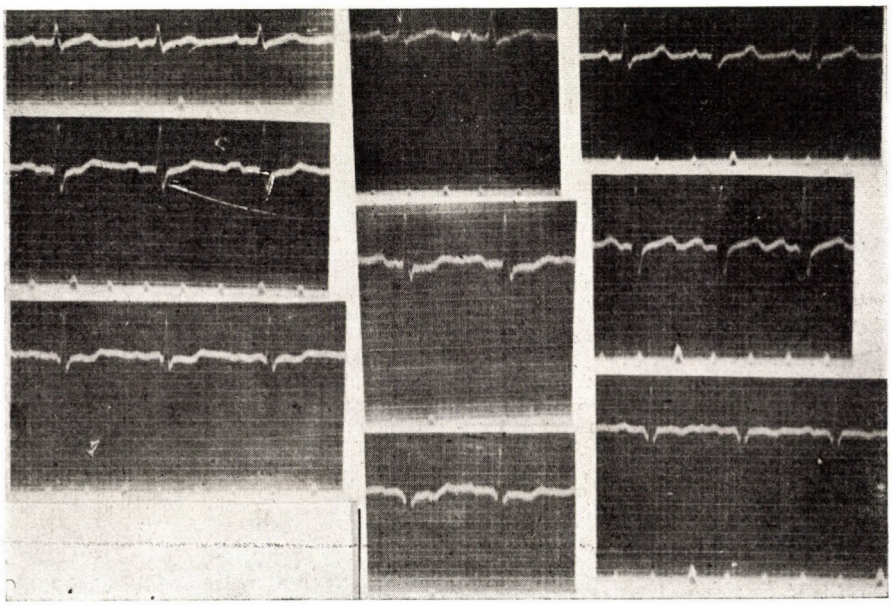


ABB. 44. K. E. 10 J. EKG. Von oben nach unten: I., II. und III. Ableitung. Von links nach rechts: links, am 17. XII. 1934; Mitte, am 4. I. 1935; rechts, am 19. II. 1935

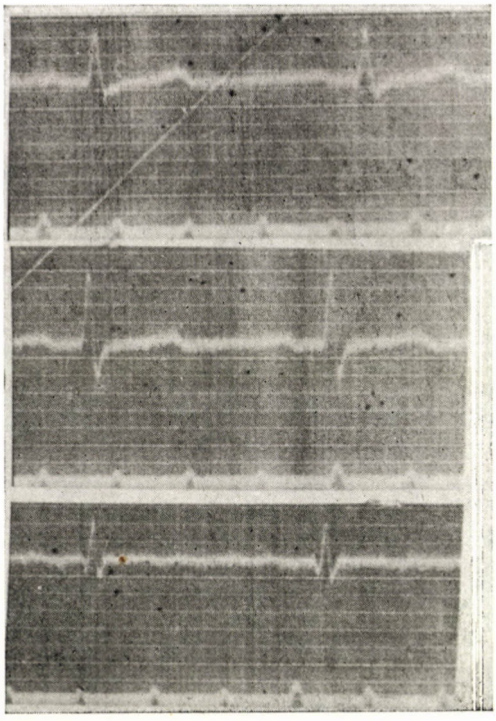


Abb. 45. K. E. EKG im Alter von 12 Jahren am 2. IX. 1936. Von oben nach unten: I., II. und III. Ableitung

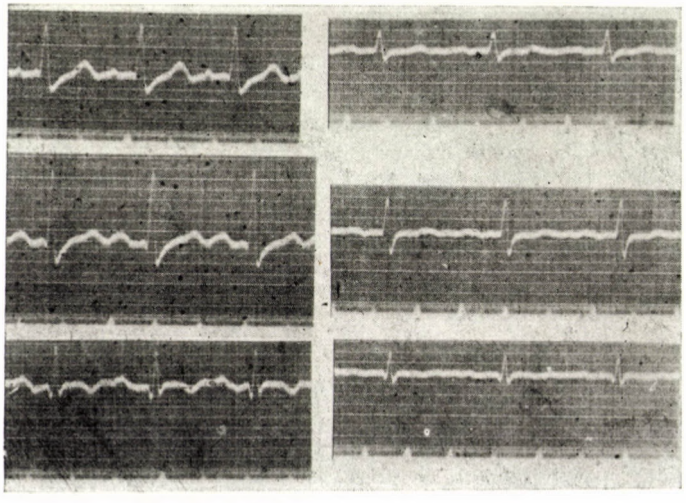


Abb. 46. K. E. EKG im Alter von 12 Jahren. Von oben nach unten: I., II. und III. Ableitung. Bild links, am 23. XII. 1936; rechts, am 28. XII. 1936

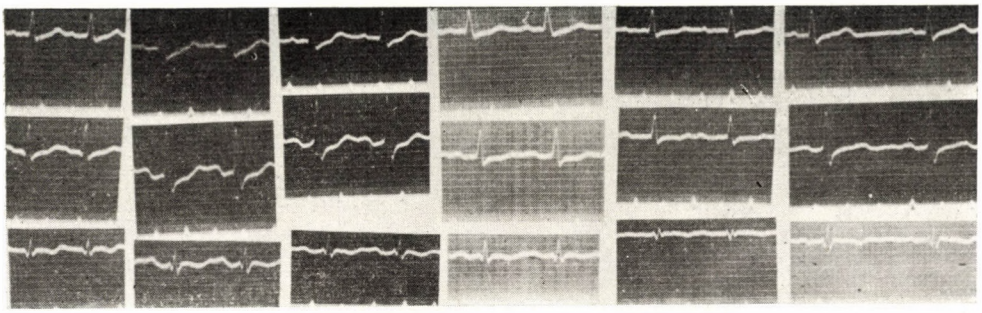


Abb. 47. K. E. EKG im Alter von 13 Jahren. Von oben nach unten: I., II. und III. Ableitung. Von links nach rechts: links, am 12. II. 1937; zweites Bild, am 16. II. 1937; drittes Bild, am 18. II. 1937; viertes Bild, am 19. II., 1937; fünftes Bild, am 26. II. 1937; rechts, am 29. IV. 1937

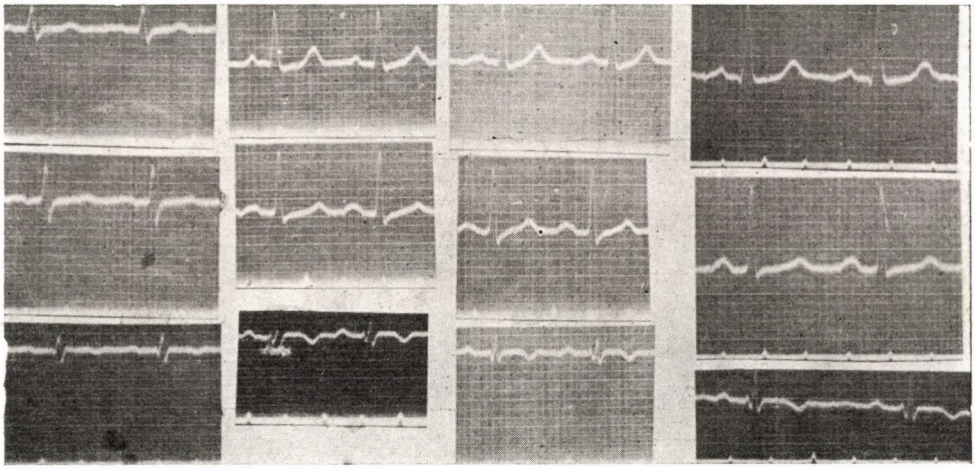


Abb. 48. K. E. EKG im Alter von 13, 14 und 15 Jahren. Von oben nach unten: I., II. und III. Ableitung. Von links nach rechts: links, am 13. IX. 1937; zweites Bild, am 5. I. 1938, vor der Belastung; drittes Bild, an demselben Tag nach der Belastung; rechts, am 13. IX. 1939

Der erste bzw. zweite Zustand mit Pancarditis rheumatica dauerte vom 18. Januar bis zum 2. März 1933, bzw. vom 17. Dezember 1934 bis zum 3. März 1935. Es ist uns gelungen, die Patientin beide Male in völlige Ruhelage zurückzuführen (Abb. 44).

Die Jahre 1935 und 1936, also mehr als $1\frac{1}{2}$, verliefen in völliger Ruhelage. Das EKG weist keine Abweichungen von der Norm auf (Abb. 45).

Der dritte Zustand mit Pancarditis rheumatica kam am 23. Dezember 1936 zur Ausbildung (Abb. 46, Bild links). Auch diesmal konnten wir die Krankheit zum Abklingen bringen (Abb. 46, Bild rechts), die Ruhephase dauerte aber nur wenige Monate.

Zum viertenmal kam der Zustand der Pancarditis rheumatica am 12. Februar 1937 zur Entfaltung (Abb. 47, Bilder links). Diesmal war eine Behandlung von vier Monaten zur Wiederherstellung erforderlich (Abb. 47, Bild rechts).

1937, 1938 und 1939 zeigte das EKG (Abb. 48), daß die energetische Lage des Herzmuskels infolge der Überlastung zeitweise nicht günstig war (mittlere Bilder).

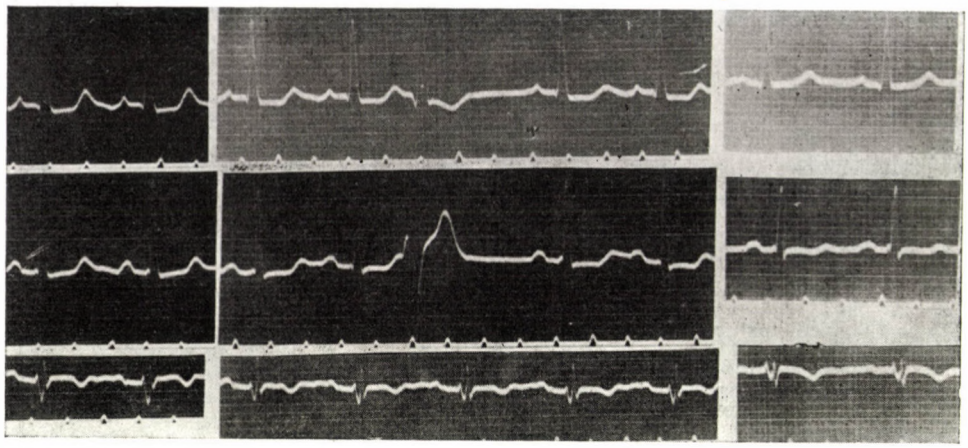


Abb. 49. K. E. EKG im Alter von 16 Jahren. Von oben nach unten: I., II. und III. Ableitung. Bild links, am 11. I. 1940; Mitte, am 12. I. 1940; rechts, am 30. IV. 1940

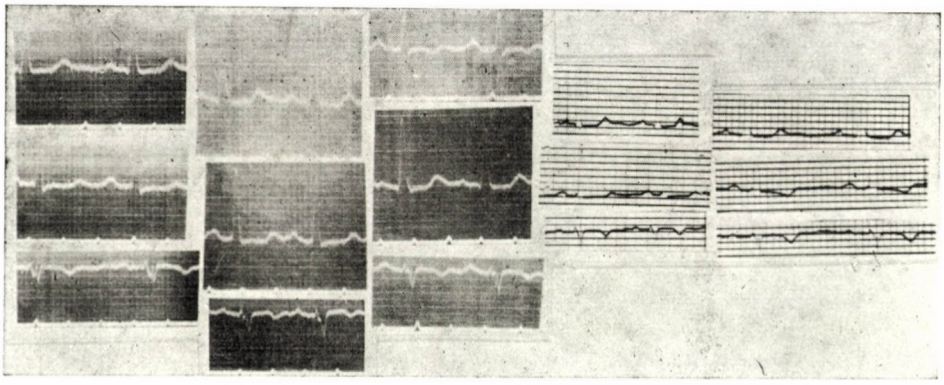


Abb. 50. K. E. EKG im Alter von 17, 18, 19, 24 und 26 Jahren. Von oben nach unten: I., II. und III. Ableitung. Von links nach rechts: links, am 3. IX. 1941; zweites Bild, am 9. IX. 1942; drittes Bild, am 10. III. 1943; viertes Bild, am 17. VII. 1948; rechts, am 8. XII. 1950

Durch die Regelung der Lebensweise und Digitalisbehandlung konnte eine Besserung herbeigeführt werden (Bild rechts).

1940 — obwohl sich keine Zeichen einer Entzündung manifestierten — stellten ihre Lebensbedingungen wiederum eine Überlastung dem Herzen dar und es traten isolierte Extrasystolen auf (Abb. 49, mittleres Bild). Durch eine entsprechende Regelung der Lebensweise und die Bestimmung der optimalen Digitalisdosis konnte auch dieser Zustand überwunden werden (Bild rechts).

Von 1941 bis 1950, also 9 Jahre hindurch, meldeten sich keine neuen Schübe (Abb. 50), von Zeit zu Zeit traten aber die Symptome leichter energetischer Störungen auf (Bild Mitte und rechts), als Zeichen dessen, daß die Lebensweise dem Belastungsvermögen des Herzens nicht in jeder Beziehung entsprechend war.

Auf die 5 Jahre von 1952 bis 1957 entfielen Heirat und Niederkunft, wobei sie ihre administrative Arbeit regelmäßig verrichtete. Es gab kein Aufflackern der rheumatischen Infektion, die energetische Lage des Herzens zeigte jedoch sozusagen ständig Zeichen der Überlastung (Abb. 51).

Nach ihrer Pensionierung in 1957 trat eine Besserung in der energetischen Lage

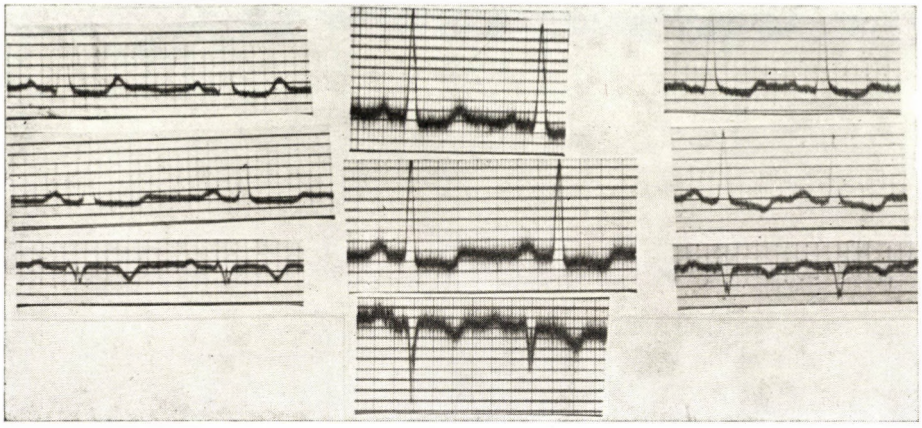


Abb. 51. K. E. EKG im Alter von 31 und 33 Jahren. Von oben nach unten: I., II. und III. Ableitung. Bild links, am 20. III. 1952; Mitte, am 1. VI. 1955, rechts, am 7. V. 1957

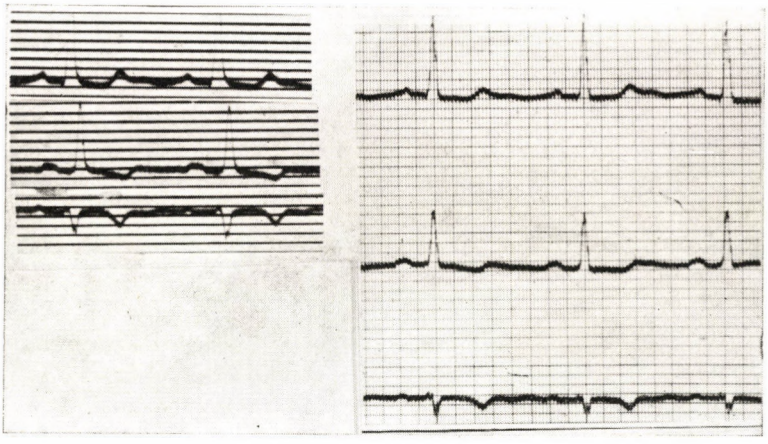


Abb. 52. K. E. EKG im Alter von 34 und 36 Jahren. Von oben nach unten: I., II. und III. Ableitung. Bild links, am 13. XI. 1958; rechts, am 20. XI. 1960

ein (Abb. 52, Bild links) und wie es aus den Ende September 1960, also im Alter von 36 Jahren vorgenommenen Untersuchungen hervorging (Abb. 52, Bild rechts), ist die Herzfunktion trotz des kombinierten Vitiums (Abb. 53) und der myokardialen Narben dem Wesen nach im Gleichgewicht.

Anhand dieses Falles wollte ich demonstrieren, daß die Kranke trotz dieser schweren Krankheit, trotz der wiederholten Zustände der kindlichen Pancarditis rheumatica ihren Platz im Alltagsleben und in der Gesellschaft dank einer entsprechenden Lebensweise gefunden hat, ihren Studien nachkommen und eine gewisse Arbeit auf sich nehmen konnte und ein Kind auf die Welt brachte. Der Zustand ihres Herzens erforderte

eine ständige Betreuung, doch benötigen auch andere Krankheiten — wie z. B. der Diabetes mellitus — eine ständige ärztliche Kontrolle, die ständige Einhaltung einer geregelten Lebensweise, was jedermann für natürlich und selbsverständlich hält. Als ebenso natürlich ist auch die ständige ärztliche Betreuung und Lenkung der Herzkranken aufzufassen.

*

Ich glaube, durch diese drei Fälle bewiesen zu haben, daß in den Fällen der kindlichen Pancarditis rheumatica die akute Lebensgefahr durch unsere komplexe und — wir könnten sagen — radikale, jedoch mit der größten Umsicht durchgeführte Behandlung abgewehrt —, sodann der Kranke über die subakute Phase hinweggeholfen werden kann, schließlich daß diese Therapie trotz der im Herzen zurückbleibenden Narben den Kranken befähigt, die stürmischen Jahre der Pubertät zu überstehen, die Studien fortzusetzen, sich einen Beruf zu wählen und dem Familienleben zu entsprechen.

Hier könnte man fragen, daß wenn in den beschriebenen 3 Fällen tatsächlich so vorzügliche und überzeugende Ergebnisse erzielt wurden, wie sich die Lage in bezug auf die übrigen Fälle gestaltet hat. Wie viele Kinder können aus dem Zustand der Pancarditis rheumatica überhaupt gerettet werden? Um etwaigen Mißverständnissen vorzubeugen, möchte ich noch einmal an unsere Sektionsbefunde erinnern und

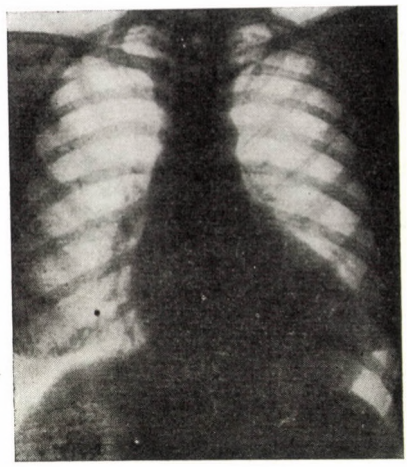


Abb. 53. K. E. Rtg. im Alter von 36 Jahren, am 20. IX. 1960

betonen, daß es sich jedesmal um tödlich schwere Krankheiten gehandelt hat.

Zwischen 1930 und 1959, also während 30 Jahre, wurden in unserer Klinik 208 Fälle von Pancarditis rheumatica behandelt (Tabelle V).

Aus dem Gesamtmaterial, also *von 208 Fällen* konnten wir *112 Fälle, also 54% am Leben erhalten* und sie dazu verhelfen, ihren Platz im Leben zu finden. Einerseits ist es erfreulich, daß mehr als 50% der Patienten diesen schweren Zustand überlebten, anderseits ist es jedoch erschreckend und bezeichnend für die ernste Bedeutung der Pancarditis rheumatica, daß 96, also 46% von unseren 208 Fällen starben. Ich möchte aber darauf aufmerksam machen, daß sich unsere komplexe Behandlung im Laufe der Jahrzehnte vervollkommnet hat, und wenn wir das Krankengut von 30 Jahren zerlegen und die Fälle der letzten 5 Jahre abgesondert betrach-

ten, so wird die Besserung der Behandlungsergebnisse offensichtlich. In den letzten 5 Jahren haben wir die Therapie mit der Cortisonbehandlung er-

Tabelle V

Jahre	Sämtliche Fälle	Abgeklungen, geheilt		Gestorben	
		Fälle	in %	Fälle	in %
1930—1959	208	112	54	96	46
1930—1954	184	94	51,09	90	48,91
1955—1959	24	18	75	6	25

gänzt. Wie aus Tabelle V hervorgeht, blieben zwischen 1930 und 1954 von 184 Fällen 94 Kinder, also 51,09%, am Leben und es starben 90 Kinder, was 48,91% entspricht. Demgegenüber konnten zwischen 1955 und 1959 *18 von den beobachteten 24 Fällen, also 75%, am Leben erhalten werden*, und es sind nur 6 (25%) gestorben. Ich muß noch hinzufügen, daß 2 Kranke von unseren zwischen 1955 und 1959 beobachteten Fällen ohne Vitien geheilt werden konnten und lediglich myokardiale Narben und auf den Bereich des rechten Vorhofs lokalisierte perikardiale Verwachsungen bei ihnen zurückblieben. So günstige Ergebnisse wurden früher nicht erreicht. Ohne endgültige Schlußfolgerungen ziehen zu wollen, kann es festgestellt werden, daß mit Hilfe des komplexen Heilverfahrens nicht nur *der früher ausnahmslos tödliche Ausgang mit 75% Wahrscheinlichkeit abgewehrt werden kann*, sondern bei den früher hinsichtlich der völligen Genesung hoffnungslosen Krankheitsbildern eine Aussicht besteht, eine Heilung nicht nur »quoad vitam«, sondern »quoad sanationem completam« herbeizuführen.

Prof. Dr. P. Gegesi Kiss
Bókay J. u. 53
Budapest VIII., Ungarn

The Significance of Maternal—Foetal Blood Group Incompatibility in Premature Infants

By

R. Backhausz, Gertrude Wohlmuth and P. Kiss

Institute for Vaccine Production and Research "Human", and Schöpf-Merei Hospital for Premature Infants, Budapest

(Received October 19, 1960)

A few years ago kernicterus had a prominent place in the mortality statistics of premature infant departments throughout the world. Isoimmunisation processes within the ABO, Rh and other blood group systems have been found to have a decisive role in the genesis of the condition. This observation has at the same time shown the way to be followed in prevention and therapy: the development of isoimmunisation kernicterus may be prevented by the timely exchange of blood. Success depends greatly on early diagnosis, so that early, precise and detailed serological studies are essential [29, 30, 1, 26].

Jaundice is more common, usually more severe and longer in duration in the premature infant than in the mature newborn. However, grave jaundice of the premature infant may be due not only to isoimmunisation processes. Avascularity of the liver, anoxic lesion, listeriosis, cytomegaly, syphilis, etc. may also be the cause.

In order to ensure early diagnosis and to avoid lesions due to isoimmunisation, at admission to our Department each mother and premature infant is tested for blood group and D (Rh_0) factor. On the basis of a statistical comparison of the results with those obtained for mature newborns we shall attempt to answer the questions,

(i) has blood group incompatibility a role in the pathogenesis of premature births?

(ii) what is the significance of blood group incompatibility in the genesis of jaundice of premature infants?

Methods

(i) *Organisation of studies.* A total of 1441 test pairs (mother-infant), representing 88 per cent of the patient material, were performed in the period of from January 1, 1956, to December 31, 1959. The number of patients admitted was 1640. In 199 cases no parallel (mother—child) tests could be made, either because there was no maternal blood available, or owing to the moribund state of the infant at admission.

The patients were premature infants, most of them from Budapest and its surroundings. Ninety-three per cent weighed less than 2000 g. The blood taken from the mothers at the maternity wards was brought to us by the nurse transporting the baby.

(ii) *Blood typing.* The ABO blood groups were determined by the slide technique,

using human A (anti-B), B (anti-A) and O (anti-AB) sera with titres not lower than 1 : 64. To demonstrate the D factor (Rh_0), also by the slide technique, human sera of at least 1 : 64 titre containing incomplete haemagglutinins were used. In doubtful cases the indirect antiglobulin (Coombs') test was also carried out.

(iii) *Studies in suspected cases of maternal isoimmunisation.* When ABO or Rh incompatibility was revealed, or when the clinical picture suggested haemolytic disease of the newborn, the maternal and foetal bloods were subjected to detailed serological studies. A direct antiglobulin reaction was done with the newborn's erythrocytes.

To demonstrate ABO isoimmunisation we determined the titre of anti-A and anti-B haemagglutinins and that of the haemolysins. To demonstrate isoimmunisation against the D factor, D-negative mothers were tested for complete and incomplete anti-D haemagglutinins. When both ABO and D isoimmunisation could be ruled out, erythrocytes from the newborn were added to the serum of the mother and Coombs' indirect test was carried out. In the case of agglutinophilia the maternal serum was neutralized with previously dissolved group antigen.

(iv) *Calculation of gene frequency.* The formulae of FISHER (as cited by KHÉRUMIAN, 13) were used:

$$\text{O gene} = \frac{s}{v}; \quad \text{A gene} = \frac{t-s}{v};$$

$$\text{B gene} = \frac{u-s}{v} \quad \chi^2 = \frac{t \cdot u}{w \cdot x} z^2, \text{ where}$$

$s = \sqrt{O}$, $t = \sqrt{O + A}$, $u = \sqrt{O + B}$, $v = t + u - s$, $w = v^2$, $x = w - (O + A + B)$, $y = AB$, $z = x - y$;

where A, B, O and AB represent the absolute number of individuals belonging to the corresponding blood group. FISHER's method has the advantage over that of BERNSTEIN [5] that the total of the percentage gene frequencies is invariably 100.0.

(v) *Calculation of the blood group combinations of the mothers and their premature newborns* was made by the formulae of SCHIFF and HASELHORST (as quoted by STEFFAN [22]).

When the mother is blood group	Expectable frequency of newborns of blood group			
	O	A	B	AB
O	$\overline{O}^3$	$\overline{O}^2\overline{A}$	$\overline{O}^2 \cdot \overline{B}$	—
A	$\overline{O}^2 \cdot \overline{A}$	$\overline{A} \cdot ((\overline{O} + \overline{A})^2 + \overline{O} \cdot \overline{A})$	$\overline{O} \cdot \overline{A} \cdot \overline{B}$	$\overline{A} \cdot \overline{B}\,(\overline{O} + \overline{A})$
B	$\overline{O}^2 \cdot \overline{B}$	$\overline{O} \cdot \overline{A} \cdot \overline{B}$	$\overline{B}((\overline{O} + \overline{B})^2 + \overline{O} \cdot \overline{B})$	$\overline{A} \cdot \overline{B}(\overline{O} + \overline{B})$
AB	—	$\overline{A} \cdot \overline{B}(\overline{O} + \overline{A})$	$\overline{A} \cdot \overline{B}(\overline{O} + \overline{B})$	$\overline{A} \cdot \overline{B}(\overline{A} + \overline{B})$

where $\overline{A}$, $\overline{B}$, and $\overline{O}$ represent the frequency of the corresponding gene, as calculated according to FISHER.

RESULTS and DISCUSSION

(i) *Blood group frequency of the premature newborns and their mothers.* The results of blood typing for the mothers and their premature newborns and the number of combinations are presented in Table I. The blood group and gene frequencies are shown in Table II.

As controls, the results of two Budapest series are presented, one [4] mainly for the VIIIth district of Budapest and the other [3] for suburban areas: districts IV and XVIII. There was no statistically significant

TABLE I

Blood Group Relations between Mother and Child in Cases of Premature Birth

Maternal blood type	Blood type of the child				Number of mothers
	O	A	B	AB	
O	247	116	52	—	415
A	127	406	37	43	613
B	67	41	126	31	265
AB	—	74	42	32	148
Number of children	441	637	257	106	1441

difference in blood group frequency between the test and the control groups, either with the mothers or with the premature infants. The frequencies of A and O genes were between the values for series I and II [4, 3]. The frequency of gene B was somewhat higher in our material than in the controls. This might have been due to the fact that 27.9 per cent of those admitted (457 premature infants) had come from areas other than Budapest; for example, 8.1 per cent from Pest county, 2.9 per cent from Szolnok county, and 1.4 from Heves county, In all these parts of Hungary the frequency of gene B is somewhat higher than in Budapest (15.07, 15.63 and 14.33 per cent, respectively).

The value of χ^2, as computed according to FISHER did not exceed the limit for one degree of freedom ($\chi^2_{0.05} = 3.841$) in any of the groups. Higher χ^2 values indicate an error in calculation or are due to selection. Thus, in our premature newborn material there was no selective factor involved that would have caused a shift in favour of some blood group from the mean blood group frequency for Budapest

(ii) *Frequency of ABO blood group*

TABLE II

Percentage Incidence of Blood Groups and Gene Counts

Blood type	Mothers	Premature infants	Total	Budapest studies	
				series I	series II
O	28.30	30.60	29.70	29.87	32.87
A	42.54	44.21	43.37	45.24	42.04
B	18.39	17.83	18.11	17.00	17.76
AB	10.27	7.36	8.81	7.88	7.32
gene O	53.94	54.90	54.69	54.40	57.12
gene A	30.95	30.93	31.09	31.86	29.11
gene B	15.11	14.17	14.22	13.74	13.79
χ^2	0.923	2.297	1.018	0.639	0.968
Number of subjects tested	1441	1441	2882	1041	2966

TABLE III

Combinations Calculated on the Basis of Percentage Incidence of Blood Type Gene Counts and of those Observed in the Case of Premature Infants

Blood type of		Percentage incidence, calculated	Percentage incidence, observed				
			total	jaundice			
mother	child			none	slight	moderate	grave
O	O	16.4	17.1	19.4	15.2	17.3	15.1
A	O	9.3	8.8	9.6	10.3	8.8	6.9
A	A	28.2	28.2	28.4	30.9	26.7	27.8
B	O	4.2	4.7	4.8	4.0	5.1	4.4
B	B	7.9	8.8	11.1	10.3	5.9	7.7
AB	A	3.8	5.1	4.8	5.8	4.8	5.5
AB	B	3.0	2.9	3.5	2.2	3.7	1.6
AB	AB	2.0	2.2	2.9	2.2	2.9	0.5
Compatible, total		7.48	77.8	84.5	80.9	75.2	69.8
O	A	9.3	8.1	4.6	4.5	8.3	14.5
O	B	4.2	3.6	1.9	1.8	5.6	4.9
A	B	2.4	2.6	2.9	1.3	2.1	3.3
A	AB	3.8	3.0	2.5	3.6	3.5	2.7
B	A	2.4	2.8	2.3	3.1	2.9	3.3
B	AB	3,1	2,1	1,2	4,5	2,4	1,6
Incompatible, total		25.2	22.2	15.4	18.8	24.8	30.2

combinations of the mothers and their premature infants.

Next it was analysed whether the maternal and newborn blood group combinations observed differed from those computed on the basis of gene frequencies. The results are presented in Table III. Of the 14 combinations 8 were compatible (transfundophilic combinations), and 6 were incompatible (agglutinophilic combinations). The computed total frequency of the former was 74.77 per cent; of the latter, 25.23 per cent. The expected and observed values agreed well, there were only two categories in which the difference exceeded 1 per cent. Thus, there was no blood group combination which would have occurred significantly more often or less frequently than expected.

In the past few years several authors have claimed the existence of a correlation between the ABO groups and spontaneous miscarriages. Others [9, 25, 21, 19, 14, 17, 11, 18, 23], found no such relationship. Without taking sides in this issue, the above data make the impression that blood group incompatibility has either no role at

all, or plays a very subordinate part, in the genesis of premature delivery.

(iii) *Relationship between blood groups and jaundice.*

The frequency of the single combinations in relation to the incidence of jaundice in the premature infants is shown in Table III. The material has been divided into four groups: *a)* no jaundice, *b)* slight jaundice, *c)* moderate jaundice, and *d)* grave jaundice. (The cases of kernicterus have been included in the last group.) As shown in Table III, the compatible combinations were more frequent in the cases without jaundice or with slight jaundice, and less frequent among the patients with grave jaundice, than calculated. There was a good agreement beween the expected and observed results in the group of moderate jaundice. The increased incidence of O-group mother and A-group child combinations in the group of grave jaundice was remarkable; as opposed to the calculated value of 9.3 per cent it occurred in 14.5 per cent. These results suggest a role of ABO incompatibility in the grave jaundice of the premature infant; since, however, grave jaundice occurred also in the compatible group, the ABO incompatibility cannot be the sole causative factor.

To facilitate comparison, data for an earlier, unselected newborn material [2] are presented in Table IV. Evaluation was based on essentially the same principles as with the premature babies.

The incidence of jaundice among mature newborns was 52.7 per cent,

TABLE IV

Percentage Incidence of Jaundice among Premature Infants and Unselected Newborns

Grade of jaundice	Premature infants 1441 cases	Newborns 784 cases
None	33.24 per cent	47.70 per cent
Slight	15.48 per cent	43.88 per cent
Moderate	26.02 per cent	7.27 per cent
Grave	25.26 per cent	1.15 per cent

a figure closely comparable to the 55 per cent reported by LENART and BIRÓ [16]. Among the premature infants the incidence of jaundice was 66.2 per cent (Table III). Our results agree well with the data in the literature in that an elevated serum bilirubin level is more common in premature infants than in mature newborns [27, 15, 24, 7]. Grouping our data according to the severity of jaundice, it will be found that in the group of unselected newborns the incidence of moderately severe and grave jaundice was markedly lower than in the premature infant material.

In Table V, we present data illustrating the frequency of the expected and observed combinations. In this group (part of the Budapest series II) the gene O occurred more frequently than in the group of premature infants (see columns 5 and 6 in Table II). The frequency of combinations has been computed with regard to that. The calculated and observed values were again in good agreement. The combined total of compatible and incompatible combinations hardly differed from the computed value. In the cases without jaundice and in those

TABLE V

Frequency of ABO Blood Group Combinations among Unselected Newborns

Blood type of		Frequency calculated	Frequency observed				
			total	jaundice			
mother	child			none	light	moderate	grave
O	O	19.2	20.0	20.6	19.5	21.1	11.1
A	O	9.4	9.9	11.2	9.9	3.5	
A	A	25.6	23.8	23.0	27.3	8.8	11.1
B	O	4.7	5.6	3.7	7.0	10.5	
B	B	8.3	7.9	8.8	7.5	5.3	
AB	A	3.4	3.2	2.7	3.5	5.3	
AB	B	2.8	2.3	2.7	2.0	1.7	
AB	AB	1.7	1.7	0.8	2.6	—	11.1
Compatible, total		75.1	74.4	73.5	79.3	56.2	33.3
O	A	9.4	8.7	7.0	7.0	22.8	55.6
O	B	4.7	4.5	3.7	4.4	10.5	
A	B	2.3	3.7	4.0	3.8	1.7	
A	AB	3.4	3.4	3.7	3.2	3.5	
B	A	2.3	3.2	4.6	1.5	3.5	11.1
B	AB	2.8	2.2	3.5	0.9	1.7	
Incompatible, total		24.9	25.7	26.5	20.8	43.7	66.7

with slight jaundice the incidence of compatible combinations was as expected, or even somewhat higher. In contrast, in the groups of moderate jaundice and grave jaundice the incidence of compatible combinations was 56.2 per cent and 33.3 per cent, respectively, *i. e.* significantly lower than the calculated 75.1 per cent value.

In the premature infant material lesions due to D-factor isoimmunisation were observed in 2 cases (0.14 per cent). According to data in the literature, in obstetric material the incidence of such lesions is around 0.3 per cent. This, however, includes the foetuses died *in utero*, whereas we analysed the data exclusively for live births. It is at any rate clear that lesions due to Rh isoimmunisation were not more common among the premature infants than in the mixed, unselected newborn material.

In the group of premature infants grave jaundice occurred in 25.3 per cent (365 cases) (Table IV). Among these 70 cases were considered extremely serious, there having been kernicterus or grave jaundice (or both) and exchange transfusion had to be performed.

TABLE VI

Distribution of Kernicterus Incompatibility, and Complications

Year	Total number of cases	Incompatibility			Complications	
		ABO	Rh(D)	none	present	none
1956	18	5	1	12	12	6
1957	2	1	1	8	7	3
1958	2	1	—	1	1	1
1959	4	—	1	3	3	1
Total	34	7	3	24	23	11

The principal clinical data in these cases associated with grave jaundice were as follows.

Without there having been a change in the number of premature infants treated per year, the incidence of kernicterus became significantly less as a result of the improved clinical treatment [27, 15]. The incidence in 1956 was 18 per cent; in 1957, 10; in 1958, 2; and in 1959, 4 per cent. The condition was associated with haemorrhage in the cerebrum, cerebellum or vertebral canal in 13 cases, with pneumonia in 3, with aspiration in 3 cases and with umbilical septicaemia in 1 case (Table VI). Blood exchange transfusion was performed in 37 cases (Table VII); it had to be performed in 11 cases in 1956, in 11 in 1957, in 10 in 1958, in 5 in 1959. The apparent reduction in 1959 was due to the fact that in the case of 4 premature infants contraindications had prevented us from carrying out the exchange. Three of these babies died; necropsy revealed kernicterus, extensive cerebral haemorrhage and bronchopneumonia.

TABLE VII

Distribution of Exchange Transfusions according to Indications

Year	Total number of cases	Incompatibility		
		ABO	Rh(D)	None
1956	11	6	—	5
1957	11	5	—	6
1958	10	6	1	3
1959	5	3	1	1
Total	37	20	2	15

Except for these few cases the exchange transfusion was performed when the serum bilirubin level was higher than 3 mg per 100 ml in umbilical blood or 18 mg per 100 ml in systemic blood during the next few days. If we discount the two cases of Rh isoimmunisation, of the 68 cases of grave jaundice 41 were compatible from the point of view of the ABO system and 27 (39.8 per cent) were incompatible, a value definitely higher than the calculated one of 25.2 per cent.

In 10 of the 27 incompatible cases the maternal sera showed the serological changes usual with ABO-isoimmunisation: the complete agglutinin titre was 1 : 512 or higher (in three cases 1 : 4096), the incomplete agglutinin titre 1 : 8 or higher (in 2 cases 1 : 128), and the haemolysin titre varied between 1 : 4 and 1 : 16. In these 10 cases the serological and clinical findings pointed clearly to ABO-isoimmunisation. As related to our total material, this represents an incidence of 0.7 per cent. According to data in the literature, the incidence

of perinatal damage due to ABO isoimmunisation is about the same as, or somewhat higher than, that of Rh isoimmunisations [28, 20, 6, 10]. Among premature infants the lesions due to ABO isoimmunisation occur five times more often than those connected with the D factor.

The role of ABO incompatibility in the pathogenesis of jaundice of the newborn is far from being an exclusive one, since jaundice may appear with compatible combinations as well, but its significance must not be underestimated. Grave jaundice occurred in 364 of a total of 1141 premature infants: 254 were born to compatible and 110 to incompatible parents. Had there been no correlation between the incidence of grave jaundice and the ABO blood group system, the number of babies born from incompatible combinations were 92, in accordance with the calculated value of 25.2 per cent. The difference between the calculated and observed number of cases (18 cases) represented 1.3 per cent of the total number of patients studied and seemed to be correlated with ABO incompatibility.

In the group of mature newborns (784 cases) the incidence of grave jaundice was 1.15 per cent (9 cases); in 3 cases (0.38 per cent) Rh incompatibility and in 6 (0.76. per cent) ABO isoimmunisation was responsible for it. Moderate jaundice was observed in 57 newborns (7.4 per cent), 25 of whom had been born to ABO-incompatible parents. Without a correlation between the incompatible combinations and the number of newborns with moderate jaundice, the number should have been 14, according to the computed incidence of 24.9 per cent. The difference between the calculated and the observed number of cases (11 cases) represented 1.4 per cent of the total number examined.

On the basis of the above figures ABO incompatibility was responsible for the development of moderate jaundice in 1.4 per cent of the mature newborns, whereas in the group of premature babies it produced grave jaundice with about the same frequency (1.3 per cent). The combined incidence of moderate and grave jaundice due to ABO incompatibility in the group of mature newborns was 2.2 per cent, more than the 1.3 per cent incidence for the grave jaundice in premature babies. (According to the data in Table III, ABO incompatibility cannot be made responsible for moderate or slight jaundice in premature infants.)

According to our results, both Rh incompatibility and ABO isoimmunisation produce jaundice more frequently among mature newborns than among premature babies. Jaundice due to ABO incompatibility is much slighter in the mature newborn than in the premature infant. The circumstance that the effect of isoimmunisation manifests itself less often in premature infants, tends to point to a decisive role of the immaturity of the liver and of the anoxic lesions in the pathogenesis of jaundice in the premature infant. The more marked effect of isoimmunisation in the mature newborn may be correlated

with the longer duration of pregnancy and the stronger antigenicity of the erythrocytes of the mature newborn.

For the sake of completion let us mention that isoimmunisation against any blood group antigen other than A, B, and D did not occur in our material. In the cases of grave jaundice the direct antiglobulin reaction with the erythrocytes of the newborn was always negative, except the cases of Rh immunisation. Similarly negative were the indirect antiglobulin reactions with maternal serum and newborn erythrocytes.

Summary

A material of 1441 premature infants has been studied for blood groups, together with blood typing of the mothers. The results were compared with those obtained for 784 unselected newborns.

The maternal — foetal blood group and gene frequencies observed in the premature infants did not differ either from the Budapest frequency (determined on the basis of 4007 tests) or from the calculated frequencies.

Blood group combinations (ABO or Rh) substantially different from the computed ones have not occurred in the material. Thus, blood group incompatibility could not be demonstrated to have played a significant role in the premature deliveries.

As to the correlation between blood group incompatibility and jaundice, as well as the severity of the jaundice, in premature infants, ABO compatible combinations were found to occur more frequently among the cases with no or slight jaundice and less often among those with grave jaundice, than the calculated figures. Alongside other factors, ABO incompatibility plays a significant role in the pathogenesis of icterus gravis of the premature infant. According to the calculations, ABO incompatibility causes moderate jaundice in 1.4 per cent of the mature newborns and grave jaundice with about the same frequency in premature infants.

The incidence of Rh isoimmunisation has been found to agree with the data reported in the literature.

References

1. Allen, F. H., Diamond, L. K.: Erythroblastosis foetalis. Little, Brown & Co, Boston (1958)
2. Backhausz, R., Bedő, K.: Anyák és újszülöttek vérének rendszeres vizsgálata inkompatibilitásra kb. 800 eset kapcsán. Meeting of Hungarian Gynaecologists, Budapest (1956)
3. Backhausz, R., Nemeskéri, J.: Häufigkeit der ABO-Blutgruppen und des D-Faktors in Ungarn. Z. Morph. Anthrop. **51,** 103 (1960)
4. Backhausz, R., Nemeskéri, J., Vajda, J.: Rh-Faktor Untersuchungen in Ungarn. Homo, **1,** 192 (1950)
5. Bernstein, F.: Zusammenfassende Betrachtungen über die erblichen Blutstrukturen des Menschen. Z. indukt. Abstamm.-u. Vererblehre **37,** 237 (1925)
6. Biermé, R., Ducos, J., Ruffié, J.:

La maladie hémolytique perinatale due à l'immunisation maternelle par les facteurs A et B. Sangre, **3,** 205 (1958)
7. Dieckhoff, J., Thiele, L.: Zur Pathogenese und Therapie der Hyperbilirubinämie des Neugeborenen. Münch. Med. Wschr. **102,** 209 (1960)
8. Halbrecht, J.: Role of Hemagglutinins anti-A and anti-B in Pathogenesis of Jaundice of the Newborn (icterus neonatorum praecox). Amer. J. Dis. Child. **68,** 248 (1944)
9. Hirszfeld, L., Zborowski, R.: Gruppenspezifische Beziehungen zwischen Mutter und Frucht und elektive Durchlässigkeit der Placenta. Klin. Wschr. **1,** 1152 (1925)
10. Hsia, Y. Y., Gellis, S. S.: Studies on Erythroblastosis due to ABO Incompatibility. Pediatrics **13,** 503 (1954)
11. Hunt, A. L., Plampin, D. W.: High Titre alpha and beta Antibodies as a Cause of Repeated Miscarriages. J. Med. lab. Techn. **13,** 391 (1956)
12. Kaloud, H.: Ikterus gravis, hervorgerufen durch Unverträglichkeit im Rahmen der klassischen Blutgruppen. Wien. klin. Wschr. **72,** 121 (1960)
13. Khérumian, R.: Génétique et anthropologie des groupes sanguins. Vigot Frères, Paris (1951)
14. Kirk, R. L., Shield, J. W., Stenhouse, N. S., Bryce, L. M., Jakobowitz, R.: A Further Study of ABO Blood Groups and Differential Fertility among Women in Two Australian Maternity Hospitals. Brit. J. Prev. soc. Med. **9,** 104 (1955)
15. Kiss, P.: Beiträge zur Behandlung des Icterus gravis von Frühgeborenen. Kinderärztl. Prax. **27,** 290 (1959)
16. Lenart, G., Biró, S.: Die Isoagglutination bei den Neugeborenen und ihre Beziehungen zum Icterus Neonatorum. Jb. Kinderheilk. **124,** 77 (1929)
17. Mataunaga, E.: Selektion durch Unverträglichkeit im ABO-Blutgruppen-System zwischen Mutter und Foetus. Blut **2,** 188 (1956)
18. McNeil, C., Trentelman, E. F., Fullmer, C. D., Kreutzer, V. O., Orlob, B. B.: The Significance of Blood Group Conflicts and Aberrant Salivary Secretion in Spontaneous Abortion. Amer. J. clin. Path. **28,** 469 (1957)
19. McNeil, C., Warenski, L. C., Fullmer, C. D., Trentelman, E. F.: A Study of Blood Groups in Habitual Abortion. Amer. J. clin. Path. **24,** 767 (1954)
20. Moullec, J. Lewi, S.: La maladie hémolytique du nouveau-né causée par l'incompatibilité des groupes ABO. Rev. franç. Ét. Clin. Biol. **2,** 1048 (1957)
21. Sora, P.: Incompatibilita ABO tra i coniugi ed aborto; contributo clinico. Minerva ginec. (Torino) **6,** 80 (1954)
22. Steffan, P.: Handbuch der Blutgruppenkunde. Lehmann, München (1932)
23. Stojanov, S. G.: Rh-Faktor und habituelle Abortus. Zbl. Gynäk. **85,** 585 (1960)
24. Török, I., Szabó, L.: Über die Gelbsucht der Frühgeborenen. Acta paediat. hung. **1,** 55 (1960)
25. Waterhouse, J. A. H., Hogben, L.: Incompatibility of Mother and Foetus with respect to Isoagglutinogen A and its Antibody. Brit. J. soc. Med. **1,** 1 (1947)
26. Wiener, A. S., Wexler, J. B., Hurst, J. G.: The Use of Exchange Transfusion for the Treatment of Severe Erythroblastosis due to A, B Sensitization, with Observations on the Pathogenesis of the Disease. Blood **4,** 1014 (1949)
27. Wohlmuth, G., Kiss, P.: Die medikamentöse Behandlung des Icterus gravis Frühgeborener. Acta paediat. hung. **1,** 41 (1960)
28. Wolf, H. G.: Morbus haemolyticus neonatorum. Eine kritische Übersicht. Wien. Z. inn. Med. **36,** 288 (1955)
29. Wolff, J.: Neue Forschungen über die Bedeutung des Blutgruppensystems ABO. II. Wirkung einer ABO Unverträglichkeit auf das Neugeborene. Kinderärztl. Prax. **25,** 223 (1957)
30. Wöllner, D., Plückthun, H.: Klinische und serologische Untersuchungen zur haemolytischen Neugeborenenerkrankung infolge ABO-Unverträglichkeit. Z. Kinderheilk. **81,** 609 (1958).

Dr. R. Backhausz,
Szállás u. 5.
Budapest X., Hungary

Recensio

Die Prognose chronischer Erkrankungen. Long-Term Observations of Chronic Diseases

Herausgegeben von F. LINNEWEH. Springer Verlag, Berlin—Göttingen—Heidelberg 1960. 404 Seiten, 91 Abbildungen

Die späte Prognose — insbesonders im Zusammenhang mit chronischen Erkrankungen — wird in den Handbüchern der Kinderheilkunde meistens kaum erwähnt. Mit der weitgehenden Spezialisierung der Medizin ist es jedoch von besonderer Wichtigkeit, daß der Kliniker in der späten Prognostik orientiert sei. Das vorliegende Werk dient eben diesem Zweck.

Das Werk behandelt in erster Reihe jene Krankheiten, welche bereits im Kindesalter oder im frühen Erwachsenenalter ihren Anfang nehmen und deren Verlauf sich teils infolge unvollkommener Heilung, teils wegen Spätschädigungen auf mehrere Jahre, ja mehrere Jahrzehnte erstreckt. Karzinom und Tuberkulose werden nicht besprochen, da laut des Herausgebers deren Prognostik bereits entsprechend ausgearbeitet ist.

Die verschiedenen Krankheitsgruppen werden in 8 Hauptteilen (Blut und blutbildende Organe, Kreislauf, Niere, Verdauungsorgane, Stoffwechsel und Inkrete, Nervensystem einschließlich statische und geistige Entwicklung, Allergie und fakultativ-allergische Erkrankungen, andere entzündliche Krankheiten), insgesamt 60 Krankheitsbildern besprochen. Die Zahl der Kapitel ist 84, fast ein jedes von einem anderen Autor verfaßt, da mehrere Krankheiten in 2—3 Abschnitten von verschiedenen Gesichtspunkten aus behandelt werden (so z. B. Antikörpermangel — Syndrom, angeborene Herzfehler, Hiatushernie, Nierengeschwülste, HIRSCHPRUNGsche Krankheit, Nephrose, Pylorusstenose, Pankreasfibrose, Obesität, Diabetes mellitus, Kryptorchismus, Epilepsie, Enzephalitis — Meningitis, Neugeborenenasphyxie, Asthma bronchiale, Ekzema, Febris rheumatica usw.).

Die Verfasser, darunter 30 Pädiater und 20 Internisten, sind in überwiegender Mehrzahl Kliniker der Deutschen Bundesrepublik, doch finden wir auch französische, schwedische, schweizerische, österreichische, englische, dänische, italienische, niederländische und amerikanische Autoren. Die meisten Kapitel sind in deutscher, 15 Abschnitte in englischer Sprache geschrieben. Trotz der großen Zahl der Verfasser ist das Buch einheitlich, die zielbewußte Redaktion LINNEWEHS preisend. Die aus verschiedenen Ländern, von verschiedenen Spezialfächern, aus verschiedenen Institutionen stammenden Kapitel wurden mit einer einheitlichen Zielsetzung verfaßt; es reihen sich kurze, mit je einer einige Hauptarbeiten umfassenden Bibliographie versehene Abschnitte nebeneinander.

Das Werk ist ein erfolgreiches Ergebnis internationaler Kooperation; für Praxis sowie Forschung bietet es Wertvolles und Nützliches. Die Ausstattung ist ausgezeichnet.

F. GERLÓCZY

REIN, H.: *Einführung in die Physiologie des Menschen*

13. und 14. neubearbeitete Auflage. Herausgegeben von M. SCHNEIDER. Springer-Verlag, Berlin 1960. 675 Seiten, 493 Abbildungen

Es ist sehr erfreulich, daß das wohlbekannte Lehrbuch REINS mit dem Hinscheiden des Verfassers nicht abstirbt. Die unlängst erschienene Ausgabe wurde durch die gründliche Umarbeitung von M. SCHNEIDER neubelebt. Die großen Kapitel über Herz und Kreislauf, wie auch jene über Endokrinologie und Nervensystem wurden wesentlich und ausgezeichnet modernisiert und erweitert und auf allen Seiten findet man wichtige und praktische Ergänzungen, neue Abbildungen und aufschlußreiche Diagramme. Eine nützliche Neuerung war die Zufügung der wichtigsten zusammenfassenden Arbeiten der Welt- (und nicht nur der einheimischen) Literatur am Schluß eines jeden Abschnittes.

Laut des Vorworts hat sich der Bearbeiter bemüht die Grundkonzeption REINS beizubehalten: ein Buch dem Leser vorzulegen, das seine aktive Mitarbeit verlangt und statt blassen Daten ihm Verständnis für die Lebensvorgänge vermittelt. Dieses Ziel wurde restlos erreicht.

P. VÉGHELY

FRANK SCHAUB: *Klinik der subakuten bakteriellen Endocarditis (Endocarditis lenta)*

Springer-Verlag, Berlin — Göttingen — Heidelberg, 1960. 207 Seiten, 8 Abbildungen

Die Monographie, der VIII. Band der »Pathologie und Klinik in Einzeldarstellungen« enthält die eingehende klinische, bakteriologische, pathologische und therapeutische Analyse von 172 Fällen. Die Aktualität der Frage ergab sich durch die Veränderung des klinischen Verlaufs der Erkrankung und ihrer Prognose seit der Einführung der Antibiotika. Während früher die Prognose infaust war, werden heute 80% der Kranken sozusagen in Wochen geheilt. Trotz des seltener gewordenen Vorkommens, beträgt die Mortalität an Endocarditis lenta bei rheumatischen Vitien 10% und bei kongenitalen Vitien 5%. Auch hat sich die ätiologische Auffassung geändert: der Viridans-Streptokokkus kann nicht mehr für den ausschließlichen Erreger gehalten werden, die Krankheit ist deshalb nicht mehr als eine bakteriologische, sondern als klinische Entität aufzufassen. In der Pathogenese spielt das Anhaften an den Klappen der aus endogenen Herden (Mund-, Nasen- und Rachenhöhle, Darmtrakt, Urogenitalsystem) nach Eingriffen wie Zahnextraktion, Tonsillektomie usw. in den Blutkreislauf gelangenden Keime eine große Rolle. Der prädisponierende Faktor war in 76% des Krankenmaterials eine rheumatische, in 11% eine kongenitale, in 10% eine andere Herzerkrankung; nur in 12% konnte die vorangehende Schädigung des Herzens nachgewiesen werden (primäre Endocarditis).

Nachdem neben der ausreichenden antibiotischen Behandlung deren rechtzeitige Einführung den Ausgang determiniert, hängt das Schicksal des Kranken in erster Linie von der frühzeitigen Diagnose ab. Den wichtigsten Anhaltspunkt des Verdachtes liefert das mit dem organischen Herzgeräusch auftretende Fieber und die stark beschleunigte Blutkörperchensenkung; Hämaturie, Embolie und Herzinsuffizienz fehlen in der frühen Phase ziemlich oft. Die Diagnose einer subakuten bakteriellen Endocarditis muß vor allem erwogen werden, wenn bei organischem Herzgeräusch ein Status febrilis unklarer Genese während mehr als einer Woche besteht.

Das Ziel der Behandlung ist die Zerstörung aller Erreger im Blutstrom und in den Geweben, vor allem in den endokardialen Sepsisherden und die Verhinderung irreversibler Organschäden. Nachdem Er-

reger, die sich in den Klappenpolypen verschanzen, für die Antibiotika schwer erreichbar sind, sollen a priori hohe Dosen verabreicht werden. In Anbetracht der bakteriziden Wirkung, der sozusagen unbegrenzten Dosierungsmöglichkeit und Wirkungsbreite des Penicillins, ist die Methode der Wahl die kombinierte Verabreichung von 2—3 000 000 E Penicillin und 1—2 g Streptomycin pro die während 4—6 Wochen; bei den weniger empfindlichen nichthämolytischen Streptokokken, Enterokokken und den sog. abakteriämischen Formen müssen vorwegs höhere Dosen verabreicht werden (6—12 000 000 E Penicillin pro die). Bakteriologisch und klinisch schlecht reagierenden Kranken, bei in vitro resistenten Staphylokokken empfiehlt der Autor 25—100 000 000 E Penicillin pro die. Breitspektrum-Antibiotika kommen ausschließlich als ergänzende Behandlung in Frage.

Prophylaktisch ist es von besonderer Wichtigkeit, daß bei an kongenitalen und rheumatischen Vitien leidenden Kranken die Sanierung der Herde immer unter antibiotischem Schutz durchgeführt werde: bei jeder Zahnextraktion, Tonsillektomie uws. soll eine kombinierte Penicillin-Streptomycinkur einen Tag vor und zwei Tage lang nach dem Eingriff vorgeschrieben werden.

Von 156 behandelten Kranken überlebten bis jetzt 101 (65%) 1—11½ Jahre. Die Mortalität betrug in den ersten zwei Monaten 15%, und im weiteren Verlauf weitere 17%. Die Prognose wird außer den Erwähnten von dem prämorbiden Herzstatus, der Lokalisation (Aortenklappe bedeutet ungünstigere Prognose!), dem Krankheitserreger (Staphylokokken, abakteriämische Fälle bedeuten auch eine ungünstigere Prognose), dem Alter und den Komplikationen beeinflußt.

Die pädiatrische Bedeutung der Krankheit ergibt sich aus ihrer engen Verbindung mit kongenitalen Vitien. Nachdem die nichtoperierten Fälle von offenem Ductus Botalli, arteriovenösem Shunt, Kammerseptumdefekt und pulmonaler Stenose zu der bedrohten Gruppe gehören, muß dieser Standpunkt sowohl bei der Aufstellung der Operationsindikation, wie bei der Sanierung der Keimreservoire bildenden Herde in Anbetracht gezogen werden.

Die ausgezeichnete Monographie ist mit einer ausführlichen Bibliographie ergänzt.

J. KAMARÁS

M. GÁBOR: *Die pharmakologische Beeinflußung der Kapillarresistenz und ihrer Regulationsmechanismen.*

Verlag der Ungarischen Akademie der Wissenschaften, Budapest. 1960, 99 Seiten

Die Monographie ist in drei Teile gegliedert.

Im 1. Allgemeinen Teil bespricht Verfasser die von KÜCHMEISTER stammende Definition der Kapillarpermeabilität, Kapillarresistenz und Kapillarfragilität, die er seinerseits übernimmt. Er teilt die Methoden der Resistenzbestimmung, den Mechanismus der Petechienbildung, die normalen Resistenzwerte und ihre Veränderungen unter Wirkung einerseits der Jahreszeiten und des Alters, anderseits physikalischer Einflüsse (Wärme, Verbrennung, Ultraviolett- und Röntgenstrahlen) mit und erörtert schließlich die Bedeutung des Kreislaufs.

Der 2. Teil befaßt sich mit der Wirkung verschiedener Pharmaka auf die Veränderungen der Kapillarresistenz. Herabgesetzt wird die Resistenz von Histamin, hautirritierenden Mitteln, Nikotinsäure, Antikoagulantien. Die heparinvermindernde Wirkung wird von Protaminsulfat, Toluidinblau, Irgapyrin usw. antagoni-

siert. Erhöht wird die Resistenz von Kalzium, Antihistaminen, Adrenalin, einigen Vitaminen, Rutin, Hesperidin, Sophoricosid und Indenochromenderivaten.

Der 3. Teil hat den Titel »Pharmakologische Beeinflussung der die Kapillarresistenz regulierenden Mechanismen«. Außer den im vorigen Abschnitt besprochenen Mitteln wird die Kapillarresistenz noch von DOCA, ACTH und Cortison gesteigert. Die Wirkung von Cortison wird vom somatotropen Hormon, der Heparin-Effekt von ACTH kompensiert.

Der Verfasser hat in dieser Monographie die Ergebnisse seiner 10jährigen Forschungsarbeiten zusammengefaßt. Er führt kurz, möglichst unter Berücksichtigung sämtlicher Angaben, die einschlägige Literatur an und bespricht anschließend die eigenen Untersuchungsresultate. Unter diesen müssen seine Forschungsarbeiten über Sophoricosid hervorgehoben werden, da GÁBOR mit KISS als erster den die Kapillarresistenz steigernden Effekt dieses Glykosids mitgeteilt hat. Ebenso veröffentlichte er mit seinen Mitarbeitern grundlegende Befunde über die vaskuläre Wirkung der Indenochromenderivate. Interessant ist die Feststellung, daß der ACTH-Heparin- und Cortison-Heparin-Antagonismus in der Regulation der Kapillarresistenz eine Rolle spielen. Den Text illustrieren 33 Tabellen und 4 Abbildungen. Ausstattung und Druck des Buches sind einwandfrei.

F. RÉNYI—VÁMOS

Printed in Hungary

Kiadásért felel az Akadémiai Kiadó igazgatója — Műszaki szerkesztő: Farkas Sándor

A kézirat nyomdába érkezett 1961. II. 27. — Terjedelem: 8,50 (A/5) ív, 76 ábra (6 szines), 3 melléklet

1961.53018 — Akadémiai Nyomda, Budapest — Felelős vezető: Bernát György

ACTA PAEDIATRICA

ТОМ II — ВЫП. 1

РЕЗЮМЕ

ТРУДНОСТИ ОЦЕНКИ НАЧАЛЬНЫХ СИМПТОМОВ ЛЕЙКЕМИИ ДЕТСКОГО ВОЗРАСТА НА ПРАКТИКЕ

Л. СЁНИ, О. ЛОМБОШ и Ш. ХУТАШ

Авторы рассматривают трудности раннего диагноза лейкемии на основе двенадцатилетнего больничного материала. Они указывают на то, что в начале болезни увеличение селезенки, набухание лимфатических желез и качественный анализ крови чаще, а РОЭ, количество лейкоцитов и тромбоцитов у значительно меньшего числа больных не являются характерным. Поэтому для постановки точного диагноза непременно следует провести пункцию костного мозга, хотя в начальных стадиях болезни и ее результат может ввести нас в заблуждение.

КРИТИЧЕСКИЙ УРОВЕНЬ БИЛИРУБИНЕМИИ У НЕДОНОШЕННЫХ МЛАДЕНЦЕВ И У СЛАБЫХ НОВОРОЖДЕННЫХ

Э. ШНЕГАНС

Автор рассматривает вначале вопрос о том, когда и в какой степени угрожает гипербилирубинемия у недоношенного ребенка ядерной желтухой и каковы факторы, способные повышать билирубинемию.

Что касается терапии, некоторые авторы считают необходимым проведение обмена крови, при определенном содержании билирубина в сыворотке (15—20 мг%), в то время как другие авторы проводят его только при появлении ранних симптомов ядерной желтухи новорожденных. Автор является сторонником смешанного решения вопроса. С одной стороны, он учитывает вес недоношенного ребенка, как признак, выражающий его зрелость (чем ниже вес при рождении, при тем более низком содержании билирубина в сыворотке он проводит обмен крови), с другой стороны, при помощи спектрофотометрии и абсорпционных кривых он следит за тем, достигло ли содержание билирубина в сыворотке своей наибольшей величины или следует еще ожидать дальнейшего повышения, приводящего к необходимости вмешательства.

Из других методов, понижающих содержание билирубина в сыворотке, автор указывает на применение электрической лампочки (40 ватт) и прямого солнечного облучения.

Автор подчеркивает, что с группой врачей, имеющих большой навык, обмен крови является наиболее верным и наименее опасным методом.

ИССЛЕДОВАНИЕ ИММУНОЛОГИЧЕСКИХ УСЛОВИЙ У ДЕТЕЙ С СИНЮШНОЙ БОЛЕЗНЬЮ

Дъ. СУТРЕЛИ, М. ОСТОВИЧИ и Р. БАКХАУЗ

Авторы часто находили гипогаммаглобулинемию у детей, страдающих синюшной болезнью. Концентрация иммунных веществ в крови и количество плазматических клеток в костном мозгу были нормальны. Заболеваемость этих детей инфекционными болезнями не оказалась большей, чем у других сердечных больных. Таким образом можно предполагать, что речь идет не о гипогаммаглобулинемии в классическом смысле.

РАЗВИТИЕ РЕГУЛИРОВАНИЯ КИСЛОТНО-ЩЕЛОЧНОГО РАВНОВЕСИЯ

Р. А. МАККЕНС

Автор исследовал кислотно-щелочную регуляцию новорожденных. По его данным, новорожденный, в силу ряда причин,

только в меньшей степени может защищаться от ацидоза:

1) Почки новорожденных — по сравнению со взрослыми — только в меньшей степени способны выделять ионы $H+$ и аммония.

2) Моча младенца, получающего материнское молоко, не содержит фосфата, и поэтому буферные механизмы мало пригодные.

3) Почки новорожденного только в незначительной степени способны понижать pH мочи (в кислую сторону). Почки новорожденного — несмотря на свою неполноценность — обычно сохраняют равновесие организма, но для этого требуется точное соответствие питания, роста и почечной функции. За сохранение кислотно-щелочного равновесия в первую очередь ответствен состав пищи. С этой точки зрения питание материнским молоком идеально, но коровье молоко, в результате более высокого содержания нейтральных фосфатов, значительно может повышать буферную способность почек.

ПИТАНИЕ, РОСТ И ГОМЕОСТАЗ НА ПЕРВОМ ГОДУ ЖИЗНИ

З. М. ВИДДОУСОН

Автор сообщает об исследованиях, проведенных на новорожденных и на подопытных животных. Он описывает, что клубочковая фильтрация и клиренс мочевины у новорожденных значительно ниже, чем у взрослых. Прием азота у новорожденных быстро повышается в первые дни, но несмотря на это, содержание мочевины в крови скорее уменьшается. Этот механизм регуляции основывается скорее на ассимиляции азота, чем на его выделении. Прием и задержка азота новорожденными грызунами значительно больше, чем у новорожденных младенцев и это связано со значительно более быстрым ростом животных.

Далее автор изучал обмен калия, кальция, магния, фосфора и стронция у новорожденных младенцев и у животных и указал на связь между кальцием и магнием, а также фосфором. Он изучал разницу между питанием материнским молоком и искусственным питанием (коровьим молоком). Автор указывает на то, что у новорожденного, получающего материнское молоко, стронциевых «баланс» отрицательный, в то время как у ребенка, получающего коровье молоко, он положительный и это может привести к повышенному отложению радиоактивного стронция в костях.

РЕВМАТИЧЕСКИЙ ПАНКАРДИТ В ДЕТСКОМ ВОЗРАСТЕ

П. ГЕГЕШИ - КИШ

После ознакомления с этиологией и патомеханизмом ревматической лихорадки автор дает анализ больничного материала, состоящего из 1184 лечившихся в клинике больных ревматической лихорадкой и 71 больного с пороком сердца, явившегося в поликлинику. Из этих больных 208 страдали ревматическим панкардитом. Статистическими данными автор показывает, что пропорционально числу вспышек болезни увеличивается участие сердца в этом процессе. В то время как при первой вспышке сердце затронуто в 53%, при четвертой вспышке оно затронуто уже в 100%. При шестой и седьмой вспышках во всех без исключения случаях наступил уже также и перикардит.

По патолого-анатомическим изменениям у 11-летней девочки автор излагает морфологические изменения ревматического панкардита. На основании срезов, сделанных с эндокарда, миокарда, перикарда, венечных сосудов, стенки аорты, подкожной клетчатки, скелетной мускулатуры, почек, селезенки, печени, легких, лимфатических узлов, надпочечников и гипофиза автор разделяет гистологические изменения на три группы:

1. Специфические ревматические изменения,

2. Неспецифические, аллергические изменения.

3. Изменения, вызванные вторичным путем застойной гипоксией, адидозом и т. д.

Выявленные морфологические изменения доказывают, что при ревматическом панкардите речь идет не об изолированном заболевании перикарда или сердца, а о состоянии, затрагивающем весь организм в целом и поэтому правильнее говорить о ревматическом панкардите. Лечение больного сложное и требует применения комплексной терапии. Задачи могут быть подытожены в шести пунктах:

1) Устранение непосредственной опасности для жизни больного;

2) Преодоление специфической ревматической инфекции;

3) Воздействие на функциональные расстройства, вызванные морфологическими изменениями;

4) Воздействие на существующие в данный момент функциональные расстройства;

5) Деятельность, направленная на восстановление пониженных вследствие заболевания функций;

6) Обеспечение нормального развития ребенка.

Автор указывает на следующие конкретные задачи. Ввиду того, что непосредственная опасность для жизни вызывается острой недостаточностью кровообращения, основывающейся на истинной сердечной слабости, следует добиваться подобного наперстянки действия. Для этой циел внутривенно вводится строфантин, что является одной из основ лечения. Автор приводит — в зависимости от тяжести состояния — однократные и дневные дозы, а также факторы, определяющие продолжительность применения строфантина. Одновременно он рекомендует применение седативных препаратов (севенала, хлорпромазина, коктеля), а также диуретических препаратов.

В качестве специфического средства он применяет салицилат натрия, амидазофен, в последние годы вместе с одним из них также и кортизон. В качестве дальнейшего дополнительного лечения автор указывает на важность применения гамма-глобулина, смешанной сыворотки крови взрослых и комплексного лечения витаминами, далее диэтического лечения. В зависимости от конкретного положения можно провести и другие вмешательства, например, при дегидратации, при ацидозе, при гиперпирексии, при гиперкапнии, анемии, гипопротеинемии.

Автор подчеркивает, что прогноз в значительной степени зависит от раннего диагноза.

Он подробно описывает случай устранения непосредственной опасности для жизни и затем описывает случай ребенка, наблюдаемого им уже 13 лет. Ребенку в настоящее время 18 лет и он посещает школу. Далее автор сообщает о больной, наблюдаемой им уже 27 лет, которая вышла замуж и родила ребенка. На основании этих случаев он показывает, что отдаленный прогноз случаев с ревматической лихорадкой отнюдь небезнадежный.

Из 208 детей с панкардитом выжило 112 (54%). Если отдельно рассмотреть случаи за последние 5 лет, у которых комплексное лечение дополнялось кортизоном, то оказалось, что из 24 случаев 18 остались в жизни (75%) и 2 выздоровели без порока сердца. Подытоживая вышесказанное автор указывает на то, что в настоящее время у нас уже может быть надежда не только quo ad vitam но и quo ad sanationem completam.

ЗНАЧЕНИЕ НЕСОВМЕСТИМОСТИ ГРУПП КРОВИ МАТЕРИ И ПЛОДА У НЕДОНОШЕННЫХ ДЕТЕЙ

Р. БАКХАУЗ, Г. ВОЛЬМУТ и П. КИШ

Авторы определили на больничном материале недоношенных детей за четыре года свойства групп крови матери и плода в 1441 случае. Эти данные они сравнили с данными 784 исследованных без выбора новорожденных.

Они установили, что у недоношенных детей частота групп крови матери-плода и генов не отличается от частоты, наблюдаемой на основании 4007 случаев среди будапештского населения и также совпадает с вычисленной частотой.

В отношении всего материала исследований ни в системе АБО, ни в системе Rh не наблюдались такие комбинации групп крови, которые существенно отличались бы от высчитанных теоретическим путем. Таким образом не удалось доказать существенной роли несовместимости групп крови в наступлении преждевременных родов.

Ища связь несовместимости групп крови недоношенных детей с желтухой и с ее степенью авторы нашли, что в случаях, несопровождающихся желтухой или в случаях с легкой желтухой, совместимые комбинации АБО встречаются чаще, а в случаях тяжелой желтухи — реже, чем по теоретическим расчетам. В деле возникновения тяжелой желтухи недоношенных детей — наряду с другими факторами — существенную роль играет несовместимость АБО. Несовместимость АБО по расчетам ответственна у зрелых новорожденных в 1,4% случаев за возникновение желтухи средней тяжести, в то время как она у недоношенных детей с такой же частотой вызывает тяжелую желтуху.

По исследованиям авторов частота изоиммунизации Rh совпадает с данными, приведенными в литературе.

ACTA PAEDIATRICA HUNGARICA

is a quarterly journal of paediatrics publishing original contributions in English, German, French or Russian, with a summary in a language other than that of the paper.

Editorial Office

Bókay János u. 53,
Budapest VIII., Hungary

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

Subscription per volume (four issues) 110 Forints, to be sent to *Kultura* Hungarian Trading Company for Books and Newspapers (POB 149, Budapest 62., Hungary), or with representatives abroad.

ACTA PAEDIATRICA HUNGARICA

est une revue trimestrielle publiant des communications originales en français, allemand, anglais ou russe, avec un résumé en une langue autre que celle de la communication.

Rédaction :

Bókay János u. 53,
Budapest VIII., Hongrie

Il est remis gratuitement 100 tirages à part des articles originaux aux auteurs.

Le prix de l'abonnement est de 110 Forints par volume (quatre fascicules).

On s'abonne chez *Kultura*, Société Hongroise pour le Commerce Extérieur de Livres et de Journaux (POB 149, Budapest 62., Hongrie) ou chez les représentants à l'étranger.

ACTA PAEDIATRICA HUNGARICA

Журнал Академии Наук Венгрии публикует научные трактаты из области педиатрии на русском, немецком, английском или французском языке, с краткими резюме на одном из упомянутых языков, отличном от языка данной статьи.

Авторами трактатов, публикуемых в журнале *Acta Paediatrica Hungarica* являются выдающиеся венгерские и зарубежные ученые.

Журнал *Acta Paediatrica* выходит по кварталам, выпусками, составляющими один том (приблизительно 400 стр.) в год.

Предназначенные для публикации рукописи следует направлять по адресу

Acta Paediatrica Hungarica
Budapest VIII., Bókay János u. 53.

Авторам статьей предоставляются бесплатно по 100 отдельных оттисков.

Подписная цена на журнала *Acta Paediatrica* — 110 форинтов за том. Заказы принимает предприятие по внешней торговле книг и газет *Kultura* (Budapest 62, POB 149) или его заграничные представительства и уполномоченные.

28,— Ft

ACTA PAEDIATRICA

ACADEMIAE SCIENTIARUM HUNGARICAE

VOLUMEN II * 1961 * FASCICULUS 2

ADIUVANTIBUS

F. GERLÓCZY, E. KERPEL-FRONIUS, L. KULIN, G. PETÉNYI, P. V. VÉGHELYI

REDIGIT

P. GEGESI KISS

INDEX

Farkas, E., Komán, E.: Hibernation artificielle et maladies infectieuses 99
Frank, K.: Some Haematologic Aspects of Leiner's Erythroderma 109
Gegesi Kiss, P.: Über die aktuelle klinische Anschauung der Pharmakotherapie . 117
Bánóczy, J.: Untersuchungen der Zähne von frühgeborenen Kindern 129
Turai, L., Somogyi, E., Cserháti, E., Kelemen, J.: Über akute Alkoholvergiftungen im Kindesalter 137
Binder, L., Fekete, F., Schläffer, E.: Pulmunary Radiological Changes in Varicella 149
Binder, L., Dudás, P., Haidekker, J., Schläffer, E.: The Later Fate of Children with Staphylococcal Pneumonia 155
Lukács, F, V., Hitzner, I., Csontay, A.: Angaben zur Frage der Magenpassage im Säuglingsalter. Störung der Passage durch atopisches Pankreasgewebe 159
Oláh, E. H., Orosz, Á., László, M. B.: The Plasma Hexosamine Level in Healthy Infants and Children 165
RECENSIO 169

AKADÉMIAI KIADÓ, BUDAPEST

ACTA PAEDIAT. HUNG.

ACTA PAEDIATRICA

ACADEMIAE SCIENTIARUM HUNGARICAE

A MAGYAR TUDOMÁNYOS AKADÉMIA GYERMEKGYÓGYÁSZATI FOLYÓIRATA

FŐSZERKESZTŐ

DR. GEGESI KISS PÁL
akadémikus

TECHNIKAI SZERKESZTŐ

DR. VÉGHELYI PÉTER
az orvostudományok doktora

Az *Acta Paediatrica Hungarica* német, angol, francia, ill. orosz nyelven közöl értekezéseket a gyermekgyógyászat és határterületei köréből.

Az *Acta Paediatrica Hungarica* negyedévenként jelenik meg; 4 füzet képez egy kötetet.

Kéziratok az alábbi címre küldendők:

Acta Paediatrica Hungarica
I. sz. Gyermekklinika
Budapest VIII., Bókay János u. 53.

A szerzők közleményük honoráriumán felül költségmentesen 100 db különlenyomatot kapnak.

Az Acta Paediatrica Hungarica előfizetési ára kötetenként belföldre 80,— forint, külföldre 110,— forint. Megrendelhető a belföld számára az *Akadémiai Kiadónál* (Budapest V., Alkotmány u. 21, bankszámla: 05-915-111-46), a külföld számára pedig a *Kultúra* Könyv és Hirlap Külkereskedelmi Vállalatnál (Budapest I., Fő utca 32, bankszámla: 43-790-057-181), vagy annak külföldi képviseleteinél és bizományosainál.

ACTA PAEDIATRICA HUNGARICA

veröffentlicht Originalbeiträge aus dem Gebiete der Kinderheilkunde in deutscher, englischer, französischer oder russischer Sprache mit kurzen Zusammenfassungen in einer der angeführten Sprachen.

Acta Paediatrica Hungarica erscheint vierteljährlich; vier Hefte bilden einen Band.

Adresse der Redaktion:

Bókay János u. 53,
Budapest VIII., Ungarn

Die Mitarbeiter erhalten von ihrer Arbeit 100 Sonderdrucke unentgeltlich.

Abonnementspreis pro Band: 110 Forint. Bestellbar bei *Kultura* Ungarisches Außenhandelsunternehmen für Bücher und Zeitungen (Budapest 62, Postfach 149, Ungarn) oder bei den Vertretungen im Ausland.

Hibernation artificielle et maladies infectieuses

Par

Eve Farkas et Elisabeth Komán

Service de pédiatrie No. III de l'Hôpital László, Budapest

(Reçu le 3 novembre 1960)

Au cours des maladies infectieuses le traitement symptomatique joue un rôle décisif à côté de la thérapeutique étiologique, de la mise en oeuvre de substances à action antitoxique et bactériostatique. La fièvre, la tachycardie, l'approvisionnement défectueux de l'organisme en oxygène, — les signes d'excitation du système nerveux central, les troubles de l'équilibre végétatif sont susceptibles de mettre en danger la vie du malade. On sait que ces symptomes – quelle que soit la maladie qu'ils accompagnent – peuvent être favorablement influencés par l'hibernation, et comme dans les maladies infectieuses, surtout dans la phase aiguë, le rétablissement de l'équilibre fonctionnel constitue un problème vital, l'hibernation occupe une place importante dans leur thérapeutique. Elle est un complément puissant des autres procédés thérapeutiques sans pour cela pouvoir remplacer ni le traitement antitoxique, ni le traitement bactériostatique. Nous pouvons compter sur la possibilité de la survenue du déséquilibre végétatif aussi bien dans les infections d'origine bactérienne que dans les infections d'origine virale. Les signes des syndromes pathologiques d'apparition secondaire ne sont caractéristiques ni de la maladie causale, ni du germe se trouvant à l'origine de l'infection. C'est la raison pour laquelle nous n'énumérons ni les maladies infectieuses, ni les complications au cours desquelles l'hibernation peut être particulièrement profitable. Nous grouperons les syndromes graves mettant la vie en danger qui peuvent être favorablement influencés et rendus réversibles grâce à l'hibernation et nous étudierons quelles sont les infections au cours desquelles nous pouvons nous attendre à la constitution d'un syndrome caractéristique.

Lorsque nous nous servons de l'hibernation artificielle nous ne nous décidons pas à l'avance si nous nous maintiendrons dans les limites de la déconnexion ou bien si nous mettrons également en oeuvre l'hypothermie. Nous ne nous serverons de l'hypothermie que dans le cas où la déconnexion seule n'était pas suffisante pour faire passer le cap dangereux et où nous pouvons éventuellement obtenir un résultat favorable de la mise en application de l'hypothermie.

On sait qu'on ne peut escompter un résultat favorable de l'hibernation que si l'on peut espérer une amélioration notable de la maladie causale en quelques jours. Or il est impossible de savoir à l'avance, — surtout au cours des maladies infectieuses — le résultat de cette course de vitesse. C'est la raison pour laquelle nous nous servons de la déconnexion et de l'hypothermie même dans les cas qui paraissent désespérés. Rien n'est à perdre, tout est à gagner.

L'hibernation est nécessaire et indiquée dans:

1. les états de choc,
2. les insuffisances respiratoires et les hypoxies secondaires et
3. lors de l'apparition des convulsions.

Nous rencontrons ces symptômes traduisant un état grave au cours duquel la vie du malade est en danger pendant l'évolution d'un grand nombre de maladies infectieuses.

1. *Le malade peut se trouver dans un état de choc dans la phase aiguë de toutes les maladies infectieuses.* Nous considérons que l'hyperpyrexie, la tachycardie, les lésions des parois capillaires, les troubles de la circulation et du fonctionnement rénal et la déshydratation ne constituent pas des réactions spécifiques d'une agression bactérienne ou toxinique donnée. Dans les maladies streptococciques (scarlatine, érysipèle, phlegmon [1,6]) dans les infections staphylococciques (pleurésie purulante, septicémie, phlegmon, entérite), dans la diphtérie maligne, dans la phase aiguë c'est l'action directe de la toxine et l'exsicose secondaire éventuelle qui sont à l'origine de l'état de choc dans lequel se trouve le malade.

Ainsi par exemple le petit *B. V.* âgé de 1 an et demi (11018/58) a été admis dans notre service à cause d'une dysentérie toxique. Le tableau clinique a été caractérisé par une insuffisance circulatoire d'origine centrale. Nous avons complété le traitement symptomatique et antibiotique par la déconnexion, mais son état c'est avéré irréversible et il est mort en présentant des symptomes de défaillance circulatoire.

Parmi les infections entérales ce sont les shigelloses, les salmonelloses, les entérites à staphylocoques ou à Escherichia coli O26, O55, O111 et la typhoïde qui jouent un rôle prépondérant.

En 1955, avant l'introduction de l'hibernation, il y avait dans notre service 174 malades atteints de dysentérie, dont 5 sont morts. En 1958, après l'introduction de l'hibernothérapie le nombre des malades atteints de dysentérie était 149, dont nous n'avons perdu qu'un seul.

Parmi les infections virales nous pouvons nous attendre à l'apparition des symptomes traduisant un état de choc dans la phase aiguë de la poliomyelite, l'influenza, la rougeole et la varicelle. Dans la majorité des cas nous pouvons nous contenter de la déconnexion sans nous servir de l'hypothermie. Nous complétons le traitement antitoxique et antibiotique par la strophantine en veillant au maintient de l'équilibre hydro-salin. Nous n'utilisons pas de drogues sympathomimétiques.

Dans les cas négligés et chez les malades dystrophiques, les signes toxiques accompagnant l'infection aiguë peuvent prendre une allure particulièrement sévère.

Ainsi nous avons admis dans notre service *S. T.* un nourrisson âgé de 5 mois et demi (14111/60). Il s'agit d'un nourrisson athrepsique atteint d'entérite à E. coli O111, de pyodermite staphylococcique, et d'otite moyenne purulente bilatérale. Son état s'améliore jusqu'à la troisième semaine de son séjour à l'hôpital. A ce moment apparaissent de nouvelles bulles pemphigoïdes (à staphylocoque doré hémolytique, coagulase pos.), son otorrhée s'accentue et la région préauriculaire droite devient enflée, oedematiée. En même temps l'état du nourrisson s'aggrave brusquement et nous trouvons devant un état septico-toxique d'une extrême gravité. L'oedème préauriculaire se localise à la région parotidienne. En plus de l'administration d'érythromycine et de sérum antitoxique antistaphylococcique nous commençons l'hibernation. L'examen otologique constate la nécrose du cartilage auriculaire et la fistulisation de l'abcès parotidien dans le conduit auditif externe. Il était d'une urgence vitale de pratiquer l'antrotomie. Cette intervention a été pratiquée sous hibernation et un drain a été placé dans la parotide (op. dr. Major). Dans le plus prélevé au cours de l'intervention il y avait des staphylocoques dorés hémolytiques. L'ostéomyélite développée autour du canal de Fallop était responsable de la paralysie faciale apparue entretemps. Nous poursuivons l'hibernation pendant 4 jours. Les fonctions végétatives sont restées en équilibre pendant et après la cessation progressive de l'hibernation. Abstraction faite de sa paralysie faciale le petit malade a guéri complétement.

En présence d'infections multiples et surtout en présence d'infections surajoutées (rougeole + staphylocoque, et varicelle + staphylocoque) nous sommes amenés à nous servir plus souvent de l'hypothermie.

C. K. garçon de 2 ans (20789/59). Chez cet enfant atteint de varicelle à éléments déjà recouverts de croûtes apparaît un phlegmon grave s'étendant du sommet de l'aisselle droite au pli inguinal et à la colonne vertébrale. Il n'est hospitalisé qu'au quatrième jour après l'apparition de cette complication. La tachycardie, l'hyperpyrexie, l'hypotonie, les extrémités froides, les signes de l'exsiccose et des signes traduisant des troubles graves de la circulation caractérisent la situation. La fatigue du petit malade est encore aggravée par son extrême angoisse. Un débridement très large, jusqu'en tissu sain a dû être pratiqué d'urgence (dr. Szentpétery) en narcose potentialisée. La régularisation de la circulation ainsi que la tranquilisation du malade n'ont pu être obtenus qu'à 35,8° C (mélange de chlorpromazine-promethazine-péthidine = 1 : 1 : 2, par voie intramusculaire et applications de compresses froides). C'est en faisant cesser l'état de choc que nous avons pu, dans ce cas, passer de cap dangereux. Le débridement large de la plaie a pu être effectué dans de bonnes conditions et nous avons réussi à éviter le choc postopératoire en maintenant l'hypothermie encore pendant 48 heures. Le germe en cause était un staphylocoque doré hémolytique coagulase pos. La guérison de la plaie a été longue à cause de la nécrose sous-cutanée mais enfin après une plastie cutanée réussie l'enfant a quitté l'hôpital en bon état.

En dehors de la varicelle phlegmoneuse étendue, nous nous servons également de l'hypothermie lorsque des infections à streptocoque hémolytique compliquent des brûlures étendues ainsi que dans les état de choc accompagnant les phlegmons staphy-

lococciques survenant au cours du premier trimestre de la vie.

Notre expérience s'accorde avec l'opinion de PETIT et coll. [9] ainsi que de VÉGHELYI, SCHÖNGUT et MARCSEK [13], selon lequel on ne peut maintenir en vie les malades atteints du syndrome de Waterhouse-Friderichsen associé à la septicémie méningococcique que grâce à l'hypothermie.

La diphtérite maligne peut aussi être la cause du syndrome de Waterhouse-Friderichsen. C'est encore la hypothermie qui doit être employée en plus du traitement classique.

Les conséquences et les complications des maladies infectieuses peuvent également conduire le malade vers une catastrophe aiguë, dans un état de choc. Nous énumérerons les plus importantes et les plus fréquentes.

α) Le pyothorax et le pyo-pneumothorax apparaissant brusquement au cours d'une broncho-pneumonie abcédée (d'origine surtout staphylococcique).

β) Le pneumo-médiastin et le pneumothorax en tant que complications de la trachéotomie (chez des malades atteints de laryngite subglottique aiguë, de tétanos, de poliomyélite).

γ) Le volvulus et les invaginations apparaissant dans les infections intestinales surtout au cours de la dysentérie.

δ) L'hémorragie intestinale ou la perforation avec les symptomes aigus d'irradiation peritonéale au cours de la typhoïde.

ε) Les symptomes de l'état de choc qui se manifestent dans la forme bulbo-pontine de la poliomyélite, conséquences de la lésion du centre vasomoteur.

En dehors du traitement de la maladie causale les complications peuvent nécessiter des soins particuliers. Au cours du pyo-pneumothorax c'est l'installation d'une aspiration continue, l'intervention chirurgicale pour résoudre une invagination ou une perforation intestinale, le débridement du phlegmon de la varicelle . . . , sont des actes de toute première importance. Mais le risque de ces interventions est infiniment moindre si on les pratique sur des malades préalablement déconnectés [8].

P. J. nourrisson de 11 mois (57756/60) se trouve dans un état de choc à l'admission, car sa pneumonie staphylococcique abcédée s'est compliquée d'un pyo-pneumothorax. Grâce à l'aspiration continue nous avons pu mettre fin à la lésion mécanique déterminée par le pyo-pneumothorax à pression positive, disloquant le médiastin. Nous avons déconnecté le petit malade. Quelques jours plus tard son état s'aggrave de nouveau brusquement et des signes de défaillance circulatoire et d'hypoxie apparaissent. Comme le pyopneumothorax drainé était encapsulé, le pneumothorax nouvellement formé et disloquant à nouveau le médiastin n'a pu être influencé par l'aspiration installée jusqu'alors. L'installation d'un deuxième drainage intercostal s'avère nécessaire. Nous sommes d'avis que chez ce malade atteint de troubles circulatoires graves et dont la surface respiratoire est réduite, cette deuxième intervention ne peut être pratiquée que sous la protection de l'hypothermie. Nous complétons donc la déconnexion avec le refroidissement physique pour pratiquer cette intervention. L'évolution ultérieure était favorable. Le malade a reçu également un traitement

antibiotique dirigé et nous avons veillé à son équilibre hydro-salin.

On n'a pas le droit de pratiquer l'hibernation et surtout de refroidir le malade qu'une fois le diagnostic dûment précisé. Cela ne veut pas dire qu'on doit se passer de l'aide qu'apporte la dose calmante du cocktail lytique lors des examens radiologiques, des examens au cours desquels on est obligé de se servir d'instruments etc. . .

Nous soignons dans notre service *K. R.* un nourrisson de 2 mois (13060/60) prématuré, dystrophique, atteint d'une entérite à E. coli O111. Au cinquième jour de son séjour il devient fébrile et présente brusquement une dyspnée du type sténose respiratoire inférieure. Les signes d'auscultation font penser à une bronchiolite. C'est en pratiquant l'examen radioscopique et radiographique qu'il apparaît que les lobes supérieurs droit et gauche sont atelectasiés. Le lobe inférieur droit présente une atelectasie à soupape, le signe de Holzknecht est positif et le malade n'a presque pas de surface respiratoire. L'atelectasie est due très probablement à la sécrétion bronchique obstruant la lumière du conduit. Après consultation avec le radiologue (dr. Augusztin) et le laryngologue (dr. Tamási) nous décidons l'aspiration bronchoscopique de la sécrétion. Nous pratiquons chez ce jeune nourrisson prématuré en mauvais état une déconnexion médicamenteuse avec le cocktail lytique. C'est dans ces conditions que l'aspiration était effectuée à travers le laryngoscope. La surface pulmonaire atelectasiée fut libérée et l'évolution ultérieure de la maladie était favorable.

Nous commençons la déconnexion et éventuellement l'hypothermie une fois le diagnostic précisé; si une intervention chirurgicale est nécessaire nous commençous l'hibernation avant ou en même temps que cette intervention et nous la continuons encore après l'intervention pour prévenir le choc opératoire.

2. *Maladies obstruant les voies respiratoires et déterminant une hypoxie par diminution de la surface respiratoire.*

La laryngite subglottique aiguë et la laryngo-trachéo-bronchite purulente peuvent déterminer une dyspnée grave et un trouble respiratoire allant jusqu'à la suffocation. Parmi les germes se trouvant à l'origine des laryngo-trachéo-bronchites on trouve le plus souvent des souches de staphylocoque résistant aux antibiotiques. — Le tableau clinique devient particulièrement grave si ces complications s'associent à la rougeole. A l'aide de la déconnexion nous voulons calmer ces malades, diminuer le besoin accru en oxygène à cause du stress et les préparer à l'examen laryngoscopique. Le traitement médicamenteux sans hypothermie et sans trachéotomie [3] est rarement efficace.

A cause de l'importance de la sténose, même l'hypothermie est insuffisante pour diminuer le besoin en oxygène au point d'éviter la trachéotomie. Mais chez le malade déconnecté ou rendu hypothermique l'intervention peut être pratiquée dans de bonnes conditions et nous pouvons aussi gagner du temps en vue de l'action favorable escomptée des antibiotiques. Dans la diphtérie laryngée, dans le croup déterminant la sténose du larynx, la lutte contre la dyspnée, la diminution du besoin en oxygène

et la tranquilisation du malade sont pratiquées comme dans la laryngite subglottique. En même temps nous mettons en oeuvre également une thérapeutique antitoxique énergique.

C'est de l'intensité du trouble circulatoire et de l'importance de la surface respiratoire encore active que dépend si on peut encore freiner le besoin en oxygène par l'hibernation seule ou si l'on doit y ajouter également l'hypothermie.

Le malade devient hypoxique si le processus pulmonaire inflammatoire est très étendu et si à cause de ce processus la surface respiratoire diminue. En plus du traitement antibiotique dirigé nous tentons de mettre fin au stress en nous servant de la déconnexion. Si cela n'est pas couronné de succès ou si cela n'est même pas à espérer à cause de l'importance du processus inflammatoire, la mise en oeuvre de l'hypothermie est indiquée. Que la pneumonie apparaisse au cours de la rougeole, de la coqueluche, de l'influenza ou à la suite d'une autre maladie infectieuse, le principe de la thérapeutique par l'hibernation se base sur les mêmes considérations [5, 10].

La bronchopneumonie et la bronchiolite survenant pendant et après la rougeole chez le nourrisson et le jeune enfant constituent une complication fréquente et grave. L'hypoxie peut apparaître à cause de la diminution de la surface respiratoire. La tachycardie compensatrice ne peut maintenir l'équilibre que tant que la force du myocarde n'est pas épuisée et que n'apparaît la dilatation aiguë du coeur. La fièvre élevée augmente encore le besoin en oxygène, — que le coeur incapable d'augmenter le volume-minute n'est plus en mesure d'assurer. Grâce à l'hibernation (naturellement avec l'hypothermie), nous pouvons obtenir la diminution du besoin en oxygène [5].

Le résultat apparaît clairement d'une comparaison des données concernant les malades hospitalisés dans notre service au cours de l'année 1955 (lorsque nous ne nous servîmes pas encore de l'hibernation) avec celles de l'année 1959.

En 1955 parmi nos 543 malades atteints de rougeole 178 avaient la bronchopneumonie ou la bronchiolite, dont nous avons perdu 14 (7,8%). En 1959, nous avions 107 malades avec bronchopneumonie ou bronchiolite rougeoleuse, dont seulement 5 ont été perdu (4,6%). Entre ces 107 enfants atteints de pneumonie, il y avait 19 dont l'état était compliqué par une laryngite subglottique aiguë. Tout ces 19 cas étaient soignés par l'hibernation, sans un seul décès. En 1955 nous avons perdu 9 des 24 pareil cas, une mortalité de presque 30%!

Dans les pneumonies staphylococciques abcédées en cas d'abcès pulmonaire plus important, à cause des symptômes toxiques, nous nous servons de la déconnexion et éventuellement de l'hypothermie. Nous devons être conscients que la maladie causale ne peut être influencée favorablement qu'au bout d'un laps de temps assez long, mais nous pouvons améliorer notablement la situation du malade si nous améliorons même partielle-

ment et même seulement d'une manière passagère son équilibre fonctionnel.

Au cours du traitement symptomatique du pyothorax et du pyopneumothorax l'hibernation ne sert pas seulement à mettre fin à l'état de choc, car le collapsus pulmonaire peut déterminer une hypoxie à la suite de la diminution brusque et notable de la surface respiratoire. Dans ces cas l'hibernation n'est pas utile seulement pour diminuer le besoin en oxygène et pour mettre fin à l'état de choc, mais rend aussi plus favorables les conditions de l'installation d'une aspiration continue.

Dans la phase convulsive de la coqueluche grave l'hibernation médicamenteuse peut diminuer la gravité, l'intensité, le nombre et la durée des accès. Mais cette action n'est ni dramatique ni particulièrement convaincante. Nous utilisons habituellement le cocktail lytique sans péthidine par voie intramusculaire, à la dose de 2 à 3 mg/kg par jour. Nous évitons l'administration par voie buccale à cause des vomissements. Des doses plus élevées ne diminuent davantage ni la gravité ni le nombre des accès et elles présentent l'inconvénience de rendre les malades somnolents et d'augmenter ainsi les difficultés de l'alimentation. A cause du danger de l'apnée nous ne donnons, pas au nourrisson atteint de coqueluche de la péthidine, mais nous tenons à déconnecter ces malades. Comme celles de NITSCH [8], nos expériences acquises au cours du traitement de la coqueluche par la chlorpromazine seule ne confirment pas les résultats favorables de SEDALLIAN [11] et coll.

Nous sommes d'accord avec VÉGHELYI [12] qui ne conseille pas l'hibernation profonde dans la coqueluche sans complication et s'accompagnant d'accès graves. La pneumonie compliquant la coqueluche doit être traitée par l'hibernation selon les mêmes critères que les pneumonies déterminées par d'autres germes.

B. K. nourrisson de 6 semaines (7745/60) est hospitalisé pour une coqueluche grave. Les accès sont suivies d'apnée et bientôt apparaît également une bronchopneumonie bilatérale occupant une partie importante de la surface respiratoire. Le malade a bénéficié à plusieurs reprises du traitement par l'hibernation car sa pneumonie a récidivé plusieurs fois. Après 6 semaines de traitement il sort guéri. 3 semaines plus tard nouvelle bronchopneumonie nécessitant une nouvelle hibernation. Sort finalement définitivement guéri.

En 1955, nous avons traité (sans hibernation) 143 malades atteints de coqueluche, dont 6 sont morts (4,2%). En 1959, il y avaient seulement 4 décès (2,0%) pour 193 malades avec la coqueluche. Nous ajoutons que sauf pour l'hibernation il n'y avait aucune différence dans le traitement.

*

PARALYSIE DU CENTRE RESPIRATOIRE, PARALYSIE DES MUSCLES RESPIRATOIRES

Au cours de la poliomyélite, surtout dans la paralysie respiratoire à type central la respiration à rythme et à amplitude variable, fractionnée

et à effet insuffisant («l'anarchie respiratoire» de THIEFFRY) est difficile à coordonner avec le respirateur. — En nous servant du cocktail contenant de la péthidine nous pouvons obtenir la tranquilisation du stimulus respiratoire spontané et le succès de la respiration artificielle. Nous devons souligner que notre procédé n'influence nullement ni les paralysies ni progression, contrairement à l'observation de BREHME [2] et MIHÁLY [7].

*

3. *Convulsions, état de mal convulsif*. Nous sommes d'accord avec PETIT et coll. [9], que la déconnexion médicamenteuse est un procédé qui — plus que les barbituriques — est susceptible de faire cesser les convulsions au cours des méningites bactériennes et virales, les méningo-encéphalites et l'encéphalite vaccinale.

Nous hospitalisons *G. L.* un nourrisson de 11 mois (2796/59) atteint de varicelle parce qu'il présente des convulsions. Ses signes méninges et ses convulsions sont déterminés par une méningite méningococcique purulente concommittante. Le malade en dehors du traitement antibiotique et des transfusions a reçu pendant 3 jours le cocktail lytique. Il a guéri rapidement et sans séquelles.

*

T. M. nourrisson de 8 mois (4596/59) a été également hospitalisé dans notre service dans un état grave de mal convulsif avec troubles circulatoires. Une méningite purulente pneumococcique était à l'origine de ses convulsions. L'hibernation mise en oeuvre en même temps que le traitement antibiotique a mis fin aux convulsions mais l'état de l'enfant ne s'est pas amélioré nettement. Une antrotomie, pour antrite purulente devait être également pratiquée. L'apparition après l'intervention d'une fièvre à allure septique ainsi que la réapparition des convulsions s'expliquent par la récidive de la méningite. Un nouveau traitement d'antibiotique dirigé et 4 jours d'hibernation ont eu un effet favorable. Le malade était rendu à sa famille guéri et en bon état sans signe de séquelles éventuelles.

*

Nous ne nous servons de l'hypothermie completée éventuellement par le curare (d-tubocurarine) à la dose de 0,15 à 0,2 mg/kg que dans les cas dans lesquels ni le cocktail lytique ni les relaxants musculaires (MY 301, succinylcholine) n'arrivent pas a faire cesser les convulsions. Chez le malade paralysé par le curare il faut pratiquer une trachéotomie et le faire respirer par un respirateur électrique à travers l'orifice de la trachéotomie.

Le cocktail utilisé contient de la chlorpromazine et de la prométhazine et si cela est nécessaire également de la péthidine. En ce qui concerne les doses, le mode d'administration ainsi que la technique de la méthode, nous avons suivi les indications recommandées par VÉGHELYI [12], toute en les simplifiant à plus d'un point de vue.

L'hibernation constitue un procédé d'application journalière indispensable dans le traitement des maladies infectieuses.

Le succès de toute thérapeutique dépend de la justesse de ces applications. L'utilisation inconsidérée de l'hypothermie — tout comme l'utilisation inconsidérée ou le dosage in-

correct de n'importe quel médicament — peut être dangereux. Comme les faits que nous rapportons le prouvent, l'hibernation basée sur des indications justes fait partie des méthodes thérapeutiques précieuses.

Résumé

Nous avons utilisé l'hibernation artificielle dans les états graves mettant la vie en danger, qui peuvent accompagner les maladies infectieuses.

Les résultats de nos expériences sont favorables. Les principales indications de la méthode dans ce domaine sont:

1. L'état de choc déclenché dans la phase aiguë des maladies infectieuses par les toxines et par les agressions consécutives secondaires. L'insuffisance circulatoire, les exsiccoses sont surtout fréquentes dans les infections entérales du nourrisson. La mise en oeuvre de l'hibernation est susceptible de surmonter le déséquilibre fonctionnel lors de l'apparition d'infections surajoutées. (Par ex.: scarlatine et varicelle, rougeole et infections staphylococciques.)

2. Parmi les syndromes s'accompagnant d'insuffisance respiratoire et d'hypoxie, nous avons utilisé fréquemment l'hibernation médicamenteuse et l'hypothermie au cours de pneumopathies, d'étiologies diverses. Un grand nombre d'influenzas, d'infections staphylococciques, ainsi que des pneumopathies accompagnant ou suivant la rougeole et la coqueluche, ont été favorablement influencées par l'hibernation.

Nous avons également utilisé l'hibernation dans les laryngites subglottiques aiguës, déterminant une sténose des voies respiratoires supérieures, aussi bien dans les cas ou on pouvait se contenter d'un traitement conservatif, que dans les cas nécessitant une trachéotomie.

3. L'utilisation du cocktail lytique est indispensable au cours des méningo-encéphalites virales et bactériennes graves s'accompagnant ou non de convulsions. L'hibernation est également un procédé utile au cours de la poliomyélite, pour lutter contre le choc et les convulsions, ainsi que pour harmoniser la respiration anarchique spontanée du malade et le rythme du respirateur.

Nous avons également obtenu grâce à cette méthode des conditions favorables, la tranquilité du malade, la bonne marche de l'anésthésie et la prévention du choc opératoire dans des complications des maladies infectieuses, nécessitant une intervention chirurgicale. (Trachéotomie, thoracotomie, intervention pour invagination, incision de phlegmons au cours de la varicelle.)

Bibliographie

1. Bastin, R., Cathala, H. P., Damoiseau, D.: Les complications nerveuses de la rougeole. Rev. mens. Médecin Prat. **5,** 675 (1955).
2. Brehme, T.: Artificial Hibernation in Poliomyelitis. Lancet **1,** 165 (1955).
3. Didier, R., Minguet, J.: Le 456ORP dans le traitement des états laryngés aigus graves de l'enfance. Pédiatrie, **9,** 394 (1954).
4. Farkas, É., Simon, L.: Zur Klinik und Therapie der Polioenzephalitis. Acta pédiat. hung. **1,** 333 (1960).
5. Gomez, F., Gelin, G.: Bronchopneumonie coquelucheuse hyperthermique traité avec succès par l'hibernation. Bull. Soc. méd. Hôp. Paris, **69,** 481 (1954).
6. Martin, C.: Sur l'hibernation artificielle appliquée au traitement d'un cas très sevère de septico-pyohémie a staphylocoques. Presse méd., **61,** 84 (1953).
7. Mihály, J., Heine-Medines bénulások viselkedése hibernatio alatt. Orv. Hetil. (Budapest) **97,** 719 (1956).
8. Nitsch, K.: Therapie mit Winterschlafmitteln bei Kindern. Mschr. Kinderh. **102,** 399 (1954).
9. Petit, P., Vigouroux, R., Joseph, R., David, G., Bimar, M., Fabre, J.: Étude clinique de la thérapeutique neuroplégique. XV. Congrès des Pédiatres de Langue Française. Marseille **2,** 93. (1955).
10. Reif, M.: Staphylococcuspneumonia szövődményekkel újszülöttben: 30 napos hibernatio, gyógyulás. Gyermekgyógyászat, (Budapest), **10,** 243 (1959).
11. Sédallian, P., Carron, R., Gaillard, L.: Étude du 456ORP comme traitement de la coqueluche. Pédiatrie, **9,** 371 (1954).
12. Véghelyi, P.: Die künstliche Hibernation, Akademie Verlag, Budapest (1960).
13. Véghelyi, P., Schöngut, L., Marcsek, Z.: Waterhouse-Friderichsen syndroma korszerű kezeléssel gyógyult két esete. Gyermekgyógyászat (Budapest) **6,** 112 (1955).

Dr. E. Farkas
Gyáli út 5
Budapest IX., Hongrie

Some Haematologic Aspects of Leiner's Erythroderma

By

K. Frank

Paediatric Department of the County Hospital, Szombathely, Hungary

(Received November 5, 1960)

The metabolic lability peculiar to early childhood may give rise to certain pathologic changes which otherwise occur only under quite special conditions. Dehydration and atrophy are characteristic examples.

The syndrome to be discussed, another condition peculiar to infancy and not encountered in the adult, is erythrodermia desquamativa, also known as Leiner's disease or Leiner's erythroderma, after its first describer [20]. Numerous data to the still unclear pathogenesis have been contributed by Hungarian authors [2, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27].

Leiner's erythroderma appears as a typical skin disease, as the external manifestation of various biochemical and metabolic changes. There is always some organic lesion (mainly of the liver and the pancreas), sometimes a primary constitutional defect (hormonal disorder), occasionally an antecedent infection (pemphigus, Staphylococcus albus); it appears to be proved that one of the causative factors is a dietary deficiency, especially a shortness in protein and vitamin supply [6, 7, 9, 16].

The condition which may show different degrees of severity from mild seborrhoeal changes in the newborn to grave morbid processes sometimes with lethal outcome can only be identified as a genuine case of Leiner's erythroderma if it fulfils all of the following 7 criteria.

(i) Age under 3 months.

(ii) Characteristic skin symptoms.

(iii) Hypoproteinaemia.

(iv) Anaemia.

(v) Steatorrhoea.

(vi) Susceptibility to dystrophy (associated with hepatic and pancreatic lesion).

(vii) Breast-milk feeding for the greater part.

Of these, hypoproteinaemia and anaemia, as the most general symptoms, have a decisive influence on the patient's functional balance, and deserve therefore to be discussed in some detail.

Eliasberg's report [4], which was the first to call attention to anaemia in Leiner's erythroderma, aroused little attention. Only Baar and Stransky [1], Kokil [19] and Balló [2] made mention of it before us [8].

The experimental results derived in 1952 from a comparatively small number of cases led us to the statement that (i) all infants affected are anaemic though in different degrees; (ii) anaemia grows progressively graver with the duration of the disease and the nature of the complications; (iii) the syndrome is frequently associated with a certain degree of megalocytosis.

The present paper which embodies an account covering 250 cases observed by us in a period of 10 years, is intended to furnish some data readily amenable to statistical estimation. The most comprehensive report up to now is that of ECKARDT and KUNAD [3], discussing 160 own cases and commenting on another 242 patients who had been under the care of their Department.

RESULTS AND COMMENTS

The haematological results of our own cases were as follows.

(i) *Red cell counts.* Blood counts were made once or several times in most cases. The average red cell count at admission was 3 550 000 (between 2 800 000 and 4 300 000). In patients who succumbed to the disease, it was 2 340 000 (between 1 500 000 and 3 600 000). The lowest values were recorded in patients with the so-called white form of the condition (see Table I).

These findings are in conformity with the data recorded by STEPANOVA in 1951 [32], as also with those in WOLFRAM's review dating from 1959 [33], and led us to the conclusion that in Leiner's erythroderma a red cell count of 3 million or thereabouts exposes the case as a severe one and claims from the prognostical point of view an even greater significance by calling attention at an early stage to the possible presence of a complication or focus eventually calling for surgery. The question is yet to be touched upon in connection with the smears.

(ii) *Haemoglobin.* The haemoglobin value was always determined together with the red cell count and gave an average of 11.3 g per 100 ml (from 7.8 to 15.6). In the lethal cases, all of them associated with marked macrocytosis, the average Hb content was 10 g per 100 ml (with 8.6 g and

TABLE I

Average counts in 250 cases of Leiner's disease

Cases	RBC	Hb g per 100 ml	WBC	RBC volume index	Serum protein g per 100 ml
Recovered	3.550.00 (2.8—4.3 m)	11.3 (7.8—15.6)	9.600 (6.000—18.400)	1.33—0.92	4.4 (3.5—5.5)
Dead	2.340.000 (1.5—3.6)	10.0 (8.6—13)	10.300 (6.200—20.200)		4.3

13 g as the lower and upper values). The data have fully confirmed our finding from 1952 that anaemia of varying severity always accompanies the disease.

(iii) *RBC volume index.* In the cases examined in 1952 [8], the average volume index was usually above 1, at admission 0.92 and 1.33, at discharge. This suggested that in some cases there had been macrocytosis during the preclinical phase, a fact by no means disproving that the anaemia was mostly due to sideropenia. KHO and TUMBELEKA's recent study [18] in cases with kwashiorkor, a condition the clinical course of which is known to resemble that of Leiner's erythroderma, has furnished evidence that although the characteristic anaemia in nutritional deficiency is hypochromic, megaloblastosis may also occur. STRANSKY [30], studying infantile protein deficiency anaemia, observed changes of a pernicious character in peripheral blood but none in the bone marrow. The good results recorded by WOODRUFF [34] in megaloblastic anaemia with vitamin B_{12}, are obviously in some connection with the fact that SALMI [28] was able, just like ourselves, to induce remission with the same drug in Leiner's erythroderma.

The bone marrow showed but a slight degree of megalocytosis [12, 21].

(iv) *White cell count.* There was practically no difference in the average WBC between the recovered (9600) and lost (10 300) cases. ECKARDT and KUNAD [3], however, regard moderate leucocytosis (14 000) with a marked shift to the left a characteristic symptom.

(vii) *Smears.* There was little difference between the results for the patients with Leiner's erythroderma and those for normal infants about 2 months of age. The results are shown in Table II.

TABLE II

Comparison of smears, values per 100 WBC

	normal 2 mo	Leiner's erythroderma	
		re-covered	died
Neutrophiles			
young	—	0.4	0.5
unsegmented	2	3.2	5.0
segmented	36	30.9	35.5
Eosinophils.....	2.5	3.5	2.5
Lymphocytes	58	58.7	54.3
Monocytes	1.5	3.3	2.2

Little diagnostic value was attributed to minor shifts to the left, especially observed in severe cases.

Much more indicative of complications were some changes in the smears and so were the abnormally great shifts of certain cell types. For instance, in a case there was an increase in the lymphocyte count from 50 per cent at admission to 71 per cent short before death with a corresponding reduction to 0 of the original eosinophil count of 4. In another case the lymphocyte count fell from the initial 82 per cent to 28 per cent on the last day of life, while the eosinophil count rose from 2 to 8. The cause of these changes

is unknown, but presumably a functional deterioration of the bone marrow is responsible for them.

Most complications were affecting the ears and involved changes in the smears similar to those observed in the lethal cases. Hence any deviation from the normal or any marked shifts in the counts recorded at periods when the occurrence of some complication is suspected, is suggestive of a lesion in the haemopoietic system, moreover, of one involving a focus. The qualitative count may therefore present a prognostical aid and assist in the indication for surgery.

Otogenic complications occurred in 65 cases, i. e. in a quarter of the material; 44 of them were subjected to operation. In our experience failure of the usual treatment in bringing about improvement of the characteristic symptoms (skin, weight, faeces, etc.) combined with aggragavation of the anaemia points to a suppurative process. If neither the tympanic cavity nor the adenoid region, the skin, the uropoietic system, etc. present any sign of a secondary pyogenic lesion, antral empyema suggests itself as the plausible diagnosis, especially if the smear exhibits the above-described shifts. In young infants not even a focus is likely to produce any considerable rise in the white cell count and changes in the leucocyte count are diagnostically less conclusive than qualitative changes.

(vi) *Hypoproteinaemia*, described by SCHIFF and BAYER [29] as a characteristic and necessarily accompanying symptom of Leiner's disease, was present in every case. The serum protein value varied from 3.5 to 5.5 g per 100 ml, with 4.4 as the average in 250 cases. The average albumin-globulin ratio was 0.85.

Fig. 1 shows our findings concerning the average erythrocyte count, haemoglobin value, white blood cell

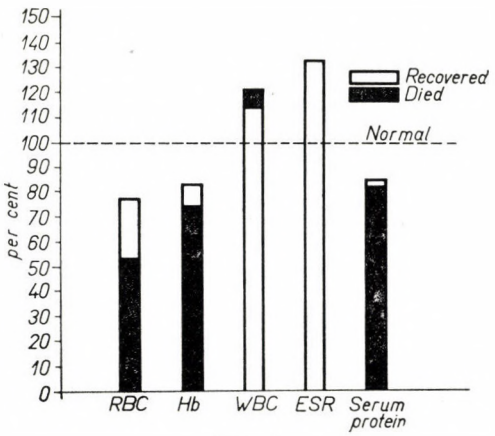


FIG. 1

count, erythrocyte volume index and serum protein value in the recovered (white sections) and died (shaded sections) patients as related to the corresponding normal values.

(vii) *The erythrocyte sedimentation rate* was usually low, varying between 2 and 6 mm per hour and agreed with the values for normal infants about 2 months of age, as observed also by BALLÓ [2]. In two gravely anaemic "white" cases the rates were as high as 20 to 35 mm.

(viii) *Paper electrophoresis.* In 50 cases the albumin level was diminished, associated for the greater part

with a conspicuous rise in alpha$_2$ globulin, a characteristic feature of the hypoproteinaemic syndromes. The low gamma globulin level partially explained the susceptibility to infection of the patients with Leiner's erythroderma. The average results were albumin, 48.5 per cent; alpha$_1$ 7.5 per cent; alpha$_2$ 15.5 per cent; beta, 13 per cent; gamma, 15.5 per cent.

(ix) *Blood group and Rh factor.* 175 patients were examined for blood groups and 65 for Rh factor. The results are shown in Table III.

The average duration of treatment was 53 days in cases with complications and 22.2 days in uncomplicated ones.

The increase in body weight during hospital treatment was 116 g for the recovered patients and nearly as much, 113 g, was the loss of weight of those who died.

(x) A further point is the mother's haematological state. Its influence on the infant is perhaps more important in Leiner's erythroderma than in any other infantile disease.

In 1954 when we first made a study of Leiner's disease in breast-fed infants, we observed a fairly high degree of anaemia in the mothers. In the present material the maternal red cell count was 3 500 000 on the average and the Hb value 11.4 g per 100 ml, i. e. hardly more than the values for their children at the age of 2 months (see Table IV).

Marked anaemia occurred in 20 per cent of the mothers, sometimes with an erythrocyte count as low as

TABLE III

Incidence of blood groups and Rh factor, in per cents

	Blood group				Rh factor	
	O	A	B	AB	+	−
Normal controls	32	42	18	8	86	14
Leiner's erythroderma recovered	41 (70)	30 (50)	19 (30)	10 (17)	78 (51)	22 (14)
died	—	(1)	(4)	(2)	—	—

(Figures in brackets show the number of cases)

What claims attention in Table III is the frequency of group 0 and the unproportionally high death among group B patients; the figures are too low, however, to permit of any statistical evaluation.

The fact should be noted that the number of Rh negatives exceeded the average Hungarian incidence; a similar experience has been emphasized in connection with other infantile diseases [9].

TABLE IV

Average data of the mothers

RBC	Hb g per 100 ml	Serum protein g per 100 ml	Maternal milk protein mg per 100 ml
3 500 000 (2.8—4.2 m)	11.4 (8.1—14.7)	7.1	1140 (830—1800)

2 800 000. This was due partly to the delivery and earlier affections, partly to a diet poor in protein and other factors. Treatment with liver extract, iron and blood transfusion in the graver cases, together with a protein-rich diet soon brought about improvement of both the haematological state and the quality of the milk, raising in the latter within 10 days the original 900 to 1000 mg protein content to a level sometimes as high as 1200 mg per 100 ml [10]. All this confirms our opinion first expressed by SEMENOVA [31], that treatment of Leiner's erythroderma should always be extended to the nursing mother in order to improve her haematological state.

As to the infant itself, local skin therapy and antibiotic hormonal (steroid) treatment must go hand in hand with an increased intake of nutrients to make up for the shortage prevailing mainly in the vitamin and protein supply, all this by the only possible way of re-establishing the haematological state of equilibrium. Moderately anaemic subjects should be given plasma, in addition to iron and vitamin B_{12}; in graver cases, transfusions of blood are necessary.

ACKNOWLEDGEMENT

We are indebted to Dr. B. SOLYMOSS for the paper electrophoretic studies.

SUMMARY

Observations made in 250 infants with Leiner's erythroderma have been reported. Anaemia was present in all of them and in most of the mothers. A relationship between the pathological course and the severity of anaemia has been established. When there are pyogenic complications or some focal process, marked shifts occur in the qualitative counts. Group 0 and Rh negativity were prevalent among the afflicted infants. The importance of simultaneously treating the mother with her child and the significance of improving the haematological state have been emphasized.

References

1. Baar, H. and Stransky, E.: Klinische Haematologie in Kindesalter. Deuticke, Berlin 1928.
2. Balló, T.: A Leinerkór májkezelése. Budapesti Orv. Ujság, **21,** 229 (1943).
3. Eckardt, F., Kunad, Th.: Über die Erythrodermia desquamativa Leineri. Kinderärztl. Prax. **26,** 443 (1958).
4. Eliasberg, H.: Beitrag zur Klinik der Erythrodermia desquamativa. Mschr. Kinderh. **15,** 277 (1918).
5. Ferencz, P., Boda, D.: Der Ursprung der Hypoproteinaemie bei der Leinerschen Krankheit. Mschr. Kinderh. **106,** 234 (1958).
6. Frank, K.: A Leiner kór kritériumairól és terápiájáról. Orv. Hetil. (Budapest) **94,** 784/a (1953)
7. Frank, K., Untersuchungen über die Anämie bei Leinerscher Krankheit. Ann. paediat. (Basel) **180,** 172, 1953.
8. Frank, K., Iliev, I., Alexy, M.: Gyermekosztályos betegek Rh faktorának gyakorlati jelentősége. Orv. Hetil. (Budapest) **99,** 1278 (1958).
9. Frank, K.: Untersuchungen über den Eiweißstoffwechsel der Leinerkranken. Mschr. Kinderh. **108,** 25 (1960).
10. Gerlóczy, F., Bencze, B., Malik, T., Ugray, E.: Über den E-vitamin-Stoffwechsel atrophischer Säuglinge. III. and IV. Ann. paediat. (Basel) **192,** 93 and 166 (1959).
11. Gerlóczy, F., Bencze, B., Malik, T.: Der E-Vitamin-Stoffwechsel der an Leinerscher Krankheit leidenden Säuglinge. Ann. Paediat. (Basel) **192,** 93 and 166 (1959).
12. István, L.: Haemotherapia a csecsemő- és gyermekgyógyászatban. Gyermekgyógy. (Budapest) **3,** 23 (1952).
13. Iványi, Gy.: Über die Bedeutung nutritiver Faktoren für den Stoffwechsel der Haut und des Gesamtorganismus mit besonderer Berücksichtigung der Leinerschen Krankheit. Neue Öst. Z. Kinderh. **1,** 481 (1956).
14. Iványi, Gy., Ébrey, P.: Adatok a Leinerkórban, ekzémában és dermatitisben szenvedő csecsemők szénhidrát anyagcseréjéhez. Gyermekgyógy. (Budapest) **8,** 176 (1957).
15. Iványi, Gy., Dósa, A.: Leinerkórban, dermatitisben és ekzémában szenvedő csecsemők serumának fungistatikus hatásáról. Orv. Hetil. (Budapest) **98,** 491 (1957).
16. Iványi, Gy., Koltay, M., Ébrey, P.: Untersuchungen über die Pathogenese der Leinerschen Krankheit. Acta med. hung. **7,** 97 (1955).
17. Iványi, Gy., Buzás, G.: Le contenu en hormone antidiuretique du liquide cephalo-rachidien des nourrissons atteints de maladie de Leiner. Ann. paediat. (Basel) **179,** 41 (1952).
18. Kho, L. K., Tumbeleka, W. A.: The Pathogenesis of Anaemia in Kwashiorkor. Ann. paediat. (Basel) **194,** 257 (1960).
19. Kokil, S.: Über Dermatitis Seborrhoides. Ann. paediat. (Basel) **183,** 28 (1954).
20. Leiner, C.: Über Erythrodermia desquamativa, eine eigenartige universelle Dermatose der Brustkinder. Arch. Dermat. **89,** 163 (1907).
21. Lombos, O.: Lymphocytás reakció a kisgyermekkorban. — Gyermekgyógy. (Budapest) **3,** 370, (1951).
22. Liebner, E.: A Leinerkór keletkezéséről és kezeléséről. Orv. Lapja (Budapest) **3,** 463 (1947).
23. Liebner, E., Flórián, E.: Sur l'étiopathologie de la dermatitis seborrhoides et de l'erythrodermia desquamativa des nourrissons. Ann. paediat. (Basel) **189,** 129 (1957).
24. Máramarosi, Gy., Oláh, D., Tuza, K.: Kann die generalisierte Form der Erythema mycoticum infantile mit der Leinerschen Krankheit in Verbindung gebracht werden? Derm. Wschr. **129,** 313 (1954).
25. Mester, A., Radek, M., Kádas, L.: Funktionelle und anatomische Pankreasveränderungen bei Erythrodermia desquamativa Leineri. Arch. Kinderh. **145,** 59 (1952).
26. Mester, A., Szigethy, Gy., Radek, M.: Störungen der Fettverdauung bei Erythrodermia desquamativa Leineri. Ann. paediat. (Basel) **185,** 303 (1955).
27. Nádrai, A., Venkei, T.: Sur l'étiopathologie de la dermatitis seborrhoides et de l'erythroderma desquamativa. Ann. paediat. (Basel) **189,** 154 (1957).
28. Salmi, L., Martoni, L.: La vitamina B_{12} nella erythrodermia desquamativa tipo Leiner. Klin. pediat. (Bologna) **32,** 628 (1950).
29. Schiff, E., Bayer, W.: Über das Verhalten der Serumfraction bei an Erythrodermie erkrankten Kindern. Mschr. Kinderh. **34,** 17 (1926).
30. Stransky, E.: Some Types of Anaemia in Childhood. Med. clin. (Barcelona) **18,** 221 (1952).

31. Semenova, E. L. (Семенова, Е. Л.) : К вопросу десквамативной эритродермии у грудных детей. Педиатрия **32**/5, 12 (1953)
32. Stepanova, A. A. (Степанова А. А.): О применении камполона при лечении эритродермии Лейнера. Вопр Педиат. **19**/2, 17 (1951)
33. Wolfram, G.: Zum Krankheitsbild der Dermatitis seborrhoides. Münch. med. Wschr. **101**, 1938 (1959).
34. Woodruff, C., Ripy, H. W.: Variable Response to Vitamin$_{12}$ of Megaloblastic Anaemia of Infancy. Pediatrics **4**, 723 (1949).

Dr. K. Frank
Megyei kórház
Szombathely, Hungary.

Über die aktuelle klinische Anschauung der Pharmakotherapie

Nach einem Vortrag, gehalten am 26. September 1960 im Internationalen Ärzte-Seminar zu Budapest, veranstaltet vom Internationalen Studentenverband, vom Landesausschuß der Organisationen der Ungarischen Universitätsstudenten und der Medizinischen Universität in Budapest.

Von

P. Gegesi Kiss

I. Kinderklinik der Medizinischen Universität Budapest

(Eingegangen am 27. November 1960)

Auf je größere und ausgedehntere wissenschaftliche Ergebnisse sich die klinische Medizin stützen kann und auf Grund dieser Ergebnisse je reichere Erfahrungen sich die ärztliche Tätigkeit ansammelt, desto kräftiger tritt die klassische These in den Vordergrund, daß nicht die Krankheit, sondern der kranke Mensch zu behandeln ist. Es geht aus genau kontrollierbaren Experimenten und klinischen Beobachtungen hervor, daß obwohl die Eigenart der Erscheinung und der Folgen der durch identische Krankheitserreger oder Krankheitsursachen bedingten Krankheiten vom spezifischen Krankheitserreger oder von der Krankheitsursache abhängt, sie ebenso von der Art der Antwort des angegriffenen Organismus abhängig ist. Zu dieser Eigenart der Antwort gehören in gleicher Weise die qualitativen, quantitativen, sowie die mit der Zeitdauer zusammenhängenden Eigentümlichkeiten. Niemand wird es bezweifeln, daß diese Anschauungsweise auch für die zeitgemäße Pharmakotherapie gültig ist. Hinsichtlich der Pharmakotherapie bedeutet dies, daß einen schweren Fehler bei seiner Heiltätigkeit der Arzt begeht, wenn er sich damit begnügt, bei der Behandlung irgendeiner Krankheit nach der viele Jahrzehnte hindurch erstrebten einzigen Anschauungsweise der »Sterilisatio permagna« vorzugehen. Heutzutage ist es für jeden gebildeten Kliniker, für jeden in der allgemeinen Praxis tätigen, gebildeten Arzt klar, daß es keine menschliche Krankheit gibt, deren schwerere Formen von irgendeinem einzigen Wundermittel auf einen Schlag geheilt werden könnten. Diese These möchte ich trotz dessen aufrechterhalten, daß ich selbst Jahrzehnte hindurch bei der Behandlung der Syphilis die verschiedenen Salvarsan-Präparate, bei an Malaria leidenden Kranken die Chinin-Präparate, bei den Kreislaufinsuffizienzen die Digitalis- und Strophanthin-Präparate, bei den verschiedenen mikrobenverursachten Erkrankungen die verschiedenen Sulfonamid-Präparate, Antibiotika, bei einzelnen Anämien die Eisen- und Leberpräparate, beim diabetischen Koma das Insulin — lange könnte ich noch diese Aufzählung fortsetzen — angewandt habe. Mit diesen Medikamenten habe ich — genau wie viele andere Kliniker —

schöne und überzeugende Erfolge erzielt. Die obige These halte ich deshalb aufrecht, weil obwohl die günstigen Ergebnisse ohne diese spezifisch wirkenden Heilmittel nicht hätten erzielt werden können, diese Medikamente — wenn sie sich auch in entscheidender Weise auswirkten — dennoch nur einen Teil der wirklich aktuellen, komplexen Behandlungsverfahren bildeten. Ich glaube nicht betonen zu müssen, daß wenn die Dinge bei diesen zweifellos bewährten und spezifisch wirkenden Medikamenten so stehen, um so mehr eine ähnliche Lage bei den unübersehbar unzähligen Mitteln besteht, bei denen hinsichtlich der Spezifität der Wirkung noch vielerlei Zweifel vorliegen.

Aus diesem Gedankengang folgt es meiner Ansicht nach klar, daß wir dann von einer aktuellen Pharmakotherapie sprechen können, wenn das in einem gegebenen Fall zu verabfolgende Heilmittel sowohl bei der qualitativen Auswahl als auch bei der Bestimmung der Dosis nicht nur nach seiner Wirkung auf den Krankheitserreger oder die Krankheitsursache erwogen wird. Das Medikament ist sogar nicht nur nach der Art der allgemeinen Reaktion des erkrankten Individuums, nach seiner allgemeinen konstitutionellen und aktuellen konditionellen Lage zu prüfen, sondern es muß auch berücksichtigt werden, daß *jedwede Krankheit, die von irgendeiner Ursache in einem individuellen Organismus ausgelöst wird, sowohl in morphologischer als auch in funktioneller Hinsicht eine bestimmte Form in ihrem Verlauf aufweist.* Dieser Vorgang des Verlaufs könnte in großen Zügen in folgende Phasen zerlegt werden: 1. *Phase des Eindringens* des Krankheitserregers oder der Krankheitsursache (Zeitpunkt und Stelle), 2. *Verbreitung, Diffundierung* des eingedrungenen Krankheitserregers oder der zur Geltung gelangten Krankheitsursache *im Gesamtorganismus* (in den Körpersäften, in der Gleichgewichtslage der verschiedenen Systeme, — des endokrinen Systems usw.), 3. Phase des »*Anhaftens*«, der *Lokalisation* des Krankheitserregers oder Krankheitsursache *in irgendeinem Organ oder Organsystem*, 4. Phase der *sekundären Auswirkungen auf den Gesamtorganismus* der in den Organen oder Organsystemen lokalisierten morphologischen Veränderungen. Diese sekundären Veränderungen im Organismus als Ganzes können sich entweder darin offenbaren, daß *a)* die *spezifischen Gewebsveränderungen der Organe* »zerstreut«, disseminiert werden, sie können sich jedoch auch darin offenbaren, daß *b)* diese sekundäre Diffusion auf *nicht-spezifische Art* in der Form von allergischen Erscheinungen manifest wird. 5. In der fünften Phase nimmt die *Rückbildung all dieser Vorgänge* ihren Anfang. Während dieser Rückbildung kehrt der Organismus ebenfalls in mehreren Stufen zu seiner funktionellen und morphologischen Beschaffenheit vor der Erkrankung zurück. Ich glaube, es ist ohne weiteres verständlich, daß wir bei der Behandlung des Kranken im gegebenen Fall, bei der Bestimmung der Qualität und der Quantität des zur Behandlung

gewählten Mittels — sogar bei Vorhandensein desselben Krankheitserregers oder derselben Krankheitsursache, und innerhalb der Beschaffenheit der Antworten desselben Organismus — in den verschiedenen Phasen des Krankheitsverlaufs anders und anders vorzugehen haben.

Auf Grund der Erfahrungen einer sich auf mehrere Jahrzehnte erstreckenden wissenschaftlichen Forscherarbeit und praktischen ärztlichen Tätigkeit halte ich diese meine Thesis aufrecht, daß die Pharmakotherapie zwar unerläßlich ist, sie dennoch nur einen Teil der komplexen Heilverfahren bildet. Immerhin pflichte ich der Auffassung der Pharmakologen bei — und diese Auffassung steht nicht im Gegensatz zu der von mir vertretenen klinischen Auffassung —, nach der das Pharmakon bei der modernen komplexen Therapie ein Mittel darstellt, das seiner Aufgabe dann zufriedenstellend entspricht, wenn es sich — im ohnehin äußerst kompliziert funktionierenden menschlichen Organismus — zur Beseitigung des gegebenen Krankheitsprozesses, kurz an einem bestimmten »Punkte« in »selektiver« bzw. »elektiver« Weise an die »Stelle« spezifisch anhaften kann, wo die »primäre Wirkung« im gesamten komplizierten System und Krankheitsverlauf erwünscht wird. Mit Freude begrüßt der Kliniker den Wandel in der Richtung der pharmakologischen Untersuchungen, daß die frühere »klassische Pharmakologie« allmählich der »zellulären Pharmakologie« Platz gibt. Während dieser Umwandlung verwertet die Wissenschaft der Pharmakologie nicht nur die Methoden und die Forschungsergebnisse der klassischen Pharmakologie, sondern auch diejenigen der Biochemie, der Biophysik und trachtet die Verbindungen des Pharmakons und der Zellelemente mit ganz neuartigen, wenn nötig, auch intrazellulär angewandten elektrophysiologischen Methoden zu erforschen und zu analysieren. In dieser Weise ist die Pharmakologie bestrebt, solche neue Heilmittel zu schaffen, die über das erwähnte spezifisch selektive, elektive Bindungsvermögen an die Zellen und Zellengruppen in gesteigertem Maße verfügen und eine entsprechende Wirkung aufweisen.

Diese spezifische, selektive Wirkung auf die Zellen und Zellengruppen kann sich in zwei Richtungen geltend machen: entweder steigert, oder dämpft, hemmt sie die Funktion der betreffenden Zellengruppe. Während der Erkennung der zellulären Bindungsweise und Wirkungsart nimmt die Pharmakologie heutzutage immer mehr einen »zellulären« Charakter an. Diese Pharmakologie wird die Kliniker mit genau »zielbaren«, »gezielten« spezifischen »Zellenwirkstoffen« versorgen, die in die erwünschte Zellengruppe gesteuert werden können. Bei diesem komplexen Heilverfahren wird dann der Kliniker mit Sicherheit wissen, daß bei den Verkettungen eines gewissen pathologischen Vorganges in einer gegebenen Phase, welche Kettenglieder mit einem die Zellfunktion steigernden — und welche mit einem die Zellfunktion hemmenden, dämpfenden »spezifischen Wirkstoff« aufs

Korn zu nehmen sind. Die neue, »zelluläre Pharmakologie« wird in dieser Weise nicht nur die Heilkunde besser und direkt fördern, als die frühere, sondern sie wird auch in allgemeiner, prinzipieller Hinsicht neue Wege eröffnen. Bei der Prüfung der gegenseitigen Einwirkungen des Pharmakons und der Zellenelemente, also bei der Analyse des Zusammenhanges der chemischen Struktur und der Wirkungen erhält der Pharmakologe Aufschluß nicht nur über die zelluläre (und subzelluläre) Rezeptorenstruktur, sowie über die klassische Strukturenformel des Pharmakons, sondern auch über die räumliche Beschaffenheit der Molekulenstruktur. So werden im Wege der Pharmakonforschung die Grundlagen der Erkennung einer durchwegs neuen chemischen Konstruktion niedergelegt.

Es ist offensichtlich, daß die gegenwärtige ärztliche Tätigkeit, die auf der oben geschilderten allgemeinen Anschauungsweise beruht, sowie innerhalb dieser Tätigkeit die Pharmakologie äußerst vielschichtig und gegebenenfalls sehr kompliziert ist. Und dies um so mehr, als wir im Laufe des Heilverfahrens — da wir nicht die Krankheit, sondern den erkrankten Menschen behandeln — mehrerlei Schwierigkeiten zu überwinden haben. Es ergibt sich die Frage, welche ärztliche Tätigkeiten bei der Behandlung des Kranken im allgemeinen in Betracht kommen.

1. Die symptomatische Behandlung;

2. *direkte* Maßnahmen, die die Neutralisierung, die Elimination der die Krankheit verursachenden spezifischen Krankheitserreger: der Mikroorganismen und deren Gifte bezwecken;

3. die günstige Beeinflussung der von den Krankheitserregern oder Krankheitsursachen herbeigeführten morphologischen und funktionellen *Organveränderungen.* Auch hier können Maßnahmen von verschiedenen Richtungen in Betracht kommen: *a)* die Beeinflussung der vom Krankheitserreger *spezifisch herbeigeführten* Organveränderungen, *b)* die günstige Beeinflussung der *nicht-spezifischen Ernährungsstörungen* in den Zellen, der Störungen des Zellstoffwechsels, der Störungen im Energieaustausch der Zellen während der pathologischen Prozesse in den Organen und Zellen, *c)* die Beeinflussung der *allergischen Veränderungen in den Geweben*;

4. die Beeinflussung in eine günstige Richtung der funktionellen oder humoralen Veränderungen, die in der *Gesamtheit und Vollständigkeit des Organismus* von den Krankheitserregern und Krankheitsursachen in direkter spezifischer Weise und in indirekter nichtspezifischer Weise herbeigeführt worden sind.

Die *komplexe Behandlung* besteht eben darin, daß bei von was immer für Erregern oder Ursachen herbeigeführten Krankheitsprozessen immer diejenigen Heilmittel, Maßnahmen oder ihre Kombinationen angewandt werden müssen, durch welche unsere Zielsetzungen in der Therapie im gegebenen Zeitpunkt, in der gegebenen Periode des Krankheitsverlaufs, ohne jegliche polypragmatische

Tendenz, zusammenhängend, in enger Verbindung miteinander erreicht werden. Bei der komplexen Behandlung ist es eine ernste Sorge für viele Kliniker, daß sie ja nicht in eine Polypragmasie verfallen. Wegen dieser Besorgnis dürfen wir aber in bezug auf die Verabfolgung von Medikamenten auch in keinen Nihilismus verfallen. Während der Krankheit des Organismus als Ganzes können sich die funktionellen Störungen der Regulation und der Gegenregulation, die funktionellen Störungen der einzelnen Organe und Organgruppen — als ein Circulus vitiosus — kontinuierlich miteinander verknüpfen. Schließlich kann ein solcher Zustand entstehen, daß sozusagen eine funktionelle Anarchie im Gesamtorganismus vorhanden ist. In solchen Fällen kann es vorkommen, daß die katastrophenartige Dysfunktion gleichzeitig an mehreren »Punkten« zu unterbrechen ist; hierzu können mehrere Pharmaka, eventuell die Kombination von mehreren Pharmaka entgegengesetzer Wirkung in Betracht kommen. Dabei dürfen wir uns keinesfalls an ein starres Prinzip festklammern und deswegen der Anwendung von scheinbar einander entgegenwirkenden Pharmaka abgeneigt sein.

Von den in den obigen vier Punkten zusammengefaßten therapeutischen Zielsetzungen möchte ich einige Gedanken zur Verteidigung der *symptomatischen Behandlung* anführen. Die ärztliche Tätigkeit der vergangenen 2—3 Jahrzehnte, insbesondere die klinische Wissenschaft hat sich mit einer gewissen Geringschätzung gegenüber der symptomatischen Behandlung verhalten. Und doch ist die symptomatische Behandlung für den Kranken selbst dann von sehr großer Bedeutung, wenn die betreffenden Symptome nicht ernst sind, das Leben des Kranken nicht gefährden, nur unangenehm von ihm empfunden werden und seinen Allgemeinzustand, sein Wohlbehagen unangenehm beeinflussen. Darüber hinaus kann aber der symptomatischen Behandlung in einzelnen Fällen sogar eine entscheidende Bedeutung zukommen. Es gibt nämlich Lebensperioden, so das junge Säuglingsalter, das frühe Kindesalter, und deren Gegensatz: das Greisenalter, in denen die Bedeutung der symptomatischen Behandlung über die »Besserung des Wohlbefindens« hinausgeht. In diesen Lebensperioden kann es nämlich vorkommen, daß der Kranke infolge des »Symptoms« stirbt: z. B. der junge Säugling infolge der hyperpyrexischen Tachykardie, der »symptomatischen« Eklampsie, oder lediglich infolge der ebenfalls »symptomatischen« Dehydration oder Azidose. Auf die weitere Anführung von Beispielen verzichten wir. Die moderne Pharmakotherapie muß sich also gegebenenfalls auch einer symptomatischen Behandlung bedienen, die hinsichtlich ihrer Wirkungsintensität mit der kausalen Therapie gleichwertig ist.

Ein anderes Moment, was ich besonders hervorheben möchte, ist die Zielsetzung der modernen Pharmakotherapie, die *Funktion des Gesamtorganismus des erkrankten Menschen*, — wenn ich mich so ausdrücken

darf — das *dynamische innere Milieu des Organismus gegebenenfalls zu ändern*. Diese Tätigkeit bezweckt, daß der unmittelbare Kampf gegen die Krankheitserreger oder Krankheitsursachen in einem günstigeren inneren Milieu des Gesamtorganismus, bei besseren Reaktionsmöglichkeiten des Kranken ausgefochten werde. In anderen Fällen bezweckt ein solches Vorgehen den Zeitgewinn, damit die spezifischen Heilmittel ihre Wirkungen gegen die Krankheitserreger und ihre Toxine geltend machen können, und daß der Kranke infolge der Dysfunktion des Gesamtorganismus ja nicht stirbt, bevor die Krankheitserreger, ihre Toxine, oder die Krankheitsursachen von den sonst wirksamen spezifischen Mitteln neutralisiert, eliminiert werden.

Das dynamische innere Milieu des Organismus kann von der modernen Pharmakotherapie nach dreierlei Richtungen beeinflußt werden: Die eine Richtung entspricht der *Steigerung* dieses Dynamismus, die andere der *Dämpfung*, *Herabsetzung* dieses Dynamismus, und die dritte Möglichkeit ist mit der *schnellen und radikalen Behebung gewisser Mangelzustände bzw. andauernder pathologischer Zustände* im Gesamtorganismus gleichbedeutend.

Zu den *Methoden der Steigerung* gehören die verschiedensten fiebererzeugenden Verfahren (gleichgültig, ob sie von biologischer, chemischer, oder physikalischer Art sind), die verschiedenen Verfahren, die eine stressartige Wirkung haben (Insulinschock, Cardiazol-Schock usw.), hierher gehören gewisse diätetische Vorschriften, gewisse Maßnahmen, die hyperergische Zustände, anaphylaktische Zustände herbeiführen, usw.

Zu den *dämpfenden Methoden* gehören die verschiedensten Formen der künstlichen Hibernation, der Dauerschlaf, verschiedene »beruhigende« Verfahren, Eingriffe, die die Entfernung einzelner endokriner Organe, oder die Hemmung ihrer Funktion bezwecken, usw.

Andauernde oder wiederholte —, den ganzen Organismus schädigende — Einwirkungen (protrahierte Krankheiten, das Anhaften von mehreren, aufeinanderfolgenden Krankheiten im Organismus, oder eine andauernd nicht entsprechende, mangelhafte Ernährung, mangelhafte Betreuung, nicht genügende Ruhe) können die zirkumskripte Erkrankung nicht nur von einzelnen Organen herbeiführen, sondern sie können *verbleibende Mangelzustände* bzw. sozusagen *fixiert scheinende pathologische Zustände* im Gesamtorganismus auslösen. In diesen eigenartigen bzw. pathologischen Zuständen des Organismus weicht die Wirkungsweise der Heilmittel von der üblichen ab und sie vermögen den erwarteten günstigen Effekt nicht auszulösen. Deswegen ist es nötig, diese andauernden Mangelzustände bzw. pathologischen Zustände im Gesamtorganismus so bald wie möglich und radikal zu beseitigen. Ein solches Verfahren ist z. B. bei den Frühgeborenen in den ersten 2—3 Tagen des Lebens der wegen Blutgruppen-Inkompatibilität durchgeführte Blutaustausch; solche Maßnahmen sind

die im Säuglings- und Kindesalter vorgenommenen Bluttransfusionen, Plasmatransfusionen: die Verabfolgung größerer Mengen von Salz- und Zuckerlösungen, in verschiedenen Konzentrationen und Zusammensetzungen, die sog. Rehydration, die Beseitigung von Hypovitaminosen durch stoßartige Maßnahmen. In diese Gruppe gehören — jedoch mit entgegengesetzter Wirkung — die Entfernung durch den Blutstrom der sich im Organismus angehäuften schädlichen Stoffe: die Anwendung der künstlichen Niere.

Wir möchten mit Nachdruck darauf aufmerksam machen, daß diese dreierlei Verfahren zur therapeutischen Änderung des dynamischen inneren Milieus des erkrankten Individuums ausnahmslos die größte Umsicht erfordern. Nur sowohl in wissentschaftlicher als auch in praktischer Hinsicht gut ausgerüstete, über reiche Erfahrungen verfügende Kollektiven und Anstalten sollen die Durchführung solcher Maßnahmen unternehmen. Diese Eingriffe übertreffen nämlich an Gefährlichkeit die Risiken von vielen großen Operationen. Richtig gewählt, rechtzeitig angewandt können sie hingegen — in der Hand von Meistern — selbst in solchen Fällen lebensrettend sein, bei denen den mit völligem Zusammenbruch einhergehenden Funktionsstörungen des Gesamtorganismus mit anderen Methoden, durch Anwendung der sonst besten Medikamente nicht mehr abgeholfen werden kann.

Die Anwendung der modernen Pharmakotherapie im Sinne unserer obigen Ausführungen kann besonders in solchen pathologischen Zuständen erfolgreich sein, die wir in unserer Klinik mit Vorliebe *»akute diffuse Phase der akuten Infektionen«* nennen, insbesondere bei den Paroxysmen dieser Krankheiten: bei *akuten Katastrophen*. Nach unserer Auffassung ist — insbesondere *in den gefährlichen Lebensperioden, also im frühen Säuglings- und Kleinkindesalter, im allgemeinen: im Kindesalter — in den Frühphasen der Krankheiten das von uns »frühzeitige aktive radikale Behandlung« genannte Verfahren* anzuwenden. In diesen gefährlichen Lebensaltern funktionieren nämlich die Regulations- und Gegenregulationsmechanismen des Organismus nicht mit der erwünschten Pünktlichkeit, und eben infolge der Labilität dieser Regulations- und Gegenregulationssysteme verfügt der Organismus nur über eine ungenügende Reservekraft, so daß rasch verhängnisvoll werdende akute Katastrophen-Zustände sehr leicht zur Entwicklung kommen können. Die frühzeitige aktive radikale Behandlung ist damit gleichbedeutend, daß bei Krankheiten mit akutem Verlauf, besonders bei von Mikroben herbeigeführten Krankheiten, also bei Infektionskrankheiten — hierher zähle ich selbstverständlich auch die verschiedenen Virusinfektionen — mit Hilfe von den mit der größten Umsicht bestimmten, jedoch sehr aktiven therapeutischen Maßnahmen sämtliche Heilmethoden schon früh und rechtzeitig anzuwenden sind, mit denen sämtliche Auswirkungen der Infektionen so bald wie möglich be-

seitigt werden können. Man muß trachten, sowohl die Krankheitserreger selbst rasch zu vernichten, als auch die im Organismus diffundierten Toxine und die in ihren Wirkungen ähnlichen Produkte der Krankheitserreger damit parallel so bald wie möglich zu neutralisieren, schließlich die etwaigen gefährlichen Symptome rasch zu beseitigen. Dem Wesen nach besteht also die frühzeitige aktive radikale Behandlung darin, daß falls der spezifische Krankheitserreger im konkreten Fall nachgewiesen werden konnte, der Krankheitserreger durch direkt wirkende Mittel — Chemikalien oder Antibiotika — bekämpft werden kann, und wir gleichzeitig über spezifisch wirkende Antitoxine gegen die Toxine dieser Krankheitserreger verfügen: all diese Mittel rechtzeitig, in der entsprechenden Dosierung und rasch in den Organismus einzuführen sind. Gleichzeitig soll alles unternommen werden, um die eventuell gefährlich werdenden Symptome durch eine ergänzende komplexe Behandlung, durch eine symptomatische Behandlung — mit wirksamen Dosen — zu unterdrücken, und um den allgemeinen Zustand des erkrankten Organismus, seine Ernährtheit, seinen Stoffwechsel, seine Widerstandsfähigkeit und Energie damit parallel in eine Lage bringen zu können, daß auch der Organismus selbst mit völligem Kräfteaufwand unseren Heilmethoden beistehen kann. Sollte hingegen der Nachweis des spezifischen Krankheitserregers in der Frühphase nicht gelingen, oder handelt es sich um eine Krankheit, bei welcher der Nachweis des Krankheitserregers mehrere Tage in Anspruch nimmt und so wir keine gezielte Therapie einleiten können, dann soll die frühzeitige aktive radikale Behandlung darin bestehen, daß wir innerhalb der komplexen Behandlung eine kombinierte antibiotische und chemische Behandlung so lange anwenden, bis der Nachweis, die Identifizierung des Krankheitserregers gelingt und wir auf eine gezielte Therapie übergehen können. In solchen Fällen ist selbstverständlich auch die Verabfolgung von spezifisch wirkenden Antitoxinen nicht gestattet, sondern wir geben Gammaglobulin in therapeutisch wirkenden Dosen, oder gemischtes Erwachsenenserum zur Förderung der Neutralisierung bzw. Elimination dieser Toxine. In jedem Fall muß auch dafür gesorgt werden, daß Vitamine von der frühesten Phase der Erkrankung an während des ganzen Verlaufs sozusagen in übermäßig scheinenden Mengen dem Organismus zugeführt werden, — besteht kein Erbrechen, dann peroral, aber parallel damit auch in der Form von Injektionen. Mit dieser großen komplexen Vitamingabe wird nicht nur der allgemein anerkannte spezifische Vitamineffekt erstrebt, sondern auch der allgemeine Effekt der Vitamine auf den Zellstoffwechsel und den Energieaustausch der Zellen in Betracht gezogen.

Einen organischen Bestandteil dieser komplexen frühzeitigen aktiven radikalen Therapie bildet die Flüssigkeitszufuhr in entsprechender Menge und Qualität, ferner die Förderung der Verdauungs- und Resorptions-

vorgänge im Magen-Darmtrakt durch die Einstellung einer entsprechenden, leicht verdaulichen, leicht abzubauenden, keinen Meteorismus verursachenden, leicht entgiftbaren Diät von entsprechendem Kalorienwert, sowie nötigenfalls eine vorübergehend parenterale intravenöse Ernährung, schließlich die Sicherung eines Schlafes von der erwünschten Dauer und in der nötigen Tiefe. Je jünger das Kind bzw. der Säugling, um so mehr Aufmerksamkeit müssen wir der Ernährung und der Sicherung der nötigen Ruhe zuwenden. Im Organismus der jüngeren Individuen können nämlich die anfänglich latenten, bald jedoch auch klinisch manifesten atrophischen Zustände bei jedweder Krankheit sehr rasch zur Ausbildung kommen, die dann als ein Circulus vitiosus zur Grundkrankheit vergesellschaftet die schnelle und erfolgreiche Behandlung unmöglich machen.

Auf Grund von sich auf mehrere Jahrzehnte erstreckenden klinischen Erfahrungen haben wir diese Anschauungsweise der komplexen frühzeitigen aktiven radikalen Behandlung uns deshalb angeeignet und die damit zusammenhängenden Methoden haben wir deswegen ausgearbeitet, daß je weniger Zeit und Möglichkeit den Krankheitserregern und ihren Toxinen — was die Intensität ihrer Wirkung anbelangt — gegeben werde, um — außer den im Organismus ohnehin verursachten funktionellen Störungen — auch strukturelle Veränderungen in den Geweben und Zellen herbeiführen zu können. Andererseits bezweckt diese Behandlung, daß die Krankheitserreger und ihre Toxine — die im Organismus immer auch als Antigene auftreten — um so weniger ihre allergisierende, sensibilisierende Wirkung entfalten können. Dies ist um so mehr notwendig, da der Vorgang der Sensibilisierung bekanntermeise nicht nur damit gleichbedeutend ist, daß humorale Veränderungen entstehen, sondern daß morphologische Veränderungen von allergischer Eigenart in den Geweben, Zellen und im intrazellulären Raum zustandekommen. Die Verhütung dieser strukturellen Veränderungen ist auch deshalb wichtig, da man nie wissen kann, ob von diesen strukturellen Veränderungen — gleichgültig, ob sie unter dem Reizeffekt des Krankheitserregers oder seines Toxins, oder während eines allergischen Prozesses entstanden sind — keine verbleibenden Narben zurückgelassen werden, andererseits man nie im voraus wissen kann, ob diese morphologischen Veränderungen als sekundäre Infektionsherde keine Quellen von einer Dissemination und so Wegbereiter der tertiären Phase der Krankheit werden.

Ich glaube, daß wenn wir im Säuglings- und frühen Kindesalter gleich am Anfang der verschiedensten Erkrankungen das Prinzip der richtig aufgefaßten frühzeitigen aktiven radikalen Behandlung befolgen, wir einerseits sehr oft verhindern können, daß im Organismus der so leicht verletzlichen und zarten jungen Säuglinge so schwere strukturelle und funktionelle Veränderungen zur Ausbildung gelangen, welche später zu akuten

Katastrophen führen, andererseits der Entstehung von atrophischen Vorgängen vorbeugen können.

*

Bei der Erörterung der modernen klinischen Anschauungsweise der Pharmakotherapie möchte ich noch kurz die Zielsetzungen erwähnen, die im vergangenen Jahrzehnte in der unter meiner Leitung stehenden I. Universitätskinderklinik zu Budapest vor uns schwebten. Bei diesen Zielsetzungen habe ich mich an die Anschauung festgehalten, den menschlichen Organismus als eine Einheit zu betrachten. Ich vertrat auch weiterhin die Ansicht, daß in dieser Einheit die einzelnen Organe und Organsysteme von der Hirnrinde koordiniert funktionieren und ihren eigenartigen Aufgaben der aktuellen Lage des Gesamtorganismus entsprechend nachkommen. Jedoch auf Grund der Tatsache, die sozusagen als ein Gemeinplatz gilt, daß sowohl diese Einheit, also die Gesamtheit des menschlichen Organismus, wie auch die den Organismus bildenden einzelnen Organe letzten Grades auf der *Zellfunktion beruhen*, sah ich mich veranlaßt, diese Anschauung zu erweitern. Bei meiner heutigen Anschauungsweise ist für mich folgendes wegweisend: In der Denkart des Klinikers, bei den weiteren Forschungen und in der alltäglichen klinischen Tätigkeit ist die größte Aufmerksamkeit der Zellfunktion zuzuwenden, die die einheitliche Funktion der Gänze, der Vollständigkeit des Organismus besorgt, gleichzeitig aber auch der physiologischen Bestimmung des Organs entsprechend spezifisch ist. Daneben dürfen wir aber nie aus den Augen lassen, daß der *grundlegende, allgemeine Zellstoffwechsel und der Energieaustausch der Zellen auch die Grundlage der Funktion sämtlicher Organe und eigentlich auch des Gesamtorganismus bilden.* Es ist nämlich ohne weiteres verständlich, daß dazu, daß der menschliche Organismus als Ganzes und die einzelnen Organe den zwischen ihnen bestehenden großen Zusammenhängen entsprechend und im Interesse des ganzen Organismus funktionieren und ihre Aufgaben erfüllen können, der entsprechende Verlauf des allgemeinen Energieaustausches der Zellen und des Zellstoffwechsels unerläßlich ist. Die klinische Medizin und die tägliche praktische Tätigkeit können meiner Ansicht nach weitere Fortschritte nur dann erzielen, wenn die sonst richtige funktionelle pathologische Anschauungsweise jetzt bereits über die Anschauung hinwegschreitet, die lediglich die großen Zusammenhänge, die Einheit des Organismus als Ganzes, die physiologische Eigenart der einzelnen Organe und ihre spezifische Funktion berücksichtigt. In den Forschungen, in der praktischen Tätigkeit ist stets vor Augen zu halten, welche Störungen, eine Insuffizienz oder eine Hyperfunktion im allgemeinen Energieaustausch der Zellen, im Zellstoffwechsel während einer strukturellen oder funktionellen Veränderung in irgendeinem Organismus oder Organ gegebenenfalls vorliegen. Deswegen habe ich

in den letzten Jahren die Begriffe: *Zellen-Hypoenergie*, letzten Grades: *Zellen-Anenergie* zu den bisherigen Begriffen geprägt. Zur Anwendung der klinischen Medizin bzw. zur Ausübung einer klinischen Praxis, die auf dieser, auch die Eigenart des allgemeinen Energieaustausches der Zellen berücksichtigenden Anschauungsweise beruhen, muß der Kliniker auch die Ergebnisse der Biophysik und der Biochemie bis auf die Einzelheiten kennen, ja sogar hat er neue, für den Kliniker wichtige Ansprüche gegenüber den auf diesem Gebiet tätigen theoretischen Forschern anzumelden.

Dieser Anschauung entsprechend, leiten wir die Pharmakotherapie in der Weise in unserer Klinik, daß — neben der therapeutischen Beeinflussung der Funktionen, die infolge der Krankheitserreger, der Krankheitsursachen, der Gifte der Krankheitserreger im Gesamtorganismus oder in den einzelnen Organen eine pathologische Störung erfahren haben — auch die medikamentösen Maßnahmen gefunden werden, mit denen der allgemeine Zellstoffwechsel, der Energieaustausch der Zellen in die richtigen Bahnen gelenkt werden kann. Ohne die Beseitigung der energetisch-dynamischen Funktionsinsuffizienz, die auf der Störung des allgemeinen Zellstoffwechsels und des Energieaustausches der Zellen beruht, kann nämlich selbst das für die gegebene Krankheit entsprechendste spezifische Heilmittel seine Wirkung nicht im erwünschten Maße geltend machen.

Bei der Berücksichtigung der Anforderungen der modernen Pharmakologie, und manchmal auch bei der Befolgung des am besten geleiteten Heilverfahrens, wird der Arzt in einzelnen Fällen den Eindruck bekommen, daß der Heilprozeß bei den von ihm für entsprechend gehaltenen und richtig gewählten Heilmethoden nicht in dem Tempo fortschreitet, als es hätte erwartet werden können. In solchen Fällen gerät der Arzt oft in Verlegenheit, fängt an, die Arzneien zu wechseln, und verfällt — früher oder später — in eine Polypragmasie. Hierbei soll aber der Arzt daran denken, daß — wie einleitend bereits erwähnt wurde — nicht die Krankheit, sondern der erkrankte Mensch behandelt wird. Die Bestimmung der »Eintrittspforte« der Krankheit kann — wie ich darauf ebenfalls schon hingewiesen habe — unter Umständen sehr wichtig sein. Die Krankheiten weisen nämlich auch in dieser Hinsicht kein einheitliches Bild auf. Es ist zweifellos erwiesen, daß *gewisse psychische Funktionsstörungen von primär funktioneller Eigenart* solche funktionellen, sodann morphologischen Veränderungen in beliebigen Teilen des menschlichen Körpers herbeiführen können, die sich in diesem späteren Zeitpunkt bereits in organischen Symptomen offenbaren, und gleichzeitig damit die psychische Funktionsstörung latent im Hintergrund bleibt. In solchen Fällen ist eine noch komplexere Behandlung einzuleiten. Der Arzt hat sich auch der Behandlung der Störungen »psychischer« Art anzunehmen, die in der

Persönlichkeit des erkrankten Menschen oder in der Funktion seiner Persönlichkeit primär entstanden sind, außer der Aufgabe, daß er auch die in den Organen herbeigeführten sekundären Veränderungen ins Gleichgewicht zu bringen hat. Leitet er keine vollständige Behandlung in dieser Weise ein, so kann die Therapie sogar bei der Anwendung der besten Heilmittel versagen.

*

Mit den angeführten Gedanken habe ich das Wesen der mit der modernen Pharmakotherapie verbundenen Anschauungen nur gestreift. Ich glaube nicht besonders betonen zu müssen, wie viele feine Einzelheiten — dieser Anschauungsweise folgend — bei den einzelnen konkreten Fällen berücksichtigt, wie viele Detailfragen gelöst werden müssen. Selbst in den vorzüglich ausgerüsteten Kliniken und anderen Heilanstalten sind mehrere qualifizierte, eingeübte und schon seit Jahren zusammenwirkende Arbeitsgemeinschaften zur Durchführung der zeitgemäßen Heilverfahren erforderlich, die im konkreten Fall je nach der Eigenart der nötigen Behandlung in entsprechender Weise vorgehen können. Nur die von der ärztlichen Verantwortung völlig durchdrungene Arbeit einer solchen Kollektive kann diejenigen komplizierten Probleme nach dem heutigen Stand der Wissenschaft zeitgemäß lösen, die sich in den Anstalten, wo alltägliche ärztliche Tätigkeit betrieben wird, ergeben. Nicht nur in wissenschaftlicher Hinsicht ist es — meiner Ansicht nach — lohnend und notwendig, die Heilverfahren bis auf die kleinsten Einzelheiten genau auszuarbeiten, zu erlernen, zu kennen und anzuwenden, sondern ist dies auch wegen des erhabenen Gefühls lohnend, das der behandelnde Arzt empfindet, wenn es ihm gelingt, den bereits fast unrettbar scheinenden Schwerkranken über die Lebensgefahr hinwegzuhelfen, und sodann nach Abwehr der akuten Katastrophe seinen Gesundheitszustand durch eine mehrere Wochen oder Monate dauernde, systematische und umsichtige Arbeit in morphologischer und funktioneller Hinsicht wiederherzustellen. So wird der Arzt dazu beitragen, daß der tödlich schwere Kranke geheilt und gesund zu seinen ihn liebenden Familienmitgliedern, zu seiner Arbeit zurückkehren kann, den Sinn des menschlichen Lebens wieder findet und ein glückliches Leben führend seinem Beruf in der Gesellschaft nachgehen kann.

Prof. Dr. P. Gegesi Kiss
Bókay J. u. 53.
Budapest VIII., Ungarn.

Untersuchungen der Zähne von frühgeborenen Kindern

Von

JOLÁN BÁNÓCZY

Kieferchirurgische Klinik der Zahnärztlichen Fakultät
der Medizinischen Universität, Budapest

(Eingegangen am 11. Januar 1961)

Der Entwicklungsverlauf des Kiefers bzw. der Zähne von frühgeborenen Kindern stellt eine Frage dar, die noch ungenügend geklärt ist. Nach GERGELY [2] beginnt der Durchbruch der Milchzähne im 9. Monat. Nach WEGNERS [12] Angaben brechen die Milch- und bleibenden Zähne der frühgeborenen Kinder zur entsprechenden Zeit durch. Unter 65 frühgeborenen Erwachsenen fand er 7 Personen, die Schmelzhypoplasie aufwiesen. In vielen Fällen waren die Milchzähne auffallend kleiner, und in den mikroskopischen Schleifpräparaten war die Lage der neonatalen Linie charakteristisch verändert. STEIN [9, 10] fand bei 8 von 16 frühgeborenen Kindern Schmelzhypoplasie im incisalen Drittel der Milchschneidezähne.

VIA und CHURCHILL [11] bearbeiteten die Daten von 312 Kindern im Alter von 2—3 Jahren, ein Teil dieser Kinder waren Frühgeburten. Bei nervengeschädigten Frühgeborenen beobachteten sie Schmelzhypoplasie in 54%, im Gegensatz zu 9% bei den normalen Kindern. Die Koinzidenz des Entstehens einer Hypoplasie und des schädigenden Einflusses war am auffallendsten bei spastisch-diplegischen frühgeborenen Kindern, sowie bei den choreo-athetotischen, die als Neugeborene Kernikterus hatten.

Da wir in der uns zur Verfügung stehenden Literatur bisher noch keine umfassenderen Untersuchungen bezüglich der Zähne von frühgeborenen Kindern antrafen, haben wir uns mit den folgenden Fragen beschäftigt:

1. In welchem Maße weicht der Zahndurchbruch der Milchzähne bei Frühgeborenen von demjenigen normal ausgetragener Kinder ab.
2. In welchem Umfange tritt Rachitis auf, und inwieweit wirkt diese auf die Zähne.
3. Zusammenhang von Nervenerkrankungen mit den Zähnen.
4. Wirkung des Geburtsgewichtes auf die Zähne.
5. Auftreten von Karies.

MATERIAL UND METHODIK

Unser Untersuchungsmaterial stammt aus dem Schöpf-Merei Krankenhaus für Frühgeborene, Budapest. Die dort geborenen und betreuten Kinder werden mit 1, 2, bzw. 3 Jahren von der Ambulanz zurückbestellt. Bei der Kontrolluntersuchung werden Gewicht, Allgemeinbefinden, Knochenbau, Zähne, Entwicklung des Nervensystems genau aufgezeichnet. Der größ-

te Teil der Kinder gelangt zum ersten Mal im Alter von 14—15 Monaten, beim zweiten Mal mit 27—30 Monaten und zum dritten Mal im Alter von 36—40 Monaten zur Untersuchung. Dementsprechend fallen unsere Untersuchungsdaten auch in diese Zeitabschnitte.

Wir haben 56 frühgeborene Kinder untersucht und die Daten der Kartei von 372 Kindern aufgearbeitet, können also in unserem Material 428 Fälle anführen.

Es wurden die folgenden Daten aufgezeichnet: Geburtsgewicht, Körperlänge bei der Geburt, Dauer der Ernährung mit Muttermilch, Rachitisprophylaxe, Gewicht zur Zeit der Untersuchung, Ernährungsgrad, Zustand des Knochen- und Nervensystems, andere Untersuchungsergebnisse. Bei den Kieferuntersuchungen beobachteten wir die Anzahl der Milchzähne, deren Form, eventuelle Hypoplasie und Karies und den Zustand des Parodontiums. Wenn notwendig, wurden Röntgenaufnahmen von den Zähnen, und in einigen Fällen auch von den Handwurzelknochen gemacht. Die durchgebrochenen, sowie die eben durchbrechenden Milchzähne wurden in gleicher Weise bewertet. Zum Vergleich haben wir die allgemeinbekannten Daten über die Anzahl der Zähne bei normalen Kindern bestimmten Alters in Betracht gezogen.

Wir gruppierten die Kinder von 14—15 Monaten gesondert, da in diesem Alter ein Intervall von 1 Monat schon eine beachtenswerte Abweichung darstellen kann. Kinder im Alter von 27—30 Monaten wurden in eine Gruppe eingeteilt, ebenso diejenigen, die älter als 30 Monate waren. In die Altersgruppe von über 30 Monaten reihten wir die Kinder von 31—40 Monaten ein; da wir zwischen diesen keinerlei Abweichungen an den Zähnen bemerkten, teilten wir sie in eine gemeinsame Gruppe ein (s. Tabelle I).

Tabelle I

Alter des Kindes bei der Untersuchung	Anzahl der untersuchten Kinder		Insgesamt
	♂	♀	
zwischen 14—15 Monaten	67	92	159
„ 27—30 Monaten	66	66	132
„ 36—40 Monaten	64	73	137
insgesamt	197	231	428

Ergebnisse

1. *Abweichungen in Zahl und Form der Milchzähne von frühgeborenen Kindern*

Anzahl der Zähne. Aus der Anzahl der anwesenden Milchzähne wurden Folgerungen auf ihren Durchbruch bzw. Entwicklungsgrad gezogen. Tabelle II zeigt die Zahl der anwesenden Zähne in den verschiedenen Alters-

Tabelle II

Anzahl	Alter	Durchschnittliche Zahl der Milchzähne			Norm
		sämtliche Kinder	♂	♀	
60	14 Monate	6,37	7,11	5,71	8
79	15 „	7,99	8,34	7,80	12
125	zwischen 27—30 Mt.	17,62	17,70	17,55	20
137	über 31 Mt	20,00	20,00	20,00	20
insgesamt	401				

gruppen. Die Daten für Knaben und Mädchen sind auch gesondert angegeben.

Tabelle II enthält nur die Daten von 401 Kindern, da die übrigen nicht in diese Altersgruppen eingereiht werden konnten. Aus den Daten ging hervor, daß die Zähne frühgeborener Kinder etwas später als normal durchbrechen. Im Alter von 2½ Jahren gleicht sich diese Verzögerung jedoch völlig aus, da bei allen frühgeborenen Kindern, die untersucht wurden, sämtliche Milchzähne bis zum Ende des 31. Monats durchgebrochen waren.

Der Zeitpunkt des Durchbrechens wird nach McBride [6] in gewissem Grade von der Verkalkung beeinflußt. Je stärker ein Zahn verkalkt ist, desto schneller bricht er durch. Dies ist im Einklang mit den Kalkstoffwechselstörungen von Frühgeborenen bzw. mit der Rachitis, die einen verzögerten Zahndurchbruch zur Folge haben kann.

Werden die Daten nach dem Geschlecht geordnet, so kann man im Munde der Knaben derselben Altersstufe mehr Zähne anfinden, als bei den Mädchen. Dies entspricht den Angaben der Literatur, wonach der Zahndurchbruch bei Knaben früher erfolgt als bei Mädchen. Dieser Unterschied ist im Alter von 14—15 Monaten größer; später, im Alter von 27—30 Monaten ist der Zahnbestand schon fast derselbe und gleicht sich im Alter von 2½ Jahren vollkommen aus. Eine statistische Auswertung der Daten haben wir eben darum unterlassen, weil sich die Abweichungen ausgleichen und so keine praktische Bedeutung haben.

Die Reihenfolge der durchbrechenden Zähne war dieselbe wie bei den Milchzähnen der normal entwickelten Kinder. Abweichungen der Zahnformen wurden nicht bemerkt. Nur bei 2 Kindern war die Form der Milchzähne mehr grazil als im allgemeinen.

Die *Schmelzhypoplasie* wurde zuerst von Zsigmondy [13] beschrieben, der feststellte, daß diese nicht nur bei bleibenden, sondern auch bei Milchzähnen vorkommt. Sie beruht auf einer wahrscheinlich kongenitalen Stoffwechselstörung der Schmelz- und Dentinentwicklung und äußert sich in ihrer milden Form in Verbreiterung und betonterem Hervortreten des neonatalen Ringes. In schweren Fällen wird der neonatale Ring durch Beschädigung der Ameloblasten an der Zahnkrone in Form einer Hypoplasie sichtbar (Kronfeld und Schour, 4]. Aus der Lokalisation der Hypoplasie kann man auf den Zeitpunkt des Traumas schließen.

Abb. 1. zeigt den Zeitpunkt der Verkalkung der Milchzähne (Logan und Kronfeld, 5). Da der größte

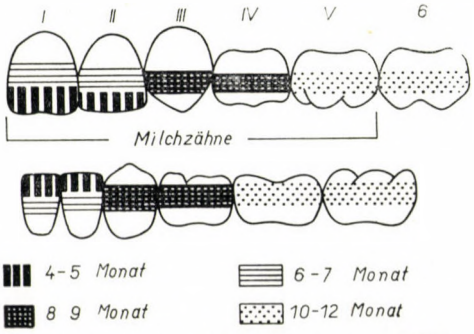
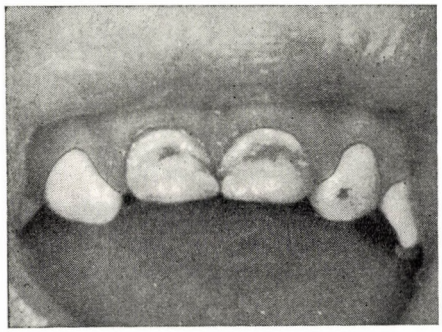


Abb. 1. Zeit der Verkalkung der Milchzähne im intrauterinen Leben (nach Logan und Kronfeld, 5)



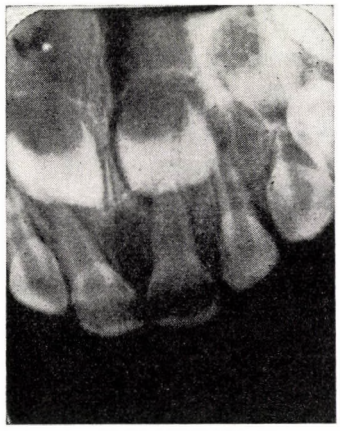
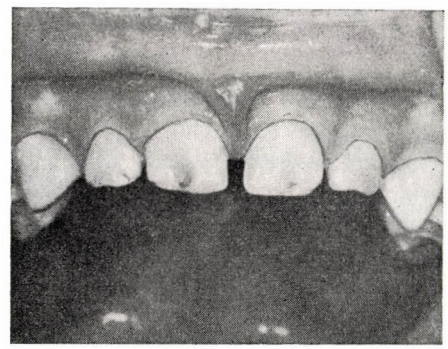


Abb. 2 a und b: Z. A. 2 J. Klinisches und röntgenologisches Bild der bandförmigen Schmelzhypoplasien der oberen Milchschneidezähne

Teil der von uns untersuchten Kinder im 7. Schwangerschaftsmonat zur Welt kam, war bei unseren Fällen die durch das Frühgeburtstrauma verursachte Verkalkungsstörung im mittleren Drittel der Schneidezähne zu erwarten.

Bei 22 unter den 428 Kindern d. h. bei 5.14% beobachteten wir Schmelzhypoplasie. Unter den 22 Kindern fanden wir in 7 Fällen Rachitis, in 6 Fällen Läsionen des Nervensystems (Downsche oder Littlesche Krankheit), in 9 Fällen konnten wir außer des Frühgeburtstraumas keinen anderen Grund nachweisen. Die Anamnese wies in keinem Falle auf erhöhte Zuckerkonsumption. Die Häufigkeit der Schmelzhypoplasie war daher in unserem Material seltener als in denen von Stein [10], Via und Churchill [11] und Wegner [12].

Eine zeitliche Koinzidenz zwischen dem Entstehen der Hypoplasie und der Zeit der Geburt war regelmäßig nachweisbar: der größte Teil der Hypoplasien war im mittleren Drittel der Schneidezähne bemerkbar, hauptsächlich bei den oberen (Abb. 2a



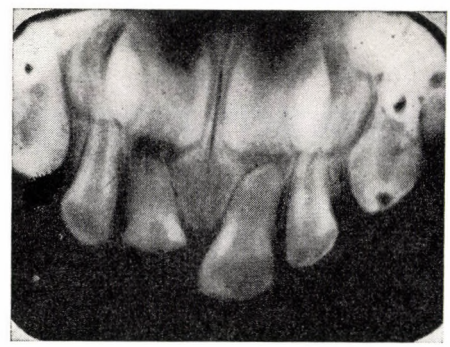


Abb. 3 a und b: K. S. 3 J. Punktförmige Schmelzhypoplasien an der incisalen Kante der oberen Milchschneidezähne

und b) in der Form eines Bandes oder einer Furche am labialen Teil der Mitte des Schneidezahnes. In wenig ausgeprägten Fällen, waren nur punktartige Vertiefungen sichtbar. Bei einem Patienten lokalisierte sich die Hypoplasie auf die incisale Kante der mittleren Schneidezähne (Abb. 3a und b).

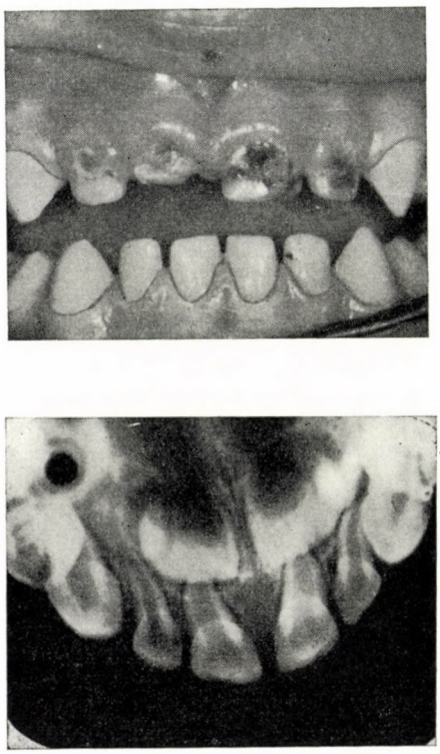


Abb. 4 a und b: G. I. 3 J. Obere hypoplastische Milchschneidezähne, I ist bereits abgebrochen

Die hypoplastischen Zähne brökkeln leicht, so z. B. brachen die oberen Schneidezähne bei einem 3jährigen Kind an den Stellen der Hypoplasie ab (Abb. 4a und b).

2. *Wirkung von Rachitis auf die Zähne frühgeborener Kinder*

Da bei dem größten Teil der Frühgeborenen trotz sorgfältig durchgeführter Prophylaxie Anzeichen von Rachitis nachweisbar sind, teilten wir die Ergebnisse der Untersuchungen rachitischer Milchzähne in eine gesonderte Gruppe ein. Nach Gergely [3] verschiebt sich der Zahndurchbruch bei Frühgeborenen um mindestens 3 Monate, und bezeichnend für Rachitis ist auch eine qualitative Veränderung der Zähne. Unter 428 Frühgeborenen fanden wir bei 130 Fällen, d. h. bei 30,37% Symptome von Rachitis. Bei diesen verzeichneten wir auch die Anzahl der vorhandenen Milchzähne und verglichen diese Daten mit denen nichtrachitischer Frühgeborener. Die Daten der letzteren erhielten wir so, daß wir bei allen untersuchten Fällen die rachitischen Kinder außer acht ließen. Das Ergebnis ist auf Tabelle III angeführt.

Tabelle III

Alter	Durchschnittszahl der Milchzähne		
	Frühgeborene		Normale Kinder
	rachitische	nicht-rachitische	
14 Monate	6,00	6,65	8
15 „	6,95	8,35	12
27—30 „	17,06	17,84	20
über 31 „	20,00	20,00	20

Die Daten der Tabelle III zeigen, daß das Gebiß der rachitischen Frühgeborenen im Gegensatz zu den nicht-

rachitischen eine Verzögerung in der Entwicklung aufweist. Diese Verzögerung gleicht sich jedoch im Alter von 2½ Jahren aus; das Gebiß entspricht dann den Zähnen der normal entwickelten Kinder. Es muß besonders herausgehoben werden, daß sich in der rachitischen Gruppe drei 12 Monate alte Kinder, ein 13 Monate und ein 15 Monate altes Kind befanden, bei denen noch kein einziger Zahn durchgebrochen war.

In der Reihenfolge des Durchbruchs der Milchzähne bemerkten wir keinerlei Unterschied im Vergleich zu dem normalen Vorgang. Schmelzhypoplasie fanden wir bei 7 Kindern der rachitischen Gruppe; dies bedeutet bei 130 rachitischen Kindern eine relative Häufigkeit von 5,38%, also nicht mehr als bei den nichtrachitischen Frühgeborenen. Das Auftreten von rachitischer Schmelzhypoplasie ist bei den bleibenden Zähnen zu erwarten, wo sich der schädliche Einfluß des Neugeborenenalters zeigt.

3. *Wirkung von Läsion des Nervensystems auf die Milchzähne des Frühgeborenen*

Bei 39 Frühgeborenen fanden wir Veränderungen des Nervensystems, d. h. bei 9,11% der untersuchten Fälle. In der Anamnese erwähnte intrakraniale Blutung, Meningitis, Encephalitis und Kernikterus wurden nicht in Betracht gezogen, sondern nur die Läsionen, die wir im Laufe der Untersuchungen beobachten konnten, z. B. erhöhter Muskeltonus, Oligophrenie, Hydrocephalus, Littlesche und Downsche Krankheit usw. Tabelle IV zeigt die Zähne von Kindern mit Nervenschäden verglichen mit jenen von gesunden frühgeborenen und normalen Kindern.

Tabelle IV

Alter	Durchschnittliche Zahl der Milchzähne		
	Frühgeborene mit Nervenschäden	Sämtliche Frühgeborene	Normale Kinder
14 Mt.	6,00	6,37	8
15 „	6,83	7,99	12
27—30 Mt.	17,86	17,62	20
über 31 „	20,00	20,00	20

Wie aus Tabelle IV ersichtlich, gleicht sich die in den ersten zwei Lebensjahren bemerkbare Verzögerung bis zu 2½ Jahren aus.

Wir fanden ein 15 Monate altes frühgeborenes Kind mit Downscher Krankheit, das noch keinen einzigen Zahn hatte. In 6 Fällen beobachteten wir Schmelzhypoplasie. Tatsächlich war also die Schmelzhypoplasie häufiger bei Schädigung des Nervensystems als bei den übrigen Gruppen.

4. *Einfluß des Geburtsgewichtes auf die Zähne*

Bei normalen Neugeborenen untersuchte Brandschott [1] den Einfluß des Geburtsgewichtes und der Körperlänge auf das Gebiß und stellte dabei fest, daß zwischen Geburtsgewicht und der im Alter von einem Jahr im Kiefer vorhandenen Milchzähne in gewisser Hinsicht eine statistisch signifikante Korrelation besteht. Nach Molnár und Andrásofszky [7] steht

das späte Erscheinen der Milchzähne bei den Frühgeborenen im großen und ganzen im Verhältnis zum Geburtsgewicht. Je niedriger das Geburtsgewicht, desto später brachen die Zähne durch.

Diese Frage haben wir auch untersucht. Wir teilten die Frühgeborenen nach ihrem Geburtsgewicht in 3 Gruppen ein: 1. Gruppe: 1000—1500 g; 2. Gruppe: 1500—2000 g; und 3. Gruppe: 2000—2500 g. Bei jeder dieser Gruppen stellten wir je nach dem Alter die Anzahl der bereits durchgebrochenen Milchzähne fest und verglichen diese mit denjenigen der durchschnittlichen Frühgeborenen, sowie mit den bei normalen Kindern beobachteten Werten (s. Tabelle V).

5. *Auftreten von Karies bei den Milchzähnen frühgeborener Kinder*

Unter 428 der untersuchten Kinder fanden wir 25 Fälle mit Karies. 5 dieser Kinder gehörten zur Altersgruppe von 24—29 Monaten, 20 zu der Gruppe von über 31 Monaten. Bei einigen fanden wir mehrere von Karies befallene Zähne, in 2 Fällen gangränöse obere Schneidezähne, in 2 Fällen zirkulären Karies. Bei diesen Kindern handelte es sich in der Anamnese um erhöhte Zuckerkonsumption; bei den Kindern mit zirkulärem Karies war der Zustand auf Zucker-Schnuller zurückzuführen. Da die Karteiangaben unvollständig waren konnten wir den Index nicht bestimmen.

Tabelle V

Alter	1000—1500 g	1500—2000 g	2000—2500 g	Durchschn. Frühgeborene	Normale Kinder
	Durchschnittszahl der Milchzähne				
14 Monate	5,80	6,97	5,63	6,37	8
15 „	8,00	7,93	7,77	7,77	12
27—30 „	17,40	17,47	18,44	20,00	20
über 31 „	20,00	20,00	20,00	20,00	20

Nach den Daten der Tabelle V besteht kein Zusammenhang zwischen dem Geburtsgewicht und dem Durchbruch der Zähne, im Gegenteil, bei den Gruppen mit dem höchsten Geburtsgewicht war die durchschnittliche Anzahl der Milchzähne am geringsten. Der Unterschied zwischen den einzelnen Gewichtsgruppen ist nicht nennenswert.

Bei den Untersuchungen des Parodontiums fanden wir keine pathologische Veränderung. Im Laufe der Untersuchungen konnten wir nirgends eine eventuell abgelaufene Gingivitis feststellen; auch war es uns nicht möglich, Daten über Stomatitis zu sammeln, da die Berichte der Eltern unzulänglich waren.

*

Dem Leiter des Schöpf-Merei Krankenhauses, Oberarzt Dr. K. Gergely, der uns freundlicherweise die Untersuchungen gestattete, und Dr. Emilie Kormos, der Leiterin der Kinder-Ambulanz, deren wertvolle Mithilfe unsere praktischen Arbeiten ermöglichte, sind wir zu Dank verpflichtet.

Zusammenfassung

Bei Untersuchungen der Zähne von 428 frühgeborenen Kindern haben wir folgendes festgestellt:

1. Der Durchbruch der Milchzähne erfolgt später als bei normalen Kindern. Die Verzögerung gleicht sich jedoch bis zum Alter von 2½ Jahren aus.

2. Das durch Frühgeburt verursachte Trauma manifestiert sich an den Schneidezähnen bei 5,14% der Fälle in der Form von Schmelzhypoplasie.

3. Bei 30—37% der frühgeborenen Kinder fanden wir Anzeichen von Rachitis; die Zähne dieser Kinder waren auffallend zurückgeblieben, erreichten jedoch mit 2½ Jahren die Entwicklungsstufe der Zähne normaler Kinder.

4. Bei 9,11% der Fälle bestand eine Läsion des Nervensystems; in dieser Gruppe war die Schmelzhypoplasie relativ häufig, etwa 15,38%.

5. Das Geburtsgewicht beeinflußt das Durchbrechen der Zähne nicht.

6. Wir stellten in 25 Fällen Karies fest, und zwar immer im Alter von über 2 Jahren.

Bibliographie

1. Brandschott, L.: Persönliche Mitteilung
2. Gergely, K.: A koraszülöttek bölcsődei gondozásának sajátos kérdései. Gyermekgyógy. (Budapest) **6,** 147 (1955).
3. Gergely, K.: A koraszülöttek jellegzetes rachitis problémái. Gyermekgyógy. (Budapest) **7,** 312 (1956.)
4. Kronfeld, R., Schour, J.: Neonatal Dental Hypoplasia. J. Amer. dent. Ass., **26,** 18 (1939).
5. Logan, M., Kronfeld, R.: zit. Schour (7).
6. McBride, W.: Juvenile Dentistry, Lea & Febiger, Philadelphia, 1945.
7. Molnár, S., Andrásofszky, B.: A szombathelyi koraszülött osztályon 1950. január 1.—1955. december 31. között ápolt koraszülöttek utánvizsgálata. Gyermekgyógy. (Budapest) **9,** 35 (1958).
8. Schour, J.: The Neonatal Line in the Enamel and Dentin of the Human Deciduous Teeth and First Permanent Molar. J. Amer. dent. Ass. **8,** 1946 (1936).
9. Stein, G.: Schmelzschäden am Milchgebiß und ihre klinische Bedeutung. Z. Stomat. **34,** 843 (1936).
10. Stein, G.: Enamel Damage of Systemic Origin in Premature Birth and Diseases of Early Infancy. Amer. J. oral Surg. **33,** 831 (1947).
11. Via, M., Churchill, J.: Relationship of Enamel Hypoplasia to Abnormal Events of Gestation and Birth. J. Amer. dent. Ass. **59,** 702 (1959).
12. Wegner, H.: Zahnärztliche Befunde bei zu früh geborenen Kindern. Dtsch. Zahnärztl. Z. **15,** 359 (1960).
13. Zsigmondy, O.: Beiträge zur Kenntnis der Entstehungsursache der hypoplastischen Emaildefekte. Trans.Columbian Dental Congress **1,** 48 (1894).

Dr. J. Bánóczy
Mária u. 52.
Budapest VIII., Ungarn

Über akute Alkoholvergiftungen im Kindesalter

Von

L. Turai, E. Somogyi, E. Cserháti und J. Kelemen

I. Kinderklinik und Institut für Gerichtliche Medizin
der Medizinischen Universität Budapest

(Eingegangen am 17. Januar 1961)

In den letzten Jahren hat in Ungarn die Zahl der Arznei- und Alkoholvergiftungen im Kindesalter zugenommen [6, 17, 18]. Dennoch findet man verhältnismäßig wenige Mitteilungen über akute Alkoholvergiftungen in diesem Alter.

Die Bedeutung der Alkoholvergiftungen im Kindesalter geht auch aus dem 5jährigen Material der Budapester I. Kinderklinik und dem 10-jährigen Untersuchungsmaterial des Instituts für Gerichtliche Medizin in Budapest hervor. Während nämlich in der Kinderklinik unter den in diesem Zeitraum wegen anderer Vergiftungen behandelten 109 Säuglingen und Kindern kein letaler Fall vorkam, sind 2 der 17 Alkoholvergifteten gestorben [6]. Das Institut für Gerichtliche Medizin hat sich in 10 Jahren mit 17 Fällen beschäftigt, von denen 6 letal ausgingen. Nach unseren Erfahrungen bedeutet die von der der Erwachsenen abweichende Symptomatologie der kindlichen Alkoholvergiftungen ein Problem in der täglichen Praxis.

In den großen Vergiftungsstatistiken sind akute Alkoholvergiftungen im Kindesalter überhaupt nicht oder nur in geringer Zahl anzutreffen. So sahen z. B. Flamm und Mitarbeiter [1] in Österreich unter 82, Craig und Mitarbeiter [5] in Schottland unter 502 und Tunger [30] unter 41 akuten Vergiftungen im Kindesalter nicht eine einzige Alkoholvergiftung. Schlossmann [28] fand unter 2156 vergifteten Kindern lediglich 1 alkoholvergiftetes, und auch Tunger [29] sah im Verlauf seiner mehrere Jahrzehnte umfassenden Wirksamkeit als Toxikologe nur einige leichte Fälle.

Nach den ungarischen Statistiken ist es in einem Budapester Krankenhaus in 8 Jahren unter 9 Fällen in 2 zum Exitus gekommen [12], während in der Kinderklinik Debrecen in den letzten 10 Jahren eines von 24 akut alkoholvergifteten Kindern gestorben ist [17]. In das Krankenhaus in Miskolc hat man nur im Jahre 1958 insgesamt 11 alkoholvergiftete Kinder eingeliefert, von denen eines starb [24].

Im eigenen Krankenmaterial finden wir zahlenmäßig keinen wesentlichen Unterschied zwischen den Geschlechtern. Nach unseren Erfahrungen sind die Kinder im Kindergartenalter am meisten gefährdet. Unter den

In der Klinik behandelten 17 alkoholvergifteten Kindern waren 13 in diesem Alter. Es scheint, daß der Alkohol für diese Altersgruppe schon leichter zugänglich, die Toleranz jedoch noch sehr niedrig ist.

Untersucht man die Umstände des Zustandekommens der Alkoholvergiftungen im Kindesalter, so läßt sich feststellen, daß sozusagen in allen Fällen Fahrlässigkeit und hochgradige Verantwortungslosigkeit in erster Linie der Eltern vorliegt. Die Ansicht ist allgemein verbreitet, bei einzelnen Krankheiten sei der Alkohol von günstiger therapeutischer Wirkung; besonders bei Erkältungskrankheiten und Magenverstimmungen wird er mit Vorliebe angewendet. Selbst in Fachkreisen begegnet man noch mitunter der Auffassung, Rotwein verfüge über ausgesprochene blutbildende Wirkung. Obschon der Alkohol in der Therapie gewisser Erkrankungen (Tetanus, Sepsis, Schüttelfrost usw.) seine Daseinsberichtigung hat, bezieht sich dies doch keinesfalls auf die vorhin erwähnten Kinderkrankheiten, ja laut KOSTYÁL [22] tritt die Alkoholvergiftung schwerer in Erscheinung, wenn das Kind auch an einer anderen Krankheit (Angina, Influenza) leidet. In unseren Fällen haben die Eltern dem Kind oft zu therapeutischen Zwecken Alkohol (Wein, Rum, Branntwein) gegeben. Die »therapeutische Indikation« der Alkoholdarreichung war Grippe oder Gastroenteritis, in einem Fall Urticaria.

So hatte man z. B. dem 5½ Jahre alten Kind H. G. wegen Grippe weinhaltigen Tee verabreicht. Die Weinmenge ließ sich nachträglich nicht mehr genau feststellen. Nach dem Trinken des Tees schlief das Kind bald ein und wurde später bewußtlos. In soporösem Zustand wurde es in die Klinik aufgenommen. Unter Wirkung von Analeptika klärte sich das Sensorium und normalisierte sich der Zustand. Nach 24 Stunden konnte es beschwerdefrei entlassen werden.

Im Hintergrunde der Alkoholvergiftungen findet man häufig zerrüttete Familienverhältnisse bzw. ein ungünstiges soziales Milieu. Das Kind einer Alkoholikerfamilie folgt einerseits dem schlechten Beispiel der Eltern, gelangt anderseits leicht zu Alkohol. Ein in dieser Hinsicht charakteristischer Fall sei kurz beschrieben.

B. I., 6jähriges Kind, wurde mit Ataxie und leicht getrübtem Sensorium in die Klinik aufgenommen. Nach der Anamnese hat die trunksüchtige Mutter dem grippekranken Kind eine unbekannte Rummenge zu trinken gegeben. Nach genauer Klärung der Verhältnisse stellte sich heraus, daß das Kind unter ganz zerrütteten Familienverhältnissen aufgewachsen ist; die Eltern leben getrennt, der Vater ist ein verkommener Mensch, der sich von Frauen aushalten läßt und keine regelmäßige Beschäftigung hat. Die Mutter ist dem Alkohol verfallen, geht oft in die Kneipe, wohin sie bisweilen auch das Kind mitnimmt. Nach dem psychologischen Gutachten ist das Kind verlogen, frühreif, belastet (23).

Unter den Nachkommen der Gewohnheitstrinker sind bekanntlich — aus den angeführten Gründen — auffallend viele trunksüchtig. Nach einigen Angaben stammen 30—40% der trunksüchtigen Männer von Eltern, die Alkoholiker waren.

Bei den regelmäßig Alkohol trinkenden Kindern kann es — nach stärkerem Abusus — auch zur Vergiftung kommen. In Ungarn ist die Zahl der regelmäßig Alkohol konsumierenden Kinder nicht sehr hoch; in einigen Ländern, z. B. in Frankreich, stellt auch der Alkoholverbrauch der Schulkinder ein ernsthaftes Problem dar [27]. In manchen Alkoholvergiftungsfällen trinkt das Kind zugleich mit den bei irgendeiner Gelegenheit eine große Menge alkoholhaltiger Getränke zu sich nehmenden Eltern oder Angehörigen, was dann zur Intoxikation führt. Besonders bei Hochzeiten und anderen Familienfesten ist dies der Fall. Gelegentlich kommt es auch vor, daß verantwortungslose Fremde dem Kind Alkohol geben.

In einem unserer Fälle hat ein Mann mittleren Alters den unter ungeordneten Familienverhältnissen lebenden 11jährigen Knaben S. I. mit Schokolade an sich gelockt, den Jungen später eine größere Rummenge trinken lassen und sich ihm homosexuell zu nähern versucht.

In den meisten Fällen ist es schwierig, die näheren Umstände der Alkoholvergiftung klarzustellen. Die Eltern verschweigen oft die Tatsache des Alkoholverbrauchs und geben auf diesbezügliche Fragen eine verneinende Antwort. Noch schwieriger ist es, die Menge des verbrauchten Alkohols zuklären. Auch nach dem Konsum einer offensichtlich größeren Alkoholmenge erwähnen die Eltern nur 1—2 Schlucke. Mitunter leugnen die Angehörigen aus Angst vor den juristischen Folgen nicht nur alles ab, sondern suchen den Arzt bewußt irrezuführen. Zwei derartige Fälle seien kurz angeführt.

P. D., 17 Monate alter männlicher Säugling, litt nach der Anamnese seit 2—3 Tagen an Erbrechen, was die Eltern damit in Zusammenhang brachten, daß der Säugling aus dem Kinderwagen gefallen war. Erst später, nach wiederholter Befragung, gaben sie zu, daß sie dem Säugling ein Glas Pilsner Bier und anschließend ein Glas Sekt zu trinken gegeben haben. In diesem Fall trat nach Sanierung der Exsikkose rasche Besserung ein.

H. E., 4jähriges Mädchen, wurde im komatösen Zustand in die Klinik aufgenommen. Nach der Anamnese sei es bei völligem Wohlbefinden, im fieberfreien Zustand eingeschlafen, dann nicht aufzuwecken gewesen und unzugänglich geworden. Der zugezogene Arzt stellte Eklampsie fest und wies das Kind ins Krankenhaus ein. Hier hielt man den Zustand für Enzephalitis und leitete entsprechende Behandlung ein. Auf Wunsch der Eltern wurde das Kind in unsere Klinik überführt. Bei der Aufnahme befand es sich in tief komatösem Zustand, die Sehnenreflexe waren nicht auslösbar, die Pupillen lichtstarr, tiefe Hypotonie lag vor. Obwohl aus der Anamnese trotz direkter Befragung die Möglichkeit einer Vergiftung nicht hervorging, nahmen wir wegen der Symptome und des Atems von unsicherem Aroma die Magenspülung vor. Die Magenspülflüssigkeit roch nach Alkohol, der Blutalkoholgehalt war 0,077%, der Alkoholgehalt im Harn 0,137%. Die Umstände der Vergiftung konnten auch später nicht geklärt werden.

Wie bereits erwähnt wurde, weichen die Umstände und Symptome der Alkoholvergiftungen im Kindesalter grundlegend von denen der Erwachsenen ab, was zum Teil auf die allgemein niedrige und ganz individuelle Alkoholtoleranz der Kinder zurückgeführt

werden muß. Obgleich die Menge des konsumierten Alkohols in einzelnen Fällen nicht genau festgestellt werden kann, zeigen doch die Literaturangaben ebenso wie unsere Erfahrungen, daß zuweilen auch nach dem Trinken einer verhältnismäßig großen Alkoholmenge vollständige Restitution eintritt. In anderen Fällen verursacht selbst die verhältnismäßig geringe Menge eines alkoholhaltigen Getränks ausgeprägte Vergiftungssymptome. GERLÓCZY [13] und HUBER [15] teilten Fälle mit, wo sich nach dem Konsum einer großen Branntweinmenge zwar schwere Symptome entwickelten, aber nach entsprechender Behandlung in kurzer Zeit vollständige Heilung eintrat.

In einem eigenen Fall, bei dem 5jährigen Knaben V. A., beobachteten wir nach dem Genuß von 8 dl Wein lediglich leichte Schläfrigkeit und mehrmaliges Erbrechen. Das Kind kam bald in Ordnung.

Ein extremes Beispiel der von einer geringen Menge herbeigeführten Alkoholvergiftung ist der Fall von ECKARDT [8], wo nach dem Verzehren von 14 Kognakkirschen Vergiftungssymptome auftraten.

Unsere Kranke H. G., ein 5½ Jahre altes Mädchen, hatte wegen leichter Grippe ohne Fieber weinhaltigen Tee bekommen (nach der Anamnese nur mit einigen Löffeln Wein). Etwa ½—1 Stunde nach dem Trinken des Tees verlor die Kleine das Bewußtsein und schwitzte stark. Nach Verabreichung von Analeptika kam das Kind in verhältnismäßig kurzer Zeit wieder in Ordnung.

Während die Grenze der Alkoholtoleranz bei Erwachsenen 6—8 g/kg Körpergewicht ist, läßt sie sich bei Kindern praktisch nicht bestimmen. Der kindliche Organismus ist dem Alkohol gegenüber im allgemeinen viel empfindlicher, als dem Körpergewicht entsprechen würde. Von den Autoren wird die letale Dosis bei Kindern, auf das Gesamtkörpergewicht gerechnet, im allgemeinen mit 25—30 g angegeben, jedoch betont, die Toleranz zeige große Streuungen [9].

Neben der Quantität des konsumierten alkoholischen Getränks kommt auch der Qualität Bedeutung zu. Je nach der Zubereitungsart sind neben Äthylalkohol verschiedene andere Alkohole, ätherische Öle und andere verunreinigende Substanzen anwesend, welche die Symptome verändern bzw. schwerer gestalten können.

Abgesehen von der Quantität und Qualität des konsumierten Alkohols hängt der Verlauf der Alkoholvergiftung im gegebenen Fall vor allem von der individuellen Toleranz ab, die mit dem sog. Alkoholabbaukoeffizienten zum Ausdruck gebracht wird. Der Alkoholabbau in den Geweben geht nach folgender Formel vor sich:

$$C_t = C_0 - \beta t,$$

in der C_t die vorhandene Blutalkoholkonzentration, C_0 die Ausgangskonzentration, t die verstrichene Zeit in Minuten und β den Alkoholabbaukoeffizienten bedeutet; die Veränderung der Alkoholkonzentration in einer Minute wird in Promille ausgedrückt.

Symptomatologie und Verlauf der Alkoholvergiftungen im Kindesalter

werden auch von den pathophysiologischen Eigenheiten des Säuglings- und Kindesalters beeinflußt. So hängt das klinische Bild in erster Linie von der erhöhten Krampfbereitschaft sowie von der labilen Thermoregulation und dem Wasserhaushalt ab. Nur bei wenigen Vergifteten treten die bekannten Trunkenheitssymptome auf, bei den meisten sind Bewußtseinstrübung, Koma, Hyperpyrexie und Eklampsie die ersten Symptome. In den schwersten Fällen tritt der Tod unter Symptomen der Hypothermie, zentralen Atem- und Kreislaufinsuffizienz ein. Da diese Erscheinungen leicht das Bild anderer Katastrophen des Säuglings- und Kindesalters nachahmen, lassen sich die häufigen falschen Diagnosen neben der irreführenden Anamnese auch hiermit erklären. Im einjährigen Material der Kinderabteilung des Krankenhauses in Miskolc waren beispielsweise die Diagnosen der einweisenden Ärzte bei sämtlichen 11 alkoholvergifteten Kindern falsch [13].

Im eigenen Material haben wir Trunkenheitssymptome ebenfalls nur im kleineren Teil der Fälle wahrgenommen. In der Mehrzahl der Fälle stand die Bewußtseinstrübung im Vordergrund. Bei $^1/_3$ des Gesamtmaterials (12 Kinder) trat sogleich schweres Koma und anschließend Eklampsie auf. In 8 dieser Fälle kam es zum Exitus.

Einer der letal ausgegangenen Fälle sei ausführlicher beschrieben:

Dem 7jährigen Knaben S. I. hat man bei einer Hochzeit eine unbekannte, aber wahrscheinlich sehr große Menge Wein und Likör zu trinken gegeben. Nach dem Genuß der alkoholischen Getränke ist der Knabe nach ziemlich kurzer Zeit ohne jedes vorherige Trunkenheitssymptom tief 'eingeschlafen'. Die Angehörigen bemerkten dann, daß das Kind in krampfartigen Zuckungen lag. In schwerem Koma und Hyperpyrexiezustand wurde es mit generalisierten Krämpfen etwa 4 Stunden nach dem Alkoholgenuß in ein Provinzkrankenhaus aufgenommen, wo man sogleich die Magenspülung vornahm und Herzmittel sowie Analeptika verabreichte.

Dennoch besserte sich der Zustand nicht, wiederholt trat Eklampsie auf. Etwa 48 Stunden nach der Vergiftung wurde das Kind in die Klinik aufgenommen. Aufnahmestatus: Tiefes Koma, reagiert auf keinen Reiz, lichtstarre, weite Pupillen, Kornealreflex nicht auslösbar. Sehnenreflexe sehr träge bzw. teilweise negativ. Der Atem roch nach Azeton, die Atmung war vom Kussmaulschen Typ, die Leber $1^1/_2$ querfingerbreit vergrößert, über den Lungen waren beidseitig feuchte Rasselgeräusche zu hören. Sogleich nach der Aufnahme wurde eine Dauertropfinfusion eingebunden und der Kreislauf unterstützt. Anderthalb Stunden nach der Aufnahme kam es zu rascher oberflächlicher Atmung, der Puls war kaum tastbar. Trotz energischer therapeutischer Maßnahmen trat $2^1/_2$ Stunden nach der Aufnahme der Tod ein.

In manchen Fällen zeigt die Vergiftung von Anfang an das Bild der toxischen Enzephalitis. So verlief die Alkoholvergiftung z. B. in dem von Kaszás und Szerdahelyi mitgeteilten Fall im Bilde typischer Enzephalitis und Polyneuritis, die am 20. Tage nach der Vergiftung zum Tode führte [18]. Die klinische Diagnose wurde in diesem Fall auch vom pathologisch-anatomischen Befund bestätigt.

Ein eigener ähnlicher Fall verlief günstiger.

Dem 3½ Jahre alten Kind G. M. gab die Mutter wegen Leibschmerzen Rum zu trinken. Die konsumierte Alkoholmenge konnte nicht genau festgestellt werden. Nach 30 Minuten wurde dem Kind übel. Dem behandelnden Arzt fiel der Alkoholgeruch des Atems auf, und er schickte das Kind mit der Diagnose Alkoholvergiftung ins Krankenhaus. Hier war das Kind bei der Aufnahme bewußtlos, später traten tonisch-klonische Krämpfe auf, weswegen man an eine Tetanusinfektion dachte und Pat. auf eine Spezialabteilung befördern ließ. Hier erkannte man, daß es sich nicht um Tetanus handelt, und überwies das Kind sogleich an die Klinik. Bei der Aufnahme lag es in tiefem Koma, der Kornealreflex war nicht auslösbar, ausgeprägte Nackenstarre lag vor, Sehnenreflexe ließen sich auslösen, minütlich traten Tonusveränderungen, temporär rechtsseitiges Babinskisches Zeichen auf. Angesichts der Symptome dachten wir in erster Linie an Enzephalitis bzw. Meningoenzephalitis. Der weitere Verlauf bestätigte diese Diagnose. Vier Tage war das Kind bewußtlos, das Sensorium wurde im Laufe weiterer 4 Tage nach und nach klar, mehrmals kam es zur Eklampsie. Die ätiologische Diagnose ergab sich 24Stunden nach Erscheinen der Initialsymptome aus den in der Klinik vorgenommenen Blut-, Liquor- und Harnalkoholspiegeluntersuchungen. Der Blutalkoholwert war 0,016%, Liquoralkohol 0,012%, Harnalkohol 0,035%. Der Liquor war Pandypositiv, die Zellzahl mäßig erhöht, die Züchtung ergab keine Bakterien. Nach 2 Wochen konnte das Kind geheilt entlassen werden.

Nach Ablauf der akuten Phase können vorübergehend Herdsymptome zurückbleiben. Kieser [20] berichtete von einem Fall, in dem noch 2 Wochen nach der Vergiftung extrapyramidale und zerebellare Symptome zu beobachten waren.

Die akuten Alkoholvergiftungen ergeben keinen charakteristischen pathologisch-anatomischen Befund. Sowohl nach eigenen Erfahrungen wie auf Grund der Literaturangaben kommen am häufigsten die fettige Degeneration der Parenchymorgane, Schädigungen der Gefäßendothelauskleidung, Ödem der perivaskulären Bindegewebe des Herzens, die Degeneration von Ganglienzellen im Thalamus, Corpus striatum und in der Medulla oblongata, Gehirnschwellungen, Anzeichen intrakranieller Drucksteigerung, Gehirnblutungen infolge Schädigung des Endothels der Blutgefäße sowie fokale oder disseminierte Lungenentzündung vor [4, 10, 9].

In den für akute Alkoholvergiftung gehaltenen Fällen wird oft bei der Obduktion die Alkoholvergiftung als primäre Todesursache festgestellt, und zwar auch bei solchen, wo der Tod nicht im Stadium der höchsten Blutalkoholkonzentration eintrat. Häufig läßt sich bei Eintritt des Todes der Alkohol nicht mehr im Blut nachweisen, aber zwischen der Alkoholvergiftung und dem Tod besteht dennoch ein Zusammenhang, weil das Zentralnervensystem durch die Vergiftung irreversibel geschädigt worden ist. Einer unserer Fälle, in dem ein charakteristischer Obduktionsbefund vorliegt, sei kurz beschrieben.

B. É., 4jähriges Mädchen starb nach Genuß von Treberbranntwein an Alkoholvergiftung. Nach dem Obduktionsbefund waren punktartige Blutungen unter dem

Viszeralblatt am Perikard des 95 cm großen, mittelmäßig entwickelten und ernährten Kindes vorhanden; die Struktur der Herzmuskulatur war verschwommen, brüchig, die Herzventrikel waren erweitert. Von der Schnittfläche der erweiterten Lungen und aus den Bronchien entleerte sich reichlich eine schaumige, scharlachrote klare Flüssigkeit. Die Magen- und Jejunalschleimhaut wies punktartige Blutungen auf. Das Gehirn war gequollen, flüssigkeitsreich (1110 g), die Windungen abgeflacht, die Furchen komprimiert. Die Kleinhirnmandeln waren eingeklemmt.

Bei der Therapie der Alkoholvergiftungen ergänzen einander die symptomatische und spezifische Behandlung auf günstige Weise. Wie bei anderen akuten Krankheitsbildern im Kindesalter kommt der symptomatischen Behandlung auch bei den Alkoholvergiftungen große Bedeutung zu. Die erste Maßnahme des praktischen Arztes muß die Unterstützung von Atmung und Kreislauf, wenn Krämpfe vorliegen, die Herabsetzung der Reizbarkeit des Zentralnervensystems sein. Im Zusammenhang mit der Verabfolgung von Spasmolytika und Antipyretika darf indessen nicht außer acht gelassen werden, daß die Verabreichung gewisser barbitursäure- und phenazetinhaltiger Mittel schon bei Anwesenheit einer geringen Alkoholmenge durch die Azetaldehydvermehrung schwere Vergiftungssymptome hervorrufen kann.

So hatte in einem gerichtlich obduzierten Fall, in dem die Mutter ihrem 4jährigen Kind eine unbekannte Branntweinmenge zu trinken gab, der wegen der aufgetretenen Eklampsien herbeigerufene Arzt ein Phenyläthylbarbitursäurepräparat verabreicht und dies nach der Einlieferung ins Krankenhaus noch zweimal wiederholt. Das Kind hatte insgesamt 260 mg bekommen. 16 Stunden nach der Krankenhausaufnahme kam es bei Bewußtlosigkeit und unter schweren Atmungs- und Kreislaufstörungen zum Exitus. Nach der Obduktion hat man auch an die Möglichkeit der Barbituratvergiftung bzw. des Barbiturat-Alkohol-Synergismus als einer den Todeseintritt begünstigenden Tatsache gedacht.

Aus all dem muß der Schluß gezogen werden, daß zur Linderung der Krämpfe von Alkoholvergifteten statt der wiederholten Darreichung eines Barbitursäurepräparates auch andere spasmolytische Verfahren (Lumbalpunktion, hypertonische Dextrose, Chloralhydrat, Magnesiumsulfat, gegebenenfalls in kurzer Zeit zum Abbau kommende Barbitursäurederivate usw.) in zunehmendem Maße in Anspruch genommen werden sollten.

Bei der Anstaltsbehandlung rechnet außerdem die Wiederherstellung des Gleichgewichts des Salz- und Wasserhaushaltes zu den primären Aufgaben. Wenn im Vordergrund des Symptomenkomplexes die schwere konsekutive Nervensystemkatastrophe (Enzephalitis, gehäufte Eklampsien) steht oder sich der Kranke im Schock befindet, kommt auch die Hibernation in Frage. Naturgemäß darf dieses Verfahren erst nach Abklingen der akutesten Phase zur Behandlung der konsekutiven Zustände angewendet werden.

Zur Linderung der Vergiftungsfolgen kann man auch die unspezifische detoxizierende Wirkung des Cortisons und seiner Derivate, welche das Hypophysen-Nebennierenrindensystem stützen, in Anspruch nehmen [21].

Einige Autoren haben nach intravenöser Einspritzung von Vitamin B_6 die rasche Klärung des Bewußtseins beobachtet. In neueren kritischen Nachuntersuchungen wurde diese Wahrnehmung nicht bestätigt [2, 14].

Im Zusammenhang mit der spezifischen Behandlung der Alkoholvergiftungen muß hervorgehoben werden, daß kein Antidot zur Verfügung steht. Das wichtigste Ziel bei der Behandlung der Alkoholvergifteten ist die Verhinderung einer weiteren Erhöhung des Blutalkoholspiegels bzw. die rasche Senkung des vorhandenen. Ersteres erreichen wir mit Magen-Darmspülungen, bei denen der noch nicht resorbierte Alkohol eliminiert wird. Einerseits wegen der Aspirationsgefahr, anderseits wegen der Möglichkeit einer Magenwandperforation ist bei der Magenspülung, wenn sie bei einem bewußtlosen Kranken vorgenommen wird, größte Vorsicht geboten. Die Elimination des bereits resorbierten Alkohols erfolgt teils durch Ausscheidung in unveränderter Form, teils durch Abbau in den Geweben. Mit dem Harn, Schweiß und der Atmung werden etwa 10% der resorbierten Menge ausgeschieden. Einige Autoren schreiben der durch Hyperventillation erfolgenden gesteigerten Ausscheidung Bedeutung zu [24], andere vertreten die Meinung, die Ausscheidung lasse sich mit diesem nicht ganz indifferenten Verfahren kaum steigern [19].

Die wichtigste Phase des Alkoholabbaus in den Geweben ist die Umbildung von Äthylalkohol zu Azetaldehyd, dessen weiterer Abbau bereits sehr rasch vonstatten geht. Diese erste Phase geht in Anwesenheit von Brenztraubensäure vor sich, weil der Äthylalkohol mit Brenztraubensäure zu Azetaldehyd und Milchsäure reduziert wird. Infolgedessen wird der Alkoholabbau von sämtlichen Substanzen, deren Intermediärprodukt Brenztraubensäure ist, erhöht. Da die Brenztraubensäure ein wichtiges Produkt des Kohlenhydratstoffwechsels darstellt, läßt sich ihre Anwesenheit in den Geweben durch Steigerung des Kohlenhydratstoffwechsels erhöhen. Dies erreicht man durch Verabreichung von Glukose oder noch besser von Glukose + Insulin [25]. BARTA [1] hat die Beschleunigung des Alkoholabbaus bei gesteigertem Kohlenhydratstoffwechsel tierexperimentell nachgewiesen.

Die Wichtigkeit der Glukosedarreichung ergibt sich auch aus einigen neueren Beobachtungen. Hiernach beruhen die bei manchen Alkoholvergifteten auftretende Bewußtlosigkeit und Krämpfe — zumindest teilweise — auf Hypoglykämie. Der Entstehungsmechanismus der Hypoglykämie ist noch nicht völlig geklärt; wahrscheinlich bewirkt der bei leerem Magen rasch resorbierte Alkohol kräftige Insulinmobilisierung, die eine rasche Senkung des Blutzuckerspiegels nach sich zieht [7, 16, 31].

Jedenfalls ist bei Alkoholvergiftung die möglichst schnelle Bestimmung des Blutzuckerspiegels und reichliche intravenöse Verabreichung von Glukose zu empfehlen.

In der Klinik verabfolgten wir Insulin und Glukose in drei Fällen

und beobachteten in zwei rasche Besserung. In einem Fall zeitigte das Verfahren bei dem schwer vergifteten Kind im Terminalzustand kein Ergebnis. Laut Literaturangaben wird der Alkoholabbau von Fruktose, bei dessen Abbau reichlich Brenztraubensäure entsteht, noch günstiger beeinflußt. Nach tierexperimentellen Angaben erhöht sie den Alkoholabbaukoeffizienten um 80%, während dieser von Glukose nur um 10% gesteigert wird [25]. Untersuchungen am Menschen bestärken diese Beobachtung [3, 26]. In bezug auf die Fruktosedarreichung besitzen wir keine eigenen Erfahrungen.

Besprechung

Sämtliche Angaben zeigen übereinstimmend, daß sich die akute Alkoholvergiftung im Kindesalter wesentlich von der im Erwachsenenalter unterscheidet. Diese Fälle erfordern daher eine spezielle Beurteilung und Behandlung.

Die wichtigsten Unterschiede sind folgende:

1. Das Kind befindet sich in einer abhängigen Lage. Durch die Verantwortungslosigkeit der Eltern bzw. durch ihre zerrüttete gesellschaftliche oder soziale Situation wird das Kind ohne seinen aktiven Willen und seine Mitwirkung möglicherweise das Opfer einer Alkoholvergiftung.

2. Dem kranken Kind, dessen ohnehin niedrige Toleranz in diesem Zustand noch geringer ist, wird als falsches Therapeutikum Alkohol verabfolgt.

3. Die pathophysiologischen Eigenheiten des Kindesalters (labiler Flüssigkeitshaushalt, Krampfbereitschaft, Disposition zu akuten Katastrophen) ändern das Bild der Vergiftung, bewirken ihre Verschlimmerung und erschweren die Diagnosestellung.

4. Die individuellen Schwankungen der an und für sich sehr niedrigen Alkoholtoleranz sind bei Kindern sehr erheblich und die Folgen des Alkoholkonsums daher ganz unberechenbar.

Bei der Behandlung von Alkoholvergiftungen im Kindesalter müssen alle diese Gesichtspunkte berücksichtigt werden; deshalb ist einerseits besondere Vorsicht bei der Therapie des auf der Alkoholvergiftung beruhenden Komas und der Krämpfe geboten, weil die antikonvulsive Behandlung in gewissen Fällen das Koma noch verschlimmern kann, anderseits ist diese Vorsicht bei der Differenzierung des alkoholbedingten Komas von anderen mit Bewußtseinsverlust einhergehenden Zuständen am Platze.

Welches sind nun die Maßregeln, die bei der Behandlung der Alkoholvergifteten unbedingt zur Anwendung kommen müssen?

1. Die erste Maßnahme muß die Behandlung bzw. Sanierung des gegebenenfalls anwesenden katastrophalen Zustandes sein. Die akute Nerven-, Kreislauf- oder Atmungskatastrophe, die in wenigen Minuten den Tod herbeizuführen vermag, muß behoben werden.

2. Nach Durchführung der dringlichsten akuten Behandlung muß die weitere Alkoholresorption durch

Magen-Darmspülung verringert werden.

3. Die raschere Senkung des vorhandenen Alkoholspiegels wird durch die Verabreichung von Insulin (4 IE intravenös oder 4—8 IE subkutan) und Glukose erzielt. Sind ausgeprägte Exsikkosesymptome vorhanden, so führen wir die Glukose in 5% Dextrose enthaltender Ringer-Lösung als Dauertropfinfusion ein, sonst injizieren wir intravenös 30—50 ml einer 10—20%igen hypertonischen Dextroselösung. Man kann auch die Darreichung der theoretisch am zweckmäßigsten erscheinenden Fruktose versuchen (30—50 ml 40%ige Lävulose).

4. Bei der Therapie der Alkoholvergiftung ist die spezifische Behandlung unbedingt mit reichlichen Vitaminangaben und sehr sorgfältiger Pflege des bewußtlosen Kindes zu ergänzen.

5. Zugleich mit den therapeutischen Verfahren, nach Möglichkeit noch vor ihrer Einleitung, entnehmen wir eine Blutprobe zur Alkoholuntersuchung. Die Untersuchung des Blutalkoholspiegels bietet nicht nur bei der Beurteilung des Falles und bei der ätiologischen Diagnosestellung eine Hilfe, sondern erleichtert — besonders in Fällen, wo eine rasche Untersuchung ausgeführt werden kann — die Feststellung, ob der Patient sich noch in der akuten Vergiftungsphase befindet oder nur noch die toxischen Folgen zu beobachten sind.

Im Zusammenhang mit den akuten Alkoholvergiftungen im Kindesalter ergeben sich somit folgende gerichtsmedizinische Probleme:

1. Die Frage der Fahrlässigkeit und Verantwortung der Eltern oder Erzieher.

2. Die Möglichkeit falscher Diagnosestellung auf Grund der klinischen Symptome und irreführenden Angaben und infolgedessen die Auswirkungen der falschen Behandlung.

3. Folgen, die sich aus der falschen Beurteilung des Synergismus von Alkohol, Barbiturat- und Phenazetinderivaten ergeben.

4. In Todesfällen die Feststellung der nicht charakteristischen makroskopischen und mikroskopischen Veränderungen. Es ist nicht nur eine fachärztliche, sondern allgemeine Aufgabe, die zahlreichen irrtümlichen Meinungen im Zusammenhang mit dem Alkoholkonsum vor allem der Kinder zu korrigieren.

Zusammenfassung

Die Alkoholvergiftungen im Kindesalter im Material der letzten 5 Jahre der Budapester I. Kinderklinik und der letzten 10 Jahre des Instituts für Gerichtliche Medizin werden besprochen. Insgesamt wurden in den beiden Anstalten 34 Fälle beobachtet, von denen 8 letal endeten. Diese Zahlen lenken die Aufmerksamkeit auf die Aktualität dieses Problems. Im Zustandekommen der Vergiftungen ist die Fahrlässigkeit der Eltern und der Umgebung der wichtigste begünstigende Faktor. Angesichts der

sehr niedrigen Alkoholtoleranz des jungen Organismus weichen Symptome und Verlauf der Alkoholvergiftungen im Kindesalter von denen der Erwachsenen ab.

Die mit den Alkoholvergiftungen zusammenhängenden — nicht spezifischen — pathologisch-anatomischen Veränderungen und gerichtsmedizinischen Probleme werden erörtert und die therapeutischen Möglichkeiten beschrieben. Neben der allgemein bekannten symptomatischen Behandlung wird die Aufmerksamkeit auf die Glukose-Insulin- bzw. Fruktose-Therapie gelenkt.

Literatur

1. Barta, L.: Alkohol és insulin együttes hatása az anyagcserére. Kísérl. Orvostud. (Budapest) **10,** 518 (1958).
2. Berg, S.: Vitamin B_6 und Alcohol. Med. Klin. **49,** 1037 (1954).
3. Bernstein, A., Pletscher, A., Reuschler, A.: Zur Beeinflussung der Umsatzgeschwindigkeit des Alkohols. Klin. Wschr. **33,** 488 (1955).
4. Breitenecker, L.: Akute Alkoholvergiftung eines vierjährigen Knaben. Beitr. gerichtl. Med. **20,** 21 (1955).
5. Craig, J. O., Fraser, M. S.: Accidental Poisoning in Childhood. Arch. Dis. Childh. **28,** 259 (1953).
6. Cserháti, E., Turai, L.: A gyermekkori mérgezések időszerű kérdései. Gyermekgyógy. (Budapest) **11,** 271 (1960).
7. Cummins, L. H.: Hypoglycemia and Convulsions in Children Following Alcohol Ingestion. J. Pediat. **58,** 23. (1961).
8. Eckardt, F.: Über Alkoholvergiftung im frühen Kindesalter. Kinderärztl. Prax. **23,** 492 (1955).
9. Elbel, H.: Tödliche Alkoholvergiftung bei Kindern. Z. gerichtl. Med. **33,** 44 (1940).
10. Fazekas, Gy.: Alkoholvergiftung bei einem Kinde. Arch. Toxikol. **17,** 183 (1958).
11. Flamm, L., Siegl, J.: Zu den Ursachen der Vergiftung im Kindesalter. Wien. klin. Wschr. **69,** 544 (1957).
12. Fodor, L., Heller, Gy.: Gyermekkori mérgezések. Orv. Hetil. (Budapest) **82,** 557 (1938).
13. Gerlóczy, F.: Gyermekkori akut alkohol intoxicatio. Orv. Lapja. (Budapest) **11,** 662 (1946).
14. Grüber, L. E.: Mitteilung über die Wirksamkeit von Vitamin B_6 bei Alkoholrausch. Münch. med. Wschr. **96,** 1445 (1954).
15. Huber, H. G.: Über Vergiftungen im Kindesalter. Kinderärztl. Prax. **17,** 215 (1949).
16. Jeune, M., Cotte, J., Nivelon, J. L.: Coma hypoglycémique au cours d'une intoxication alcoolique aiguë chez un enfant de quatre ans. Pédiatrie **15,** 664 (1960).
17. Kaszás, T., Szerdahelyi, F.: Halálos heveny alkoholmérgezés a gyermekkorban. Orv. Hetil. (Budapest) **100,** 483 (1959).
18. Kaszás, T., Pap, G.: Gyógyszermérgezések a gyermekkorban. Orv. Hetil. (Budapest) **101,** 1261 (1960).
19. Kaszás, T., Szerdahelyi, F.: Gyermekkori alkoholmérgezések. Orv. Hetil. (Budapest) **100,** 1241 (1959).
20. Kieser, Ch.: Schwere akute Äthylalkoholvergiftung mit postcomatöser Hirn- und Myocardschädigung bei einem 2½ jährigen Knaben. Schweiz. med. Wschr. **87,** 542 (1957).
21. Knick, B., Wagner, H. J.: Therapeutische Untersuchungen mit ACTH, Cortison und Prednisolon (Solu-Decortin-H) bei akuter Alkoholintoxication. Ärztl. Wschr. **13,** 1110 (1958).
22. Kostyál, L.: zit. Nagy—Valentini (24).
23. Liebermann, L.: Persönliche Mitteilung.
24. Nagy, L., Valentini, J.: Gyermekkori alkoholmérgezések. Orv. Hetil. (Budapest) **100,** 1241 (1959).
25. Pletscher, A., Bernstein, A., Staub, H.: Zur Beeinflussung der Umsatzgeschwindigkeit des Alcohols. Helv. physiol. pharmacol. Acta. **10,** 74 (1952).
26. Pletscher, A., Reuschler, H.: Intermediäre Brenztraubensäurebildung aus Fructose und Glucose bei Gesunden, Hepatitis und Alkoholwirkung. Helv. physiol. pharmacol. Acta **13,** 25 (1955).

27. Rouvillois, H.: De l'usage des boissons alcooliques chez l'enfant dans les établissements scolaires. Bull. Acad. Méd. (Paris) **140,** 71 (1956).
28. Schlossmann, H.: Die wichtigsten Vergiftungen im Kindesalter in Pfaundler M. Schlossmann H.: Handbuch der Kinderheilkunde. (Vogel, Leipzig, 4. Aufl. 1939, B. III. S. 570.)
29. Tunger, H.: Vermeidbare Vergiftungen im Kindesalter. Kinderärztl. Prax. **22,** 346 (1954).
30. Tunger, H.: Über Vergiftungen im Kindesalter. Mschr. Kinderheilk. **61,** 268 (1935).
31. Weill, J., Gorouben, J.: Les hypoglycémies alcooliques. Bull. Mém. Soc. méd. Hôp. (Paris) **76,** 1270 (1960).

Dr. L. Turai
Bókay u. 53.
Budapest VIII., Ungarn.

Pulmonary Radiological Changes in Varicella

By

L. Binder, F. Fekete and Elisabeth Schläffer

László Hospital for Infectious Diseases, Budapest

(Received January 19, 1961)

Chickenpox has a modest place among infectious diseases as far as lethality and complications are concerned. Its pulmonary complications are hardly mentioned in the textbooks. For example in Fanconi and Wallgren's Pediatrics Valquist [15] just alludes to a typical pneumonia associated with chickenpox. Literature to-day continues to rely on the 1935 data of Bullowa and Wishik [3], who found 21 cases with pneumonia among 2534 chickenpox patients, but it is impossible now to determine how many of these had been due to viral and how many to secondary bacterial infection, except for 8 fatal cases in which histology revealed secondary bacterial pneumonia, without the signs of viral infection. It is only in the last edition of Nelson's Textbook of Pediatrics that the viral pulmonary complications of chickenpox are discussed in some detail by Scott [10] and interstitial penumonitis is also said to occur, but chiefly in fatal adult cases. According to Felson [5] pneumonia would occur in less than 0.1 per cent of the cases of chickenpox. This is remarkable if we realize that this incidence is lower rather than higher than the usual incidence of pneumonia among otherwise normal infants and children. One has the feeling that Felson, too, has relied upon the data published by Bullowa and Wishik [3].

In contrast with the textbooks, the problem of pulmonary changes arising in the course of chickenpox, the so-called varicella pneumonitis has been extensively discussed during the past 4 to 5 years. According to Blattner [2], until 1955 15 well-documented cases of varicella pneumonitis have been reported in the literature; the symptoms of pneumonia manifested themselves 2 to 6 days after the appearance of the rash, and were most extensive and almost confluent. The characteristic clinical symptoms and signs included high fever, cyanosis, dyspnoea, cough, eventually bloody sputum, and chest pain. Endress and Schnell [4] collected 18 cases from the literature of 1950—55. Of these 7 patients died, including a premature infant who had contracted transplacentar infection, one newborn infected during labour, and a child 8 years of age who had

suffered from rheumatic heart disease; the rest were adults. On the basis of these cases the mortality rate of varicella pneumonitis is 37 per cent. Of the 453 chickenpox patients of WEINSTEIN and MEADE [16] 41 suffered from respiratory complications; 20 were under 7 years and 21 over 19 years of age. According to these authors the pneumonia in the younger age group was bacterial in origin, caused mainly by *H. influenzae*, while in the adults it was apparently due to viral infection. FITZ and MEIKLEJOHN [6] found in the literature two cases in which the chickenpox origin of the pneumonia was confirmed post mortem not only on grounds of the negativity of bacterial cultures from the cadaver, but also by demonstrating A-type occlusion bodies. In three cases of their own they observed at autopsy bronchial haemorrhages, necrosing haemorrhagic pneumonitis, as well as occlusion bodies of the A-type. They therefore suggested that varicella pneumonitis was not so rare as usually claimed and supposed that it would be recognized more often if every patient with chickenpox were subjected to radiological study.

* * *

The above reports together with some other data have stimulated us to make careful radiological studies in every case of chickenpox in which respiratory infection of a different aetiology could be ruled out.

OBSERVATIONS AND COMMENTS

In the course of more than 2 years chest X-rays were made in 154 patients with chickenpox, once in 69 and twice or more times in 85 cases. The radiological pattern deviated more or less from the normal in 105, i.e. in 70 per cent of the cases examined. The changes mostly included an indistinct, vascular or infectious-type enlargement of the hilar shadow and an increase in the intensity of the bronchovascular pattern (Fig. 1). The changes were of the same type in every case, but with marked quantitative differences; they were marked in 42 cases, i.e. in 27.3 per cent of the examined material. The tendency to form diffuse, nodular opacities described by many authors [8, 11, 13] was observed (Fig. 2), but no diffuse miliary foci were visible in our patients. This may have been due to their age. According to FELSON [5], varicella pneumonitis

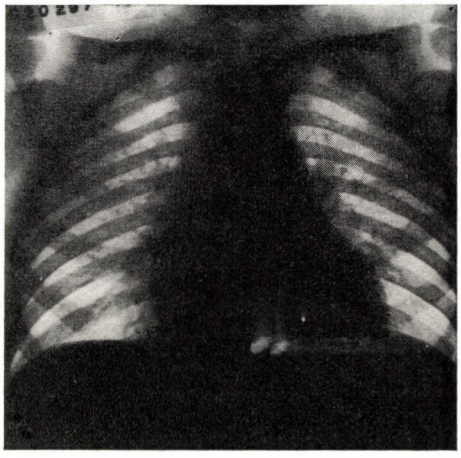
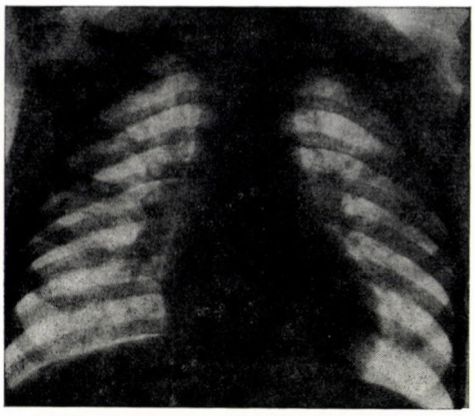


FIG. 1. N. S., aged 7 years. The hilar shadow is indistinct and enlarged, the broncho-vascular pattern is extensive and symmetrical in both lungs



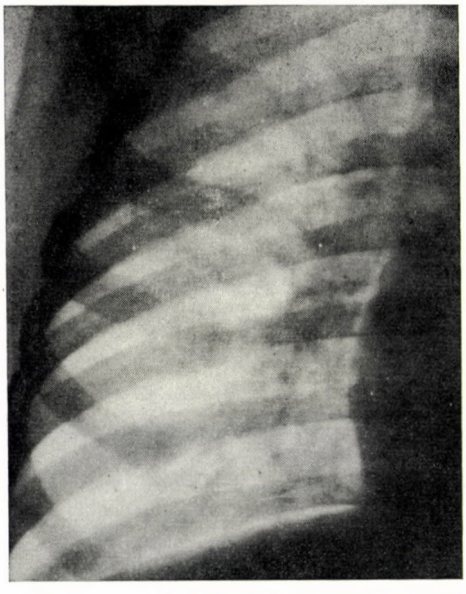


FIG. 2. T. E., aged 3 years. In addition to the changes pointed out in Fig. 1, there is a tendency to form pale, diffuse, nodular opacities

of the miliary type would occur exclusively in adults. In contrast with this, of our 154 patients 144 were under 8 years, 4 were between 8 and 16, and only 4 were over 16 years of age.

The changes found were absolutely identical with those described under the name of "measles lung" by SCHMID and WEBER [9], as well as AUGUSZTIN [1]. The latter author in his material of 4053 patients with measles found a negative chest X-ray in merely 16.8 per cent, a typical "measles lung" pattern in 28.9 per cent, and focal pneumonia in 35 per cent. The changes, which do not necessarily indicate pneumonia but are produced by virus, must develop on the basis of the same mechanism in both diseases, being brought about in the same way by diffuse hyperaemia, peribronchial and perivascular oedema formation, and by interstitial processes. It was in 3 of our cases only that shadows of medium intensity, slightly translucent, similar to a big coin or to an infant's palm in size, not exhibiting segmental distribution, were clearly visualized in the lower lobes (Figs. 3, 4/a, and 4/b). We feel inclined to hold the chickenpox in-

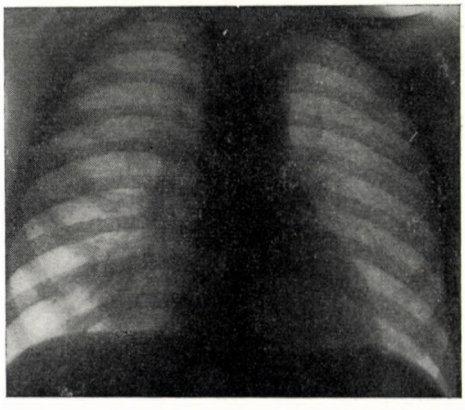


FIG. 3. V. J., aged 2 years. A light, finely translucent opacity of indistinct outlines, similar to an infant's palm in size, is visible in the right cardio-diaphragmatic sinus

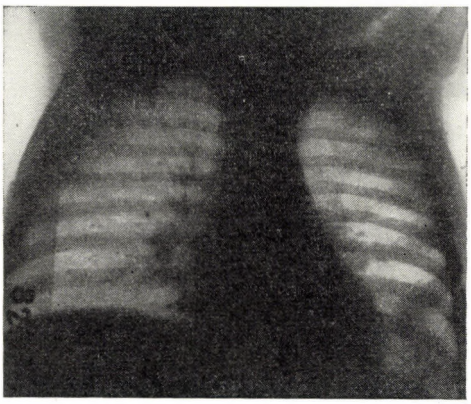


FIG. 4/a. B. E., aged 2 years. An intense shadow of an infant's palm size, with indistinct outlines, is seen in the left lower lobe

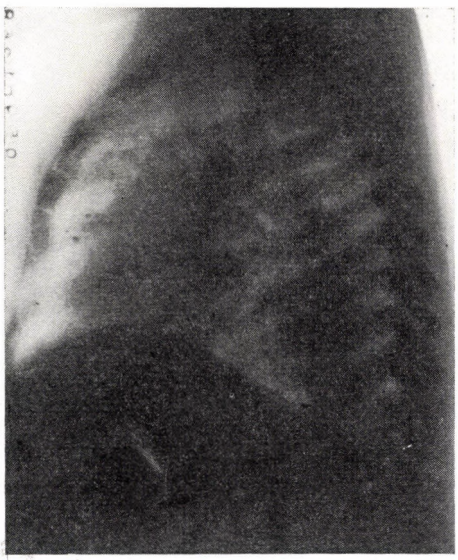


FIG. 4/b. The appearance of the former opacity in the frontal X-ray

fection responsible for these infiltrations. The changes appeared simultaneously with the onset of chickenpox, produced practically no clinical symptoms and caused no shift to the left in the differential blood count. (These are the criteria suggested by ENDRESS and SCHNELL [4] to diagnose varicella pneumonitis). To rule out the possibility of mistaking these changes for those of bacterial pneumonia, patients with respiratory disease developed at the time of the onset of chickenpox or with increased leucocyte count at the time of examination were excluded from the study. It is just for this reason that we do not wish to discuss here the problem of bacterial pneumonia arising in the course of chickenpox.

It remains a problem why pulmonary bacterial superinfection is so uncommon in chickenpox, when (as we have found) radiological changes similar to those seen in measles, a disease characteristically accompanied by respiratory symptoms, were noted to occur in an unusually high percentage of our cases, without clinical symptoms. It is remarkable that in our hospital there should be just one case of chickenpox with respiratory complications for every 31 cases of measles associated with staphylococcal pneumonia [7]. VÁCZI [14] has pointed to the synergistic interaction apparently existing between certain viruses and bacteria concerning their invasivity, a phenomenon first described by STICKL [12]. In spite of the gross similarity of radiological changes (and of course also between the pathological changes in the background) induced by the different viral infections the single viruses must show some individual differences in promoting the development of bacterial superinfections.

Summary

In 154 patients with chickenpox examined once or several times for X-ray changes in the lungs, enlargement of the hilar shadow with a more or less marked increase in the perivascular and peribronchial pattern could be demonstrated in 70 per cent. No clinical symptoms accompanied these changes, which were marked in 27.3 per cent of the cases examined and were similar in quality to, but slighter than, those associated with measles. Miliary foci were not visible but a tendency to nodular shadow formation was observed in a few cases. In 3 cases the pulmonary pattern corresponded to varicella pneumonitis without clinical symptoms.

References

1. Augusztin, V.: Thesis, Budapest, 1959.
2. Blattner, R. J.: Varicella Pneumonia. J. Pediat. **50,** 258 (1957).
3. Bullowa, J. G. M., Wishik, S. M.: Complications of Varicella: Their occurrence among 2534 Patients. Amer. J. Dis. Child. **49,** 923 (1949).
4. Endress, Z. T., Schnell, F. R.: Varicella Pneumonitis. Radiology **66,** 723 (1956).
5. Felson, B.: Acute Miliary Diseases of the Lung. Radiology **59,** 32 (1952).
6. Fitz, H. R., Meiklejohn, G.: Varicella Pneumonia in Adults. Amer. J. med. Sci. **232,** 489 (1956).
7. Haidekker, J.: Personal communication.
8. Krugman, J., Goodrich, H. Ch., Ward, R.: Primary Varicella Pneumonia. New Engl. J. Med. **257,** 843 (1957).
9. Schmid, F., Weber, G.: Röntgendiagnostik im Kindesalter. J. F. Bergmann, München 1955.
10. Scott, T. F., McNair, in Textbook of Pediatrics, ed. Nelson, E. W., Saunders, Philadelphia 1959.
11. Southard, E. M.: Roentgen Findings in Chickenpox Pneumonia. Amer. J. Roentgenol. **76,** 533 (1956).
12. Stickl, H.: Über die Wirkungsbeeinflussung von Bakterientoxinen durch Virusenzym. Z. Kinderheilk. **80,** 519 (1958).
13. Tan, D. Y. M., Kaufman, S. A., Levene, G.: Primary Chickenpox Pneumonia. Amer. J. Roentgenol **76,** 527 (1956).
14. Váczi, L.: Personal Communication.
15. Valquist, B. in Fanconi G. und Wallgren A.: Lehrbuch der Pädiatrie. Benno Schwabe, Basel 1958.
16. Weinstein, L., Meade, R. H.: Respiratory Manifestations of Chickenpox. Special Consideration of the Features of Primary Varicella Pneumonia. Arch. intern. Med. **98,** 91 (1956).

Dr. L. Binder
Gyáli út 5.
Budapest IX., Hungary

The Later Fate of Children with Staphylococcal Pneumonia

By

L. Binder, P. Dudás, Juliet Haidekker and Elisabeth Schläffer

László Hospital for Infectious Diseases, Budapest

(Received January 21, 1961)

The extensive literature on primary staphylococcal pneumonia of infants and children is dominated by problems concerning the high mortality rate, the toxic effects accompanying staphylococcal infection, the methods of drug and surgical treatment (of the secondary empyema), as well as the epidemiology of the disease.

Thus far, very little attention has been devoted in the literature to the later fate of the children who had recovered from staphylococcal pneumonia, in spite of the fact that most of the patients leave hospital with incomplete anatomical restitution.

According to the literature available to us, the problem at issue was studied in detail by Heberer et al. [3], mainly from the surgical point of view. Some aspects of the question have been dealt with also by other authors.

There is considerable divergence of opinion as to the management of residual conditions. In one of the 18 cases of Fisher and Swenson [2] decortication had to be performed because of fibrothorax. These authors recommend surgical treatment also for permanent pneumotocele. In Wilson's view [5] surgery is indicated only by recurrent inflammations, and Bouineau [1] as well as Traissac et al. [4] claim that the cavities rapidly disappear even without intervention.

In the lack of reliable data and in view of the disagreement in the literature we have undertaken to make a catamnestic study of the infants and children treated for staphylococcal pneumonia in our hospital in the period 1955—1958.

Material and Methods

Of the recovered and discharged 138 patients 121 could be communicated with; 17 had changed address and could not be located. Of the 121 patients 92, i.e. 76 per cent, reported for a control examination.

These patients had spent an average of 44 days at the hospital. At discharge only 33 (17 per cent) had been cured completely, while in 105 (53 per cent) residues had been still present, including callus in 60 cases, pneumotocele in 29, and both in 16 cases.

Of the completely recovered 33 patients 20 (60.0 per cent) and of

the 105 incompletely cured 72 (68.5 per cent) reported for examination.

When re-examining these patients, the following were carried out.

(i) Catamnestic data were collected as regards diseases that had occurred since the discharge.

(ii) To judge physical development, body weight, body height and chest circumference were measured.

(iii) The patients were tested for mental development.

(iv) The present condition was recorded on the basis of the results of physical examination and laboratory studies (blood counts, erythrocyte sedimentation rate, urine analysys and, if necessary, bacteriological tests).

(v) In view of the earlier severe pulmonary disease, special attention was devoted to the control radiographic studies.

Results and Comments

Ad (i) The catamnestic data collected from the parents showed that after recovery from the staphylococcal pneumonia upper respiratory infections were frequent (in 56 cases of 92 i.e. 60.8 per cent). It was even more striking that 21 patients (23 per cent) had pneumonia, once or repeatedly, in the period between the discharge from hospital and re-examination. The 21 patients had pneumonia 42 times. One patient underwent unilateral lower lobectomy because of extensive bilateral bronchiectasis.

Ad (ii) Physical development, as judged from body weight, height and chest circumference, was practically normal.

Ad (iii) Mental development was unimpaired.

Ad (iv) Physical examinations and routine laboratory tests revealed no major pathological changes.

Of those reporting for re-examination 17 (18 per cent) showed in the chest X-ray opacities of trabecular structure, often extensive and suggestive of bronchiectasis, mostly in the lower lobe. It must be noted that only a few of those patients had pneumonia after they had been discharged. It was only in 5 cases that a parietal shadow representing a callus was observed, i.e. in 5 per cent, as compared with the 53 per cent at discharge. These findings confirm the view put forward by Heberer et al. [3] that the strips of shadow claimed at discharge to be a callus are usually due to a residual effusion that is later absorbed in most instances. Although measurement of the chest circumference indicated some asymmetry in a few cases, radiological evidence of a slight retraction was obtained in one patient only. A residual cavity was found in none of our cases. The development of bronchiectasis following staphylococcal pneumonia has been mentioned also by Wilson [5]. It seems that bronchiectasis is the anatomical substrate of the tendency repeatedly to develop pneumonia after recovery from the staphylococcal disease.

Summary

A total of 121 patients discharged after recovery from staphylococcal pneumonia in the period 1955—1958 was subjected to re-examination. Of those asked to report, 76 per cent did so. No impairment of physical and mental development has been noted. Of the residual changes recorded at discharge those ascribed to callus disappeared almost without exception and all of those attributed to cavities have disappeared. However, these patients had a remarkable tendency to develop pneumonia, in excess of the general morbidity rate. It is suggested that the cause of this disposition may be bronchiectasis, that seems to follow staphylococcal pneumonia in a high percentage of the cases.

References

1. Bouineau, M.: Pneumopathie bulleuse extensive subaiguë de nourrisson avec suppuration intrabulleuse. Arch. franç. Pédiat. **10,** 660 (1953).
2. Fisher, J. H., Swenson, O.: Surgical Complications of Staphylococcic Pneumonia. Pediatrics **20,** 835 (1957).
3. Heberer, G., Schermuly, W., v. Buch, K. G.: Das spätere Schicksal der Pleuraempyeme im Säuglings- und Kindesalter Dtsch. med. Wschr. **82,** 280 (1957).
4. Traissac, M., Coutorné, G., Fréour, H., Besse, S., Houton, G.: Pneumopathie bulleuse extensive subaiguë. Arch. franç. Pédiat. **10,** 101 (1953).
5. Wilson, B. D. R.: Problems Arising in the Management of Staphylococcal Pneumonia in Infants and Children. Proc. roy. Soc. Med. **49,** 634 (1956).

Dr. L. Binder
Gyáli út 5
Budapest IX., Hungary

Angaben zur Frage der Magenpassage im Säuglingsalter. Störung der Passage durch atopisches Pankreasgewebe

Von

F. V. Lukács, I. Hittner und A. Csontay

I. Kinderklinik und II. Pathologisch-anatomisches Institut
der Medizinischen Universität Budapest

(Eingegangen am 9. Januar 1961)

Die Störung der Magenpassage im Säuglingsalter kann wie bekannt auf mehrerlei Ursachen zurückgeführt werden:

I. *a)* Kongenitale Stenose infolge Hypertrophie der Wand des Pyloruskanals.

b) Kompression des Pyloruskanals, bedingt meistens von unregelmäßig verlaufenden Blutgefäßen.

II. Spasmus der Pylorusmuskulatur.

III. Spasmus und Hypertrophie.

IV. Prolaps der Magenschleimhaut.

V. Anomalien des Duodenums:
- *a)* kongenitale Stenose
- *b)* kongenitale Atresie
- *c)* Kompressionen des Duodenums:
  1. durch peritonäale Bänder,
  2. durch nicht rotiertes Coecum,
  3. durch Pancreas anulare.

Punkt I, II, und III der Aufzählung sind alltägliche Erscheinungen in der kinderärztlichen Praxis; Nr. 1 und 3 des Punktes V werden hingegen seltener begegnet.

Punkt IV kann als Rarität betrachtet werden. Der Magenschleimhautpolyp und -prolaps mag akute und chronische Pyloruspassagestörung verursachen [5, 16, 19]. Dieses Krankheitsbild wurde zuerst von Schmieden [17] im Jahre 1911 beschrieben; seither wurden mehr als hundert Fälle bei Erwachsenen mitgeteilt. Bei Kindern ist das Vorkommen hingegen viel seltener. Von diesen wollen wir nur Monats [12] Fall erwähnen: Ein 12jähriges Mädchen wurde wegen Peritonitis nach Duodenalperforation operiert. Die Passagestörung hat im Alter von 6 Tagen begonnen, die Patientin erbrach oft. Beim Eingriff wurde vor der kleinen Magenkurvatur ein in den Pylorus hineinhängender muzinöser Polyp entfernt.

Symptome der Erkrankung sind also die folgenden: Leibschmerzen, Nausea, manchmal Blutungen. Die Röntgenaufnahme weist einen regenschirmförmigen negativen Schatten an der Duodenalbasis auf [18].

*

Der zu besprechende seltene Fall entsprach am allermeisten Punkt IV.

Der 4½ Monate alte Säugling Sch. L. wurde in unsere Klinik am 2. Dezember 1958 aufgenommen. Familienanamnese: negativ. Ab.: ∅. Erste Gravidität. Entbindung im 8. Monat, bei livider Asphyxie. Geburtsgewicht: 2500 g. Nach einige Minuten dauernden Wiederbelebungsversuchen schrie der Säugling auf. Ikterus eine Woche lang. Bis zum Alter von 6 Wochen wurde ausschließlich mit Frauenmilch ernährt. Maximales Gewicht: 4000 g, im Alter von 3 Monaten.

Gegenwärtige Beschwerden: Vom Alter von 2 Wochen an explosives Erbrechen bald unmittelbar, bald 1—1½ Stunden nach der Nahrungsaufnahme, schlechte Entwicklung, Gewichtsabnahme. Einen Monat lang wurde der Säugling in einem Provinzspital mit der Diagnose von Pylorusspasmus behandelt, die Erbrechen hörten aber trotz energischer internistischer Behandlung nicht auf.

Aus dem Status praesens sind hervorzuheben: Der Säugling ist bis auf die Knochen abgemagert, atrophisch. Gewicht: 3350 g. Die blasse, trockene Haut kann in Falten abgehoben werden. Die große Fontanelle ist vertieft, das Gesicht ist dreieckig zugespitzt. Stirnrunzeln, Ringe um die Augen. Trockene Zunge. Die Bauchwand ist dünn, ohne Tonus. Nach Perkussion der Bauchwand und wiederholten Teegaben treten Magenkonturen in Erscheinung, die Peristaltik kann gut verfolgt werden. Der inzwischen getrunkene Tee wird explosionsartig im Bogen erbrochen. Eine pathologische Resistenz oder ein Tumor können im Abdomen nicht palpiert werden.

Blutbild: RBK: 4.140,000; WBZ: 7,600; qualitativ: Sg: 38%, Ly: 60%, Mo: 2%; Serum-Gesamteiweiß: 5,6%, Otologische Untersuchung: Trommelfell beiderseits normal.

Röntgen: Vor der Bariummahlzeit sind mehrere Flüssigkeitschichten im leeren Abdomen zu unterscheiden. Im Magen: Flüssigkeit von 2 Querfingern, Schlucken frei, Kaskadenmagen, lebhafte Peristaltik. Nach 30 Minuten öffnet sich der Pylorus auf kurze Zeit, er ist sehr schmal, verlängert und läßt nur wenig Brei durch. Weitere Passagen sind weder nach 1, noch nach 2 Stunden zu sehen. Inzwischen erbricht der Säugling den Kontrastbrei.

Diagnose: Pylorusstenose. Nach entsprechender Vorbereitung am dritten Tag Laparotomie.

Nach Eröffnung der Bauchhöhle wird eine Pylorusmuskulatur von normaler Dicke gefunden. Im Magen sind keine Abweichungen von der Norm zu sehen. Das Duodenum ist von normalem Verlauf, weder Stenose noch Erweiterung sind vorhanden. Im Mesenterium des Dünndarms sind einige vergrößerte Lymphknoten zu sehen, sonst aber weder im Dünndarm noch im Dickdarm eine Abweichung von der Norm. Da röntgenologisch eine ausgesprochene Stenose nachgewiesen wurde, inzidieren wir die dünne Muskulatur des Pylorus in einer Länge von 1 cm, worauf sich die Schleimhaut vorwölbt. Keine Blutung. Nach Reposition des Pylorus wird die Bauchwand geschlossen. Während der Bauchnaht tritt plötzlich periphere Kreislaufinsuffizienz auf, mit Apnoe und Erbrechen von schaumigem Blut. Koffein-, Lobelin- und Pulsoton-Injektionen bringen in 2—3 Minuten Besserung und bald völlige Normalisierung des Zustandes herbei.

Da sich aber die Kreislaufinsuffizienz nach einer Stunde wiederholte, entschließen wir uns zur Hibernation. Die Hautfarbe wird jedoch zusehends blässer, die Zahl der roten Blutkörperchen sinkt auf 2.380,000. Das Abdomen ist gespannt, wölbt sich links zwischen dem Rippenbogen und der Hüftpfanne vor und ist bläulich durchscheinend. Zwischen den Nähten erscheinen einige Tropfen frischen Blutes.

Wegen der intraabdominalen Blutung führen wir die Relaparotomie durch. Nach Eröffnung der Bauchhöhle entweichen etwa 60—70 ml frischen und geronnenen Blutes. Als der Pylorus vor die Wunde gezogen wird, stellt sich heraus, daß die Blutung von der Muskulatur des durchtrennten Pylorus herrührt. Die Muskulatur

wird vernäht, worauf die Blutung aufhört. Die Bauchdecken werden geschlossen.

Nach der Operation wird die Hibernation 24 Stunden lang noch fortgesetzt. Nach Aufhebung der Hibernation ist der Zustand des Säuglings verhältnismäßig zufriedenstellend. Anfänglich entleert er blutige Fäzes, zuerst nur nach Einlauf, später auch spontan. Erbricht viel, das Erbrochene ist von grünlicher Farbe. Zwei Tage lang wird der Mageninhalt etwa stündlich abgesogen und nur Tee verabreicht, am dritten Tag gehen wir zu Muttermilch über. Therapie: Dauerinfusionen von Blut, Plasma, 5% Dextrose mit $^1/_3$ Ringer, Vitamine , Antibiotika.

Obwohl die Zahl der Erbrechen abnimmt und der Säugling bereits 10×35 g Frauenmilch trinken kann, tritt am neunten Tag nach der Operation wiederholt Kreislaufinsuffizienz auf und der Säugling stirbt.

Bei der Sektion wurde im Pyloruskanal ein erbsengroßer gestielter Polyp gefunden, der den Lumen ventilartig einengen bzw. verschließen konnte (Abb. 1).

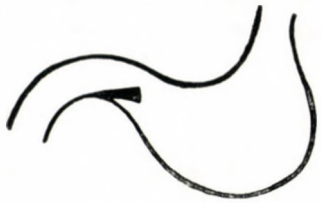


Abb. 1

Nach der histologischen Untersuchung bestand der Polyp aus typischem Pankreasgewebe. Oberhalb des Polyps war die Schleimhaut des Magens verdünnt (Abb. 2 und 3).

Laut Danzis [4] wird das ektopische Pankreas in zwei Gruppen gereiht:

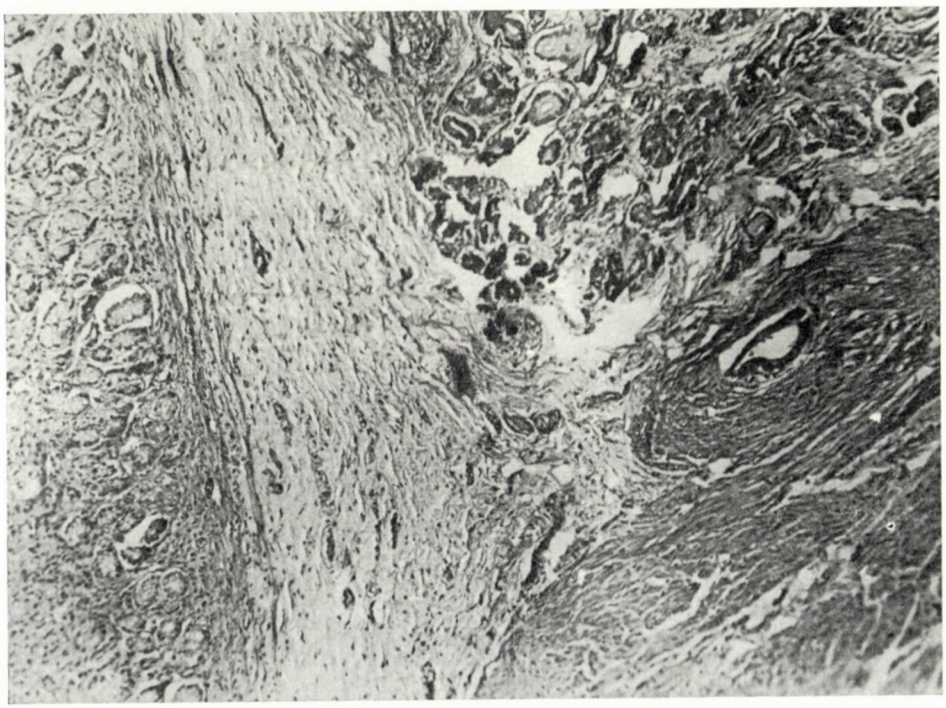


Abb. 2

1. Aberrierte Pankreaskeime, die mit dem Pankreas in keinem Zusammenhang stehen;

2. Pancreas anulare. Gemeinsam kommen die beiden Formen nur selten vor: ein solcher Fall wurde von Chapman und Mossman [2] mitgeteilt.

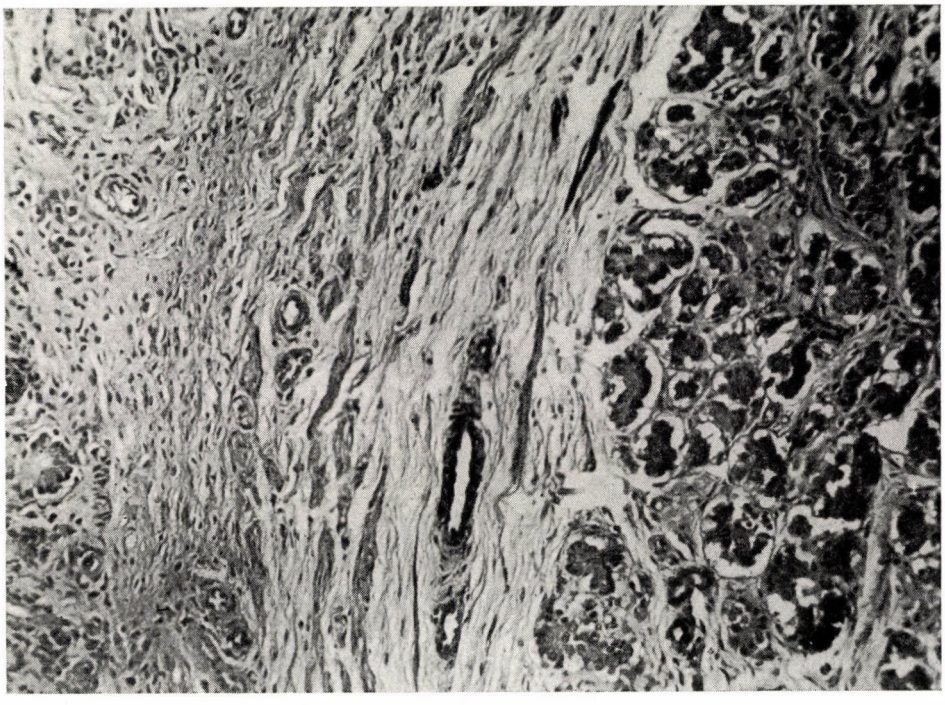


Abb. 3

Akzessorisches Pankreasgewebe kann in verschiedenen Teilen des Magendarmtraktes in verschiedenen Schichten vorkommen. Nach Krieg [10] und Poppi [14] wird ein solches Gewebe im Magen zu 31,46%, im Duodenum zu 31,83%, im Jejunum zu 21,7%, im Ileum zu 9,36%, im Mesenterium zu 3,37%, in den Gallenwegen zu 4,49% und in der Milz zu 0,74% gefunden. Die Verteilung in den Schichten ist die folgende: in der Submucosa zu 45,5%, in der muscularis zu 35,1%, in der subserosa zu 15,1%, und in anderen Schichten zu 14,2%.

Collett [3] hat 471 Fälle im Schrifttum gesammelt, — bei 46 von diesen (10%) wurde aberriertes Pankreasgewebe bei Kindern gefunden. Dieses Gewebe ist nur bei 5 von diesen 46 Fällen [4, 9, 10, 12] in der Form eines Polyps im Magen vorgekommen. Colletts eigener Fall — der den sechsten Platz in dieser Serie einnimmt — war ein 6jähriger

Knabe, bei dem wegen Bauchbeschwerden eine röntgenologische Untersuchung vorgenommen und ein präpylorischer Polyp nachgewiesen wurde. Dieses Gebilde wurde erfolgreich entfernt und erwies sich histologisch als Pankreasgewebe. Unter den uns zur Verfügung stehenden Angaben ist dies der einzige im Lebenden diagnostizierte und erfolgreich operierte Fall. Bockus [1] betont auch, daß die Stellung der Diagnose klinisch nicht möglich ist. Der siebente Fall wurde von MacKinnon und Nash [11] mitgeteilt. Bei der Sektion eines 6jährigen Mädchens wurde im Pyloruskanal ein 16×10 mm großer Polyp gefunden, der aberriertes Pankreasgewebe enthielt. In Colletts Aufzählung ist Van Giesons Fall nicht enthalten, der den ersten Platz in der Serie einnehmen würde, bei dem jedoch nicht im Magen, sondern im Darm eine Obstruktion vom Pankreasgewebe verursacht wurde. In Kitchins [9] Fall eines $6\frac{1}{2}$jährigen Mädchens verursachte Pankreasgewebe im unteren Ileum Intussuszeption.

Das Alter der Kinder war bei den aufgezählten Fällen zwischen 2—11 Jahren, nur Gardiniers [6] Patient war 3 Monate alt. Die klinische Diagnose war auch in diesem Fall Pylorusstenose. Die Sektion ergab einen Uhrglasmagen, der vom an der hinteren Wand sitzenden Pankreasgewebe hervorgerufen wurde.

Demgemäß nimmt unser Fall den achten Platz in der Serie ein; gleichzeitig entspricht er dem zweiten Fall im Säuglingsalter, in dem Pankreasgewebe im Magen gefunden wurde, — er ist am allermeisten Colletts Fall ähnlich.

*

Entwicklungsgenetisch kann dieses atypische Vorkommen des Pankreasgewebes in der Weise erklärt werden [8, 14, usw.], daß die Zweiteilung des Diverticulum hepaticum zu Leber- bzw. Pankreasanlagen im Abschnitt des Mitteldarms kranial verschoben und dadurch das Pankreas-Diverticulum — gänzlich oder teilweise — in den Bereich des Pylorus verdrängt wird.

Bei unserem Fall konnte der präpylorische Polyp — wahrscheinlich infolge der kleinen Dimensionen in diesem jungen Alter — röntgenologisch nicht in der Weise nachgewiesen werden, wie dies bei Colletts Fall möglich war. Der Polyp hat den Pylorus ventilartig verschlossen, ließ die Nahrung kaum durch, weshalb der Säugling atrophisch wurde. Die Regurgitation vom Duodenum her stieß hingegen auf keine Hindernisse, was eine Erklärung für den galligen Mageninhalt gibt. Der richtige chirurgische Eingriff wäre die Entfernung des Polyps, eventuell eine Gastroenterostomie gewesen.

Zusammenfassung

Bei einem 4½ Monate alten Säugling wurde Pyloruspassagestörung durch einen an der Pylorusschleimhaut sitzenden, aus Pankreasgewebe bestehenden Polyp verursacht. Der beschriebene ist der achte Fall in der pädiatrischen Literatur und gleichzeitig der zweite im Säuglingsalter.

Schrifttum

1. Bockus, H. L.: Gastroenterology. W. B. Saunders Co., Philadelphia 1949, Bd. 3.
2. Chapman, J., Mossman, H.: Annular Pancreas Accompanied by an Aberrant Pancreatic Nodule in the Duodenum. Amer. J. Surg. **60,** 286 (1943).
3. Collett, R. W.: Prepyloric Polypus in Stomach of Child. Amer. J. Dis. Child. **72,** 545 (1946).
4. Danzis, M.: Aberrant Pancreatic Tissue in the Gastro-Intestinal Tract. Surg. Gynec. Obstet. **67,** 520 (1938).
5. Faust, D. B., Mudgett, C. S.: Aberrant Pancreas, with Review of Literature. Ann. intern. Med. **14,** 717 (1940).
6. Gardinier, J. P.: A Case of Congenital Hour-Glass Stomach. J. Amer. med. Ass., **49,** 1598 (1907).
7. Van Gieson, I.: Accessory Pancreas in Wall of Duodenum. Proc. path. Soc. N. Y. (Oct. 10) 93 (1888).
8. Kiszely, G.: Persönliche Mitteilung.
9. Kitchin, A.: Intussusception due to Ectopic Pancreatic Tissue. Lancet, **2,** 989 (1952).
10. Krieg, E. G.: Heterotopic Pancreatic Tissue Producing Pyloric Obstruction. Ann. Surg. **113,** 364 (1941).
11. MacKinnon, D., Nash, F. W.: Pyloric Obstruction due to Pancreatic Heterotopy. Brit. med. J. **1,** 87 (1957).
12. Monat, T. B.: Two Cases of the Polypus of the Stomach. Brit. J. Surg. **13,** 165 (1925–26).
13. Opie, E. L.: Disease of the Pancreas. Lippincott, Philadelphia, 1910.
14. Poppi, B.: zit. nach Bockus (1).
15. Saupe, E.: Über einen durch ein Nebenpankreas hervorgerufenen Magenpolypen. Med. Klin. **1,** 384 (1939).
16. Schmieden, V., Sebening, W.: Chirurgie des Pankreas. Arch. klin. Chir. **148,** 319 (1927).
17. Schmieden, V.: zit. nach Tosovsky und Vychytil (19).
18. Taylor, A. L.: The Epithelial Heterotopies of the Alimentary Tract. J. Path. Bact. **30,** 415 (1927).
19. Tosovsky, V., Vychytil, O.: Das akute Abdomen im Kindesalter. Verlag Volk und Gesundheit, Berlin 1958.
20. Warthin: zit. Peason, S., Arch. Surg. (Chicago) **63,** 168 (1951).

Dr. F. V. Lukács
Bókay J. u. 53,
Budapest VIII., Ungarn

The Plasma Hexosamine Level in Healthy Infants and Children

By

Eva H. Oláh, Á. Orosz and Maria B. László

Institute for Anatomy, Histology and Embriology, and Department of Paediatrics, University Medical School, Debrecen

(Received March 17, 1961)

Under physiological conditions in adults the plasma hexosamine values are relatively constant [2]. It seemed, however, probable that because of the particular biological conditions prevailing during infancy and childhood, the situation is different in the young age group and that in the single phases of childhood the level must undergo significant fluctuations in consequence of growth and development. The question has a certain importance and in recent years numerous papers have dealt with the alterations of the plasma polysaccharide and hexosamine levels taking place under different pathological conditions (collagenosis, tuberculosis, etc.), in adults as well as in children, and with the prognostic significance of these levels. Disregarding the physiological fluctuations might eventually evoke the suspicion of a pathological process. Bergstermann in 1956 [2] was the first to call attention to the clinical significance of plasma hexosamine; soon thereafter were reported its pathophysiological [1] and hormonal [4] connections. Interrelations of the changes in the serum aminopolysaccharide and glycoprotein levels were also examined [4, 10, 12]. Electrophoresis of serum shows the glycoproteins to be bound mostly to alpha and beta globulins; the amount of $alpha_2$ globulin usually increases simultaneously with the elevation of the glycoprotein level. The change taking place in the electrophoretic pattern is known to be related to the erythrocyte sedimentation rate. In pathological conditions some high hexosamine levels have been observed by us in spite of a normal sedimentation rate, though in most cases these values underwent a parallel shift.

Numerous literary data are available concerning normal serum mucoprotein values in childhood but only one paper discussing plasma hexosamine is known to us [13]. According to Shetlar, Foster and Everett, its value is 48 mg per 100 ml in childhood; in adults it is said to show a progressive elevation with age.

It seemed therefore interesting to establish the normal plasma hexosamine level in healthy infants and children and thus to provide a basis for the comparison of changes taking place under pathological conditions.

Material and Methods

A total of 111 healthy infants and children was examined. The subjects were regarded healthy if the family and individual history was negative, physical and X-ray examinations showed no changes, the erythrocyte sedimentation rate was normal and the tuberculin test was negative.

Blood was taken on an empty stomach and centrifuged for 60 minutes. Estimation of the hexosamine value was carried out in 0.3 ml of plasma, according to Winzler's method [17] based on Morgan and Elson's procedure and modified by Szabolcs and Tankó [15].

Results

The data obtained are shown in Fig. 1. It is seen that the plasma hexosamine value of 48 mg per 100 ml reported by Shetlar et al. [13] agreed mostly with the average obtained by us for the age group of 3 to 4 years; in both the younger and the older children the values were higher.

In contrast to the comparatively high plasma hexosamine level in infancy, a significant drop was observed to occur at the age from 2 to 6 years, to increase anew between 6 and 8 years of age to nearly the level found in adults; a slight decrease was again observed before the age of 12 years. The few determinations carried out between the ages of 12 and 14 years (which have therefore been omitted from the figures) showed that in this period of life the plasma hexosamine level is ranging from 70 to 75 mg per 100 ml.



Fig 1

No significant differences in the plasma hexosamine level were observed between males and females.

Discussion

The origin of the relatively high plasma hexosamine level found in infancy is unknown. In the first weeks of life, the possibility of the hexosamine's maternal origin must be taken into consideration, but some connection with the fast protein anabolism characteristic of infancy seems more probable. Further investigations into protein and carbohydrate metabolism are needed to settle this problem.

The peak around the 8th year of life is connected probably with the hormonal changes occurring during prepuberty [16].

To establish pathological values, it seems necessary to register in the single age groups the lowest as well as the highest plasma hexosamine levels. The normal lower and upper limits have namely found to vary in the single phases of life (Fig. 2). In comparison with that in adults, the scattering of the values is wide in infancy and childhood, due probably

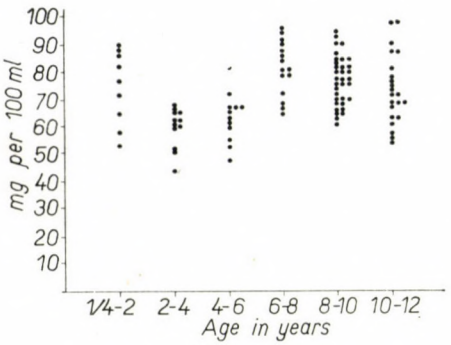


FIG. 2.

to the lability of metabolism characteristic of this period of life.

ACKNOWLEDGEMENT

We are indebted to Drs. T. SZILY, head physician, and L. SZENTANDRÁSSY, director of the Institute, for the possibilities provided for the above investigations.

SUMMARY

A total of 111 healthy subjects ranging in age from 3 months to 12 years has been investigated for the plasma hexosamine level.

The age curve of the plasma hexosamine level showed, in contrast to literary data, an undulating course.

The early average value of 76 mg per 100 ml was found to decrease around 3 years of age to below 60 mg per 100 ml, to take a progressive upward course to a peak of about 80 mg per 100 ml around the 8th year of life. Subsequently, a slight decrease set in until the age of 12 years when the value was between 70 and 75 mg per 100 ml. In view of its wide variations in healthy children according to the single phases of life, the plasma hexosamine level should be considered pathological only after its comparison to the normal values for the corresponding age.

The high plasma hexosamine level in infancy and prepuberty is probably due partly to the increased protein and carbohydrate anabolism characteristic of these phases of life and partly to the changes in metabolism taking place in prepuberty.

REFERENCES

1. BERENCSI, GY., KROMPECHER, I.: Mucopolysaccharidák a tuberculosis szöveti pathomechanizmusában. Tuberkulozis (Budapest) **11,** 97 (1960).
2. BERGSTERMANN, H.: Die Glykoproteide des Blutes. Ergebn. inn. Med. Kinderheilk. **7,** 6 (1956).
3. BLIX, G., TISELIUS, A., SVENSSON, H.: Mucoids and Glycoproteins, cit. K. MEYER. J. biol. Chem. **137,** 485 (1941).
4. BLIX, G.: Glykoproteide, in Physiologische Chemie. ed. Flaschenträger, B., Lehnartz, E., Springer, Berlin, Vol. I, 751, 1961.
5. BOAS, N. F., PETERMAN, A., F. Effects of Age, Food, Intake and Plasma Hexosamine Levels in Rat. Proc. Soc. exp. Biol. (N. Y.) **82,** 19 (1953).
6. CHATEL, A.: A mozgásszervi betegségek. Művelt Nép (Budapest) 1956.
7. EHRICH, W. E.: Nature of Collagen Diseases. Amer. Heart J. **43,** 121 (1952).
8. KROMPECHER, ST., OLÁH, E., HADHÁZY, CS., FORNET, B., BALOGH, G., BERENCSI, GY., SZILÁGYI, J., MÉSZÁROS, L., LÁSZLÓ, M.: Alteration of the Mucopolysaccharide Level in Hypo- and Hyperthyreosis, and in Diseases Accompanied by Tissular Desintegration. Acta morph. hung. Suppl. IX. 1959.
9. KROMPECHER, ST.: Hypoxybiose und Mucopolysaccharidbildung in der Dif-

ferenzierung und Pathologie der Gewebe sowie über den Zusammenhang zwischen Schilddrüsenfunktion und Mucopolysacchariden. Nova Acta Leopoldina No. 146, J. A. Barth, Leipzig 1960.
10. Meyer, K., in Josiah Macy Found. Trans. on Polysaccharides in Biology. **1,** 31 (1955).
11. Meyer, K., Grummbach, M., Linmer, A., Hoffmann, P.: Excretion of Sulfated Mucopolysaccharides iy Gargoylism Proc. Soc. exp. Biol. (N. Y.) **97,** 275 (1958).
12. Banerjee, S., Bhaduri, J. H.: Serum Protein-Bound Carbohydrate and Lipids in Cholera. Proc. Soc. exp. Biol. (N. Y.) **101,** 340 (1959).
13. Shetlar, M. R., Foster, J. V., Everett, M. R.: Determination of Serum Polysaccharides by the Tryptohane Reaction. Proc. Soc. exp. Biol. (N. Y.) **67,** 125 (1948).
14. Stary, Z., Bodur, H., Batiyok, F.: Die Blutsenkungsgeschwindigkeit als Funktion des Glukoproteingehalts im Blutplasma. Schweiz. med. Wschr. **2,** 1273 (1951).
15. Szabolcs, M., Tankó, B.: Hexosamin meghatározások sclerodermások serumában. Kisérl. Orvostud. (Budapest) 12 (1958).
16. Thamdrup, E.: Prepuberty. Acta paediat. Suppl. (Uppsala) **118,** 105 (1958).
17. Winzler, R. J.: Methods for Determination of Serum Glycoproteins, in Methods of Biochemical Analysis ed. Glick, D., Interscience Publishers, New York, 1955, Vol. **2,** 292.

Dr. Eva H. Oláh
Egyetemi Anatómiai Intézet
Debrecen, Hungary

Recensio

ADVANCES IN PSYCHOSOMATIC MEDICINE. Symposium of the Fourth European Conference on Psychosomatic Research. Hamburg. April 1959.
S. Karger, Basel—New York, 1960. Pp. 328, 35 illustrations.

The conference dealt with the problems of psychosomatic medicine. Section I discussed the methods and principles of research on psychosomatic fundamentals. The subjects were psychopharmacology in the psychosomatic fundamentals; test methods in psychosomatic research; hypnosis as a method and principle of research on psychosomatic fundamentals; the contributions of psychoanalysis to psychosomatic medicine; methodology of psychosomatic research; methodological considerations of psychosomatic research; the place of animal psychology in the development of psychosomatic research; methods for an initial psychosomatic investigation of clinical syndromes; personal factors in sterility; psychosocial factors in industrial absenteeism by illness; and psychosomatic methods of investigation in the recognition of organic disease.

Section II discussed the concept and implications of constitution in psychosomatic medicine. It dealt with the subjects of constitution and neurosis in Alfred Adler's theory of organ inferiority, a theory confirmed by modern psychosomatic research; with psyche and constitution from the point of view of psychoanalysis (an extremely interesting study) concerning the influence of culture, climate and the development of personality structure; a paper on the subject of constitutional reaction types as evidenced by clinical experience; a study on the subjects of body build of male homosexuals on basis of observations and measurements; and a paper on animal psychology, entitled Constitutional Differences between Two Strains of Rats with Different Behavioural Characteristics.

Section III discussed the problems of training for psychosomatic medicine such as the general problems; those of the training method employed; the psychiatric training in psychosomatic medicine; experience in psychosomatic group training of general practioners; finally the difficulties arising in teaching psychosomatic medi cine to medical students in Germany.

Section IV dealt with free papers on different subjects. The subjects were very varied and some of them extremely interesting, such as the way of working with "model" psychoses; the syndromes developing under the influence of LSD-25; the performance of objective and projective tests under the influence of that drug; psychosomatic problems in asthma bronchiale; emotional effect of hysterectomy and psychic factors in obstetrics; colitis ulcerosa; psychoanalysis of mixoedema; observations concerning patients with coronary occlusion and heart complaints; duodenal ulcer; parkinsonism and psychosomatic medicine; and phenomenological anthropology.

A great variety of subjects was discussed, and difficulties facing psychosomatic medicine were stressed. In his opening address A. Jores, Hamburg, stated that two serious obstacles are the essential hindrances in the development of psychosomatic medicine. The first is that medicine based on the natural sciences cannot understand why it should give up its time-tried and reliable aspects and methods of research, which undeniably have been successful; the second, that the same demands are made on psychological research as on that of natural science, *i.e.* the verification of results by experiments and exact observations. The first is erroneous *per se*, the second is based on false premises.

The psychologists working in the realm of psychosomatic medicine are faced with a twofold difficulty. They either endeavour to work on the basis of exact methods which inevitably lead to statistical procedures, leading to general conclusions which yield very little material concerning the specific attributes of the individual; or they use the approach of individual techniques, but this kind of psychological approach does not result in so-called measurable "scientific data". Both the psychiatrist and the psychologist have to deal with and accept that a subjective approach is inevitable and that the soul remains an auxiliary hypothesis in the realm of natural science. It can be perceived, however, in one's own experience and in the perception and observation of fellow human beings.

The chief problem of psychosomatic medicine is the coordination and specific connection of psychic and somatic phenomena. The Conference has certainly succeeded in clarifying some aspects of this problem.

LUCY P. LIEBERMANN

F. BALOGH und Z. SZENDRŐI: *Pathologie und Klinik der Nierengeschwülste.* Verlag der Ungarischen Akademie der Wissenschaften, Budapest. 1960, 251 S, 147 Abb.

Die Monographie besteht aus einem pathologischen und einem klinischen Teil.

I. *Pathologischer Teil.* Es werden zuerst die Theorien über die Karzinogenese besprochen, und die Morphologie der Nierengeschwülste wird ausführlich erörtert. Verff. beschreiben die präblastomatösen Zustände und vertreten die Meinung, die Leukoplakie könne Vorläufer des hyperkeratotischen Plattenepithelkrebses sein; die Rolle des Steins halten sie indessen nicht für primär und dominant. Daß sich aus dem Adenom ein Grawitzscher Tumor entwickeln könne, bestreiten sie. Die Autoren teilen ferner die eigene Einteilung der Geschwülste mit und besprechen sodann auf dieser Grundlage das 275 Fälle umfassende Geschwulstkrankenmaterial der Budapester Urologischen Klinik, mit Beschreibung einiger interessanter Fälle, ferner durch Darstellung von Röntgenbildern, entfernten Nieren und histologischen Schnitten. Den Abschluß dieses Teils bildet die Behandlung der Metastasen und die Rezidivfrage.

II. *Klinischer Teil.* Dieser umfaßt die Symptomatologie, den Krankheitsablauf, die Diagnostik, Therapie und Prognose. Zuletzt werden die Nierengeschwülste im Kindesalter besprochen. Im Kapitel über die Symptomatologie weisen die Autoren auf die Bedeutung des Fiebers, der Schmerzen usw. hin. Unter Demonstration vieler Aufnahmen wird die Bedeutung der Röntgenuntersuchung hervorgehoben. Es werden die Laboratoriumsverfahren beschrieben und zur Frühdiagnose wird auf Grund eigener Erfahrungen die zytologische Untersuchung empfohlen. Die differentialdiagnostischen Zeichen werden ausführlich erörtert und anschließend die operativen Lösungen behandelt.

Die Monographie befaßt sich mit einer sehr aktuellen Frage: dem Krebsproblem. Sie ist zweckmäßig aufgebaut, indem sie erst die Pathologie und anschließend die

Klinik behandelt. Vor allem im klinischen Teil tritt deutlich zutage, daß die Ausführungen von zwei praktisch und theoretisch erfahrenen Klinikern stammen, die kritisch zu der Literatur Stellung nehmen und ihre eigene Auffassung äußern. Es wird auf jede klinische Einzelheit hingewiesen und der Text durch kasuistische Mitteilungen sowie durch viele Abbildungen verständlich gemacht. Die Arbeit wird Urologen, Onkologen und Pathologen in gleicher Weise interessieren. Die Ausstattung des Buches zeugt von der sorgfältigen Arbeit des Verlages.

F. RÉNYI-VÁMOS

ALENA ŠOBOVÁ: *Child Growth and Development up to 3 Years of Age*
Polish Academy of Sciences, Wroclaw, 1959, Pp. 132, 56 Tables, 31 Graphs.

Anthropometric investigations on children ranging in age from 1 to 36 months have been carried out in Prague and the Pardubice county by the same team of four research workers. Somatometric data were collected from 4423 children from Prague and 2900 from the county Pardubice. On the basis of these data, tables have been constructed illustrating the development of body weight, length and circumference of the chest, the time of dentition, colour of the eyes and hair. In the Prague group birth weight, motor development and nutrition, in the Pardubice group data for sitting height, trunk and calf circumference, skin and subcutaneous connective tissue thickness were recorded in addition.

Comparison of data revealed no statistically significant differences between the two groups, *i.e.* growth and development of town and county children were found to be comparable.

The results of other Czech authors dating from the beginning of the last decade generally agreed with the present ones. On the other hand, anthropometric data collected in other countries diverged from these in numerous points, a fact confirming the need for publication of special tables for each nation.

In the author's material birth weight was doubled at 4 to 5 months of age and trebled at about the age of one year. After the third month of life the average circumference of the chest was larger than that of the head, except in asthenic subjects. In the then upward course of the growth curves a slight lag in body weight, length, circumference of chest, trunk and calf occurred in the 10th to 11th month of life in boys and in the 9th to 10th month in girls. The phenomenon is ascribed to the fact that in this phase of life development of motor function and dentition is intense and the consequential changes in the mode of life and nutrition of the infant cause a transient reaction in growth.

STEPHANIE KASSAI

Printed in Hungary

A kiadásért felel az Akadémiai Kiadó igazgatója — Műszaki szerkesztő: Farkas Sándor

A kézirat nyomdába érkezett: 1961. V. 19. — Terjedelem: 6,50 (A/5) ív, 19 ábra

1961.53296 — Akadémiai Nyomda, Budapest — Felelős vezető: Bernát György

ACTA PAEDIATRICA
ТОМ II — БЫП. 2

РЕЗЮМЕ

ГИБЕРНАЦИЯ И ИНФЕКЦИОННЫЕ БОЛЕЗНИ

Е. Фаркаш и *Е. Коман*

Авторы применяли лечение гибернацией в опасных для жизни состояниях, сопровождающих инфекционные болезни, но не являющихся характерными для отдельных болезней.

Полученные результаты благоприятны. Важнейшие показания этого лечения следующие:

1. Состояние шока, обусловленное в острой фазе заразных болезней токсином, или же вторичные поражения. Недостаточность кровообращения, эксикоз, в частности в случаях кишечных инфекций в грудном возрасте. При одновременном заражении несколькими болезнями, напр. скарлатиной и варицеллой, корью и стафилоккоками, функциональное расстройство равновесия можно преодолеть при помощи гибернации.

2. Среди болезней, сопровождаемых недостаточностью дыхания и гипоксией, при воспалениях легких различного патогенеза, вызывающих уменьшение дыхательной поверхности, авторы применяли лекарственную гибернацию и гипотермию. Благоприятно влияет лечение гибернацией на большое число пневмоний после гриппа, стафилококковых инфекций, далее после и во время кори и коклюша.

Гибернация применялась также при остром субхордальном ларингите, вызывающем стеноз верхнего дыхательного пути и удушье, как в случаях, лечимых деконнексией, консервативной терапией, как и при заболеваниях, требующих вскрытия гортани.

3. При заболеваниях, сопровождаемых эклампсией, т. е. из острых воспалительных заболеваний центральной нервной системы, при менингоэнцефалитах бактериального и вирусного происхождения, непременно следует применять «cocktail lytique». При полиомиелите, для предотвращения шока и эклампсии, и в целях согласовании независимого от аппарата для искусственного дыхания самопроизвольного, безэффектного дыхания, гибернация является весьма пригодным методом.

В случае отдельных осложнений инфекционных болезней, требующих хирургического решения, при помощи гибернации достигались условия для проведения операции: покой больного, ненарушенный наркоз и предотвращение операционного шока (трахеотомия, торакотомия, операции инвагинаций, вскрытие ветряночной флегмоны).

ГЕМАТОЛОГИЧЕСКИЕ КАСАТЕЛЬСТВА ЭРИТРОДЕРМИИ

К. Франк

Эритродермия характеризуется кроме типичных кожных симптомов постоянными биохимическими изменениями. Среди последних дольше всего известны гипопротеинемия и анемия.

Автор наблюдал в течение 10 лет почти 250 грудных детей с эритродермией и в ходе обработки данных определил величину сывороточного альбумина в среднем в 4.4 г%. У тех же больных величина эритроцитов была в среднем — 3 550 000, и гемоглобина — 11,3 г%, число лейкоцитов — 9600. Качественная картина крови в большинстве случаев соответствовала показателям, известным у малых грудных детей. В области крови наблюдается некоторое увеличение числа в пользу группы «О» и RH, (D) отрицательной группы.

Если же отделить 5%-ую потерю, то выявляется, что смертные случаи встречались в той группе больных, у которых при поступлении число эритроцитов, составляло в среднем 2 340 000 и гемогло-

бин с 10 г%. Число лейкоцитов было в среднем также — 10 300. Более значительный сдвиг наблюдается в качественной картине крови, главным образом, в случаях с онтологическими осложнениями. Это отклонение может быть различным, и в течение болезни крайние изменения качественной картины болезни лучше используемы для прогноза, или же для показания операции, чем изменения числа лейкоцитов.

Приводится несколько данных об условиях электрофореза во время болезни, о величине эритроцитов, о значении переливания крови или плазмы. Кроме того освещаются вопросы картины крови матери и материнского молока, представляющих фон болезни грудного ребенка, далее указывается на взаимосвязи между болезнью детей, страдающих эритродермией и их матерей, (анемия матери и т. д.).

СОВРЕМЕННОЕ ВОЗЗРЕНИЕ НА ВОПРОСЫ ФАРМАКОТЕРАПИИ

П. Гегеши-Киш

Автор исходит из того принципа, что никогда нельзя лечить только болезнь, а нужно лечить больного. Ввиду того, что ответ на любое средство, в том числе и на медикамент, зависит от данного состояния организма, лечение должно быть комплексным, следует учитывать индивидуальную реакционную способность организма, вид болезни и ее фазы, а также возникшие уже органические изменения. Возможно приходится изменять динамизм внутренней среды организма: усиливая его, например, жаровозбуждающими средствами или инсулиновым шоком и т. д. или подавляя его, например, длительным сном, гибернацией и т. д. Медицина будущего должна будет помимо этого подробнее заняться общим клеточным обменом и энергетическим хозяйством клеток. Наконец, автор еще раз указывает на значение того, что при лечении больного никогда нельзя упускать из виду единство организма.

ИССЛЕДОВАНИЕ ЗУБОВ У НЕДОНОШЕННЫХ ДЕТЕЙ

Й. Баноци

В связи с исследованием зубов 428 недоношенных детей было установлено, что

1. прорезывание молочных зубов, по сравнению с нормальными детьми, запаздывает, однако, эта разница выравнивается до возраста в два с половиной лет.

2. Вызванная преждевременными родами травма в 5,14% случаев сказывалась в виде гипоплазии эмали на резцах.

3. У 30,37% недоношенных детей были выявлены симптомы рахита; у этих детей прорезывание зубов сильно запоздало, но до возраста в два с половиной лет эта разница выравнивалась.

4. Поражение нервной системы обнаружилось в 9,11% случаев. В этой группе относительная частота гипоплазии эмали значительно выше — 15,38%.

5. Вес при рождении не влияет на прорезывание зубов.

6. Кариес отмечен в 25 случаях, причем только в возрасте старше 2 лет.

7. Автор выражает благодарность старшему ординатору, др-у Карой Гергель, директору больницы имени Шёпф—Мереи, разрешившему проведение исследований, и др-у Эмилии Кормош, заведующей детской амбулаторией, ценная помощь которой способствовала практической работе.

ОСТРЫЕ ОТРАВЛЕНИЯ АЛКОГОЛЕМ В ДЕТСКОМ ВОЗРАСТЕ

Л. Тураи, Э. Шомодьи, Э. Черхати и *Й. Келемен*

Авторы исследовали материал больных страдавших острым отравлением алкоголем в детском возрасте, собранный в течение пяти лет в I Педиатрической Клинике Будапештского Мед. Унив. и в течение десяти лет в Судебном Медицинском Институте. За это время в этих двух учреждениях зарегистрировались всего 34 случая, среди них 8 случаев с летальным исходом. Все это обращает внимание на данную проблему. В возникновении отравлений важнейшим способствующим фактором является небрежность родителей и окружающей среды. Симптомы и течение отравления алкоголем в детском возрасте различаются от случаев у взрослых; выносливость молодого организма в отношении алкоголя весьма низка.

Авторы исследовали также связанные с отравлением алкоголем неспецифические патологоанатомические изменения, как и проблемы худебной медицины. Излагаются терапевтические возможности, и наряду с общеизвестным симптоматическим лечением обращается внимание также на терапию глюкозой, инсулином или же фруктовым сахаром.

РЕНТГЕНОМОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ ЛЕГКИХ ПРИ ВАРИЦЕЛЛЫ

Л. Биндер, Ф. Фекете и *Е. Шлеффер*

Несмотря на отсутствие клинических симптомов, указывающих на заболевания дыхательных путей, авторам удалось у 154 больных (по большей части детей), страдающих варицеллой, выявить на рентгенограммах, изготовленных один или несколько раз в течение болезни, в 70% исследованных случаев, изменения, состоящие в увеличении тени ворот легкого, более или менее распространенного повышения периваскулярного и перибронхиального легочного рисунка. Изменения в 27,3% случаев были выраженным и соответствовали приблизительно изменениям при более слабой форме «коревого» легкого. Образования милиарного очага не было выявлено, а в некоторых случаях наблюдалась тенденция к образованию узелковой тени. В трех случаях удалось выявить образование тени, соответствующей varicella pneumonitis, развивавшейся без клинических симптомов.

ДАЛЬНЕЙШАЯ СУДЬБА БОЛЬНЫХ, СТРАДАВШИХ СТАФИЛОКОККОВОЙ ПНЕВМОНИЕЙ В ДЕТСКОМ ВОЗРАСТЕ

Л. Биндер, П. Дудаш, Й. Хайдеккер и *Э. Шлеффер*

За период от 1955—1958 гг. проводилось контрольное обследование 121 больного, страдавшего раньше стафилококковой пневмонией. 76% вызванных больных явились на контрольные обследования. На основе результатов исследований было установлено, что болезнь не повлияла на дальнейшее умственное и физическое развитие детей. Из зарегистрированных при выписке из больницы остатков исчезли почти все, которые рассматриваемы как тени мозоли, а тени полостей исчезли все без исключения. Поразительно, однако, что больные проявляют склонность к пневмонии сверх общей частоты заболеваемости. Согласно результатам исследований причина этого предрасположения кроется предположительно в том, что после стафилококковой пневмонии остается поразительно большое число бронхоэктазий.

ДАННЫЕ К ВОПРОСУ ОПОРОЖНЕНИЯ ЖЕЛУДКА В ГРУДНОМ ВОЗРАСТЕ

Ф. Лукач, И. Гиттнер и *А. Чонтаи*

После обсуждения причин, препятствующих нормальной эвакуации желудка, авторы сообщают случай $4\,^1/_2$ месячного мальчика, при котором эвакуации препятствовал наподобие клапана полип на ножке, состоящий из неправильной панкреатической ткани и находящийся на слизистой привратника. Это был восьмой подобный случай в педиатрической литературе, и второй случай, обнаруженный в грудном возрасте.

ОПРЕДЕЛЕНИЯ ГЕКСОЗАМИНА В СЫВОРОТКЕ ЗДОРОВЫХ МЛАДЕНЦЕВ И ДЕТЕЙ

Е. Н. Олах, А. Орос, и *Б. Ласло*

Авторы исследовали содержание гексозамина в сыворотке 111 здоровых младенцев и детей в возрасте от 3 месяцев до 12 лет.

Изменения уровня гексозамина в сыворотке показали в противоположность некоторым литературным данным волнистое течение.

Ранние средние величины гексозамина в сыворотке (76 мг%) в возрасте около 3 лет снизились ниже 60 мг%, после чего наблюдается постепенное повышение, и около 8 летнего возраста средние величины повышаются свыше 80 мг%. Затем наступает незначительное уменьшение, чтобы около 12 летнего возраста устанавливаться на уровне 70—75 мг%.

Ввиду того, что измеренные у здоровых детей величины показывают в зависимости от возраста большие колебания, то в грудном и детском возрастах при установлении патологического содержания гексозамина в сыворотке следует принимать в основу нормальные величины соответствующего возраста.

Сравнительно высокий уровень гексозамина в сыворотке в грудном и предпубертатном возрастах авторы объясняют отчасти повышенным белковым и углеводным усвоением, а отчасти изменениями обмена веществ в предпубертатном возрасте.

ACTA PAEDIATRICA HUNGARICA

is a quarterly journal of paediatrics publishing original contributions in English, German, French or Russian, with a summary in a language other than that of the paper.

Editorial Office

Bókay János u. 53,
Budapest VIII., Hungary

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

Subscription per volume (four issues) 110 Forints, to be sent to *Kultura* Hungarian Trading Company for Books and Newspapers (POB 149, Budapest 62., Hungary), or with representatives abroad.

ACTA PAEDIATRICA HUNGARICA

est une revue trimestrielle publiant des communications originales en français, allemand, anglais ou russe, avec un résumé en une langue autre que celle de la communication.

Rédaction :

Bókay János u. 53,
Budapest VIII., Hongrie

Il est remis gratuitement 100 tirages à part des articles originaux aux auteurs.

Le prix de l'abonnement est de 110 Forints par volume (quatre fascicules).

On s'abonne chez *Kultura*, Société Hongroise pour le Commerce Extérieur de Livres et de Journaux (POB 149, Budapest 62., Hongrie) ou chez les représentants à l'étranger.

ACTA PAEDIATRICA HUNGARICA

Журнал Академии Наук Венгрии публикует научные трактаты из области педиатрии на русском, немецком, английском или французском языке, с краткими резюме на одном из упомянутых языков, отличном от языка данной статьи.

Авторами трактатов, публикуемых в журнале *Acta Paediatrica Hungarica* являются выдающиеся венгерские и зарубежные ученые.

Журнал *Acta Paediatrica* выходит по кварталам, выпусками, составляющими один том (приблизительно 400 стр.) в год.

Предназначенные для публикации рукописи следует направлять по адресу

Acta Paediatrica Hungarica
Budapest VIII., Bókay János u. 53.

Авторам статьей предоставляются бесплатно по 100 отдельных оттисков.

Подписная цена на журнала *Acta Paediatrica* — 110 форинтов за том. Заказы принимает предприятие по внешней торговле книг и газет *Kultura* (Budapest 62, POB 149) или его заграничные представительства и уполномоченные.

20,— Ft

ACTA PAEDIATRICA

ACADEMIAE SCIENTIARUM HUNGARICAE

VOLUMEN II * 1961 * FASCICULUS 3

ADIUVANTIBUS

F. GERLÓCZY, E. KERPEL-FRONIUS, L. KULIN, G. PETÉNYI, P. V. VÉGHELYI

REDIGIT

P. GEGESI KISS

INDEX

Wohlmuth, G., Fráter, R.: Katamnestische neurologische Untersuchungen bei Icterus gravis 173

Dobszay, L., Kálmán, E., Cziglány, F., Baranyai, P.: Über die chronische Staphylokokken-Enteritis 179

Клиорин А. И.: Об экспериментальном изучении отражения болезни в речевой деятельности ребенка 191

Kocsis, M.: Dangers of Anaesthesia in Children with Rickets 209

Gerlóczy, F., Bencze, B., Kassai, S., Barta, L.: Données nouvelles concernant le rôle protecteur vasculaire de la vitamine E chez l'enfant 217

Steiner, B., Putnoky, Gy., Kovács, K., Földes, Gy.: Pneumonia in Newborn Infants 227

Gegesi Kiss, P.: Die Reize 237

Rosta, J.: Serum Bilirubin during Exchange Transfusion: The First Phase of the Rebound Phenomenon 249

Boda, D., Murányi, L.: Intermittent Positiive Pressure Breathing and Curare in the Treatment of Severe Pneumonic Respiratory Distress 261

AKADÉMIAI KIAD . BUDAPEST

ACTA PAEDIAT. HUNG.

ACTA PAEDIATRICA

ACADEMIAE SCIENTIARUM HUNGARICAE

A MAGYAR TUDOMÁNYOS AKADÉMIA GYERMEKGYÓGYÁSZATI FOLYÓIRATA

FŐSZERKESZTŐ

DR. GEGESI KISS PÁL
akadémikus

TECHNIKAI SZERKESZTŐ

DR. VÉGHELYI PÉTER
az orvostudományok doktora

Az *Acta Paediatrica Hungarica* német, angol, francia, ill. orosz nyelven közöl értekezéseket a gyermekgyógyászat és határterületei köréből.

Az *Acta Paediatrica Hungarica* negyedévenként jelenik meg; 4 füzet képez egy kötetet.

Kéziratok az alábbi címre küldendők:

Acta Paediatrica Hungarica
I. sz. Gyermekklinika
Budapest VIII., Bókay János u. 53.

A szerzők közleményük honoráriumán felül költségmentesen 100 db különlenyomatot kapnak.

Az Acta Paediatrica Hungarica előfizetési ára kötetenként belföldre 80,— forint, külföldre 110,— forint. Megrendelhető a belföld számára az *Akadémiai Kiadónál* (Budapest V., Alkotmány u. 21, bankszámla: 05-915-111-46), a külföld számára pedig a *Kultúra* Könyv és Hirlap Külkereskedelmi Vállalatnál (Budapest I., Fő utca 32, bankszámla: 43-790-057-181), vagy annak külföldi képviseleteinél és bizományosainál.

ACTA PAEDIATRICA HUNGARICA

veröffentlicht Originalbeiträge aus dem Gebiete der Kinderheilkunde in deutscher, englischer, französischer oder russischer Sprache mit kurzen Zusammenfassungen in einer der angeführten Sprachen.

Acta Paediatrica Hungarica erscheint vierteljährlich; vier Hefte bilden einen Band.

Adresse der Redaktion:

Bókay János u. 53,
Budapest VIII., Ungarn

Die Mitarbeiter erhalten von ihrer Arbeit 100 Sonderdrucke unentgeltlich.

Abonnementspreis pro Band: 110 Forint. Bestellbar bei *Kultura* Ungarisches Außenhandelsunternehmen für Bücher und Zeitungen (Budapest 62, Postfach 149, Ungarn) oder bei den Vertretungen im Ausland.

Katamnestische neurologische Untersuchungen bei Icterus gravis

Von

GERTRUD WOHLMUTH und ROSA FRÁTER

Städtisches »Schöpf-Merei Ágoston« Frühgeborenenspital, Budapest (Direktor: Dr. K. GERGELY) und Psychiatrische Klinik (Direktor: Prof. DR. J. NYIRŐ) der Medizinischen Universität Budapest

(Eingegangen am 21. Januar 1961)

Das Krankheitsbild des Icterus gravis ist seit mehreren Jahrhunderten bekannt [12]. Zur ätiologischen und pathologischen Klärung seiner verschiedenen Formen kam es aber erst in den letzten Jahrzehnten. Die grundlegenden Forschungsergebnisse der Isoserologie [20, 18] ließen uns die hämolytischen Formen erkennen. Die Untersuchungen der Pathologie [22] und die jüngsten Forschungen auf dem Gebiet des Gallenfarbstoffwechsels stellten auch die hepatisch bedingten Fälle klar.

Diese Forschungsergebnisse machen es verständlich, warum die Gelbsucht Frühgeborener häufig einen pathologischen Charakter zeigt. Die Unreife der Leber und ihres Enzymsystems, der Blutbildung und des Nervensystems [15, 28, 2], die erhöhte Permeabilität von Zellmembran und Blut-Liquorschranke [13, 22, 25], sowie das häufige Vorkommen von anoxämischen Läsionen predisponieren sozusagen dazu; auch kann die zelltoxische Wirkung des indirekten Bilirubins auf die Ganglienzellen [6, 7] durch die erhöhte Permeabilität bei Frühgeborenen leichter zu Zerebralschäden führen, als bei reifen Neugeborenen.

KRANKENGUT

Wir berichten über die katamnestischen neurologischen Untersuchungen der 350 Frühgeborenen, die auf unserer Abteilung während der letzten 3 Jahre einen Icterus gravis überlebten. Hierher zählten wir alle Frühgeborenen, die in der Neugeborenenperiode neben einer Hyperbilirubinämie (indirektes Serum-Bilirubin binnen den ersten 6 Lebenstagen über 12 mg%; Bilirubin Bestimmungsmethode nach JENDRASSIK-GRÓF, 14) auch neurologische Symptome zeigten. 33, 43% unserer Kranken hatten ein Geburtsgewicht unter 1500 g, 50,28% zwischen 1500—2000 g und 16,29% über 2000 g.

THERAPIE IM AKUTEN STADIUM

Bei Morbus haemolyticus neonatorum wurde in jedem Fall der Blutaustausch vorgenommen. Bei nicht hämolytischem Ikterus ergab das Maß der Hyperbilirubinämie die Indikation zur Austauschtransfusion. Wir hielten diese für angezeigt, wenn die Serum-Bilirubinwerte im Nabelschnurblut 3 mg%, binnen der ersten 4 Tage 12 mg%, oder nach dem 4. Tag 20 mg%

erreichten. Bei 16 mg% Serum-Bilirubin (nach dem 4. Tag) erwogen wir aber bereits die Notwendigkeit einer Austauschtransfusion und machten ihre Durchführung nicht nur von der Höhe des Serum-Bilirubingehaltes, sondern auch vom klinischen Bild abhängig [3, 5, 16, 30]. In den weiteren Fällen begnügten wir uns bei ständiger Kontrolle des Serum-Bilirubins und des klinischen Verlaufes mit der Verabreichung von Prednisolon, Periston N und Thioctsäure [31, 32].

Methode

Im akuten Stadium haben wir alle ikterischen Frühgeborene nach einem einheitlichen Schema (33) wiederholt neurologisch untersucht, Fundus und Liquor fortlaufend kontrolliert.

Nach Entlassung kamen die Kinder während des ersten Lebensjahres 3monatlich, später 6monatlich zur Untersuchung. In den letzten 2 Jahren konnten wir die obigen Befunde mit EEG-Untersuchungen (8, 9) ergänzen.

Ergebnisse

Bei 50 Frühgeborenen war Blutaustausch nötig, um eine Bilirubinenzephalopathie zu verhüten.

Diese Resultate stimmen auch mit den Statistiken größerer Krankengute überein [17, 18].

Bei der überwiegenden Mehrzahl unserer Kranken (300) war ein Blutaustausch nicht angezeigt. Neben mäßiger Hyperbilirubinämie zeigten sich einzelne neurologische Symptome, z. B. mit Hypertonie wechselnde auffallende Schlaffheit, Opisthotonus, Bewegungsunruhe, oder zentralbedingte apnoische Anfälle usw. Das EEG ergab aber manchmal auch bei den klinisch normal erscheinenden Frühgeborenen pathologische Befunde. In diesen symptomarmen Fällen kommt der Elektroenzephalographie eine besonders große Bedeutung zu, da ein pathologischer Befund auf klinisch

Tabelle I

Katamnestische Untersuchung 50 Frühgeborener nach Blutaustausch

Nach Entlassung verstorben	Psychisch und motorisch retardiert	Schwere psychische und motorische Entwicklungsstörungen	Gesund
1	2	1*	46

* Geburtsgewicht 1100 g. Choreoathetose und Oligophrenie. Bemerkenswert ist, daß es sich um eine Rh (D) Isoimmunisation handelte. Der Blutaustausch wurde mit 200 ml Rh negativem Blut im Alter von 26 Stunden durchgeführt. Nach unauffälligem Krankheitsverlauf wurde das Frühgeborene in gutem Allgemeinzustand mit negativem neurologischen Befund entlassen.

Tabelle II

Katamnestische Untersuchungen 300 Frühgeborener nach Icterus gravis

Alter	Gesamtzahl	Psychisch und motorisch retardiert	Schwere psychische und motorische Entwicklungsstörungen
2—3 Jahre	111	5	9
1—2 Jahre	98	2	6
6—12 Mon.	49	3	1
unter 6 Mon.	22	—	—
Verstorben	8		
Nicht erschienen	12		
Insgesamt	300	10	16

sich nur später manifestierende Störungen hinweisen kann.

Von 300 Kranken konnten 280 nachgeprüft werden. In 16 Fällen fanden wir schwere psychomotorische Entwicklungsstörungen, d. h. solche konstante oder progressive Syndrome, welche nur auf eine organische Schädigung des Zentralnervensystems zurückgeführt werden können.

TABELLE III

Leitende Symptome bei 16 zerebralgeschädigten Kindern

Choreo-athetose	Morbus Little	Hydro-cephalus	Idiotie	Taub-stumm	Ins-gesamt
3	4	2	3	4	16

Bemerkenswert ist, daß von diesen 16 Frühgeborenen in der Neugeborenenzeit neben der Gelbsucht 3 Hirnblutung, 2 einen angeborenen Herzfehler und 2 Lungenentzündung hatten. 4 Frühgeborene überstanden nach ihrer Entlassung eine schwere Pneumonie, eines Coli Dyspepsie.

Außerdem waren 10 Kinder in ihrer psychischen oder motorischen Entwicklung zurückgeblieben; sie erreichten nicht den Reifegrad gesunder Frühgeborener gleichen Alters [2, 23, 27].

BESPRECHUNG

Von 350 Frühgeborenen mit Icterus gravis war bei 50 ein Blutaustausch nötig. Unter diesen 50 Kindern fanden wir bei den Nachuntersuchungen nur ein einziges mit schwerer psychomotorischen Entwicklungsstörung; ein Zeichen dafür, daß man mit der Austauschtransfusion dem Kernicterus vorbeugen und etwaige Spätschäden mit großer Wahrscheinlichkeit vermeiden kann.

In der anderen Gruppe sind 300 Frühgeborene, bei denen keine fötomaternelle Sensibilisation nachzuweisen war. Neben einer mäßigen Hyperbilirubinämie zeigten sich nur einzelne neurologische Symptome, der Blutaustausch war daher nicht angezeigt. Bei den katamnestischen neurologischen Untersuchungen dieser Kinder fanden wir bei 16 (5,33%) schwere psychomotorische Entwicklungsstörungen und 10 Kinder (3,33%) waren in ihrer psychischen oder motorischen Entwicklung zurückgeblieben.

Wir verloren mehrere Frühgeborene mit ähnlicher Gelbsucht während den ersten Lebenswochen an interkurrenten Krankheiten (Ileus, Pneumonie, Haemorrhagia cerebri, usw.). Die Obduktion zeigte bei keinem einen Kernicterus. Vermutlich sind die Spätschäden bei den besprochenen 16 Kranken der zelltoxischen Wirkung des indirekten Bilirubins, vielleicht aber der, durch die Hyperbilirubinämie verursachten, zerebralen Hypoxie zuzuschreiben [1, 19, 21].

Aus unseren Untersuchungen geht hervor, daß für Frühgeborene auch eine mäßige Hyperbilirubinämie gefährlich sein kann, da sie nicht selten zu zerebralen Schäden und späteren psychomotorischen Störungen führt. Um letztere zu verhüten, verdient dieser, in der Neugeborenenzeit verhältnismäßig unauffällige Zustand, eingehend studiert zu werden.

Zusammenfassung

Bei 350 Frühgeborenen mit Icterus gravis wurden regelmäßig neurologische und zum Teil auch EEG-Untersuchungen durchgeführt. Nach Entlassung wurden die Patienten noch 3 Jahre hindurch 3—6 monatlich systematisch kontrolliert. Die Resultate der obigen Untersuchungen werden besprochen.

Bibliographie

1. Ballowitz, L., Fleischauer, G.: Cerebrale Spätschäden nach Icterus gravis. Mschr. Kinderheilk. **105,** 328 (1957).
2. Benda, C. E.: Neuropsychiatric and Neuropathological Aspects of Prematurity. Ann. paed. Fenn. **3,** 110 (1957).
3. Bickel, H., Linneweh, F.: Austauschtransfusion als prophylaktische Maßnahme beim Kernicterus Frühgeborener. Klin. Wschr. **35,** 929 (1957).
4. Billing, B., Lathe, G. H.: Excretion of Bilirubin as Ester Glucoronide Giving Direct Van den Bergh Reaction. Biochem. J. **65,** 774 (1956).
5. Boreau, Th., David, G.: Les indications actuelles de l'exsanguino-transfusion chez le nouveau-né. Presse méd. **65,** 715 (1957).
6. Day, R. L.: Further Observations on the Toxicity of some Pigments. Pediatrics **17,** 925 (1956).
7. Ernster, L., Herlin, L., Zetterström, R.: Experimental Studies on the Pathogenesis of Kernicterus. Pediatrics **20,** 647 (1957).
8. Fráter, R., Wohlmuth, G.: Electroencephalographic Studies in Prematures and Newborns. Acta paediat. hung. **1,** 279 (1960).
9. Fráter, R., Wohlmuth, G.: Icterus gravisos koraszülöttek katamnestikus EEG vizsgálatai. Gyermekgyógy. (Budapest) (im Druck).
10. Glaser, G. H.: The Neurological Status of the Newborn: Neuromuscular and Electroencephalographic Activity. Yale J. biol. Med. **32,** 173 (1959).
11. Hempel, H. C., Breidenbach, H.: 10 Jahre Blutaustausch bei Morbus haemolyticus neonatorum und Hyperbilirubinaemie. Kinderärztl. Prax. **26,** 527 (1958).
12. Holländer, L., Mani, L.: Frühe Schilderungen des Morbus haemolyticus neonatorum in Basel. Schweiz. med. Wschr. **89,** 439 (1959).
13. Hsia, D. Y., Allen, F. H., Gellis, S., Diamond, L. K.: Studies of Serum Bilirubin in Reaction to Kernicterus New Engl. J. Med. **257,** 668 (1952)
14. Jendrassik, L., Gróf, P.: Verein fachte photometrische Methode zur Bestimmung des Bilirubins. Biochem. Z. **297,** 81 (1938).
15. Kellner, H., Stoermer, J.: Der Kernikterus, seine Pathogenese und Therapie unter Berücksichtigung neuer Erkenntnisse über das »direkte« und das »indirekte« Bilirubin. Dtsch. med. Wschr. **83,** 1983 (1958).
16. Kiss, P.: Beiträge zur Behandlung des Icterus gravis von Frühgeborenen. Kinderärztl. Prax. **27,** 290 (1959).
17. Kundratitz, K., Gross, H.: Erfahrungsbericht über 227 Austauschtransfusionen. N. Österr. Z. Kinderheilk. **3,** 285 (1958).
18. Landsteiner, K., Wiener, A. S.: An Agglutinable Factor in Human Blood Recognized by Immunesera for Rhesus Blood. Proc. Soc. exp. Biol. (N. Y.) **43,** 223 (1940).
19. Lelong, M.: Conséquences pratiques des données actuelles sur la maladie hémorragique du nouveau-né. Ann. paediat. (Basel) **34,** 365 (1958).
20. Lenart, Gy., Biró, S.: Die Isoagglutination bei den Neugeborenen und ihre Beziehungen zum Icterus neonatorum. Zb. Kinderheilk. **124,** 741 (1929).
21. Minkowski, A., Dargassies, S. A.: Le retentissement de l'anoxie foetale sur le système nerveux central. Rev. franç. Clin. Biol. **1,** 531 (1956).
22. Patzer, H.: Die Pathogenese des Icterus gravis neonatorum. Thieme, Leipzig (1953).
23. Peiper, A.: Die Eigenart der kindlichen Hirntätigkeit. Thieme, Leipzig (1956).
24. Schmid, R.: Direct Reacting Bilirubin Glucuronide in Serum, Bile and Urine. Science **124,** 76 (1956).
25. Surányi, Gy.: A koraszülött. Medicina, Budapest (1957).

26. Talafant, E.: Properties and Composition on the Bile Pigment Giving the Direct Van den Bergh Reaction. Nature (Lond.) **178,** 312 (1956).
27. Thomas, A., Dargassies, S. A.: Études neurologiques sur le nouveau-né et le jeune nourrisson. Masson, Paris (1952).
28. Thoenes, W.: Schwankungsbreite des gewöhnlichen Neugeborenen-Icterus. Mschr. Kinderheilk. **105,** 323 (1957).
29. Walker, W.: The Changing Pattern of Haemolytic Disease of the Newborn (1948—1957) Vox Sang **3,** 223 & 336 (1958).
30. Waltner, K.: A vércsere. Orv. Hetil. (Budapest) **98,** 665 (1957).
31. Willi, H.: Die medikamentöse Behandlung der Frühgeborenen und ihre Gefahren. Berl. Med. **9,** 319 (1958).
32. Wohlmuth, G., Kiss, P.: Die medikamentöse Behandlung des Icterus gravis Frühgeborener. Acta paediat. hung. **1,** 41 (1960).
33. Wohlmuth, G., Pertorini, R.: Beiträge zur Neurologie der Frühgeborenen. Mschr. Kinderheilk. **106,** 334 (1958).

Chefarzt Dr. G. Wohlmuth
Salgótarjáni út 47
Budapest XIV., Ungarn

Über die chronische Staphylokokken-Enteritis

Von

L. Dobszay, Éva Kálmán, F. Cziglány und P. Baranyai

Städtisches »Heim Pál« Kinderkrankenhaus, Budapest (Direktor: Dr. J. Sárkány)

(Eingegangen am 27. März 1961)

Unter den immer häufiger beobachteten Staphylokokken-Erkrankungen ist die hyperakute Staphylokokken-Enteritis wohlbekannt, die entweder nach einer Lebensmittelvergiftung oder nach Verabreichung von Breitspektrum-Antibiotika, in erster Linie von Chloramphenicol und der Tetracycline, als Antibiotikum-Inzidenz auftritt. Seitdem die ätiologische Rolle der Staphylokokken von Kramer [24] im Jahre 1948 bestätigt wurde, ist die Literatur der Frage ungeheuer angewachsen. An der Klärung des Pathomechanismus und der Klinik des Prozesses haben auch ungarische Autoren teilgenommen [5].

Es gibt aber auch eine andere, kaum bekannte Form der enteralen Staphylokokken-Infektion, und zwar die symptomarme, subakute bzw. chronische Enteritis. Dieses Krankheitsbild hat 1956 Crichton [9] als erster beschrieben. Seine Mitteilung hat wenig Widerhall gefunden, obgleich die Erkrankung die besondere Beachtung der Kliniker, vor allem der Kinderärzte, verdient, nicht nur angesichts ihrer Häufigkeit, sondern auch deshalb, weil es sich um einen in seinen Folgen keineswegs unbedeutenden Prozeß handelt.

Im Verlauf unserer Beobachtungen haben wir zwei verschiedene Manifestationen des Prozesses angetroffen. Eine tritt im Neugeborenenalter auf, fast immer primär, ohne vorherige Schädigung der Darmflora. Die andere tritt im späteren Säuglingsalter in Erscheinung, und zwar entweder als Folge eines aus dem Neugeborenenalter stammenden Infektes oder als Ergebnis einer späteren Infektion. Im letzteren Fall ist jedoch in der Regel eine vorherige antibiotische oder andere Schädigung der Darmflora eingetreten.

Die Staphylokokken-Enteritis im Neugeborenenalter

Diese Form ist innerhalb der ersten 6 Wochen, in der Regel jedoch erheblich früher, gegen Ende der 1.—2. Woche, zu beobachten. Die Symptome sind nicht augenfällig und nur selten alarmierend: täglich 4—5malige Entleerung von dünnem, ausgesprochen wäßrigem, schleimigem, eventuell schleimig-eitrigem Stuhl ohne charakteristischen Geruch. Der Säugling ist unruhig, weint viel, ist etwas blaß, sein Appetit ein wenig verringert, die Zunge leicht belegt, der Bauch ge-

bläht. All dies entgeht leicht der Aufmerksamkeit der Angehörigen, ja selbst des Arztes. Man bringt zuweilen die Symptome mit irgendeinem Ernährungsfehler oder mit einer konstitutionellen Anomalie in Zusammenhang. Der Gedanke an letztere liegt um so näher, als der Durchfall der exsudativen Pseudodyspepsie gleicht.

Da das klinische Bild wenige charakteristische Züge zeigt, darf die Diagnose nur auf Grund der bakteriologischen Untersuchung gestellt werden, und zwar mit gewissen Vorbehalten, auf die wir bei der Besprechung der diagnostischen Probleme noch hinweisen werden.

Ein Verdacht auf diesen Prozeß liegt vor, wenn man — bei jedem leichten Durchfall — entweder am Säugling oder bei der Mutter irgendeine pyogene Manifestation findet. Oft ist es eine leichte Veränderung, vereinzelte Pemphigoide am Säugling, eitrige Akne oder leichte Mastitis bei der Mutter, was die Aufmerksamkeit erweckt. Je jünger der Säugling, desto größere Bedeutung kommt diesen Verdachtsmomenten zu.

Dank der gesteigerten Aufmerksamkeit und der konsequenten Auswertung der Verdachtsmomente konnten wir innerhalb relativ kurzer Zeit 37 Fälle von Staphylokokken-Enteritis im Neugeborenenalter beobachten. Das klinische Bild entsprach dem beschriebenen. Die bakteriologische Untersuchung ergab in allen Fällen, ja fallweise mehrmals koagulasepositive *Staphylococcus aureus haemolyticus*-Stämme, deren biologische Eigenheiten und Antibiogramme in den Tabellen I und II zusammengefaßt sind.

Tabelle I

Die Metabolit-Aktivität der aus primärer Staphylokokken-Enteritis von Neugeborenen gezüchteten Stämme

	Hämolyse		Koagulase		Mannitgärung		Urease	
	Zahl	%	Zahl	%	Zahl	%	Zahl	%
Positiv	37	100,0	37	100,0	31	84,0	34	91,8
Negativ	∅	∅	∅	∅	6	16,0	3	8,2
Insgesamt	37	100,0	37	100,0	37	100,0	37	100,0

Tabelle II

Die Antibiotikumresistenz der aus primärer Staphylokokken-Enteritis von Neugeborenen gezüchteten Stämme

Antibiotikum	Resistent	
	Zahl	%
Penicillin	33	89,1
Streptomycin	26	70,3
Chlortetracyclin	23	62,1
Tetracyclin	24	64,9
Chloramphenicol	19	51,3
Erythromycin	8	21,6
Neomycin	2	5,4
Polymyxin	20	54,1
Sulfonamid	37	100,0

Die genauere Analyse einiger Fälle hat auch den Infektionsweg klargestellt oder zumindest ihren wahrscheinlichen Verlauf gezeigt. In 7 Fällen wiesen wir in dem Nasenabstrich der Säuglinge Staphylokokken nach, die über dieselben biologischen Eigenschaften verfügten wie jene die im Stuhl gefunden wurden. In 11 Fällen war die Staphylokokken-Art im Eiter der bei der Mutter festgestellten Veränderung (in 2 Fällen Akne, in 2 Fällen Follikulitis und in 7 Mastitis) sowie in Nase und Stuhl des Säuglings identisch. In weiteren 5 Fällen wies der Erreger der bei der Mutter beobachteten Veränderung und der aus dem Säuglingsstuhl isolierte Stamm identische biologische Eigenschaften auf, ohne daß wir denselben Stamm in der Nase des Säuglings hätten feststellen können. Die Identität des Staphylokokken-Stammes von Mutter und Säugling ist in 4 Fällen auch durch die Phag-Typisierung bestätigt worden [27a]. Bedauerlicherweise konnten wir dieses wertvolle Identifizierungsverfahren in den anderen Fällen nicht anwenden, sondern wurde die Zusammengehörigkeit der Stämme lediglich auf Grund der Identität von Fermentaktivität und Antibiogramm angenommen.

In einem erheblichen Teil der Fälle hat es sich somit wahrscheinlich um eine autogene Enteralinfektion gehandelt. Entweder ist das Infektionsagens aus der Nase des Neugeborenen direkt in den Darm gelangt oder von der Mutter vermittelt worden, die den Stamm indessen aus der Nase oder dem Rachen des Neugeborenen übernommen hat. Umfangreiche Untersuchungen [22, 26, 36] ergaben, daß die Puerperalinfektion der Mütter (so auch die Mastitis) meistens vom eigenen Neugeborenen stammt.

Ein Vehikel der Enteralinfektion kann auch die Muttermilch sein [35]. Aus den Untersuchungen von GERGELY und BÁTHORY [18] ging hervor, daß 11,2% der in 24 Budapester Muttermilch-Sammelstationen unter einwandfreien hygienischen Bedingungen entnommenen 346 Proben sowie 14,1% von 120 Proben koagulasepositive Staphylokokken enthielten. Diese Kontaminationsmöglichkeit verdient um so größere Beachtung, als sie sehr schwer abgewehrt werden kann. Die Infektquelle sind Nase und Rachen des Neugeborenen, und die Übertragung geschieht beim Stillen. Für den eigenen Säugling der Mutter bedeutet die infizierte Muttermilch keine Gefahr, da dieser ohnehin Träger des fraglichen Stammes ist. Desto gefährlicher kann sie für einen anderen Säugling werden, wenn sie diesem als abgepumpte Milch verabreicht wird. Diese Überlegung und die gefährlichen Folgen der Staphylokokken-Enteritis haben uns veranlaßt, die gesammelte Muttermilch nicht ohne Sterilisierung zu verabfolgen, obgleich wir freilich wußten, daß diese sehr beträchtlichen biologischen Wertverlust herbeiführt.

Die Folgen der Staphylokokken-Enteritis treten im Neugeborenenalter in sehr unterschiedlicher Form zutage. In manchen Fällen verläuft der Prozeß ganz leicht, so daß er den Allgemeinzustand und die Entwicklung des

Säuglings kaum berührt. In der Mehrzahl der Fälle greift dagegen der Prozeß den Säugling ernsthaft an und verhindert auch die Gewichtszunahme. Aber seine Folgen können sich auch auf das spätere Säuglingsalter auswirken. Bei der Analyse der Säuglingssterblichkeitsziffern fiel uns auf, daß die fatale Wirkung der im Neugeborenenalter erworbenen Staphylokokken-Infektion im ungünstigen Fall auch erheblich später in Erscheinung tritt.

Es kann demnach festgestellt werden, daß sowohl die unmittelbaren als auch die späteren Folgen der Staphylokokken-Infektion im Neugeborenenalter unübersehbar sind und als gefährlich für das Schicksal des Säuglings angesehen werden müssen.

Hartnäckige Staphylokokken-Enteritis im späteren Säuglingsalter

An einer unserer Abteilungen, in der zahlreiche an Coli-Dyspepsie leidende Kranke behandelt wurden, fiel auf, daß der Durchfall bei einzelnen Säuglingen nach vorübergehender Besserung oder Pause wiederum und gegebenenfalls wiederholt, nunmehr aber bereits meistens in veränderter Form auftrat. Statt des schleimig-eitrigen »Coli-Stuhls« mit seinem charakteristischen Geruch entleerten sie anfangs wenig, dann immer mehr dünnen, sehr wäßrigen, schleimigen Stuhl. Ferner fiel auf, daß dieses scheinbare Rezidiv gerade bei den am energischsten mit Chloramphenicol oder Tetracyclin-Präparaten behandelten Säuglingen auftrat. Im Zusammenhang mit anderen im Krankenhaus durchgeführten Forschungsarbeiten haben wir auch hier routinemäßige Staphylokokken-Reihenuntersuchungen eingeleitet. So stellte sich sehr bald heraus, daß diese anscheinenden Rezidive von Staphylokokken hervorgerufen werden.

In den letzten beiden Jahren beobachteten wir 60 subakute bzw. chronische Fälle von Staphylokokken-Enteritis, von denen 26 (43,3%) bereits bei der Aufnahme positiven bakteriologischen Befund ergaben. Auf Grund des Alters und der Anamnese scheint es sehr wahrscheinlich, daß mindestens 10 dieser Säuglinge (38,4% der positiv aufgenommenen) den Infekt aus dem Neugeborenenalter mitgebracht haben. Von den mit negativem bakteriologischen Befund aufgenommenen oder wiederholt negativen Säuglingen erkrankten später 34 an Staphylokokken-Enteritis. Der Prozentsatz der Krankenhausinfektionen war somit sehr hoch (56,7%). Bei der vorangegangenen Erkrankung, die zur Aufnahme führte, handelte es sich im größten Teil der Fälle nicht um einen enteralen Prozeß, sondern in 28 Fällen (82%) um Luftwegs- und in 6 (10%) um pyogene Hautinfektionen. Bei 20 der ersteren (76,8% der Erkrankten) konnten aus Nase und Rachen Staphylokokken-Stämme gezüchtet werden, deren Phagenbild dem der Enteritis-Stämme entsprach. Über die Zusammenhänge der beiden Prozesse bzw. die Beziehungen der Enteralinfektion zum Respirationsprozeß

wird in einer anderen Mitteilung berichtet [11].

Bei der Mehrzahl unserer an Staphylokokken-Enteritis leidenden Kranken lag kein schwerer Prozeß vor: außer dem Durchfall war die Stagnation der Gewichtskurve das einzige auf eine Anomalie hinweisende Symptom. Dennoch wurde der Zustand der Säuglinge durch die langwierige Anwesenheit und regelmäßige akute Exazerbation der Krankheit ziemlich stark beeinträchtigt. Man darf dieses Krankheitsbild demnach keinesfalls als einen leichten, ganz ungefährlichen Prozeß ansehen, um so weniger als in der Umgebung dieser Kranken naturgemäß ständige Epidemiegefahr besteht.

In einigen anderen Fällen (10 von 60 = 16,6%) zeigte das Initialstadium und bisweilen auch die Exazerbation ausgeprägt toxischen Charakter. In diesen Fällen erscheint die Erkrankung mit dem wohlbekannten Symptomenkomplex der hyperakuten Staphylokokken-Enteritis, in dem der profuse Durchfall, der schwere periphere Kreislaufkollaps und der konsekutive dynamische Ileus dominieren.

Der Pathomechanismus der Staphylokokken-Enteritis

Im Darm sind Staphylokokken unter normalen Verhältnissen ziemlich häufig anzutreffen. Enteritis entwickelt sich, 1. wenn die massive Infektion mit einem pathogenen Stamm erfolgt, 2. wenn der Organismus empfindlich ist.

Im Neugeborenenalter sind beide Bedingungen gegeben. In den letzten Jahren haben zahlreiche Untersuchungen [1—4, 7, 10, 13, 16, 17, 20, 22, 30, 32—34, 39] gezeigt, daß sich die überwiegende Mehrzahl der Neugeborenen, insbesondere der in Anstalten geborenen, mit pathogenen, polyresistenten Staphylokokken infiziert wird, weil die Umgebung, vor allem das Krankenhauspersonal, mit derartigen Stämmen behaftet ist. Außerdem stellte man fest, daß sich der Krankheitserreger im Darmtrakt der Neugeborenen viel leichter festsetzt und vermehrt als später. Während dies bei Erwachsenen, aber im Grunde schon im späten Säuglingsalter erst dann eintritt, wenn die Darmflora von einem Breitspektrum-Antibiotikum geschädigt wird, geschieht es im Neugeborenenalter auch primär, ohne jede vorherige Schädigung. Die zwischen den im Darm angesiedelten Mikroorganismen zustande gekommene Gleichgewichtslage (Symbiose) ist offenbar außerordentlich labil. Den Staphylokokken gegenüber ist keine zufriedenstellende antagonistische Wirkung vorhanden. Glücklicherweise kommen die Enterotoxin produzierenden, akute fulminante Enteritis verursachenden Staphylokokken ziemlich selten vor. Aus diesem Grunde verläuft die Staphylokokken-Enteritis der Neugeborenen — wie auch in unseren Fällen — im allgemeinen in leichter, wenn auch prolongierter Form. Nichtsdestoweniger hat man auch destruktive, hyperakute primäre Staphylokokken-Enteritisfälle, ja auch Epidemien im Neugeborenenalter beschrieben [8, 15, 25, 28, 37, 38].

Die primäre Staphylokokken-Enteritis im späten Säuglingsalter rechnet die Literatur zu den Seltenheiten. Nach unseren Beobachtungen kommt sie jedoch — zumindest im frühen Säuglingsalter — gar nicht so selten vor. In 20 der beschriebenen 60 Fälle (33,4%) ist der Prozeß ohne vorherige antibiotische Schädigung aufgetreten.

Bei 25 Kranken (41%) gesellte sich die Staphylokokken-Enteritis zur Coli-Dyspepsie. Es darf somit entschieden festgestellt werden, daß kein Antagonismus zwischen den beiden Erregern besteht, obwohl man die saprophytäre Coli-Variante im allgemeinen als Antagonisten der Staphylokokken im Darm bezeichnet. Im Gegenteil scheint das Anhaften der Staphylokokken durch die von der Coli-Infektion hervorgerufene Entzündung begünstigt zu sein. In 10 der 25 Fälle trat die Coli-Infektion vor dem Erscheinen der Staphylokokken, in 11 Fällen danach auf, und in 4 Fällen wurden die beiden Infekte gleichzeitig beobachtet.

Vorherige antibiotische Schädigung haben wir in 40 der 60 Fälle nachweisen können. Der die Darmflora schädigende Effekt der Antibiotika ist von zahlreichen Autoren eingehend studiert worden [19, 29, 31, 38]. Aus diesen Untersuchungen ging hervor, daß die normale, in der Regel Übergewicht der gramnegativen Keime aufweisende Darmflora schon nach kurzer Verabreichung von Chloramphenicol und vor allem der verschiedenen Tetracycline verarmt, so daß sich halbpathogene oder pathogene Keime, darunter auch die Staphylokokken, stärker vermehren. Diese Floraveränderung läßt sich laut mehreren Autoren [8, 14, 27] auch in den nach Gram gefärbten Stuhlausstrichen gut verfolgen. Wir haben dasselbe beobachtet, ja auch wahrgenommen, daß das Erscheinen der charakteristischen Staphylokokkengruppen ziemlich deutlich zu erkennen ist.

Besonders empfindlich den Breitspektrum-Antibiotika gegenüber ist die Darmflora der Neugeborenen. Wir beobachteten wiederholt, daß bereits nach 24stündiger Tetracyclin-Darreichung, ja in 2 Fällen sogar lediglich nach zwei oder drei Gaben die gramnegative Flora völlig verschwand und die Staphylokokken erschienen.

Es darf somit festgestellt werden, daß die Entwicklung der chronischen, symptomarmen Staphylokokken-Enteritis im wesentlichen von denselben mikrobiologischen Veränderungen vorbereitet wird wie die hyperakute fulminante Antibiotikum-Inzidenz. Welche der beiden sich manifestiert, hängt von der metaboliterzeugenden Eigenschaft des gerade anwesenden Staphylokokken-Stammes ab. Produziert dieser Enterotoxin, so besteht die Möglichkeit zur Entwicklung einer schweren hyperakuten Enteritis. Hierzu ist indessen noch die entsprechende Disposition des Organismus erforderlich. Bei 50 der aus unserem Material isolierten Enteritis-Stämme hatten wir Gelegenheit, die Enterotoxinproduktion nach dem von WILSON modifizierten DOLMANschen Katzentest [12] zu untersuchen. In 12 Fällen haben wir einen derartigen Stamm angetroffen, aber nur bei 10 dieser Säuglinge

TABELLE III

Die Metabolit-Aktivität der aus subakuter Enteritis älterer Säuglinge gezüchteten Staphylokokkenstämme

	Hämolyse		Koagulase		Mannitgärung		Urease	
	Zahl	%	Zahl	%	Zahl	%	Zahl	%
Positiv	53	88,2	60	100,0	48	80,0	54	90,0
Negativ	7	11,8	∅	∅	12	20,0	6	10,0
Insgesamt	60	100,0	60	100,0	60	100,0	60	100,0

wies die Erkrankung toxischen Charakter auf, bei 2 hingegen nicht.

Sehr wenig weiß man darüber, ob irgendein Staphylokokken-Metabolit am Zustandekommen der chronischen Form beteiligt ist. Die Anwesenheit von Enterotoxin ist sicher nicht nötig, weil wir in 38 unserer 50 Fälle einen derartigen Stamm nicht zu kultivieren vermochten. KIENITZ [23] nimmt an, daß bei der Entstehung der Enteritis vielleicht alpha-Hämolysin irgendeine Rolle spielt. In Tierversuchen [40] ist nämlich festgestellt worden, daß die Motilität der isolierten Darmschlinge von diesem Metabolit gesteigert wird.

Unserseits wurde untersucht, ob die gezüchteten Stämme biologisch als identisch zu betrachten sind. Wir untersuchten die verschiedene Fermentaktivität, das Antibiogramm der Stämme und in 51 Fällen auch den Phag-Typus. Die Ergebnisse sind in den Tabellen III—V wiedergegeben. Wie ersichtlich, haben die zu annähernd 90% hämolysinerzeugenden Stämme Koagulase zu 100% und Urease zu etwa 90% produziert, ferner Mannit zu 80% abgebaut. Das Antibiogramm ist durch ausgeprägte Polyresistenz gekennzeichnet. Eine

TABELLE IV

Die Antibiotikumresistenz der aus der Enteritis älterer Säuglinge isolierten Stämme

Antibiotikum	Resistent	
	Zahl	%
Penicillin	56	93,3
Streptomycin	42	70,0
Chlortetracyclin	38	63,3
Tetracyclin	36	60,0
Chloramphenicol	35	58,3
Erythromycin	13	21,6
Neomycin	0	0
Polymyxin B	43	71,5
Sulfonamid	59	98,3

TABELLE V

Phag-Typus der aus der Enteritis älterer Säuglinge isolierten Stämme

I. Gruppe		II. Gruppe		I.—III. Gruppe gemischt	Nicht typisierbar
80/81	52/52A/80/81	756/950	47/77		
3	3	19	6	5	15
6		25			

niedrigere Resistenz als 50% stellten wir nur Erythromycin (21,6%) und Neomycin gegenüber fest. Auffallen-

derweise waren sämtliche Stämme neomycinempfindlich.*

Die Hälfte der Stämme zählte zur III., 6 Stämme gehörten zur I. Phag-Gruppe; ziemlich viele (30%) ließen sich nicht typisieren, die anderen entfielen auf die I.—III. Mischgruppen. Innerhalb der III. Gruppe trat auffallend häufig der Stamm auf, der mit einem — unter den international benutzten Phagen nicht vorkommenden — im Institut für Gesundheitswesen isolierten Phag-Typ (Nr. 756/950) Lösung herbeiführte. Dieser Stamm kam auch bei den in unserem Krankenhaus vor sich gehenden Reihenuntersuchungen sehr häufig vor, was unsere Annahme bestärkt, daß die Enteritis bei einem beträchtlichen Teil unserer Kranken (56,1%) tatsächlich auf einer Krankenhausinfektion beruhte. Die Häufung der Fälle ist demnach letzten Endes als eine Krankenhaus-Endemie zu betrachten. Der Phag-Typisierung kam in diesem Fall auch prognostische Bedeutung zu, weil wir aus der Literatur und aus eigenen Erfahrungen wissen, daß die überwiegende Mehrzahl der zur III. Gruppe und innerhalb derselben zum Typus 756/950 gehörigen Stämme polyresistent sind.

* Der besseren Übersichtlichkeit halber wurden die mäßig empfindlichen Stämme in Tabelle IV nicht angeführt; wir bezeichneten die Stämme als empfindlich, wenn der Hemmungsring größer als 14 mm war, und als resistent, wenn der Ring kleineren Umfang zeigte. Eine Ausnahme bildet Polymyxin-B, bei dem als Empfindlichkeitsgrenze ein Hemmungsring von 11 mm angenommen wurde.

Diagnostische Probleme

Wir haben bereits darauf hingewiesen, daß die Diagnose der subakuten und chronischen Staphylokokken-Enteritis in erster Linie auf der bakteriologischen Untersuchung beruht. Die Beurteilung des Befundes erfordert indessen Vorsicht. Einige Autoren [6, 21, 25, 27] meinen, der positive Stuhlbefund sei selbst dann noch kein Beweis für die pathologische Rolle des Krankheitserregers, wenn Stämme gezüchtet werden, die sich auf Grund ihrer biologischen Eigenschaften als pathogen erweisen, weil von den Autoren solche Stämme in wechselndem Verhältnis auch im Stuhl gesunder Personen gefunden wurden. Auch wir haben den Stuhl von 50 gesunden Kindern untersucht, in deren Anamnese seit 3 Monaten keinerlei enterale Erkrankung vorgekommen ist. Unter diesen fanden wir zu 8% Träger pathogener Staphylokokken. Diese Verhältniszahl ist wesentlich niedriger als die Staphylokokken-Frequenz unter den durchfallkranken Säuglingen. Der Hauptunterschied bestand ferner darin, daß aus dem Stuhl der gesunden Säuglinge auch auf dem selektiven Nährboden (Agar mit 7% NaCl-Gehalt) sehr ärmliches Wachstum zutage trat, d. h. es erschienen höchstens 5 bis 20 Kolonien, im Gegensatz zu den Züchtungsergebnissen bei Enteritiden, wo die Zahl der Kolonien niemals weniger als 100 war.

Wir stellen demnach die Diagnose Staphylokokken-Enteritis lediglich dann, wenn der Erreger aus dem

Stuhl des diarrhöischen Säuglings mit mehr als 100 Kolonien gezüchtet wird.

Therapie und Prognose

Die Behandlung der chronischen Staphylokokken-Enteritis ist keine leichte Aufgabe. Selbst von dem auf Grund des Antibiogramms richtig gewählten Medikament darf man kein rasches Ergebnis erwarten. Meistens benötigt man längere Zeit, die ständige, gegebenenfalls periodische Anwendung bzw. den Wechsel oder die Kombination der wirksamen Antibiotika, um ein Resultat zu erzielen. In zahlreichen Fällen kommt es selbst dann noch nicht zur völligen Genesung. Einzelne negative Befunde oder das vorübergehende Aufhören des Durchfalls bedeuten noch keineswegs eine definitive Heilung.

Nur 10 unserer 50 Kranken waren nach Abschluß der Behandlung klinisch und bakteriologisch völlig in Ordnung. In 28 Fällen war zwar der Durchfall anscheinend verschwunden, aber die Säuglinge waren weiterhin Staphylokokken-Träger; in 12 Fällen rezidivierte bei gelegentlich oder wiederholt festgestelltem positivem bakteriologischem Befund der Durchfall zeitweise. In den mit Coli-Infektion verbundenen Fällen führte die antibiotische Behandlung zur Genesung des Coli-Prozesses, häufig ohne die Staphylokokken-Enteritis zu beeinflussen.

In manchen Fällen hatten wir Gelegenheit, die bakteriologische Untersuchung längere Zeit nach der Entlassung zu wiederholen. Mehrmals fiel der Befund auch nach 6—9 Monaten positiv aus. Diese Säuglinge waren zwar, was die enteralen und allgemeinen Symptome anlangt, als gesund zu betrachten, doch hielten wir ihre Behandlung noch nicht für abgeschlossen. Wir hatten den Eindruck, daß irgendeine unbedeutende Luftwegsinfektion oder ein alimentärer Fehler imstande ist, selbst nach langer Symptomfreiheit eine Exazerbation zu provozieren. Wir haben daraus die Lehre gezogen, daß die Säuglinge, bei denen wir — vor allem im Neugeborenenalter — eine Staphylokokken-Enteritis festgestellt haben, im Verlauf des ganzen Säuglingsalters sorgfältig kontrolliert werden müssen.

Zusammenfassung

Im Zusammenhang mit 37 im Neugeborenenalter und 60 im späteren Säuglingsalter beobachteten Fällen chronischer symptomarmen Staphylokokken-Enteritis wird dieses bisher kaum beachtete Krankheitsbild besprochen, wobei sich folgende Feststellungen ergaben:

1. Zur Ansiedlung und Vermehrung von Staphylokokken im Darm kann es im Neugeborenenalter auch ohne vorherige Antibiotikumschädigung kommen, weil die antagonistische Wirkung der normalen Darmflora noch schwach ist.

2. Die Infektion gelangt entweder von einem anderen Organ (Nase-Ra-

chen) oder von der Mutter — vielleicht durch Vermittlung der Muttermilch — in den Darm. Die schwer abzuwehrende Staphylokokken-Kontamination durch die Muttermilch stellt daher ein ernsthaftes Problem dar.

3. Das Krankheitsbild tritt zumeist in leichter Form auf, doch kann es auch schwere und späte Folgen nach sich ziehen.

4. Der im späten Säuglingsalter beobachtete Prozeß ist entweder die Folge des aus dem Neugeborenenalter stammenden Infektes, oder die Infektion hat später stattgefunden, und zwar in diesem Fall in der Regel nach vorheriger Antibiotikumschädigung.

5. Was die direkte Wirkung anlangt, so handelt es sich nicht um einen schweren Prozeß, doch wird der Allgemeinzustand und die Gewichtszunahme des Säuglings ungünstig beeinflußt. In 10 Fällen trat der Prozeß in ausgesprochen toxischer Form auf.

6. Von den akuten, toxischen Formen abgesehen, wird das Krankheitsbild nicht von den enterotoxinproduzierenden Stämmen hervorgerufen. Die Untersuchungen ergaben keinerlei biologische Merkmale, welche beweisen würden, daß die chronische symptomarme Enteritis nur von einer Staphylokokken-Art verursacht wird. Möglicherweise bedarf es zur Entwicklung des Prozesses einer speziellen Disposition.

7. Da das klinische Bild nur wenige charakteristische Züge aufweist, muß sich die Diagnose — mit den erwähnten Vorbehalten — auf die bakteriologische Untersuchung stützen.

8. Die Therapie stellt eine schwierige Aufgabe dar: in zahlreichen Fällen bleiben die Säuglinge trotz entsprechender antibiotischer Behandlung auch weiterhin Staphylokokken-Träger.

Bibliographie

1. Allison, V. D., Hobbs, B. C.: Inquiry into the Epidemiology of Pemphigus Neonatorum. Brit. med. J. **2,** 1 (1947).
2. Baldwin, J. N., Rheins, M. S., Sylvester R. F., Shaffer, T. E.: Staphylococcal Infections in Newborn Infants. III. Colonization of Newborn Infants by Staphylococcus Pyogenes. Amer. J. Dis. Child. **94,** 107 (1957).
3. Barber, M., Hayhoe, F. G. J., Whitehead, J. E. M.: Penicillin Resistant Staphylococcal Infection in a Maternity Hospital. Lancet **2,** 1120 (1949).
4. Barber, M., Wilson, B. D. R., Ripoon J. E., Williams, R. E. O.: Spread of Staphylococcus Aureus in a Maternity Department in the Absence of Severe Sepsis. J. Obst. Gynec. Brit. Emp. **60,** 476 (1953).
5. Boda, D. und Békésy, Zs.: Oxytetracyclin-kezelés javallatának mérlegelése csecsemő és gyermekkorban. Orv. Hetil. (Budapest), **100,** 1405 (1959).
6. Brodie, J., Kerr, M. R., Sommerville, T.: The Hospital Staphylococci. A Comparison of Nasal and Faecal Carrier States. Lancet **I,** 19 (1956).
7. Colbeck, J. C.: An Extensive Outbreak of Staphylococcal Infections in Maternity Units. Canad. med. Ass. J. **61,** 557 (1949).
8. Cooke, J., Elliott, C., Elliott—Smith A., Frisby, B. R., Gardner, M. N.: Staphylococcal Diarrhoea, with an Account of two Outbreaks in the same Hospital. Brit. med. J. **1,** 542 (1957).
9. Crichton, J. U.: Chronic Staphylococcal Enteritis in Infants. J. Pediat. **49,** 553 (1956).
10. Cunliffe, A. C.: Incidence of Staph. Aureus in the Anterior Nares of Healthy Children. Lancet **2,** 411 (1949).

11. Csincsura, K., Kálmán É.: Léguti staphylococcus fertőzések után fellépő enteritisek. Orv. Hetil. (Budapest) (Im Druck).

12. Dolman, C. E., Wilson, R. J., Cockroft, W. H.: New Methods of Detecting of Staphylococcus Enterotoxin. Canad. J. publ. Hlth **27,** 489 (1936).

13. Edmunds, P. N., Elias—Jones, T. F., Forfar, J. O., Balf, C. L.: Pathogenic Staphylococci in the Environment of the Newborn Infant. Brit. med. J. **1,** 990 (1955).

14. Elliott—Smith, A., Frisby, B. R.: Diagnosis of Acute Staphylococcal Enterocolitis. Lancet **1,** 1357 (1957).

15. Eskleand, G., Gjone, E.: Staphylococcal Enteritis. Nord. Med. **58,** 1846 (1957).

16. Forfar, J. O., Balf, C. L., Elias—Jones, T. F., Edmunds, P. N.: Staphylococcal Infection of the Newborn. Brit. med. J., **2,** 170 (1953).

17. Forfar, J. O., Maccabe, A. F., Balf, C. L., Wright, H. A., Gould, J. C.: Staphylococcal Infection of the Newborn Treated with Erythromycin. Lancet, **1,** 584 (1955).

18. Gergely, K. und Báthory, P.: Staphylococcus-reservoir és előfordulási helyei koraszülötteknél. Gyermekgyógyászat (Budapest) **7,** 216 (1960).

19. Gsell, O., Kesselring, F.: Letale Enterocolitis nach Achromycin. Dtsch. med. Wschr. **80,** 218 (1955).

20. Hardyment, A. F.: The Control of Infections in the Newborn, Canad. med, Ass. J. **70,** 379 (1954).

21. Hoffman, K., Sauerbrei, H. U.: Welche Bedeutung hat der Staphylococcus Aureus im Säuglinsstuhl? Mschr. Kinderheilk. **104,** 211 (1956).

22. Hutchison, J. G. P., Bowman, W. D.: Staphylococcal Epidemiology in a Maternity Hospital Acta. pediat. (Upsala) **46,** 125 (1957).

23. Kienitz, M.: Staphylokokken-Dyspepsie und Staphylokokken-Enteritis. Arch. Kinderheilk. **160,** 133 (1959).

24. Kramer, J. R. H.: Fatal Staph. Enteritis Developing during Streptomycin Therapy by Mouth. Lancet **2,** 646 (1948).

25. Laurell, G., Philipson, L., Gyllenswärd, A.: Evaluation of the Recovery of Staph. aur. pyogenes from the Faeces of Children. Acta. paediat. (Upsala) **48,** Suppl. 117, 44 (1952).

26. Ludlam, G. B.: Incidence and Penicillin Sensitivity of Staph. Aureus in the Nose of Infants and their Mothers. J. Hyg. (Camb.) **51,** 64, (1953).

27. Matthias, J. O., Shooter, R. A., Williams, R. E. O.: Staphylococcus Aureus in the Faeces of Hospital Patients. Lancet **1,** 1172 (1957).

27a. Milch, H., Kálmán, E., Baranyai, P.: Beobachtungen über die Beziehung zwischen Pathogenität und Phagenbild von Staphylokokken-Stämmen in dem Material eines Kinderkrankenhauses. Zbl. Bakter. Abt. I. Orig. in Druck.

28. Morgan, H. R., Breese, B. B., Greendyke, R. M.: Primary Staphylococcal Enterocilitis. Amer. J. Dis. Child. **93,** 526 (1957).

29. Möbius, G., Möbius, L., Weingartner, L.: Darmerkrankungen nach antibiotischer Therapie. Beitrag zur Klinik und Pathologie bakteriellen Superinfektionen nach Behandlung mit Breitspektrum-antibiotica, Z. Kinderheilk. **80,** 615 (1958).

30. Parker, M. T., Kennedy, J.: The Source of Infection in Pemphigus Neonatorum. J. Hyg. (Camb.) **47,** 213 (1949).

31. Pettet, J. R., Judd, S., Dearing, W.: A Clinical Study of Patients Prepared for Intestinal Surgery with Neomycin-Oxytetracyclin and with Neomycin. Proc. Mayo Clin. **30,** 373 (1955).

32. Ravenholt, R. T., LaVeck, G. D.: Staphylococcal Disease: An Obstetric, Pediatric and Community Problem. Amer. J. publ. Hlth **46,** 1287 (1956).

33. Rountree, P. M., Barbour, R. G. H.: Staph. Pyogenes in New-Born Babies in a Maternity Hospital. Med. J. Aust. **1,** 525 (1950).

34. Rountree, P. H., Thomson, E. F.: Incidence of Antibiotic Resistant Staphylococci in a Hospital. Lancet **2,** 262 (1952).

35. Selberg, L.: Fatal Staphylococcal Poisoning of a Breast-Fed Infant Whose Mother Suffered from Staphylococcal Mastitis. Acta obst. gynec. scand. **27,** 275 (1947).

36. Shaffer, R. E., Baldwin, J. N., Rheins, M. S., Sylvester, R. J. jr.: Staphylococcal Infections in Newborn Infants: I. Study of an Epidemic Among

Infants und Nursing Mothers. Pediatrics **18,** 750 (1956).
37. Smith, R. T.: Epidemic Staphylococcal Gastroenteritis in a Newborn Nursery. Amer. J. Dis. Child., **92,** 45 (1956).
38. Suchon, F., Hüther, W., Warnecke, B.: Zur Pathogenese und Therapie der Staphylokokken-Enteritis. Arch. Kinderheilk. **1951,** 245 (1955).
39. Székely A., Lánczos F.: Csecsemő és gyermekkori staphylococcus fertőzések problémája. Gyermekgyógyászat (Budapest) **7,** 65 (1956).
40. Tolentino, P.: The Importance of Staphylococci in Infantile Parenteral Gastro-enteritis. Arch. Dis. Childh. **27,** 262 (1952).

Chefarzt Dr. L. Dobszay
Üllői út 86
Budapest VIII., Ungarn

Об экспериментальном изучении отражения болезни в речевой деятельности ребенка

А. И. КЛИОРИН

Кафедра детских болезней ВМОЛА им. С. М. Кирова, Ленинград (начальник кафедры — дейст. член АМН СССР, з. д. н. профессор М. С. Маслов)

(Поступило 29 марта 1961 г.)

Учение о высшей нервной деятельности, особенно такие его разделы, как типы высшей нервной деятельности, взаимодействие двух сигнальных систем, кортико-висцеральная патология, широко используются при обосновании режима соматических лечебных учреждений и правил общения с больным. Вместе с тем, метод условных рефлексов, лабораторные приемы исследования почти не нашли применения в изучении отражения болезни в речевой деятельности больного, в частности, ребенка.

Настоящая работа представляет собой попытку использования методически условных рефлексов для решения этих вопросов.

Исследования проводились по методике двигательных условных рефлексов с речевым подкреплением. Использовался пружинный динамометр собственной конструкции, позволяющий точно фиксировать величину условной реакции. После образования условного рефлекса на слово «правда» и дифференцировки на слово «неправда» применялись синонимы этих раздражителей — слово «истина» — положительный раздражитель и слово «ложь» — дифференцировка (таблица 1). Затем в качестве положительных раздражителей использовались фразы, соответствующие действительности, а в качестве дифференцировочных — фразы, противоречащие действительности. Обычно применялись «ассоциированные пары», т. е. фразы, относящиеся к одной общей теме, но противоположного значения в том смысле, что только одна из них соответствовала действительности. Первые фразы-раздражители имели «индифферентное» содержание. После того, как каждая новая фраза с места вызывала положительную реакцию или не вызывала реакции в зависимости от того, соответствует она или противоречит действительности, применялись решающие раздражители-фразы «Ты болен» (больна) и «Ты здоров» (здорова). Эти раздражители в случае необходимости использовались повторно.

Кроме того, в ряде случаев, когда нужно было решить некоторые специальные вопросы, например, отвечают ли действительности жалобы ребенка на боли в той или иной области, в качестве условного раздра-

Таблица 1

Витя К. 12 лет

Диагноз—хронический тонзиллит, гайморит 1/XII—58 г. 13 час. 25 мин.

Номер раздр.	Пауза в сек.	Раздражитель	Скр. пер. в сек.	Велич. усл. реакц.	Велич. осн. реакц.	Подкрепление
1		«Правда»	—	—	70	«Нажми!»
2	30	«	0,61	72		«Правильно»
3	25	«	0,24	81		«
4	15	«	0,59	83		«
5	18	«	0,56	78		«
6	22	«	0,50	86		«
1	20	«Неправда»	—	—		«
7	20	«Правда»	0,55	86		«
1	28	«Истина»	—	—	64	«Нажми!»
2	27	«	0,65	76		«Правильно»
3	35	«	0,48	64		Без подкрепл.
4	25	«	0,58	75		«
8	20	«Правда»	0,58	71		«
2	23	«Неправда»	—	—		«
5	20	«Истина»	0,61	71		«
1	26	«Ложь»	—	—		«
6	16	«Истина»	0,70	79		«
9	20	«Правда»	0,55	77		«
1	28	«На улице холодно»	1,71	78		«
1	27	«На улице жарко»	—	—		«
1	25	«Сейчас день»	1,83	76		«
1	20	«Сейчас ночь»	—	—		«
1	25	«Тебе 12 лет»	0,23	94		«
1	25	«Тебе 10 лет»	—	—		«
1	20	«Ты сидишь на диване»	—	—		«
1	25	«Ты сидишь на высоком табурете»	0,29	106		«
1	35	«Ты мальчик»	1,07	90		«
1	28	«Ты болен»	1,06	75		«
1	27	«Ты здоров»	—	—		«
10	18	«Правда»	0,86	75		«
11	20	«	0,54	93		«
12	17	«	0,69	86		«
13	15	«	0,59	82		«
14	15	«	0,67	96		«
2	20	«Ложь»	—	—		«
7	18	«Истина»	0,73	103		«

жителя применялась соответствующая фраза, например, содержащая формулировку жалобы на боли.

Всего было исследовано 42 ребенка в возрасте от 6 до 14 лет, поступивших в клинику для обследования или лечения по поводу различных соматических заболеваний (ревматизм, хроническая пневмония, врожденный порок сердца, холецистит и др.). Среди этих детей было два ребенка с выраженными нарушениями высшей нервной деятельности, не имеющими отношения к их основному соматическому заболеванию и один ребенок с острым инфекционным психозом.

В наших наблюдениях в большинстве случаев сперва применялась фраза, соответствующая действительности (таблица № 1), и сразу после нее противоречащая действительности. Ввиду того, что на этом этапе исследования основной задачей было не психотерапевтическое воздействие, а изучение отражения болезни в речевой деятельности ребенка, для уменьшения влияния стереотипа мы ввели пару фраз в обратной последовательности: сперва применялся раздражитель «Ты сидишь на диване», противоречащий действительности и сразу после этого — соответствующая действительности фраза «Ты сидишь на высоком табурете». Кроме того, одна фраза — «Ты мальчик» или «Ты девочка» (в соответствии с полом ребенка) применялась изолированно, вне пары.

Благодаря такой последовательности раздражителей влияние стереотипа не было решающим, о чем можно судить по полученным результатам: фраза «Ты болен» («Ты больна»), будучи в 19 случаях поставлена на первое место в своей паре, вызвала положительную реакцию в 12 случаях и в 7 случаях — отрицательную; фраза «Ты здоров» («Ты здорова»), находившаяся на первом месте в 21 случае, дала положительную реакцию в 10 случаях и отрицательную — в 11.

С 28 детьми перед началом исследования проводилась беседа, содержащая стандартные вопросы: 1) «Как ты себя чувствуешь?» 2) «У тебя что-нибудь болит?» 3) «Чем ты болен?» «Или ты здоров?» 4) «Ты себя считаешь здоровым или больным?»

В результате этой беседы 21 ребенок ответил, что считает себя здоровым, 3 — больными и 4 дали неопределенные ответы.

Как показали лабораторные исследования, у многих из опрошенных по этой схеме детей результаты приведенной выше стандартной беседы не соответствовали реакциям на условные раздражители — фразы, характеризующие состояние здоровья ребенка (см. табл. 2).

После окончания исследования во всех случаях проводился опрос ребенка, в ходе которого он отвечал на следующие вопросы: «Что ты слышал?» «Что ты делал?» «Когда ты нажимал?» (речь идет о нажатии на педаль рефлексометра). Кроме того, в отдельных случаях задавались дополнительные вопросы, среди которых особенно часто был вопрос «Почему ты нажимал (не нажимал), когда я сказал, что ты болен (здоров)?»

Не останавливаясь здесь на различных причинах, в силу которых дети, считающие себя больными, в беседе заявляют о том, что они здоровы (таблица 2), мы должны отметить, во-первых, распространенность среди исследованных детей такого рода расхождений в оценке своего здоровья, и, во-вторых, возможность с помощью методики условных рефлексов получить сведения, которые дают правильное представление об отражении болезни в речевой деятельности ребенка.

Следует отметить, что те доводы, которые приводят дети после окончания исследования для обоснования положительной реакции на фразу «Ты болен», заслуживают особого внимания, т. к. выявляют факторы, формирующие у ребенка сознание болезни. Здесь наряду с лечебными воздействиями [постельный режим, пребывание в клинике, лечение (упоминаются симптомы заболевания) «синячки», «боли», «температура»] и даже врачебное заключение, диагноз (бронхоэктазии).

Несмотря на то, что, как будто бы, теоретически нельзя исключить возможность положительной двигательной условной реакции на фразу, не соответствующую действительности, в силу тех или иных мотивов, например, стремления выписаться из клиники, таких случаев мы не наблюдали.

Напротив, среди исследованных детей находился больной очаговым нефритом Вова С. 12 лет, положенный в клинику для экспертизы. Для ребенка заключение врачей об удовлетворительном здоровье имело решающее жизненное значение, т. к. от этого решения зависело дальнейшее пребывание мальчика в интернате. В беседе до исследования ребенок сказал, что он здоров (в таблице 2, № 7); тем не менее, как это видно из таблицы 3, фраза «Ты болен» вызвала положительную условную реакцию. В таблице 2 приведена выдержка из беседы с ребенком после окончания этого исследования, в которой он подтвердил и обосновал положительную реакцию на фразу «Ты болен».

До сих пор речь шла о расхождениях ответов ребенка на вопросы в беседе и двигательных условных реакций на соответствующие речевые раздражители, заключающихся в том, что ребенок сообщал о своем здоровье, а во время исследования реагировал условной реакцией на речевой раздражитель «Ты болен» (больна).

Вместе с тем, мы наблюдали случай, когда у явно больного ребенка Лены Т. 11 лет (синий врожденный порок сердца — тетрада Фалло) отрицание заболевания в беседе подтвердилось также характером реакций во время лабораторного исследования.

Речевой отчет, казалось, соответствовал условным реакциям:

«Что ты сделала, когда я сказал — «Ты здорова»? «Нажала»
«А почему?» «Потому, что я здорова»
«А когда я сказал, «ты больна»? «Не нажала»

«А почему?» «Потому, что я не больная же»

Таблица 2

Сведения о детях, в беседе до исследования заявивших что они здоровы или давших неопределенные ответы, но положительно реагировавших на фразу-условный раздражитель «Ты болен» (больна)

№№ п/п	Исследуемый ребенок	Возраст (лет)	Диагноз	Ответ на вопрос о здоровье до начала лабораторного исследования	Ответ на вопрос, почему нажал на педаль, когда было сказано «Ты болен» (больна)
1.	Саша И.	6	Вегетоневроз	«Наверное, здоровым»	«Потому, что я болен»
2.	Ваня К.	10	Холепатия	«Не знаю»	«Потому, что я болен»
3.	Таня У.	10	Хроническая пневмония 11	«Не знаю. Здорова»	«Потому, что у меня бронхоэктазии»
4.	Люда Щ.	10	Тонзиллогенная интоксикация	«Врачи считают. Но я чувствую себя хорошо»	«Потому, что я лежу в больнице, значит я больна»
5.	Вова Ш.	10	Болезнь Верльгофа	«Не знаю»	«Потому, что я болен У меня это, синячки то есть»
6.	Вера В.	11	Аскаридоз	«Я здорова. Мне только плохо бывает»	«Потому, что мне плохо бывает иногда»
7.	Вова С.	12	Очаговый нефрит	«Здоров»	«Потому, что я болен, лечусь. Если бы я был здоров, меня не держали бы здесь»
8.	Игорь С.	12	Хорея (остаточные явления)	«Рука дергается немного, а так здоров»	«Мне так кажется из-за руки... Вообще я здоров»
9.	Галя В.	12	Ревматизм 1, сердечно-суставная форма	«Здорова»	«Потому, что я больна»
10.	Наташа Н.	12	Хронический холецистит	«Не знаю»	«Потому, что у меня постельный режим. Если бы была здорова, то была бы на втором режиме, как все. У меня температура еще вчера вечером была»
11.	Витя К.	12	Хронический тонзиллит, гайморит	«Горло у меня плохое, оно не болит, но плохое. Колени болят. Здоров.»	«Потому, что у меня нога болит... коленки... особенно правая»
12	Саша Т.	12	Хроническая пневмония II—III	«Здоров»	«Потому, что больной же я, зря не положили бы, если бы был здоров»
13.	Эля З.	13	Нейроартритический диатез	«Здорова»	«Потому, что я больна»

Таблица 3

Вова С. 12 лет

Диагноз—очаговый нефрит 1/XII—58 г. 11 час. 25 мин.

Номер раздр.	Пауза в сек.	Раздражитель	Скр. пер. в сек.	Величина усл. реакц.	Величина осн. реакц.	Подкрепление
1		«Правда»	—	—	52	«Нажми!» «Нажать?»
2	20	«	—	—	55	«
3	20	«	—	—	52	«
4	20	«	—	—	50	«
5	18	«	0,59	53		«Правильно»
6	25	«	0,61	56		«
7	20	«	0,57	57		«
8	20	«	0,61	58		«
9	17	«	0,56	50		«
1	25	«Неправда»	—	—		«
10	20	«Правда»	0,61	70		«
1	20	«Истина»	—	—	70	«Нажми!»
2	25	«	0,59	68		Без подкрепления
3	20	«	0,67	69		«
4	18	«	0,56	72		«
2	27	«Неправда»	—	—		«
5	28	«Истина»	0,74	69		«
1	22	«Ложь»	—	—		«
6	15	«Истина»	0,86	68		«
11	20	«Правда»	0,62	65		«
1	25	«На улице холодно»	—	—	61	«Нажми!»
2	34	«	0,79	51		Без подкрепления
1	16	«На улице жарко»	—	—		«
1	30	«Сейчас день»	1,24	57		«
1	25	«Сейчас ночь»	—	—		«
1	25	«Тебе 12 лет»	0,63	65		«
1	25	«Тебе 10 лет»	—	—		«
1	25	«Ты сидишь на диване»	—	—		«
1	25	«Ты сидишь на высоком табурете»	0,64	65		«
1	35	«Ты мальчик»	0,74	67		«
1	30	«Ты болен»	0,89	65		«
1	23	«Ты здоров»	—	—		«
12	22	«Правда»	0,93	63		«
13	18	«	0,72	59		«
14	17	«	0,59	70		«
15	25	«	0,51	67		«
16	19	«	0,57	73		«
2	14	«Ложь»	—	—		«
7	17	«Истина»	0,90	78		«

Однако, дополнительные вопросы разъяснили положение:

«Но ты как считаешь, ты здесь лежала в клинике потому, что у тебя что-нибудь есть?»

«Конечно, есть, сердце чего-то, порок какой-то врожденный»

Таким образом, «порок какой-то врожденный» не был ассоциирован в сознании ребенка с понятием болезни, под последней понимались относительно кратковременные заболевания — ангина, грипп и т. д.

Особый интерес вызывают те случаи, когда обе фразы ассоциированной пары, характеризующие здоровье ребенка, вызывают одинаковую положительную или дифференцировочную реакцию. Из числа обследованных детей такие реакции наблюдались у 9. Только в одном из этих случаев — у Оли Ф. 7 лет с выраженными симптомами мутизма обе фразы сперва не вызвали, а при повторном применении вызвали условные реакции.

У других детей (6 человек) наблюдались только положительные или отрицательные (2 человека) реакции на обе фразы ассоциированной пары, характеризующей здоровье ребенка.

Анализ этих данных, на первый взгляд затрудняющих решение основного вопроса — отражения болезни в речевой деятельности ребенка, — позволяет в каждом случае вскрыть причины этих своеобразных реакций. Повторное применение раздражителей ассоциированной пары и беседа с ребенком по окончании исследования делает возможным решение основного вопроса.

В случаях отсутствия реакций на оба раздражителя ассоциированной пары у Вовы К. 8 лет (очаговый миокардит) и Наташи И. 11 лет (нейроартритический диатез) выявилась оценка детьми своего здоровья, соответствующая этим реакциям: «. . . я здоров, немножко только болен» (Вова К.), «Потому, что я не знаю, здорова я или нет» (Наташа И.).

У одного из 6 детей, положительно реагировавших на обе фразы, — Наташи Т. 10 лет (хронический холецистит) речевое обоснование одинаковых реакций было таким же: «. . .здорова. . . тоже больна».

Таким образом, одинаковые (положительные или дифференцировочные) реакции на обе фразы ассоциированной пары могут быть либо результатом трудности для ребенка в ответе на вопрос о его здоровье, либо следствием противоречивой оценки ребенком своего здоровья. В каждом из этих случаев характер реакций определяется преобладанием процесса возбуждения или торможения.

Исследование дифференцирования фраз, соответствующих и противоречащих действительности, позволило «получить ответы» у детей на вопросы о наличии или отсутствии у них болевых и других ощущений, в частности — позывов на низ, проверить вызывавшие сомнения данные анамнеза. Фраза «Ты говоришь правду» во всех случаях вызывала условную реакцию.

Среди исследованных детей находилась Люба М. 10 лет, поступившая в клинику с жалобами на рвоту и плохой аппетит. Осмотр в клинике

выявил у девочки разлитую болезненность при пальпации живота, а также положительный симптом Пастернацкого с обеих сторон. Обратив внимание на неуравновешенное поведение ребенка и отсутствие изменений мимики во время пальпации и перкуссии, мы подвергли сомнению факт наличия разлитой болезненности. В целях проверки была проведена пальпация грудной клетки и нижних конечностей, во время которой, как и при исследовании живота, ребенок говорил о болезненности.

Несмотря на очевидное несоответствие действительности жалоб ребенка, добиться от девочки признания в отсутствии болезненности во время пальпации груди и ног не удавалось.

Тогда ребенок был подвергнут исследованию с применением в качестве условных раздражителей фраз, соответствующих и противоречащих действительности, в том числе, «Когда я щупал тебе грудь, было больно» и «Когда я щупал тебе ноги, было больно». Это исследование выявило отсутствие болезненности при пальпации груди и ног.

Исследуя дифференцирование детьми слов противоположного значения (положительного раздражителя «правда» и дифференцировки «ложь»), вводя в дальнейшем синонимы этих раздражителей «истина» и «неправда», мы установили факт приобретения словом значения, определяющегося характером подкрепления.

Так, дети, до исследования не знавшие значение слова «истина» после его подкрепления сообщали, что «это правда». Наоборот, незнакомое ребенку слово «ложь», за которым следовало отрицательное подкрепление, получало значение — неправда. Таким же образом иностранному слову, незнакомому ребенку, удавалось придать смысл, определявшийся характером подкрепления.

Именно это обстоятельство мы решили использовать в целях психотерапии во время исследования у детей дифференцирования фраз, соответствующих и противоречащих действительности. Такое психотерапевтическое воздействие, в частности, было проведено в отношении ребенка Наташи И. 11 лет, находившегося в клинике на обследовании, в результате которого был установлен диагноз — нейтроартритический диатез (таблица 4).

Как видно из данных таблицы, до перерыва в исследовании ребенок не реагировал на оба противоположных по значению раздражителя, содержащих оценку здоровья ребенка.

Во время перерыва в исследовании произошла следующая беседа с ребенком:

«Что ты делала, когда я сказал, «Ты здорова?» «Я не нажимала на грибок»

«Почему?» «Потому, что я не знала, здорова я или нет»

Получив эти данные, свидетельствующие об отсутствии определенного отношения ребенка к оценке состояния своего здоровья, мы продолжили исследование (см. продолжение таблицы 4).

Таблица 4

Наташа И. 11 лет

Диагноз—нейроартритический диатез 30/IV—59 г. 12 час. 47 мин.

Номер раздр.	Пауза в сек.	Раздражитель	Скр. пер. в сек.	Величина усл. реакц.	Величина осн. реакц.	Подкрепление
165		«Правда»	0,63	25		Без подкрепления
166	15	«	0,52	9		«
167	13	«	0,30	11		«
168	15	«	0,37	10		«
169	12	«	0,35	10		«
1	15	«Неправда»	—	—		«
170	13	«Правда»	0,64	4		«
46	17	«Истина»	0,90	14		«
47	18	«	0,35	11		«
171	17	«Правда»	0,43	13		«
2	15	«Неправда»	—	—		«
48	13	«Истина»	0,59	12		«
49	12	«Ложь»	—	—		«
49	15	«Истина»	0,53	11		«
172	10	«Правда»	0,48	10		«
1	16	«Сейчас весна»	—	—	14	«Нажми!»
2	19	«	0,25	17		Без подкрепления
1	18	«Сейчас осень»	—	—		«
1	17	«Сейчас день»	0,61	10		«
1	15	«Сейчас ночь»	—	—		«
1	25	«Тебе 10 лет»	—	—		«
1	15	«Тебе 11 лет»	0,26	20		«
1	18	«Тебе 12 лет»	—	—		«
1	17	«Ты сидишь на диване»	—	—		«
1	20	«Ты сидишь на высоком табурете»	0,40	13		«
1	20	«Ты девочка»	0,78	13		«
1	20	«Ты больна»	—	—		«
1	15	«Ты здорова»	—	—		«
2	15	«Ты больна»	—	—		«
2	15	«Ты здорова»	—	—		«
50	20	«Истина»	0,75	12		«
173	18	«Правда»	0,59	9		«
174	17	«	0,64	5		«
175	15	«	0,65	6		«
176	13	«	0,55	6		«
177	17	«	0,53	7		«

Перерыв 3 мин. 35 сек., первая беседа с ребенком

178	3'35"	«Правда»	0,53	12		«
3	18	«Ты здорова»	—	—	10	«Нажми!»
4	22	«	0,78	11		Без подкрепления
5	15	«	0,52	8		«
6	15	«	0,45	7		«
7	15	«	0,54	8		«
8	15	«	0,37	7		«
3	18	«Ты больна»	—	—		«
9	22	«Ты здорова»	0,50	7		«

Продолжение таблицы 4 показывает, что однократного подкрепления первого раздражителя — фразы «Ты здорова» оказалось достаточно для образования стойкого условного рефлекса на эту фразу и для дифференцирования фразы противоположного значения.

На этом исследование было закончено, и произошла вторая беседа с ребенком:

«Как ты себя считаешь здоровой илиб ольной?» «Здоровой»

«Почему?» «Потому, что Вы говорите» «Правильно»

Как видно из результатов второй беседы, подкрепления фразы «Ты здорова» было достаточно для изменения ребенком характеристики состояния своего здоровья.

Заслуживает внимания обоснование ребенком изменения оценки своего здоровья — «Потому, что Вы говорите», не соответствующее действительности, т. к. во время исследования произносилась не только фраза «Ты здорова», но и противоположная по смыслу «Ты больна».

Настоящая причина изменения оценки ребенком своего здоровья — подкрепление «Нажми!» после фразы-условного раздражителя «Ты здорова» не нашла отражения в словах ребенка.

Это исследование показывает, что смысл раздражителя-фразы, как и в случае применения словесного раздражителя, может определяться характером речевого подкрепления.

Для рассмотрения вопроса психотерапевтического эффекта речевого раздражителя «Ты здоров» следует сопоставить результаты наших наблюдений с данными В. К. Фадеевой (1956 г.). В. К. Фадеева, изучавшая образование условного рефлекса на обобщающие слова [например, на слово «животное» (и дифференцировки) на слово «птица»], затем наблюдала дифференцирование конкретных наименований животных, с места вызывавших условную реакцию, от конкретных наименований птиц, дифференцируемых также с места.

Далее при переделке сигнального значения одного из раздражителей (в частности, конкретного слова) в подавляющем большинстве случаев происходила переделка всех однородных с ним конкретных раздражителей и обобщающего слова.

В наших случаях подкрепление с психотерапевтической целью условного раздражителя «Ты здоров» в отличие от опытов В. К. Фадеевой ни разу не вызвало переделку сигнального значения других раздражителей соответствующих действительности, в частности, слова «правда», которое попрежнему вызывало условную реакцию.

Это доказывает, как и ранее упомянутые наблюдения с приобретением словом смысла, зависящего от характера используемого подкрепления, что переделка сигнального значения условного раздражителя — фразы «Ты здоров» — приводит именно к психотерапевтическому эффекту, так как в результате фраза-раздражитель приобретает смысл сигнала, соответствующего действительности.

В числе исследованных детей находился Саша М. 8 лет. Ребенок поступил в клинику на обследование по поводу длительного субфебрилитета. Он не ощущал болей или других неприятных ощущений и не испытывал слабости. Вследствие ошибок, допущенных родными, а, возможно, и врачами, ребенок, тем не менее, был убежден в том, что он болен.

После подсчета у него пульса мальчик обычно спрашивал: «Ну, как у меня пульс?», а после взятия крови на исследование интересовался ее составом. Ребенок был свидетелем замечания врача о том, что ему не следует передавать из дому сливочное масло. Спустя неделю мальчик обратился к лечащему врачу с вопросом: «Почему мне нельзя есть дополнительно сливочное масло?» Таким образом, каждое врачебное действие прочно фиксировалось и рассматривалось ребенком с точки зрения оценки его здоровья.

Перед выпиской мальчика из клиники с ним была проведена специальная беседа с целью убедить его в том, что он вполне здоров.

Беседа показала, что все доводы врача подвергаются критике, т. к. ребенок приводит доказательства, противоречащие утверждению о том, что он здоров. Следовательно, несмотря на отсутствие каких бы то ни было ощущений, дающих основание жаловаться на свое самочувствие, ребенок с трудом поддавался психотерапевтическому воздействию.

Доводы ребенка не были результатом случайного «неосмысленного» внушения. Они оказывались логически обоснованными, т. е. вошли в связь с соответствующими речевыми процессами. В частности, возражая врачу, мальчик заявил: «Как же я здоров, если в прошлом году я два месяца пропустил школу из-за температуры?»

В результате длительной психотерапевтической беседы с ребенком врач не имел оснований сделать окончательный вывод об ее эффективности.

Для решения этого вопроса было проведено лабораторное исследование (таблица 5).

Как видно из таблицы 5, исследование обнаружило неэффективность проведенной психотерапевтической беседы.

Беседа после окончания исследования соответствовала характеру условных реакций на фразы, содержащие оценку здоровья ребенка:

«Что ты сделал, когда я сказал, что ты здоров?» «Я не нажимал рычага»

«А почему ты не нажимал?» «Все говорят, что я больной и дома говорили».

Ограниченный объем нашего сообщения не дает возможности подробно разобрать некоторые вопросы и привести необходимые протоколы. Остается только перечислить ряд моментов, заслуживающих внимания.

Прежде всего обращает на себя внимание факт значительной прочности категорий противоположения даже у детей-невротиков и представителей слабого типа высшей нервной деятельности.

Таблица 5

Саша М. 8 лет

Диагноз — гайморит 22/XI—58 г. 9 час. 42 мин.

Номер раздр.	Пауза в сек.	Раздражитель	Скр. пер. в сек.	Величина усл. реакц.	Величина осн. реакц.	Подкрепление
1		«Правда»	—	—	15	«Нажми!»
2	15	«	—	—	10	«
3	15	«	—	—	15	«
4	25	«	0,45	19		«Правильно»
5	30	«	0,46	18		«
6	10	«	0,44	31		«
7	20	«	0,40	32		«
8	20	«	0,49	32		«
1	20	«Неправда»	—	—		«
9	23	«Правда»	0,36	23		«
1	27	«Истина»	—	—	18	«Нажми!»
2	23	«	1,22	27		Без подкрепления
3	20	«	1,01	25		«
10	18	«Правда»	1,04	30		«
2	22	«Неправда»	—	—		«
4	20	«Истина»	0,90	12		«
1	20	«Ложь»	—	—		«
5	22	«Истина»	1,01	23		«
11	21	«Правда»	1,16	15		«
1	29	«Сейчас осень»	—	—	13	«Нажми!»
2	25	«	0,94	15		Без подкрепления
1	23	«Сейчас лето»	—	—		«
1	32	«Сейчас утро»	—	—	12	«Нажми!»
2	25	«	1,42	14		Без подкрепления
1	23	«Сейчас вечер»	—	—		«
1	35	«Тебе 8 лет»	0,68	14		«
1	27	«Тебе 6 лет»	—	—		«
1	23	«Ты сидишь на диване»	—	—		«
1	30	«Ты сидишь на высоком табурете»	0,96	14		«
1	32	«Сегодня ты идешь домой»	0,71	12		«
1	33	«Ты мальчик»	1,10	16		«
1	27	«Ты болен»	1,22	12		«
1	20	«Ты здоров»	—	—		«
12	25	«Правда»	1,81	12		«

Вместе с тем, наши наблюдения выявили зависимость индивидуальных особенностей логического мышления, проявляющихся в условных реакциях, от возбудимости коры головного мозга.*

Наши наблюдения показали, что качество реакций на фразы ассоциированной пары раздражителей, характеризующей здоровье ребенка, как и качество реакций на другие речевые раздражители, находится в зависимости от особенностей высшей нервной деятельности ребенка, связанных с возрастным фактором, с характером заболевания, с типом высшей нервной деятельности и рядом других моментов.

Следует отметить значение наблюдавшегося в ряде случаев несоответствия сведений, сообщаемых ребенком в беседе по окончании исследования, реакциям на речевые раздражители, имевшим место в действительности. Лежащий в основе этого «расхождения» тормозный процесс развивается в пределах второй сигнальной системы, но он аналогичен нарушению взаимодействия первой и второй сигнальных систем, хорошо изученному при работе с непосредственными условными раздражителями.

Дифференцирование фраз, соответствующих и противоречащих действительности, по существу явилось формой речевого контакта с ребенком Ольгой Ф. 7 лет, лежавшим в клинике с подозрением на ревматизм, обнаружившим выраженный мутизм. Вне двигательных условных реакций девочка не отвечала ни на один вопрос врача. Она разговаривала только с родными, а также с детьми, находившимися в палате, в тех случаях, когда поблизости не было взрослых.

Юра З. 14 лет поступил в клинику с диагнозом «Гипертония неврогенного характера». В процессе обследования этот диагноз был отвергнут, но выявились особенности поведения ребенка, говорившие о развитии психического заболевания — острого инфекционного психоза, вероятно, связанного с обострением хронического тонзиллита.

Мальчик жаловался на то, что у него «Зубы, как у волка», «волосы выпадают», на то, что за ним «следят и хотят уничтожить».

Ежедневно появлялись все новые жалобы.

В этот период было проведено исследование, чтобы наблюдать, в частности, реакции на речевые раздражители, формулирующие жалобы ребенка (см. таблицу 6).

По существу, реакции, наблюдавшиеся у Юры З., иллюстрируют анализ «чувства овладения», проведенный И. П. Павловым на клиническом материале Пьера Жанэ (И. П. Павлов, т. III, кн. 2, 1951, стр. 195).

Вместе с тем, раздражители «У тебя зубы, как у волка» и «Тебе хотят сделать плохо», повторяющие жалобы ребенка, не вызвали условную реакцию. Таким образом, в данном случае обнаружилась нестой-

* Ранее мы показали, что логическая ошибка может быть результатом недостаточной концентрации процесса возбуждения.

Таблица 6

Юра З. 14 лет

Диагноз — острый инфекционный психоз 4/VI—59 г. 8 час. 30 мин.

Номер раздр.	Пауза в сек.	Раздражитель	Скр. пер. в сек.	Величина усл. реакц.	Величина осн. реакц.	Подкрепление	Примечания
38		«Правда»	2,23	52		Без подкрепл.	
39	30	»	1,77	62		«	«Спать так охота»
40	27	«	1,31	46		«	
41	18	«	2,37	52		«	
42	20	«	0,73	47		«	
1	20	«Неправда»	—	—		«	
43	18	«Правда»	2,16	54		«	
1	24	«Истина»	—	—	64	«Нажми!»	«Истина?»
2	31	«	2,22	43		Без подкрепл.	
3	27	«	2,21	50		«	
4	20	«	1,47	47		«	
44	15	«Правда»	2,53	48		«	
2	20	«Неправда»	—	—		«	
5	23	«Истина»	1,76	60		«	
9	17	«Ложь»	—	—		«	
6	20	«Истина»	2,63	62		«	
45	20	«Правда»	2,05	56		«	
1	20	«Сейчас утро»	—	—	65	«Нажми!»	
2	28	«Сейчас утро»	2,16	81		Без подкрепл.	«А можно локоть сдвинуть?»
1	47	«Сейчас вечер»	2,40	51		«Не нажимай!»	
1	25	«Сейчас лето»	3,30	57		Без подкрепл.	«Лето»
1	25	«Сейчас зима»	—	—		«	
1	30	«Тебе 14 лет»	0,62	61		«	
1	20	«Тебе 8 лет»	—	—		«	
1	25	«Ты сидишь на диване»		61		«Не нажимай!»	«Сейчас нажимать? А я уже нажал»
1	55	«Ты сидишь на высоком табурете»	—	—	55	«Нажми!»	
1	35	«Ты мальчик»	1,82	52		Без подкрепл.	
1	23	«Ты болен»	—	—		«	
1	22	«Ты здоров»	5,60	61		«	«Нажимать, да?»
2	35	«	4,45	77		«	
1	35	«У тебя зубы как у волка»	—	—		«	
1	35	«У тебя зубы как у человека»	2,80	53		«	
1	30	«Тебе хотят сделать плохое«	—	—		«	
1	28	«Тебе не хотят сделать плохое»	1,10	56		«	

кость фазы глубокого торможения, лежащей в основе «чувства овладения».

Можно думать, что представленная форма исследования окажется полезной в психиатрической клинике.

Заслуживает упоминания также случайно выявленный в процессе исследования факт, позволивший изменить план обследования ребенка.

Наташа Т. 10 лет (диагноз — хронический холецистит) при повторении исследования 25/XII—58 г. (первое исследование было проведено 16/XII—58 г.) положительно реагировала только на условный раздражитель-фразу «Ты больна».

Следует думать, что этой оценке здоровья (ранее девочка положительно реагировала на обе фразы противоположного смысла, характеризующие ее здоровье) способствовало предшествовавшее исследование и речевые процессы, происходившие после него. Иными словами, в этом случае наше исследование оказало иатрогенное действие.

Данные беседы с ребенком после исследования 25. XII вполне соответствовали реакциям на условные раздражители:

«Что ты сделала, когда я сказал «Ты больна?» «Нажала».

«Почему?» «Потому, что у меня бок болит и мне еще надо зонд глотать, а если бы я была здорова, зачем бы мне было нужно зонд глотать?»

В этом случае беседа с ребенком представляет особый интерес потому, что она, будучи продолжением лабораторного исследования, обнаружила готовность ребенка к дуоденальному зондированию.

До этого исследования по настойчивой просьбе родителей из-за протеста ребенка ранее планировавшееся зондирование было отменено. Убедившись в готовности девочки подвергнуться этому исследованию, мы провели дуоденальное зондирование, которое ребенок хорошо перенес.

Перед выпиской ребенка из клиники были проведены специальные воздействия, направленные на ликвидацию иатрогенного влияния.

Известно, что дети более внушаемы чем взрослые. Причина высокой внушаемости детей может быть понята в результате анализа механизма так называемой элективной иррадиации нервных процессов из второй сигнальной системы в первую сигнальную систему (этот вопрос разобран в другом месте), некоторых других экспериментальных данных, в частности, исследований гипнотического сна и клинических наблюдений над больными при нарушении деятельности анализаторов.

Эффективность словесного воздействия в гипнозе и при нарушении деятельности анализаторов объясняется отсутствием конкурирующих и коррегирующих непосредственных раздражителей и прекращением процесса сопоставления речевого воздействия с действительностью вследствие торможения массы коры больших полушарий вне зоны раппорта.

В этих условиях даже изолированный словесный раздражитель вызывает беспрепятственное распростра-

нение процесса возбуждения по многочисленным первосигнальным связям и далее — на безусловнорефлекторные иннервации, что и создает чрезвычайные возможности словесного воздействия в гипнозе.

Отсюда понятно, что дети, не располагающие запасом собственных понятий, которые могли бы конкурировать с речевым воздействием взрослых, оказываются легко внушаемыми, что, с одной стороны, увеличивает опасность отрицательных иатрогенных воздействий, а с другой — облегчает проведение психотерапевтических мероприятий.

Гигиенические условия, необходимые для правильного развития ребенка, должны включать рациональное речевое окружение и, в частности, в отношении вопросов здоровья и болезни.

В практике каждого врача часты жалобы детей на боли в области сердца, являющиеся результатом подражания взрослым, особенно, больным стенокардией. Эти жалобы занимают настолько серьезное место в детской практике, что ежегодно на амбулаторном приеме мы встречаемся с десятками таких детей, обычно из числа невротиков. Поэтому, первый вопрос в случае жалоб на боли в области сердца при отсутствии клинически определяемых изменений с его стороны, должен быть направлен на выявление существования точно таких, формулируемых теми же словами, жалоб у окружающих взрослых.

Большое значение подражания детей жалобам взрослых делает понятным необходимость максимальной изоляции и разумного поведения взрослых в случаях их заболеваний.

На основании изложенного можно сделать следующие выводы:

1. Лабораторные методы исследования высшей нервной деятельности, в частности, методика двигательных условных рефлексов с речевым подкреплением при использовании специальных речевых раздражителей наряду с фактами, характеризующими возбудимость различных зон коры больших полушарий и другие особенности высшей нервной деятельности ребенка, могут дать ценные сведения, относящиеся к «медицинской психологии».

2. Методика двигательных условных рефлексов с речевым подкреплением позволяет изучать так называемые «субъективные» симптомы (например, жалобы на боли) и оценку ребенком состояния своего здоровья.

3. Описанный прием исследования в ряде случаев дает более точное представление об оценке ребенком своего здоровья, чем обычная беседа с ребенком, уточняет и дополняет последнюю.

4. Подкрепление речевых раздражителей при дифференцировании фраз, соответствующих и противоречащих действительности, является средством психотерапии.

4. Описанный прием исследования может быть использован также для проверки эффективности психотерапии.

6. Методика двигательных условных рефлексов с речевым подкреплением позволяет вступить в речевой контакт с ребенком даже при наличии у него выраженного мутизма и может способствовать анализу речевой деятельности при психическом заболевании.

Experimental Studies of the Reflexion of Disease in the Speech Activity of the Child

A. I. Kliorin

1. The laboratory methods for studying higher nervous activity, and especially the one with which motor conditioned reflexes are reinforced by speech, the use of special speech stimulatory agents together with the factors which characterize the excitability of the various zones of the cerebral cortex and the special properties of the higher nervous activity of the child — may supply valuable information for "medical psychology".

2. The method of reinforcing with speech the motor conditioned reflexes makes it possible to analyse the subjective symptoms of health (for example complaints about pain) and the manner in which the child appraises his own health.

3. In many a case the method described reveals more accurately how the child appraises his own physical condition than does the usual method of talking with the child, the former method supplementing and making more reliable and precise the latter one.

4. Reinforcement of the speech stimulatory agent in differentiating untrue and contradictory statements is a tool of psychotherapy.

5. The method described may be used also for controlling the efficacy of psychotherapy.

6. The method of reinforcing motor conditioned reflexes with speech makes it possible to establish contact even with a mute child; it also allows to analyse speech activity in psychological diseases.

Др. А. И. Клиорин
Канал Грибоедова
д. 113, кв. 56
Ленинград, СССР

Dangers of Anaesthesia in Children with Rickets

By

Magda Kocsis

First Department of Paediatrics (Director: Prof. P. Gegesi Kiss), University Medical School, Budapest

(Received April 27, 1961)

The most dreaded complication of inhalation anaesthesia is cardiac arrest, the syncope. Numerous reviews have dealt with its causes; the factors mentioned are as follows.

(i) Hypoxia, anoxia, asphyxia, aspiration [1, 2, 4, 5, 8, 9, 10, 11, 15, 16, 19, 22, 23, 25, 28, 30].

(ii) Local stimuli, vagal reflex [4, 7, 10, 11, 15, 19, 22, 28].

(iii) Toxic effect of the anaesthetic agent [2, 5, 8, 10, 11, 15, 22, 26, 30].

(iv) Individual hypersensibility to the anaesthetic agent [10, 15, 20].

(v) Anaemia, haemorrhage [2, 4, 22, 26].

(vi) Dehydration, fever [2, 7, 9, 30].

(vii) Previous heart disease [4, 9, 11, 26].

(viii) Primary disorder of myocardial metabolism [17].

(ix) Sudden discontinuing of cortisone treatment [9].

(x) Unknown factors [4, 10, 14].

In addition to the above causes, some authors emphasize the influence of the dead space, further the predisposing effect of the disturbances of electrolyte and water metabolism, of chronic respiratory acidosis, the nutritional state of the patient and that of vitamin deficiency [7]. Kiss emphasized the role of calcium and phosphor metabolism in the occurrence of syncope during childhood [15a].

Most of the reviews are discussing the cases in childhood separately, the mortality rate in children being higher than in adults. According to Casten, it is twice as high [7]; on the basis of Delègue's data [8], 82 per cent of the deaths due to anaesthesia occur under 3 years of age; from among Termet-Grégoire's 7 lethal cases, 6 were children [29]; 20 per cent of Beecher's material fell to children under 10 years of age [3]. Among the 26 lethal cases observed by Kok [16] in children under 10 years of age, 25 occurred in the introductory phase.

Own Observations

Among 2600 children subjected to inhalation ether anaesthesia, in 6 cases the sudden appearance of a grave state was noted at the beginning of anaesthesia. One of the patients died; in three cases the disturbance could be controlled and in two its full manifestation inhibited. In three further

cases it seemed probable that the complication had been prevented.

Anaesthesia after due introduction was carried out with ether, with the open drip technique. About two minutes after the administration of ether had begun, following inhalation of 20 to 25 drops, a conspicuous pallor of the face occurred and the pulse was slowing and weakening without any signs of excitation or of the usual apnoea due to too concentrated anaesthetics. One or two minutes later, respiratory volume and rate were progressively depressed; there was bradycardia (40 to 60/min) with weak heart sounds; then respiration ceased, the skin was cyanosed, the pupils dilated, rigidity to light set in.

Except in the one lethal case, the state could be controlled in a few minutes, by immediately discontinuing ether administration, and applying artificial respiration, oxygen inhalation and analeptic drugs. After spontaneous respiration had started the pupils narrowed, the pulse became normal, and anaesthesia could be resumed without any further disturbance.

Case 1. a) A male newborn 11 days of age was operated upon in June, 1958, for a pygopagus-like deformity in the sacral region; two independent limbs were removed. Anaesthesia and postoperative course were uneventful.

b) At the age of 16 months, in November, 1958, another operation had to be carried out because of an inguinal hernia on the left side. The intervention was performed under ether anaesthesia without any complication. The child at this time already displayed signs of rickets on the skull and chest. He had two months previously been given an injection of vitamin D_2 and had had calcium treatment. Thoracic X-ray showed dextrocardia. The heart sounds were normal and so was the ECG record.

c) At the age of 2 years, in June, 1960, the patient was to undergo a third operation, this time for pes equinovarus. After he had inhaled about 2 ml of ether, sudden pallor, bradycardia, respiratory arrest, cyanosis ensued. Attempts at resuscitation were unsuccessful. Autopsy revealed dextrocardia, an enlarged heart with myocardial scars and relative mitral insufficiency. The bones showed signs of rickets. The parietal bone was thinned, transparent, the costal cartilages were swollen. The thymus was normal.

Case 2. A male child 20 months of age, with signs of rickets on skull and chest. Dentition had begun late. He had had several courses of antirachitic treatment. In September, 1958, he was admitted for operation of inguinal hernia on the right side. Premedication was carried out with phenobarbital on the previous evening and cocktail lytique intramuscularly prior to operation. At the beginning of ether anaesthesia, sudden pallor, bradycardia, respiratory depression, cyanosis and dilatation of the the pupils occurred. The state was controlled with analeptic drugs and artificial respiration. Subsequent anaesthesia was uneventful. The intervention was carried out without further disturbance.

Case 3. A female child 12 months of age, with signs of rickets on skull and chest. She had had antirachitic treatment. In February, 1959, operation for inguinal hernia on the right side was started after premedication with phenobarbital and cocktail lytique. After inhalation of about 10 ml of ether the patient suddenly became pale, the pulse was slow, she did not breathe and was cyanosed. The state was controlled by repeated intravenous injections of analeptic drugs. Anaesthesia was continued with no further disturbance.

Case 4. A male infant who in April, 1958, at the age of 5 months, had under-

gone an operation for harelip under ether anaesthesia. The patient had a rachitic chest and had received prior to operation a booster dose of vitamin D_2 and calcium treatment. Premedication for the operation was carried out with chlorpromazine.

b) At the age of 30 months, in May, 1960, the patient was admitted for cleft palate operation. Swelling of the costal cartilages, caput quadratum were found. Between the two admissions the patient had again had vitamin D_2 treatment. As premedication before the operation phenobarbital and cocktail lytique were administered. At the very beginning of ether anaesthesia sudden pallor, bradycardia, and then apnoea and cyanosis set in. Analeptics were administered repeatedly, but in spite of artificial respiration and oxygen administration the state was controlled with difficulty so that the intervention was postponed. One hour later the patient was awake and well.

c) Five days later the cleft palate operation was carried out under careful oxygen-ether anaesthesia. The intervention was uneventful, respiration and circulation were normal throughout.

Case 5. A female child 8 months of age, with signs of rickets on skull and chest. She had received several courses of antirachitic treatment. In August, 1959, after premedication with phenobarbital and cocktail lytique an operation was begun to remove the left hydronephrotic kidney. Ether was administered from the beginning very slowly and supported by large doses of oxygen. After two minutes the face suddenly became pale, the pulse rate fell from 120 to 80, respiration was slow. After the inhalation of 10 g of ether the pulse rate returned to 110/min, respiration became deeper and more frequent. The subsequent course of anaesthesia was undisturbed.

Case 6. A male child 7 monts of age; dentition had not yet begun, he could not sit. The thorax was rachitic; Harrison's groove, swelling of the costal cartilages were present. In December, 1958, because of a polycystic kidney on the left side, nephrectomy was indicated. Oxygen-ether anaesthesia was started. After a few inhalations the patient suddenly became pale, the pulse rate decreased, respiration became superficial, the pupils somewhat dilatated. Inhalation of pure oxygen resulted in 1 to 2 minutes in deep and regular respiration, the pupils narrowed, the heart rate became normal. No further disturbance occurred.

*

In the above clinical observations, two interesting circumstances called for special attention. First, that the disturbance due to ether inhalation began with bradycardia; second, that in all the patients signs of rickets were present. On the basis of these observations, the following investigations were carried out.

a) In 100 non-rachitic young children the changes of the pulse rate were observed during the first 10 minutes of ether anaesthesia. Following the first inhalations, in 82 per cent of the patients the pulse rate decreased with 20 to 60 beats to reach in 2 to 4 minutes again the initial frequency. During the subsequent excitation phase the usual tachycardia ensued. In 5 per cent of the cases the depression of the pulse rate occurred on the effect of the very first drops of ether; in 13 per cent, the pulse rate remained unchanged. Pallor or respiration disturbances were observed in none of the cases.

b) According to our animal experiments, rats develop bradycardia at the beginning of ether anaesthesia in 80 per cent; the usual heart rate of above 200/min falls in the first 10 seconds to

120—160/min, to resume the original rate in 30 to 40 seconds. In animals fed a rachitogenic diet, this bradycardial reaction is prolonged, the restitution of the original heart rate takes 60 to 80 seconds (Fig. 1).

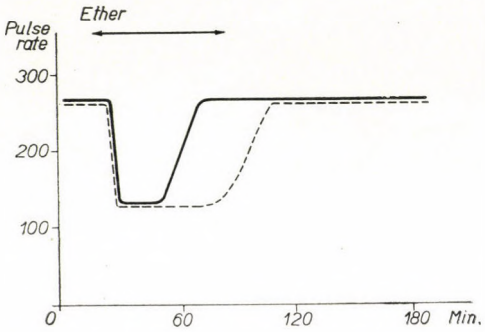


FIG. 1. Response of heart rate to ether inhalation in normal rats and in rats fed on a rachitogenic diet

_____ Normal animals

— — — Animals with rickets.

DISCUSSION

The above described disturbance noted at the beginning of ether anaesthesia and characterised by bradycardia, secondary respiratory disturbance, cyanosis, dilatation of the pupils, etc., was noted only in patients ranging in age from 7 to 30 months and displaying signs of rickets: The occurrence of the complication was not seasonal as it presented itself in spring, summer, autumn and winter alike. It could not be prevented by ganglion blocking agents, phenothiazine drugs or reflex inhibition, but was never observed if previously calcium had been administered further if the ether was given slowly and with an excess of oxygen. This method seemed to be able to prevent the full manifestation of the disturbance.

X-ray examination carried out before anaesthesia showed in none of the cases a thymus shadow, neither was an enlarged thymus found at autopsy of one lethal case.

The fact that the disturbance was observed exclusively in children suffering from rickets and that its occurrence seemed to be prevented by calcium, appeared to indicate the predispositional role of hypocalcaemia. Unfortunately, preoperative determinations of the serum calcium level were not carried out and no reliable data concerning previous antirachitic treatments could be collected. On the other hand, it is well-known that infants with rickets and latent tetany show a tendency to vagotonia and in that state insignificant interventions may cause cardiac arrest. KISS in 1937 had already called attention to the cause of this phenomenon and also to the favourable effect of calcium treatment in the prevention of syncope [15a], stating that with a decrease in the serum calcium level conduction time becomes prolonged and heart contractions are weak. The excitability of the vegetative nervous system is increased and the heart predisposed to bradycardia reacts intensely to the intensified peripheral stimuli of vagotonic character.

It may be surmised that premedication with atropine would have prevented or at least mitigated the course of the episodes observed by us and preoperative administration of atro-

pine seems to be especially indicated in patients with rickets.

Strong chemical stimuli (ammonium, acids, ether) are known to cause bradycardia *via* the sensory endings of the trigeminus nerve and the lungs, as on the local effect of ether the pulmonary vessels dilate and tension decreases in the pulmonary veins [12, 13]. In the normal organism this phenomenon does not lead to circulatory disturbances; in our animals fed a rachitogenic diet, however, the normalisation of heart function was prolonged.

BERWICK investigated the effect of ether on the isolated frog muscle and found a liberation of calcium ions from the cell membrane, causing thus a calcium deficiency of the muscle and nerve cells [6]. In addition, the anaesthetics inhibit the flow of calcium into the cells and thus primarily inhibit cell reactions.

According to LABORIT [17], ether causes metabolic disturbances in the myocardial cells, inhibiting depolarization and aerobic glycolysis. This ion exchange disturbance on the cell membrane level cannot be prevented or inhibited by neuroplegic drugs.

The circulatory disturbance was favourably influenced by oxygen administration. This circumstance calls attention to the role played by hypoxia in the development of the condition but hypoxia cannot be regarded as its sole cause. At the induction of inhalation anaesthesia infants need large doses of oxygen [11, 27], but neglecting this practically never causes disturbances in non-rachitic patients. The usual hypoxic inhibition of the vasomotor centres [13, 20, 22, 24], however, seems to be enhanced by rickets or a possibly hypocalcaemic state.

According to the above observations, neither rickets *per se* nor ether inhalation *per se* cause circulatory disturbances leading to severe hypoxia. The possibility should, however, be taken into consideration if these two factors meet. As to the mechanism of the phenomenon, it may be assumed that in cases predisposed to hypocalcaemia, especially after a vitamin D_2 booster dose, the vagotonic disposition associated with rickets enhances the bradycardising effect of ether. The weakened heart contractions thus become increasingly depressed and further depression results from the ion exchange disturbance through the cell membrane due to the ether effect. The probable mechanism of the phenomenon is shown schematically in Fig. 2.

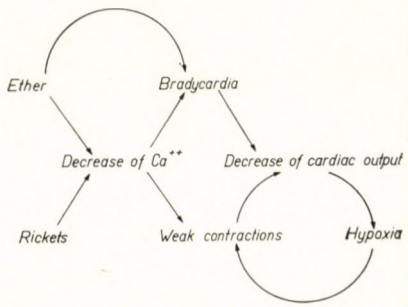


FIG. 2

The vicious circle thus arising seems to be preventable partly by supporting the heart with calcium and oxygen, and partly by decreasing the dosage

of ether, and probably by administration of atropine. After the first phase of the reaction is over, during deep anaesthesia the counterregulatory mechanisms already decrease the excitability of sensory nerves and reflex paths, prevent the manifestation of circulatory disturbances, as in a non-rachitic organism.

The clinical signs of rickets, especially when they are slight, are not easy to recognize. The possibility must be taken into account that complications due to anaesthesia and part of the cases of sudden cardiac arrest seemingly unmotivated in infancy and early childhood, might set in according to a similar mechanism. The above-described episodes of bradycardia and apnoea might be considered a premonitory sign of cardiac arrest. Taking this possibility into account when infants with rickets have to be subjected to general anaesthesia, will perhaps help to avoid some unexplained deaths.

*

We are indebted to Dr. L. Kállai and Mrs. T. Varga from the Institute of Nutritional Science, Budapest, for assistance in the animal experiments.

Summary

Among 2600 cases of ether anaesthesia in children, in 6 instances severe circulatory disturbance characterized by sudden pallor, depression of heart and respiration rate, cyanosis and dilatation of the pupils, occurred causing in one case death. The complication arose in every case at the beginning of ether anaesthesia in children ranging in age from 7 to 30 months, and showing signs of rickets. In the development of the episode the rachitic disturbance of calcium metabolism is supposed to play a role. The syndrome should be regarded as a premonitory sign of cardiac arrest. Its development can be prevented by administration of calcium, the slow dosage of ether with an excess of oxygen, and probably by premedication with atropine.

References

1. Adriani, J.: Deaths from Anaesthesia. Med. Times **80,** 329 (1952).
2. Ament, R.: Classification of Operating Room Mortality. Anaesth. Analg. **39,** 158 (1960).
3. Beecher, H. K., Todd, D. P.: A Study of the Deaths Associated with Anaesthesia and Surgery. Ann. Surg. **140,** 2 (1954).
4. Briggs, B. D., Shelton, D. B., Beecher, H. K.: Cardiac Arrest. J. Amer. med. Ass. **160,** 1439 (1956).
5. Berne, C. J., Denson, J. S., Mikkelsen, W. P.: Cardiac Arrest: Problems in its Control. Amer. J. Surg. **90,** 189 (1955).
6. Berwick, M. C.: The Effect of Anaesthetics on Calcium Release. J. cell. comp. Physiol. **38,** 95 (1951).
7. Casten, D. F., Bardenstein, M.: Cardiac Arrest in Children. Bull. Hosp. Jt. Dis. (N.Y.) **16,** 13 (1955).
8. Delègue, L., Ségaux, S.: Accidents per-opératoires mortels en chirurgie infantile. Anesthésie **14,** 115 (1957).
9. Eckenhoff, J. E.: Some Preoperative

Warnings of Potential Operating-Room Deaths. New Engl. J. Med. **255,** 1075 (1956).
10. Edwards, G., Morton, H. J. V., Pask, E. A., Wylie, W. D.: An Investigation into Deaths Associated with Anaesthesia. Brit. med. Bull. **144.** 69 (1958).
11. Frey, R., Hügin, W., Mayrhofer, O.: Lehrbuch der Anaesthesiologie. Springer, Berlin (1955).
12. Gegesi Kiss, P., Szutrély, Gy.: Herz- und Kreislaufstörungen im Säuglings- und Kindesalter. Akademischer Verlag, Budapest (1960).
13. Heymans, C.: Introduction to the Regulation of Blood Pressure and Heart Rate. Thomas, Springfield (1950).
14. Hingson, R. A., Holden, W. D., Barnes, A. C.: Mechanisms Involved in Anaesthetic Deaths. N.Y. St. J. Med. **56,** 230 (1956).
15. Johnson, J., Kirby, C. K.: Prevention and Treatment of Cardiac Arrest. J. Amer. med. Ass. **154,** 291 (1954).
15a. Kiss, P.: Syncope im Kindesalter. Arch. Kinderh. **111,** 212 (1937).
16. Kok, O. V. S.: Deaths Associated with Anaesthesia and Surgery. Sth. Afr. med. J. **32,** 180 (1958).
17. Laborit, H., Kunlin, J.: Mécanisme et prévention des accidents mortels per-opératoires. Anesthésie **14,** 64 (1957).
18. Lawrie, R.: Deaths under an Anaesthetic. Brit. J. Anaesth. **30,** 85 (1958).
19. Le Brigand, M. H.: Les risques de l'anesthésie moderne. Mém. Acad. Chir. **82,** 315 (1956).
20. Macintosh, R. R., Bannister, F. B.: Essentials of General Anaesthesia. Blackwell, Oxford (1959).
21. Marcus, P. S., Ogden, A. E.: Complications encountered by Anaesthesiologists. Anesth. Analg. **38,** 451 (1959).
22. McCarthy, K. C.: The Problem of Cardiac Arrest. J. Amer. med. Ass. **168,** 2101 (1958).
23. Monod, M. R.: Discussion sur les accidents d'anesthésie. Mém. Acad. Chir. **82,** 426 (1956).
24. Rossier, P. H., Bühlmann, A., Wiesinger, K.: Physiologie und Pathophysiologie der Atmung. Springer, Berlin (1956).
25. Sadove, M. S., Wyant, G. M., Gittelson, L. A.: The Acute Hypoxic Episode. Brit. med. J. **2,** 255 (1953).
26. Schapira, M., Kepes, E. R., Hurwitt, E. S.: An Analysis of Deaths in the Operating Room and Within 24 Hours of Surgery. Anesth. Analg. **39,** 149 (1960).
27. Smith, R. M.: Anesthesia for Infants and Children. Mosby, St. Louis (1959).
28. Snyder, W. H., Snyder, M. H., Chaffin, L.: Cardiac Arrest in Infants and Children. Arch. Surg. (Chicago) **66,** 714 (1953).
29. Termet-Grégoire, G., Guileminet, M.: Au sujet du risque anesthétique. Lyon. chir. **55,** 157 (1959).
30. Vernaglione, E.: Sui rischi associati con l'anestesia pediatrica. Acta Anaesth. **10,** 345 (1959).

Dr. M. Kocsis
Bókay János u. 53
Budapest VIII., Hungary

Données nouvelles cencernant le rôle protecteur vasculaire de la vitamine E chez l'enfant

Par

F. Gerlóczy, B. Bencze, Stefánia Kassai et L. Barta

Clinique de Pédiatrie No. I. (Directeur: Pr. P. Gegesi Kiss) de l'Université Médicale de Budapest

(Reçu le 29 Avril 1961)

Des données expérimentales prouvent aussi bien le rôle protecteur vasculaire de l'α-tocophérol que l'action nocive de la carence en vitamine E sur les vaisseaux périphériques et surtout sur les capillaires. L'α-tocophérol rend plus résistant les parois des capillaires et diminue leur fragilité et leur perméabilité. Il dilate les capillaires et possède même une activité anti-spasmodique.

De nombreuses observations cliniques confirment ces constatations et on utilise la vitamine E avec des résultats favorables dans les affections vasculaires périphériques. Actuellement ses principales indications sont les suivantes: endoangéites (thromboangéites) oblitérantes (maladie de Bürger), l'athérosclérose des membres (claudication intermittante), ulcères de la jambe, gangrènes, thromboses, brûlures.

Nous voudrions attirer l'attention aussi sur les effets de l'α-tocophérol* qui l'ont fait utiliser, avec des résultats remarquables, dans des maladies du myocarde et des coronaires** encore que les avis à ce sujet ne soient pas encore absolument concordants.

I. Les Thrombo-phlébites

Ce sont Shute et coll. (27—30, 32—34), qui les premiers ont utilisé avec succès l'α-tocophérol dans les thrombo-phlébites aiguës et les thromboses périphériques et leurs constatations ont été depuis confirmées par de nombreux auteurs (2, 5, 9, 10, 16, 19, 20, 23—26, 35—37, 43).

Il est remarquable que l'α-tocophérol ne détermine jamais d'hémorragie, diminue le danger de la constitution d'embolies et s'est avéré être un anticoagulant digne de confiance. Il semble qu'il exerce son action anticoagulante, comme une antithrombine naturelle, encore que les examens in vitro concernant son action sur la coagulation — contrairement aux avis

* Il améliore l'approvisionnement en oxygène du myocarde (l'α-tocophérol en tant qu'antioxydant intracellulaire, en entravant la réduction de l'oxygène, diminue le besoin en oxygène du myocarde). — Il dilate les capillaires des coronaires et est susceptible de retarder la formation et la rétraction des cicatrices. Dans certains cas, il possède une action hypotensive.

** Sclérose des coronaires, thrombose des coronaires, affections cardiaques hypertensives sclérosantes.

concernant son action clinique — ne soient pas unanimes. L'α-tocophérol favorise la néoformation des vaisseaux (des collatéraux) et du tissu conjonctif, ainsi que la canalisation du coagulum, augmente le nombre des thrombocytes (lorsqu'il est peu élevé) et diminue l'inflammation de l'endothelium, tous ces facteurs jouent un rôle important, dans son mécanisme d'action qui actuellement n'est d'ailleurs point clarifié.

Nous ne possédons pas d'observations analogues dans le domaine de la pédiatrie, ce qui s'explique éventuellement par la rareté des thrombophlébites à cet âge. Mais parallèlement à l'utilisation sur une large échelle des perfusions veineuses le nombre des thrombo-phlébites chez le nourrisson et l'enfant s'est multiplié et nous avons pu étudier ainsi l'action de l'α-tocophérol également à cet âge.

Nous rendrons compte de 15 cas (11 nourrissons et 4 enfants). L'âge des nourrissons variait entre 3 jours et 11 mois, celui des enfants entre 1 an et 11 ans. La perfusion veineuse était indiquée dans 3 cas par un choc anhydrémique (entérite à coli pathogène, cas 2, 4 et 10), dans 6 cas par une intervention chirurgicale (cas 1, 5, 6, 7, 11 et 14), dans 5 cas pour pneumonie (cas 3, 8, 12, 13 et 15) et dans un cas pour état de mal épileptique (cas 9).

Nous avons commencé le traitement par le tocophérol dès le début du processus thrombophlébitique. Sauf dans deux cas où nous étions obligés de l'administrer par voie parentérale, nous avons donné l'α-tocophérol par la bouche et chez les enfants dans le coma ou au cours de l'hibernation (cas 1, 12 et 15) nous l'avons administré par sonde gastrique. Dans 13 cas nous nous sommes servis d'acétate d'α-tocophérol et dans 2 cas du succinate hydrosoluble (Webber). Nous avons fixé les doses à utiliser nous même selon notre propre expérience car il n'y avait pas à ce sujet de données dans la littérature. Au début nous avons donné par jour 15 à 50, puis 100 à 200 unités internationales*. Nous ne nous sommes pas imposés un schéma rigide, et nous avons fixé la dose utilisée selon l'âge de l'enfant, l'étendue et l'évolution de la thrombo-phlébite.** Nous n'avons pas utilisé d'autre anticoagulant.

Les résultats étaient étonnants dans tous les cas. La tension douloureuse, la tuméfaction oedémateuse, la diminution de la cyanose et de l'érythème sont survenues rapidement dès les premières 24—72 heures. (Dans nos cas 7 et 9, en 1 jour, dans les cas 1, 4, 5, 10, 11 et 13 en 2 jours et dans les cas 2, 6, 12, et 15 en 3 jours.) Les phénomènes inflammatoires ont rétrocédé en 4 à 8 jours (en moyenne en 5 jours et demi). (v. Tableau I.)

* Une unité internationale = 1 mg de l'acétate de d' α tocophérol.

** Dans le temps on a utilisé chez l'adulte des doses relativement modérées (100 à 200 U. I. par jour). Mais on a observé qu'avec des doses modérées — au cours même du traitement — des thromboses sont apparues. Actuellement, on est d'avis que s'il n'y pas d'amélioration, ou si la guérison tarde, on doit augmenter la dose d'α-tocophérol jusqu'à ce qu'une guérison rapide survienne. Actuellement on considère que cette dose est, chez l'adulte entre 500 et 600 U. I. d'acétate d'α-tocophérol par jour.

TABLEAU

Données concernant les nourrissons et les enfants atteints de thrombophlébites périphériques soignés par l'acétate (ou par le succinate*) d'α-tocophérol.

N°	Nom	N° du dossier	Age	Maladie	Localisation de la thrombophlébite	La dose de 24 heures de l'acétate d'α-tocophérol	Durée de la guérison en jours
1.	K. M.	3266/1959	3 jours	Hernie diaphragmatique: opération, hibernation	Les deux membres inférieurs	50 U. I.	5
2.	K. Zs.	63/1960	7 mois	Choc anhydrémique (entérite à coli)	Face interne de la jambe gauche	15 U. I.	5
3.	K. G.	250/1960	3 jours	Pleuro-pneumonie staphylococcique. Entérite à coli.	Face interne de la jambe gauche et m. supér. gauche	15 U. I.	6
4.	T. L.	2002/1960	2½ mois	Entérite à coli	Face interne de la jambe droite	15 U. I.	8
5.	S. L.	2013/1960	1 mois	Sténose du pylore: pylorotomie	Face interne de la jambe droite	50 U. I.	6
6.	K. L.	2101/1960	14 mois	Sarcome du rein: laparotomie	Face interne des deux jambes	50 U. I.	5
7.	H. E.	2189/1960	11 ans	Appendicite aiguë perforée: appendectomie	Main, avant-bras et coude droit, main gauche	200 U. I.	8
8.	M. M.	2487/1960	5½ mois	Broncho-pneumonie	Jambe droite, bras droit, membre inf. gauche	100 U. I.	7
9.	K. S.	2568/1960	4 mois	État de mal convulsif (encéphalopathie post-ictérique)	Face interne de la jambe droite	50 I. U.	7
10.	P. Gy.	2573/1960	1 an	Choc anhydrémique, entérite	Face interne de la jambe droite	100 U. I.	5
11.	L. J.	2666/1960	14 mois	Appendicite perforée: appendectomie	Jambe droite	100 U. I.	4
12.	K. I.	161/1961	8 mois	Broncho-pneumonie, hibernation	Membre infér. droit	200 U. I.	5

* Cas 12 et 15.

N°	Nom	N° du dossier	Age	Maladie	Localisation de la thrombophlébite	La dose de 24 heures de l'acétate d'α-tocophérol	Durée de la guérison en jours
13.	B. K.	167/1961	11 mois	Pneumonie, entérite à coli	Face interne de la jambe gauche	200 U. I.	4
14.	M. I.	425/1961	15 jours	Ileus: laparotomie	Les 2 membres inférieurs	200 U. I.	8
15.	P. M.	2440/1960	10 mois	Athrepsie, malf. card. congén., pneumonie: hibernation	Membre inférieur droit	100 U. I.	4

Une U. I. = 1 mg d'acétate d'α-tocophérol.

A ce moment, dans la majorité des cas l'infiltration des veines a également disparu.

Nous présentons plus en détail deux de nos observations:

Observation No 1.

Nous admettons K. M., un garçon nouveau-né de 3 jours le 20—10 — 1959 avec le diagnostic de hernie diaphragmatique gauche. L'intervention est pratiquée le jour même sous anesthésie locale, avec hibernation préopératoire. Hiatus d'un travers de doigt entre le diaphragme gauche et la paroi abdominale postérieure à travers lequel tout l'intestin grêle, une partie du gros intestin et le rein gauche pénètrent dans le thorax; après replacement de ces organs dans la cavité abdominale suture du bord postérieur du diaphragme à la paroi postérieure, fermeture totale de l'hiatus. Pendant les 3 jours suivant l'intervention nous pratiquons l'hibernation. Mais dès le 2ème jour de l'hibernation nous devons déplacer la perfusion veineuse de la veine du cou-de-pied droit dans une veine épicrânienne à cause de l'apparition d'une thrombo-phlébite: le pied droit est livide, puis devient bleu-foncé et toute la jambe droite plus tendue, plus dure au toucher. Le lendemain la cuisse droite est également cyanosée, froide au toucher. Le 22 — 10 nous commençons à administrer par sonde gastrique 50 mg d'acétate d'α-tocophérol par jour. Deux jours plus tard, tandis que la tuméfaction du pied droit diminue et que sa lividité s'atténue, les tuméfactions de la jambe et de la cuisse s'accentuent, la peau de la partie inférieure de l'abdomen devient rouge-violacée et des signes de thrombophlébite (tuméfaction, tension, induration) du membre inférieur gauche — côté où aucune injection intraveineuse n'a été pratiquée — apparaissent, ce qui fait penser à la trombose de la veine iliaque. Le 26—10, la cyanose des deux membres inférieurs diminue et à partir de ce moment la tension et la consistance de la tuméfaction diminuent progressivement, ce qui nous permet de cesser l'administration de la vitamine E le 29—10. Quelques jours après la disparition des signes inflammatoires (erythème, tuméfaction, sensibilité, chaleur) la palpation des membres inférieurs nous montre que tout est rentré dans l'ordre.

Observation No 7.

C'est le 2—9—1960 que nous avons admis à la clinique H. É., une petite fille de 11 ans pour une appendicite aiguë perforée. On l'a opérée immédiatement après son admission et on a constaté un abcès péri-appendiculaire ainsi que la présence d'une péritonite. Après l'intervention et pendant plusieurs jours nous

avons installé des perfusions, dans les veines du dos de la main droite, du pli du coude droit, puis dans celles du dos de la main gauche. Au quatrième jour après l'intervention apparaissent sur ces territoires un erythème diffus et douloureux, ainsi qu'un oedème, au sein desquelles on pouvait palper les parois douloureuses et rigides des veines inflammées. Au cinquième jour après l'intervention nous commençons l'administration de 200 mg d'acétate d'α-tocophérol par jour. 24 heures plus tard la douleur et l'oedème diminuent. 48 heures plus tard la douleur a cessé totalement, tandis que l'oedème continue à diminuer, l'érythème et la cyanose pâlissent et les veines inflammées étaient moins dures, au palper. Au 8ème jour du traitement les trois localisations de la thrombophlébite ont guéri.

II. La Nécrobiose diabétique

L'artériosclérose généralisée et les affections vasculaires des diabétiques adultes sont favorablement influencées par l'α-tocophérol selon l'avis presqu'unanime des auteurs.

L'α-tocophérol agit dans l'angiopathie diabétique, ainsi que dans l'artériosclérose dite «ordinaire» associée au diabète sucré, en premier lieu sur les capillaires et les vaisseaux petits et moyens, tandis qu'il est sans action sur les gros vaisseaux (aorte). Sa véritable valeur réside dans son action sur les altérations vasculaires periphériques. On l'a utilisé avec des résultats remarquables dans la gangrène précoce du pied et de la jambe (32, 33, 6, 38, 18, 39, 40), au cours des nécrobioses (32, 8, 3, 7), (ulcères des membres), au cours de la claudication intermittente (33, 6, 7, 14, 42, 41), ainsi que d'autres complications artérielles ou veineuses (artérite, 15, 21, 4), artériosclérose oblitérante (14), ulcère variqueux (17, 11), vulvovaginites (1, 31).

On a observé certains résultats au cours de l'hypertension (38, 7), au cours de l'insuffisance des coronaires (38, 25), de la thrombose des coronaires (angine de poitrine, 22, 7) et de l'infarctus du myocarde (7) tandis qu'il s'est avéré inefficace dans l'albuminurie (Kimmelstiel—Wilson) (7), et dans la rétinopathie diabétique (7, 13) encore qu'au cours de cette dernière maladie on a décrit certains variations considérées comme des améliorations (14, 38, 12).

On ne possède par contre aucune donnée concernant l'action de l'α-tocophérol sur les complications vasculaires de diabète chez l'enfant. — Du point de vue de l'apparition des altérations vasculaires ce qui est décisif ce n'est pas l'âge de l'enfant, mais la date de l'apparition du diabète et ainsi ces complications peuvent apparaître vers la fin de l'enfance (17). Nous rapportons l'observation d'une nécrobiose traitée avec succès par la vitamine E. L'étude d'une observation unique ne peut être convaincante, mais la nécrobiose diabétique est une complication si rare du diabète infantile (sur les 200 enfants diabétiques suivis à notre Clinique, nous n'avons observé qu'un cas de nécrobiose diabétique), que nous jugeons néanmoins ce cas digne d'être rapporté.

Nous avons admis à la Clinique le 2—XII. 1954 une jeune fille de 10 ans (M. I.) avec le diagnostic de diabète sucré.

Son diabète a été découvert 9 mois plus tôt lors d'un état comateux. A son séjour à notre Clinique il a été établi qu'elle se trouve dans la phase initiale précoce, «labile» du diabète(17). Après examen minutieux nous avons fixé son régime et les modalités de son traitement par l'insuline. — Nous l'avons admise à la Clinique à 12 reprises, car son diabète a continué à présenter une labilité importante, avec acidose et coma. Tandis que lors de sa première admission nous n'avons constaté aucune altération pathologique du revêtement cutané, le 13—7—1955, à l'occasion de sa quatrième admission on pouvait voir sur la région dorso-latérale du pied droit une altération ovale dont le grand diamètre était de 2 cm et demi environ et qui nous paraissait être à ce moment un hémangiome. Mais cette altération cutanée a continué à s'agrandir lentement et un an plus tard on peut constater une infiltration de la taille d'une petite paume de main, sur la surface de laquelle il y avait de nombreux ulcères suintants de la taille d'une piqûre d'épingle. Pendant deux ans, en dépit des traitements habituels, la lésion continue à progrésser et devient une lésion ulcérée étendue. (v. fig. I). — L'aspect histologique ainsi que l'examen micro-angioscopique confirment le diagnostic de nécrobiose diabétique (2—5—1958). Nous commençons à ce moment le traitement par la vitamine E. Nous administrons l'acétate d'α-tocophérol per os, en nous servant de deux modes d'administration: soit journellement et d'une manière continue (100 U. I.),



FIG. 1. M. J. Jeune fille de 16 ans, atteinte de diabète depuis 6 ans. Le dos du pied droit présente d'abord une infiltration, puis se développe une nécrobiose diabétique ulcérée — Le processus présente pendant 3 ans et demi une progression lente aussi bien en ce qui concerne ses dimensions que sa gravité, en dépit des traitements utilisés habituellement. Sur notre figure: surface exulcérée, de la taille d'une paume de la main, située dorso-latéralement sur le pied droit



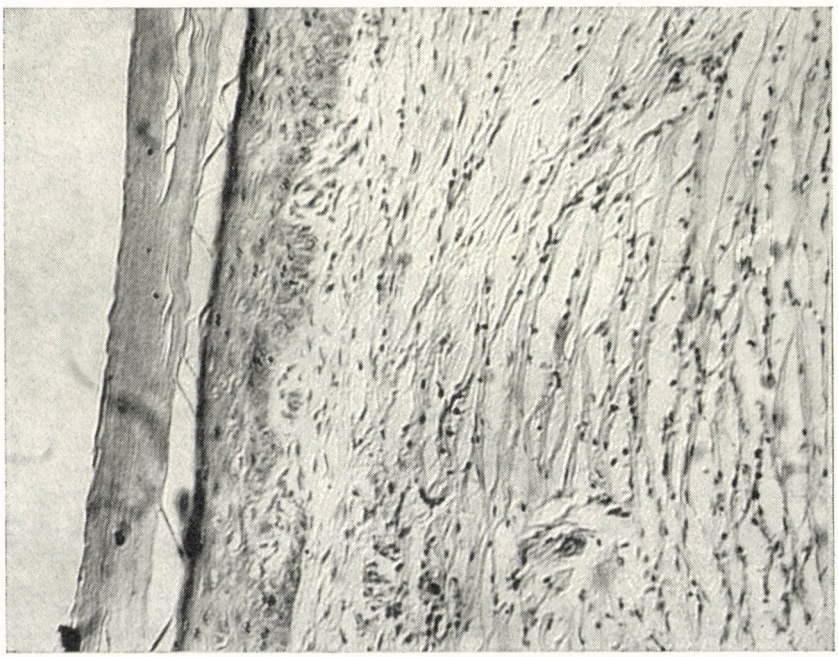


FIG. 2. a) La même malade a reçu pendant 2 ans et demi en des cures répétées en tout 25,9 gr (= 25,900 U. I.) d'acétate d'α-tocophérol. La surface de la plaie a diminué progressivement, s'est épithélialisée, puis a guéri laissant derrière elle une cicatrice sèche et squameuse

b) La guérison a pu être également vérifiés histologiquement. On distingue nettement l'épithélium intact ainsi que le tissu conjonctif cicatriciel présentant une disposition parallèle au revètement cutané

soit de temps en temps des doses massives (1200 U. I. en 3 jours).

Au cours des deux et demie dernières années l'enfant a reçu en tout 25,9 gr. (25,900 U. I.) d'acétate d'α-tocophérol. Le traitement s'est avéré satisfaisant. La plaie a diminué d'abord, puis s'est recouverte d'épithélium progressivement et a guéri en laissant une cicatrice squameuse. La guérison a été contrôlée également histologiquement. (V. fig. 2/a et 2/b). Nous attribuons à la vitamine E le fait qu'après la biopsie cutanée la plaie a guéri en moins de 10 jours, la cicatrisation était donc aussi satisfaisante à cet endroit qu'ailleurs, en peau saine. Après la cessation de la thérapeutique par la vitamine E, la cicatrice déjà recouverte d'épithélium a recommencé à suinter, suintement qui n'a cessé que lorsqu'on a repris son administration. Actuellement, la plaie est guérie. (Dernier contrôle le 10—2—1961). La couleur de la peau néo-formée se distingue à peine de celle de la peau normale et les squames ne se voient plus qu'aux bords de l'endroit où s'est située la plaie.

L'endartérite joue un rôle dans la pathogénie de la nécrobiose et c'est ces altérations qui siègent dans les vaisseaux cutanés terminaux qui aboutissent à la dégénerescence du tissu conjonctif. La nécrobiose est le plus souvent associée au diabète, mais elle peut se voir également chez des individus non-diabétiques — avec glycémie normale. Dans notre cas nous pensons pouvoir attribuer l'effet favorable de la vitamine E à son action vasculaire. — Il y a sans doute des corrélations multiples entre le métabolisme des hydrates de carbone chez les enfants diabétiques et la vitamine E. — Nous traiterons ailleurs ce sujet digne d'intérêt.

* * *

Le succinate d'α-tocophérol a été mis à notre disposition par la maison Webber Pharmaceuticals Ltd de Ontario, Canada que nous remercions.

* * *

Nous sommes reconnaissants à Mme J. Lengyel, Première Assistante et Chef du laboratoire d'histologie de la Clinique de Dermatologie de l'Université Médicale de Budapest, qui a pratiqué les examens histologiques.

Résumé

Les A. rendent compte de 15 cas de thrombo-phlébite (11 nourrissons et 4 enfants) traités par l'α-tocophérol. Ils rapportent plus en détail 2 observations. Dans 14 cas il s'agissait de thrombophlébite — uni- ou bilatérales — des extrémités, l'acétate d' α-tocophérol a été administré per os; au début la dose journalière était de 15 à 50, puis de 100 à 200 unités internationales. Ils ont déterminé la dose selon l'âge et selon l'étendue des lésions. Les résultats ont été étonnants dans tous les cas. Les signes inflammatoires ont diminué dès le premier au troisième jour de la maladie. La guérison survenait entre 4 et 8 jours (en moyenne en 5 jours et demi). Les A. n'ont pas utilisé d'autre anticoagulant.

Les A. présentent aussi une observation de nécrobiose diabétique chez

l'enfant, guéri par le traitement par la vitamine E. L'infiltration s'est aggravée progressivement pendant 3 ans et demi en dépit des traitements habituels. La malade a reçu pendant 2 ans et demi en cures discontinues, par la bouche, en tout 25,9 gr (=25,900 U. I.) d'acétate d'α-tocophérol. Le traitement s'est avéré satisfaisant. Après la suspension de l'administration de la vitamine E, la plaie déjà recouverte d'épithélium a recommencé à suinter, suintement qui a cessé après la reprise du traitement. La plai de la jeune fille est actuellement complètement guérie.

Les A. attribuent l'effet favorable de la vitamine E à son action vasculaire.

Bibliographie

1. Ant, M.: Diabetic Vulvovaginitis Treated with Vitamin E Suppositories. Amer. J. Obstet. Gynec. **67,** 407 (1954).
2. Bauer, R.: Über ein neues Verfahren zur Verhütung von Phlebothrombose und Embolie. Wien. klin. Wschr. **63,** 552 (1951).
3. Block, M. T.: Parenteral Vitamin E Therapy. Experimental Results in Basal Cell and Squamous Cell Carcinomas and Varicose Ulcers. Clin. Med. **57,** 112 (1950).
4. Bottiglioni, E., Sturani, P. L.: Studio clinico e rilievi sperimentali sulla riposta del circolo periferico alle alte dosi di tocoferolo. Arch. patol. clin. med. **29,** 403 (1952).
5. Butturini, U.: Revisione critica ed interpretazione patogenica della vitamine E terapia. G. Clin. med. **31,** 1 (1950).
6. Butturini, U. cit. 34.
7. Burgess, J. F., Pritchard, J. E.: Noduloulcerative Granuloma of Legs: Treatment with Tocopherols. Arch. Derm. Syph. **57,** 605 (1948).
8. Crump, W. E., Heickell, E. F.: α-Tocopherol and Calcium Gluconate in the Prevention of Thromboembolism. Texas St. J. Med. **48,** 11 (1952).
9. Dalle Coste, P., Klinger, R.: Alfatocopherolo e vasculopatie venose nel diabete mellito Rif. med. **69,** 853 (1955).
10. Day, R.: The Problem of Diabetic Retinopathy. Stch. med. J. **44,** 549 (1951).
11. De Hoff, J. B., Ozazewski, J.: α-Tocopherol to Treat Diabetic Retinopathy. Amer. J. Ophthal. **37,** 581 (1954).
12. Dietrich, H. W.: Soya Lecithin and Alpha Tocopherol in Diabetes Mellitus. Sth. med. J. **43,** 743 (1950).
13. Doumer, E., Merlen, J., Dubruille, P.: Vitamine E dans les affections vasculaires périphériques. Presse méd. **57,** 394 (1949).
14. Gegesi Kiss, P., Barta, L.: Diabetes mellitus im Kindesalter. Akademischer Verlag, Budapest (1957).
15. Kraus, H. H.: Vitamin E in Konkurrenz mit Dicumarine und Heparinstoffen bei der Thrombosebehandlung. Zbl. Gynäk. **75,** 1249 (1953).
16. Merlen, J. F.: L'action de la vitamine E dans les troubles circulatoires periphériques. Therapie **4** 262 (1949).
17. Molotchick, M. B.: Case Histories of Vitamin E Therapy in Heart Disease. Med. Rec. **160,** 667 (1947).
18. Ochsner, A., Kay, J. H., De Camp, P. T., Hutton, S. B., Balla, G. A.: Newer Concepts of Blood Coagulation, with Particular Reference to Postoperative Thrombosis. Ann. Surg. **131,** 652 (1950).
19. O'Connor, V. R., Hodges, J. P. S.: Medical Cases of Cardiovascular and Renal Diseases Treated with High Doses of Alpha Tocopherol. Summary **8,** 24 (1956).
20. Reifferscheid, M., Matis, P.: Das Vitamin E in der Behandlung von Durchblutungsschäden, Dupuytren-Kontraktur und Thrombosen. Med. Welt **20,** 1168 (1951).
21. Schiavina, C. P.: Osservazioni cliniche sull'uso dell'estere etilico dell'acido bis 3—3' (4-ossicumarinil) acetico nel trattamento delle trombosi venose in ostetricia e ginecologia. Policlinico, Sez. prat. **61,** 581 (1954).
22. Shute, E. V., Vogelsang, A. B., Skelton, F. R., Shute, W. E.: Influence of Vitamin E on Vascular Disease. Surg. Gynec. Obstet. **86,** 1 (1948).

23. SHUTE, E. V.: α-Tocopherol (Vitamin E) in the Treatment of Acute Thrombophlebitis. J. Obstet. Gynaec. brit. Emp. **58,** 842 (1951).
24. SHUTE, E. V., SHUTE, W. E.: Peripheral Thrombosis Treated with α-tocopherol. Amer. J. Surg. **84,** 187 (1952).
25. SHUTE, E. V.: The Current Status of Alpha Tocopherol in Cardiovascular Disease. Summary **11,** 51 (1959).
26. SHUTE, E. V.: Experiences with Vitamin E in Obstetrics and Gynaecology. Summary **6,** 58 (1954).
27. SHUTE, W. E., SHUTE, E. V.: Alpha Tocopherol in Cardiovascular Disease. Summary **2,** 3 (1950).
28. SHUTE, W. E., SHUTE, E. V.: Fundamental Clinical Observations together with Suggestions for Further Research on Problems thus Uncovered. Summary **6,** 42 (1954).
29. SHUTE, W. E., SHUTE, E. V.: Alpha Tocopherol (Vitamin E) in Cardiovascular Disease. Ryerson Press, Toronto (1954).
30. STÜRUP, H.: Vitamin E Therapy of the Postthrombotic State. Nord. Med. **43,** 721 (1950).
31. SUFFEL, P.: The Use of α-Tocopherol in Acute and Subacute Thrombophlebitis. Canad. med. Ass. J. **75,** 715 (1956).
32. SZIRMAI, E.: Improvement of Peripheral Circulation by Vitamin E. Summary **10,** 87 (1958).
33. TERZANI, G.: Diabete mellito e vitamina E. Policlinico Sez. prat. **58,** 1381 (1951).
34. TÖLGYES, S., SHUTE, E. V.: Small Areas of Gangrene Treated with Alpha Tocopherol. Summary **6,** 48 (1954).
35. TÖLGYES, S., SHUTE, E. V.: Alpha Tocopherol in the Management of Small Areas of Gangrene. Canad. med. Ass. J. **76,** 730 (1957).
36. TÖLGYES, S.: The Outlook for Life in Intermittent Claudication Patients Treated with Alpha Tocopherol. Summary **11,** 9 (1959).
37. VANNOTTI, A., GERVASONI, L., FREI, J., BERAUD, T.: Vitamina E ed il sistema cardiovasculare. Considerazioni cliniche. Atti 3. Congr. Intern. Vitamina E, Venezia **1955,** 367 (1956).

Pr. F. GERLÓCZY
Bókay János u. 53
Budapest VIII., Hongrie

Pneumonia in Newborn Infants

By

B. Steiner, Gy. Putnoky, Klára Kovács and Gy. Földes

Paediatric Department (Head: Dr. B. Steiner), Central Laboratory (Head: Dr. Gy. Putnoky) and Pathological Department (Head: Dr. A. Vécsei) Postgraduate Medical School, Budapest

(Received June 19, 1961)

Infection, usually manifesting itself with pneumonia, is a significant factor in neonatal mortality, with death occurring during the first 28 days of life. Some twenty years ago it was responsible for 13.7 per cent of the neonatal deaths [17] and its incidence is still high [20]; for instance, in a postmortem study of 352 newborns pneumonia was revealed in 155 cases [9].

Pneumonia in the newborn may develop before, during or after birth. Transfer of pathogens from mother to foetus is the cause of prenatal pneumonia. Premature escape of the amniotic fluid may give rise to ascending infections. If the newborn is infected during delivery, it is from the genitals [20] or the intestines [1] of the usually healthy mother that the pathogens gain, mostly by aspiration, access to the infant's lungs, since prolonged labour and a premature rupture of the membranes promote the development of ascending infections. Adults, other infants and contaminated objects in the surroundings of the infant are the sources of postnatal infection.

Infections *in utero* are usually considered more dangerous than those acquired by inhalation because in the former case bacterially contaminated fluid gains access to the lungs [11]. Potter [23] attributes to aspiration the pneumonias developing the first postnatal days. According to Claireaux [6] about 50 per cent of the pneumonias arise in consequence of aspiration before and during delivery. The autopsy findings of 55 newborns [1] revealed massive aspiration in 17, moderate aspiration in 20, slight aspiration in 18 cases. The fact that very few bacteria were found in the pneumonic areas made it probable that the pathogenicity of bacteria was enhanced by congestion in the respiratory passages obstructed by the aspirated amniotic fluid, vaginal secretion or meconium. On the other hand, it was only in two instances that Penner and McInnis [22] could find a considerable amount of amniotic fluid in the lungs, while Torrey and Reese [36] isolated staphylococci from 50 per cent of 2-day-old and 90 per cent of 4 to 10-day-old infants, a sign of environmental infection.

The high incidence of infections acquired *in utero* or during delivery must be regarded as a warning that adequate preventive measures should

be taken before birth in certain instances and during labour in others. Such measures require a close co-operation between obstetrician and paediatrician; the prolongation of labour may be harmless for the mother when ascending infection has already induced pneumonia in the infant.

To institute adequate measures, two fundamental questions have to be cleared, *viz.* (i) which are the pathogens involved, and (ii) is there a difference between the pneumonia of the newborn and that of other patients in the paediatric age group.

Material

The correct diagnosis of neonatal pneumonia often presents difficulties [35]. It is easily confounded with the hyaline membrane syndrome, atelectasis, respiratory disturbances due to pulmonary and cerebral haemorrhage or malformations. Not even gross post-mortem examination always discloses it reliably. In the following, therefore, only histologically verified cases of pneumonia will be presented. There were 23 such cases in our material. Our investigations were extended in addition to 11 cases of hyaline membrane syndrome and 7 cases of atelectasis, all of them confirmed histologically. The post-mortem findings in 88 other newborns and 13 infants and young children were also considered.

Pathogenicity of the Isolated Bacteria

A problem we were repeatedly confronted with in earlier investigations [31—35] was the causal connection between the histologically verified pneumonia and the bacteria isolated from the coughed-up secretion or that obtained from the glottis, subglottis, bronchi, and needle biopsy material. First it was thought that the identity of bacteria recovered during life from the pharynx and those found in pure culture in the autopsied lung might be accepted as proof of a causal connection. Further considerations and some recent reports, however, have warned from drawing such definite conclusions. Provided the defence mechanism of the organism is unimpaired, there are no bacteria to be found in the lungs of healthy persons, while after death the lungs often contain bacteria with or without concomitant pneumonia.

The presence of bacteria in the lungs at autopsy may indicate several possibilities.

(1) The pneumonia had been due to the bacteria recovered post-mortem. This may be proved sometimes by a characteristic histology, and the identity of the micro-organisms isolated from the area of inflammation and the macrophages, and those cultured from the circulating blood during life. A characteristic feature in such cases is a mass of bacteria forming clouds not only in the smears but also in the histological sections of the focus [12].

(2) The pneumonia had not been caused by the isolated bacteria; these had gained access to the lungs secondarily as pathogens or saprophytes. For example, in cases of pneumococcal pneumonia the place of the *Diplococcus pneumoniae* destroyed by penicillin may be taken by *Ps. aeruginosa*. The situation is similar in cases of influenza pneumonia when staphylo-

cocci may act as secondary pathogens.

(3) The bacteria isolated post-mortem had gained their way into the lungs during agony. There are no signs of pneumonia, and the isolated bacteria are not pathogenic.

(4) The isolated bacteria had invaded the lungs after death. In this case it is not possible to infer the agent which had been responsible for the pneumonia.

We are ready to accept the criteria enumerated under (1), as sufficiently proving that pneumonia had been due to the bacteria recovered post-mortem from the lungs. In neonatal pneumonia, however, histologic changes characteristic of the pathogen and an abundant bacterial flora are infrequent. It was, therefore, endeavoured to ascertain in addition (i) the frequency of bacterial invasion of the lungs from the upper respiratory tract, and (ii) the diagnostic value of the identity of postmortal pure cultures from the lungs with the bacteria isolated from the throat secretions during life.

KNEELAND and PRICE [15] could isolate staphylococci from 50 per cent of the cases in which autopsy revealed pneumonia and from 30 per cent of those in which there was no sign of pneumonia. Inference as to the causative role of the isolated bacteria seemed to be more reliable if only pure cultures were taken into account. While pure cultures of staphylococci were obtained in 10 cases of pneumonia, it was only in a single case that a pure culture occurred without pneumonia. The corresponding figures were six and zero in respect of *Ps. aeruginosa*, and two and zero in that of *Proteus vulgaris*.

Still, no general conclusions could be drawn from these data because pure cultures of *Klebsiella — Aerogenes* strains could not be obtained in any of the pneumonia cases, but were isolated from four cases without pneumonia. Similarly, *E. coli* was isolated only from one case with pneumonia, while from four without pneumonia.

KNEELAND and PRICE found that a given bacterium grown in pure culture from adult autopsy material was not a reliable indication of the pneumonia having been caused by that same microorganism.

It is, as has been noted, necessary that bacteria should be demonstrated in the area of pneumonia by means of culturing and staining before being accepted as the true causative agent [1, 12, 22].

As regards the interrelation between pulmonary infection and the length of agony, KNEELAND and PRICE [15] found that after protracted agony (malignant tumours, renal disease, cardiac failure) the lung was seldom free from bacteria, while it was sterile in 63 and 73 per cent of the cases of rapid death from cerebral and coronary disease, respectively. In our present material a long agony was quite exceptional.

In addition to the above data which all refer to adults, our post-mortem studies of the lungs of 130 infants and young children yielded a positive bacteriological finding in 71 cases (55 per

cent). Among 88 newborns there were 17 in whom bacteria could be isolated neither from the throat before death, from the secretion aspirated from the lungs immediately after death, nor from the necropsied lungs. While 20 out of 102 throat secretions examined during life proved sterile, 59 proved sterile among 130 samples of pulmonary secretion obtained after death.

In our post-mortem material close to 50 per cent of the lungs were free from bacteria. On the evidence of 400 post-mortem examinations made within 36 hours after death, no bacterial invasion of the lungs occurs if the corpse has been kept in the refrigerator [24]. The pharyngeal flora does not reach the lungs within 36 hours following death except in cases of deep coma [27, 5]. This means that bacteria isolated in pure culture from autopsy material should not be disregarded, but their pathogenic significance cannot be accepted without further proof.

The bacterial flora in the 23 newborns with histologically verified bronchopneumonia was as follows.

E. coli, pure culture, ...	11 cases
E. coli and paracolon bacilli,	1 case
E. coli and Gram-positive cocci, ...	1 case
E. coli, *Staphylococcus* and Gram-positive cocci	1 case
E. coli and *Proteus*	1 case
Paracolon bacilli	1 case
Staphylococcus	1 case
Proteus and Gram-positive cocci	1 case
Gram-negative bacteria ..	1 case
No bacteria	4 cases

The bacterial flora in the 7 newborns with atelectasis consisted of Gram-positive cocci and diplococci in one case. This patient lived 48 hours. In the other 6 cases no organism could be cultured from the lungs.

The bacterial flora in the 11 newborns with histologically verified hyaline membrane was as follows.

Sterile	7 cases
E. coli and Gram-positive cocci	1 case
E. coli in one lung	1 case
Paracolon bacilli.....	1 case
Staphylococcus	1 case

It is seen that the microorganisms isolated in our material were conspicuously different from the usual pathogens of pneumonia in adults and in children of the higher age groups. While potential pathogens, such as *Diplococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus beta haemolyticus* were absent, and *Staphylococcus* rare, bacteria generally regarded as saprophytes occurred. Two of the four negative cases had been treated with antibiotics.

The views as to the pathogenicity of the bacteria found by us are contradictory. In the 1950 edition of NELSON's textbook no mention was made of *E. coli* as a causative agent of newborn pneumonia. In FANCONI and WALLGREN's textbook [8] *E. coli* is said to be a potential pathogen only during the first week of life. In 1957, SMITH [29] already ascribed the respiratory diseases of newborns to coli-

form organisms, Gram-negative bacteria or penicillin-resistant staphylococci. *Nelson* [20] in 1960 already stressed the significance of *E. coli* and regards it as the second most frequent cause of neonatal infections, while we ourselves consider *E. coli* to be the commonest aetiologic agent of neonatal pneumonia. KNEELAND and PRICE found also *Ps. aeruginosa* and *Proteus* in several cases.

BERNSTEIN and WANG [1] examined 55 cases of neonatal pneumonia, and their results furnish useful data in respect of the pathogenic significance of the bacteria found in our material. It was in 34 cases that they could demonstrate the pathogen both by culturing and histologically, while in further 12 cases they found bacteria in the macrophages or in the immediate vicinity of the amniotic debris. These 46 cases were accepted by them as positive. They qualified as doubtful 6 cases in which cultivation did and histology did not give positive results. No bacteria were discovered in 3 cases. The organisms demonstrated by culturing as well as histologically were *E. coli* in 9 cases; paracolon bacilli in 5 cases; *A. aerogenes* in 3 cases; *Kl. pneumoniae* in 2 cases; *Ps. aeruginosa* in 4 cases; *Streptococcus* in 4 cases (of which *Str. alpha-haemolyticus*, 1 case; *Str. beta-haemolyticus*, 2 cases; *Str. non-haemolyticus*, 1 case); *Staphylococcus aureus* in 4 cases; and *Staphylococcus albus* in 3 cases. (The two strains of *Str. beta-haemolyticus* may have belonged to groups C or D, present in the intestinal tract under physiological conditions.) Bacteria revealed by histology but not isolated by culturing were mostly Gram-negative. The incidence of staphylococci was less in our material. This must have been due to the fact that in our Institute the rate of staphylococcus carriers is unusually low [34].

The second problem to be decided was whether just a single kind or several organisms were responsible for the pneumonia. Our 23 cases yielded in three instances two, in one instance three, different kinds of bacteria. BERNSTEIN and WANG [1] demonstrated histologically several types of organisms; staphylococci with Gram-negative bacteria, and Gram-negative cocci with coliform bacteria. The combination of streptococci (viridans and non-haemolytic) and coliform bacteria has been mentioned also by MCGREGOR [17]. The infrequent occurrence of a mixed bacterial flora would be surprising were most of the neonatal pneumonias due to aspiration.

DISCUSSION

According to the report of SHIFLEY et al. [26], in 1926 the most common aetiological agents of pneumonia were *H. influenzae*, *Streptococcus haemolyticus* and *Staphylococcus haemolyticus aureus*. Earlier *Diplococcus pneumoniae* had been regarded as the most frequent cause of pneumonia. By now, *Diplococcus pneumoniae* has lost much of its importance, while Gram-negative bacteria *(E. coli, A. aeruginosa, Proteus)* became frequent pathogens [13, 14].

Certain forms of staphylococci are also claiming an increasing number of victims. The data of KNEELAND and PRICE [15] are instructive: while in the earlier material of their institute *Diplococcus pneumoniae*, *H. influenzae* and *Str. beta-haemolyticus* had been responsible for the cases of terminal pneumonia, in 1960 the aetiologic agents were *Staphylococcus* [17 cases), *Ps. aeruginosa* (2 cases), *Proteus* (1 case), *E. coli* (1 case), *Klebsiella-Aerogenes* (2 cases) and higher bacteria (3 cases). They attribute the recent predominance of these organisms to the widespread use of antibiotics.

The bacterial flora seen in neonatal pneumonia shows much similarity to that observed in the pneumonia of aged patients. This phenomenon cannot be ascribed to the influence of antibiotics since most of the newborns examined by BERNSTEIN and WANG received no, or hardly any, antibiotic treatment. The predominant *E. coli* presumably originates from the maternal genitals, while the staphylococci must come from the environment.

The observation that newborns and aged persons are especially sensitive, and healthy adults generally more resistant, to coliform bacteria makes it probable that the immune mechanism in respect of these pathogens is not yet operative in the newborn and no longer operative in aged individuals. This possibility seems to be substantiated by the fact that BERNSTEIN and WANG [1] found an abundant bacterial flora in not more than 6 cases of acute diffuse pneumonia out of a total of 49; this shows that a small number of bacteria sufficed to induce foetal disease in these cases.

It is interesting to note the phenomenon not sufficiently emphasized in the literature that newborn infants are rarely infected by the usual pathogens. The explanation that the transfer of antibodies from mother to child is limited cannot be accepted. The transfer of antibodies against *H. influenzae* is practically nil, and it is nevertheless very rare that a newborn baby should fall victim to the disease. It has been pointed out by RAUSS [25] that, notwithstanding the regularly observable presence of staphylococcus antitoxin in the umbilical blood, infants display a striking susceptibility to staphylococcal infections. NELSON [20] remarks that, so far, no satisfactory explanation has been advanced in this respect.

The question arises whether intrauterine infections are not being overrated and environmental ones underestimated. PENNER and MCINNIS [22] hold that most determinations concerning the origin of bacteria recovered from the lungs are unreliable. KUTHY and LUSZTIG [16] as also OSBORNE [21] reject the supposition that pneumonia during the first three postnatal days is invariably of intrauterine origin, and recognize its validity only for the first day of life. Friedländer's bacillus may be present in the mouth and the upper respiratory passages of 1 to 5 per cent of normal individuals [3] so that it can pass over to the newborn. The youngest infant to contract staphylococcal pneumonia in the mate-

rial of BLOOMER et al. [2] was 10 days of age. Bacteriological tests of pharyngeal secretions sampled during the first day of life rarely yielded positive results in our material, although if the infants had aspirated the contagious matter they would probably have swallowed it as well. SMITH [29] thinks that with an aseptic delivery the mouth and the pharynx of normal newborns is sterile at birth and its initial bacterial flora is always of environmental origin. Bacteria gain access to the upper respiratory tract of the baby from the mother's vagina if the obstetrical conditions are not quite up to the mark. SMITH mentions staphylococci, streptococci, diphteroid bacteria and a variable number of coliform bacilli as composing the bacterial flora in such cases. His data seem to be confirmed by the observation that the lochia contains few bacteria during the first 24 hours [10], while the vagina contains streptococci and staphylococci in 15 to 70 per cent of the cases [10]. It is worthy of note that, according to the findings of MONTES-GALLO [18] and in agreement with our own observations, no bacteria are present in the stomach of newborn infants during the first day of their life.

A survey of the data supplied by DUNHAN [7] and SMITH et al. [30] shows that, while 38 per cent of neonatal septicaemia were due to streptococci in 1933, these pathogens ceased to figure in the statistics of 1956. The percentage of *E. coli* rose from 25 to 66, that of *Ps. aeruginosa* from 2.5 to 13. The frequency of staphylococci fell from 28 to 20 per cent — a phenomenon that was probably due to local conditions. The other data supplied by FLESCH [4] concerning conditions in Hungary in 1912 are highly instructive in this respect: he mentioned streptococci, staphylococci and diplococci as the principal agents of neonatal septicaemia — all of them organisms which have been practically absent in our recent cases of infantile pneumonia.

Although additional data have to be collected before definite conclusions can be drawn, certain facts can nevertheless be stated even at the present stage. Coliform bacilli were the principal agents recovered post-mortem from our material of neonatal pneumonia. While it was not possible to prove that the pneumonia had actually been caused by these organisms, it is safe to regard them as potential pathogens since no other bacteria were found. The presence of bacteria in the lungs is by no means a physiological phenomenon; 45 per cent of our material had no bacteria in the lungs. BERNSTEIN and WANG [1] are definitely of the view that the observed coliform bacilli did not enter the lungs either during agony or after death but were true pathogens. It follows that the possibility of postnatal infections must be taken into account more carefully than at present, and this the more so as the considerable change in the aetiological agents of neonatal disease during the last decade shows a perfect parallelism with the change in aetiological agents of neonatal pneumonia.

Therapeutical Conclusions

Since most textbooks disregard the fact that the causative agents of pneumonia are different in the newborn and at later ages, they recommend the administration of penicillin and streptomycin in the usual dosage. Nelson [20] in 1960 already recommended the application of antibiotics which antagonize *E. coli* and other Gram-negative bacteria as the most common invaders of the neonatal organism. The usual doses of penicillin are inefficient against these pathogens and the value of streptomycin is always uncertain so that broad-spectrum antibiotics seem to be the drugs of choice. Of these, chloramphenicol has been found to give rise to unpleasant side effects, especially in prematures [37], although in our material there was only one such case. To avoid untoward effects, tetracycline preparations should be used while erythromycin and the recent potent penicillin preparations should always be kept at hand. We are not opposed to the combined use of antibiotics. Data are being collected at present with a view to ascertaining whether treatment started before and during delivery is really quite as favourable for the newborn as it ought to be according to theoretical considerations.

Summary

Bacteriological examination of the secretions during life and after death has been made in 23 newborns with pneumonia, 11 with hyaline membrane and 7 with atelectasis. Coliform bacteria have been isolated from the lungs of 17 infants with histologically verified neonatal pneumonia. As no other organisms were isolated they were regarded as potential pathogens. No organisms could be isolated from 6 cases of atelectasis.

Pure bacterial cultures obtained from the lungs after death and fatal pneumonia need not be connected causally. The pathogenicity of the isolated organisms may be taken for granted only if they are identified both by culturing and histologically.

Post-mortem tests revealed a sterile lung in 45 per cent of our 130 cases of infantile pneumonia.

As a treatment, tetracycline, erythromycin and potent recent penicillin preparations are recommended. A combination of antibiotics may be indicated in certain cases. The recent predominance of coliform organisms in neonatal pneumonia seems to call for treatment before and during delivery in certain cases.

References

1. Bernstein, I., Wang, J.: Pathology of Neonatal Pneumonia. Amer. J. Dis. Child. **101,** 350 (1961).
2. Bloomer, W. E., Giamonda, S., Lindskag, G. E., Cooke, R. E.: Staphylococcal Pneumonia and Empyema in Infancy. J. thorac. Surg. **30,** 25 (1955).
3. Bloomfield, A. Z.: The Mechanism of the Bacillus Carrier State with Special Reference to the Friedländer Bacillus. Amer. Rev. Tuberc. **4,** 841 (1921).
4. Bókay, J., Flesch, A., Bókay, Z.: A gyermekorvoslás tankönyve. Mai, Budapest (1912).
5. Burro, C.: Postmortem Bacteriology. J. inf. Dis. **54,** 395 (1936).
6. Claireaux, A. E.: Neonatal Pathology, in Modern Trends in Pediatrics ed. A. Holzeland, J. P. M. Tizard, New York (1958).
7. Dunhan, E. L.: Septicaemia in the Newborn. Amer. J. Dis. Child. **45,** 229 (1933).
8. Fanconi, G., Wallgren, A. ed., Lehrbuch der Pädiatrie, 4. Aufl. Schwabe, Basel (1956).
9. Gábor, P., Bartók, I.: Intrauterine Pneumonie als Todesursache beim Fetus. Zbl. allg. Path. path. Anat. **95,** 217 (1956).
10. Greenhill, J. P., Delee, J. P.: Principles and Practice of Obstetrics. 10th Ed. Saunders, Philadelphia (1951).
11. Hamburger, M., Robertson, O. H.: Studies on the Pathogenesis of Experimental Pneumococcus Pneumonia in the Dog. J. exp. Med. **72,** 261 (1940).
12. Haranghy, L.: Részletes Kórbonctan. Medicina, Budapest (1960).
13. Jeney, E.: Az antibioticum resistentia elméleti kérdései MTA. Biol. Orvostud. Oszt. Közl. (Budapest) **11,** 239 (1961).
14. Kikuth, W.: Der moderne Hospitalismus aus mikrobiologischer und hygienischer Sicht. Dtsch. med. Wschr. **85,** 1920 (1960).
15. Kneeland, Y., Prince, K. M.: Antibiotics and Terminal Pneumonia. A Postmortem Study. Amer. J. Med. **29,** 967 (1960).
16. Kuthy, I., Lusztig, G.: A magzatok intrauterin pneumoniája. Magy. Nőorv. Lapja. **21,** 42 (1960).
17. McGregor, A. R.: Pneumonia in the Newborn. Arch. Dis. Childhood. **14,** 323 (1939).
18. Montes—Gallo, D., Saari, R.: The Acidity and Bacterial Content of the Gastric Juice. Ann. paediat. Fenn. **6,** 185 (1960).
19. Nelson, W. E., ed. Textbook of Pediatrics, 7th ed. Saunders, Philadelphia (1959).
20. Nelson, W. E.: On the Role of Infections in Neonatal Mortality. J. Pediat. **56, 257** (1960).
21. Osborne, G. R.: Congenital Pneumonia. Lancet **1,** 511 (1954).
22. Penner, D. W., McInnis, A. G.: Intrauterine and Neonatal Pneumonia. Amer. J. Obstet. Gynec. **69,** 147 (1955).
23. Potter, E. L.: Pathology of the Fetus and the Newborn. Yearbook Publishers, Chicago (1952).
24. Putnoky, Gy.: Results of Bacteriological Studies of 400 Necropsies. Amer. J. clin. Path. **7,** 275 (1936).
25. Rauss, K.: A staphylococcus fertőzések mikrobiologiai és járványtani vonatkozásai. Orv. Hetil. (Budapest) **100,** 1806 (1960).
26. Shifley, G. I., Hanger, F. M., Dochez, A. P., Mills, K.: Bacterial Flora of Nose and Thorax in Health and Upper Respiratory Infection. Proc. Soc. exper. Biol. (N. Y.) **23,** 258 (1926).
27. Smillie, W. G., Duerschner, D. R.: The Epidemiology of Terminal Bronchopneumonia. Amer. J. Hyg. **45,** 1 (1947).
28. Smith, J. A. M., Jeninson, R. F., Langley, F. A.: Perinatal Infection and Perinatal Death. Clinical Aspects. Lancet **2,** 903 (1956).
29. Smith, M. H. D.: Bacterial Pathogens of the Respiratory Tract of the Newborn Infant. Pediatric Clinics of North America. Saunders, Philadelphia (1957).
30. Smith, R. T., Platon, E. I., Good, R. A.: Septicemia of the Newborn. Current Status of the Problem. Pediatrics **17,** 549 (1956).
31. Steiner, B., Putnoky, Gy.: Klebsiella pneumonia halmozott előfordulása koraszülött és csecsemő osztályon. Orv. Hetil. (Budapest) **97,** 323 (1956).
32. Steiner, B., Putnoky, Gy., Kovács K., Szabon, J.: Aimed Antibiotics Treatment of Pneumonia on the Basis of Tests Carried Out with Subglottic Swabs. Acta paediat. (Upsala) **47,** 172 (1958).
33. Steiner, B., Putnoky, Gy., Kovács, K., Szabon, J.: A pharinx, glottis és subglottis bakterium flórájának vizsgálata gyermekben. Theoretikus és gyakorlati megfigyelések. Orv. Hetil. (Budapest) **101,** 1130 (1960).

34. Steiner, B., Putnoky, Gy., Holló, T.: A resistens staphylococcus aureus haemolyticus jelentősége intézetünk újszülött és csecsemőosztályán. Orv. Hetil. (Budapest) **102,** 116 (1961).
35. Steiner, B., Putnoky, Gy., Kovács, K., Szabon, J., Földes, Gy.: Az újszülöttek és csecsemők légzőtractusának bakteriologiai vizsgálata tüdőgyulladásban. Orv. Hetil. (Budapest) **102,** 244 (1961).
36. Torrey, I. C., Reese, M. K.: Initial Aerobic Flora of Newborn Infants. Amer. J. Dis. Child. **69,** 208 (1949).
37. Weiss, Ch. F., Gluko, A. I., Weston, J. K.: Chloramphenicol in Newborn Infants. Physiologic Explanation of its Toxicity when Given in Excessive Doses. New Engl. J. Med. **262,** 181 (1960).

Dr. B. Steiner
Szabolcs u. 33
Budapest XIII., Hungary

Die Reize

Von

P. Gegesi Kiss

I. Kinderklinik (Direktor: Prof. Dr. P. Gegesi Kiss) der Medizinischen Universität Budapest

(Eingegangen am 7. Juli 1961)

In einer früheren Arbeit, Über die den Menschen treibenden Faktoren (Acta physiol. hung. *19*, 67 [1961]) war ich bestrebt zusammenfassend zu schildern, in welcher Weise die Offenbarungen, Bewegungen des Menschen, und alles, was daraus entspringt, vom Gesichtspunkt der klinischen Medizin bzw. Praxis beurteilt werden. Nach meiner Formulierung entspringen diese Offenbarungen und Bewegungen des Menschen dem Wesen nach aus seinen Ansprüchen. Aus den Ansprüchen bilden sich Tendenzen aus, und gegebenenfalls trachtet der Mensch diese Tendenzen zur Geltung zu bringen. Diese Ansprüche entstehen nicht unter einem unfaßbaren, mystischen Einfluß, sondern es wirken zwei Faktoren: die Vererbung und die aktuelle Umgebung bei ihrer Entstehung mit. Auf Grund der Anschauungsweise des historischen Materialismus können wir auch die im Wege der Vererbung übertragenen Gegebenheiten in der Weise auffassen, daß sie eigentlich unter der Einwirkung der Umgebung zustandegekommen sind. Abgesondert von der aktuellen Umgebung können wir aber die Umgebung, die bei den Vorgängen der Vererbung eine Rolle spielt, als eine »historische Umgebung« bezeichnen. Auf Grund dieser Anschauungsweise prägen wir also neben der aktuellen Umgebung, in der sich das Leben des Individuums abspielt, den Begriff der historischen Umgebung, die im Leben der Vorfahren zur Geltung gekommen und auch für das Individuum von Bedeutung ist. Es ist wohlbekannt, daß einzelne Eigenschaften und die entstandenen bedingten Reflexe im Wege der Vererbung übertragbar sind, und so ist es ohne weiteres verständlich, daß die bedingten Reflexe, die inmitten der Anpassung an die Umgebung und der die Umgebung formenden Bestrebungen während Tausenden, Zehntausenden, ja sogar Hunderttausenden von Jahren entstanden sind, durch die Einübung und Kräftigung während diesen Zehn- und Zehntausenden, Hundert- und Hunderttausenden von Jahren in der Weise im Wege der Vererbung übertragen worden sind, daß sie heutzutage im Individuum bereits als angeborene, fertige Gegebenheiten, als strukturelle Gegebenheiten, und als aus diesen Strukturen entstandene angeborene funktionelle Gegebenheiten zur Geltung kommen.

Durch diesen fixierten Zustand wird jedoch dessen Bedeutung keinesfalls verringert, daß diese heute bereits fixiert scheinenden Bewegungsformen als solche Ansprüche und Tendenzen aufgefaßt werden können, die im Laufe von Tausenden, Zehntausenden und Hunderttausenden von Jahren bei den Vorfahren unter dem Einfluß der Umgebung entstanden sind. Diese angeborenen, vererbten Ansprüche und die ihnen entspringenden Tendenzen vermischen sich natürlich im Leben des Individuums miteinander und bilden eine Einheit mit den Ansprüchen bzw. Tendenzen, die unter dem Einfluß der das individuelle Leben umgebenden aktuellen Umgebung entstanden sind. Je nachdem, in welchem Stadium seines Lebens sich das Individuum befindet, welches eben der Gegenstand unserer konkreten Untersuchungen ist, — vergegenwärtigt es immer andere und andere von den erwähnten Gegebenheiten.

Bezeichnend für den Menschen auf der gegenwärtigen Stufe der historischen Entwicklung ist, daß sein Leben — vom intrauterinen Dasein bis zum Ende des individuellen Lebens — in gewisse Perioden geteilt werden kann. Obwohl dies eine starre, willkürliche Gliederung scheint, können unsere Kenntnisse sonst nicht geordnet werden. Grundverschiedene Ansprüche sind für das Individuum charakteristisch im fötalen, intrauterinen Leben, für das Neugeborene unmittelbar nach der Geburt, und hier wiederum während den ersten 2 Lebenswochen (im Neugeborenenalter im engeren Sinne), sodann später während den ersten 2 Lebensmonaten (im Neugeborenenalter im weiteren Sinne), und wiederum andere Ansprüche sind bezeichnend für den jungen Säugling zwischen dem 2. und 12. Monat seines Lebens, später für den älteren Säugling, der bereits herumklettert, bis zum Alter von 3 Jahren. Hinsichtlich der Ansprüche und Tendenzen stellt die Periode vom 3. Lebensjahr bis zur Einschulung — also die Kindergarten-Periode — einen ganz eigenartigen Zyklus dar, — und wiederum anders ist die Schulperiode zwischen 7 und 10 bzw. 10 und 12 Jahren. Die Periode der unmittelbaren Präpubertät und Pubertät ist sozusagen auf Jahre zu zerlegen: im Alter von 13, 14 und 15 Jahren sind zwischen Mädchen und Knaben bereits große Unterschiede zu bemerken, und noch kompliziertere Unterschiede finden wir später, während den Flegel- und Jugendjahren.

Ich habe diese Perioden nur in großen Zügen aufgezählt, sie mußten doch erwähnt werden, da die in diesen Lebensperioden für den Menschen charakteristischen Ansprüche und Tendenzen voneinander abweichen. Durch diese Kenntnisse wird es klar, daß es verfehlt wäre, uns einen starren, verallgemeinernden Standpunkt darüber auszubilden, daß der »Mensch« in sämtlichen Lebensperioden »so oder so« ist. Daß die Persönlichkeit des Menschen in sämtlichen Lebensabschnitten so oder so ist, und daß die Tendenzen, die aus den Ansprüchen je nach der Persönlichkeit entstehen, auch so oder so sind, eine solche Auffassung wäre im Grunde falsch. Wür-

den wir den Fehler begehen, all dies auf Grund einer starren metaphysischen Anschauungsweise zu betrachten und den Menschen nicht in seiner Entwicklung bzw. später während seines Abbaues, also in seinen Bewegungen studieren, so könnten wir uns bei der Säuglings- und Kinderheilkunde, ja sogar bei der allgemeinen ärztlichen Praxis bei weitem nicht zurechtfinden. Es wäre durchwegs sonderbar, bei einem reifen, 50jährigen Menschen nach den Ansprüchen und Tendenzen eines 6wöchigen oder 6monatigen Säuglings zu suchen. Und umgekehrt: wäre es ebenso unstatthaft, die bei einem 6monatigen Säugling oder 6jährigen Kind normal scheinenden Ansprüche und Tendenzen bei einem 50jährigen Mann — sollten solche bei ihm auftreten — für normal zu halten. Auf dem Gebiet der Pathologie können ja tatsächlich solche Verwirrungen im Nervensystem vorkommen. Die Trennung der erwähnten Abschnitte ist schon deshalb von Bedeutung, damit wir uns gegebenenfalls zurechtfinden können. Den Lebensabschnitten entsprechend verändern sich die menschlichen Ansprüche und Tendenzen, sie entwickeln sich, streben einem optimalen Gipfel, einem optimalen Niveau zu, und wenn diese optimale Lebensperiode erreicht ist und der Mensch den Weg des Alterns antritt, nimmt auch die langsame Abbröckelung, der Abbau der Ansprüche und Tendenzen seinen Anfang. Während dieser Abbröckelung tauchen diejenigen Ansprüche und Tendenzen — immerhin in anderen Formen — sonderbarerweise wiederum auf, die während der individuellen Entwicklung in den früheren Lebensperioden physiologisch waren, und die wir jetzt als »archaische Ansprüche« und »archaische Tendenzen« bezeichnen.

Des weiteren wollen wir prüfen, in welcher Weise der Auftritt, die »*Selbst-Erregung*« und die Befriedigung dieser Ansprüche und der aus ihnen entspringenden Tendenzen erfolgt, und in welcher Weise sie zur Geltung gebracht werden können. Die Aktivierung der potenziell bestehenden Ansprüche bzw. Tendenzen erfolgt unter dem Einfluß von aktuellen Reizen. Von den aktuellen Reizen wird eine »Erregung« ausgelöst. Diese Erregung als eine Füllung erzwingt eine Lösung. Die Lösung der Erregung besteht in der Beantwortung. Die Befriedigung des Anspruchs bzw. der Tendenz offenbart sich in der Beantwortung. Um unsere Gedankenfolge weiterführen zu können, sind die folgenden drei Begriffe zu erörtern: der *Reiz*, die vom *Reiz ausgelöste Erregung* und die *Lösung, die Beseitigung der Erregung.* Für das Leben, für die Lebewesen sind eigentlich diese drei Bewegungsformen am meisten charakteristisch: 1. daß die Materienbewegung sich für die Lebenden zu einem Reiz verdichten kann, 2. daß die Lebenden auf einen Reiz mit einer Erregung antworten, sodann 3. daß die Erregung sich löst und eine gewisse Gleichgewichtslage wiederhergestellt wird. Es ist nicht leicht, die Ansprüche und Tendenzen der komplizierten und bereits differenzierten Materienbewegungsform, die sich in der Gestalt eines

Menschen offenbart, zu verstehen. Der Mensch ist nämlich eine eigenartige Formation, die die Einheit der biologischen, physiologischen und sozialen Formation in zeitlicher Verkettung darstellt.

Ebendeshalb wollen wir also mit der Untersuchung eines ganz primitiven — im Vergleich mit einem Leblosen jedoch hochentwickelten — lebenden Wesen beginnen. Beachten wir die »Ansprüche«, die »Tendenzen« des Einzellers, der Amöbe, — sofern diese Bezeichnungen hier statthaft sind. Dies können wir uns umsomehr erlauben, als sich der Mensch letzten Grades aus zwei Einzellern, aus der Vereinigung von zwei Einzellern im Laufe seines individuellen Lebens ausbildet. Sonderbarerweise ist die Bewegung des weiblichen »Einzellers«, der Eizelle den Bewegungen der einzelligen Amöbe ähnlich, und die Eizelle stellt eine der Urformen —, hinsichtlich des individuellen Lebens die älteste Erscheinungsform des menschlichen Lebens dar. Welche Charakteristika können wir bei den Bewegungen des Einzellers finden? Einleitend soll darauf hingewiesen werden, daß der Einzeller kein Bewußtsein hat. Wenn neben einem trockenen, sandigen Gebiet ein feuchtes Milieu vorhanden ist, so bewegt sich die Amöbe vom trockenen, sandigen Gebiet — das ihre Lebensmöglichkeiten nicht sichert — in die Richtung des feuchten Milieus. Sie strebt also einem Milieu zu, in dem ihre Lebensbedingungen seitens der Umgebung gesichert sind. Ihre Ansprüche, ihre physiologischen und biologischen Ansprüche sind mit ihrem Selbsterhaltungstrieb identisch. Damit ist selbstverständlich auch die Aufrechterhaltung derjenigen Materienbewegungsformation im Wege der Wiederholung verbunden, die mit dem individuellen Dasein der Amöbe gleichbedeutend ist, also die Aufrechterhaltung der Spezies.

Die erste und grundlegende Bedingung der Befriedigung der gemeinsamen Ansprüche, die die Erhaltung des individuellen Daseins und der Spezies bezwecken, besteht in der Sicherung des eigenen individuellen Daseins. Und die aus diesem Anspruch entspringende Tendenz offenbart sich darin, daß die Amöbe vom trockenen Gebiet — das ihre Lebensbedingungen nicht sichert, ja sogar ihren Untergang bedeutet — dem feuchten Milieu zustrebt, sich in dieser Richtung fortbewegt, wo die Sicherung ihrer Existenz, die Bedingungen ihrer Erhaltung gegeben sind. Die aus ihrem Anspruch entspringende Tendenz offenbart sich also in einer Bewegung, im Zustreben zur Geborgenheit.

Das bisherige ist offenbar und kann ohne weiteres als Tatsache angenommen werden, umsomehr als es auch durch Beobachtungen bestätigt werden kann. Die Einzelheiten sind ohne Belang. Letzten Grades bedeuten die Trockenheit, der Mangel an Feuchtigkeit der äußeren Umgebung einen solchen Anspruch für den Einzeller, worauf eine Erregung erfolgt, die die »Autoinduktion« seines grundlegenden Anspruches bewirkt, daraus entspringt dann eine Tendenz, die den Einzeller zum Verlassen der ungünsti-

gen Umgebung antreibt. Das feuchte Milieu ist seinerseits mit einem solchen Reiz für den Einzeller gleichbedeutend, der eine Erregung bewirkt und diese Erregung die Autoinduktion des Anspruches auf die Herannäherung und auf die Tendenz der Lösung verursacht. Mit einer auch für den Menschen gültigen Terminologie sind also die Reize: »mir schlecht« und »mir gut« gegeben. Wir müssen uns einer solchen Terminologie bedienen, da unser Gedankengang sonst nicht weitergeführt werden könnte.

Inwiefern können nun diese grundlegenden Lebensmanifestationen auf den Menschen, diese äußerst komplizierte, differenzierte Form der Materienbewegung bezogen werden? Die grundlegende Bedeutung des ganzen individuellen menschlichen Lebens und sämtlicher Bewegungsformationen der ganzen menschlichen Rasse besteht darin und wird immer darin bestehen, daß ich mich vom Reize zu entfernen suche, der meinen Untergang bedeutet, und dem Reize zustrebe, der meine Existenz sichert. Wenn wir mit diesem Gedankengang beim Menschen weitergehen, so gelangen wir zu den Bewegungsformationen *»mir schlecht«* und *»mir gut«* als Reize. Es gilt also als ein grundlegender Anspruch, als eine grundlegende Tendenz und Bewegungsform, daß wir das Reizfeld »mir schlecht«, ja sogar seine Nähe zu verlassen trachten, und dem Reizfeld »mir gut« zustreben. Wenn wir diesen Gedankengang auf biologischem Niveau weiterführen, so ist »mir schlecht« biologisch damit gleichbedeutend, was wir Tod nennen, und »mir gut« ist biologisch damit gleichwertig, was wir mit der Terminologie »Leben« bezeichnen. »Mir schlecht« und »Tod« —, ferner »mir gut« und »Leben« als Gegensatzpaar, sowie alldies, was wir mit diesen Begriffen bezeichnen, haben ihre Äquivalenzen in der entsprechenden Dimension des Gegensatzpaares im menschlichen Nervensystem. Sie sind mit ihnen in bezug auf Reize, Ansprüche, Tendenzen und Bewegungsformen äquivalent.

Auf die Art und Bedeutung der Reize übergehend, können wir die von der aktuellen Umgebung hervorgerufenen und durch Wahrnehmung perzipierten Reize als *äußere Reize* bezeichnen. Auf einem gewissen Niveau der individuellen Entwicklung verknüpfen, verflechten sich diese Reize mit denjenigen, die aus dem inneren Milieu des Menschen entspringen, im Wege der »Erinnerung-Funktion«, also ohne eine aktuelle Wahrnehmung zur Geltung gelangen, das heißt, aus Gefühlen, Gedanken hervorkommen. Für diese gebrauchen wir die Bezeichnung: *innere Reize*. Infolge der Gliederung der Reizfelder, der Reizquellen vom Gesichtspunkt des Menschen gibt es also Reizquellen, die als *»mir äußerlich schlecht«* und die als *»mir innerlich schlecht«* bezeichnet werden können. Ebenso gibt es Reizquellen, die vom *»mir gut« infolge der Bewegungen der äußeren Umgebung* und vom *»mir schlecht« infolge der inneren Funktion* ausgelöst werden.

Wenn Reize entsprechender Intensität — gleichgültig, ob aus äußeren oder inneren Reizquellen — an das

Individuum gelangen, entsteht ein Erregungszustand. Während der Entwicklung des menschlichen Nervensystems erfahren die Reize hinsichtlich ihrer Wirkung eine weitere Differenzierung. Was seine Funktionen anbelangt, bildet das menschliche Nervensystem eine Einheit, es kann jedoch innerhalb dieser Einheit in zwei große Funktionssphären: in die Sphäre des ersten und des zweiten Signalsystems geteilt werden. Infolgedessen ist ein Teil der aus der äußeren Umgebung zu uns gelangenden Reize *nicht abstrakter Art* und löst eine sich unmittelbar im ersten Signalsystem abspielende Erregung aus. Auch solche Reize nicht abstrakter Art können *einfach* und *komplex* sein. Für den vollentwickelten Menschen gibt es auch *Reize abstrakter Art, die aus der Außenwelt zu ihm gelangen.* Solche sind: die Sprache im Wege des Verständisses, ferner das Schreiben und Lesen, dadurch, daß man des Schreibens kundig ist, und am höchsten Niveau die zusammengesetzten Reize: die wissenschaftlichen Thesen, die Ergebnisse der Wissenschaften und der Künste. Charakteristisch für den menschlichen Organismus ist, daß abstrakte Reize aus der Außenwelt, z. B. die Ansprache: »Wie schön sind Sie !« eine ebensolche Erregung auszulösen vermögen, als ob sich ein Reiz aus der Außenwelt unmittelbar, also nicht in abstrakter Weise, im Wege des ersten Signalsystems auswirken würde, z. B. in der Form einer Liebkosung, einer Umarmung, wenn also die Reizquelle einen Reiz anwendet, der eine sich im ersten Signalsystem unmittelbar abspielende Erregung verursacht. Mit anderen Worten: die aus der Außenwelt stammenden äußeren Reize abstrakter Art können für den Menschen mit Reizen nicht abstrakter Art äquivalent sein. Wie wichtig diese Feststellung ist, glaube ich nicht weiter beweisen zu müssen.

Die Reize, die primär vom *inneren Milieu,* von innen, ausgehen, die wir *innere Reize* nennen, können ebenfalls zweierlei sein: *abstrakter* und *nicht-abstrakter Art.* Bikow und seine Schule haben die *funktionelle Eigenart der Interozeptoren* wissenschaftlich bearbeitet. Im Wege dieser Interozeptoren kann das Zentralnervensystem die in beliebigen Teilen des Organismus — Zellen, Zellsystemen, Organen oder Organsystemen — eingetretenen vegetativen Veränderungen oder dynamischen Veränderungen als Reize perzipieren. Diese Interozeptoren leiten nämlich diese inneren Reize als Erregungsquellen zum Zentralnervensystem genau so weiter, wie die Exterozeptoren die aus der Außenwelt stammenden Reize, also die äußeren Reize: die Schall-, Licht-, Druck-, Wärme- und Geruchreize weiterleiten. Als solche, von den Interozeptoren für den Menschen perzipierten inneren Reize *nicht abstrakter Art* können betrachtet werden die Veränderungen, die in den Zell- und Gewebsstrukturen, in ihren einzelnen Funktionen, in den die Zellen und Gewebe umgebenden eigenartigen Körpersäften, oder in ihren Bewegungen auftreten. Hierher gehören ferner das vegetative »Wohlbefinden« oder das vegetative »Unbehagen« des Organismus, seine

verschiedenen Tonus-Zustände. Viel komplizierter und für den vollentwikkelten Menschen bedeutungsvoller sind die *inneren Reize abstrakter Art.* Als solche sind diejenigen Gefühls- oder Gedankenelemente aufzufassen, die ohne eine äußere aktuelle Wahrnehmung im Wege der Funktionen der Erinnerung *primär* zur Geltung gelangen. Auch bei diesen gibt es *einfache* und *zusammengesetzte Reize.* Zu den *einfachen* gehören die einfachen Gedanken, die einfachen Begriffe, die einfachen Empfindungen und Vorstellungen, die seinerzeit von konkreten Erregungen ausgelöst wurden und die aktuell im Wege der Funktion des Erinnerung-Vergessen-Systems wieder auftauchen, ohne von einem äußeren aktuellen Reiz in Bewegung gesetzt zu werden. Hierher, also zu den einfachen inneren Reizen abstrakter Art gehören die Erinnerungen der affektiven Sphäre, die Perzipierung des Erinnerungsmaterials der affektiven Sphäre, im Wege eines abermaligen Bewußtwerdens, ohne eine aktuelle äußere Reizwirkung. Durch eine sehr komplizierte Funktion des Nervensystems, im Wege des Fantasierens, des Illusionierens, können auch *zusammengesetzte innere Reize* abstrakter Art zur Geltung kommen. In solchen Fällen wird ein einfacher innerer Reiz vom Nervensystem im Zusammenhang mit einer gewissen Funktion so weit kompliziert, bis daraus unter Mitwirkung der Erinnerungsbilder der Assoziation eine phantasievolle Geschichte entsteht, von der in der Realität der Außenwelt gar nichts existiert. So wirkt sich das ganze, im Wege des Phantasierens zur Einheit gebildete Geschehen als ein innerer, *zusammengesetzter Reiz* abstrakter Art auf die Persönlichkeit aus und löst in ihr eine Erregung aus. Zu diesen inneren zusammengesetzten Reizen, also zu den *komplexen Reizen* gehören gewisse innere Tendenzen, die zu künstlerischen Schaffungen anspornen. Aus diesen Reizen entspringen manchmal auch solche Tendenzen, die das Individuum zur Lösung gewisser wissenschaftlicher Thesen drängen. Auch die sog. »Inspirationszustände« können als Tendenzzustände aufgefaßt werden, die unter dem Einfluß der Verdichtung solcher inneren Reize auftreten. Alle diese inneren Bewegungsformen sind äußerst kompliziert, sie existieren aber auch in der Wirklichkeit. Im Zusammenhang mit den inneren Reizen muß noch erwähnt werden, daß irgendeine Erregung, die in einer der vier großen Sphären, der vegetativen, motorischen, affektiven und intellektuellen Sphäre, unter dem Einfluß eines äußeren Reizes entstanden ist, sich als ein innerer Reiz für eine andere Sphäre in der folgenden Phase auswirken kann. Daraus folgt, daß auch eine solche große Gruppe der Reize existiert, bei welcher sich durch das Zusammenspiel der äußeren und inneren Reize irgendeine Erregung im Organismus oder in der Persönlichkeit unter dem Einfluß von zusammengesetzten komplexen Reizen ausbildet.

Diese sind die Reizquellen, die Erregungszustände auslösen, welche dann von den die Erregung beseitigenden Vorgängen abgelöst werden. Unter

diesen Erregungszuständen und den sie beseitigenden Vorgängen müssen wir uns gegebenenfalls zurechtfinden. Von diesen vielfältigen Reizen werden die aktuell wirkenden Reize während der Funktion des menschlichen Organismus, während des Lebens des Menschen im Wege des Analysierens, der Umgestaltung in gewisse Gruppen eingereiht. Einzelne Reize gelangen in die Gruppe des »mir schlecht«, der Unglückseligkeit, des Übels, in die Gruppe der meinen Interessen nicht entsprechenden Reize; andere Reize werden hingegen während der Funktion als »mir gut«, also hinsichtlich des subjektiven Lebens des Individuums, der subjektiven neuralen Bewertung als günstige Reize, als Glückseligkeit, als die Reize der Freude und der erwünschten Zustände wahrgenommen.

Ein Überblick über all dies ist deswegen unerläßlich, da die im Individuum ausgelöste Erregung eine Funktion der Ergebnisse der Analyse der Reize ist. Die sich ausbildende Tendenz wird ihrerseits von diesen Ergebnissen bestimmt. Das Leben selbst, der Ablauf des menschlichen Lebens bedeutet nämlich soviel, daß wenn einerseits die Wirkung eines Reizes, der die Reizschwelle des Individuums an Intensität überschreitet, in den Organismus bzw. die Persönlichkeit eindringt, dort eine Erregung ausgelöst wird. Diese Erregung wird in einer der erwähnten vier Sphären des Nervensystems ausgelöst. Andererseits muß diese Erregung in irgendeiner Weise gelöst, beseitigt werden, da das Nervensystem in diesem Erregungszustand über längere Zeit nicht verbleiben —, nicht in diesem »tetanischen Zustand« bleiben kann. Für den Menschen ist der Vorgang der *Lösung der vom Reiz bedingten Erregung* nicht so einfach, wie für die als Beispiel angeführte Amöbe: ich gehe einfach von hier fort, ich gehe anderswohin. Es wäre einfach, wenn das menschliche Individuum die Lösung, die Beseitigung der Erregung immer »vernunftmäßig« durchführen und die Richtung der auszuführenden Bewegung genau bestimmen könnte. In welcher Weise ist also die Lösung der Erregung möglich? Dies kann in einer wirklich einfachen Weise vor sich gehen, z. B. wenn die die Beseitigung der Erregung bezweckende Bewegung unmittelbar »auswärts, nach außen« gerichtet ist. Zum Beispiel: hier ist es »mir schlecht«, also gehe ich von hier weg, — oder das ist »mir schlecht«, also tue ich es nicht, — oder mache was dagegen. Diese unmittelbare, einfache Form der Lösung der Erregung ist gegebenenfalls infolge der Kompliziertheit des Nervensystems und der Persönlichkeit für die Persönlichkeit des Individuums nicht annehmbar und folglich wird der unmittelbare, einfache Ablauf der Beseitigung der Erregung durch die hemmenden Reflexe verhindert. Obwohl es in solchen Fällen auf Grund einer oberflächlichen Beurteilung hier »mir schlecht« ist, zwinge ich mich nach einer gründlicheren Überlegung trotzdem dazu, hier zu bleiben, wo es »mir schlecht« ist. Wir müssen annehmen, daß der hemmende Reflex in solchen Fällen deshalb in Aktion getreten ist und die unmittelbare, einfache Lösung der

Erregung, d. h. meinen Fortgang verhindert hat, weil es mir selbst, irgendwo, in irgendeiner Sphäre meines Wesens trotzdem gut ist, daß diese kompliziertere Lösung eintrete, die in irgendeiner Sphäre meiner Persönlichkeit »mir gut« ist. Die einfache Lösung: der Fortgang wurde durch die intensive Tendenz dieser meiner Sphäre verhindert. Ich gehe also von hier nicht weg. Dabei sind aber in meinem Nervensystem, in meinem Wesen zwei Füllungen mit gegensätzlichen Vorzeichen, zwei entgegengesetzte Tendenzen gleichzeitig aufgetreten. In meinem vegetativen Wesen ist z. B. die Tendenz erschienen, daß es hier »mir schlecht« ist, ich also von hier weg muß, in meiner intellektuellen Sphäre ist hingegen die Tendenz durchgedrungen, daß es hier »mir gut« ist, also daß ich trotzdem hier bleiben muß. Weiter oben habe ich bereits darauf hingewiesen, daß eine Erregung in einer Sphäre sich in einen Reiz umwandeln kann, der eine Erregung für eine andere Sphäre bedeuten kann. Wenn dieser sekundäre Reiz eine Erregung, sodann eine Tendenz bedingt, die mit einer Füllung anderen Vorzeichens versehen ist, als der primäre Reiz, — so wird die Resultante der Tendenzen, die aus zwei Erregungen gegensätzlichen Vorzeichens gleichzeitig entstanden sind, das Primum movens der menschlichen Persönlichkeit.

In solchen Fällen ist aber bereits ein solcher Zustand der inneren Spannungen vorhanden, der die Erregung der Gesamt-Einheit, des Organismus als Ganzes, also der Persönlichkeit darstellt. Auch diese Erregung muß gelöst, beseitigt werden. In welcher Weise kann dies erreicht werden? Sollte sich z. B. während einem Vortrage bei einem von den Hörern ein ähnlicher Zustand herausbilden, ist die Lösung der Erregung keinesfalls in der Weise denkbar, daß der Betreffende einfach aufsteht und dem Professor zuruft: »Hören Sie doch endlich damit auf und lassen Sie uns fortgehen!«. Obwohl das Weggehen eine angenehme Lösung wäre, kommt es trotzdem nicht in Frage, weil die unverzüglichen Disziplinarmaßnahmen des Professors für den Betreffenden die Ausbildung einer starken Gefahrzone bedeuten würden. Sollte trotzdem die Tendenz des Fortgehens im Individuum durchdringen, so bedeutet dies, daß die Lösung der Erregung in retrograder Bewegung, nach rückwärts, nach den tieferen Schichten des Organismus erfolgt: also vom Bewußtsein, von den affektiven Sphären in der Richtung zu den Bewegungen in der vegetativen Sphäre. So wird z. B. im Magen ein Druckschmerz empfunden, oder entsteht eine zirkumskripte ischämische Area, es treten krampfartige Kontraktionen der Kranzgefäße oder ein Druckschmerz im Herzen auf. Also kann die Lösung einer gewissen Erregung retrograd auch in der Weise erfolgen, daß die Verminderung einer Spannung im Gesamt-Organismus oder in der Persönlichkeit durch die Verschiebung der Erregung in eine »untergeordnete« Sphäre realisiert wird. Hieraus können jedoch in der Folge verschiedene organische Krankheiten entstehen. Ich

möchte nur auf die Durchfälle vor den Rigorosen, auf die nach psychischen Reizen entwickelten Ulkus, rezidivierenden Ulkus-Blutungen, auf die gehäuften Kranzgefäß- und anginösen Anfälle, Gallensteinanfälle usw. hinweisen.

Durch meine Erörterungen trachtete ich die Denkungsart in eine solche Richtung zu steuern, daß wenn dem Arzt ein Patient vorgestellt wird, bei dem die Blickdiagnose z. B. der »Angina pectoris« gestellt werden könnte, er sich keinesfalls mit der Mitteilung der Diagnose begnüge. Auch bei der Einleitung der Behandlung darf er sich nicht mit der Verordnung der Maßnahmen zufriedenstellen, die in jedem Handbuch hinsichtlich der Behandlung der Angina pectoris und der Verordnung einer Liegekur enthalten sind. Durch ein solches Vorgehen könnte selbst die beste, wirklich »tadellose« ärztliche Tätigkeit erfolglos bleiben und wäre die Beseitigung der Krankheit, die Heilung des Kranken nicht möglich. Und ebenso kann ihm ein 7jähriges Kind vorgestellt werden, das bereits die Schule besucht. Die Eltern geben an, daß das Kind appetitlos ist, sozusagen gar nichts ißt. Der Arzt darf sich bei weitem nicht damit begnügen, die motorische und die Sekretionstätigkeit des Magens mittels einer fraktionierten Probemahlzeit zu untersuchen und auf Grund dessen eine Diät und Medikamente dem Kinde vorzuschreiben. Dies würde unter Umständen den guten Appetit noch nicht sichern, da die Ursache der Appetitlosigkeit auch in der Umgebung, in den Bedingungen des Schulbesuches zu suchen ist. Werden diese Ursachen nicht ermittelt und die Lebensverhältnisse des Kindes nicht gebessert, ist jede medikamentöse Behandlung vergebens. Ein anderes Beispiel: die Eltern geben an, daß das Kind schlecht lernt, nicht schön schreiben kann, immerfort Mahnzettel nach Hause bringt, daß es schlimm ist. Es wäre durchwegs verfehlt, den Eltern die Bestrafung des Kindes nahezulegen, wenn es sich schlecht benimmt, und davon seine Besserung zu erwarten. Dadurch wird das Kind weder gut, noch werden die Mahnzettel aufhören oder die Schrift des Kindes tadellos werden. Wir müssen vielmehr trachten, nach der gründlichen Untersuchung der Organe des Kindes und ihrer Funktion seine Lebensverhältnisse und seine Umgebung genau kennen zu lernen. Erst auf Grund eines Vergleiches dieser Untersuchungsergebnisse kann die Ursache oder die Ursachen des Übels, des »schlechten Benehmens« des Kindes, das Wesen der die Beschwerden bedingenden »Reize« ermittelt werden. Eine erfolgreiche ärztliche Tätigkeit ist nur in Kenntnis dieser Umstände möglich. Sonst können die klassischen Heilverfahren sehr leicht erfolglos bleiben, da die Krankheiten, mit denen sich der Kliniker befaßt, nicht immer nach dem in den klassischen Handbüchern beschriebenen Mechanismus entstehen. Die die Krankheiten, die Beschwerden auslösenden, sodann aufrecht erhaltenden pathologischen »Reize« können sehr mannigfaltig, vielschichtig sein. In diesen komplizierten Zuständen ist die Klä-

rung der Krankheit und die Einleitung der notwendigen Behandlung nur bei Berücksichtigung meiner obigen Ausführungen und durch ihren Einbau in die ärztliche Denkungsart möglich.

Zusammenfassung

Einleitend beruft sich der Verfasser auf eine frühere Arbeit, welche die den Menschen treibenden Faktoren, die Offenbarungen des Menschen und ihre Folgen in bezug auf die klinische Arbeit zum Gegenstand hatte. In der vorliegenden Arbeit werden die Reize, die aus ihnen entstehenden Tendenzen, die Erscheinungsarten und -gebiete der Tendenzen, mit anderen Worten die Methoden der Lösung der reizbedingten Erregungen, behandelt.

Die Begriffe der aktuellen und der historischen Umgebung werden unterschieden. Unter letzterer wird die Einheit der Umgebungen verstanden, die während der Vergangenheit der menschlichen Rasse Tausende, Zehntausende, ja sogar Hunderttausende von Jahren hindurch zur Geltung gekommen sind. Es wird darauf hingewiesen, daß die bedingten Reflexe, die sich im Laufe der Anpassung an diese kontinuierliche historische Umgebung ausgebildet haben, als angeborene Eigenschaften fixiert wurden und im Wege der Vererbung auf die Nachkommen übertragen werden können. Diese Reflexe treten heute als strukturelle Gegebenheiten und als angeborene funktionelle Gegebenheiten in Erscheinung.

Die zeitlichen Erscheinungsformen dieser Tendenzen werden eingehend besprochen, d. h. die Tendenzen analysiert, in welchen sich die Entwicklung des Menschen in ihren verschiedenen Perioden aktualisiert. Die folgenden drei Begriffe werden erörtert: der Reiz, die vom Reiz ausgelöste Erregung und die Lösung, die Beseitigung der Erregung, bzw. die Formen und Methoden der Lösung. Sodann werden die Beziehungen zwischen dem Reiz und der Erregung auseinandergesetzt. Zwei grundlegende Begriffe werden geprägt: »mir schlecht« und »mir gut«, und ihre Auswirkungen als Reize erörtert. Des weiteren werden die äußeren Reize und ihre Beziehungen zu den inneren Reizen besprochen, die unter der Mitwirkung der Funktionen der Erinnerung und des Vergessens entstanden sind. Einfache und zusammengesetzte Reize, ferner Reize nach der Art der Wahrnehmung und abstrakter Art werden unterschieden. Die Zusammenhänge zwischen den verschiedenen Reizen, die Ausbildung dieser Beziehungen und die Rolle dieser Vorgänge bei der Lösung der einzelnen Erregungszustände werden ebenfalls behandelt. Schließlich wird all diesen Problemen ein Platz in der ärztlichen Denkungsart zugewiesen und ihre große Bedeutung betont.

Prof. Dr. Gegesi Kiss
Bókay J. u. 53.
Budapest VIII., Ungarn

Serum Bilirubin during Exchange Transfusion The First Phase of the Rebound Phenomenon

By

J. Rosta

First Department of Paediatrics (Director: Prof. P. Gegesi Kiss), University Medical School, Budapest

(Received July 11, 1961)

It is generally recognized that exchange transfusion, performed in due time and with an adequate volume of blood, is the only reliable method of preventing the development of kernicterus in the newborn. Exchange of blood has the purpose to remove indirect bilirubin from the organism, and — in cases of blood-group incompatibilty — to rid the organism of the antibodies and of sensitized foetal erythrocytes, the sources of toxic pigments.

The efficiency of exchange transfusion depends, therefore, on the extent to which it helps in removing

(1) sensitized red corpuscles from the circulation, before their breakdown;

(2) accumulated indirect bilirubin from the organism.

The performance of the first task is easy because erythrocytes are confined to the intravascular compartment. The determination of circulating blood volume presents no difficulty. This is the reason why earlier workers — approaching the problem theoretically, by means of model experiments or in clinical practice — tried to express the efficiency of exchange transfusions by the mass of exchanged erythrocytes.

The performance of the second task is far more difficult. Extravasating, indirect bilirubin inundates the extravascular compartment, enters the cerebrospinal fluid and invades the tissues. The manner and extent of such distribution of the pigment are still largely a matter of speculation. We possess insufficient knowledge regarding the role played in this respect by the wall of the vessels, the cell membranes and the blood-cerebrospinal-fluid barrier. Neither do we know the further fate of the pigment in the tissue cells. We have but scanty data concerning the laws which govern the reflux of bilirubin into the bloodstream and the extent to which this process is influenced by the aforementioned factors.

It was with a view to obtaining answers to the many open questions in connection with bilirubin metabolism that we began to study the changes in bilirubin level during exchange transfusions. We propose to present a brief survey of the pertaining literature before giving an account of our results.

WASSERMANN et al. [14] were the first to demonstrate that, as regards red corpuscles, the efficiency of exchange transfusion can be represented by an exponential function. It expresses the ratio between the respective amounts of the original and the newly introduced erythrocytes. Employing the symbols used by ALLEN and DIAMOND, the formula is

$$R = \left(\frac{V - S}{V}\right)^n$$

where R = proportion of the infant's remaining erythrocytes
V = original blood volume of the baby in ml
S = single dose of exchanged blood, *i. e.* size of syringe in ml;
n = number of doses removed and replaced.

The results of theoretical computations were checked by means of experiments *in vitro* and serological tests. If red corpuscles labelled with radioactive phosphorus are placed in a closed compartment and the fluid therein exchanges by means of a syringe with the usual technique of exchange transfusions, activity will decrease according to the above formula [15]. The method of differential agglutination gives similar results for mixtures of erythrocytes of different serological properties.

The said experimentally verified formula used to serve for a long time as a guidance for determining the volume of blood to be exchanged. It was generally held that efficiency moved around 80 to 95 per cent if double the amount of circulating blood was exchanged [3, 4]. DOST [5], on the evidence of mathematical calculations concerning the efficiency of exchange transfusions performed with different methods, came to the conclusion that not more than 10 per cent of the original erythrocytes remained after 2 to 2.5 times the amount of circulating blood had been exchanged. He estimated the efficiency merely according to the exchanged mass of red corpuscles, and it was only in connection with freely moving antibodies that he mentioned their removal from the extravascular space as a possible further aim of blood exchange. It should be noted that the actual efficiency of an exchange transfusion is somewhat inferior to the theoretical one because that volume of blood which corresponds to the capacity of the cannula inserted in the umbilical vein is not exchanged but keeps streaming to and fro.

LATHE [10] was the first to focus attention to the fact that the decrease in the serum bilirubin level during the process of blood exchange remains behind the theoretical curve of erythrocyte exchange. Relying on the evidence of 10 cases of incompatibility and 10 cases of hyperbilirubinaemia, he stated moreover that the total volume of bilirubin removed in the course of exchange transfusion exceeded the amount of the originally circulating pigments. He explained this phenomenon with the reflux of pigment from the tissues during blood exchange.

KLEINHAUER and BETKE [9] studied in 6 cases the simultaneous changes in the level of serum bilirubin and in that of foetal haemoglobin in the course of blood exchange. The foetal haemoglobin is a good indicator of the amount of the remaining original red corpuscles, since its amount is 70 to 95 per cent in the erythrocytes of the newborn, while there is hardly 1 per cent in the blood of adult donors. The fall of bilirubin concentration was also in KLEINHAUER and BETKE's cases less than the decrease of the foetal haemoglobin level; it amounted to 90 to 95 per cent after the exchange of 400 to 600 ml of blood.

BROWN and ZUELZER [2] studied 7 cases with a similar method and presented the diagram of 5 exchange transfusions which likewise showed that the level of bilirubin decreased less than that of foetal haemoglobin. They recognized and stressed that exchange transfusion had to aim at the removal of both erythrocytes and bilirubin, and that the removal of the latter was the sole aim in cases of hyperbilirubinaemia. They studied the laws governing the outflow of the pigment from, and its reflux to, the blood path, and coined the term "rebound phenomenon" for the reflux; they explained the significance of this phenomenon in the repeated post-exchange elevations of the bilirubin level. 5 to 10-minute interruption of the process of blood exchange led to increases in the serum bilirubin concentration, and they drew the conclusion that slow and massive exchange transfusions were favourable for the removal of extravascular bilirubin.

FORFAR et al. [6] studied 45 cases of exchange transfusion with a view to observing the influence of volume and rate upon efficiency. While the significance of the quantity of bilirubin removed from the organism had been recognized by earlier authors as well, they were the first who regarded the amount of pigment removed from the circulation and the tissues as a criterion of efficiency. They found the intervention most efficaceous when the volume of exchanged blood amounted to 80 to 90 ml/lb (i. e. about 170 to 200 ml per kg). The most favourable rate appeared to be about 0.8 ml/lb/min. The exchange of more blood, although it may mean the removal of more pigment, is held by the said authors to be uneconomical. Again, a higher exchange rate than the said one leads to less efficiency and higher risks. It is worthy of note that, according to them, a slowing-down of the rate of exchange does not impair the efficiency of the intervention: no change in efficiency was observed even if the intervention lasted several hours after the rapid exchange of the first fraction of about 100 ml/kg.

MATERIAL AND METHOD

In the course of 1960 we studied, in connection with 30 exchange transfusions, the development of serum bilirubin concentration before the exchange and after the exchange of each 100 ml fraction of blood. The distribution of our material was as follows:

Nature of disorder:	No of cases:	No of exchange transfusions
Rh incompatibility	10	16
ABO incompatibility	4	5
Double incompatibility	2	3
Hyperbilirubinaemia	6	6

The mean weight of the infants was 2900 g: our material contained only 3 prematures with comparatively high body weights (2200 to 2300 g).

Details concerning our studies have been assembled in Table I. It shows the sex and birth weight of the infants, their and their mothers' blood group, the incompatibility (if any) between mother and child, and the result of Coombs' tests. Sensitization could not be demonstrated in three cases of Rh incompatibility and neither of the two cases of double incompatibility.

Table I shows moreover the time when the interventions began; the total amount of exchanged blood and its ratio to the weight of the infants: the blood group of donors. It is with a view to emphasizing the importance of the intervention being performed in due time that we indicate the precise age (in days and hours) of the infants at the beginning of the intervention. The rate of the transfusions is not indicated: it was 100 ml/15 min. throughout and did not, therefore, affect the evaluation of our results.

Further columns of Table I indicate the changes in serum bilirubin level during transfusion. Exchange transfusions were invariably performed through the umbilical vein, in fractions of 20 ml. The intervention began with the withdrawal of 20 ml of blood. The method of Gróf and Jendrassik [7] was used for bilirubin determination.

In the diagrams, the level of indirect bilirubin at the outset of the intervention is taken as 100 per cent, and all other figures refer to this value, while Table I indicates the percentual reduction of bilirubin concentration during blood exchange.

The last columns of Table I show the amount of bilirubin removed from the circulation and the tissues. The quantity of bilirubin removed from the blood paths was arrived at the following formula:

$$(B_1 \cdot P) - (B_2 \cdot P) \text{ where}$$

B_1 = level of bilirubin at the beginning of exchange transfusion
B_2 = level of bilirubin at the termination of exchange transfusion
P = amount of circulating plasma.

The volume of circulating blood was taken as amounting to 10 per cent, and that of circulating plasma to 5 per cent, of the body weight. (The mean haematocrit value amounts to 50 in the newborn.)

The determination of the amount removed from the organism means a more arduous task.

If we multiply the value for bilirubin at the end of transfusion by the amount of removed plasma we obtain „the minimum mass of bilirubin withdrawn" from the organism (Forfar, [6]). The true figure will obviously exceed this value. We can obtain the real value if we determine the amount of removed pigment in each single fraction of exchanged blood or if we mix all fractions with heparin and establish the concentration of bilirubin in the mixture.

These procedures are laborious, and so we tried to arrive at the real value by mathematical means. We were helped in this by the curve illustrating the drop of the pigment level during 30 exchange transfusions. By dividing the exchange of 100 ml of blood, computing the mean bilirubin concentration at the beginning and at the end of each section, and by multiplying this value with the amount of plasma withdrawn in the given section (always 50 with our present method), we obtain the approximative quantity of removed bilirubin in respect of that section. Adding up all these sectional values we arrive at the approximative

total value of bilirubin withdrawn during the entire procedure:

$$B = S\left(\frac{a1 + a2}{2} + \frac{a2 + a3}{2} + \ldots\ldots + \frac{an - 1 + an}{2}\right) =$$

$$= S\left(\frac{a1}{2} + a2 + a3 + \ldots\ldots + \frac{an}{2}\right) \text{ where}$$

B = amount of bilirubin withdrawn
S = amount of plasma withdrawn between two measurements (i.e. 50 in our cases)
$a1$, $a2$, an = bilirubin level for each corresponding 100 ml fraction of exchanged blood.

Table I indicates both the minimum and the "real", i. e. approximative total mass of withdrawn bilirubin. A comparison of the two columns will make it evident that the real value of removed pigment was far in excess of that resulting from the usual computations.

Results

Fig. 1 shows the decrease in bilirubin level in 30 exchange transfusions. The similarity of the curves is well perceptible notwithstanding the scatter of values.

Fig. 2 shows the mean values in respect of transfusions made in different groups (Coombs' positive, Coombs' negative incompatibility; hyperbilirubinaemia; repeated ex-

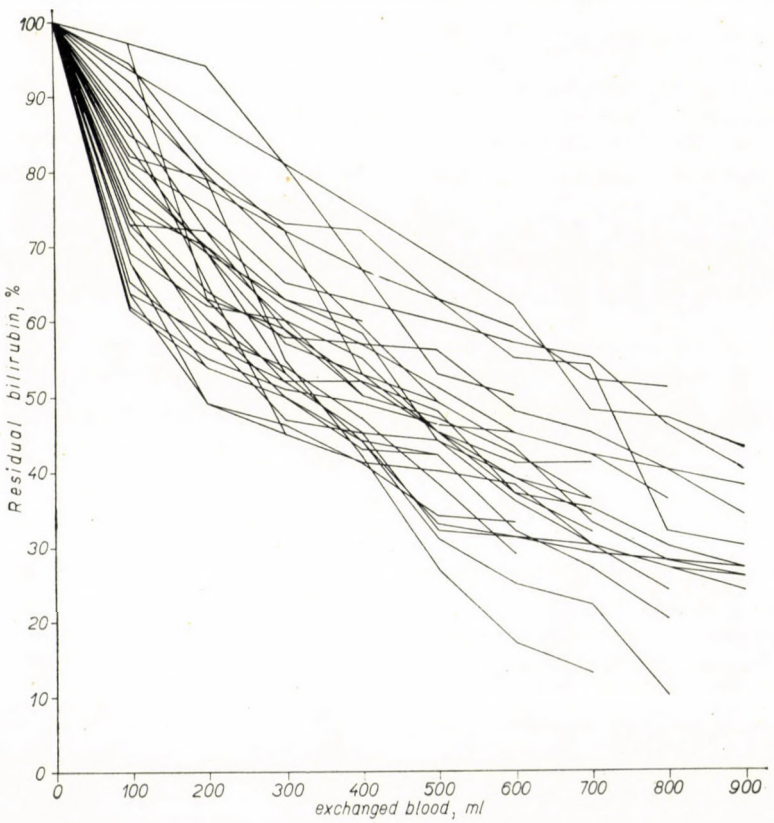


Fig. 1

TABLE I

Case No.	Name	Sex	Birth weight	Blood group of			Coombs	Blood exchange			Group
				Infant	Mother	Incom-patibilty		Time (day/hr)	Volume	ml/kg	
1.	G. K.	♀	3150	B+	AB—	Rh	+	1, 21	900	285	B—
2.	B. R.	♀	2800	AB+	B+	∅	—	8,	350	125	AB+
3.	K. E.	♀	3400	O+	O+	∅	—	5, 16	900	265	O+
4.	P. Zs. II.	♀	2900	A+	O+	AO	—	7,	600	206	A+
5.	K. G.	♀	2650	A+	O+	AO	—	3, 11	300	115	A—
6.	M. J.	♀	3000	A+	A—	Rh	+	0, 10	900	300	A—
7.	II.							3, 1	900	300	A—
8.	P. A.	♀	2900	A—	A+	∅	—	5, 18	700	240	A—
9.	R. S. II.	♂	3100	A+	A—	Rh	+	2, 6	900	290	A—
10.	Sz. Z.	♂	3000	A+	O—	Rh AO	—	2, 3	900	300	A—
11.	V. R.	♀	3200	B+	O+	BO	—	1, 7	950	296	B+
12.	C. Á.	♀	2250	B+	B+	∅	—	5, 14	800	360	B+
13.	M. I.	♂	2300	B+	AB—	Rh	—	4, 13	700	304	B—
14.	Sz. É.	♀	3500	B+	O—	Rh	—	2, 14	900	257	B+
15.	II.							4,	600	172	B—
16.	G. K.	♀	3300	O+	A—	Rh	+	3, 5	900	272	O—
17.	II.							4, 2	600	181	O—
18.	G. É.	♀	3050	O+	O—	Rh	+	, 12	900	295	O—
19.	II.							1, 12	900	295	O—
20.	III.							2, 12	700	233	O—
21.	L. M.	♀	3000	O+	O—	Rh;	+	1, 23	900	300	O—
22.	Sz. Zs.	♀	3400	B+	O—	Rh BO	—	2, 5	700	205	B—
23.	II.							4, 5	700	205	O—
24.	B. A.	♂	3200	B+	A+	∅	—	3, 7	800	250	B+
25.	L. J.	♀	2400	A+	O+	AO	—	2, 21	700	293	A—
26.	II.							5, 21	800	333	A—
27.	P. J.	♂	2600	A+	AB—	Rh	—	2, 13	500	191	A—
28.	A. J.	♂	2200	A+	A+	∅	—	6, 7	400	182	A—
29.	H. N.	♀	2540	A+	A—	Rh	+	0, 12	720	288	A—
30.	II.							1, 14	800	320	A—

+ up to the last values of the series.

Before transf.	Serum bilirubin level after the exchange of (ml of blood)									% Decrease	Mass of removed bilirubin		
	100	200	300	400	500	600	700	800	900		from circulation	from organism	
												minimal	real
18.3	11.4	10.1	9.3	8.2	6.2	5.8	5.5	5.1	4.5	76	21.73	20.25	36.50
22.0	19.0	14.4	10.0							45	16.80	15.00	24.70
24.0	22.1	19.0	17.6	17.4	15.2	13.2	13.0	7.6	7.2	70	28.56	32.40	70.35
23.4	22.8	22.1	19.0	15.8	9.3	9.0				62	20.88	27.00	52.60
21.0	14.3	11.4	10.5							50	12.72	17.10	20.75
14.2	—	—	10,2	—	—	7.8	6.0	5.9	5.4	67	13.20	24.30	41.20
22.5	21.4	14.0	11.4	11.4	10.1	8.2	7.8	6.0	6.8	73	23.25	27.00	53.67
22.1	16.2	16.1	13.1	11.4	10.7	8.3	7.3			68	21.46	25.55	45.25
29.3	22.2	18.9	17.2	17.0	16.5	14.2	13.3	11.9	10.5	66	28.83	47.25	75.35
19.0	15.8	13.2	12.0	12.0	10.8	8.4	6.9	5.7	5.0	74	21.00	22.50	48.40
14.2	—	—	—	8.4	7.0	6.1	4.7	4.0	3.9	76	16.48	17.55	33.12
24.2	17.5	14.7	12.3	10.5	10.4	8.1	6.7	4.8		80	21.82	19.20	47.35
30.0	23.7	21.0	18.2	16.7	13.7	12.4	12.4			59	20.24	43.40	63.75
30.4	19.6	17.2	15.8	13.6	9.8	9.5	8.8	8.6	7.8	74	39.55	35.10	61.00
22.1	15.2	10.9	10.1	9.1	7.5	7.3				67	25.90	21.90	33.75
32.0	23.4	20.2	19.0	16.0	15.2	13.6	11.7	9.2	—	64+	37.62	41.40	69.85
26.6	20.2	18.0	15.0	14.0	12.8	10.7				57	26.34	32.10	49.32
22.6	18.6	17.2	15.0	—	13.8	13.1	12.9	11.5	10.0	60	16.21	45.00	66.40
25.1	15.7	13.8	12.9	12.2	11.5	11.2	10.5	10.0	9.6	62	23.63	38.40	57.55
29.0	23.5	20.0	15.4	12.8	12.4	—	—			58+	25.31	43.40	46.20
16.0	12.0	10.6	10.0	9.2	8.8	8.0	7.2	6.8	5.8	74	15.30	26.10	41.75
19.2	12.5	11.2	9.2	8.8	8.6	7.6	7.1			64	20.57	24.85	35.52
26.5	21.8	21.0	14.7	11.5	7.3	4.5	3.5			87	39.10	12.25	47.90
19.2	12.5	9.5	9.0	4.8	7.9	6.9	6.7	5.9		76	21.28	23.60	34.92
22.3	16.7	13.0	12.1	10.6	8.6	6.5				71	16.36	22.75	37.70
20.0	14.4	12.0	10.6	8.8	6.2	5.0	4.5	2.0		90	21.60	8.00	36.25
14.6	12.7	10.6	9.2	8.8	—					38+	7.54	22.00	22.10
25.3	17.7	15.8	15.4	12.8						50	13.75	25.60	33.97
19.0	17.2	15.0	13.8	10.2	8.6	7.4	6.6			66	15.87	23.76	42.50
23.7	22.5	19.2	17.3	15.9	15.0	14.0	12.5	12.2		49	14.72	48.80	67.17

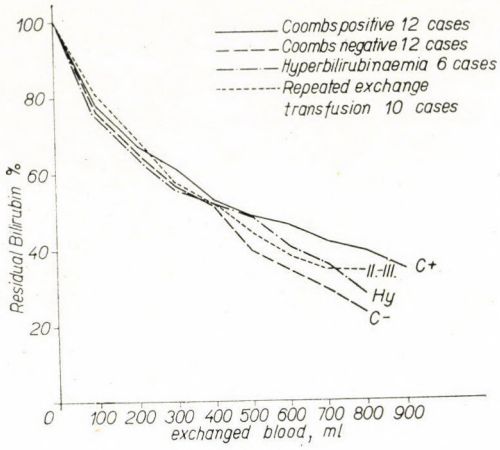


FIG. 2

changes). Certain cases of blood exchange have been included twice (e. g. a second exchange on account of Rh incompatibility), and so Fig. 2 contains a total of 40 observations (the four groups are composed of 12, 12, 6 and 10 cases, respectively). It is seen that the curves run practically similar courses. The slower decrease of pigment concentration in the Coombs positive group during the second phase of exchange may have been due to haemolysis, a phenomenon which was most pronounced in this group.

The curve representing the mean values for all our 30 cases is shown in Fig. 3 together with the curve representing the exponential function which expresses the theoretical value of the exchange of red corpuscles. It can be seen that the first curve is considerably less steep than the second, a phenomenon due to "rebound", *i. e.* the reflux of bilirubin from the extravascular space into the circulation. The curve in the lower

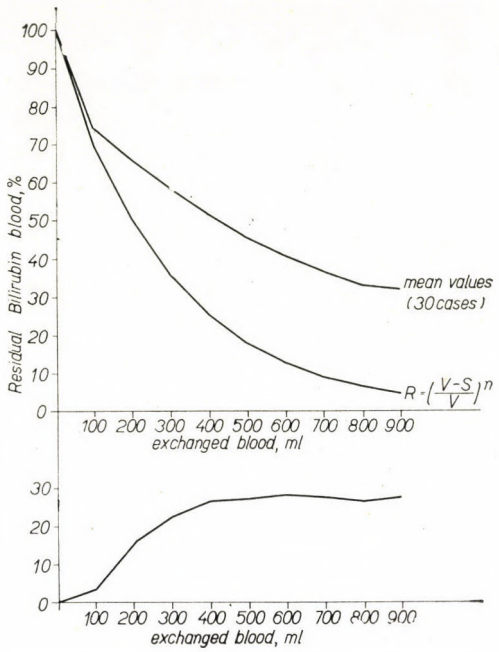


FIG. 3

part of Fig. 3 shows the extent to which the rebound phenomenon impeded the reduction of pigment concentration. Rebound, *i. e.* reflux, was increasing during the first phase of transfusion which, in our cases,

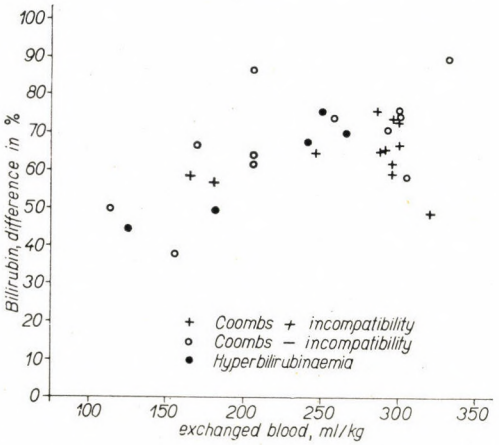


FIG. 4

meant the exchange of 1.5 times the circulating blood. It remained stationary during the second phase when the exchanged amount had reached the threefold of circulating blood. This would mean that, in the second phase, approximatively the same amount of bilirubin streamed back to the circulation as had been removed therefrom.

Fig. 4 shows the correlation between the volume of exchanged blood and the decrease in bilirubin concentration during the intervention. It can be seen that — within the given limits — an increase in the volume of exchanged blood went hand in hand with the decrease in the concentration of bilirubin.

Fig. 5 illustrates the relationship between the volume of exchanged blood and the mass of pigment which — according to our calculations — had actually been removed from the organism. Although an increase in the exchanged amount of blood generally meant an increased amount of removed pigment, the varying efficiency of transfusions with and above 300 ml/kg is a phenomenon that requires further investigations.

Discussion and Conclusions

It has been pointed out at the beginning that the chief purpose of exchange transfusion is the removal of bilirubin from the organism. It is for this reason that this study does not deal with the removal of red corpuscles, a subject which has been elaborated amply both theoretically and experimentally.

We have likewise pointed out that it is not easy to ascertain the possibilities of bilirubin removal. Reliable conclusions in this respect can be reached only if one knows the exact amount of indirect bilirubin accumu-

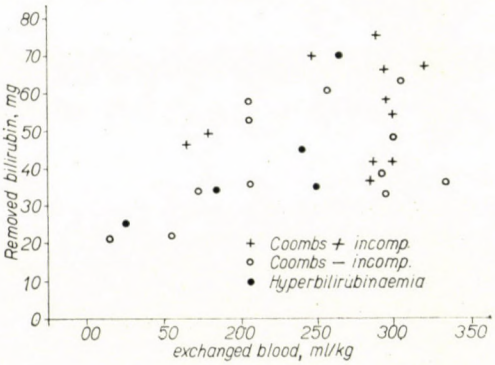


Fig. 5

lated in the entire neonatal organism at any given moment. However, all we are at present able to determine more or less exactly, is the amount of bilirubin in the blood vessels, while we have to resort to estimates as regards the bilirubin contained in the intracellular space. Its amount may be accepted about the eightfold of that circulating in the bloodpaths, since the ratio between the volume of plasma and the capacity of the intercellular space is about 1:8 in newborn infants (Kerpel-Fronius). Direct evidence regarding bilirubin level and contents of this space is still lacking.

There are some data that all kinds of neonatal jaundice, including physiological jaundice, lead to an increase

in the amount of bilirubin level in the cerebrospinal fluid [13]. There is, however, no linear relation between the bilirubin level of the serum and that of the cerebrospinal fluid. A more pronounced correlation exists between the respective cerebrospinal levels of protein and bilirubin. Indirect bilirubin in both the intra- and extravascular compartments is bound to albumin, and each g of albumin was found to be capable of binding 15 mg of bilirubin. It is, therefore, safe to assume that albumin plays a significant role in the distribution of bilirubin and even influences the permeability of the blood-cerebrospinal fluid barrier to pigments [12]. The parallelism between albumin contents and bilirubin level admits, thus, of conclusions concerning the amount of extravascular pigment with the proviso only that conditions in respect of proteins are the same in both regions of the body.

Even less is known concerning the amount of bilirubin accumulated in the tissues. All we know is that fat tissue, the brain and the intima of vessels bind bilirubin comparatively more rapidly and less reversibly than the other tissues. This is one of the aetiological factors of hyperbilirubinaemia in the premature infant. It should be noted in connection with the pigment metabolism of tissues that apart from the backflow into the extracellular space the breakdown of bilirubin, too, may have to be reckoned with. It must be borne in mind, further, that in the case of jaundice due to incompatibility a great number of erythroblasts and sensitized erythrocytes may disintegrate not only in the blood paths but also in the blood depots and at the sites of extramedullary haemopoiesis — all of them further sources of indirect bilirubin. It is chiefly in animal experiments that these as yet obscure aspects of bilirubin metabolism will have to be studied, since even the routine withdrawal of cerebrospinal fluid from human newborns would involve unnecessary risks. We have to content ourselves at present with clinical observations and the available methods in estimating the efficiency of exchange transfusions.

The result of our experiments justify the following statements:

(1) The decrease of the bilirubin level during an exchange transfusion remains behind the extent of erythrocyte exchange. This is due to the rebound phenomenon. Retarded erythrocyte exchange is most pronounced in cases of Coombs positive incompatibility. It seems to follow that haemolysis, continuing during exchange transfusion, may impair the efficiency of the intervention, to some extent at least.

(2) The intensity of the rebound phenomenon was found to increase in the first phase of transfusion, during which 150 per cent of the originally circulating blood volume were exchanged. The balance between the reflux and removal of bilirubin remained stationary in the second phase, during which another 150 per cent of the originally circulating blood volume were exchanged. It may be

concluded that transfusions with a threefold blood exchange promise the best results for the utilization of the rebound phenomenon, *i.e.* the removal of bilirubin.

(3) The observation that increasing the volume of exchanged blood brings about a pronounced decrease in the bilirubin level is a further argument in favour of an exchange three times the original volume of circulating blood.

(4) Mathematical computations have led us to agree with the reports according to which the actual amount of bilirubin removed from the organism by way of exchange transfusion is considerably in excess of the amount of pigment contained in the circulating blood at the beginning of transfusion, provided the volume of exchanged blood is sufficient. This has always been regarded as the most convincing proof of the rebound phenomenon. The real value of removed bilirubin, as determined in our experiments, shows that considerable amounts of the pigment may accumulate in the neonatal organism.

(5) A correlation has been found to exist between the increase in the volume of exchanged blood and the amount of removed bilirubin; yet, in some instances, the exchange of three times the circulating blood did not yield as favourable results as could have been expected on the evidence of other comparisons. This may have been due to unknown factors which affect the metabolism of bilirubin and become particularly operative in such cases because the said correlation seems to be most complex at this stage.

(6) Numerous authors have tried to ascertain whether it was by a single substantial exchange of blood or by two less substantial exchanges, made with a short interval, that more bilirubin could be removed [8]. Since we did not repeat the transfusion within 6 hours, we are not in a position to express an opinion on this subject. Observations of post-exchange "rebound" are now in progress which might supply further data concerning the problem.

(7) According to our clinical observations and experiments, exchange of three times the original circulating blood volume has to be carried out for the treatment of icterus gravis in the newborn. The incidence of complications is minimal if the exchange is performed with adequate care and rapidity (we observed complication but in a single instance in the course of the present series, and it occurred during the first phase of the exchange).

Summary

Changes in the serum bilirubin level were studied during 30 exchange transfusions performed on newborn infants. Owing to the rebound phenomenon, the decrease in the concentration of bilirubin remained behind the extent of erythrocyte exchange. This lag was most pronounced in

Coombs positive cases of Rh incompatibility. Exchange of three times the volume of circulating blood seemed to warrant the best utilization of the rebound phenomenon and so the most radical purification of the organism from indirect bilirubin. An attempt has been made to determine the true amount of bilirubin removed by the exchange transfusion. Its result is a further argument in favour of threefold exchange.

The author is indepted to Drs. I. Hittner, J. Szabó and M. Kocsis for the surgical interventions and to Mr. J. Nagy and Mrs. D. Szilágyi for technical assistance.

References

1. Allen, J. F., Diamond, L.: Erythroblastosis Fetalis. New Engl. J. Med. **257,** 659, 705, 761 (1957).
2. Brown, A. K., Zuelzer, W. W.: Studies in Hyperbilirubinemia. Amer. J. Dis. Child. **93,** 263, 274 (1957).
3. David, G., Boreau, Th., Ingrand, F., Maigret, P.: L'ictère de la Maladie Hémolytique du Nouveau-né. XVII[e] Congrès des Pédiatres de Langue Française, Montpellier. 1959.
4. Diamand, L. K., Allen, F. H., Thomas, W. O.: Erythroblastosis Fetalis VII. Treatment with Exchange Transfusion. New Engl. J. Med. **244,** 39 (1951).
5. Dost, F. H.: Der Blutspiegel. G. Thieme, Leipzig, 1953.
6. Forfar, J. O., Keay, A. J., Elliot, W. D.: Exchange Transfusion in Neonatal Hyperbilirubinaemia. Lancet **2,** 1131 (1958).
7. Jendrassik, L., Gróf, P.: Vereinfachte photometrische Methode zur Bestimmung des Blutbilirubins. Biochem. Z. **297,** 81 (1938).
8. Keuth, U., Partener, A.: Untersuchungen über den Wiederanstieg des Serumbilirubins nach der Austauschtransfusion sowie zur Frage des optimalen Intervalls bei unterteilter Austauschtransfusion. Z. Kinderheilk. **83,** 195 (1959).
9. Kleinhauer, E., Betke, K.: Die Kontrolle der Wirksamkeit einer Austausch-Transfusion bei Neugeborener. Ärztl. Wschr. **11,** 798 (1956).
10. Lathe, G. H.: Exchange Transfusion as a Means of Removing Bilirubin in Haemolytic Disease of the Newborn. Brit. Med. J. **1,** 192 (1955).
11. Lukács, V. F., Romhányi, J.: Az újszülöttkori vércsoport-inkompatibilitások kapcsán szerzett tapasztalataink. Gyermekgyógyászat **11,** 65 (1960).
12. Odell, G. B.: The Dissociation of Bilirubin from Albumin and its Clinical Implications. J. Pediat. **55,** 268 (1959).
13. Stempfel, R., Zetterström: Cerebrospinal Fluid Bilirubin in the Neonatal Period with Special Reference to the Development of Kernicterus. Acta paediat. (Upsala) **43,** 582 (1954).
14. Wassermann, L. R., Sharney, M. A.: Blood Exchange in Replacement Transfusions. I. Blood **5,** 925 (1950).
15. Wassermann, L. P., Rashkoff, I. A., Sharney, L., Yoh, T. F., Leavitt, D.: Blood Exchange in Replacement Transfusions. II. Blood **5,** 938 (1950).

Dr. J. Rosta
Bókay J. u. 53.
Budapest VIII., Hungary

Intermittent Positive Pressure Breathing and Curare in the Treatment of Severe Pneumonic Respiratory Distress

By

D. Boda and L. Murányi

László Central Hospital for Infectious Diseases (Director: Dr. J. Román)

(Received July 15, 1961)

Following the success of intermittent positive pressure breathing in the treatment of poliomyelitic respiratory paralysis, the method has become widely used in respiratory distress accompanying a number of pathologic processes, such as neurologic and neurosurgical conditions, poisonings, acute exacerbations of chronic respiratory failure, postoperative complications, injuries, pulmonary oedema, etc. All these conditions are characterized by hypoventilation and the resulting CO_2 retention creates the indication for intermittent positive pressure respiration. It is remarkable that pneumonic respiratory disturbance, one of the most important and frequent conditions, should not figure among the indications. In the dyspnoeic, cyanosed patients, ventilation is not depressed, respiratory acidosis is an exception, and even an exaggerated CO_2 output is common. According to our previous observations, the leading symptom of pneumonic respiratory distress is an extreme decrease of compliance and tidal volume, due to insufficiency of the pulmonary parenchyma. Therefore, all things considered, the death of the patient suffering from pneumonia is not caused by asphyxia, but by exhaustion.

On the basis of these observations it was thought that intermittent positive pressure breathing could have a beneficial effect in patients suffering from grave pneumonia with associated respiratory distress, not by correcting insufficient ventilation, but by relieving the surplus work caused by the pathologic respiration. For relieving the overstrained muscles, myoneural blocking is necessary, which may be anyway one of the essential conditions of intermittent positive pressure breathing in patients with respiratory centre irritation and intact muscles. In the terminal stage of pneumonia, when mechanical respiration is introduced after respiratory arrest as a direct life-saving intervention, the administration of curare is unnecessary.

In the following, we wish to demonstrate the effect of the method as observed in 10 patients with grave pneumonia.

Technique

Artifical respiration was instituted following tracheotomy through a metal

cannula fixed, if necessary, by an inflated cuff. An Elektrospirator-type intermittent positive pressure apparatus was used, giving air with 40 to 50 cent O_2. This type of respirator has the advantage of allowing to work with a high respiratory rate (45/min) and a high pressure (over 45 cm H_2O) with a small dead space (under 5 ml) and that at the end of the inspiration phase the pressure returns to the atmospheric value, while during expiration no suction occurs.

As a muscle relaxant, tubocurarine (Tubarine Wellcome) was administered, first intravenously, then intramuscularly, usually in doses of 0.5 mg/kg, which, according to need, were repeated every 2 to 3 hours at the beginning, later on less frequently, to inhibit spontaneous activity of the patient. Simultaneously with the curare, usually in combination with chlorpromazine and pethidine, promethazine was administered in the same doses as the curare.

To administer fluids, electrolytes, and the necessary calories, intravenous drip infusion and later an indwelling gastric tube were used. Urine was collected regularly through an indwelling catheter; the bowels were cleaned with enema. The cornea was protected and to avoid decubitus, the patient lay on an inflated mattress.

Temperature, pulse rate and blood pressure were taken every hour; serum Na, K, Cl, and standard bicarbonate were determined regularly. Minute volume of ventilation, CO_2 and O_2 content of the expired air were controlled several times daily, as well as the arterial pCO_2 by means of gastrotonometry (2, 3).

At the beginning of treatment, to achieve adequate ventilation, a high output (in adults 35/min respiratory rate and 38 cm H_2O pressure, in one of the infants 46/min respiratory rate and 43 cm H_2O pressure) had to be maintained. When the state had improved according to the respiratory data, the output was gradually decreased. Improvement of the effect of mechanical respiration served as a basis for the estimation of the pulmonary process and in establishing the time of discontinuing mechanical respiration.

For the treatment of the pneumonia, broad spectrum antibiotics were administered according to the sensitivity of the pathogene isolated from the respiratory tract. Most patients received cortisone in addition.

Case Records

In the following we shall present the 10 cases in chronological order.

Case 1. Gy. J., aged 9 months. Because of poliomyelitis with bulbar symptoms, tracheotomy had been performed. The patient had recovered but could not be decannulated. Four months later he developed an extremely grave pneumonia and was soon in a moribund state. Mechanical respiration was instituted without curare. The condition of the patient improved dramatically. Mechanical respiration was maintained continuously for 4 days, then with increasing intervals for 2 weeks. The process subsided, 6 months later the cannula was removed and the patient was discharged.

Case 2. D. A. as a newborn had had tetanus and as the seizures had threatened with suffocation, tracheotomy was carried out and mechanical respiration introduced, combined with curarisation. The condition improved in spite of an episode of extremely grave pneumonia. After 30 days the patient had been decannulated and discharged. 8 months later he again contracted pneumonia. To relieve the dyspnoea caused by the stenosed trachea, tracheotomy had again to be performed. When the pneumonia became gradually more severe and episodes of apnoea occurred, artificial respiration and curarisation had to be resorted to. Improvement was rapid, and soon the circulation was satisfactory. Curare was administered for 4 days, mechanical respiration for 2 weeks

with increasing intervals. The patient recovered, but the cannula could be removed only after several months.

Case 3. T. J., a female patient, 40 years of age. Following operation for myomatosis and hernia, pneumonia and respiratory insufficiency had set in and tracheotomy had been performed. After the condition had deteriorated and spontaneous respiration had ceased, the patient was transferred to our Department. During transportation she had to be subjected to manua-artificial respiration. Administration of curare was unnecessary; mechanical respiration was needed for 2 days. The further course was uneventful.

Case 4. K. G., 22 months of age. Because of stenosing laryngitis, tracheotomy was carried out; soon pneumonia occurred. In spite of aimed antibiotic treatment, the process became more and more extensive and asphyxia set in. Through the tracheotomy cannula, manual artificial respiration was started. Because of the improvised character of this and transportation in open air for several hundred meters the patient arrived at our Department in the state of clinical death. On resuscitation with mechanical respiration heart sounds and spontaneous breathing appeared. The patient then was curarised with the result that circulation became normal and the blood pressure measurable, even slightly high. Sixteen hours later sudden circulatory failure occurred and death set in. Autopsy revealed air only in the borders of the upper two pulmonary lobes, the lungs were otherwise entirely infiltrated and contained several abscess cavities.

Case 5. Cs. S., aged 14 months. Tracheotomy had been carried out because of suffocating laryngitis complicating measles. Grave pneumonia had developed and the patient in a moribund state was transported by air-plane to our Department. Mechanical respiration and curarisation brought about rapid relief, the basic process improved gradually. After 6 days mechanical respiration was discontinued. Decannulation was performed three months later and the patient was discharged.

Case 6. K. Á., aged 17 months. In the patient who had been tracheotomised because of suffocating laryngitis complicating measles, severe staphylococcal pneumonia developed postoperatively. Mechanical respiration was started in a critical situation; under its effect circulation became normal. Treatment was continued for another 3 weeks but the pneumonia did not respond to antibiotic treatment and increased to extreme degrees. The right upper lobe coalesced to a large abscess cavity. Two episodes of pneumothorax were successfully treated by suction. Arrosion of the bare pulmonary artery in the abscess cavity, however, led to death in a few minutes.

Case 7. M. I. 2½ years of age had suffered from influenzal laryngotracheobronchitis and been tracheotomised. At admission, the child was in a desperate state, excited, dyspnoeic, cyanosed. Inhalation of oxygen brought no relief. After a few hours, in a deteriorating state, curarisation and artificial respiration were introduced, with the result that cyanosis ceased, the pulse became normal, the state improved. After further improvement for a week, treatment with the respirator was discontinued. Decannulation and discharge occurred after further 2 weeks.

Case 8. M. J., one year of age was subjected to tracheotomy because of obstructive laryngitis following measles. Pneumonia developed. As this did not improve on conservative treatment, respiration combined with curarisation were necessary. Circulation and the general state of the patient soon improved, and mechanical respiration could be stopped after 6 days. Because of difficulties at decannulation, the patient was discharged only after further 2 months.

For the graphic demonstration of the clinical course, the data of Case 8 are illustrated in Fig. 1.

Case 9. N. J., aged 31 years. The patient was admitted after a preceding period of

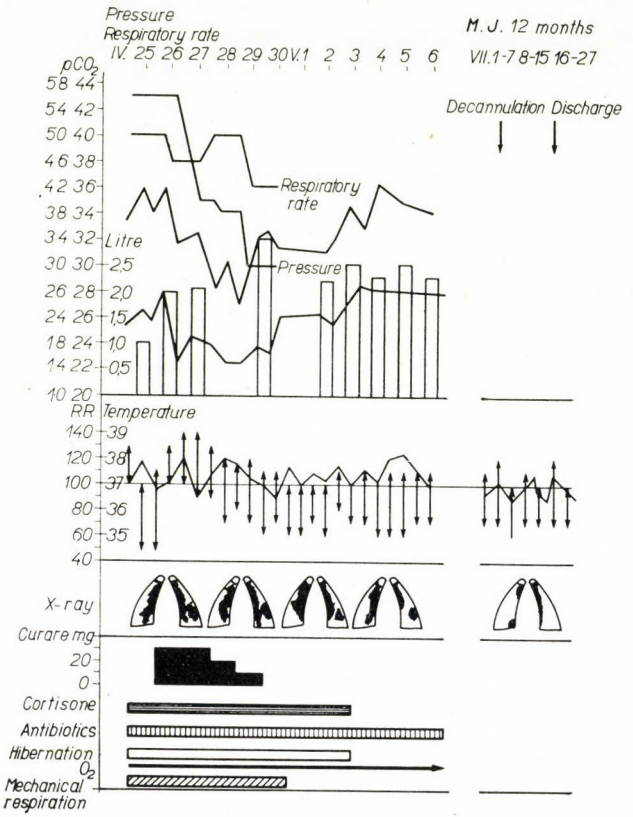


FIG. 1. M. J. Age, one year. In the upper part, respiratory rate; positive pressure in cm H_2O; pCO_2 in expired air measured by gastrotonometry, in mm Hg. The columns illustrate minute ventilation measured in the course of treatment. Further symbols show arterial blood pressure, temperature, X-ray findings and data of the treatment

illness of one week, in a very severe state, with extensive bilateral pneumonia. Grave cyanosis incorrigible by oxygen inspiration, high fever, abundant secretion in the respiratory tract and pulmonary oedema made it necessary, as a last resort, to carry out tracheotomy, to start continuous suction and to introduce positive pressure artificial respiration combined with curare and antibiotic treatment. As a result, the patient regained consciousness, breathed, however, against the machine. This state improved significantly on repeated administration of curare, so that half an hour later he was cyanosed only slightly and simultaneously the foamy serous discharge tinged with blood, characteristic of pulmonary oedema, also disappeared. In the X-rays the bilateral extensive process was so severe that its dense shadow could not be distinguished from that of the heart. Mechanical respiration and curarisation were maintained continuously for 9 days, and periodically for another 3 days. The pulmonary process improved gradually. Recovery was complete after several weeks, during which a cerebral complication of unclear aetiology (presumably septic metastasis) was also experienced.

Case 10. D. L., 14 years of age. Extensive pneumonia had developed in this patient suffering from progressive polyradiculoneuritis with symptoms of muscle

palsy and paraesthesia, but with the respiratory muscles intact. He was referred to our Department because of respiratory insufficiency. He was admitted in a state of deep shock. Antishock treatment combined with artificial respiration without curarisation proved to be successful. Following suction of about 1 litre of exudate from the right half of the thorax, the X-rays showed such an extensive and dense pulmonary infiltration that neither the heart nor the diaphragm could be distinguished. After 10 days' treatment the respiratory distress improved but 3 weeks later the patient died of marasmus in consequence of the progression of the basic disease and septicaemia originating from the residue of the pleural process.

Discussion

Intermittent positive pressure respiration in combination with curarisation was employed by some authors with a purpose identical with ours [1, 5, 8]. Though some of the reported cases were similar to our above described ones, the method was recommended only to relieve some special respiratory disturbances (respiratory distress of newborns and prematures, postoperative pneumonia) and not in general for the treatment of pneumonic respiratory distress.

In the above reported cases intermittent positive pressure respiration was applied in desperate, mostly terminal cases of pneumonia. This circumstance provided sufficient security in the estimation of the treatment's effectiveness. The fact that from among 10 cases only 3 died, must be regarded as a considerable success, the more so as from the lost subjects, one died of a late complication of an irreversible process and another patient in consequence of a different condition following recovery from pneumonia. Even more convincing was the dramatic improvement following the introduction of mechanical respiration in patients in a moribund state, with hardly functioning pulmonary parenchyma.

For this dramatic improvement of respiration and circulation several factors have been responsible. The therapeutic effect of tracheotomy itself is well known. Regular suction of the tracheal secretion is also a significant factor, especially if in the development of massive pulmonary shadows obstructive factors must also be taken into consideration. In the indication of intermittent positive pressure respiration for the treatment of pneumonic respiratory distress, a mechanical substitution of the increased pulmonary work was of primary importance [6, 9].

The problem, however, is more complex. It has to be considered that in the surroundings of inflammatory foci, oedematous areas develop in the pulmonary parenchyma. On the influence of mechanical respiration, oedema subsided, gas exchange improved and even in very extensive processes — at least as to O_2 output — significant hyperventilation has been observed during treatment. Oxygen therapy can be carried out with favourable results by a simple oxygen inhalator. Intratracheal respiration with a gas mixture of a controlled 40 per cent O_2, is even more effective. The suppression by means of intermittent

positive pressure breathing of the shunted circulation arising through the venous network of the bronchial subepithelial capillaries, is regarded as an interesting possibility [7].

An important role is attributed to curarisation although in three of our cases curare administration proved to be unnecessary. It was repeatedly observed that on the cessation of the relaxant effect the circulation of the patient deteriorated; on the other hand, by curarisation rest could be achieved and circulation improved significantly. In this effect, next to muscle relaxation, other factors must have also played a role. Untoward effect of curare have not been observed; the simultaneously administered antihistaminic drugs were probably responsible for the absence of blood pressure fall following curarisation.

In spite of its convincing effect in pneumonia accompanied by respiratory distress, intermittent positive pressure respiration combined with myoneural blocking should be applied in the gravest cases only, since it means a fundamental interference with the vital processes. The patient subjected to such treatment demands exceptional care and a very regular control of circulation and respiration, first of all of CO_2 output. A serious disadvantage is the indispensability of tracheotomy; in small children this may constitute the source of new complications. According to our experience, however, intermittent positive pressure breathing combined with curarisation should be regarded as a method suitable for gaining time in the most desperate phase of pneumonia, until improvement is setting in.

Summary

In ten patients with extensive pneumonia and in an extremely grave state, tracheotomy was performed and intermittent positive pressure breathing combined with continuous curarisation was applied. The aim was not to correct hypoventilation, but to relieve the overstrain put on the organism by the forced respiration under unfavourable mechanical conditions. The method has been found suitable for gaining time in the gravest phase until improvement is setting in.

References

1. Benson, F., Celander, O.: Respirator Treatment of Pulmonary Insufficiency in the Newborn. Acta paediat. (Uppsala) **118,** Suppl. 49, (1959).
2. Boda, D., Murányi, L.: A New Method for the Measurement of the Partial Pressure of Blood Gases and of the Principal Data of Ventilation. Results of Measurements made in Normal Children and in Children under Respirator Treatment for Respiratory paralysis. Acta paediat. (Upsala) **47,** 516 (1958).
3. Boda, D., Murányi, L.: "Gastrotonometry". An Aid to the Control of Ventilation during Artificial Respiration. Lancet **1,** 181 (1959).
4. Brönnimann, R., Stirnemann, H.: Curarisierung und künstliche Beatmung als neue Behandlungsmethode schwerer postoperativer oder posttrauma-

tischer Lungenentzündungen mit Atem-insuffizienz. Klin. Wschr. **37,** 600 (1959).
5. Colgan, F. J., Edrup-Jorgensen, S., Lawrance, R. M.; Maintenance of Respiration in the Neonatal Distress Syndrome. J. Amer. med. Ass. **173,** 1557 (1960).
6. Cook, C. D., Sutherland, J. M., Segal, S., Cherry, R. B., Mead, J., McIlroy, M. B., Smith, C. A.: Studies of Respiratory Physiology in the Newborn Infant. III. Measurements of Mechanics of Respiration. J. clin. Invest. **36,** 440 (1957).
7. Jäykkä, S.: Discussion to the Problem of Respirator Treatment of Pulmonary Insufficiency in the Newborn. Acta paediat. (Upsala) **18,** Suppl. 50 (1959).
8. Nisbet, H. I. A., Wilson, F.: The Treatment of Acute Respiratory Infection in Infants. Brit. J. Anaesth. **30,** 419 (1958).
9. Rossier, P. A., Bühlmann, A.: Dyspnoe und Atemarbeit. Atemmechanische Untersuchungen während Hyperventilation und großer körperlicher Arbeit. Schweiz. med. Wschr. **89,** 543 (1959).
10. Zeilhofer, R.: Die Differentialdiagnose von Störungen der Atemtechnik an Hand des statistischen und dynamischen Volumen-Druck-Koeffizienten. Klin. Wschr. **38,** 1013 (1960).

Dr. D. Boda
Gyáli út 5.
Budapest IX., Hungary

Printed in Hungary

A kiadásért felel az Akadémiai Kiadó igazgatója — Műszaki szerkesztő: Farkas Sándor

A kézirat nyomdába érkezett: 1961. IX. 21. — Terjedelem: 8,25 (A/5) ív, 11 ábra

1961.54097 — Akadémiai Nyomda, Budapest — Felelős vezető: Bernát György

ACTA PAEDIATRICA
ТОМ II — БЫП. 3

РЕЗЮМЕ

КАТАМНЕСТИЧЕСКИЕ НЕЙРОЛОГИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ ПОСЛЕ ЗЛОКАЧЕСТВЕННОЙ ЖЕЛТУХИ

Г. Вольмут и *Р. Фратер*

На 350 недоношенных детях, страдавших злокачественной желтухой, проводились систематические нейрологические исследования; у одной части больных проводилась также электроэнцефалография. После их выписки из больницы в течение 3 лет исследования повторялись каждые 3—6 месяцев. Подобно излагаются результаты исследований.

ЗАТЯНУВШИЙСЯ СЛУЧАЙ СТАФИЛОКОККОВОГО ЭНТЕРИТА

Л. Добсаи, Е. Калман, Ф. Циглань, и *П. Бараньаи*

Авторы в связи с изложением затянувшихся бедных симптомами случаев стафилококкового энтерита (37 случаев новорожденных и 60 случаев в позднем грудном возрасте) занимаются с этой, до сих пор еще мало исследованной картиной болезни. Они устанавливают, что

1. заселение и размножение стафилококков в кишечнике у новорожденных может наступать также без предварительного поражения антибиотиками, так как антагонистическое действие нормальной бактериальной флоры кишечника в этом возрасте очень слабое.

2. Инфекция попадает в кишечник из другого органа (носо-глотки) или грудной ребенок заражается от матери, быть может, через материнское молоко. Поэтому трудно устранимая стафилококковая зараженность материнского молока представляет собой серьезную проблему.

3. Картина болезни в большинстве случаев слабо выраженная, но наблюдаются также тяжелые и отдаленные последствия.

4. Наблюдаемый в позднем детском возрасте процесс является либо последствием заражения в период новорожденности, либо заражение происходило позднее, но в этом случае, как правило, после предварительного поражения антбиотиками.

5. В отношении непосредственного действия этот процесс не является тяжелым, но он неблагоприятно сказывается на общем состоянии и на прибавлении веса грудного ребенка. В 10 случаях этот процесс имел выраженный токсический характер.

6. Эта картина болезни вызывается — за исключением острых токсических форм — не штаммами, синтетизирующими энтеротоксин. На основании исследований авторам не удалось выявить такой биологической характеристики, которая доказывала бы, что в возникновении затянувшегося бедного симптомами энтерита участвует только один вид стафилококков. Возможно, что для развития процесса необходимо также своеобразное предрасположение.

7. Ввиду того, что клиническая картина показывает мало характерных черт, то диагноз — с упомянутыми оговорками — следует ставить на основании бактериологического исследования.

8. Терапия нелегкая: в значительной части случаев, вопреки прицельному лечению антибиотиками, сохраняется бациллоносительство.

ОПАСНОСТЬ НАРКОЗА ПРИ РАХИТЕ

М. Кочиш

Среди 2600 случаев эфирного наркоза в детском возрасте, в 6 случаях наступило тяжелое нарушение кровообращения, из которых один случай закончился смертью. Осложнение всегда появлялось в самом начале наркоза, у детей в возрасте от 7—30 месяцев, страдавших рахитом. Приводящий к гипоксии процесс вызывается концентрированным вдыханием эфира, и в его возникновении вероятнее всего играет роль рахитическое расстройство обмена веществ. Наблюдается внезапное побледнение, усиливающаяся брадикардия, затем расстройство дыхания, цианоз и расширение зрачков. Этот симптомокомплекс можно рассматривать предвестником остановки сердца. По опыту автора этот симтомокомплекс можно предупредить введением кальция, медленным этапным вдыханием эфира при обильной даче кислорода.

НОВЫЕ ДАННЫЕ О ЗАЩИТНОМ ДЕЙСТВИИ ВИТАМИНА Е НА КРОВЕНОСНЫЕ СОСУДЫ

Ф. Герлоци, Б. Бенце, Ш. Кашшаи, и Л. Барта

В опытах на животных была доказана роль α-токоферола в защите кровеносных сосудов, и то, что отсутствие α-токоферола приводит к поражению периферических сосудов, в частности капилляров. Данное наблюдение подтверждается многочисленными клиническими наблюдениями, и поэтому авторы применяют α-токоферол с хорошим результатом при лечении заболевания периферических кровеносных сосудов.

Ряд авторов сообщили об успешном лечении острого периферического тромбофлебита у взрослых. Однако, подобных данных о лечении тромбофлебита в детском возрасте на имеется, по всей вероятности потому, что прежде в детском и грудном возрасте редко наблюдались случаи тромбофлебита. Однако, по мере широкого применения длительного внутривенного вливания капельным способом число тромбофлебитов в грудном и детском возрасте возросло, и таким образом авторы имели возможность наблюдать действие α-токоферола. Они сообщают о 15 случаях тромбофлебитов (11 случаев в грудном и 4 в детском возрасте) леченных α-токоферолом. Подробно излагаются 2 случая. В 14 случаях речь шла об — одно или двустороннем — тромбофлебите нижних конечностей. Ацетат α-токоферола вводился через рот, вначале в количестве 15—50, а затем 100—200 I. E. Доза определяется отчасти на основании возраста, а отчасти на основании объема поражения. Во всех случаях получились поразительно хорошие результаты. Симптомы воспаления уменьшались уже на 1—3 день терапии. Полное излечение наступило на 4—8 день (в среднем пять с половиной). Кроме токоферола авторы не назначали других коагулирующих средств.

По литературным сообщениям на «обычный» атеросклероз взрослых диабетиков и диабетическую ангиопатию α-токоферол оказывает благоприятное действие. Однако относительно лечения α-токоферолом диабетических заболеваний кровеносных сосудов в детском возрасте, совсем не имеется данных. Авторы сообщают случй диабетического некробиоза в детском возрасте, излеченного витамином Е. 16 летняя девушка страдает в течении 6 лет диабетом. Тяжелый некробиоз на тыльной поверхности правой ноги, показавший вначале инфильтрацию шириной в детскую ладонь и затем изъявление, вопреки обычным способам лечения в течение $3^1/_2$ лет, ухудшался. Больная в течение $2^1/_2$ лет лет получила при повторных курсах лечения, всего 25,9 г (= 25,900 I. E.) ацетата α-токоферола через рот. Лечение оказалось успешным. Рана постепенно эпителизировалась, образовался чешуйчатый рубец. После прекращения дачи витамина Е, на уже покрытой эпителием поверхности раны вновь началась мацерация. Новая дача витамина Е прекратила мацерацию, после чего рана полностью зажила. Авторы иллюстрируют излечение макроскопическими и гистологическими съемками. Они объясняют благоприятное действие влиянием витамина Е на кровеносные сосуды.

ПАТОЛОГИЯ И ЛЕЧЕНИЕ ВОСПАЛЕНИЯ ЛЕГКИХ У НОВОРОЖДЕННЫХ ДЕТЕЙ

Б. Штейнер, Дь. Путноки, К. Ковач и Дь. Фёльдеи

Бактериологические исследования проводились в 23 случаях пневмоний новорожденных, 11 случаях синдрома гиалиновой мембраны и 7 случаях ателектаза, доказанных при вскрытии гистологическим исследованием. Бактериологически исследовались отделяемое, взятое из зева при жизни ребенка, и отделяемое из зева и легочная ткань после смерти.

Из вскрытых легких новорожденных в случаях пневмоний были выращены колиформные бактерии. Так как не удалось выявить других организмов, авторы рассматривают эти бактерии потенциальными болезнетворными агентами. В шести случаях ателектаза питательные среды оказались после посева стерильными.

Бактериальная флора, полученная из легких в чистых культурах после смерти не всегда находится в причинной связи с обнаруженной пневмонией. Если из воспалительно инфильтрированной области после смерти при помощи окрашивания и методом выращивания бактерий можно выявить идентичные бактерии, то весьма вероятно, что эти выявленные микроорганизмы были болезнетворными агентами.

В 130 случаях воспаления легких в грудном возрасте патолого-анатомическое исследование легких в 45% случаев дало стерильный результат. Пневмония новорожденных не всегда вызывается одним единственным болезнетворным агентом.

Для определения соотношения заражений во время родов и после родов требуются еще дальнейшие исследования. На значение местных факторов указывает большое отклонение числа стафилококковых инфекций в различных областях. При воспалениях легких новорожденных, преобладание колиформных микробов выдвигает необходимость внедрения новой терапии. В отдельных случаях кажется обоснованным начинать лечение уже во время родов. Для терапии вместо пенициллин-стрептомицина авторы предлагают препараты тетрациклина. Эритромицин, и возможно более новые потенциальные препараты пенициллина следует держать в резерве. В тяжелых случаях рекомендуется применять комбинацию упомянутых лекарств.

О РАЗДРАЖЕНИЯХ

П. Гегеши Киши

В введении автор указывает на прежнюю статью, в которой он обсуждал факторы, движущие человеком, проявления человека и их последствия с точки зрения клинической практики. В настоящей статье он занимается с раздражениями, с происходящими из раздражений тенденциями и способами проявления этих тенденций, их областью проявления — иными словами со способами разрешения возбуждений, вызванных раздражениями. В статье автор обособляет понятие *актуальной среды* от понятия *исторической среды*. Под последним он подразумевает совокупность сред, действовавших в ходе тысячелетнего, десятитысячелетнего, даже стотысячелетнего прошлого человечества. Он подчеркивает, что разработанные в ходе непрерывной адаптации к окружающей среде условные рефлексы укреплялись во врожденные свойства, и возможность их передачи по наследству потомству. Эти рефлексы ныне являются *структурными* и *врожденными функциональными свойствами*.

Автор подробно занимается с хронологией проявления тенденций, то есть с описанием тенденций, актуализирующихся на различных этапах развития человека. Он занимается, со следующими тремя понятиями: *раздражением, возбуждением, возникающим вследствие раздражения* и *разрешением возбуждения*, или с *формами и способами разрешения возбуждения*. Кроме того он излагает соотношение между раздражением и тенденцией, определяя два основоположных понятия: значение «мне плохо» и «мне хорошо» в качестве раздражений. В дальнейшем трактуется связь между внешними раздражениями и внутренними раздражениями, возникающими посредством функций воспоминания-забытия. Различаются также простые и сложные раздражения, раздражения с характером восприятия и абстрактного характера. Автор занимается также способами взаимосвязей, образованием различных раздражений, и ролью этих процессов в разрешении различных состояний возбуждения. В заключение определяется место и роль этих проблем в медицинском мышлении.

ИЗМЕНЕНИЯ УРОВНЯ БИЛИРУБИНА СЫВОРОТКИ ПРИ ОБМЕННОМ ПЕРЕЛИВАНИИ КРОВИ

(Оценка первой фазы «rebound phenomen» и эффективности обмена крови)

Я. Рошта

Автор в связи с 30 случаями обменного переливания крови у новорожденных детей постоянно следил за изменением уровня билирубина сыворотки. Снижение уровня билирубина в результате »rebound phenomen« отставало от размера обмена форменных элементов. Отставание было самым выраженным в случаях положительной пробы несовместимости Кумса. На основании наблюдения по времени протекания »rebound phenomen« пригодным для очистки организма от билирубина оказался обмен крови, проводимый с трехкратным количеством циркулирующей крови. На основании исследований автор пытается определить, какое количество билирубина удалось извлечь из организма новорожденных при помощи обмена крови. Результат такой эффективности обмена крови также говорит

за проведение обмена крови с вышеупомянутым большим количеством крови.

ИСКУССТВЕННОЕ ДЫХАНИЕ С ПЕРЕМЕЖАЮЩИМСЯ ПОЛОЖИТЕЛЬНЫМ ДАВЛЕНИЕМ И ПРИМЕНЕНИЕ КУРАРЕ ПРИ ЛЕЧЕНИИ ТЯЖЕЛЫХ ПНЕВМОНИЧЕСКИХ РАССТРОЙСТВ ДЫХАНИЯ

Д. Бода и *Л. Мураньи*

При крайне тяжелом состоянии у 10 больных пневмонией авторы пытались после трахеотомии при длительной дачи кураре проводить искусственное дыхание под перемежающимся положительным давлением (IPPB). Целью искусственного дыхания было не коррекция гиповентиляции, а замещение повышенной работы дыхания, которая при неблагоприятных механических условиях является большой нагрузкой для больного. На основании приобретенного опыта оказалось, что при помощи данного способа есть возможность у больных пневмонией, в самой тяжелой фазе выиграть время до наступления процессов восстановления.

ACTA PAEDIATRICA HUNGARICA

is a quarterly journal of paediatrics publishing original contributions in English, German, French or Russian, with a summary in a language other than that of the paper.

Editorial Office

Bókay János u. 53,
Budapest VIII., Hungary

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

Subscription per volume (four issues) 110 Forints, to be sent to *Kultura* Hungarian Trading Company for Books and Newspapers (POB 149, Budapest 62., Hungary), or with representatives abroad.

ACTA PAEDIATRICA HUNGARICA

est une revue trimestrielle publiant des communications originales en français, allemand, anglais ou russe, avec un résumé en une langue autre que celle de la communication.

Rédaction:

Bókay János u. 53,
Budapest VIII., Hongrie

Il est remis gratuitement 100 tirages à part des articles originaux aux auteurs.

Le prix de l'abonnement est de 110 Forints par volume (quatre fascicules).

On s'abonne chez *Kultura*, Société Hongroise pour le Commerce Extérieur de Livres et de Journaux (POB 149, Budapest 62., Hongrie) ou chez les représentants à l'étranger.

ACTA PAEDIATRICA HUNGARICA

журнал Академии Наук Венгрии публикует научные трактаты из области педиатрии на русском, немецком, английском или французском языке, с краткими резюме на одном из упомянутых языков, отличном от языка данной статьи.

Авторами трактатов, публикуемых в журнале *Acta Paediatrica Hungarica* являются выдающиеся венгерские и зарубежные ученые.

Журнал *Acta Paediatrica* выходит по кварталам, выпусками, составляющими один том (приблизительно 400 стр.) в год.

Предназначенные для публикации рукописи следует направлять по адресу

Acta Paediatrica Hungarica
Budapest VIII., Bókay János u. 53.

Авторам статьей предоставляются бесплатно по 100 отдельных оттисков.

Подписная цена на журнала *Acta Paediatrica* — 110 форинтов за том. Заказы принимает предприятие по внешней торговле книг и газет *Kultura* (Budapest 62, POB 149) или его заграничные представительства и уполномоченные.

25,— Ft

ACTA PAEDIATRICA

ACADEMIAE SCIENTIARUM HUNGARICAE

VOLUMEN II * 1961 * FASCICULUS 4

ADIUVANTIBUS

F. GERLÓCZY, E. KERPEL-FRONIUS, L. KULIN, G. PETÉNYI, P. V. VÉGHELYI

REDIGIT

P. GEGESI KISS

INDEX

Záborszky, B., Király, L.: Staphylococcal Heart Disease in Children 269

Farkas, É.: Über Kreislaufprobleme bei der künstlichen Beatmung 281

Gerlóczy, F., Bencze, B.: Beiträge zur Bedeutung des Vitamin E im Kindesalter 299

Galambos, M., Vittay T.: Disturbances in the Renal Regulation of Fluid and Electrolyte Balance in Acute Infectious Diseases 329

Barta, L.: The Problem of Insulin Shock Developing at Hyperglycaemic Levels 343

Gegesi Kiss, P.: Erinnern, Wiederholen, Sich-Wiederholen 347

Kerpel-Fronius, E., Varga, F., Mestyán, G., Bata, G.: Comparative Study of Somatic Stability in Severe Malnutrition and Prematurity 367

Recensiones..... 377

AKADÉMIAI KIADÓ, BUDAPEST

ACTA PAEDIAT. HUNG.

ACTA PAEDIATRICA

ACADEMIAE SCIENTIARUM HUNGARICAE

A MAGYAR TUDOMÁNYOS AKADÉMIA
GYERMEKGYÓGYÁSZATI FOLYÓIRATA

FŐSZERKESZTŐ

DR. GEGESI KISS PÁL
akadémikus

TECHNIKAI SZERKESZTŐ

DR. VÉGHELYI PÉTER
az orvostudományok doktora

Az *Acta Paediatrica Hungarica* német, angol, francia, ill. orosz nyelven közöl értekezéseket a gyermekgyógyászat és határterületei köréből.

Az *Acta Paediatrica Hungarica* negyedévenként jelenik meg; 4 füzet képez egy kötetet.

Kéziratok az alábbi címre küldendők:

Acta Paediatrica Hungarica
I. sz. Gyermekklinika
Budapest VIII., Bókay János u. 53.

A szerzők közleményük honoráriumán felül költségmentesen 100 db különlenyomatot kapnak.

Az Acta Paediatrica Hungarica előfizetési ára kötetenként belföldre 80,— forint, külföldre 110,— forint. Megrendelhető a belföld számára az *Akadémiai Kiadónál* (Budapest V., Alkotmány u. 21, bankszámla: 05-915-111-46), a külföld számára pedig a *Kultúra* Könyv és Hirlap Külkereskedelmi Vállalatnál (Budapest I., Fő utca 32, bankszámla: 43-790-057-181), vagy annak külföldi képviseleteinél és bizományosainál.

ACTA PAEDIATRICA HUNGARICA

veröffentlicht Originalbeiträge aus dem Gebiete der Kinderheilkunde in deutscher, englischer, französischer oder russischer Sprache mit kurzen Zusammenfassungen in einer der angeführten Sprachen.

Acta Paediatrica Hungarica erscheint vierteljährlich; vier Hefte bilden einen Band.

Adresse der Redaktion:

Bókay János u. 53,
Budapest VIII., Ungarn

Die Mitarbeiter erhalten von ihrer Arbeit 100 Sonderdrucke unentgeltlich.

Abonnementspreis pro Band: 110 Forint. Bestellbar bei *Kultura* Ungarisches Außenhandelsunternehmen für Bücher und Zeitungen (Budapest 62, Postfach 149, Ungarn) oder bei den Vertretungen im Ausland.

Staphylococcal Heart Disease in Children

By

B. ZÁBORSZKY and L. KIRÁLY

Department of Paediatrics, Institute of Cardiology (Director, Prof. G. GOTTSEGEN), and Department of Pathology, Pál Heim Municipal Hospital for Children (Director, Dr. J. SÁRKÁNY).

(Received July 1, 1961)

While staphylococcal infections are in the foreground of medical interest all over the world, staphylococcal diseases of the heart have received less attention, in spite of their incidence showing an upward tendency. Pneumococci, at one time the principal aetiological agents of pericarditis, seem, according to HORAN [17] to cede their hegemony to staphylococci. This has been confirmed by FLAXMANN [12] who found that staphylococci were the pathogen in 79.5 per cent of myocardial abscesses, usually in association with osteomyelitis and bacterial endocarditis. SHELDON and GOLDEN [27], using a special technique, demonstrated cardiac abscess in 12 of 14 patients who had died of bacterial endocarditis. WEISS and WILKINS [33] reported a case of asymptomatic myocardial abscess leading to perforation of the heart. ZETTNER and IRMIERE [36] observed several cases of myocardial abscess. According to HOWE [18], most postoperative infections are of staphylococcal origin. Several authors [5, 15, 16] have described staphylococcal infections following heart operation, especially interventions carried out with extracorporeal circulation. FÜLÖP [13], in a report on 78 post-mortem examinations of children who had died with staphylococcal septicaemia, did not mention cardiac involvement, while DOBSZAY [6] discussed staphylococcal heart disease in some detail.

A few pertinent cases, observed in our Department, have already been described [30, 31]. Some further cases have occurred since then and it is striking how often we have found heart lesions at the autopsy of children who had died of cardiologically symptomless staphylococcal infection. Since animal experiments [20] have changed our original view of the problem at issue, we feel justified in discussing at anew.

Our present study deals with 36 cases. These may be divided into three categories.

[i] Acute septicaemic peri-myocarditis (9 cases, of which 4 with fatal outcome).

[ii] Subacute bacterial endocarditis (2 cases).

[iii] Cases in which only the post-mortem examination revealed cardiac involvement (25 cases).

(Thus, out of the total of 36 cases, 29 ended fatally).

History

[i] In the peri-myocarditis group, a primary febrile disease (osteomyelitis, bronchopneumonia and — especially in infants — pyoderma) had preceded by 1 to 3 weeks the appearance of cardiac symptoms. The original focus of infection could not always be ascertained. The localisation is determined less by the actual site of invasion than the immune-biological condition and the susceptibility of the affected organ [20,26]).

[ii] The two children suffering from subacute bacterial endocarditis had congenital defects; they had been subjected to heart catheterization 11 and 12 months, respectively, prior to their present admission.

Diagnosis

[i] Members of the peri-myocarditis group were in a severe condition at admission, with septic temperatures, elevated ESR (mean, 50 mm per hr), leucocytosis (mean, 18,000); the smears invariably revealed toxic granulation. Pericardial rubs and the fading of heart sounds were present in all members of this group. The dullness of the heart increased from day to day. The ECG showed ST and T changes characteristic of pericarditis. In 5 cases, 4 of which subsequently died, the ST interval was elevated in several chest leads; the sign therefore seems to be indicative of a bad prognosis.

[ii] The diagnosis of bacterial endocarditis has been based on the following symptoms: intermittent fever; splenomegaly; haematuria; skin

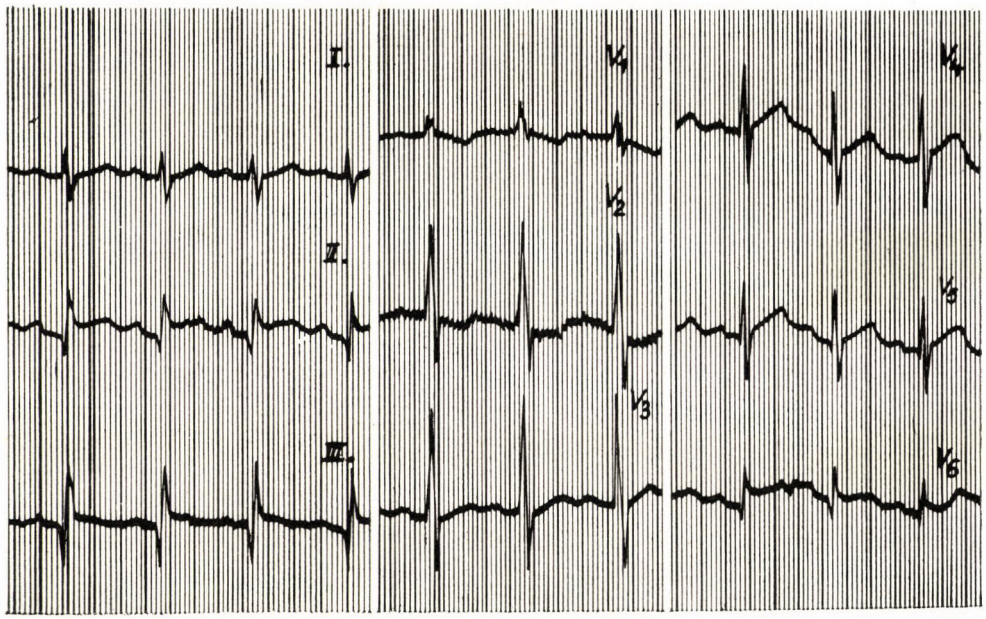


Fig. 1. ECG of M. K., a child 18 months of age suffering from peri-myocarditis (Standard I—II—III and V_1—V_6 leads)

lesions pointing to embolism; repeated isolation of pathogens from blood.

[iii] No such symptoms as the above were present in the cases in which heart disease had not been diagnosed during life; it is, of course, possible that the cardiac symptoms were obscured by those of the septicaemia. The patients in this group were treated in other departments of our hospital.

Pathogens

Bacteriological details are outside the scope of the present report, and we refer in this respect to the monographs of Elek [8] and Dobszay [6]. It should be noted that coagulase-negative strains of *St. albus* may be pathogenic [5, 10, 12, 15, 34]. Levinson, Griffith and Pearson [22] claim that bacterial endocarditis is as often due to strains of *St. albus* as to those of *St. aureus*. According to Flaxmann [12], *Micrococcus pyogenes var. albus* is commonly recovered from myocardial abscesses.

In the course of post-mortem examinations we isolated staphylococci in 29 cases (of which 4 had been diagnosed during life), from the blood, throat, the pericardial pus and the bone marrow, generally from several parts of one and the same cadaver. There were two apparently typical cases in which we failed to recover the pathogen.

Treatment

[i] The fundamental principles governing the treatment of children suffering from peri-myocarditis have been described previously [30]. It is essential that the pericardium should be drained and adequate antibiotic treatment started at an early stage, although it occurred several times that the patient died during treatment with an antibiotic to which the pathogens had shown a high degree of sensitivity *in vitro*.

[ii] Although the strains of staphylococci, isolated from patients with subacute endocarditis, had proved resistant or only moderately sensitive to penicillin and streptomycin *in vitro*, cure was achieved by combined treatment with penicillin (several million units daily) and streptomycin (0.5 to 1.0 g daily) to which polymyxin was added in one case. Sensitivity to antibiotics *in vitro* is frequently misleading in cases of endocarditis [11, 14, 19, 24].

[iii] The autopsy findings revealed that grave cardiac lesions of staphylococcal origin may be present in spite of the absence of clinical symptoms. We had 37 cases of bacteriologically verified fatal cases of staphylococcal septicaemia during the last 2½ years and it was in 29 that we succeeded in demonstrating cardiac complications (out of which there were 25 cases where the involvement of the heart was discovered post mortem only).

It is seen from Table I that a gross lesion was observed in 12 cases. These lesions were [i] myocardial abscess and rupture of the heart; [ii] pericarditis invariably associated with myocarditis; [iii] ulcerative thrombo-

Table 1

Age distribution of autopsied cases of staphylococcal infection accompanied by cardiac complication

Age	History	Clinical diagnosis	Diagnosis anatomical	Cardiac diagnosis	Diagnosis
days	—	intracranial haemorrhage	umbilical infection	myocarditis, haemorrhage	Histologic
10 days	—	spina bifida	meningitis	myocarditis, haemorrhage	Histologic
11 days	—	Empyema	bronchopneumonia, abscess	pericarditis	Gross
3 weeks	pyoderma	phlegmone of neck	dermatogenous septicaemia	myocarditis	Histologic
3 weeks	operation	sacrolumbal teratoma	meningitis	pericarditis	Gross
3 weeks	pyoderma	umbilical infection	bronchopneumonia, abscess, umbilical infection	myocarditis	Histologic
3 weeks	pyoderma	bronchopneumonia	bronchopneumonia, abscess	myocarditis	Histologic
4 weeks	—	spina bifida	nephritis, suppurative meningitis	pericarditis, myocardial abscess	Gross
5 weeks	pyoderma	abscess at occipital region	bronchopneumonia, abscess	pericarditis, myocardial abscess	Gross
6 weeks	pyoderma	bronchopneumonia, hygroma of neck	bronchopneumonia, abscess	pericarditis	Gross
6 weeks	pyoderma	bronchopneumonia, empyema	bronchopneumonia, abscess	myocarditis	Histologic
2 months	—	bronchopneumonia, empyema	bronchopneumonia, abscess	myocarditis	Histologic
2 months	enteritis	spina bifida	meningitis	myocarditis	Histologic

3 months	pyoderma	dermatitis broncho-pneumonia	bronchopneumonia	myocarditis	Histologic
3 months	pyoderma asthma	bronchopneumonia, pneumothorax	bronchopneumonia, abscess	myocarditis	Histologic
3 months	—	spina bifida	empyema	myocarditis	Histologic
3 months	pyoderma	intestinal occlusion	peritonitis	myocarditis	Histologic
4. months	pyoderma enteritis	bronchopneumonia, septicaemia	nephritis, bronchopneumonia	pericarditis	Gross
4 months	pyoderma	Leiner's erythrodermia	Leiner's erythrodermia	myocarditis	Histologic
5 months	pyoderma	bronchopneumonia, furun-culosis	dermatogenous septicaemia	myocarditis	Histologic
5 months	pyoderma	bronchopneumonia	bronchopneumonia, abscess	myocarditis	Histologic
6 months	enteritis	bronchopneumonia	bronchopneumonia, abscess	pericarditis	Gross
8 months	—	bronchopneumonia	lung abscess	subepicardial abscess	Gross
$1^1/_2$ years	pyoderma	suppurative peri-myocar-ditis	myocardial abscess, heart rupture	pericarditis, myocardial abscess	Gross
2 years	scarlet fever gluteal abscess	Waterhouse Friderich-sen's syndrome	suprarenal apoplexy	myocarditis	Histologic
3 years	pyoderma	bronchopneumonia, abscess	bronchopneumonia, abscess	pericarditis, myocardial abscess	Histologic
5 years	operation	congenital rectovaginal fistula	peritonitis	myocardial abscess, subepi-cardial abscess, myocarditis	Gross
7 years	pyoderma	suppurative peri-myocar-ditis	peri-myocarditis	pericarditis, myocardial abscess	Gross
8 years	pyoderma	osteomyelitis, broncho-pneumonia	lung abscess osteomyelitis	ulcerative thromboendocar-ditis	Gross

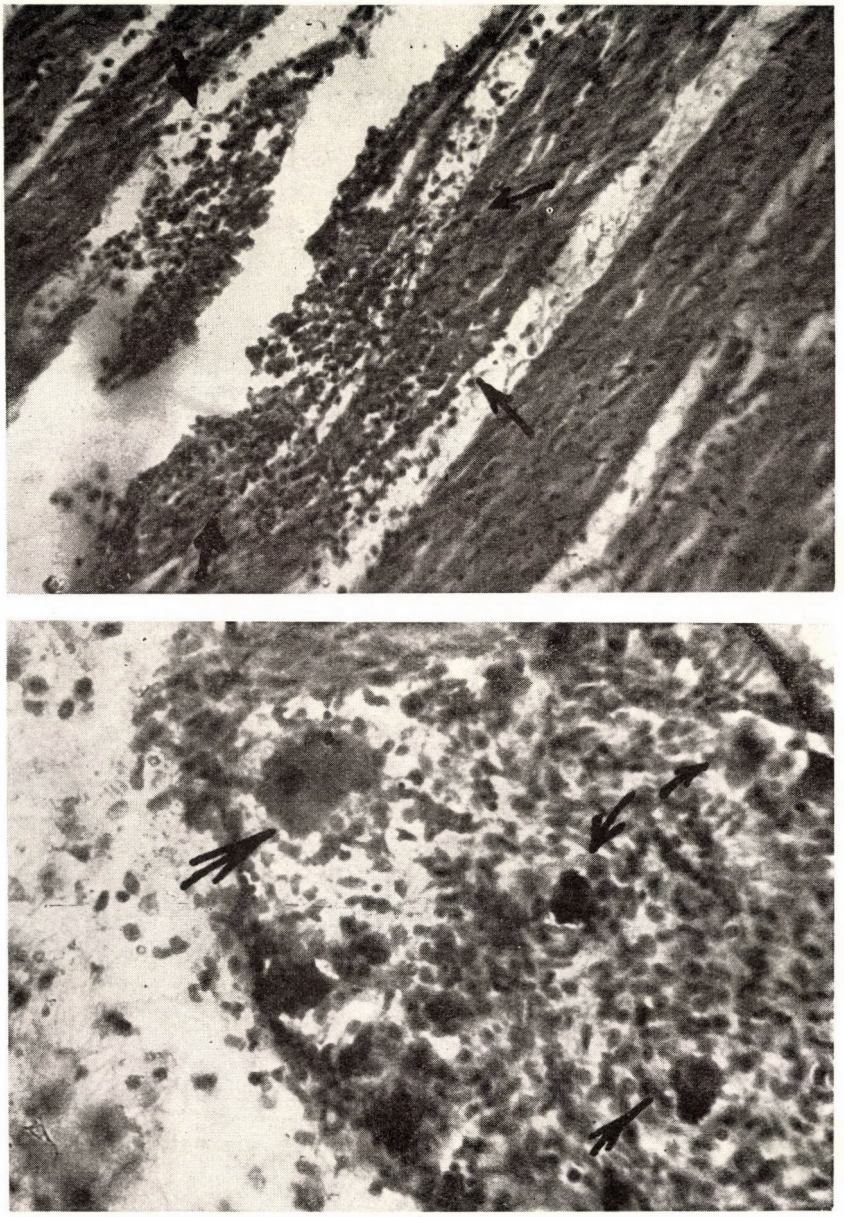


FIG. 2. *a)* Incipient inflammatory infiltration (↑), and lymphatic congestion in hypoxic myocardium.
b) Spread of pericarditis to the right atrial ganglion; note advanced degeneration of ganglion cell (↑) adjacent to inflammatory infiltration

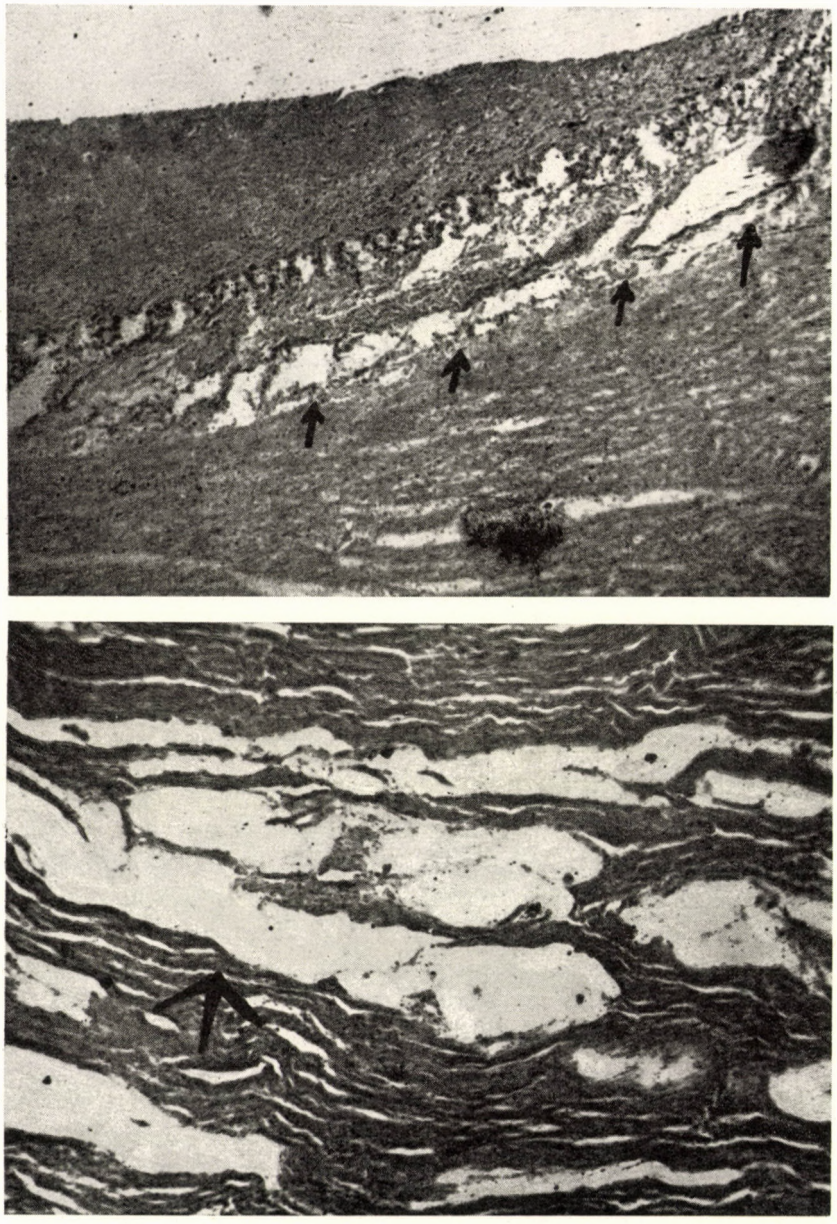


FIG. 3. *a)* Dilatation of the uppermost subepicardial lymphatic plexus in connection with staphylococcic suppurative pericarditis.
b) Excessive dilatation of lymph spaces in the myocardium of the left ventricle, indicative of dynamic insufficiency of cardiac lymph circulation

endocarditis (in a single case). Exclusively microscopic changes were observed in 17 cases. They consisted of interstitial perivascular and adventitial infiltration of inflammatory cells associated with myocardial oedema; microscopic abscesses; necrobiosis; extravasation of blood.

The lesions occurred in the muscles of the left ventricle, less frequently in the atria. Careful histological analysis revealed hardly any changes in the right ventricle. Pronounced dilatation of the lymphatics was frequent; this presumably has an important pathomechanical role and indicates dynamic insufficiency of the cardiac lymph circulation. While pulmonary and cardiac manifestations of staphylococcal infection are frequently associated, we have never observed cardiac involvement (not even histological changes) in cases of staphylococcal enteritis. The pathomechanism of staphylococcal heart disease (insufficiency of cardiac blood and lymph circulation, allergy, previous diseases, surgical stress) will form the subject of a subsequent communication.

It is remarkable that the overwhelming majority of our autopsy material consisted of infants. In the age group under one year the involvement of the heart was discovered post mortem only, so that these cases of staphylococcal septicaemia seem to be especially asymptomatic or at least poor in heart symptoms.

Results

[i] Five out of the 9 children suffering from peri-myocarditis survived. In the 4 fatal cases there were extensive pericardial adhesions. Such adhesions seem to impair recovery very considerably.

[ii] Both cases of subacute endocarditis recovered: they are being followed up, and no relapses have occurred so far. One of them has undergone a cardiac operation in the meantime.

Discussion

Heart diseases of staphylococcal origin are, according to our observations, not infrequent. We saw them mostly as a partial manifestation of septicaemia; yet, in some cases, heart disease appeared as an isolated phenomenon.

Both children with subacute endocarditis had an interventricular septal defect. Catheterization of the right heart had occurred in the history of both cases, but we do not suggest that it was instrumental in the production of the disease. It may, according to some authors [2, 3], play a certain role in the development of right-sided endocarditis. We have never observed a phenomenon of this nature, although we catheterized the right heart of approximately 200 children during the last 5 years.

Only a single case of peri-myocarditis (diagnosed post mortem) was accompanied by unmistakable symptoms of endocarditis. This shows that acute ulcerative staphylococcal endocarditis, so often referred to in literature, is no common occurrence in children.

Although developmental abnormalities make their bearers susceptible

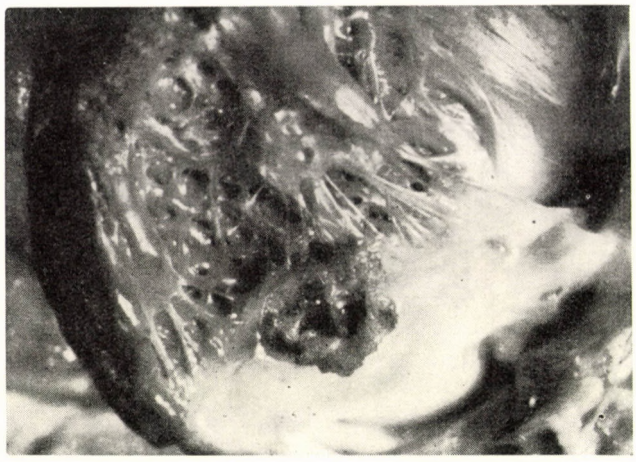


FIG. 4. Anatomical preparation of our case of ulcerative staphylococcal endocarditis. Abscess at left venous orifice

to staphylococcal infection, our observations did not support the generally accepted view that a congenital or acquired defect is a prerequisite of septic acute myocarditis. No member of our corresponding group had such a defect. On the other hand, we, too, found the existence of defects to be a factor predisposing to endocarditis. Although both patients with

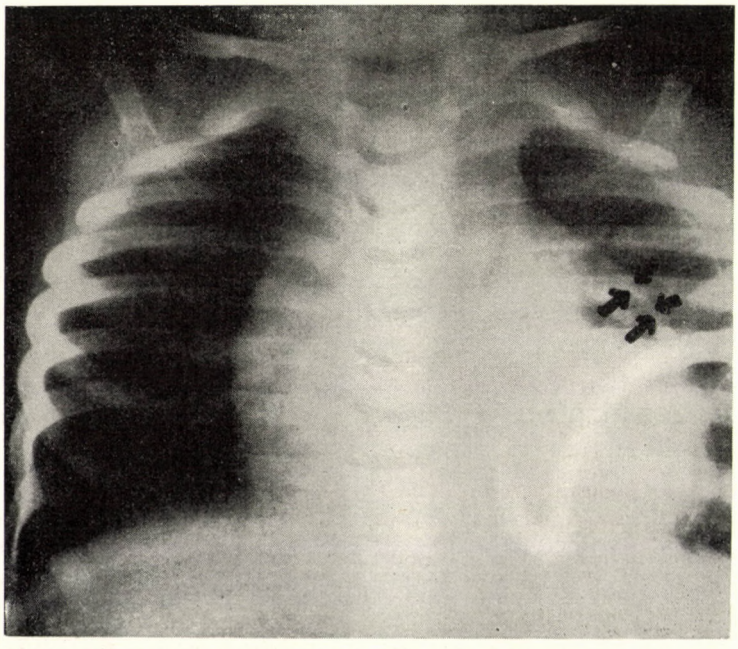


FIG. 5. X-ray of the child in Fig. 1. Thickened pericardium with introduced tube is indicated by arrows



FIG. 6. Heart of the child in Figs. 1 and 5. Immediate cause of death was heart perforation. Arrows point to myocardial abscess. The rubber tube lies in the ruptured abscess

subacute endocarditis recovered, two cases do not suffice for definite prognostic conclusions to be drawn.

It was remarkable that 4 out of 9 cases of peri-myocarditis should have ended fatally, although the same treatment had been applied in all of them. The much-discussed increase in antibiotic resistance does not fully explain the phenomenon. Extensive pericardial adhesions have been revealed post mortem in all of the four fatal cases. Notwithstanding the fact that these children had developed evidence of pericarditis only during the last days, the adhesions pointed to inveterate processes.

Diseases of staphylococcal origin, and so also their cardiac complications, seem to remain a grave problem, especially since beside that of the other antibiotics, a decrease in the potency of erythromycin has also been noted [24, 25, 35]. It is from the discovery of new antibiotics that some authors expect an improvement of the situation. Of recent, synthetic penicillin [BRL 1241] has ensured satisfactory results in cases of staphylococci resistant to the usual preparations [7, 29, 32]; this drug therefore seems to exert its effect in spite of the presence of bacterial penicillinase [21, 23, 28].

The problem of staphylococcal disease is, however, not merely, and not even in the first place, one of antibiotics. Improvement can only be expected from prophylactic measures. Fundamentally important as the given factors of constitution and general condition undoubtedly are, the observation of the rules of general hygiene is likewise of decisive importance. It is noteworthy that the overwhelming majority of our cases consisted of country children living under unfavourable social and hygienic conditions. To ascertain the occurrence of infections acquired during hospitalization or during examinations; to become acquainted with previous diseases; to discover latent or subclinical staphylococcal infections preceding the actual grave disease: these are important tasks in any given case.

SUMMARY

Thirtysix cases of staphylococcal heart disease have been reported, among them 9 of acute septic pericarditis-myocarditis, of which 4 with fatal outcome; 2 cases of subacute

endocarditis; finally, 25 cases in which cardiac lesions were revealed only post-mortem. Of 37 children who had died of staphylococcal septicaemia in recent years, it was in 29 that serious carditis could be demonstrated. Most of the victims were infants. Pancarditis was observed in one case only. Acute ulcerative staphylococcal endocarditis is rare in children. Important as early diagnosis and vigorous antibiotic treatment are, prevention is nevertheless of the highest significance. Although cardiac complications mostly constitute but part of the disease, they are frequently the immediate cause of death.

References

1. Bahnson, H. T., Spencer, F. C., Bennett, I. L.: Staphylococcal Infections of the Heart and Great Vessels due to Silk Sutures. Ann. Surg. **146,** 399 (1957).
2. Bain, R. C., Edwards, J. E., Scheifley, C. H., Geraci, J. E.: Right Sided Bacterial Endocarditis and Endarteritis. A Clinical and Pathologic Study. Amer. J. Med. **24,** 98 (1958).
3. Bashaur, F. A., Winchell, C. P.: Right Sided Bacterial Endocarditis. Amer. J. med. Sci. **240,** 411 (1960).
4. Cohen, S.: Staphylococcal Infections of the Heart. Circulation (N. Y.) **20,** 96 (1959).
5. Denton, C., Pappas, E. G., Uricchio, J. F., Goldberg, H., Likoff, W.: Bacterial Endocarditis Following Surgery. Circulation (N. Y.) **15,** 525 (1957).
6. Dobszay, L.: Staphylococcus fertőzések a gyermekkorban. Medicina, Budapest 1961.
7. Douthwaite, A. H., Trafford, J. A.: New Synthetic Penicillin. Brit. med. J. **2,** 687 (1960).
8. Elek, S. D.: Staphylococcus Pyogenes and its Relation to Disease. Livingstone, London 1959.
9. Elek, S. D., Conen, P. E.: The Virulence of Staphylococcus Pyogenes for Man. A Study of the Problems of Wound Infection. Brit. J. exp. Path. **38,** 573 (1957).
10. Finland, M.: Staphylococci, Antibiotics and Endocarditis. Circulation (N. Y.) **15,** 641 (1957).
11. Fischer, A. M., Wagner, H. N., Ross, R. S.: Staphylococcal Endocarditis. Some Clinical and Therapeutic Observations on Thirty-eight Cases. Arch. intern. Med. **95,** 427 (1955).
12. Flaxmann, N.: Myocardial Abscess. J. Amer. med. Ass. **122,** 804 (1943).
13. Fülöp, T.: Erfahrungen bei Staphylokokkensepsis mit Lokalisationstendenz. Acta paediat. hung. **1,** 146 (1960).
14. Gottsegen, Gy. Szívbetegek vizsgálatáról és kezeléséről. Medicina, Budapest, 1959.
15. Heins, H. L., Linde, Z. M.: Bacterial Endocarditis after Surgery for Congenital Heart Disease. Circulation (N. Y.) **20,** 712 (1959).
16. Hoffman, F. G., Zimmermann, S. L., Bradley, E. A., Lapidus, B.: Bacterial Endocarditis After Surgery for Acquired Heart Disease. Report of Two Cases and Review of the Literature. New Engl. J. Med. **260,** 152 (1959).
17. Horan, J. M.: Acute Staphylococcal Pericarditis. Pediatrics **19,** 36 (1957).
18. Howe, Ch. W.: The Problem of Postoperative Wound Infections Caused by Staphylococcus aureus. Ann. Surg. **146,** 384 (1957).
19. Jawetz, E.: The "Tough Case" of Bacterial Endocarditis. Circulation (N. Y.) **20,** 430 (1959).
20. Király, L.: Personal communication.
21. Knox, R.: A New Penicillin (BRL. 1241) Active Against Penicillin-Resistant Staphylococci. Brit. med. J. **2,** 690 (1960).
22. Levinson, D. C., Griffith, G. C., Pearson, H. E.: Increasing Bacterial Resistance to the Antibiotics. Circulation (N. Y.) **2,** 668 (1950).
23. Litchfield, J. W.: Antibiotics in Cardiovascular Disease. The Practitioner. **186,** 49 (1961).
24. Melton, J. T., Logue, B.: Treatment of Staphylococcic Endocarditis. Arch. intern. Med. **99,** 581 (1957).
25. Roantree, R. J., Rantz, L. A.: Fatal Staphylococcal Endocarditis Treated with Erythromycin. Arch. intern. Med. **95,** 320 (1955).

26. Rogers, D. E.: Observations on the Nature of Staphylococcal Infection. Bull. N. Y. Acad. Med. **35,** 25 (1959).
27. Sheldon, W. H., Golden, A.: Abscesses of the Valve Rings of the Heart, a Frequent, but Not Well Recognized Complication of Acute Bacterial Endocarditis. Circulation (N. Y.) **4,** 1 (1951).
28. Stewart, G. T., Harrison, P. M., Holt, R. J.: Microbiological Studies on Sodium-(2,6 dimethoxybenzamido) penicillinate monohydrate (BRL. 1241) in vitro and in Patients. Brit. med. J. **2,** 694 (1960).
29. Stewart, G. T., Nixon, H. H., Coles, H. M. T., Kesson, C. W., Lawson, D., Thomas, R. G., Mishra, J. N., Mitchell, M. E., Semmens, J. M., Wade, T. H. H.: Report of Clinical Use of BRL. 1241 in Children with Staphylococcal and Streptococcal Infections. Brit. med. J. **2,** 703 (1960).
30. Szutrély, Gy., Horváth, Gy.: Heveny staphylococcus pericarditisekről. Gyermekgyógy. (Budapest) **11,** 41 (1960).
31. Szutrély, Gy., Horváth, Gy.: Heveny staphylococcus sepsishez csatlakozó szívburok gennyesedés és többszörös tályogképződés a szívburokban. Gyermekgyógy. (Budapest) **11,** 108 (1960).
32. Thompson, R. E. M., Harding, J. W., Simon, R. D.: Sensitivity of Staphylococcus Pyogenes to Benzyl-Penicillin and BRL. 1241. Brit. med. J. **2,** 708 (1960).
33. Weiss, S., Wilkins, R. W.: Myocardial Abscess with Perforation of the Heart. Amer. J. med. Sci. **194,** 199 (1937).
34. Wilson, R., Hamburger, M.: Fifteen Years Experience with Staphylococcus Septicemia in a Large City Hospital. Analysis of Fifty-five Cases in the Cincinnati General Hospital, 1940—1954. Amer. J. Med. **22,** 437 (1957).
35. Wise, R. I., Voigt, A. E., Collin, M. V., Cranny, C. L.: Origin of Erythromycin Resistant Strains of Micrococcus Pyogenes in Infections. Arch. intern. Med. **95,** 415 (1955).
36. Zettner, A., Irmiere, W. I.: Abscess of the Heart. Circulation (N. Y.) **20,** 590 (1959).

Dr. B. Záborszky
Üllői út 86,
Budapest VIII, Hungary.

Über Kreislaufprobleme bei der künstlichen Beatmung

Von

Éva Farkas

Städtisches László-Krankhaus (Direktor: Dr. J. Román), Budapest
(Eingegangen am 9. Juli 1961)

Die künstliche Beatmung kommt nicht nur bei poliomyelitischer Atemlähmung, sondern auch bei anderen Erkrankungen zur Anwendung. Vorübergehender künstlicher Beatmung bedürfen infolge der beträchtlichen Verminderung der Atmungsfläche mitunter auch die an Laryngo-Tracheobronchitis bwz. Bronchiolotis oder Bronchopneumonie leidenden Kranken. Bei den an Pertussis erkrankten Säuglingen wehren wir die Erstickungsgefahr anläßlich der mit Apnoe einhergehenden Anfälle durch intermittierende künstliche Beatmung ab. Bei Barbiturat-, CO- oder CN-Vergiftung hilft die künstliche Beatmung den Kranken über die Atemlähmung bzw. die Störung im O_2-Transport hinweg. Wenn wir die Tetanuskrämpfe oder den bei Meningoenzephalitis zur Entwicklung kommenden Status eclampticus mit Kurare beheben, so vermag angesichts der Atemlähmung nur die künstliche Beatmung den Kranken am Leben erhalten.

Mit der Verbreiterung des Indikationsbereichs mehrten sich die bei Anwendung des Verfahrens auftauchenden Probleme. Die Faktoren, die den Kreislauf beeinflussen, ergeben sich sowohl aus der durch die künstliche Beatmung geheilten Grundkrankheiten als auch aus den Eigentümlichkeiten der Beatmungsmethode.

Die große Zahl und der ernste Charakter der kreislaufpathologischen Beziehungen beruht auf dem Umstand, daß die künstliche Beatmung bei Schwerkranken im lebensgefährlichen Zustand zur Anwendung kommt.

Bei der Beurteilung der Funktionsstörung der Kreislauforgane und bei der Wahl der adäquaten Therapie muß die Pathogenese des Krankheitsprozesses richtunggebend sein.

Die richtige Bewertung der im Verlauf der künstlichen Beatmung auftretenden Kreislaufprobleme und die erfolgreiche Behandlung haben zur Voraussetzung, daß wir uns über folgende Fragen im klaren seien:

1. Aus welchen Komponenten setzt sich die zentrale und periphere Kreislaufinsuffizienz zusammen?

2. Nach welchem Regulationsmechanismus sucht der Organismus den gestörten Kreislauf wiederherzustellen?

3. Welches sind die eigentümlichen Symptome und kreislaufpathologischen Beziehungen der mit künst-

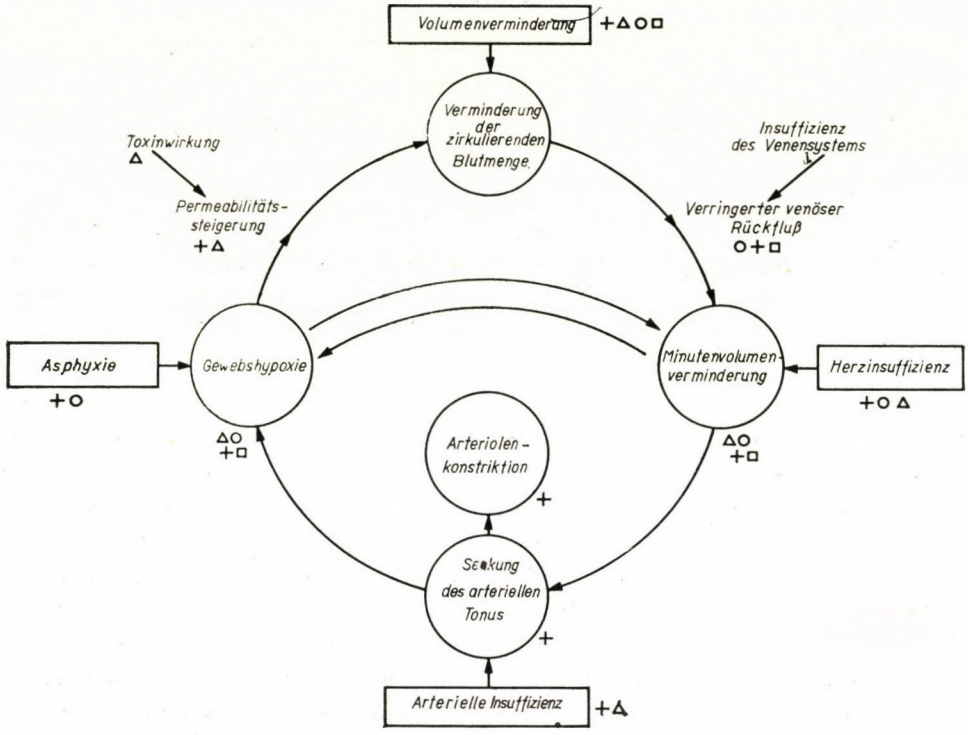


Abb. 1. Schematische Darstellung der Pathogenese der akuten Kreislaufinsuffizienz (nach Stein, 40)

licher Beatmung behandelten Krankheitsbilder?

4. Welches sind die den Kreislauf belastenden bzw. beeinflussenden Faktoren, die sich aus dem Mechanismus der künstlichen Beatmung und aus den bei Anwendung des Verfahrens auftauchenden Fehlern ergeben?

Abb. 1 zeigt in schematischer Darstellung die Pathogenese der akuten Kreislaufinsuffizienz.

Die fundamentalen Grundlagen der Insuffizienz sind die Gewebshypoxie und die Verminderung des Minutenvolumens. Die Erschöpfung der Herzkraft führt zur Senkung des Minutenvolumens. Die Verringerung der kreisenden Blutmenge und Senkung des arteriellen Tonus bewirken gemeinsam — als direkte Folge — Gewebshypoxie an der Peripherie. Die zirkulierende Blutmenge und der venöse Abfluß werden von der Gewebshypoxie infolge Permeabilitätssteigerung in den Gefäßwänden weiter herabgesetzt. Durch letzteren Faktor wird das Ausmaß der zentralen Herzinsuffizienz erhöht, das Minutenvolumen herabgesetzt und die Hypoxie gesteigert.

Abb. 2. veranschaulicht in schematischer Darstellung diese Regulationstätigkeit des Organismus.

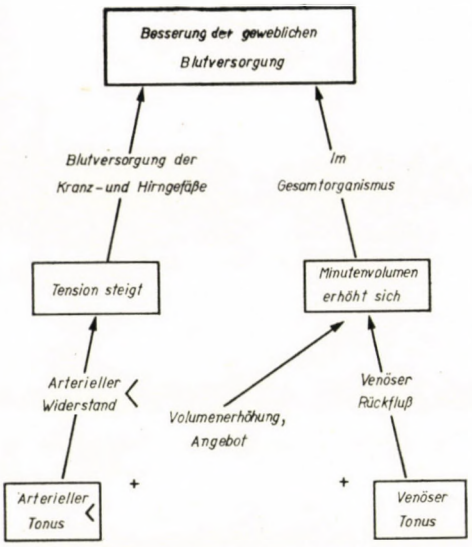


ABB. 2. Schematische Darstellung des Regulationsmechanismus der Kreislaufstörung (nach STEIN, 40)

Zur Verbesserung der Blut- bzw. Sauerstoffversorgung in den Geweben bedarf es der Erhöhung der Tension und des Minutenvolumens. Die Tension steigt nach Erhöhung des arteriellen Drucks bzw. arteriellen Widerstandes. Durch die Behebung des Kollapses wird die Blutversorgung der Kranz- und Hirngefäße gebessert und dadurch die Gewebshypoxie vermindert.

Durch die Steigerung des Venentonus kommt es infolge Verbesserung des venösen Rückflusses zur Erhöhung des Minutenvolumens, so daß die zentrale und periphere Insuffizienz nachläßt. Die Korrektion der Hypovolämie verbessert die Blutversorgung in den Geweben. Mit den identischen Bezeichnungen neben den die einzelnen Krankheitsbilder und die Kreislaufstörung gestaltenden Komponenten in Abb. 1 und 3 ist es angegeben, an welchem Punkt die einzelnen Krankheitsbilder das Kreislaufgleichgewicht zerstören.

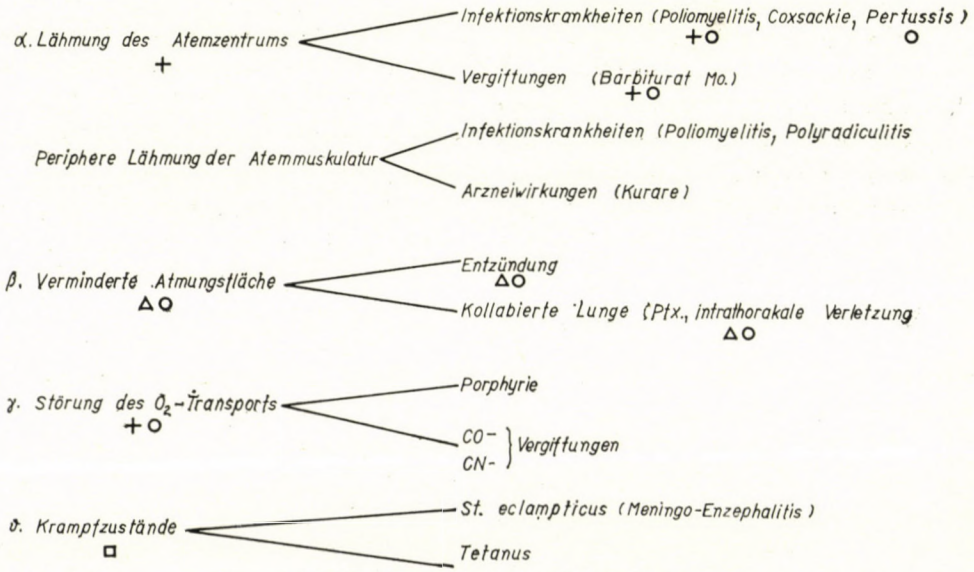


ABB. 3. Indikationen der künstlichen Beatmung

I. Kreislaufstörung bei den künstliche Beatmung benötigenden akuten Krankheitsbildern

Diese Krankheitsbilder sollen in der auf den Tabellen angegebenen Reihenfolge besprochen werden. Nach Erörterung der Faktoren, die das Kreislaufgleichgewicht stören und den Regulationsmechanismus beeinflussen, werden wir uns der Therapie zuwenden.

a) *Atmungsinsuffizienz infolge Lähmung des Atemzentrums bzw. der quergestreiften Atmungsmuskulatur*

Totale oder partielle Atmungsinsuffizienz beruht am häufigsten auf

1. Poliomyelitis anterior acuta

Ob die Atemlähmung zentral oder peripher bedingt ist, entwickelt sich nach kurzer Zeit Hypoxie bzw. Anoxie und eine schwere Stoffwechselstörung in den Geweben. Das Herz ist bemüht, die Gewebshypoxie durch Erhöhung des Minutenvolumens zu kompensieren. Diese Kompensationsmöglichkeit hat zentrale und periphere Voraussetzungen, und zwar

A. die Intaktheit des Myokards,
B. die Intaktheit der Gefäßwände,
C. Normovolämie.

Wird das Myokard gezwungen, die Frequenz längere Zeit zu erhöhen, so kommt es bei kurzer diastolischer Phase zur Erschöpfung selbst der gesunden Arbeitsmuskulatur und zu einer Herzdilatation. Nach einer gewissen Zeit verringert sich der Arbeitseffekt des Herzens. Statt einer Erhöhung verringert sich das Minutenvolumen, die Sauerstoffversorgung der Peripherie wird ungenügend. Infolge der Senkung des Systolenvolumens und der Permeabilitätssteigerung der durch die Hypoxie geschädigten Gefäßwände nimmt die zirkulierende Blutmenge ab. Der zentrale und periphere Kreislauf versagt. Bei der Entwicklung der Hypovolämie mißt Eppinger [12] der Plasmaauswanderung durch die Kapillarwand große Bedeutung bei. Einige Autoren — z. B. Fine und Seligman [15] — bestreiten die pathogenetische Bedeutung der Permeabilitätsveränderung in der Kapillarwand. Baker und Mitarbeiter [3] fanden bei Poliomyelitis im Falle einer Schädigung des Hypothalamus Blutungen im Gastrointestinaltrakt. In diesen Fällen kann sich ein hämorrhagischer Schock entwickeln. Nach den tierexperimentellen Untersuchungen von Takács [41] und Gömöri [19] sinkt bei arterieller Hypoxie neben dem erhöhten Minutenvolumen der Kreislaufwiderstand des Herzens auf die Hälfte, während die Koronarfraktion des Minutenvolumens zunimmt. Infolge erhöhter Oxygenisation steigt die Arbeitsleistung des Herzens.

Im akuten Stadium der mit Atemlähmung einhergehenden Poliomyelitis ist sowohl die zentrale wie die periphere Kompensationstätigkeit behindert. Das Herz wird durch die Virusmyokarditis geschädigt, und seine Arbeitsleistung dadurch herabgesetzt. Die Pathogenese der Myokardschädigung wird von den Autoren nicht einheitlich beurteilt. Im An-

schluß an die grundlegenden Arbeiten von Robertson und Chesley [36] haben sich zahlreiche Autoren mit der Pathologie der Virusmyokarditis beschäftigt [37, 23, 10, 27]. Jungeblut [21] gelang es, das Virus aus dem Myokard zu isolieren. Laut Nordenstam [31] waren im Myokard sämtlicher an Poliomyelitis verstorbenen Kranken entzündliche Veränderungen anzutreffen. Jurow und Dolgopol [22] vermochten aus gewissen Prädilektionsstellen myokarditische Herde nachzuweisen.

Die im akuten Stadium beobachteten elektrokardiographischen Veränderungen werden von den einzelnen Autoren gleichfalls nach verschiedenen Gesichtspunkten beurteilt. Manning und Ju [28] führen die pathologischen Zeichen hauptsächlich auf K-Mangel zurück. Bengtsson und Johnsson [5] beobachteten wochenlang anwesende wechselnde EKG-Veränderungen bei Schädigung des Glossopharyngeus und Vaguskerns. Laake [23] sowie Frischknecht und Zellweger [17] führen die entzündlichen Veränderungen auf eine Läsion des sympathischen Nervensystems zurück. Gefter, Leaman und Mitarbeiter [18] bezweifeln die Spezizität der EKG-Zeichen und halten die Abweichungen für Folgen der Stoffwechselveränderungen, die den Fieberzustand begleiten.

Bei mit akuter Atemlähmung einhergehender Poliomyelitis sahen wir im Verlauf der Epidemien in den Jahren 1957 und 1959 am EKG deprimierte ST-Strecken, flache T_{1-2}-Zacken sowie wechselreiche und sich nicht stabilisierende Anzeichen von Reizbildungs- und Reizleitungsstörungen. Nach unseren Beobachtungen geht die Poliomyokarditis mit keinen charakteristischen EKG-Symptomen einher. Das EKG wird natürlich außer der Lokalisation der Entzündung — als morphologischem Faktor — auch durch ungenügende Sauerstoffversorgung und Störungen im Ionenhaushalt beeinträchtigt. Die Schädigung der Arbeitsmuskulatur bildet die ätiologische Grundlage der hämodynamischen Gleichgewichtsstörung, auf welche sich die anderen Schädigungen aufbauen. Weinstein [43] meint, die myokardiale Schädigung der akuten Phase beruhe auf direkter Virusschädigung; für die Einwirkung funktioneller, sog. »indirekter« Noxen zeugt indessen, daß es nicht immer gelungen ist, das anatomische Substrat der EKG-Veränderungen nachzuweisen. Die Reversibilität der hypoxiebedingten Veränderungen folgt u. a. aus unserer Beobachtung, daß sämtliche pathologischen Zeichen, die in dem im Hypoxiezustand aufgenommenen EKG zu sehen sind, nach Wiederherstellung des Gleichgewichtes verschwinden. Die Bedeutung der akuten myokardialen Insuffizienz ergibt sich deutlich aus der Mitteilung von Shutkin [39], der die Hälfte seiner 28 Fälle infolge akuter myokardialer Insuffizienz verlor.

Abb. 4 und 5 stellen EKG-Aufnahmen von dem 6 Monate alten Säugling P. V. dar, der an bulbospinaler Poliomyelitis mit totaler Respirationsinsuffizienz litt. Abb. 4 wurde nach

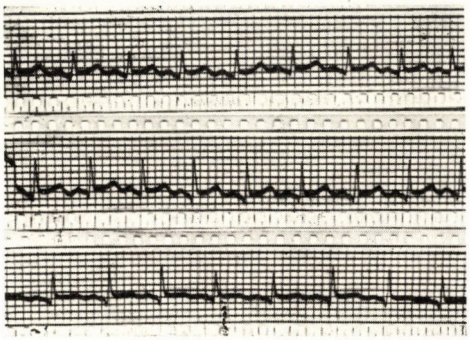


Abb. 4. Zeitzeichen 1/5 sec. Eichung 1 cm. Frequenz 160/Min. St_{1-2-3} eleviert

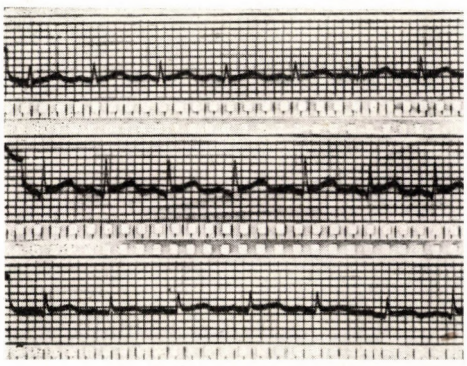


Abb. 5. Frequenz etwa 140/Min. St_{1-2-3} weniger eleviert

der Tracheotomie, aber noch im Zustand der Respirationsinsuffizienz aufgenommen. Die EKG-Zeichen könnten auch hypoxischer Herkunft sein. Abb. 5 entstand 30 Tage später. Das Respirationsgleichgewicht ist infolge der künstlichen Beatmung wieder zustande gekommen. Obschon klinisch nur die Leberschwellung und die kühlen Extremitäten auf Dekompensation deuteten, wies das EKG auf eine Läsion der Herzmuskulatur hin.

Infolge der verringerten Leistungsfähigkeit des geschädigten Myokards sinkt das Systolenvolumen. Mit einer Kompensation der peripheren Hypovolämie und Gewebsanoxie ist kaum zu rechnen, wenn auch die Regulationszentren des Zentralnervensystems geschädigt sind. Die Läsion des Vaguskerns geht mit extremer Tachykardie, die des Vasomotorzentrums mit katastrophaler Blutdrucksenkung einher. Unsere diesbezüglichen Erfahrungen bei Polioenzephalitis wurden unlängst veröffentlicht [14].

Im Falle einer isolierten zentralen Atemlähmung wird der Sauerstoffbedarf der Gewebe mitunter auch durch die motorische Unruhe des Kranken gesteigert.

Hypovolämie entsteht nicht nur infolge der Verminderung des Systolenvolumens, sondern auch aus anderen Gründen. An der Peripherie handelt es sich bei Hyperkapnie nur um eine vorübergehende Blutdruckerhöhung. Infolge der Verminderung des Systolenvolumens verlangsamt sich der venöse Rückfluß, und es entwickelt sich ein Circulus vitiosus. Die Hypovolämie wird durch Schwitzen und Erbrechen weiter verschlechtert. An der Peripherie erhöht sich die arteriovenöse O_2-Differenz. Im Stadium der peripheren Kompensation und Vasokonstriktion, d. h. in der »eretischen Schockphase« oder, um Hochreins [20] Nomenklatur zu benutzen, in der »sympathikotonischen Schockphase«, kann der periphere Wiederstand selbst bei Hypovolämie zunehmen. Das Schicksal des in Kreislaufschock geratenen atemgelähmten Kranken ist jedoch besiegelt, wenn wegen der Läsion des vasomotorischen Zentrums sowohl die spontane wie die

medikamentöse periphere Korrektion unmöglich wird, da die atonische Kreislaufinsuffizienz (dekompensierte Oligämie, paralytischer Kollaps) sicher zum Tode führt. Unter unseren bulbären Polioenzephalitisfällen gingen sämtliche mit Lähmungen des Vasomotorzentrums verknüpften Prozesse letal aus. Nach AUSTEN und Mitarbeitern [2] sei die Hypoxie der primäre und zum Schock leitende Faktor, der Mechanismus des Prozesses pulmonal bedingt, und die Läsion des vasomotorischen Zentrums wäre nicht ausschlaggebend.

PETTE [35] beobachtete Kollaps und Hyperthermie bei Läsion des ventromedialen Kerns der Substantia reticularis. Auch BAKER [3, 4] hält es für möglich, daß die Schädigung des vasomotorischen Zentrums nicht spezifisch, sondern anoxisch bedingt sei, und der irreversible Schock durch Hypoxie hervorgerufen werde.

Apnoe entwickelt sich bei jungen Säuglingen auch infolge von

II. Pertussis

In diesem Falle führen die gehäuften Hustenanfälle mit Hyperkapnie und Inspirationsinsuffizienz zum Bewußtseinsverlust. Im Apnoezustand erreicht die Gewebshypoxie zuweilen einen extremen Grad, aber in den anfallsfreien Perioden normalisiert sich die Oxygenisation der Gewebe. Zur Lösung der Apnoe sind wir gezwungen nach Sekretabsaugung eine intermittierende Beatmung mit Hilfe von Gummimaske und Handpumpe, notwendigerweise sogar künstliche Beatmung anzuwenden. Die Kreislaufschädigung hängt vom Grad der Gewebshypoxie und von der Dauer der Apnoe ab. In hämodynamischer Beziehung sind die gehäuften Anfälle einem Vasalvaschen Versuch äquivalent. Der venöse Rückfluß ist gehemmt, das Systolenvolumen sinkt. Dies ist jedoch nur einer der Faktoren der Hypovolämie, in deren Entstehung die Anorexie, das Erbrechen auch mitspielen. Ein Hindernis im kleinen Kreislauf (Bronchopneumonie, Atelektasie) beschleunigt die Erschöpfung des Myokards.

b) *Krankheitsbilder mit hochgradiger Verminderung der Atemfläche*

Laryngo-Tracheobronchitis, Bronchiolitis purulenta, ausgedehnte Atelektasie, entzündliche Lungenprozesse, die infolge transthorakaler Verletzungen kollabierte Lunge, sowie bilateraler Pneumothorax können gleichfalls zu Atmungsinsuffizienz führen, die sich nur mit der durch ein Tracheostoma vorgenommenen künstlichen Beatmung in Kombination mit Dauersog korrigierten läßt [38].

Die angeführten Krankheitsbilder bedeuten auch angesichts des gesteigerten Widerstands im kleinen Kreislauf eine Mehrarbeit für die rechte Herzhälfte.

Unter den entzündlichen Prozessen werden Herzmuskel und Gefäßwände insbesondere im Säuglings- und Kleinkindesalter bei Laryngo-Tracheobronchitis und Bronchiolitis purulenta sowie bei Bronchopneumonie vom Toxin der Krankheitserreger (Staphylo-, Strepto-, Pneumokokken) geschädigt.

Bei verringerter Leistungsfähigkeit des Herzmuskels kann die Bekämpfung des Hindernisses im kleinen Kreislauf erfolglos bleiben und sich ein Lungenödem entwickeln. Das Lungenödem, die weitere Verminderung der Atemfläche und der wachsende Widerstand im kleinen Kreislauf führen zu einem Circulus vitiosus. Mit einem konsekutiven Lungenödem muß man bei jedem der erwähnten Krankheitsprozesse rechnen. Austen und Mitarbeiter [2] halten das Lungenödem bei Poliomyelitis für einen primären, die Kreislaufstörung auslösenden Faktor und nicht für einen konsekutiven Zustand. Lassen [25] bezeichnet das bei künstlicher Beatmung auftretende Lungenödem als eine mit dem Verfahren zusammenhängende, von der Grundkrankheit unabhängige Komplikation, führt es auf den erhöhten negativen Druck der Beatmungsapparatur zurück und rechnet es zu den ungünstigen prognostischen Zeichen. Baker [4] meint, das Lungenödem sei eine Folge der durch die Vaguskernläsion hervorgerufenen Tachykardie und Insuffizienz, während Weinstein [43] das Lungenödem auf maßlose Sauerstoffeinatmung und Überdosierung der i. v. Flüssigkeit zurückführt. Christie [9] hält die Läsion des Vasomotorenzentrums für eine primäre Virusschädigung und den Schock sowie die konsekutive Hypoxie für die Ursache des Lungenödems.

Bengtsson und Nordenstam [6] sind der Ansicht, die kardiovaskuläre Insuffizienz bei Poliomyokarditis beruhe insbesondere auf dem Lungenödem und Versagen der rechten Herzhälfte. Ihrer Ansicht nach sei für die Kreislaufinsuffizienz nicht allein die Erkrankung des Myokards verantwortlich, sondern gemeinsam die zerebrale Schädigung, Hyperpyrexie, Myokarditis, Hypokaliämie und Hypalbuminämie. Ihre Ergebnisse stützen sich auch auf Druckmessungen mit Herzkatheterismus. Fieber, Toxinwirkung und die mit der Tracheotomie verbundene Operationsbelastung können auch zur Erschöpfung der Nebennierenrindenfunktion führen; dies zieht möglicherweise die weitere Beeinträchtigung des peripheren Kreislaufs nach sich [11].

Bei der morbillösen Laryngo-Tracheobronchitis im Zustand des hypoxischen Schocks bedeutet einen weiteren schädigenden Faktor die Nasenblutung, von der insbesondere in vernachlässigten Fällen — ceteris paribus — die Hypovolämie verursacht sein kann.

c) *Störung des Sauerstofftransports*

Bei CO-Vergiftung wird durch die künstliche Beatmung eine Störung der geweblichen Sauerstoffversorgung überbrückt [33]. Bis zur Wiederherstellung der Funktion läßt sich der Kranke mit künstlicher Beatmung am Leben erhalten. Ähnlich soll die Lage bei CN-Vergiftung sein [34]. Lázár und Molnár [26] berichteten unlängst über die erfolgreiche Beatmungsbehandlung eines Falles von CN-Vergiftung.

Infolge mangelhafter Sauerstoffversorgung des Zentralnervensystems wird die zentrale Regulation des

Kreislaufs und der Atmung geschädigt. Viele halten die Kreislaufschädigung und Hypoxie für die primäre Schädigung und die morphologische Veränderung der Regulationszentren des Nervensystems für die sekundäre, hypoxisch bedingte Noxe.

Bis zur Wiederherstellung des O_2-Transportes vermag man den Vergifteten nur mit künstlicher Beatmung am Leben zu erhalten. In bezug auf die Entwicklung der Kreislaufstörung und des Regulationsmechanismus sei auf die Ausführungen über die poliomyelitische Atemlähmung verwiesen.

d) *Krampfzustände*

Status eclampticus

Wenn bei infolge bakterieller und viraler Meningitis oder Meningo-Enzephalitis eintretendem Status eclampticus bzw. Tetanus die üblichen Verfahren ergebnislos bleiben, lähmen wir die quergestreifte Muskulatur mit Kurare und beheben den Krampfzustand des atmungsunfähig gewordenen Kranken unter gleichzeitiger künstlicher Beatmung. Während des Krampfanfalls sind Sauerstoffverbrauch und -bedarf der Muskeln besonders hoch. Die zentrale Kompensation wird im Krampfzustand durch die verringerte venöse Zuströmung und behinderte Vorhoffüllung gehemmt. Auf den peripheren Kreislauf wirkt dieser Umstand mit dem bereits beschriebenen Effekt. Bei purulenten Meningitiden wird das Myokard auch durch die Toxinwirkung in Mitleidenschaft gezogen. Wenn sich bei Meningokokken-Meningitis das Waterhouse-Friederichsensche Syndrom entwickelt, wird der periphere Kreislauf infolge der Funktionsstörung der Nebennierenrinde aus dem Gleichgewicht gebracht, und der Kranke gerät in Schock.

Tetanus

Im Krampfanfall ist die venöse Strömung zu den Vorhöfen behindert, das venöse Angebot und folglich auch das Systolenvolumen verringert sich. In den Intervallen erhöht sich der venöse Rückfluß, während der Diastole steigt der ventrikuläre Druck. Bei geschädigtem Myokard entleert sich die überfüllte Kammer während der Systole nicht, der periphere Arteriendruck sinkt, die Strömung verlangsamt sich und die Sauerstoffversorgung der Gewebe wird ungenügend (Evans und Mitarbeiter, 13).

Das Kreislaufsystem der älteren Kranken wird von den Krampfanfällen in Mitleidenschaft gezogen. Im Laufe des Lebens wird der durch degenerative Prozesse, gegebenenfalls durch Entzündung geschädigte Kreislaufapparat mit erhöhten Aufgaben belastet. Das wechselnde Systolenvolumen, der schwankende arterielle Druck stellen die sklerotischen, unelastischen Gefäßwände und das geschwächte Myokard vor Aufgaben, denen sie nicht gewachsen sind. Am EKG registrieren wir neben Tachykardie, deprimierten ST-Strecken, abgeflachten T-Zacken oft auch Reizleitungsstörungen. Sekretstauung in den Respirationswegen vor der Tracheotomie führt bisweilen infolge Belastung

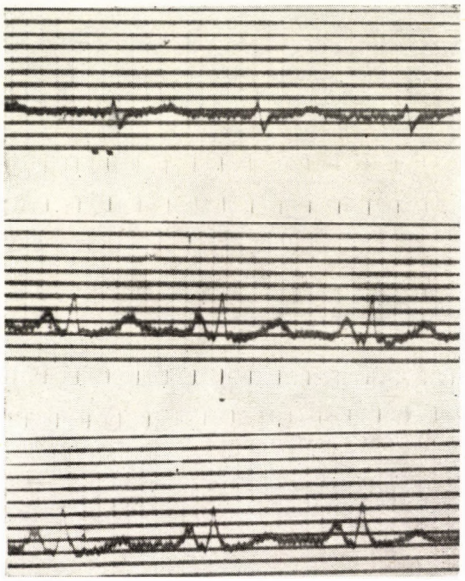


Abb. 6. Zeitzeichen 1/5 sec. Eichung 1 cm. Frequenz etwa 100/min, P_{2-3} pulmonale, flache, positive T_1

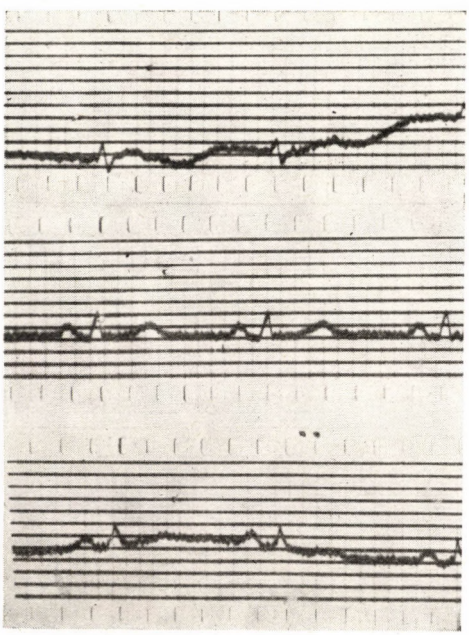


Abb. 7. Frequenz etwa 100/min. P_{2-3} zeigt keine steile Form. P pulmonale, nicht zu erkennen, T_1 flach

des kleinen Kreislaufs vorübergehend zu »P pulmonale« (Abb. 6 und 7).

II. Kreislaufkomplikationen bei langfristiger künstlicher Beatmung

Auf langfristige, gegebenenfalls jahrelange Beatmung sind vor allem Poliomyelitiskranke angewiesen, bei denen die Kreislaufstörung von zahlreichen Faktoren gestaltet und beeinflußt wird. Von der in der akuten Phase zustande gekommenen Poliomyokarditis wird die Leistungsfähigkeit des Herzmuskels beeinträchtigt. Darauf beruhen vermutlich die flachen T-Zacken und die low voltage. Die EKG der Abb. 8 und 9 stammen von einem an Poliomyelitis leidenden, atemgelähmten 29jährigen Kranken. In der akuten Phase, im Respirationsgleichgewicht, sehen wir bei künstlicher Beatmung Zeichen, die auf Schädigung der Arbeitsmuskulatur hinweisen (Abb. 8). Auf dem 2 Jahre später verfertigtem EKG (Abb. 9) von dem unverändert atemgelähmten und noch immer beatmeten Patienten sind die pathologischen Zeichen fast unverändert. Bei der mit richtig eingestellter Frequenz und Druck vorgenommenen Beatmung sieht man mitunter niedrige ST-Strecken, eventuell auch Zeichen, die auf eine Belastung der rechten Herzhälfte deuten. Den 2—3 Jahre nach der akuten Erkrankung plötzlich eintretenden Tod hält Weinstein [43] für die Folge der Poliomyokarditis. Wie wir bereits mitteilten (Farkas und Simon, 14), ist einer unserer Poliomyelitiskran-

ken, ein 4jähriges Kind, nach 4 Monate bestehender Atemlähmung und Quadriplegie plötzlich infolge zentraler Kreislaufinsuffizienz gestorben. Das EKG in Abb 10 ist in der akuten Phase, 2 Wochen nach der Tracheotomie, im Respirationsgleichgewicht bei künstlicher Beatmung verfertigt worden. In der 3 Monate später bei partieller Atemlähmung, aber im Respirationsgleichgewicht gemachten Aufnahme (Abb 11) sieht man unveränderte pathologische Zeichen.

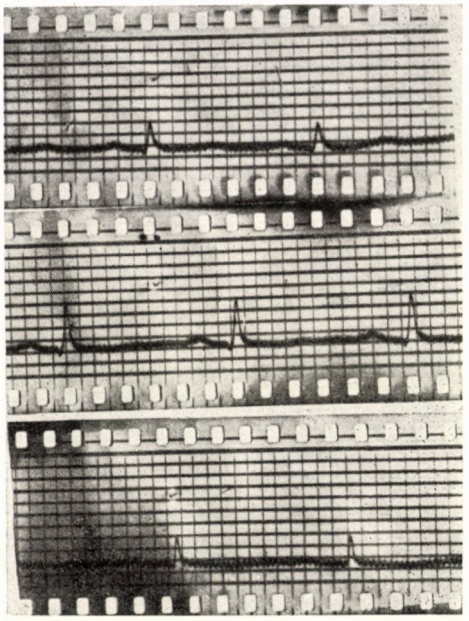


Abb. 8. Zeitzeichen 1/5 sec. Eichung 1 cm. Frequenz etwa 95/min. Kaum differenzierbar, nahezu isoelektrische T_{1-2}-Zacken

a) *Cor pulmonale*

Ein Cor pulmonale entsteht selten, selbst massive Atelektasie oder rezidivierende Bronchopneumonie rufen es nicht hervor. Cor pulmonale beobachteten wir bei einem erwachsenen Kranken, der wegen totaler spontaner Atmungsunfähigkeit seit 4 Jahren künstlich beatmet wird.

b) *Deformitäten*

Skoliose oder Thoraxdeformitäten bei gelähmten Kranken konnten wir dank der systematischen bewegungstherapeutischen Prävention selten beobachten. Die Rarität eines Cor pulmonale schreiben wir u. a. auch der günstigen Bewegungstherapie zu. Die seit der ersten großen Polioepidemie (1957) verstrichene Zeit ist zu kurz, um die Frage definitiv beurteilen zu können.

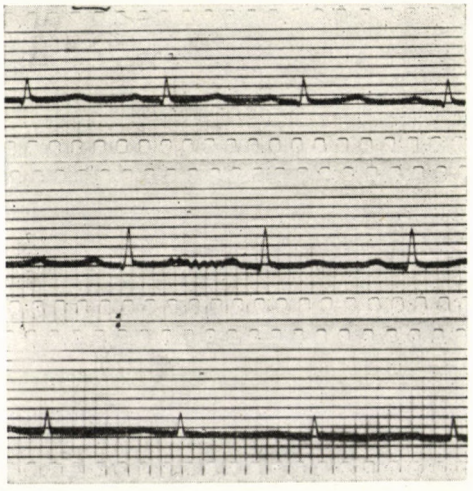


Abb. 9. Die T_{1-2}-Zacken sind zwar höher als vor 2 Jahren (Abb. 10), aber noch ausgesprochen flach

c) *Mediastinales Emphysem*

Dieser Zustand verursacht mitunter eine Kompression der großen Gefäße, die Verminderung des venösen Rück-

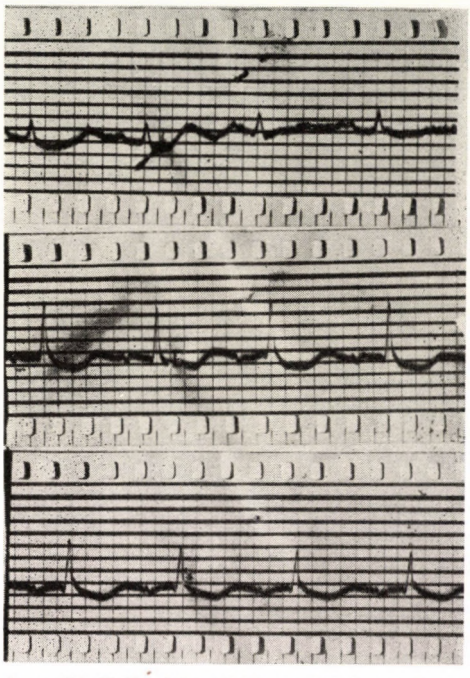


Abb. 10. Zeitzeichen 1/5 sec. Eichung 1 cm. Frequenz etwa 140/min. Sinus coronarius Rhythmus, pathologische Reizbildung. P_1 pos., P_{2-3} neg. St_{2-3} deprimiert. T_1 flach, positiv

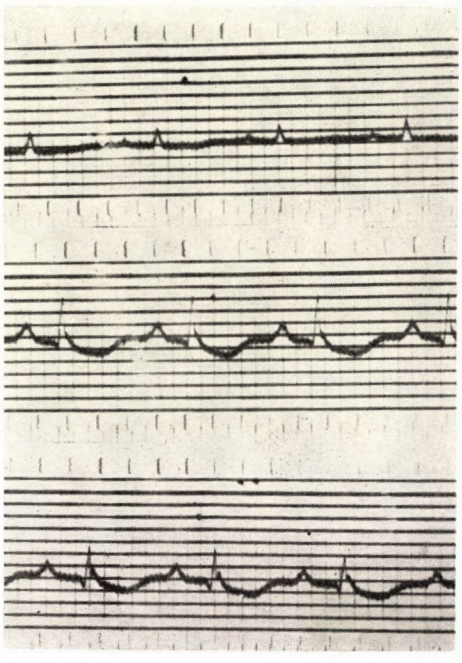


Abb. 11. Frequenz etwa 130/min. Sinusrhythmus. P_{2-3} steil, spitz; P pulmonale, St_{2-3} deprimiert, T_{1-2-3} nicht differenzierbar

flußes und kann konsekutiv zur Hypovolämie führen.

d) *Thrombophlebitis*

Weinstein [43] beobachtete Thrombophlebitis bei den auf künstliche Beatmung angewiesenen Poliomyelitiskranken häufiger als bei Extremitätengelähmten, und hält dafür die Dehydration und die eventuelle Hypoventilation verantwortlich.

Vermeidung der Hämokonzentration, passive Bewegung des Kranken und richtig eingestellte Beatmung sind laut Weinstein [43] für die Prophylaxe der Thrombophlebitis wesentliche Faktoren. Bei unseren Kranken entwickelte sich mitunter Thrombophlebitis nach chirurgischer Venenpräparation, wochenlanger Infusionsbehandlung und nach i. v. Darreichung von Antibiotika, aber nicht häufiger als in den ebenso behandelten Fällen anderer Ätiologie. Wahrscheinlich tritt diese Komplikation bei unseren Kranken auch deshalb selten auf, weil wir die von Weinstein erwähnten Gesichtspunkte auch aus anderen Gründen stets berücksichtigen und sorgfältig durchführen.

e) *Hypertonie*

An den kühlen, zyanotischen Gliedmaßen der an Quadriplegie leidenden Kranken fanden Abramson und Mit-

arbeiter [1] keine solchen Angiospasmen, welche die Hypertonie erklärt hätten. Von den Blutdruckschwankungen, die den auf Druckschwankungen des Beatmungsapparates beruhenden hämodynamischen Veränderungen zugeschrieben wurden, stellte es sich heraus, daß diese von anderen interkurrenten Ursachen ausgelöst werden. WEINSTEIN [43] beobachtete Tensionsschwankungen bzw. Hypertonie bei künstlicher Beatmung im Verlauf einer interkurrenten Bronchopneumonie. Nach Heilung des entzündlichen Prozesses verschwand auch die Blutdrucklabilität. WEINSTEIN und SHELOKOV [44] sowie MCDOWELL und PLUM [29] heben die Bedeutung der aszendierenden Niereninfektion, der Pyelonephritis, als eines hypertoniefixierenden pathogenetischen Prozesses hervor.

VICKERS [42] sah jahrelang dauernde Tensionserhöhung auch bei normaler Sauerstoffversorgung und Atmung. LACHMUND [24] meint, die Hypertonie sei zentraler Herkunft und beruhe auf einer Läsion der Substantia reticularis und des Hypothalamus.

f) *Atelektasie*

Das reichhaltige Sekret in den Atemwegen, die Sekretstauung und die Obstruktion der Bronchialzweige führen bisweilen zur Atelektasie. Durch den atelektatischen Bereich wird die Atmungsfläche verringert, der Wiederstand im kleinen Kreislauf erhöht. Der auf chronische Beatmung angewiesene Kranke kann von dieser Komplikation trotz sorgfältig durchgeführter Sekretabsaugung kaum bewahrt verden. Obwohl die Sekretabsaugung mit steriler Sonde durchgeführt wird, besteht immer die Gefahr einer sekundären Infektion durch das offene Tracheostoma und bei dem Kanülwechsel. Durch die rezidivierende, gegebenenfalls chronisch gewordene Bronchopneumonie wird der Kreislauf bzw. werden die Kreislauforgane des chronisch Atemgelähmten sowohl mechanisch wie toxisch geschädigt.

Die gelähmten Extremitäten sind zyanotisch, kühl, und der venöse Rückfluß aus ihnen geht langsamer vor sich. Auch dieser Umstand erklärt die Verminderung des Systolenvolumens bei den an Quadriplegie leidenden Kranken. Die günstige Wirkung passiver Bewegung, warmer Umschläge und der Heilgymnastik soll daher nicht nur vom orthopädischen, sondern auch vom hämodynamischen Gesichtspunkt hervorgehoben werden, da diese Maßnahmen die Blutzirkulation in den Gliedmaßen fördern.

Aus der Kompliziertheit und Variabilität der kreislaufpathologischen Beziehungen dieser Krankheitsbilder ergibt sich die Tatsache, daß eine Schematisierung der Behandlung gänzlich unrichtig wäre. Es kann sich nur um die Befolgung grundsätzlicher Richtlinien handeln, in den Einzelheiten muß man sich der jeweiligen Situation anpassen.

III. Kreislaufstörungen infolge falscher Einstellung des Respirators

a) *Hoher Beatmungsdruck*

Dieser steigert das Hindernis im kleinen Kreislauf, wirkt in hämodynamischer Beziehung wie das Volumen pulmonum auctum acutum und kann auch Lungenödem verursachen. Bei chronisch gesteigertem positivem Beatmungsdruck entwickelt sich zuweilen auch Bronchiektasie. Die Bronchiektasie, die Sekretstauung und die konsekutive Bronchopneumonie bewirken eine chronische Belastung des kleinen Kreislaufs und vermehren die Herzarbeit.

b) *Hyperventilation*

Beatmung mit zu hoher Frequenz kann zu respiratorischer Alkalose führen.

Sekundär wird der Kreislauf durch die auf die Hyperventilationsexsikkose folgende Hypersalämie, Temperaturerhöhung und Nierenfunktionsstörung belastet. Die Exsikkose als ein Hypovolämie und erhöhte Hämokonzentration auslösender Faktor begünstigt die zentrale Kreislauferschöpfung und hemmt die periphere Kompensation. Bekanntlich kann chronischer K-Verlust zur Myokardnekrose (Miller und Darrow, 30; Follis und Mitarbeiter, 16) und zu Herzinsuffizienz führen. Auf Hypokaliämie deutende EKG-Zeichen wurden bei unseren atemgelähmten Kranken nicht beobachtet. Die Variabilität des EKG ergibt sich aus dem Symptomenkomplex des verringerten Leistungsvermögens der Arbeitsmuskulatur, der veränderten Zwerchfellstellung, der die Dystension begleitenden abdominalen Hyperämie, des schwankenden Blutdruckes, der Hypoxie und Hypokaliämie.

c) *Sekretentfernung*

Bei den auf langdauernde Beatmung angewiesenen Kranken saugen wir das in den Respirationswegen gestaute Sekret täglich mehrmals durch das Tracheostoma ab. Bei der Manipulation muß, so rasch und sachkundig sie auch vorgenommen wird, die Beatmung ausgeschaltet werden. Nach der Atmungspause erfordert die Normalisierung der Anoxie, Zyanose, Tachykardie und Hypertonie jedesmal einige Minuten. In kreislaufpathologischer Beziehung sind die Absaugung und die vorübergehende Hypoxie als eine Stresswirkung zu betrachten. Deren intermittierende, wenn auch nur kurze Zeit währende Wiederholung ist ein Umstand, der nicht vernachlässigt werden darf. Während der Absaugung wird die Kreislaufsituation durch den effektlosen Husten noch verschlechtert. Die Halsvenen sind überfüllt, das Gesicht ist zyanotisch, das venöse Angebot zu den Vorhöfen verringert sich.

Diagnostik

Unter den diagnostischen Verfahren scheint uns die genaue klinische Beobachtung am wichtigsten, d. h. die Auswertung der einzelnen Symptome nach sorgfältiger Untersuchung des Kranken. Registrierung der Atem- und Pulszahl, Blutdruckmessung, quanti-

tative Feststellung der Flüssigkeitsaufnahme und -ausscheidung, sowie die Ermittlung der für die Tätigkeit des Respirators bezeichnenden Werte sind von unerläßlicher Wichtigkeit. Blutbild-, Serumeiweiß- und Hämatokritbestimmungen liefern ebenfalls wesentliche Angaben. Die üblichen gasanalytischen Respirationsuntersuchungen, besonders die von Boda und Murányi [8] ausgearbeiteten, unterrichten über den Zustand des Atmungsgleichgewichts bzw. der Atmungsinsuffizienz. Die Bedeutung der Röntgenuntersuchung liegt hauptsächlich in der Beurteilungsmöglichkeit der Atmungsfläche, der Zwerchfellstellung und in der Differentialdiagnostik des paralytischen Ileus, zugleich lenkt sie aber unsere Aufmerksamkeit auch auf die Veränderungen der Herzform und -größe. Die genauen und wiederholten Laboratoriumsuntersuchungen über den Zustand des Elektrolythaushalts, insbesondere die mehrmalige Serum-K-Bestimmung stellen unentbehrliche Maßnahmen dar. Reststickstoffbestimmung und Kreatinin-Clearance orientieren über die Nierenfunktion. Regelmäßig wiederholte, vergleichbare EKG-Aufnahmen ergänzen die Reihe der notwendigen Untersuchungen.

Angesichts des schlechten und gefährdeten Zustandes der Kranken vermeiden wir die schwer belastende Herzkatheterisierung.

Behandlung

Die Behebung der Hypoxie, die richtig eingestellte künstliche Beatmung, bilden die Grundvoraussetzung für die Sicherung des Kreislaufgleichgewichtes. Erst nach Wiederherstellung des Respirationsgleichgewichts kann man auf einen günstigen Effekt der kreislaufwirksamen Medikamente mit zentralem und peripherem Angriffspunkt rechnen. Die adäquate Beatmung [7] erfolgt mit einem Tank- oder Schaukelrespirator bzw. einem Apparat mit positivem Druck. Rein medikamentös, also ohne gründlicher Korrektion der Atmungsinsuffizienz kann die Kreislaufstörung nicht behoben werden.

Wenn sich die Kreislaufstörung durch Tachykardie noch normalisiert, also der periphere Kreislauf noch nicht versagt hat, sind folgende Maßnahmen zu treffen:

1. Im Hinblick auf die Erschöpfung sowie die psychische bzw. psychomotorische Unruhe verabfolgen wir ein Sedativum (24 Stunden hindurch 3 mg mg/kg Chlorpromazin per os oder 2 mg/kg i. m.). In Anbetracht der prompten Wirkung und geringen Toxizität dürfte das Chlorpromazin den Barbituraten vorzuziehen sein.

2. Zu gleicher Zeit verabfolgen wir i. v. 0,1—0,15 mg Strophanthin und wiederholen diese Gabe nötigenfalls in Intervallen von 8 Stunden.

3. Wenn Initialsymptome der Exsikkose vorliegen, so muß mit der auf Grund des Hämatokritwertes und Ionograms eingestellten gezielten i. v. Dauertropfinfusion die Flüssigkeitszufuhr gesichert werden.

4. Im Schockzustand leiten wir die Behandlung durch i. v. Verabreichung von Strophanthin und Blut-

transfusion ein, weil mit einer Erhöhung der Herzleistung nur bei Normovolämie gerechnet werden kann. Den peripheren Kollaps vermögen wir, wenn die Therapie noch in einer reversiblen Phase eingeleitet wird, durch Korrektion der Sauerstoffversorgung und kreisenden Blutmenge zu beheben. Die Pressorbehandlung, die Anwendung von Exzitantien, betrachten wir als eine ungeeignete Methode; diese Mittel steigern die Unruhe und die Tachykardie und erhöhen die Eklampsiegefahr. Die Stimulation des erschöpften Herzens bei Sauerstoffmangel kann zu raschem Kräfteschwund, Herzdilatation und -versagen führen.

Die Dauertropfinfusion von Plasma kann später durch ein geeignetes Aminosäurepräparat und entsprechender Elektrolytlösung ersetzt werden. Ist das vasomotorische Zentrum infolge Hypoxie reversibel geschädigt, so dürfen wir nach Wiederherstellung des Atmungsgleichgewichts mit einer Normalisierung der Kreislaufstörung rechnen.

Liegt schwere Kreislaufinsuffizienz vor, so leiten wir neben der Transfusion die medikamentöse Hibernation ein. Die Tropfinfusion wird in eine andere Vene eingebunden und die Elektrolytlösung, sowie der Cocktail lytique (Chlorpromazin-Promethazin-Pethidin-Gemisch 1 : 1 : 2) durch diese eingeführt. Sollten Zyanose, Hypotonie, filiformer Puls, Transpiration und Oligurie nach Dekonnexion und im Normovolämiezustand weiterbestehen, so wird das Verfahren mit physikalischer Kühlung kombiniert. Bei irreversibler Schädigung des vasomotorischen Zentrums versagt auch diese Therapie.

Bei der Schockbehandlung kommt zugleich mit der hohen Dosis eines Breitspektrum-Antibiotikums auch Nebennierenrindenhormon in Dauertropfinfusion in Frage. Intramuskuläre Darreichung bleibt infolge Resorptionsverhältnisse zuweilen erfolglos.

Nach Behebung der Anurie sorgen wir für den K-Ersatz durch i. v. verabreichter Darrow-Lösung.

Symptome der Hypokaliämie bedeuten zugleich eine Gefährdung des Herzmuskels, weshalb der K-Ersatz auch vom Gesichtspunkt der Kreislaufverbesserung als wichtige Maßnahme anzusehen ist. Vorsichtig muß man in diesem Fall mit den Digitalisglykosiden umgehen, weil der Herzmuskel bei K-Mangel diesen gegenüber erhöhte Empfindlichkeit zeigt; es muß somit eine niedrigere Dosis verabfolgt werden als bei normalem Se-K-Spiegel

Der O_2-Bedarf des untergekühlten Kranken ist vermindert; Atemfrequenz und Beatmungsdruck müssen daher herabgesetzt werden, solange die Temperatur subnormal ist.

Bei den chronisch, vielleicht jahrelang auf künstliche Beatmung angewiesenen Kranken wenden wir intermittierende Strophantinbehandlung oder ebenfalls intermittierende perorale Digitalisierung an.

Im Falle einer interkurrenten febrilen Erkrankung, z. B. Bronchopneumonie, bedarf der Patient gleichfalls i. v. Strophanthinbehandlung.

Bei chronischer Hypertonie verabfolgen wir peroral Reserpin oder eines der üblichen kombinierten Präparate. Die Behebung der renal bedingten Hypertonie ist von der Behandlung der urologischen Komplikation (Nephrokalzinose, Pyelonephritis) zu erwarten (O'Conner und Wiener, 32).

Zusammenfassung

Nach einem Überblick des Indikationsbereiches der künstlichen Beatmung werden die kreislaufpathologischen Beziehungen der einzelnen Krankheitsbilder (mit Atemlähmung einhergehende Infektion und Vergiftungen, Störung des O_2-Transportes, zu Verminderung der Atmungsfläche führende Prozesse, Status eclampticus, Tetanus) besprochen. Es werden die für die Störungen des Kreislaufgleichgewichts verantwortlichen Faktoren und die Zusammenhänge der fraglichen Krankheitsprozesse mit der Gleichgewichtsstörung und der komplizierten Funktion des Regulationsmechanismus analysiert. Die Rolle der Hypoxie bei den Störungen der zentralen und peripheren Zirkulation wird hervorgehoben. In der Therapie sind die Wiederherstellung des Respirationsgleichgewichtes, des Flüssigkeits- und Salzverlustes sowie die Steigerung des Arbeitseffektes der Herzmuskulatur als wichtigste Maßnahmen zu bezeichnen. Statt Pressorbehandlung wird die Dekonnexion empfohlen.

Schrifttum

1. Abramson, D. J., Flachs, K., Freiberg, J., Mirsky, J. A.: Blood Flow in Extremities Affected by Anterior Poliomyelitis. Ann. intern. Med. **71,** 391 (1943).
2. Austen, F. K., Koch-Weser, J., Field, R. A.: Cardio-Respiratory Problems in Severe Poliomyelitis Observed during the Recent Epidemic. New Engl. J. Med. **254,** 790 (1956).
3. Baker, A. B., Brown, J. A., Cornwell, S.: Poliomyelitis. Gastrointestinal Disturbances: Their Relationship to Lesions in the Hypothalamus. J. nerv. ment. Dis. **116,** 715 (1952).
4. Baker, A. B., Matzke, H. A., Brown, J. E.: Poliomyelitis. Bulbar poliomyelitis. Arch. Neurol. Psychiat. (Chicago) **63,** 257 (1950).
5. Bengtsson, E., Johnson, T.: Electrocardiographic Changes in Acute Anterior Poliomyelitis. Cardiologia (Basel) **20,** 65 (1952).
6. Bengtsson, E., Nordenstam, H.: The Poliomyelitis Epidemic in Stockholm 1953. Cardiovascular Complications in Fatal Cases of Poliomyelitis. Acta med. scand. Suppl. **316,** 95 (1956).
7. Boda, D., Kerekes, P., Nagy, L., Murányi, L.: A szakaszos túlnyomásos lélegeztetés eszközei. Orv. Hetil. (Budapest) **99,** 1452 (1958).
8. Boda, D., Murányi, L.: A New Method for the Measurement of the Partial Pressure of Bloodgases and of the Principal Data of Ventilation. Results of Measurements Made in Normal Children and in Children Under Respirator Treatment for Respiratory Paralysis. Acta paediat. (Uppsala) **47,** 516 (1958).
9. Christie, A. B.: Respiratory Failure in the Acute Case of Poliomyelitis. Brit. med. J. **2,** 663 (1954).
10. Dolgopol, V. B., Cragan, M. D.: Myocardial Changes in Poliomyelitis. Arch. Path. (Chicago) **46,** 202 (1948).
11. Ebert, R. V., Stead, E. A.: Circulatory Failure in Acute Infections. J. clin. Invest. **20,** 671 (1941).
12. Eppinger, H.: Permeabilitätspathologie. Springer, Wien 1949.
13. Evans, J. M., Walter, C. W., Hellems, H. K.: Alterations in the Circulation during Cardiac Tamponade due to Pericardial Effusion. An Experi-

mental Study Employing Cardiac Catheterisation. Amer. Heart J. **39,** 181 (1950).
14. Farkas, É., Simon, L.: Zur Klinik und Therapie der Poliomyelitis. Acta paediat. hung. **1,** 333 (1960).
15. Fine, J., Seligman, A. M.: Traumatic Shock: IV. A Study of the Problem of the "Lost Plasma" in Haemorrhagic Shock by the Use of Radioactive Plasma Protein. J. clin. Invest. **22,** 285 (1943).
16. Follis, R. H., Orent-Keiles, E., McCollum, E. V.: The Production of Cardiac and Renal Lesions in Rats by a Diet Extremely Deficient in Potassium. Amer. J. Path. **18,** 29 (1942).
17. Frischknecht, W., Zellweger, H.: Elektrokardiogramme bei Poliomyelitis. Helv. Paediat. Acta **5,** 448 (1950).
18. Gefter, W. J., Leaman, W., Lucchesi, P. F., Maker, J. E., Dworin, M.: The Heart in Anterior Poliomyelitis. Amer. Heart. J. **33,** 228 (1947).
19. Gömöri, P.: A coronariakeringés regulatioja hypoxiában. Orv. Hetil. (Budapest) **24,** 849 (1959).
20. Hochrein, M., Schleicher, I.: Zur Therapie schwerster chronischer Herzinsuffizienz. Med. Mschr. **10,** 586 (1956).
21. Jungeblut, C. W., Edwards, J. E.: Isolation of Poliomyelitis Virus from the Heart in Fatal Cases. Amer. J. clin. Path. **21,** 601 (1951).
22. Jurow, S. S,. Dolgopol, V. B.: Interstitial Pneumonia and Focal Myocarditis in Poliomyelitis. Amer. J. med. Sci. **226,** 393 (1953).
23. Laake, H.: Myocarditis in Poliomyelitis. Acta med. scand. **60,** 159 (1951).
24. Lachmund, H.: Hypertension in Poliomyelitis. Dtsch. med. Wschr. **75,** 450 (1950).
25. Lassen, H. C. A.: Poliomyelitis. Wld. Hlth. Org. Genève 1955.
26. Lázár, I., Molnár, Gy.: Gépi lélegeztetés életmentő hatása súlyos cyanmérgezésben. Orv. Hetil. (Budapest) **20,** 937 (1961).
27. Ludden, T. E., Edwards, J. E.: Carditis in Poliomyelitis. An Anatomic Study of Thirty-Five Cases and Review of Literature. Amer. J. Path. **25,** 357 (1949).
28. Manning, M. P., Ju., P. N. G.: Electrocardiographic Changes in Poliomyelitis. Analysis of 150 Cases. Amer. J. med. Sci. **222,** 658 (1951).
29. McDowell, F. H., Plum, F.: Arterial Hypertension Associated with Acute Anterior Poliomyelitis. New Engl. J. Med. **245,** 241 (1951).
30. Miller, H. C., Darrow, D. C.: The Production of Cardiac Lesions by Repeated Injections of Desoxycorticosterone Acetate. J. clin. Invest. **21,** 601 (1942).
31. Nordenstam, H.: Patho-Anatomical Findings in 26 Fatal Cases of Poliomyelitis. Acta med. scand. Suppl. **316,** 95 (1956).
32. O'Conner, J. J. Jr., Wiener, L.: Urologic Problems in Postpoliomyelitic Patients in Respirators with Special Emphasis on Major Urologic Surgery. J. Amer. med. Ass. **162,** 164 (1956).
33. Oettingen, von, W. F.: Poisoning. A Guide to Clinical Diagnosis and Treatment. Saunders, Philadelphia (1958).
34. Paulet, G.: Valeur et mécanisme d'action d'oxygénotherapie dans le traitement de l'intoxication cianhydrique. Arch. int. Physiol. **63,** 340 (1955).
35. Pette, H.: Pathologie und Pathophysiologie der bulbären Form der Poliomyelitis. Münch. med. Wschr. **101,** 353 (1959).
36. Robertson, H. E., Chesley, A. J.: Pathology and Bacteriology of Acute Poliomyelitis. Arch. intern. Med. **6,** 233 (1910).
37. Saphir, O.: Visceral Lesions in Poliomyelitis. Amer. J. Path. **21,** 99 (1945).
38. Székely, O., Boda, D., Szántó, Gy., Baranyai, E.: Ablakos bordatörés kezelése gépi lélegeztetéssel. Magy. Seb. **1,** 10 (1959).
39. Shutkin, N. M.: Clinical Notes on an Epidemic of Poliomyelitis. Ann. intern. Med. **34,** 655 (1951).
40. Stein, E.: Die akute Kreislaufinsuffizienz. Internist **1,** 9 (1961).
41. Takács, L.: A szív keringése hypoxiás állapotokban. Magy. belorv. Arch. **9,** 72 (1956).
42. Vickers, H. D.: Anterior Poliomyelitis. Relation to Hypertension in Young Adults. N. Y. J. Med. **40,** 55 (1944).
43. Weinstein, L.: Cardio-Vascular Disturbances in Poliomyelitis. Circulation (New York) **15,** 735 (1957).
44. Weinstein, L., Shelokov, A.: Cardiovascular Manifestations in Poliomyelitis. New Engl. J. Med. **244,** 281 (1951).

Chefarzt Dr. E. Farkas
Gyáli ut 5
Budapest IX., Ungarn

Beiträge zur Bedeutung des Vitamin E im Kindesalter

Von

F. Gerlóczy und B. Bencze

I. Kinderklinik der Medizinischen Universität Budapest (Direktor: Prof. Dr. P. Gegesi Kiss)

(Eingegangen am 11 Juli, 1961)

Eine der Hauptrichtungen der Vitaminforschung war Jahrzehnte hindurch die Erkennung der menschlichen Mangelkrankheiten. Dies ermöglichte die Diagnose und Behandlung einer ganzen Reihe von Syndromen und pathologischen Zuständen, die vom Vitaminmangel hervorgerufen werden. Damit wurde die erste große Phase der Vitaminforschung abgeschlossen, und die diesbezüglichen Untersuchungen haben sich in letzter Zeit neuen Gebieten zugewendet. Viele der grundlegenden Fragen warten noch der Klärung. Insbesondere ist das bei Vitamin E der Fall. Obwohl zahlreiche Detailfragen der biologischen Wirkungsweise des Vitamin E klargestellt wurden, ist eine einheitliche Erklärung des Wirkungsmechanismus noch nicht bekannt. So wissen wir heutzutage — fast vier Jahrzehnte nach der Entdeckung dieses Vitamins — noch immer nicht mit Sicherheit, was eingentlich seine Rolle im menschlichen Organismus ist. Es stehen uns keine zuverlässigen Angaben hinsichtlich des menschlichen Bedarfes zur Verfügung, ebensowenig ist die Frage entschieden, ob eine menschliche E-Avitaminose überhaupt vorkommt. In der vorliegenden Arbeit möchten wir diese letztere Frage — hauptsächlich in ihrer Beziehung zum Kindesalter — besprechen.

Die erste, auf Rattenversuchen beruhende Auffassung (Anti-Sterilitäts-Vitamin) erwies sich bald als einseitig und eng, da es sich herausgestellt hat, daß die Degeneration der Muskulatur eine allgemeinere Mangelerscheinung ist, als die Ausfallsyndrome des Reproduktionssystems. Nach Entziehung des Vitamin E tritt nämlich bei sämtlichen untersuchten Tierarten Muskeldegeneration auf, selbst bei solchen Tieren, bei denen die genitale Sphäre intakt bleibt (Anti-dystrophisches Vitamin). Bald darauf wurden die Veränderungen des Nervensystems bei E-defizienten Tieren bekannt. Auf Grund dieser Trias nahm nun die klinische Anwendung des Vitamin E auf drei großen Gebieten ihren Anfang: Bei obstetrisch-gynäkologischen Krankheitsbildern, bei der progressiven Muskeldystrophie und bei Krankheiten des Nervensystems. Nach der ursprünglichen Annahme sollte bei diesen Zuständen, — die eine weitgehende Analogie zu den experimentellen Mangelerscheinungen aufweisen —, ein Vitamin-E-Mangel bestehen. Diese Auffassung konnte aber nicht bewiesen werden und auch die Ergebnisse haben diese Hypothese überhaupt nicht, oder nur in geringem Maße bestätigt. Zwar berichtet man bei einzelnen Anomalien der genitalen Sphäre über zufriedenstellende Resultate, die Erklärung

kann aber selbst bei diesen Fällen nicht in der Substitutions-Therapie gesucht werden. Die inzwischen an Hühnern durchgeführten Experimente haben die Aufmerksamkeit auf ein wichtigeres Merkmal der Vitamin-E-Mangelkrankheit als die bisher gekannten gelenkt: nämlich auf die Wirkung des Vitamin E auf die Gefäße. Heute sind bereits zahlreiche diesbezügliche Angaben auch beim Menschen bekannt. Auf dem III. Internationalen Vitamin-E-Kongreß (Venedig 1955) wurde sogar ein Antrag gestellt, das Vitamin E angiophiles Vitamin zu benennen. Auf diesem Kongreß machte sich übrigens kein sonderliches Interesse nach der erwähnten »Trias« mehr geltend, wie auf den beiden vorausgegangenen (I. Kongreß in London, 1939; II. in New York, 1949), sondern es wurde auf andere, wichtigere Indikationsgebiete in der menschlichen Pathologie verwiesen, und zwar auf periphere Erkrankungen, mit den Gefäßstörungen eng zusammenhängende Haut- und sonstige Leiden,* Erkrankungen des Kranzgefäßsystems und Augen-(Retina-) Veränderungen.** Zufriedenstellende Ergebnisse konnten aber nur mit hohen Dosen erzielt werden, so daß wir es in diesen Fällen nicht mehr mit einem Vitamineffekt, sondern mit pharmakodynamischen Wirkungen des Vitamin E zu tun haben. Daraus folgt, daß wir diese Krankheitsbilder nicht ohne weiteres als Mangelkrankheiten auffassen können. Hinsichtlich der physiologischen Notwendigkeit des Vitamin E dürfen wir heute keinen Zweifel mehr hegen. In Tierexperimenten konnte die Rolle des Vitamin E im Eiweiß-, Fett- und Kohlenhydratstoffwechsel, im enzymatischen System, bei den endokrinen Funktionen, ferner sein lipotroper Effekt usw. eindeutig bewiesen werden. Diese Wirkungen sind aber meistens auf den antioxydanten Effekt des Vitamin E zurückzuführen. Es sind ja auch andere Stoffe bekannt, die dem Vitamin E ähnlich als Antioxydanten tätig sind und es hat kein anderes Vitamin so viele Substituenten, wie gerade das Vitamin E. Die zufriedenstellenden Ergebnisse, über die in der menschlichen Pathologie bisher berichtet wurde, können dadurch erklärt werden, daß das Vitamin E nicht nur als ein unentbehrlicher Ernährungsfaktor im Stoffwechsel des Menschen teilnimmt, sondern auch eine Heilwirkung bei solchen Krankheiten ausüben kann, die weder Mangelkrankheiten noch Avitaminosen sind.

Die charakteristischen Mangelerscheinungen können durch die Entziehung des Vitamin E bei jungen Tieren leichter herbeigeführt werden als bei Erwachsenen. Die Mangelsymptome treten ja nur dann auf, wenn das Tier in der frühesten (prä- und in der unmittelbar postnatalen) Phase — also bevor die Speicherung ihren Anfang nahm — einen Vitamin-E-Mangel erlitten hat. Wenn die Gewebsdepots aufgefüllt werden, gelingt ihre Entleerung bzw. die Auslösung einer Mangelkrankheit nur durch eine langdauernde Vitaminentziehung. Auch

* Thrombophlebitis, Thrombose, Endoangiitis (Thromboangiitis) obliterans (BUERGERsche Krankheit), Atherosklerose (Claudicatio intermittens) und frühe Gangrän der Extremitäten, verzögerte Wundheilung, Kraurosis vulvae.

** In den letzten Jahren wurde die Möglichkeit eines Vitamin-E-Mangels bei der Entstehung der verschiedensten Krankheiten angenommen und bei einer ganzen Reihe von Krankheiten über die günstige Wirkung des Vitamin E berichtet. Diese Mitteilungen müssen aber mit einem gewissen Vorbehalt betrachtet werden, da *a)* die Auffassungen hinsichtlich der einzelnen Krankheiten verschieden sind, *b)* mehrere Krankheiten mit Vitamin E behandelt werden, die mit den experimentell bedingten Symptomen der Vitamin-E-Insuffizienz und mit ihren Kriterien sehr wenig oder gar nichts zu tun haben, schließlich *c)* im Vergleich zum Schrifttum über therapeutische Erfahrungen ex iuvantibus die Anzahl der Arbeiten relativ klein ist, in denen die Ergebnisse durch biochemische, pathohistologische Untersuchungen, Belastungen bzw. Serumbestimmungen unterstützt sind.

beim Menschen ist die Entstehung einer E-Avitaminose im Erwachsenenalter kaum möglich, von ihrem einwandfreien Vorkommen haben wir keine Kenntnis.* Es ergibt sich die Frage, ob eine Vitamin-E-Insuffizienz in der frühesten Phase des menschlichen Lebens auftreten kann, und wenn ja, ob solche Mangelzustände bekannt sind?

Neugeborenenalter

I. Wie wir sehen werden, kann bei der Geburt und unmittelbar nachher eine so eigenartige Lage entstehen, daß — in bezug auf die Vitamin-E-Versorgung — der Neugeborene selbst unter physiologischen Bedingungen in einen kritischen Zustand gelangt.

1. Der Organismus der schwangeren Frau ist reicher an Vitaminen, als der der nicht schwangeren [247, 248, 200] und mit dem Fortschreiten der Gravidität steigt die Menge des E-Vitamins in ihrem Organismus allmählich an [229, 214, 140].

Das Vitamin E zeigt also in diesem Fall im Vergleich zu den anderen Vitaminen ein gegensätzliches Verhalten.

2. Der Vitamin-E-Gehalt der Gewebe und Organe der Frucht ist hingegen sehr niedrig, selbst beim Neugeborenen kaum höher [1, 153, 62]; während beim Erwachsenen 70 mg und beim Neugeborenen 5,6 mg Vitamin E pro Körpergewebskilogramm enthalten sind, finden wir beim Fötus nur 3,1 mg. Die Frucht kommt also mit einem sehr hohen Vitamin-E-Bedarf zur Welt.

3. Hinsichtlich der Permeabilität oder Impermeabilität der Plazenta haben wir im Schrifttum widersprechende Angaben gefunden [249, 2, 11, 229, 161, 41, 172, 167, 17]. Deshalb haben wir die plazentare Vitamin-E-Schranke untersucht und dabei gefunden [84], daß der Vitamin-E-Spiegel des mütterlichen Blutes durchschnittlich das Doppelte desjenigen der Nabelschnur ist.

Wir haben (nach Benczes Methode, 21, 19, 20) den Vitamin-E-Gehalt des Serums im Blut der gebärenden Mutter (I. beim Beginn der Geburt. II. unmittelbar nach der Entbindung, jedoch vor der Abtrennung der Plazenta), ferner im gleichzeitig mit der zweiten Blutentnahme gewonnenen Nabelschnurblut (III.) untersucht und dabei gefunden, daß während keine signifikante Abweichung zwischen den durchschnittlichen Werten (M) des Blutes I. und II. besteht, eine wesentliche Abweichung hingegen zwischen dem letzteren (M = 0,578 ml/100 ml Serum) und dem Nabelschnurblut (M = 0,283/100 ml) gefunden wurde (s. Abb. 1).

* Eines der histopathologischen Zeichen des langdauernden Vitamin-E-Mangels beim Tier ist die intrazelluläre Ablagerung des säurefesten, sog. Zeroidpigments, dessen Bildung durch den lokalen Mangel des E-Vitamins antioxydanter Wirkung (Autooxydation ungesättigter Fettsäuren, Anhäufung von Peroxyden) erklärt werden kann. Es ist beachtenswert, daß Pappenheimer und Mitarbeiter [184], ferner Tverdy und Mitarbeiter [245] bei an solchen Krankheiten Verstorbenen, die mit einer chronischen Störung der Fettabsorption einhergehen, dasselbe Pigment in den gleichen Geweben wie bei den Versuchstieren nachweisen konnten, ja sogar bei einem Fall (Sprue) auch die Muskel- und Hodenatrophie auf eine E-Avitaminose hingewiesen hat. Leider stehen uns in allen diesen 5 Fällen keine Angaben hinsichtlich der Vitamin-E-Konzentration des Blutserums (in vivo) bzw. der Gewebe (post mortem) zur Verfügung.

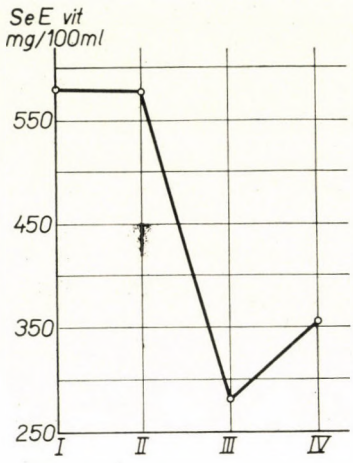


Abb. 1. Untersuchung der Vitamin-E-Schranke (Barrière) der Plazenta: Mittelwert (M) des Serum-E-Vitamingehaltes beim Beginn der Entbindung (I) und unmittelbar nach der Geburt, vor der Abtrennung der Plazenta (II), und gleichzeitig damit im Blut der Vena umbilicalis (III), ferner des Neugeborenen (IV) am 2.—6. Tag

Es scheint also, daß ein beträchtlicher Teil des Vitamin-E-Gehaltes des mutterlichen Blutes von der Plazentarschranke retiniert wird, was bei den Säugern bereits früher nachgewiesen wurde bei der Ratte [151], bei Ziegen, Schafen und Schweinen [257], bei der Kuh [186]*.

4. Die dürftige Versorgung der Gewebsdepots und der daraus folgende hohe Vitamin-E-Bedarf wird von der Gestaltung der Vitamin-E-Konzentration im Blutserum unmittelbar nach der Geburt deutlich widerspiegelt.

* Wir konnten Vitamin E in der Vernix caseosa nachweisen [102]. Die Analysen haben gezeigt, daß der Vitamin-E-Gehalt der Fruchtschmiere in einzelnen Fällen den der an Vitamin E reicheren Organe erreicht. Für die Versorgung mit Vitamin E steht also der Frucht nicht nur der diaplazentare Weg offen.

Deshalb haben wir die Normalwerte des Serum-Vitamin E bei Neugeborenen [84] und im Säuglingsalter [22, 85, 94] bestimmt und gefunden, daß der durchschnittliche Wert des physiologischen Serum-Vitamin-E-Gehaltes des Neugeborenen unmittelbar nach der Geburt 0,283 mg/100 ml Serum, am 2.—6. Tag 0,353 mg/100 ml, und beim Säugling (I.—XIII. Monat) 0,383 mg/100 ml beträgt.

Der Vitamin-E-Gehalt des Blutes ist also beim Neugeborenen, und noch mehr bei der Frühgeburt niedrig, beim Säugling bereits höher und steigt beim Kind weiter an [17, 111, 134, 166]. Der Vitamin-E-Gehalt der Gewebe bzw. des Blutes nimmt also mit dem Lebensalter (Fötus, Frühgeburt, Neugeborenes, Kind, Erwachsener) zu, der Vitamin-E-Bedarf hingegen ab.

II. Wir wollen nun prüfen, wie dieser Vitamin-E-Mangel (»Vitamin-E-Krise«) unter physiologischen Bedingungen ersetzt bzw. wodurch das Ausbleiben dieses Ausgleiches (unter pathologischen Bedingungen) erklärt werden kann.

1. Nach Moyers [167] sowie eigenen Untersuchungen [84] steigt der Vitamin-E-Gehalt des Blutes beim Neugeborenen gleich in den ersten Tagen an. Wie wir gefunden haben, steht diese Erhöhung mit dem Beginn der kolostralen Milchabsonderung in Zusammenhang. Der Blut-Vitamin-E-Wert des Neugeborenen bleibt bis zum Beginn der Nahrungsaufnahme auf demselben niedrigen Niveau, wie unmittelbar nach der Geburt. Sobald das Neugeborene Nahrung aufzunehmen beginnt, nimmt die Auffüllung seiner Depots ihren Anfang. Wright und Mitarbeiter [260] haben außerdem

noch nachgewiesen, daß während der Blut-Vitamin-E-Wert des Säuglings in den ersten Tagen nach der Geburt steigt, derjenige der stillenden Mutter während derselben Zeit etwas abnimmt. Mit dem Vitamin-E-reichen Kolostrum* erschließt sich also eine reichliche physiologische Vitamin-E-Quelle (durch die Mamma-Barrière) dem Neugeborenen.

2. Da die Auffüllung der Depots und der folgliche Anstieg des Blutspiegels vom Vitamin-E-Gehalt der Nahrung abhängt, ist diese Erhöhung bei einer aphysiologischen (künstlichen) Ernährung** unbedeutend und der Ersatz derart verzögert, daß sogar nach 8 Monaten eine beträchtliche Differenz zwischen den Blutspiegeln des gestillten und des künstlich ernährten Säuglings besteht [260].

3. Bei Frühgeburten findet dieser Ausgleich überhaupt nicht statt. Der Blutspiegel des gestillten Frühgeborenen steigt in den beiden ersten Monaten nicht [167, 178], und derjenige des künstlich ernährten nimmt in den ersten 40 Tagen stufenweise ab [260]. Aus diesen Daten kann darauf geschlossen werden, daß die Vitamin-E-armen Depots der Frühgeburten in dieser frühen Phase aufgefüllt werden.

Beachtenswert sind die Zusammenhänge, die bei den Untersuchungen von György und Mitarbeitern und von anderen [204—206, 105, 106, 173] gefunden worden sind. Die roten Blutkörperchen der an Vitamin-E-Mangel leidenden Ratten und ihrer Neugeborenen sind nach Zugabe von H_2O_2 in vitro und in vivo gleichartig leicht hämolysierbar. Durch Vitamin-E-Gabe kann diese pathologische Hämolyse normalisiert werden. Dasselbe ist auch für die roten Blutkörperchen des Neugeborenen und der Frühgeburt gültig, jedoch nur in den ersten Lebenstagen. Es hat sich herausgestellt, daß mit einem niedrigen Vitamin-E-Spiegel eine beträchtlichere Hämolyse einhergeht und umgekehrt, das Tempo der Hämolyse also in umgekehrtem Verhältnis zur Vitamin-E-Konzentration des Blutes steht. Durch die perorale Gabe von Vitamin E konnte diese gesteigerte Empfindlichkeit der Erythrozyten bei Frühgeburten und Neugeborenen abgewehrt werden, was aber mit der Mutter verabfolgtem Vitamin E, also auf diaplazentarem Wege, nicht erreicht werden konnte. Da dieser Hämolyse-Test bei Berücksichtigung der ursprünglichen Versuchsanordnung über einer Vitamin-E-Konzentration von etwa 500 mg/100 ml negativ wird, erreicht die Hämolyse bei trinkenden (gestillten) Neugeborenen bald den normalen Wert, wogegen bei künstlich Ernährten, Frühgeburten — besonders bei fettarmer Ernährung — eine gesteigerte Hämolyse mit protrahierter Normalisierung beobachtet werden kann. Beachtenswert ist, daß diese ausdrückliche Korrelation zwischen Hämolyse und Vitamin-E-Blutspiegel vor dem Beginn der Ernährung nicht nachweisbar war. Vor Beginn der Ernährung muß also das Vorhandensein von anderen, die Zellmembran schützenden Stoffen außer dem Vitamin E angenommen werden.

III. Infolge der Eigenheiten der frühesten Lebensphase sind also die Vorbedingungen der Entstehung einer E-Hypo- bzw. -Avitaminose,

* Der Vitamin-E-Gehalt des menschlichen Kolostrums ist höher [197, 3, 49] als der der reifen Muttermilch [171, 197, 119, 139, 49].

** Im Kolostrum der Kuh [124] bzw. in der Kuhmilch [171, 197, 3, 125, 117, 147, 124] ist weniger Vitamin E als in der Muttermilch, und in der mageren Kuhmilch sind nur Spuren [3].

besonders bei Frühgeburten, gegeben. Es erhebt sich nun die Frage, ob ein klinisch erkennbarer Mangelzustand und solche Mangelsymptome in diesem Alter tatsächlich vorkommen.

Erstmals wurde von uns 1947 darüber berichtet [56], daß das sog. Sklerödem des Neugeborenen als eine Mangelkrankheit zu betrachten ist, da es durch Vitamin-E-Gabe verhütet bzw. behoben werden konnte.

Unsere klinischen Untersuchungen nahmen bei Beobachtungen am Krankenbett ihren Anfang. Auf Grund einer Auffassung »a priori« haben wir einer unreifen Frühgeburt (die außerdem noch an ausgedehntem Sklerödem litt) Vitamin E gegeben, worauf ein erheblicher Flüssigkeitsverlust eintrat und das Sklerödem rasch verschwunden ist. Sodann haben wir je 10 mg d,l,*a*-Tocopherol-Azetat 13 Sklerödemkranken Frühgeborenen peroral verabfolgt. Die dadurch erzielten Ergebnisse waren überraschend gut, bei 11 Fällen trat aber wiederum eine gesteigerte Gewichtsabnahme ein. In der Folge haben wir 38 Sklerödemkranken Frühgeburten Vitamin E in einer Dosierung gegeben, bei der keine unerwünschte Gewichtsabnahme zu befürchten war, und 36 von 38 Patienten heilten. Im Laufe unserer weiteren Untersuchungen machten wir ähnliche Feststellungen bei 54 von 57 sklerödemkranken Frühgeburten, und später bei mehr als 200 Sklerödemkranken. Unsere Untersuchungen haben wir außer der I. Geburtshilflichen Klinik auch auf das Krankengut der II. Geburtshilflichen Klinik und der I. Kinderklinik, Budapest, ausgedehnt und über unsere neueren Feststellungen 1949 [79—82] berichtet bzw. die Ergebnisse unserer Untersuchungen 1950 zusammengefaßt [83].

Anhand der Zusammenhänge zwischen Sklerödem* und Vitamin-E (dadurch, daß parallel mit dem Verschwinden des Sklerödems die Diurese zunimmt), haben wir auf die wasserentziehende Wirkung des Vitamin E beim Menschen hingewiesen.

1. Der beobachtete Zusammenhang ist nur in den ersten Tagen augenfällig. Bei der überwiegenden Mehrzahl der Fälle erscheint das Sklerödem am 2.—3. Lebenstag und reagiert auf Vitamin E** ebenfalls nur in den ersten Tagen. Je später das Vitamin E verabreicht wurde, desto kleiner war die wasserentziehende Wirkung. Das Sklerödem konnte auch durch der Mutter verabfolgtes Vitamin E (nur die Mutter hat Vitamin E bekommen, nicht aber die Frühgeburt) behoben werden. Sobald die Milchabsonderung einsetzte, ist das Sklerödem verschwunden.

* Andere Berichte über die Vitamin-E-Behandlung der sklerödemkranken Frühgeburten sind nicht vorzufinden. Im Zusammenhang mit Sclerema adiposum kennen wir nur eine einzige Angabe, diejenige von Szász [232]: Sie berichtet über 6 Säuglinge mit normalem Geburtsgewicht und normalen Körpermaßen, die jünger als 3 Monate waren, mit Frauenmilch ernährt wurden und 14 Tage lang gut gediehen. In der 3. Woche kam die Gewichtszunahme zum Stillstand, und es traten Stoffwechsel- und endokrine Störungen (Nebennieren-Hypophysenhinterlappen- und Schilddrüseninsuffizienz), ferner neuromuskuläre Störungen und Sklerema auf. Durch antitoxische, symptomatologische und innersekretorische Behandlung, ferner hohe Vitamin-E-Dosen wurden gute Ergebnisse erzielt. Zwei Fälle werden ausführlich beschrieben (der eine war ein 5 Wochen alter, 3400 g schwerer, prätoxischer, sodann septischer dystrophisch-dyspeptisch exsudativer Säugling, der andere ein 3 Wochen alter, 3500 g schwerer toxischer Säugling).

** Da der beschriebene Effekt des Vitamin E nur bei peroraler Verabfolgung erreicht werden konnte, haben wir die bei Tierversuchen beobachtete Tatsache auch in der menschlichen Pathologie bestätigt, daß — im Gegensatz zu anderen Vitaminen — das Vitamin E bei parenteraler Verabfolgung überhaupt nicht, oder nur kaum wirksam ist.

Bei nicht sklerödemkranken Frühgeburten, Neugeborenen, ferner bei gesunden Säuglingen und Kindern wurde die Diurese vom Vitamin E nicht gesteigert. Bei anderen Ödemen des Säuglings- und Kindesalters haben wir keinen Effekt vom Vitamin E beobachtet.

2. Zwecks Prophylaxe haben wir täglich 5 mg Vitamin E einer größeren Anzahl von Frühgeburten gegeben, wobei ein Sklerödem bei keinem Fall zur Entwicklung gekommen ist.

3. Vor dem Beginn unserer Untersuchungen galt das Sklerödem als ein Signum mali ominis: die Prognose quoad vitam war bei Sklerödemkranken wesentlich schlechter als bei Patienten ohne Sklerödem. Dank der Vitamin-E-Verabfolgung trat eine Änderung in der Prognose dieser Frühgeburten ein, indem die Mortalität der Sklerödemkranken (auf Grund eines Vergleiches des Krankengutes der I. und II. Geburtshilflichen Klinik und der I. Kinderklinik vor und nach der Einführung der Vitamin-E-Behandlung) von 75% auf 5—15% zurückgegangen ist. Die schlechte Prognose scheint von den Ödemen der inneren, lebenswichtigen Organe bzw. Körperhöhlen bedingt zu sein. Die Sklerödeme sind nur Teilerscheinungen der inneren Ödeme und ihr Verschwinden nach Vitamin-E-Gaben führt durch die Ausschwemmung dieser inneren Ödeme eine Besserung der allgemeinen Prognose herbei.

4. In den Jahren nach der Belagerung von Budapest nahm die Häufigkeit des Sklerödems erheblich zu. Während vor dem II. Weltkrieg nur 1—7% der Frühgeburten an Sklerödem litten, stieg dieser Prozentsatz nach dem Krieg auf 15—27% (Grundlage der Untersuchungen bildeten 822 Frühgeburten von wahllos zusammengestellten 11,913 Geburten in d. J. 1937—1944, ferner 735 Frühgeburten von 4952 Geburten 1945—1947). Die Häufigkeit nimmt seit der zweiten Hälfte von 1948 wieder ab.)

IV. Unsere Ergebnisse, die auf klinischen, also dem Wesen nach empirischen Beobachtungen beruhen, sind auch vom Schrifttum übernommen [17, 18, 31, 33, 34, 48, 53, 59, 61, 62, 76, 129, 142, 150, 156, 160, 162, 165, 177, 187, 190, 198, 217, 221, 230, 231, 235, 252] bzw. bestätigt [162, 240, 256a] worden*. Es könnte angenommen werden, daß wir einen menschlichen Mangelzustand erkannt haben. Unsere Beobachtungen bedürfen aber einer Unterstützung auch von anderen Richtungen aus. Mehrere Fragen sind noch zu klären: wenn tatsächlich ein Vitamin-E-Mangel beim Sklerödem

* Mit unseren Beobachtungen stimmten nur die Nachprüfungen von UNGARI und PATANÉ [246] nicht überein, die zwar weniger Sklerödeme bei den mit Vitamin E behandelten Neugeborenen gefunden haben, die Differenz aber die Grenze der Signifikanz nicht erreichte. Nach ihren Feststellungen ist das Sklerödem unter dem Einfluß des Vitamin E nicht rascher verschwunden, als bei den nicht Behandelten und auch die Mortalität verbesserte sich nicht. Die genannten Autoren haben jedoch unsere Untersuchungen in der Beziehung bestätigt, daß das Sklerödem bei den prophylaktisch mit Vitamin E behandelten Neugeborenen später zur Entwicklung kam, eine größere Gewichtsabnahme gefunden und das Geburtsgewicht später wieder erreicht wurde. Der Einfluß des Vitamin E auf den Wasserhaushalt wurde von den erwähnten Autoren ebenfalls bestätigt.

besteht, dann sollten die Vitamin-E-Werte im Blutserum solcher Frühgeburten signifikant niedriger sein. Noch mehr Beweiskraft kommt der Feststellung zu, daß ein niedriger Vitamin-E-Gehalt in den Geweben und Organen der mit Vitamin E nicht behandelten, verstorbenen Sklerödemkranken gefunden wird.

Wir haben das Blutserum von insgesamt 14 sklerödematösen Neugeborenen untersucht. Unsere Ergebnisse sind eindeutig, indem das Blutserum der Sklerödematösen kein Vitamin E enthält, höchstens in Spuren konnten wir bei einigen Vitamin E feststellen [87, 95, 97].

Wir haben bei sklerödematösen, und als Kontrolle auch bei nicht sklerödematösen Frühgeborenen den Vitamin-E-Gehalt verschiedener Organe (Gehirn, Fettgewebe, Leber, Skelett- und Herzmuskel, Milz, Nieren) bestimmt. In den Organen der Sklerödematösen war der Vitamin-E-Gehalt — mit den Kontrollfällen verglichen — sehr niedrig, und wir hatten sogar Gelegenheit, die Leiche eines Sklerödematösen zu untersuchen, bei welcher wir nur in der Skelettmuskulatur eine beträchtliche Menge von Vitamin E feststellen konnten, in den übrigen Organen haben wir nicht einmal Spuren von Tokopherol gefunden [97].

V. Unsere ursprüngliche Annahme [78], wonach sich im Körper sklerödemkranker Frühgeburten Ödeme anhäufen, konnte später durch die Sektionsbefunde nichtbehandelter Fälle [79, 83] größtenteils bestätigt werden: bei 70% der verstorbenen Sklerödemkranken haben wir solche Ödeme (im Gehirn, in den Nieren, im Perikard und in anderen serösen Höhlen) gefunden. Die Anzahl der untersuchten Fälle ist jedoch gering; die weitere Angabensammlung ist im Gange, wobei wir die Klärung der Frage durch histologische und histochemische [97] Angaben erstreben. Es kann bereits festgestellt werden, daß unsere Sektionsbefunde eine auffallende Ähnlichkeit mit den klassischen anatomopathologischen Veränderungen aufweisen, die von Dam und Mitarbeiter, Bird und Mitarbeiter, ferner Pappenheimer und Mitarbeiter bei Vitamin-E-defizienten Tieren beschrieben wurden.

Das Ödem ist auch für die Vitamin-E-Mangelkrankheiten junger Hühner charakteristisch: und zwar sind die sich auf sämtliche Teile des Gehirns, besonders auf das Kleinhirn erstreckenden Ödeme für die nutritionale Enzephalomalazie [179, 181—183) und die über dem ganzen Körper vorkommenden Flüssigkeitsansammlungen für die alimentäre exsudative Diathese [55, 56—58] bezeichnend. Im letzteren Fall kommt es zu beträchtlichen Flüssigkeitsansammlungen in dem subkutanen Bindegewebe (unter der Haut der Brust, des Bauches, des Halses, der Stirne und unter den Flügeln), ferner unter den Faszien, in den Muskeln und im Fettgewebe. Dieses, das ganze Fett- und subkutane Gewebe durchtränkende Ödem kann solche Maße erreichen, daß auch die Bewegungen gehemmt werden. Hie und da sammeln sich beträchtliche Flüssigkeitsmengen auch in den perikardialen und peritonealen Höhlen, im Gehirn und in den Lungen an [35—36]. Ähnliche Ödeme können bei neugeborenen Kaninchen [185], bei Mäusen in der Präpubertät [183] und bei jungen Schweinen [5] nachgewiesen werden. Die Veränderung der Skelettmuskulatur,

— die für dem E-Mangelzustand am meisten charakteristische histopathologische Erscheinung — geht ebenfalls mit einem ausgedehnten interstitiellen Ödem einher. Dies kann bei Ratten [176, 236], bei jungen Schafen (»stiff lamb disease«, 259, 64) und bei anderen Tieren beobachtet werden. Bei den Kaninchen kommen interstitielle Ödeme auch in der Herzmuskulatur vor [77]. Im allgemeinen kann gesagt werden, daß je früher die Vitamin-E-Entziehung einsetzt bzw. je jünger das Tier ist, eine desto ausgeprägtere Tendenz zur Ödembildung wahrgenommen wird.

VI. Die Ursache der Ödembildung kann in der auf die Gefäße ausgeübten Wirkung des Vitamin-E gesucht werden. Bei der exsudativen Diathese junger Hühner wird die Fragilität und Permeabilität der Kapillaren vom Vitamin-E-Mangel gesteigert, was zur Ödembildung führt.

Die gefäßschützende Rolle des Vitamin-E bzw. die Beobachtung, wonach die peripheren Gefäße, besonders die Kapillaren vom Vitamin-E-Mangel geschädigt werden, wurde durch zahlreiche klinische und tierexperimentelle Angaben bestätigt.

Bei der Enzephalomazie der Hühner, ferner bei E-defizienten Rattenföten [152] entstehen Thrombosen und Blutungen. Die experimentelle Arteriitis beim Hund [127], ferner die von Stilboestrol bedingte thrombozytopenische Purpura [223]*, die von der *a*-Strahlung gesteigerte Kapillarenfragilität bei der Ratte werden vom Vitamin-E abgewehrt.

* Es sei bemerkt, daß bei unseren an mit Thrombozytopenie einhergehender, vasogener bzw. rheumatoider Purpura leidenden Kranken, bei denen wir nach Feststellung der kapillaren Fragilität massive Vitamin-E-Behandlung eingeführt haben, die stark herabgesetzte kapillare Resistenz binnen einigen Tagen geregelt wurde, welcher Regelung die Besserung des klinischen Bildes langsam folgte [98].

Die Kapillaren werden vom Vitamin E erweitert, der Ergotamin-Spasmus gelöst [244] und infolge seines physiologischen Antithrombin-Effektes die Bildung von intravaskulären Thromben gehemmt [261, 130]. Die Schrumpfung von Narben wird dadurch gehindert, ja sogar können sie vom Vitamin E erweicht werden [65]. Die Besserung, über die bei den sog. kollagenen Krankheiten** berichtet wurde [39, 40], können durch die Normalisierung der Bindegewebsgrundsubstanz und der Permeabilitätsbedingungen der Kapillarenwand erklärt werden. Bei der Schwangerschaftstoxämie wurden die Petechien vom Vitamin E verhütet bzw. behoben [34]. Nach SHUTE und Mitarbeiter [219, 223] wird die Zahl der Thrombozyten (bei der Purpura) vom Vitamin E gesteigert, was auch von anderen Autore bestätigt wurde.

MINKOWSKI [159, 160, 162—165] konnte die vorübergehende Resistenzverminderung der Gefäße bei Neugeborenen und Frühgeburten unter 2000 g durch große Vitamin-E-Mengen, die der Mutter beim Beginn der Entbindung verabreicht wurden, beheben. Die Fragilität der Gefäße war bei den mit Vitamin-E behandelten Frühgeburten niedriger*** als bei der

** Dermatomyositis, Sklerodermie [157], Lupus erythematosus [40]. Die Ergebnisse, über die bei der DUPUYTRENschen Kontraktur [226] und bei der PEYRONIEschen Krankheit [216, 211, 212] berichtet wurde, beruhen ebenfalls auf der Wirkung des Vitamin E auf die Gefäße und das Bindegewebe.

*** Nach MINKOWSKIS Ergebnissen wird die Resistenz der Gefäße unter den auf die Gefäßfragilität der Leibesfrucht — durch die Mutter — wirkenden Stoffen (substances antifragilité vasculaire) vom Vitamin-C überhaupt nicht —, vom Vitamin K kaum —, vom Vitamin-E hingegen noch ausgeprägter als vom Vitamin-P gesteigert.

Kontroll-Gruppe und auch die Anzahl von cerebro-meningealen Fällen war bei ihnen geringer. Demgemäß kann das Vitamin-E als ein nützlicher »Gefäßfaktor« betrachtet werden.*

Es ergibt sich die Frage, auf welche Art das Vitamin E seine — Fragilitäts- und Permeabilitäts-vermindernde, ferner Gefäß- und Membran-schützende — Wirkung ausübt. Eine gewisse Vitamin-E-Menge ist auch in den natürlichen Fetten, also in den Lipoiden, bzw. in den Lipoproteinen, enthalten. (Der Träger des Vitamin-E ist größtenteils die α_2-Globulin-Fraktion). Da die ungesättigten Fettsäuren Teile der tierischen Zellmembran sind, ist es leicht denkbar, daß die Intaktheit der Gefäßwände vom Vitamin-E, als einem intrazellulären Antioxydans — durch die Hemmung ihrer Autooxydation — geschützt wird. Seine das Vitamin-A »sparende« Fähigkeit beruht ebenfalls auf der antioxydativen Eigenschaft. Bei Vitamin-E-Mangel wird nämlich das Vitamin-A, als ein sich leicht oxydierender Stoff, inaktiviert. Dadurch kann die Erscheinung der für den Vitamin-A-Mangel bezeichnenden Symptome bei der Entziehung des Vitamin-E — sowie auch die Beobachtung erklärt werden, wonach der Vitamin-A-Bedarf auch vom Vitamin-E-Gehalt der Nahrung bedingt ist. Die Entziehung des Vitamins E stört die Methylierungsvorgänge und wirkt dadurch auf den Stoffwechsel der Gefäßwand-Eiweiße, und es kann mit großer Wahrscheinlichkeit angenommen werden, daß auch dieser Umstand zur Steigerung der Gefäßpermeabilität beiträgt. In der Aufrechterhaltung der normalen Permeabilität der Bindegewebselemente und der Kapillaren kann eine Rolle auch der kräftigen Antihyaluronidase-Wirkung des Vitamin E zukommen [158]. Schließlich kann der Zustand der Kapillaren möglicherweise von der bei Vitamin-E-Mangel gehemmten Azetylcholinbildung beeinflußt werden.

Unsere beim Sklerödem erzielten guten Ergebnisse werden von MINKOWSKI [160] durch den Fragilitäts-vermindernden Effekt des Vitamin E erklärt. Die diuresesteigernde Wirkung des Vitamin E wurde auch von anderen Autoren [120, 121, 45, 142, 15, 75] beobachtet. Nach HEINSEN und BECKER-FREYSING entfaltet das Vitamin E seine Wirkung durch den Hypophysenhinterlappen, nach FREY, BUTTURINI und Mitarbeiter steigert es die Glomerulusfiltration.**

Hinsichtlich der Entstehung und des Verschwindens der Ödeme ist auch dessen Prüfung wichtig, wie die Bluteiweiße vom Vitamin E beeinflußt werden. Die vom Methioninmangel bedingte Hypoproteinämie bei der Ratte, beim Kaninchen und beim Hund wurde vom Vitamin E auf supernormale Werte gesteigert [132, 224]. Die Hypoproteinämie der Schwangeren konnte von SZONTAGH [234] durch große Vitamin-E-Dosen in jedem Fall behoben werden: das Albumin zeigte einen größeren Anstieg als die Globulinfraktion. Bei der vom Vitamin-E-Mangel bedingten exsudativen Diathese war die Menge des Plasma-Eiweißes niedriger als bei normalen Hühnern, wobei das Albumin stärker abnahm, als das Globulin [104, 51, 52]; anfänglich waren der Gesamtproteingehalt und der A/G-Quotient des Exsudats höher als des Plasmas, was auf die Passage größerer Albuminmengen durch die geschädigte Zellwand hinweist. Durch große Vitamin-E-Mengen

* Bei meningealen Blutungen des Neugeborenen und anderen Manifestationen der Morbus haemorrhagicus neonatorum, ferner bei der vasogenen Purpura und anderen, mit Kapillarschäden einhergehenden Krankheitsbildern des Säuglings- und Kindesalters haben wir neben den anderen Gefäßfaktoren (Vitamin C, K und P) die routinemäßige Gabe des Vitamin E vor mehreren Jahren an unserer Klinik eingeführt.

** Bei Nierenerkrankungen wurde Vitamin E erstmals von SHUTE [218], im Kindesalter von PROSPERI [193] verabfolgt.

konnten die Plasma-Werte binnen 2—3 Tagen normalisiert werden [103].

Bei unseren früheren Untersuchungen (als wir die Zusammenhänge zwischen Serum-Vitamin-E, Serumeiweiß und Eiweißfraktionen, ferner Kapillarenfragilität bei Säuglingen [96] prüften), schien es, daß nach größeren Vitamin-E-Gaben bzw. nach einer längeren Verabfolgung manchmal eine Albuminvermehrung (A/G-Anstieg) zu beobachten ist.

Wir haben die näheren Beziehungen zwischen Protein und Vitamin-E-Stoffwechsel im Tierexperiment untersucht [27].

Über die günstige Wirkung des Vitamin E wurde bei mehreren Krankheiten im Neugeborenenalter berichtet. Hinsichtlich seiner Verwendung im Kindesalter sind jedoch dieselben kritischen Erwägungen am Platze, die wir für die Anwendung des Vitamin E bei Erwachsenen bereits einleitend betonten. Die wichtigsten Indikationsgebiete sollen kurz gestreift werden.

1. Auf Grund des Berichtes von Owens und Owens [178] schien es eine Zeitlang [168, 141, 207, 208], daß die Ursache der retrolentalen Fibroplasie — in einer Vitamin-E-Insuffizienz zu suchen ist, und durch Vitamin E abgewehrt —, ja sogar der Prozeß aufgehalten werden kann. Dies wurde aber von späteren Untersuchungen [135, 10, 144, 145, 201] nicht bestätigt, und trotz eines beträchtlichen Anstieges des Serum-E-Vitamins verschlechterte sich der Zustand.*

2. Ten Berge [238] und Mitarbeiter [237] haben versucht, die Schädigung der zur Welt zu bringenden Frucht bei Rh-Inkompatibilität durch Vitamin-E-Gaben der Mutter während der Schwangerschaft abzuwehren bzw. zu mildern. Die Ergebnisse schienen zuerst vielversprechend, wurden aber nicht bestätigt [16]. Auf die feinen Gewebsveränderungen der Plazenta war aber das Vitamin-E von günstiger Wirkung und verminderte auch ihre Permeabilität.

3. Die die Milchabsonderung fördernde Wirkung des Vitamin-E [122, 203, 42] wurde nicht bestätigt [28].

4. Aus Tierexperimenten ist es bekannt, daß das früheste Zeichen der Vitamin-E-Insuffizienz — sowohl beim Embryo als auch im jungen Tier — die Verlangsamung des Wachstums [69, 12, 66, 4], sodann sein vollständiger Stillstand [170] ist. Auch umgekehrt: das Wachstum wird von Vitamin E gesteigert bzw. in Gang gesetzt.** Da taucht die Frage auf, ob es im Menschen ähnlich vorgeht. Beachtenswerte Untersuchungen, die bei Frühgeborenen [6, 258, 209, 192], Säuglingen [174] und Kindern [74, 251] hinsichtlich Gewichtszunahme und Längewachstum weisen zwar auf einen solchen Effekt hin, doch ist die Beurteilung der Frage

* Seither hat es sich herausgestellt, daß die retrolentale Fibroplasie eine mit der Sauerstoffversorgung der Frühgeburt einhergehende Retinopathie ist [233]. Falls also eine Vitamin-E-Wirkung in einzelnen Fällen überhaupt nachgewiesen werden konnte, dürfte sie nur durch seinen antioxydativen Effekt erklärt werden.

** Nicht nur die Ratten und Hühner, sondern auch eine Reihe von anderen Tieren, so der Hund [8], die Kaulquappe [169], ja sogar die Insekten [71] bedürfen des Vitamin E um entsprechend zu wachsen.

ziemlich umständlich. Von anderen Autoren [28] wurde keine solche Wirkung gefunden.

Säuglingsalter

Im Neugeborenenalter — hauptsächlich bei Frühgeburten — kann eine Vitamin-E-Insuffizienz auf jedem der Wege auftreten, die zu einer Avitaminose führen (1. ungenügende Zufuhr mit der Nahrung; 2. vorübergehend gesteigerter Bedarf; 3. Störungen der Absorption; 4. unzulängliche Transport- und Speicherungsbedingungen bzw. Utilisation). Es ergibt sich die Frage, ob eine Vitamin-E-Insuffizienz auch im Säuglingsalter zur Ausbildung kommen kann und wenn ja, auf welchem Wege. Unsere diesbezüglichen Untersuchungen (bezüglich des Vitaminstoffwechsels beinahe 200 atrophischer Säuglinge) haben wir 1951 begonnen und die Ergebnisse 1957—1958 zusammengefaßt [23, 24, 86, 88, 89, 90].

Gegenstand unserer Untersuchungen bildeten zum Teil solche Zustände, bei denen — neben der progressiven und hochgradigen Abnahme des wichtigsten Vitamin-E-Depots, der Fettgewebe — keine Störung der Fettabsorption bestand, zum Teil solche, bei denen — neben der zunehmenden und schweren Störung der Fettabsorption — keine Verminderung des Körperfettes vorlag, und schließlich Zustände, bei denen beide Prozesse gemeinsam vor sich gingen. Deshalb untersuchten wir die »trockenen« und die spezialen, ödematösen Formen der Säuglingsatrophie bzw. die an Leinerscher Erythrodermie leidenden Säuglinge. Diesbezüglich standen uns keine Literaturangaben zur Verfügung.

I. Die »trockenen«, nichtödematösen Formen haben wir — dem Schweregrad der Atrophie entsprechend — in abgesonderten Gruppen geprüft [86, 89, 94], wobei wir nachgewiesen haben [90, 89], daß sich der Serum-Vitamin-E-Gehalt der atrophischen Säuglinge — im Vergleich zu dem von uns bestimmten Normalwert [22, 89, 94] dem Schweregrad der Atrophie proportional vermindert. In der Gruppe der schwersten Atrophiker, mit einem Gewichtsindex unter 65 (Finkensteinsche Dekomposition, Marfansche Athrépsie), war der Serum-Vitamin-E-Wert signifikant niedriger ($M = 0{,}080$ mg/100 ml, siehe Abb. 2); bei der Hälfte der Fälle war die Menge des Vitamin-E weniger als 100 μg, und in einzelnen Fällen konnten nur Spuren, oder nicht einmal Spuren nachgewiesen werden.

Bei Krankheitsbildern, die mit keiner Störung der Fettabsorption einhergehen, fand man nie so niedrige Werte. Bei den am meisten atrophisierten Säuglingen besteht also eine sehr schlechte Vitamin-E-Versorgung.

Unter den untersuchten Atrophikern gab es keine speziellen Formen, die mit einer Störung des Fettstoffwechsels einhergehen; weder Steatorrhöe noch Durchfälle wiesen auf eine schlechte Fettabsorption hin. Nach Angaben des Schrifttums ist eine Störung der Fettabsorption sogar bei schwerer Atrophie nicht nachzuweisen [13, 146] und ist damit — als mit einer Teilerscheinung der anhydrämiebedingten allgemeinen Verschlimmerung der

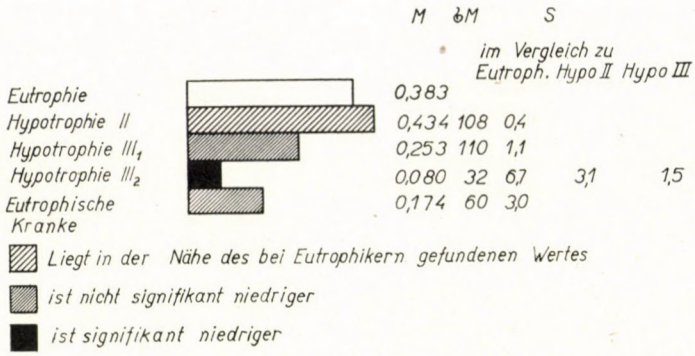


Abb. 2. Vitamin-E-Gehalt im Serum atrophischer Säuglinge auf Grund des Mittelwertes (M) in mg/100 ml

Absorption nur im Endstadium der Dekomposition zu rechnen [131].

Zwecks Klärung der Ursache der niedrigen Serum-Vitamin-E-Werte haben wir Belastungsuntersuchungen durchgeführt [24, 89] und nachgewiesen, daß während die Kurven der gesunden, ferner der akut fiebernden, jedoch eutrophischen Säuglinge parallel verlaufen, die Werte bei Dekomponierten wesentlich höher (Abb. 3 und 4) liegen und auch die von der Kurve eingefaßte Fläche signifikant größer ist.

Der von der Belastungskurve gekennzeichnete Prozeß kann in zwei gegensätzliche Teilprozesse zerlegt werden. Der eine (der vom aufsteigenden Ast der Kurve angezeigt wird) entspricht der Absorption des Vitamin E aus dem Darm. Der andere Teilprozeß (absteigender Ast der Kurve) stellt die Strömung des Vitamin-E zu den Geweben dar, wo die Utilisation, Lagerung, ferner der Abbau vor sich gehen. Beide Prozesse können in verschiedenem Tempo ablaufen.

Bei Dekomposition ist also eine normale Vitamin-E-Absorption vorhanden und auch das Tempo der Absorption entspricht wenigstens dem-

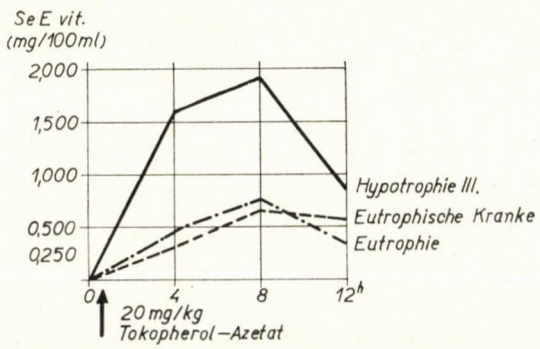


Abb. 3. Vitamin-E-Belastungen bei atrophischen Säuglingen auf Grund des Mittelwertes (M) der Zunahme des Serum-Vitamin-E (mg/100 ml).

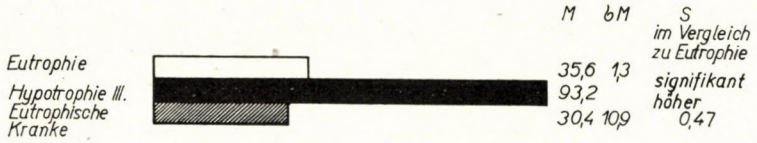


ABB. 4. Vitamin-E-Belastungen bei atrophischen Säuglingen auf Grund der Mittelwerte (M) der von der Kurve eingefaßten planimetrischen Fläche (cm^2)

jenigen bei Eutrophikern. Wesentlich langsamer verläuft aber der zweite Prozeß, die Strömung des Vitamin E zu den Geweben. Das ist die Ursache der bei Belastungen beobachteten — im Vergleich zu Eutrophikern hohen — Serum-Vitamin-E-Konzentration. Die Hauptursache der langsamen Strömung zu den Geweben kann darin gesucht werden, daß die Ablagerung des Vitamin E in den Geweben — infolge der hochgradigen Abnahme des Körperfettes — verlangsamt ist [24, 89].*

Bei den im schwersten Grade atrophischen Kranken haben wir auch den Serum-Vitamin-A-Gehalt (nach der auf dem CARR-PRICEschen Verfahren beruhenden Methode von BENCZE [25, 26, 92]) bestimmt und die Belastungsuntersuchungen auch mit Vitamin-A durchgeführt [25, 26, 89, 91]. Bei dekomponierten Säuglingen haben wir einen normalen Serum-Vitamin-A-Gehalt gefunden, und die Kurve nach Vitamin-A-Belastungen zeigte einen etwas flacheren Verlauf als bei Eutrophikern. Worin kann also dessen Ursache gesucht werden, daß die dekomponierten Säuglinge an einem Vitamin-E-Mangel leiden, die Vitamin-A-Versorgung ihrer Depots hingegen ausreichend ist? Praktisch wird das Vitamin A in der Leber abgelagert, und obwohl vom atrophischen Prozeß auch die Leber nicht verschont wird [131], bleibt die Abnahme des Lebergewichtes weit hinter derjenigen des Fettgewebes zurück. Die Ablagerung des Vitamin E geht ihrerseits sozusagen vollständig im Fettgewebe vor sich, folglich ist eine Speicherung im praktisch fettfreien dekomponierten Körper kaum denkbar. Außerdem ist auch der Vitamin-A-Bedarf des dekomponierten Säuglings vermutlicherweise niedriger, da auch der Vitamin-A-Bedarf des Organismus mit der Verminderung des Körpergewichtes parallel abnimmt. Der Vitamin-E-Bedarf des Organismus mit geringem Gewicht bzw. des jungen Organismus ist hingegen verhältnismäßig hoch.

II. Auch die atrophischen Säuglinge ödematösen Typs, mit einer Störung der Fettabsorption, bildeten Gegenstand unserer Untersuchungen [23, 89, 93]. Bei 24% der an LEINERscher Krankheit leidenden Säuglinge konnte im Serum überhaupt kein Vitamin E, oder nur Spuren nachgewiesen werden; und bei 50% wurden

* Das in den Geweben gespeicherte Vitamin E ist größtenteils d, α-Tokopherol, in kleineren Mengen kommen auch γ- und δ-Tokopherol vor (die β und die jüngstens entdeckten ε, η und ζ Formen sind nur von untergeordneter Bedeutung); deshalb wird unter »Vitamin E«-Gehalt der Körpergewebe ihr Gesamt-Tokopherol-Gehalt verstanden. Obwohl die Tokopherol-Konzentration der einzelnen Organe wesentlich höher ist als diejenige des Fettgewebes (am höchsten in der Nebenniere, Hypophyse und in den Hoden), stellt in quantitativer Hinsicht das Körperfett das wichtigste Tokopheroldepot dar, wodurch auch der Tokopherol-Status des ganzen Organismus deutlich widerspiegelt wird. Bei einer infolge eines Unfalls gestorbenen Frau wurde ein Gesamt-Tokopherol-Gehalt von 6560 mg gefunden, wovon 94,2% im Fettgewebe abgelagert war, — bei einem ebenfalls infolge eines Unfalles gestorbenen Mann waren 2309 mg und 81,6% die entsprechenden Werte [196].

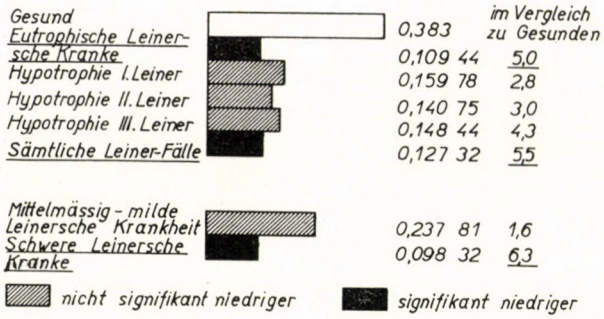


ABB. 5. Serum-Vitamin-E-Gehalt bei an LEINERscher Erythrodermie leidenden Säuglingen auf Grund des Mittelwertes (M) in mg/100 ml. (Nach dem Schweregrad der Atrophie bzw. der LEINERschen Krankheit)

nur Mengen unter 100 μg im Serum gefunden. Im Vergleich zu den von uns bestimmten [24, 89] Belastungswerten (auf Grund der von den Kurven eingefaßten planimetrischen Flächen) wurde bei den mittelmäßigleichten LEINERschen Fällen keine signifikante Abweichung gefunden, wogegen bei den schweren Fällen eine signifikante Abweichung vorlag und die Kurve einen flachen Ablauf zeigte (s. Abb. 6 und 7). Der niedrige Serum-Vitamin-E-Gehalt der LEINERschen Atrophiker (s. Abb. 5) steht mit der Krankheit selbst und nicht mit der Atrophie bzw. ihrem Schweregrad im Zusammenhang. Die Entstehung des Vitamin-E-Mangels erklären wir dadurch, daß (da die Fettabsorption infolge der Verminderung bzw. des Mangels der fettabbauenden Enzyme gelöst ist) eine unzulängliche Absorption des Vitamin E vorliegt. Infolgedessen kommt es zu völliger Erschöpfung der Vitamin-E-Depots des Organismus, der Spiegel des Vitamin E im Serum sinkt unter den normalen Wert, in schweren Fällen kann

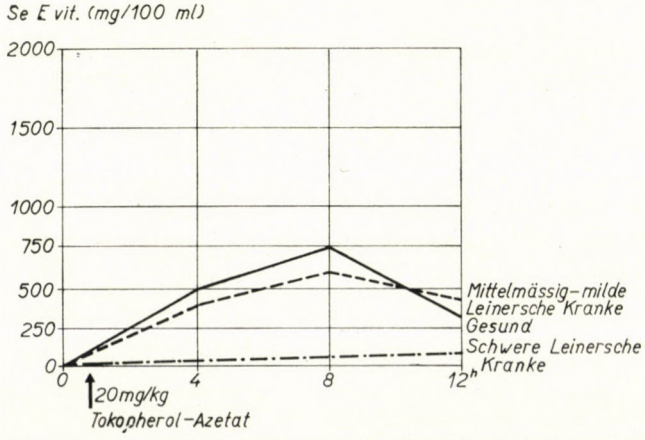


ABB. 6. E-Vitamin-Belastungen bei an LEINERscher Krankheit leidenden Säuglingen auf Grund des Mittelwertes (M) der Zunahme des Serum-Vitamin-E (mg/100 ml)

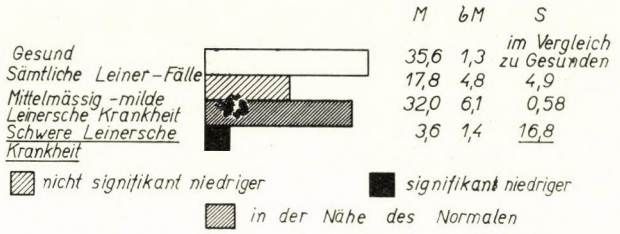


ABB. 7. Vitamin-E-Belastungen bei an LEINERscher Krankheit leidenden Säuglingen auf Grund des Mittelwertes (M) der von der Kurve eingefaßten planimetrischen Fläche(cm^2)

es sogar zu seinem völligen Verschwinden kommen. Falls wir in solchem Zustand eine Belastung ausführen, ist die erhaltene flache Kurve wohl verständlich: infolge der schlechten Absorption gelangt nur eine geringe Menge in das Blut — die dann durch die hungernden Gewebe gierig angezogen wird, d. h. die Strömung des Vitamin E aus dem Blut in die Gewebe infolge der Erschöpfung der Depots schneller als normal ist, und die Kurven sozusagen kaum einen Anstieg aufweisen. Bei schwerer LEINERscher Krankheit schlägt also die Vitamin-E-Verarmung des Organismus einen anderen Weg (die Absorption ist schlecht, ein Depot ist zwar vorhanden, jedoch ist es leer, die Kurve ist flach) ein, wie bei der trockenen Atrophie (gute Absorption, kein Depot, hoher Ablauf der Kurve).

Auch bei anderen Krankheiten des Säuglings- und Kindesalters, die mit Störungen der Fettabsorption einhergehen, kann eine Vitamin-E-Verarmung auftreten (Pankreaslipase-Mangel: Pankreasfibrose, Fehlen der Gallensalze: kongenitaler Verschluß der Gallenwege [60, 70]. Darmveränderungen: Zöliakie [70].). Besonders beachtenswert ist aber die LEINERsche Krankheit, die eine hochgradige Ähnlichkeit dem Kwashiorkor aufweist (Hypoproteinämie, Ödeme, hochgradige Leberverfettung, Ausfall der Pankreas-Sekretion). Aus VÉGHELYIS Untersuchungen [253, 254] ist bekannt, daß der sog. »Mehlnährschaden« (CZERNY) eigentlich dem Kwashiorkor entspricht und die exokrine Pankreassekretion in der ersten Phase dieser Krankheit zuerst abnimmt bzw. vollständig aufhört, sodann eine Leberschädigung erfolgt und im dritten Stadium der Krankheit die Ödeme auftreten. Kwashiorkor wird durch chronischen Eiweißmangel verursacht, — von KEMÉNY, SÓS und VÉGHELYI [133] wurde auch nachgewiesen, daß die eiweißmangelbedingte experimentelle Pankreasveränderung die primäre Erscheinung ist, und die Leberschädigung nachher eintritt. Ebenfalls ist es bekannt, daß die durch den schwefelhaltigen Aminosäurenmangel verursachte Lebernekrose vom Vitamin E gemildert bzw. abgewehrt wird [128, 113, 215, 126, 132]. In dem die Leberschädigung abwehrenden Effekt kann also das Vitamin E das Methionin bzw. die S-haltigen Aminosäuren ersetzen. Dieser Umstand kommt hinsichtlich der LEINERschen Krankheit (bei deren Entstehung der frühzeitige Eiweißmangel und die konsekutive Störung des Leber-Pankreas-Systems die größte Rolle spielt) eine große Bedeutung zu, da 1. im Serum der LEINERschen Kranken, ferner in der Milch ihrer Mütter die Abnahme der freien Aminosäuren gefunden wurde, was besonders hinsichtlich des Zystins auffallend war [73]. 2. MESTER und Mitarbeiter [155] haben die progressive Störung der Pankreasfunktion bei der LEINERschen Krankheit nachgewiesen. 3.

Anhand unserer Untersuchungen [23, 89, 93] wurde schließlich die Vitamin-E-Verarmung bei der LEINERschen Krankheit — die ihrem Schweregrad parallel verläuft — nachgewiesen. (Bei Kwashiorkor ist der Plasma-Vitamin-E-Gehalt niedriger [242], und die Degeneration des Herzmuskels erinnert an den Vitamin-E-Mangel [243].

III. In Fällen lokaler Thrombophlebitis im Säuglings- und Kindesalter, die im Zusammenhang mit i. v. Infusionen entstanden ist, haben wir zum erstenmal die günstige Wirkung des Tokopherols festgestellt [99]. Bei Anwendung von massiven Dosen des natürlichen α-Tokopherols (Azetatform) haben wir noch bessere Erfolge beobachtet, und zwar auch bei Erwachsenen [100].

IV. Bei zahlreichen, ziemlich verschiedenen Krankheiten des Säuglings- bzw. Kindesalters* wurde über mit Vitamin-E-Behandlung erzielte — angeblich zufriedenstellende — Ergebnisse berichtet; diese Mitteilungen sind aber nicht immer überzeugend.

KINDESALTER

I. Bei Diabetes mellitus wurde das Vitamin E auf Grund von zweierlei Überlegungen angewandt: wegen seiner Wirkung auf die Gefäße und infolge seiner Zusammenhänge mit dem Kohlenhydratstoffwechsel.

1. Das Vitamin E scheint auf die allgemeine Arteriosklerose (Extremitäten-Geschwüre, -Gangräne) der erwachsenen Diabetiker, ferner auf die diabetischen Gefäßschädigungen (Gefäßkrankheiten des Auges, Nierenkrankheiten) von guter Wirkung zu sein; die Mitteilungen berichten eindeutig über gute Ergebnisse [47, 221, 54, 9, 7, 241, 40].

2. Nicht so eindeutig ist die Auffassung hinsichtlich der insulinartigen Wirkung des Vitamin E [44, 46, 256, 239, 107, 202]. Nach BUTTURINI wird der Glykogengehalt der Leber ähnlicherweise gesteigert wie derjenige der Skelettmuskeln und des Herzmuskels. Auf Grund dieser Auffassung wird der Insulineffekt vom Vitamin E potenziert, bei leichteren und mittelmäßig schweren Fällen kann es sogar das Insulin ersetzen. Nach anderen Autoren [149, 188, 29, 108] hingegen verfügt das Vitamin-E weder über eine blutzuckersenkende noch eine »insulinsparende« Fähigkeit, und auch die Glykosurie bildet sich nicht zurück. Bei Diabetikern wurde auch ein normales Serum-Vitamin-E gefunden [30], und beim Alloxan-Diabetes wurde kein Effekt auf den Glukosestoffwechsel nachgewiesen [143, 255].

Da wir kaum über Angaben hinsichtlich des Kindesalters verfügen, setzen wir die Untersuchungen in beide Richtungen fort:

A) Obwohl einem einzigen Fall keine Beweiskraft zukommt, ist die Necrobiosis diabetica eine so seltene Komplikation des kindlichen Diabetes, daß wir den Fall, in welchem eine trotz der üblichen Behandlungsverfahren während $3\frac{1}{2}$ Jahre progrediente Wunde auf Vitamin-E-Behand-

* Postdiphtherische Lähmungen [4], Poliomyelitis [228], Chorea minor [63], mentale Retardation (Mongolismus) [50, 228], kongenitaler Hydrozephalus ohne Okklusion [250, 228], Enuresis [148], Appetitlosigkeit [32], Akrodynie [72, 210].

lung vollkommen heilte, für beachtenswert finden müssen [99].

B) Zwecks Prüfung der Beziehungen des Kohlenhydrat- und Vitamin-E-Stoffwechsels haben wir die Änderungen des Kohlenhydrat-Stoffwechsels bei Vitamin-E-Behandlung von kurzer und langer Dauer verfolgt. Bisher konnten keine eindeutigen Ergebnisse erzielt werden [101], so daß unsere diesbezüglichen Untersuchungen noch fortgesetzt werden müssen.

II. Die leberschützende Wirkung des Vitamin E ist aus Tierexperimenten bekannt. Seine Rolle bei Leberkrankheiten wurde von KLATSKIN und Mitarbeiter [136, 137, 138], POPPER und Mitarbeiter [191] und STEINBERG [225] geprüft. Bei der Behandlung von verschiedenen Leberkrankheiten (Hepatitis epidemica, Leberzirrhose, Icterus intermittens juvenilis) (14) wurde das Vitamin E nicht nur bei Erwachsenen, sondern auch im Kindesalter angewandt. Mit der Normalisierung der niedrigen Vitamin-E-Werte trat eine Besserung von manchen Symptomen ein.

III. PROSPERIS [194] Beobachtungen, nach denen bei Hämophilie die Gerinnungszeit vom Vitamin E normalisiert wird, haben bereits zu klinischen Ergebnissen geführt.

IV. Obwohl die Muskeldystrophie der E-defizienten Tiere nicht ohne weiteres in eine Parallele zu den menschlichen primären Myopathien gestellt werden kann, sind BECKMANNS Beobachtungen hinsichtlich des Stoffwechsels der Kinder mit Dystrophia musculorum progressiva Erb bzw. seine Ergebnisse mit Vitamin-E-Behandlung sehr beachtenswert und vielversprechend [17, 18, 154].

Was den Menschen anbelangt, rückt heutzutage die These der sog. suboptimalen Vitaminversorgung immer mehr in den Vordergrund, die sozusagen eine Mittelstelle zwischen der von manifesten Avitaminosen verhütenden minimalen Versorgung und der eine vollständige Gesundheit gewährleistenden optimalen Versorgung einnimmt. Solche partielle Mangelzustände (Hypovitaminosen) sind jedoch den klinischen Untersuchungsmethoden entweder überhaupt nicht, oder nur kaum zugänglich, und die optimale Vitaminmenge hängt von so vielen Bedingungen ab, daß sie nur annähernd beurteilt werden kann. Ihre Bedeutung geht aber — besonders was das Kindesalter anbelangt — über diejenige der Avitaminosen hinaus, da die Leistungsfähigkeit des Organismus als Ganzes durch sie ungünstig beeinflußt, ferner auch die Funktion derjenigen Organe gestört wird, deren Beteiligung an den manifesten Avitaminosen nicht augenfällig ist.

Besonders schwer ist die Beantwortung der Frage, wieviel der Vitamin-E-Bedarf des Menschen beträgt. Diesbezüglich verfügen wir über keine konkreten Daten. Es wäre schwer denkbar, daß der Mensch das Vitamin E bei seiner Ernährung entbehren könnte, dessen eine ganze Reihe der verschiedenen Tierspezies unbedingt bedürfen. Zwar kann sich eine klassische Mangelkrankheit auch beim Tier erst nach der vollständigen Ent-

ziehung des Vitamin E herausbilden, jedoch geht eine längere suboptimale Versorgung bereits mit gewissen Symptomen einher, so weisen EKG-Veränderungen beim Affen und bei der Kuh auf Herzmuskelschädigungen hin, ja sogar kann dies bei der letzteren nach einer mehrjährigen scheinbaren Symptomfreiheit den plötzlichen Tod des Tieres verschulden [109, 110]. Bei einer vorangehenden normalen Einfuhr und Speicherung kann beim erwachsenen Menschen eine E-Hypo- bzw. -Avitaminose selbst im Falle einer Vitamin-E-freien Ernährung nach längerer Zeit — mehreren Jahren — auftreten. Die Symptome sind nicht bekannt; sie können nach einzelnen Autoren so geringfügig sein, daß sie zum Beispiel von den Alterserscheinungen verdeckt werden. Eine der Ursachen der Pigmentablagerung im vorgeschrittenen Alter (Alterspigment) kann nach einzelnen Auffassungen im Vitamin-E-Mangel gesucht werden. Die Vitamin-E-Versorgung kann auch beim erwachsenen Menschen — obwohl die klinischen Symptome fehlen — suboptimal sein.* Darauf weist wenigstens die mit der Nahrung de facto eingeführte Vitamin-E-Menge hin,** wenn wir diese mit den Berechnungen von HICKMANN und Mitarbeiter [123] vergleichen, die auf Vitamin-E-armen, durchschnittlichen und Vitamin-E-reichen Ernährungen beruhen. Die tägliche α-Tocopherol-Aufnahme des Säuglings beträgt 1,4 bzw. 10, des Kindes 4, 10, 20, des Erwachsenen 5, 15, 35 und im vorgeschrittenen Alter 3, 10, 15 mg.

Grundverschieden ist die Lage im Anfangsstadium des Lebens. Im Vergleich zu den späteren Altersstufen bedürfen der junge Organismus, besonders die Frühgeburten, Neugeborenen, und die jungen Säuglinge wesentlich höherer Vitamin-E Mengen. Durch weitere eingehende Untersuchungen kann erst geklärt werden, inwiefern der junge Organismus geschädigt wird, wenn sein hoher Vitamin-E-Bedarf nicht gedeckt ist. Es steht jedoch auf Grund der bisherigen Ergebnisse fest, daß der Vitamin-E-Versorgung des jungen Organismus viel mehr Aufmerksamkeit zugewandt werden muß.

---

* Eine solche »biochemische Hypovitaminose«, die ohne klinische Symptome vor sich geht und nur durch Laboratoriumsuntersuchungen nachgewiesen werden kann, ist in hohem Alter auch hinsichtlich anderer Vitamine bekannt [199].

** Laut den in den Vereinigten Staaten [116, 195], ferner in Holland [68] ausgeführten Bestimmungen enthält die durchschnittliche Diät wesentlich weniger Tokopherol, als notwendig wäre. So erhält der durchschnittliche Industriearbeiter in Amerika nur 10—90% des Tokopherolbedarfes. Auch die Diät des Diabetikers enthält nur die Hälfte der Tokopherolmenge der durchschnittlichen Normaldiät. Man darf nicht außer acht lassen, daß die wesentlichsten Tokopherolquellen bei den ärmlichen, dürftigen Diätformen Gemüse und Obst sind (die die relativ wirkungslose γ-Form und nicht den wichtigsten α-Typ enthalten [220]) und daß bei den reicheren Diätformen Milch, Butter und Fett die wichtigsten Tokopherolquelle bedeuten (wobei durch die ranzigen Fette bzw. die ungesättigten Fettsäuren der Tocopherolgehalt der Nahrung weiter vermindert wird). Der Vitamin-E-Bedarf wird übrigens auch von der geringen Eiweißzufuhr und von den antivitaminartig wirkenden chemischen Stoffen der Nahrung gesteigert. Schließlich ist noch zu beachten, daß nur ein Teil der zugeführten Tokopherolmenge absorbiert wird (5—7 mg von 20 mg Tokopherol in der Nahrung).

Zusammenfassung

Nach der Besprechung der Tokopherolwirkung sowie einer kritischen Übersicht der substitutionellen und chemotherapeutischen Anwendungen wird die Frage der beim Menschen auftretenden E-Avitaminose erörtert. Im Gegensatz zum Erwachsenenalter ist die Entwicklung einer E-Avitaminose bereits in dem allerfrühesten Lebensstadium möglich, da das Neugeborene und eher noch die Frühgeburt sich hinsichtlich der Vitamin-E-Versorgung in den ersten Lebenstagen in kritischer Lage befinden. Es wurde nachgewiesen, daß der größte Teil des Vitamin-E-Gehaltes des mütterlichen Blutes von der Plazentarschranke zurückgehalten wird und folglich die Gewebe-Depots des Neugeborenen ärmlich, der Tokopherolbedarf aber ziemlich hoch ist. Das zeigt sich besonders in der niedrigen Serum-Vitamin-E-Konzentration nach der Geburt. Nach begonnener Aufnahme von Muttermilch steigt jedoch das Niveau rasch an. Bei einer Frühgeburt findet diese Ausgleichung nicht statt, und eine auch klinisch feststellbare Mangelkrankheit kann auftreten. Schon 1947 wurde von den Autoren mitgeteilt, daß das sog. Sklerödem der Frühgeburten — dessen Vorkommen in den Jahren nach dem zweiten Weltkrieg etwa auf das Fünffache angestiegen ist — nach peroraler Verabreichung von Tokopherolazetat in kurzer Zeit zur Heilung kam und die Mortalität auf ein 1/7 derjenigen der mit Vitamin E nicht behandelten Frühgeburten sank. Im Serum der letzteren wurde Vitamin E überhaupt nicht oder nur in Spuren nachgewiesen, die Sektionsbefunde wiesen eine auffallende Ähnlichkeit mit den in Tierexperimenten durch Vitamin-E-Mangel hervorgerufenen Veränderungen auf und in den Organen der Sklerödematösen war der Vitamin-E-Gehalt niedrig. Die Entwicklung bzw. das Verschwinden der Ödeme wird mit dem Einfluß des Vitamin E auf die Kapillarfragilität erklärt.

Die Zusammenhänge zwischen dem Eiweiß- und Vitamin-E-Stoffwechsel werden erörtert. Auch im Säuglingsalter kann es zu einer Verarmung des Organismus an Vitamin E kommen, ihr Entwicklungsmechanismus weicht aber von denjenigen bei Neugeborenen ab. Es wurden einerseits diejenigen Zustände untersucht, in denen neben der progressiven Verminderung des »Haupt-Depots« des Vitamin E, d. h. des Fettgewebes, die Fettabsorption ungestört blieb (»trockene« Atrophieform im Säuglingsalter) und anderseits diejenigen, bei denen das Körpergewicht neben einer zunehmenden und ernsten Störung der Fettabsorption nicht abnahm (Säuglinge mit Leinerscher Krankheit). In den am meisten fortgeschrittenen Formen führen beide Zustände zu einer fast vollständigen Verarmung des Organismus an Vitamin E. In dem sozusagen vollständig fettlosen Körper des Säuglings bei »trockener« Atrophie (Dekomposition) ist eine Speicherung kaum möglich (die Absorption ist gut, es ist kein Fettdepot vorhanden, die Belastungskurve steigt hoch an); bei schwerer Leinerscher

Krankheit werden aber die Depots des Organismus infolge der schlechten Vitamin-E-Absorption entleert (schlechte Absorption, ein Fettdepot ist zwar vorhanden, jedoch leer, die Belastungskurve ist flach).

Die Rolle der Zusammenhänge zwischen E-Avitaminose und Eiweißmangel im Pathomechanismus der LEINERschen Erythrodermie wird angedeutet. Auf Grund der Wirkung des Vitamin E auf die peripheren Gefäße wurde Tokopherol bei Purpura mit Erfolg angewandt und dessen Wirksamkeit auch bei Thrombophlebitis von Säuglingen und Kindern, sowie bei Necrobiosis diabetica im Kindesalter beschrieben.

SCHRIFTTUM

1. ABDERHALDEN, R.: Der Tokoferolgehalt in der Organen von menschlichen Föten und Neugeborenen. Z. Vitaminforsch. **16,** 319 (1945).
2. ABDERHALDEN, R.: Der Vitamin-E-Gehalt der Plazenta, des mütterlichen und des fötalen Blutes. Schweiz. med. Wschr. **75,** 281 (1945).
3. ABDERHALDEN, R.: Der Vitamin-E-Gehalt der Frauen- und Kuhmilch. Biochem. Z. **318,** 47 (1947).
4. ADAMSTONE, F. B.: Effects of Vitamin E Deficiency on Development of Chick. J. Morph. **52,** 47 (1931).
5. ADAMSTONE, F. B., KRIDER, J. L., JAMES, M. F.: Response of Swine to Vitamine E-deficient Rations. Ann. N. Y. Acad. Sci. **52,** 260 (1949).
6. AIGNER: Ein Beitrag zur Aufzucht der Frühgeburten mit Vitamin E. Geburts. u. Frauenheilk. **33,** 297 (1943).
7. ALAGNA, G.: The Action of Vitamin E on Alloxan Cataract. Amer. J. Ophthal. **36,** 1159 (1953).
8. ANDERSON, H. D., ELVEHJEM, C. A., GONCE, J. E. JR.: Vitamin E Deficiency in Dogs. Proc. Soc. exp. Biol. (N. Y.) **42,** 750 (1939).
9. ANT, M.: Diabetic Vulvovaginitis Treated with Vitamin E Suppositories. Amer. J. Obstet. Gynec. **67,** 407 (1954).
10. APPLEBAUM, A.: Retrolental Fibroplasia, Blindness in Infants of Low Weight at Birth. Calif. Med. **77,** 259 (1952).
11. ATHANASSIU, G.: Vitamin-E-Stoffwechsel zwischen Placenta und Fetus. Klin. Wschr. **24,** 362 (1947).
12. BARRIE, M. M. O.: Relation of Vitamin E to Anterior Lobe of Pituitary Gland. Lancet **2,** 251 (1937).
13. BARTA, L., NÉMETH, E., RUPNIK, É.: Atrophiás csecsemők zsíranyagcseréje. Orv. Hetil. (Budapest) **94,** 1267 (1953).
14. BÄUMER, A., BECKMANN, R.: Zur Bedeutung einer Vitamin-E-Erniedrigung im Serum bei Leberkrankheiten. Klin. Wschr. **33,** 431 (1955).
15. BECKER, FREYSENG, H.: Über eine dosisabhängige paradoxe Wirkung des α-Tocopherols (Vitamin E) auf die Diurese, Arch. exp. Path. Pharmak. **214,** 411 (1952).
16. BECKMANN, R., FELDMANN, F., SCHÜMMELFELDER, N.: Erythroblastose-Probleme; Verhalten von HR-Antikörpertiter und Serum-Tocopherol-Gehalt sowie deren Beziehungen zu feingeweblichen Placentaveränderungen bei der fötalen Erythroblastose; zugleich ein Beitrag zur Erythroblastose-Prophylaxe mit Vitamin E. Dtsch. med. Wschr. **79,** 1157 (1954).
17. BECKMAN, R.: Vitamin E. Z. Vitamin-, Hormon- u. Fermentforsch. **7,** 153 (1955).
18. BECKMANN, R.: Vitamin E in der Kinderheilkunde. Arch. Kinderheilk. **157,** 7 (1958).
19. BENCZE, B.: A tokoferol (E vitamin) koncentráció meghatározása a Furter és Meyer-féle színreakció alapján. Chem. Lapja (Budapest) **5,** 87 (1944).
20. BENCZE, B.: Die Quantitative Bestimmung des Tokoferol (Vitamin E) auf Grund der Farbreaktion nach Furter und Meyer. Hoppe-Seyl. Z. physiol. Chem. **282,** 152 (1947).
21. BENCZE, B.: Az E vitamin (tokoferol) meghatározása természetes E vitamint tartalmazó anyagokban. Magy. chem. Folyóirat **9,** 257 (1954).
22. BENCZE, B., GERLÓCZY, F., MALIK, T., UGRAY, M.: Sorvadt csecsemők vitamin anyagcseréje. II. A vérsavó E-vitamin (tocopherol) tartalma eutrophiás csecsemőben. Gyermekgyógy. (Budapest) **8,** 197 (1957).
23. BENCZE, B., GERLÓCZY, F., MALIK,

T., Ugray, M.: A csecsemőkori sorvadás kérdései. Művelt Nép, Budapest, 1956. S. 96.
24. Bencze, B., Gerlóczy, F., Malik, T., Ugray, M.: Über den E-Vitamin Stoffwechsel atrophischer Säuglinge. III. Belastungen mit E-Vitamin bei atrophischen Säuglingen. Ann. paediat. (Basel) **192,** 93 (1959).
25. Bencze, B., Gerlóczi, F., Malik, T., Ugray, M.: Über den Vitamin A-Stoffwechsel bei atrophischen Säuglingen. Z. Kinderheilk. **82,** 256 (1959).
26. Bencze, B., Gerlóczy, F., Malik, T., Ugray, M.: Sorvadt csecsemők vitamin anyagcseréje. VI. Sorvadt csecsemők serum A-vitamin tartalma. Gyermekgyógy. (Budapest) **8,** 333 (1959).
27. Bencze, B., Gerlóczy, F., Iványi, K., Ugray, M.: In Vorbereitung.
28. Bennholdt, Thomsen, C.: Beeinflussen zusätzliche α-Tocopherolgaben zur Normalkost die Lactation? Klin. Wschr. **19,** 102 (1940).
29. Bensley, E. H., Fowler, A. F., Creaghen, M. V., Zahalan, F., Lax, F., Berich, H., McDonald, E. K.: Trial of Vitamin E Therapy in Diabetes mellitus. Canad. med. Ass. J. **61,** 260 (1949).
30. Bensley, E. H., Fowler, A. F., Creaghan, M. V., Moore, B. A., McDonald, E. K.: Plasma Tocopherol in Diabetes Mellitus. J. Nutr. **40,** 323 (1950).
31. Bergmann, G. V., Frey, W., Schwiegk, H. in Mohr, L., Staehelin, R.: Handbuch der Inneren Medizin. Springer, Berlin 1954.
32. Bertram, F.: Über Ernährungsschäden vom Standpunkt der zentralen Regulationen. Dtsch. med. Wschr. **73,** 36 (1948).
33. Bicknell, F., Prescott, F.: The Vitamins in Medecine. Heinemann, London 1953.
34. Bijdendijk, A.: Vitamin E and B Therapy of Pregnancy Toxemia, 4 Cases. Ned. T. Geneesk. **93,** 234 (1949).
35. Bird, H. R., Culton, T. G., Kline, O. L.: A Deficiency Disease in Chicks Prevented by d,l-alpha Tocopherol. J. Nutr. **19,** 15 (1940).
36. Bird, H. L., Culton, T. C.: Generalized Edema in Chicks Prevented by d,l-alpha Tocopherol. Proc. Soc. exp. Biol. (N. Y.) **44,** 543 (1940).
37. Bottiglioni, E., De Jaco, M.: Sui rapporti intervitaminici: modificazioni della eliminazione urinaria di aneurina sotto carico di tocoferolo. Clinica (Bologna), **13,** 113 (1951).
38. Burgess, J. F., Pritchard, J. E.: Nodulo-ulcerativa Granuloma of the Legs. Treatment with Tocopherol. Arch. Derm. Syph. (Chicago) **57,** 605 (1948).
39. Burgess, J. F., Pritchard, J. E.: Vitamin E (tocopherols) in the Collagenoses. Lancet **2,** 215 (1948).
40. Burgess, J. F., Pritchard, J. E.: Noduloulcerative Granuloma of Legs. Treatment with Tocopherols. Arch. Derm. Syph. (Chicago) **57,** 953 (1948).
41. Burgess, J. F., Pritchard, J. E.: Tocopherol (vitamin E) Therapy in Sclerosis of the Legs with Ulcer. Canad. med. Ass. J. **59,** 242 (1948).
42. Burlina, A., Panizza, G.: Vitamina E e lattazione. Lattante **26,** 706 (1955).
43. Butturini, U.: Die vorbeugende und heilende Wirkung des Vitamin E auf das klinische und histopathologische Bild der Diphtherie. Klin. Wschr. **21,** 609 (1942).
44. Butturini, U.: Revisione critica ed interpretazione patogenica della vitamina-E terapia. G. Clin. Med. **31,** 1 (1950).
45. Butturini, U., Baronchelli, A.: Diuresi e vitamina E; ricerche cliniche e sperimentali. G. Clin. med. **32,** 552 (1951).
46. Butturini, U., Baronchelli, A.: Sull'azione epatoprotettiva ed ipoglicemizzante dell'associazione tocoferolo-metionina insulina-vit. B_1 somministrati per via rettale. G. Clin. med. **32,** 917 (1951).
47. Butturini, U.: in Shute, W. E., Shute, E. V.: Alpha Tocopherol (Vitamin E) in Cardiovascular Disease. Ryerson Press, Toronto 1956, S. 106.
48. Canestri, G., Piccatti, M. L.: Livelli ematici di vitamina E nel neonato (Ricerche sperimentali). Minerva pediat. (Torino) **11,** 680 (1960).
49. Cattaneo, P., Mariani, A.: I tocoferoli nella fisiologia ostetrica. R. C. Ist. sup. Sanità **13,** 424 (1950).
50. Cimbal, V.: Vitamin E. Hippokrates (Stuttgart) **22,** 481 (1951).
51. Creech, B. G., Feldman, G. L., Ferguson, T. M., Reid, B. L., Couch, J. R.: Exsudative Diathesis and Vitamin E Deficiency in Turkey Poults. Fed. Proc. **16,** 168 (1947).
52. Creech, B. G., Rahman, M., Couch, J. R.: Exudative Diathesis in Chicks. Poultry Sci. **36,** 1110 (1957).
53. Crosse, M.: The Premature Baby. Churchill, London 1952.
54. Dalle Coste, P., Klinger, R.: Alfatocoferolo e vasculopatie venose

nel diabete mellito. Rif. med. **69,** 853 (1955).
55. Dam, H., Glavind, J.: Alimentary Exudative Diathesis. Nature (London) 142, 1077 (1938).
56. Dam, H., Glavind, J.: Alimentary Exudative Diathesis in Consequence of E-avitaminosis. Nature (Lond.) **143,** 810 (1939).
57. Dam, H., Glavind, J.: Alimentary Exudative Diathesis and its Relation to Vitamine E. Skand. Arch. Physiol. **82,** 229 (1939).
58. Dam, H.: Studies on Vitamin E Deficiency in Chicks. J. Nutr. **27,** 193 (1944).
59. Dam, H.: Influence of Antioxidants and Redox Substances on Signs of Vitamin E Deficiency. Pharmacol. Rev. 9, (1957).
60. Darby, W. J., Ferguson, M. E., Furman, R. H., Lemley, J. M., Ball, C. T., Meneely, G. R.: Plasma Tocopherols in Health and Disease. Ann. N. Y. Acad. Sci. **52,** 328 (1949).
61. Debré, R., Lelong, M.: Pédiatrie. Flammarion, Paris, 1952.
62. Dju, M. Y., Masen, K. E., Filer, L. J. Jr.: Vitamin E (tocopherol) in Human Fetuses and Placentae. Ét. néonat. **1,** 49 (1952).
63. Dowd, G. C.: Alpha-tocopherol in the Management of Sydenham's Chorea. Ann. N. Y. Acad. Sci. **52,** 419 (1949).
64. Draper, H. H., James, M. F., Johnson, B. C.: Tri-o-cresyl Phosphate as a Vitamin E Antagonist for the Rat and Lamb. J. Nutr. **47,** 583 (1952).
65. Edgerton, M. T., Hanrahan, E. M., Davis, W. B.: Use of Vitamin E in the Treatment of the Keloids. Plast. reconstr. Surg. **8,** 224 (1951).
66. Emerson, G. A., Evans, H. M.: Successive Generations of Vitamin E-low Rats. Proc. Soc. exp. Biol. (N. Y.) **45,** 149 (1940).
67. Emmerie, A., Engel, C.: The Tocopherol (Vitamin E) Content of Foods and its Chemical Determination. Z. Vitaminforsch. **13,** 259 (1943).
68. Engel, C.: Vitamin E in Human Nutrition. Ann. N. Y. Acad. Sci. **52,** 292 (1949).
69. Evans, H. M., Burr, G. O.: The Antisterility Vitamin Fat Soluble E. Mem. Univ. Calif. No. 8 (1927).
70. Filer, L. J., Wright, S. W., Manning M. P., Mason, K. E.: Absorption of α-Tocopherol and Tocopheryl Esters by Premature and Full Term Infants and Children in Health and Disease. Pediatrics **8,** 328 (1951).
71. Flückiger, E., Flück, H.: Influence of Vitamin E on Daphnia longispina. Experientia (Basel) **6,** 64 (1950).
72. Forsyth, G.: Pink Disease Treated by Wheat Germ. Med. J. Aust. **1,** 78 (1941).
73. Frank, K.: Persönliche Mitteilung.
74. Frey, J.: Wirkung des dl-α-tocopherol auf Stoffwechselvorgänge. Klin. Wschr. **27,** 348 (1949).
75. Frey, E., Frey, J.: Die Funktionen der gesunden und kranken Niere. Springer, Berlin 1950.
76. Gaisford, W., Lightwood, R.: Paediatrics for the Practitioner. Butterworth, London, 1953.
77. Gatz, A. J., Houchin, O. B.: Histological Observations on the Vitamin E Deficient Rabbit Heart. Anat. Rec. **97,** 337 (1947).
78. Gerlóczy, F., Návori, C.: Vitamin E Treatment of Scleroedema of Premature Infants. Paediat. danub. **2,** 266 (1947).
79. Gerlóczy, F.: Clinical and Pathological Role of dl-α-Tocopherol in Premature Infants. Ann. paediat. (Basel) **173,** 171 (1949).
80. Gerlóczy, F.: Le scleroedème des nouveau-nés précoces, une maladie de carence. Paediat. danub. **5,** 169 (1949).
81. Gerlóczy, F.: Pathological Role of d,l-α-Tocopherol in Premature Newborn. Experientia (Basel) **5,** 252 (1949).
82. Gerlóczy, F.: Sklerödem bei Frühgeburten. Paediat. danub. **6,** 83 (1949).
83. Gerlóczy, F.: A d,l-α-tocopherol (E vitamin) a koraszülöttek klinikumában és pathológiájában. Orv. Hetil. (Budapest) **91,** 1191 (1950).
84. Gerlóczy, F., Bencze, B., Szénássy, J., Kuncz, D.: Untersuchung der E-vitamin Barrière der Placenta. Acta med. hung. **2,** 413 (1951). Examination of the Vitamin E Barrier of the Placenta. Experientia (Basel) **7,** 427 (1951).
85. Gerlóczy, F., Bencze, B., Malik, T., Ugray, M.: A csecsemőkori sorvadás kérdései. Művelt Nép, Budapest 1956. S. 92.
86. Gerlóczy, F., Bencze, B., Malik, T., Ugray, M.: Sorvadt csecsemők vitamin anyagcseréje. I. Gyermekgyógy (Budapest) **8,** 193 (1957).
87. Gerlóczy, F.: Přispěvek k metabolismu vitamin-E u novorozenců. Čsl. Pediat. **13,** 607 (1958).
88. Gerlóczy, F., Bencze, B.: Přispěvek k poznatkům v výměně vitaminu-E v kojeneckém věku. Čsl. Pediat. **13,** 608 (1958).

89. Gerlóczy, F. Bencze, B.: Vitamin Metabolism in Infantile Atrophy. Acta med. hung. **12,** 1 (1958).
90. Gerlóczy, F., Bencze, B., Malik, T., Ugray, M.: Über den E-Vitamin-Stoffwechsel atrophischer Säuglinge. II. Der Tocopherol (E-Vitamin) Gehalt der Serums atrophischer Säuglinge. Ann. paediat. (Basel) **192,** 20 (1959).
91. Gerlóczy, F., Bencze, B., Malik, T., Ugray, M.: Sorvadt csecsemők vitamin anyagcseréje. VII. Sorvadt csecsemők A-vitamin terheléses vizsgálata. Gyermekgyógy. (Budapest) **8,** 344 (1959).
92. Gerlóczy, F., Bencze, B., Malik, T., Ugray, M.: Über den Vitamin A-Stoffwechsel an Leinerscher Krankheit leidender atrophischer Säuglinge. Z. Kinderheilk. **82,** 271 (1959).
93. Gerlóczy, F., Bencze, B., Malik, T., Ugray, M.: Über den E-Vitamin Stoffwechsel atrophischer Säuglinge. IV. Der E-Vitamin-Stoffwechsel der an Leinerscher Krankheit leidender atropischer Säuglinge. Ann. Paediat. (Basel) **192,** 166 (1959).
94. Gerlóczy, F., Bencze, B., Malik, T., Ugray, M.: Über den E-Vitamin-Stoffwechsel atrophischer Säuglinge. I. Über den E-Vitamin (Tocopherol) Gehalt des Blutserums bei atrophischen Säuglingen. Ann. paediat. (Basel) **192, 1** (1959).
95. Gerlóczy, F.: États de carence en vitamine E chez le nouveau-né et le nourrisson. Acta paediat. hung. **1,** 35 (1960).
96. Gerlóczy, F., Bencze, B., Molnár, A.: Unveröffentlichte Angaben.
97. Gerlóczy, F., Bencze, B., Malik, T., Tóth M., Iványi, K., Szabó, M., Tarján, R., Lindner, K., Czeglédy Jankó, G., Kneiszl, F., Márk, I.: In Vorbereitung.
98. Gerlóczy, F., Láncos, F., Bencze, B., Szabó, J.: In Vorbereitung.
99. Gerlóczy, F., Bencze, B. Kassai, S., Barta, L.: Données nouvelles concernant le rôle protecteur vasculaire de la vitamine E chez l'enfant. Acta paediat. hung. **2,** 217 (1961).
100. Gerlóczy, F., Bencze, B., Kassai, S.: High Dosage of Natural Vitamin E in the Treatment of Acute Peripherial Thrombophlebitis during Infancy. Summary. Im Druck.
101. Gerlóczy, F., Barta, L., Bencze, B., Iványi, K.: In Vorbereitung.
102. Gerlóczy, F., Bencze, B., Iványi, K.: Nachweis einer neueren biologisch aktiven Substanz — des Vitamin E — in der Vernix caseosa. Int. Z. Vitaminforsch. **32,** 1 (1961).
103. Goldstein, J., Scott, M. L.: Electrophoretic Studies on Plasma and Exudates of Vitamin-E-deficient Chicks. Poultry Sci. **35,** 1145 (1956).
104. Goldstein, J., Scott, M. L.: An Elecrophoretic Study of Exudative Diathesis in Chicks. J. Nutr. **60,** 349 (1956).
105. Gordon, H. H., Metry, J. P.: Hemolysis in Hydrogen Peroxide of Erythrocytes of Premature Infants. Effect of Alpha-tocopherol. Proc. Soc. exp. Biol. (N. Y.) **79,** 446 (1952).
106. Gordon, H. H., Metry, J. P., Csapó, G.: Hemolysis in Hydrogen Peroxide of Erythrocytes of Premature Infants. Effect of Alpha-tocopherol. Amer. J. Dis. Child. **84,** 472 (1952).
107. Gounelle, H., Marnay, C., Rabü, H.: L'action hypoglycemiante de la vitamin E chez le sujet normal et diabetique. Presse méd. **62,** 888 (1954).
108. Guest, G. M.: Trial of Vitamin E Therapy in Juvenile Diabetes mellitus. Ann. N. Y. Acad. Sci. **52,** 411 (1949).
109. Gullickson, T. W., Calverley, C. E.: Cardiac Failure in Cattle on Vitamin E-free Rations as Revealed by Electrocardiogramms. Science 104, 312 (1946).
110. Gullickson, T. W., Palmer, L. S., Boyd, W. L., Nelson, J. W., Olsen, F. C., Calverley, C. E., Boyer, P. D.: Vitamin E in the Nutrition of Cattle. I. Effect of Feeding Vitamin E-poor Rations on Reproduction Health Milk Production and Growth J. dairy Sci. **32,** 495 (1949).
111. Guzman, M., Scrimshaw, N. S.: Serum Ascorbic and Vitamin A, Carotene, Vitamin E, Riboflavin and Alkaline Phosphatase Values in Central American School Children. Fed. Proc. **11,** 445 (1952).
112. György, P., Rose, C. S.: Effect of Dietary Factors on Early Mortality and Hemoglobinuria in Rats Following Administration of Alloxan. Science **108,** 716 (1948).
113. György, P., Goldblatt, H.: Further Observations and Production and Prevention of Dietary Hepatic Injury in Rats. J. exp. Med. **89,** 245 (1949).
114. György, P., Rose, C. S.: Tocopherol and Hemolysis in vivo and in vitro. Trans. N. Y. Acad. Sci. **52,** 231 (1949).
115. György, P., Cogan, G., Rose, C. S.: Availability of Vitamin E in the Newborn Infant. Proc. Soc. exp. Biol. (N. Y.) **81,** 536 (1952).

116. Harris, P. L., Hickmann, K. C. D., Jensen J. L., Spies, T. D.: Survey of Blood-plasma Levels of Vitamin A, Carotene, Ascorbic Acid and Tocopherols of Persons in Area of Endemic Malnutrition. Amer. J. publ. Hlth **36,** 155 (1946).
117. Harris, P. L., Swanson, W. J., Hickman, D. C. D.: Covitamin Studies VI. Effect of Tocopherol Supplementation on the Output of Vitamin A, Carotene, and Fat by Dairy Cows. J. Nutr. **33,** 411 (1947).
118. Harris, P. L., Quaife, M. L., Swanson W. J.: Vitamin E Content of Foods. J. Nutr. **40,** 367 (1950).
119. Harris, P. L., Quaife, M. L., O'Grady, P.: Tocopherol Content of Human Milk and of Cows Milk Products Used for Infant Feeding. J. Nutr. **46,** 459 (1952).
120. Heinsen, H. A.: Über den Einfluß von Vitamin E auf die Regulation des Wasserstoffwechsels. Dtsch. med. Wschr. **73,** 410 (1948).
121. Heinsen, H. A.: Vitamin E und Wasserstoffwechselregulation. Dtsch. Z. Verdau.-u. Stoffwechselkr. **9,** 28 (1949).
122. Herbrand, M., Jaeger, K. H.: Der heutige Stand der Vitamin E Forschung und Therapie. Wien. med. Wschr. **90,** 946 (1940).
123. Hickman, K. C. D., Harris, P. L.: Advances in Enzymatology. Interscience, New York 1946.
124. Hickman, K. C. D.: Vitamin E in Medicine. Rec. chem. Progr. **9,** 104 (1948).
125. Hildebrandt, A.: Vitamine der Frauenmilch. Z. Vitamin-, Hormon- u. Fermentforsch. **4,** 493 (1951).
126. Himsworth, H. P., Lindan, O.: Diabetic Necrosis of the Liver: The Influence of α-Tocopherol. Nature (Lond.) **163,** 30 (1948).
127. Holman, R. L: Prevention of Experimental Arteritis in Dogs by Vitamin E. Proc. Soc. exp. Biol. (N. Y.) **66,** 307 (1947).
128. Hove, E. L.: Interrelation between α-Tocopherol and Protein Metabolism. III. The Protective Effect of Vitamin E and Certain Nitrogenous Compounds Against Carbon Tetrachloride Poisoning in Rats. Arch. Biochem. **17,** 467 (1948).
129. Issekutz, B.: Gyógyszertan. Méregtan. Gyógyszerrendelés. Medicina, Budapest 1959.
130. Kay, J. H., Balla, G., Hutton, S. B., Ochsner, A.: The Prophylaxis of Intravascular Clotting by the Use of Alpha Tocopherol and Calcium. New Orleans med. surg. J. **103,** 116 (1950).
131. Kerpel-Fronius, Ö., Varga, F.: A csecsemőkori sorvadás. Egészségügyi Kiadó, Budapest 1953.
132. Kemény, T., Véghelyi, P., Sós, J.: E-vitamin hatása minőségi fehérjehiány esetén. Kísérl. Orvostud. (Budapest) **1,** 111 (1949).
133. Kemény, T., Véghelyi, P., Sós, J., Balogh, M., Bozsóki, S.: Zusammenhang zwischen experimentellen Pankreas- und Leberschädigungen. Acta physiol. hung. **1,** Suppl. 33 (1951).
134. Кибардин, Ш. А., Содержание и уровень витамина Е в крови, в зависимости от возраста детей. Вопр. Педиат. **16,** 39 (1948).
135. Kinsey, V. E., Chisholm, J. F. Jr.: Retrolental Fibroplasia. Evaluation of Several Changes in Dietary Supplements of Premature Infants with Respect to Incidence of Disease. Amer. Ophthal. **34,** 1259 (1951).
136. Klatskin, G., Krehl, W. A.: The Significance of the Plasma Tocopherol Concentration and of Tocopherol Tolerance Tests in Liver Disease. J. clin. Invest. **29,** 1528 (1950).
137. Klatskin, G., Molander, D. W.: The Metabolism of Tocopherol in Laennec's Cirrhosis. Science **114,** 483 (1951).
138. Klatskin, G., Molander, D. W.: The Absorption and Excretion of Tocopherol in Laennec's Cirrhosis. J. clin. Invest. **31,** 159 (1952).
139. Kofler, M.: Fluorometric Method for Determining Tocopherol. II. Determination in Serum, Milk, Animal and Vegetable Fats. Helv. chim. Acta **26,** 2166 (1943).
140. Kramer, M.: Der Vitamin-E-Spiegel des Blutes während der Gravidität. Z. Vitaminforsch. **26,** 58 (1955).
141. Krause, A. C.: Etiology of Petrolental Fibroplasia. Amer. J. Ophthal. **34,** 1003 (1951).
142. Krohn, B. G., Pottenger, F. M. Jr.: Allergie Rhinitis: Tocopherol Therapy. Ann. west. Med. Surg. **6,** 484 (1952).
143. La Grutta, C., Cilento, A.: Vitamina E e metabolismo glucidico. Boll. Soc. ital. Biol. sper. **29,** 408 (1953).
144. La Motte, W. O., Jr., Tynor, G. S.: Observations on Retrolental Fibroplasia. Amer. J. Ophthal. **33,** 1925 (1950).
145. La Motte, W. O., Jr., Tyner, G. S., Scheie, H. G.: Treatment of Retrolental Fibroplasia with Vitamin E, Corticotropin (ACTH) and Cortisone. Arch. Ophthal. **47,** 556 (1952).

146. Lengyel, F., Pólya, J.: A csecsemőkori sorvadás kérdései. Művelt Nép, Budapest, 1956.
147. Lieck, H., Willstaedt, H.: The Fluorometric Determination of Vitamin E (*a*-tocopherol) (in Foods). Svenska kem. T. **57,** 134 (1945).
148. Malhuret, M. M. R., Wallerand, P.: La vitamine E dans l'énurésie. Bull. Soc. franç. Derm. Syph. 338 (1951).
149. Markees, S.: Wirkungsweise und Anwendungsbereich von Vitamin E. Klin. Wschr. **30,** 238 (1952).
150. Маслов, М. Ш., Учебник детских болезней. Медгиз, Ленинград, 1952.
151. Mason, K. E., Bryan, W. L.: Placental and Mammary Transfer of Vitamin E in Rat. J. Nutr. **20,** 501 (1940).
152. Mason, K. E.: Essays in Biology. Univ. Calif. Press, Berkeley 1943.
153. Mason, K. E., Dju, M. Y., Filer, L. J. Jr.: Distribution of Tocopherols in Human Tissues. Fed. Proc. **11,** 449 (1952).
154. Menne, F., Beckmann, Der Kreatinstoffwechsel bei Kindern mit Dystrophia Musculorum Progressiva Erb. Klin. Wschr. **33,** 556 (1955).
155. Mester, A., Radek, M., Kádas, L.: A Leiner-kórban észlelt functionalis és anatomiai pancreas elváltozás. Gyermekgyógy. (Budapest) **3,** 213 (1952).
156. Meyer, L. F., Nassau, E.: Physiology and Pathology of Infant Nutrition. Thomas, Springfield 1955.
157. Milhorat, A. T., Weber, F. C., Toscani, V.: Metabolic Studies in Dermatomyositis, with Note on Effect of Wheat Germ. Proc. Soc. exp. Biol. (N. Y.) **43,** 470 (1940).
158. Miller, W. H., Dessert, A. M.: Inhibition of Hyaluronidase by Tocopheryl Esters. Ann. N. Y. Acad. Sci. **52,** 167 (1949).
159. Minkowski, A., Venes, M. L.: Étude comparée de la résistance vasculaire chez la femme en travail et le nouveau-né. Arch. franç. Pédiat. **5,** 133 (1948).
160. Minkowski, A.: Essai de prévention des hémorrhagies cérébroméningées des prématurés par l'administration à la mère, pendant le travail, de substances «antifragilité vasculaire». Arch. franç. Pédiat. **6,** 276 (1949).
161. Minkowski, A.: Panel on Tocopherol Symposium on Infant Metabolism. W. H. O. Leyden, 1950. pp. 1.
162. Minkowski, A.: idem pp. 10.
163. Minkowski, A.: Capillary Resistance in the Newborn and the Prevention of Meningeal Hemorrhage in the Premature. Ann. paediat. (Basel) **174,** 80 (1950).
164. Minkowski, A.: L'atteinte des petits vaisseaux au cours des hémorragies néo-natales. Sang **22,** 701 (1951).
165. Minkowski, A., Neumann, J., Caillebutte, N.: Administration à la mère, pendant le travail, d'un supplément d'acetate de dl-*a*-tocophérol effet sur la teneur en tocophérol du sang du cordon. Neo-natal Stud. **2,** 33 (1953).
166. Minot, A. S., Frank, H. E.: Serum Tocopherol. Its Relation to Failure of Vitamin E Therapy for Pseudohypertrophic Muscular Dystrophy. Amer. J. Dis. Child. **67,** 371 (1944).
167. Moyer, W. T.: Vitamin E Levels in Term and Premature Newborn Infants. Pediatrics **6,** 893 (1950).
168. Moyer, W. T.: Retrolental Fibroplasia and Vitamin E. Nutr. Rev. **8,** 116 (1950).
169. Müller, C., Mislin, H.: Zur Wirkung des E-Vitamins. Einfluß auf Wachstum und Entwicklung der Kaulquappe. Z. Vitaminforsch. **16,** 169 (1945).
170. Nelson, W. O. et al.: Growth-Stimulating Activity of Alpha Tocopherol. Proc. Soc. exp. Biol. (N. Y.) **45,** 157 (1940).
171. Neuweiler, W. Z.: Über das Vitamin E der Frauenmilch. Z. Vitaminforsch. **20,** 108 (1948).
172. Neuweiler, W. Z.: Vitamin-E-Übertritt von Mutter auf Kind. Z. Vitaminforsch. **21,** 83 (1949).
173. Nitowski, H. M., Cornblath, M., Gordon, H. H.: Studies of Tocopherol Deficiency in Infants and Children; Hemolysis of Erythrocytes in Hydrogen Peroxide. Amer. J. Dis. Child. **90,** 568 (1955).
174. Nussbaumer, G.: Vorläufige Mitteilung über die Wirkung des »Vitamin-T-Komplexes« in der Behandlung von Anwuchsstörungen im Säuglingsalter (Dystrophien, Atrophien). Med. Klin. **44,** 636 (1949).
175. Olcott, H. S., Matill, H. A.: Vitamin E I. Some Chemical and Physiological Properties. J. biol. Chem. **104,** 423 (1934).
176. Olcott, H. S.: Paralysis in Young of Vitamin E Deficient Female Rats. J. Nutr. **15,** 221 (1938).
177. Opitz, H., De Rudder, B.: Pädiatrie. Springer, Berlin 1957.
178. Owens, W. C., Owens, E. U.: Retrolental Fibroplasia in Premature Infants. II. Studies on the Prophylaxis of the Disease: The Use of Alpha Tocopherol Acetate. Amer. J. Ophthal. **32,** 1631 (1949).

179. Pappenheimer, A. M., Goettsch, M.: A Cerebellar Disorder in Chicks Apparently of Nutritional Origin. J. exp. Med. **53,** 11 (1931).
180. Pappenheimer, A. M.: Pathology of Nutritional Muscular Dystrophy in Young Rats. Am. J. Path. **15,** 179 (1939).
181. Pappenheimer, A. M., Goettsch, M., Jungherr, E.: Nutritional Encephalomalacia in Chicks and Certain Related Disorders of Domestic Birds. (A monograph). Storrs. agric. exp. Sta. Bull. **229,** (1939).
182. Pappenheimer, A. M.: Certain Nutritional Disorders of Laboratory Animals Due to Vitamin E Deficiency. J. Mt Sinai Hosp. **7,** 65 (1940).
183. Pappenheimer, A. M.: Muscular Dystrophy in Mice on Vitamin E Deficient Diets. Amer. J. Path. **18,** 169 (1942).
184. Pappenheimer, A. N., Victor, J.: Ceroid Pigment in Human Tissues. Amer. J. Path. **22,** 395 (1946).
185. Pappenheimer, A. M.: On Certain Aspects of Vitamin E Deficiency. Thomas, Springfield 1948.
186. Parrish, D. B., Wise, G. H., Latschar, C. E., Hughes, J. S.: Effect of the Prepartal Diet of the Cow on the Placental and Mammary Transfer of Tocopherols to the Calf. J. Nutr. **40,** 193 (1950).
187. PeténYI, G.: Gyermekgyógyászat. Művelt Nép, Budapest 1961.
188. Pollack, H., Osserman, K. E., Bookman, J. J., Ellenberg, M., Herzstein, J.: Effect of Vitamin E Administration upon Diabetes Mellitus. Amer. J. med. Sci. **219,** 657 (1950).
189. Pomóthy, R., Frank, K., István, L.: Koraszülött ápolásunk. Gyermekgyógy. (Budapest) **2,** 353 (1951).
190. Poncher, H. G., Richmond, J. B.: Care of the Premature Infant. Year Book of Pediatrics. The Year Book Publishers, Chicago 1950.
191. Popper, H., Dubin, A., Steigmann, F., Hesser, F. P.: Plasma Tocopherol Levels in Various Pathologic Conditions. J. Lab. clin. Med. **34,** 648 (1949).
192. Prange, L.: Klinische Versuche mit dem Vitamin E Präparat »E Vitebrin« Klin. Wschr. **20,** 340 (1941).
193. Prosperi, P.: Vitamine E nella terapia della glomerulonefrite acuta dell'infanzia. Riv. Clin. pediat. **50,** 39 (1952).
194. Prosperi, P.: Vitamin E in the Treatment of Haemophilia. Summary **4,** 1 (1952).
195. Quaife, M. L., Swanson, W. J., Dju, M. Y., Harris, P. L.: Vitamin E in Foods and Tissues. Ann. N. Y. Acad. Sci. **52,** 300 (1949).
196. Quaife, M. L., Dju, M. Y.: Chemical Estimation of Vitamin E in Tissue and the Tocopherol Content of Some Normal Human Tissues. J. biol. Chem. **180,** 263 (1949).
197. Quaife, M. L.: Tocopherols (Vitamin E) in Milk. Their Chemical Determination and Occurrence in Human Milk. J. biol. Chem. **169,** 513 (1947).
198. Radnóti (Recht) I.: Sclerema és E-vitamin. Orv. Hetil. (Budapest) **92,** 96 (1951).
199. Rafsky, M. A., Newman, R.: Interrelationship among Vitamins in the Aged. Pediatrics **4,** 358 (1949).
200. Rauramo, L.: The Chemical Determination of Vitamin E in Serum and the Vitamin E Content of Serum of Women. Acta obstet. gynec. scand. **24,** 193 (1944).
201. Reese, A. B., Blodi, F. C.: Retrolental Fibroplasia. Amer. J. Ophthal. **34,** 1 (1951).
202. Reifferscheid, M., Matis, P.: Das Vitamin E der Behandlung von Durchblutungsschäden, Dupuytren-Kontraktur und Thrombosen. Med. Wschr. **20,** 1168 (1951).
203. Robecchi, E.: Basi sperimentali ed osservazioni cliniche sulla vitamine E (olio di germi di grano). Minerva med. (Torino) **2,** 274 (1940).
204. Rose, C. S., György, P.: Tocopherol Requirements of Rats by means of the Haemolysis Tests. Proc. Soc. exp. Biol. (N. Y.) **74,** 411 (1950).
205. Rose, C. S., György, P.: Hemolysis with Alloxan and Alloxan-like Compounds and the Protective Action of Tocopherol. Blood **5,** 1062 (1950).
206. Rose, C. S., György, P.: Specificity of Hemolytic Reaction in Vitamin E-Deficient Erythrocytes. Amer. J. Physiol. **168,** 414 (1952).
207. Samilson, R. L.: Vitamin E Levels in Newborn Infants. Nutr. Rev. **9,** 336 (1951).
208. Samilson, R. L.: Rertolental Fibroplasia. Arch. Pediat. **68,** 79 (1951).
209. Saputo, V.: Vitamina E. Atti Congr. Ital. Pediat. 356 (1941).
210. Sarma, A. V. S.: Vitamin Deficiency Diseases in Infancy and Childhood. Antiseptic **46,** 428 (1949).
211. Scardino, P. L., Scott, W. W.: The Use of Tocopherol in the Treatment of Peyronie's Disease. Ann. N. Y. Acad. Sci. **52,** 390 (1949).
212. Scardino, P. L., Hudson, P. B.: Tocopherol Therapy of Urethral Stric-

tures. Ann. N. Y. Acad. Sci. **52,** 425 (1949).
213. Schmith, G. W.: Die Wirkung des Vitamin E in bezug auf das Gedeihen von Säuglingen. Arch. Kinderheilk. **138,** 178 (1950).
214. Schrimshaw, N. S., Greer, R. B., Goodland, R. L.: Serum Vitamin E Levels in Complications of Pregnancy. Ann. N. Y. Acad. Sci. **52,** 312 (1949).
215. Schwartz, K.: Tocopherol als Leberschutzstoff. Hoppe-Seyl. Z. physiol. Chem. **281,** 109 (1944).
216. Scott, W. W., Scardino, P. L.: New Concept in Treatment of Peyronie's Disease. Sth. med. J. (Bgham, Ala.) **41,** 173 (1948).
217. Sebrell, **W.** H. Jr., Harris, R. S.: The Vitamins. Chemistry, Physiology, Pathology. Academic Press, New York 1954.
218. Shute, E. V.: Effect of Vitamin E upon Impaired Kidney Function. Canad. med. Ass. J. **52,** 151 (1945).
219. Shute, E. V.: Vitamin E and Oestrogens in Experimental and Human Blood Dyscrasias. Urol. cutan. Rev. **50,** 732 (1946).
220. Shute, W. E., Shute, E. V.: Alpha Tocopherol in Cardiovascular Disease. Summary **2,** 3 (1950).
221. Shute, W. E., Shute, E. V.: Alpha Tocopherol (Vitamin E) in Cardiovascular Disease. Ryerson, Toronto, Canada, 1956.
222. Siegl, J.: Therapie der Kinderkrankheiten. Maudrich, Wien 1953.
223. Skelton, F., Shute, E., Skinner, H. G., Waud, R. A.: Antipurpuric Action of α-Tocopherol (Vitamin E). Science **103,** 762 (1946).
224. Sós, J., Véghelyi, P. V., Kemény, T.: Tocopherol and Protein Metabolism Z. Vitamin-, Hormon-u. Fermentforsch. **3,** 501 (1950).
225. Steinberg, C. L.: New Method of Treatment of Dupuytren's Contracture, a Form of Fibrositis. Med. Clin. N. Amer. **30,** 221 (1946).
226. Steinberg, C. L.: Fibrositis (Muscular Rheumatism) Including Dupuytren's Contracture: a New Method of Treatment. N. Y. St. J. Med. **47,** 1679 (1947).
227. Stepp, W., Kühnau, J., Schroeder, H.: Die Vitamine und ihre klinische Anwendung. Enke, Stuttgart 1957.
228. Stone, S.: The Therapeutic and Prophylactic Administration of Wheat Germ Oil (Vitamin E) in Infancy and Childhood. Arch. Pediat. **66,** 189 (1949).
229. Straumfjord, J. V., Qhaife, M. L.: Vitamin E Levels in Maternal and Fetal Blood Plasma. Proc. Soc. exp. Biol. (N. Y.) **61,** 369 (1946).
230. Surányi, Gy.: Koraszülöttekkel kapcsolatos kérdések. Népegészségügy (Budapest) **30,** 444 (1949).
231. Surányi, Gy.: A koraszülött. Népszava, Budapest, 1950.
232. Szász, A.: Beiträge zur therapeutischen Anwendung des Vitamin-E. Geheilte Skleremfälle. Zur Frage der E-Avitaminose. Mschr. Kinderheilk. **89,** 313 (1942).
233. Szewczyk, T. S.: Retrolental Fibroplasia: Etiology and Prophylaxis. Amer. J. Ophthal. **34,** 1649 (1951).
234. Szontagh, F.: Nagy adag E-vitamin (dl-alpha-tocopherolacetat) hatása a terhességi hypoproteinaemiára. Orv. Hetil. (Budapest) **91,** 583 (1950).
235. Szontagh, F.: A terhesség táplálkozás-élettani kérdései, különös tekintettel a késői toxaemiákra. Medicina, Budapest 1957.
236. Telford, I. R., Emerson, G. A., Evans, H. M.: Histological Changes in Skeletal Musculature of Paralyzed Suckling Young of E-Low Rats. Proc. Soc. exp. Biol. (N. Y.) **41,** 291 (1939).
237. Ten Berge, B. S., Van Assen, F. J. J.: Prophylaxie de l'érythroblastose foetale par -tocophérol (Vitamine E). Progr. méd. (Paris) **77,** 511 (1949).
238. Ten Berge, B. S.: Dietary Prophylaxis of Erythroblastosis. Ned. T. Geneesk. **94,** 3417 (1950).
239. Terzani, G.: Diabeto Mellito e vitamina E. Policlinico, Sez. prat. **2,** 1381 (1951).
240. Tobler: Discussion zu Vortrag Minkowski, A. Ann. paediat. (Basel) **174,** 86 (1950).
241. Tölgyes, S.: Changes in Insulin Requirement in PatientsTaking Alpha-tocopherol. Summary **9,** 7 (1957).
242. Trowell, H. C., Moore, T., Sharman, I. M.: Vitamin E and Carotenoids in Blood Plasma in Kwashiorkor. Ann. N. Y. Acad. Sci. **57,** 734 (1954).
243. Trowell, H. C., Davies, J. N. P., Dean, R. F. A.: Kwashiorkor. Arnold, London, 1954.
244. Tusini: cit. Ferrero, V.: Vitamin E. Lancet **2,** 579 (1949).
245. Tverdy, G., Froelich, A., Fierens, B.: Avitaminosis E in Sprue. Acta gastro-ent. belg. **12,** 221 (1949).
246. Ungari, C., Patané, E.: Sull'edema polmonare acuto del neonato. Arch. ital. Pediat. **15,** 215 (1952).
247. Varangot, J.: Sur la teneur du sérum

sanguin en vitamine E au cours de la gestation humaine. C. R. Acad. Sci. (Paris) **214,** 691 (1942).
248. Varangot, J., Chailley, H., Rieux, N.: Sur la teneur du serum sanguin en vitamine E au cours de la grossesse et dans le post-partum. C. R. Soc. Biol. (Paris) **137,** 393 (1943).
249. Varangot, J., Chailley, H., Rieux, N.: Sur la teneur du sang du cordon en vitamine E et sur le passage du tocopherol de la mère au foetus. C. R. Soc. Biol. (Paris) **138,** 24 (1944).
250. Vasquez, H. J.: Use of Vitamin E in Pediatric Neurology, especially in Nonobstructive Congenital Hydrocephalus. Arch. argent. Pediat. **28,** 233 (1947).
251. Vecchietti, G.: Vitamin E in Obstetrics and Gynaecology. Ber. 3. Int. Vit. E-Kongress. Venezia 1955.
252. Véghelyi, P.: Terhesség alatti betegségek és táplálkozás befolyása a magzatra. Paediat. danub. **3,** 327 (1948).
253. Véghelyi, P.: Nutritional Edema. Ann. paediat. (Basel) **175,** 349 (1950).
254. Véghelyi, P., Kemény, T., Sós, J., Pozsonyi, J.: Dietary Lesions of the Pancreas. Amer. J. Dis. Child. **79,** 658. (1950).
255. Vincent, D. J., Worton, A. G.: Alpha Tocopherol in the Treatment of Alloxan Diabetes in Dogs. Proc. Soc. exp. Biol. (N. Y.) **75,** 331 (1950).
256. Vogelsang, A. B.: Vitamin E in the Treatment of Diabetes Mellitus. Ann. N. Y. Acad. Sci. **52,** 406 (1949).
256a. Wenig, K. : Die Behandlung des Skleroedem bei Neugeborenen mit Vitamin-E | Pharmasan. Gynäkologen-Tag ıng Greifswald 27. VI. 1958.
257. Whitting, F., Loosli, J. K.: The Placental and Mammary Transfer of Tocopherols (Vitamin E) in Sheep, Goats and Swine. J. Nutr. **36,** 721 (1948).
258. Widenbauer, F.: Versuche mit Weizenkeimöl Vitamin E bei der Aufzucht von Frühgeburten. Z. Kinderheilk. **60,** 216 (1938).
259. Willman, J. P., Loosli, J. K., Asdell, S. A., Morrison, F. B., Olafson, O.: Prevention and Cure of Muscular Stiffness (»Stiff Lamb« Disease) in Lambs. J. Anim. Sci. **4,** 128 (1945).
260. Wright, S. W., Filer, L. J., Jr., Mason, K. E.: Vitamin E Blood Levels in Premature and Full Term Infants. Pediatrics **7,** 386 (1951).
261. Zierler, K. L., Grob, D., Lilienthal, J. L. J. R.: Antithrombic and Antiproteolytic Activity of Alpha Tocopheryl Phosphate. Amer. J. Physiol. **153,** 127 (1948).

Prof. Dr. F. Gerlóczy
Bókay J. u. 53
Budapest VIII., Ungarn

Disturbances in the Renal Regulation of Fluid and Electrolyte Balance in Acute Infectious Diseases

By

M. GALAMBOS and T. VITTAY

László Hospital (Director, Dr. J. ROMÁN), Budapest

(Received August 29, 1961)

There are numerous observations to indicate that disturbances of renal compensatory function occur not only in the so-called organic renal diseases, but also in the widest variety of acute infections, nervous and metabolic disorders. Recent investigations have emphasized the significance of tubular function, in the first place. It has been shown that the fine regulatory activity of the kidney is based chiefly on tubular function, and that an impairment of this may give rise to various pathologic conditions and the disturbance of normal balance.

In a study of the role of the kidney in the development of the metabolic disorders accompanying acute infections, little help can be expected from the usual tests of renal function. The clearance methods require ample diuresis; in conditions associated with oliguria they supply limited information. Besides, one is reluctant to administer clearance substances in severe conditions, especially in infants and children. It is often difficult to collect urine from a child quantitatively, and this may account for the considerable divergence of the results for the child and the adult.

In the knowledge of the above difficulties the efforts to obtain information as to the regulatory and compensatory activity of the kidney from a detailed analysis of the urine merit attention [22, 24, 25, 41]. Although this procedure does not solve all the afore-mentioned problems, it does supply information concerning the most fundamental renal activities, notably concentration, acidification, ammonia formation, base conservation, etc.

In our investigations we have always laid emphasis upon the parallel examination of urine and serum by means of the ionograms, this being the only way to gain insight not only into the activities, but also into the tasks of the kidney.

In the present paper we shall report on five different cases treated at our Department, in order to present illustrative examples of the single types of impaired function, with special attention to the disorder of tubular activity We shall analyse one case each of diffuse glomerulonephritis, acute dehydration, hypernatraemic encephalitis, hypernatraemic shock, and one of acute tubular necrosis.

The evidence to be presented has been based on detailed serial tests in every case.

Methods

Blood and urine were tested in every case. In most cases the urine obtained through an indwelling catheter was collected under neutralized toluol quantitatively for several, if possible for 24, hours.

The blood samples were tested for standard bicarbonate, sodium, potassium, chloride, phosphorus, non-protein nitrogen, total protein, creatinine, uric acid, and freezing point depression. The urine samples were tested for sodium, potassium, chloride, calcium, phosphorus, ammonia, total nitrogen, creatinine, uric acid, pH titratable acidity, freezing point depression, and, if glycosuria was present, for glucose.

For bicarbonate determination the blood samples were prepared according to Astrup [1], and examined by the method of van Slyke [36]. Sodium and potassium were determined by flame photometry [47], Cl by the method of Volhard [46], P by the method of Fiske and Subbarow [13], ammonia by the method described in [2], creatinine according to Folin and Wu [14], uric acid by Brown's method [2], non-protein nitrogen by the Kjeldahl method, total nitrogen according to Rappaport [40]. The pH was measured by an electric pH meter, the freezing point by means of a micro-Beckmann thermometer. Sugar in the urine was tested according to Hagedorn and Jensen [21]. Acidity was estimated by electrometric titration, titrating with N/10 sodium hydroxide to pH 7.35, under continuous mixing.

In a few cases phenol red excretion was also estimated, using the method described by Stave [44], and modified for infants and small children.

In every case we constructed the blood and urine ionograms and computed all the clearances corrected for 1.73 m^2.* In the urinary ionogram the difference between the found and calculated delta values exceeded 10 per cent in one case only.

In the following we shall discuss the five cases one by one, mentioning briefly the clinical course and laying the emphasis upon the involvement of the kidneys. The practical conclusions will be dealt with separately.

Acute Diffuse Glomerulonephritis

(Sz. M., born, October 19, 1949; admitted, February 19, 1960.)

The acute glomerulonephritis had developed as a complication of scarlet fever. The course had been typical, with oedema, massive haematuria, proteinuria, cylindruria, elevated NPN in blood, reduced urinary delta. The patient after three months of hospital treatment was discharged in a greatly improved condition, but with an essentially chronic residual nephritis.

The results of the serial tests carried out will not be listed here, but be

* Explanation of abbreviations

C_{creat} = creatinine clearance (computed for 1.73 m^2), normal value, 50 to 120 ml.

C_{UA} = uric acid clearance (computed for 1.73 m^2), normal value, 30 to 60 ml.

C_{Na} = sodium clearance (computed for 1.73 m^2), normal value, 0.8 to 3.0 ml.

C_{Cl} = chloride clearance (computed for 1.73 m^2), normal value, 0.8 to 3.0 ml.

C_K = potassium clearance (computed for 1.73 m^2), normal value, 2.0 to 8.0 ml.

C_{OSM} = osmolar clearance (computed for 1.73 m^2) = reduction of freezing point depression of the urine multiplied by minute diuresis and divided by the freezing point depression of serum.

Δ_M = measured depression of freezing point.

$\Delta_{calc.}$ = calculated depression of freezing point.

discussed with the other cases. The data were illustrative of the changes usual in glomerulonephritis. In spite of the marked reduction of glomerular filtration the ability to acidify was retained, the titratable acidity was high, and the urinary ammonia concentration suggestive of satisfactory tubular function. In contrast, the concentrating capacity was insufficient. In spite of the high NPN level, the osmolarity of the urine hardly differed from that of the serum, and the flat curves of phenol excretion were similarly indicative of tubular dysfunction. The data thus revealed a case of retentive kidney, in which the disturbance of glomerular function was the primary and the tubular lesion the secondary change.

Dehydration

(P. A., born October 13, 1959, admitted, February 13, 1960.)

This infant was admitted in a severe state caused by upper respiratory infection associated with moderate dehydration.

After admission, dehydration greatly increased and then the resulting circulatory failure and abdominal distension dominated the picture. In evoking the latter condition, the hypokalaemia must have played an important part. Renal function tests revealed a definite disturbance without organic renal disease. The patient responded to complex treatment (antibiotics, correction of salt and fluid loss) and recovered in three weeks.

The patient was subjected to a detailed examination at the peak of the disease.

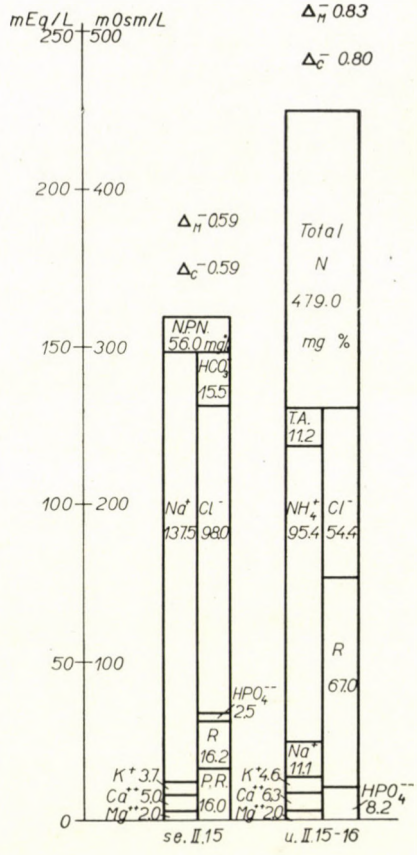


Fig. 1

Clearance tests, urinary pH, glucose excretion

C_{creat}	= 8.45 ml	C_K	= 0.477 ml
C_{UA}	= 2.66 ml	C_{OSM}	= 0.534 ml
C_{Na}	= 0.030 ml	pH	= 6.0
C_{Cl}	= 0.210 ml	sugar	180 mg per 100 ml

In spite of the absence of haematuria, proteinuria, and pathological constituents in the sediment, glomerular filtration was insufficient, as shown by the low creatinine and uric acid clearance.

In spite of the high excretory requirements, the concentrating capacity was weakened and so was the acidifying capacity, as seen from the low titratable acidity value and the pH of the urine.

Ammonia formation seemed intact; acidosis must have been prevented by this function, but its danger is clear from the reduced standard bicarbonate value.

The glycosuria seems to have been due to the tubular lesion rather than to the dextrose contained in the drip infusion.

As a result of the formation of large amounts of ammonia the kidney could retain bases, as indicated by the low base concentration of the urine. It is true, however, that the absolute ammonia output did not much exceed the physiological rate of 1.5 mEq/kg/day [23].

The remarkably high chloride output seems to have served the fight against acidosis.

The results make it clear that in many of its components renal function was impaired, with the lesion mainly in the tubular apparatus.

The detailed analysis of the case suggests that in common dehydration the functional lesion of the kidney and the disturbance in its compensatory activity may aggravate the condition.

Many reports have stressed the importance of studying renal function in cases of acute dehydration. GÖMÖRI, FÖLDI and SZABÓ [19] have shown that in experimental dehydration renal functions are more severely affected than one would expect on the basis of the impairment of circulation.

The azotaemia commonly associated with dehydration has been dealt with in two monographs by KERPEL-FRONIUS [27, 28] whose careful investigations have proved that every type of infantile azotaemia arises from a reduction of renal function, and that in the genesis of extrarenal uraemia not the oliguria, but the diminished renal function resulting from anhydraemia was the decisive factor [29]. This view has been supported by the cases reported by CALCAGNO and RUBIN [7], as well as the detailed data by BLACK [3].

The above case has proved from another angle that in acute dehydration renal failure is not merely a passive result of the haemodynamic disturbance, but the regulatory function of the renal tubules is also impaired.

ACUTE HYPERNATRAEMIC SHOCK

(B. Gy., born July, 1959, admitted January 28, 1960, at 2 p. m.; died January 29, 1960, 7.15 a. m.)

The child had contracted an upper respiratory infection; hyperpyrexia and eclampsia had developed within a few hours. The eclampsia did not respond to the usual methods of treatment and apnoea developed. Tracheotomy was done without delay and under manual artificial breathing the patient was transported to our Department for respirator treatment. The severe eclampsia could be relieved by curare only. The circulatory failure improved for a while, but the patient died in the 21st hour of treatment, after a gradual fall of blood pressure.

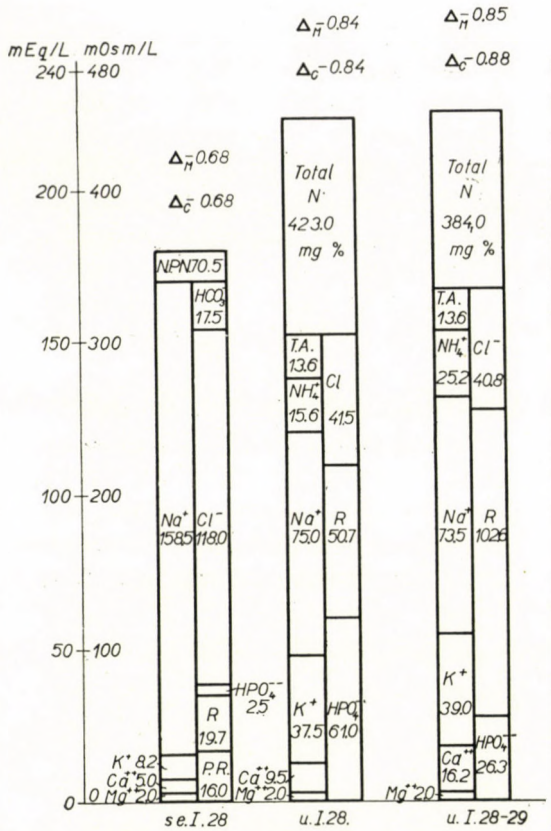


FIG. 2

The tests were made on one occasion, but there were two portions of urine.

Clearance studies, urinary pH values, urinary sugar

I.

C_{creat} ..... = 4.75 ml
C_{UA} ..... = 2.14 ml
C_{Na} ..... = 0.143 ml
C_{Cl} ..... = 0.108 ml
C_{K} ..... = 1.4 ml
C_{OSM} ..... = 0.37 ml
pH (paper) = 6.5
sugar = 320 mg per 100 ml

II.

C_{creat} ..... = 3.65 ml
C_{UA} ..... = 1.43 ml
C_{Na} ..... = 0.10 ml
C_{Cl} ..... = 0.073 ml
C_{K} ..... = 1.02 ml
C_{OSM} ..... = 0.27 ml
pH ..... = 6.07 ml
sugar = 325 mg per 100 ml

This case may be considered one of typical hypernatraemic shock, leading to deatb, probably together with the hyperpotassaemia (serum K, 8.2 mEq/L).

The results of the tests showed a marked decrease of glomerular filtration.

In spite of the high absolute urinary values, the sodium and chloride clearances were low and in spite of the extremely high serum K level the potassium clearance was not excessively low.

The freezing point depression of the serum was remarkable. In spite of the enormous demands, the same cannot be said about the osmolarity of the urine, the $\triangle = -0.84$ value indicating a definitely narrowed concentrating power.

Ammonia formation seems to have been unaffected. Titratable acidity was rather low, the pH just slightly acid, in the urinary ionogram there was a considerable anionic excess.

The lesion to the tubular apparatus followed also from the glycosuria, which could not have been due to the glucose contained in the drip infusion.

Except for the calcium output, the excretion of electrolytes was high,

but still far from the values that would have been required for the correction of the pathological electrolyte balance.

Hypernatraemia is known to occur in the widest variety of conditions (water deficiency, overdosage of electrolytes, renal and endocrine disorders, nervous diseases, etc.). However, even in detailed reviews of the subject, such as that of PRADER and ROSSI [37], no mention is made of the cases in which, like in the one under discussion, the development of hypernatraemia could not be explained by extrinsic disturbances in the electrolyte and fluid supply.

The hypernatraemic forms of infantile dehydration were described by KERPEL–FRONIUS [26] more than two decades ago, and sharply distinguished from the other forms of dehydration. Later RAPPAPORT [39] reported on such cases. The clinical characterisation of the condition as the "hypermotile form" of dehydration has been given by KISS [31] and as "syndrome neurotoxique" by LEVESQUE [34].

Genesis and therapy of hypernatraemic shock have been studied by numerous authors [10, 30, 6, 4, 12, 43] but they have dealt mainly with the electrolyte and fluid balance and the metabolic aspects of the condition

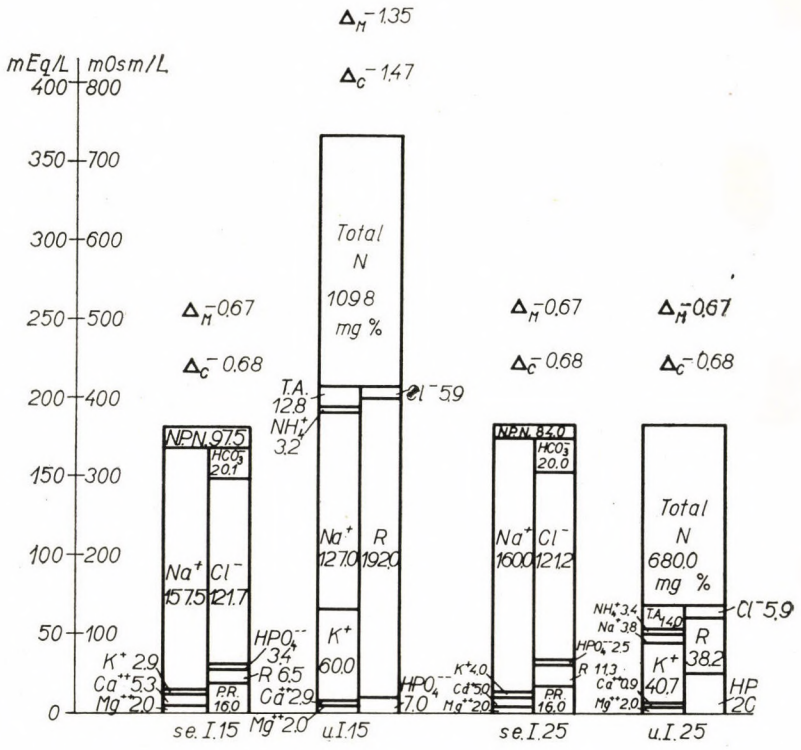


FIG. 3

and, to our best knowledge, did not study renal function.

The above results leave no doubt that renal function was severely impaired in our case. The grave metabolic disturbance, which has been termed by us [5] metabolic cell swelling, and the marked disturbance of renal function might perhaps be traced back to a common factor, a general disturbance of cell metabolism.

Hypernatraemic Encephalitis

(S. M., born February 27, 1954; admitted, January 7, 1960; died, February 21, 1960.)

This patient was admitted in an unconscious state due to measles encephalitis. The course of the disease confirmed the diagnosis made on admission. During the 6 weeks of intermittent positive pressure breathing the vital functions were gradually depressed. Electrolyte metabolism was characterized throughout by extreme hypernatraemia, that could not be relieved by serial salt-free glucose infusions. Renal function deteriorated parallel with the decrease of the other functions. As a result of the gradual impairment of circulation, gangrene developed in one leg and thrombophlebitis in the other, and, in addition, extensive bed sores and corneal destruction.

Clearance, urinary pH values and sugar excretion

I.

C_{creat}	=	7.77	ml
C_{UA}	=	2.88	ml
C_{Na}	=	0.41	ml
C_{Cl}	=	0.025	ml
C_{K}	=	10.9	ml
C_{OSM}	=	1.06	ml
pH	=	5.9	ml

II.

C_{creat}	=	7.2	ml
C_{UA}	=	1.73	ml
C_{Na}	=	0.006	ml
C_{Cl}	=	0.013	ml
C_{K}	=	2.86	ml
C_{OSM}	=	0.28	ml
pH	=	5.0	ml

sugar.....117 mg per 100 ml

Excessive hypernatraemia and hyperchloraemia were associated with hypopotassaemia. The bicarbonate value was normal. Hypernatraemia and hyperchloraemia did not respond to treatment, only the K value became normalized in response to the administration of Darrow's solution.

As indicated by the values for creatinine and uric acid clearance, glomerular function was impaired. But while at the first examination the increase in the serum creatinine and uric acid level was marked, at the second examination the practically unaltered clearance value was the result of the diminution of minute diuresis.

The elevated delta value of the serum was caused not only by the excessive hypernatraemia, but also by the increase of NPN. The concentrating capacity was moderately reduced in the first test and definitely reduced in the second, which is the more remarkable if we realize that the hypernatraemia remained unchanged, in spite of the dextrose infusion.

Although according to the bicarbonate value acidosis was not imminent, ammonia excretion and titrat-

able acidity were still low. The pH of the urine was mildly acid at the first test and definitely acid at the second.

The glycosuria observed in the second period may have been correlated with treatment, although in our experience the usual infusion produces no glycosuria when renal function is intact.

The insufficiency of the tubular apparatus was indicated by the glycosuria, insufficient salt output and by the low Na, Cl and K clearances. The same was revealed by the phenol red excretion curve (made on January 15), which ran a greatly protracted course; after 15 minutes only 0.033 per cent, after 30 minutes 8 per cent, after 60 minutes 23.8 per cent, and at 120 minutes 43 per cent, of the amount administered was excreted.

The laboratory results and their interpretation make it clear that the kidney could not meet the requirements. At autopsy some pus was found in the kidneys, especially the right one. The interval between tests and autopsy was long and as the pyelonephritis developed after the tests had been performed there is little reason to doubt that the pathological functions were correlated with the basic disease (encephalitis).

Hypernatraemia has often been reported to occur in association with lesions to the nervous system, such as injury, encephalitis, apoplexy, cerebral arteriosclerosis, developmental anomalies, etc. In such cases the hypernatraemia is usually induced by dehydration due to water deprivation, or by a failure of covering the fluid requirement. There are, however, cases, e.g. 11 and 45, the former one of cerebral tumour, the latter a case of encephalitis, in which hypersalaemia persisted for a long period in spite of a large fluid intake and sufficient diuresis. The problem, as it occurs in infancy and childhood, has been surveyed by PRADER and ROSSI [37], as well as by PRADER and ISLER [38].

In our case the severe and constant hypersalaemia may have been maintained apart from hormonal factors by a disturbance of the higher nervous centres directly controlling salt and water metabolism, the role of which has been elucidated by Hungarian authors [20, 15, 32, 33]. According to their results, renal sodium output characteristically decreases and sodium reabsorption increases in response to cerebral hypoxia. The role of this mechanism in congestive heart failure may be considered as proved.

ACUTE TUBULAR NECROSIS

(M. M., born, December 27, 1955; admitted, January 21, 1960.)

The patient was transferred to us from the Institute of Postgraduate Medicine in a grave state of septicaemia and toxaemia due to scarlet fever and varicella. (The subsequent course of the disease was followed in cooperation with Dr. B. Steiner.) Both upper and lower eyelids were inflamed and swollen. The flush and swelling extended later to the face and forehead. The ocular process was considered to be due to erysipelas. During the first 10 days the picture was dominated by acute renal failure and its sequelae. Diuresis was re-started by perirenal procaine infiltration, after five days of anuria and oliguria. The initial

anuria lasted five days; it was followed by a period of copious diuresis. During the first half of that period the NPN was still high (early diuretic period), then it became normalized in a few days, with the diuresis still copious (late diuretic period).

In spite of the severe shock the process proved to be reversible and the patient was discharged, after more than five weeks of treatment, in a good condition. There were merely some residual ocular changes. She had gained 2.3 kg.

We made the tests repeatedly, but here we present only the first serum ionogram from the oliguric phase, the third from the early polyuric phase and the fifth from the late polyuric phase

Clearance, urinary pH values, glycosuria

III.

C_{creat}	=	1.96	ml
C_{UA}	=	1.65	ml
C_{Na}	=	0.305	ml
C_{Cl}	=	0.384	ml
C_{K}	=	2.37	ml
C_{OSM}	=	0.53	ml
pH	=	7.1	ml

V.

C_{creat}	=	36.2	ml
C_{UA}	=	22.1	ml
C_{Na}	=	1.03	ml
C_{Cl}	=	1.2	ml
C_{K}	=	11.7	ml
C_{OSM}	=	1.96	ml
pH	=	6.52	
sugar	.....780 mg per 100 ml		

In the oliguric and anuric phases there were marked hyponatraemia and an even more marked hypochloraemia, which persisted throughout the early diuretic phase, in spite of our efforts to increase the salt intake. In the early phase of oliguria, glomerular filtration was greatly diminished. In the early diuretic phase the clearance values increased slowly, but the absolute serum level of creatinine was high. The same was the case with NPN, which reached the highest level by the end of the early diuretic phase. It was remarkable that glomerular filtration was practically normal by the end of the early diuretic phase, which was not the case with tubular function.

The freezing point depression of the serum was normal in the anuric and early diuretic phases, because of the increased NPN and excessive hyposalaemia. The real situation was reflected only after the early diuretic phase, when urinary osmolarity had definitely increased.

Although the value for serum bicarbonate was normal throughout, there was no acidosis (on the contrary, later there was some tendency to alkalosis) and it might have been correlated with this that the urinary pH was alkaline or at least near-neutral in every phase with 5.88 as the lowest pH in test period VII. For this reason the ability to acidify could not be tested; this could have been approached by NH_4Cl loading only, which could not be done considering the grave state of the patient.

Ammonia formation was low until the end of the early diuretic phase and rose slightly at the time of the concentration test.

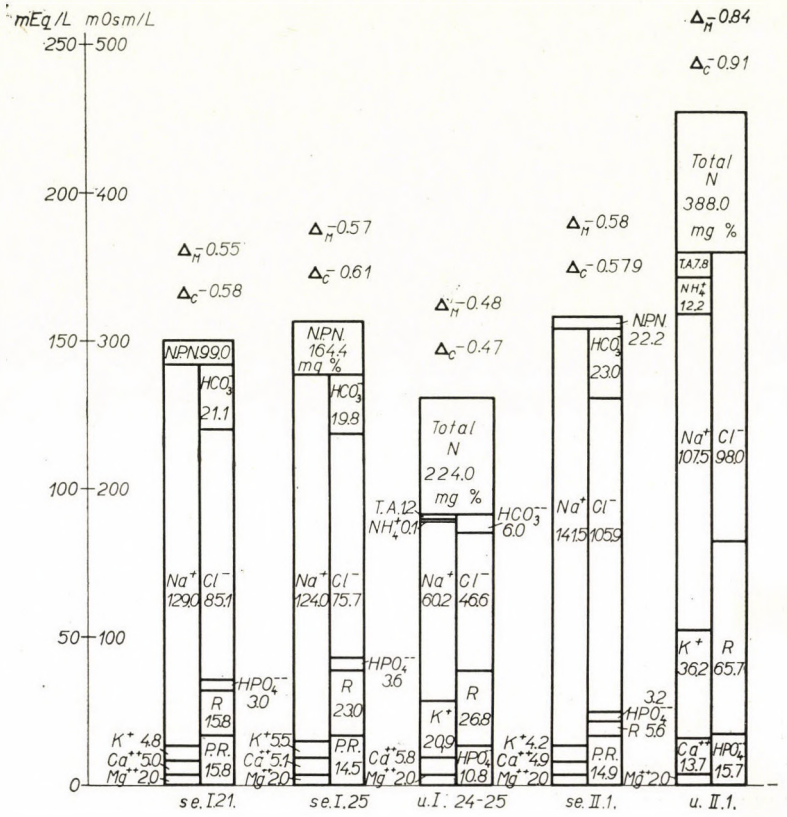


FIG. 4

We are unable to explain satisfactorily the glycosuria found in test period V, since at that time the tubular lesion improved markedly and the infusions had been discontinued.

As already mentioned, there was a considerable hyponatraemia in the serum until the end of the early diuretic phase. In spite of this — obviously due to tubular insufficiency — the kidney was unable to retain bases. The same process was even more obvious in the case of Cl metabolism and the same process may explain the disturbance of potassium excretion, which was especially important as the initially elevated serum K level dropped to hypokalaemia at the time of severe azotaemia. The serum and urinary Ca and P values were nearly normal. The concentration test, except for the bicarbonate value, reflected normal relations.

The phenol red excretion test made on February 10 was also normal (15 minutes, 14 per cent; 30 minutes, 45.2 per cent; 60 minutes, 55.2 per cent; and 120 minutes, 62.7 per cent).

Our case may be considered to be one of typical tubular necrosis, or acute renal failure. Such cases have been denoted by different names in the literature, such as lower nephron nephrosis [35], transfusion kidney, shock kidney, crush syndrome, sublimate nephrosis, tubular nephritis, acute ischaemia, ischaemic nephropathy. In general these terms allude not only to the essence and localization of the process, but to the aetiologic factor as well.

Our case illustrates that the leading features in the process is the hyperacute tubular lesion. The glomerular damage is of minor importance and becomes normal considerably sooner than the tubular lesion.

The commonest eliciting factors are injury, shock due to transfusion or burns, poisonings; acute infection is an uncommon cause [8]. In our case the toxic scarlet fever seems to have been the only factor that might be held responsible for the condition.

Comparing the last case with the first of the series under discussion, the one of typical scarlet fever glomerulonephritis, it is clear that the same factor in the same organ may produce changes widely differing both in course, and as regards prognosis. It is vital for the patient that the two pathological processes should sharply be distinguished.

Acute tubular necrosis has been discussed in many reports and monographs (see for instance 9, 42, 48; and for clinical observations in children 16 and 17).

Practical Conclusions

Our studies may have contributed to the understanding of the pathological processes involved. The tests concerning the most fundamental renal functions such as the concentrating, acidifying base-retaining capacities of the kidney and its other similar functions are usually neglected in practical medicine, even in typical renal disease. An assessment of such renal functional disturbances, however, is undoubtedly of a decisive significance in every condition inducing tubular damage. In such cases retention ceases soon after the oliguric phase, urinary N output increases, but at the same time the kidney is excreting without any control the valuable electrolytes, mainly sodium and potassium. The fate of the patient depends on whether the losses are recognized and suitably replaced in time. Once we look for them, we find these cases to be far from rare; it is especially those with oliguria of a few hours' duration which often escape detection.

The fact seems to be remarkable that essentially the same changes can be demonstrated in acute metabolic disturbances, in the functional insufficiencies believed earlier to be distinct from renal disease, and in extrarenal azotaemia. This statement is based not solely upon the examinations reported in the present paper; apart from their agreeing with some other investigation [22, 24, 25, 40], we have obtained identical results in a number of similar cases.

The functional nature of the disturbances revealed by us is supported by the fact that renal function becomes normal in most cases after the normalization of the systemic metabolic disorder. This recognition places in a different light the observations that sometimes the electrolyte imbalance cannot be explained by a loss of electrolytes and fluids through vomiting or diarrhoea, etc.; in the background of such cases one should always suspect some disturbance of renal function.

The elucidation of the underlying factors may be of some importance even in the so-called irreversible cases. For example, in our case of encephalitis with hypernatraemia the tests greatly contributed to the recognition of the central origin of the metabolic changes. The ineffectiveness of the treatment aimed at relieving these alterations proved only that the primary lesion was not in the peripheral regulatory mechanism, in other words in the kidney, but in the central nervous system. Adequate restoration of the balance may prolong survival even in such cases.

Summary

The disturbances of renal function associated with acute infectious diseases have been studied on the basis of ionograms and electrolyte excretion. Five cases have been discussed, one each of acute dehydration, hypernatraemic shock, encephalitis with hypernatraemia, acute tubular necrosis, and, to facilitate comparison, of acute diffuse glomerulonephritis.

From the analysis of these cases it has been concluded that the different pathological conditions examined may be accompanied by an absence or insufficiency of one or several of those compensatory mechanisms (concentrating, water excreting, acidifying capacity, ammonia formation, base retention, excretion of electrolytes and metabolites), which are characteristic of renal function under normal circumstances. A disturbance of renal function, and within it a disorder of the fine, multidirectional tubular regulation, may be involved in a highly variable manner in the development of the metabolic disturbance accompanying acute conditions.

References

1. Astrup, P.: A Simple Electrometric Technique for the Determination of Carbon Dioxide Tension in Blood and Plasma, Total Content of Carbon Dioxide in Plasma, and Bicarbonate Content in "Separated" Plasma at a Fixed Carbon Dioxide Tension (40 mm Hg). Scand. J. clin. lab. Invest. **8,** 33 (1956).
2. Bálint, P., Hegedűs, A.: Klinikai laboratóriumi diagnosztika. Művelt Nép Kiadó, Budapest 1955.
3. Black, J. A.: Renal Tubular Damage in Infantile Gastroenteritis. Arch. Dis. Childh. **34,** 158 (1959).
4. Boda, D., Galambos, M.: Szervelektrolit vizsgálatok heveny kísérletes széntetrachlorid mérgezésben. MTA. Biol. Orvostud. Oszt. Közl. (Budapest) **8,** 172 (1957).
5. Boda, D., Galambos, M.: Balance Experiments in Cases of Infantile Acute Hypernatraemia. Acta med. hung. **14,** 163 (1959).

6. Boda, D., Kiss, S.: Der Zellstoffwechsel bei Säuglingstoxikose und Atrophie auf Grund der Untersuchung der roten Blutkörperchen. Acta med. hung. **9,** 97 (1956).
7. Calcagno, P. L., Rubin, M. J.: Effect of Dehydration Produced by Water Deprivation, Diarrhea and Vomiting on Renal Function in Infants. Pediatrics **7,** 328 (1951).
8. Carré, I. J., Squire, J. R.: Anuria Ascribed to Acute Tubular Necrosis in Infancy and Early Childhood. Arch. Dis. Childh. **31,** 512 (1956).
9. Cort, J. H., Fencl, V.: Physiologie der Körperflüssigkeiten. Fischer, Jena 1958.
10. Csapó, J., Kerpel-Fronius, E.: Über die Urämiefrage. Z. ges. exp. Med. **92,** 603 (1934).
11. Engel, F. G., Jaeger, C.: Dehydration with Hypernatremia, Hyperchloremia and Azotemia Complicating Nasogastric Tube Feeding. Amer. J. Med. **17,** 196 (1954).
12. Finberg, L., Harrison, H. E.: Hypernatremia in Infants. Pediatrics **16,** 1 (1955).
13. Fiske, C. H., Subbarow, I.: The Colorimetric Determination of Phosphorus. J. biol. Chem. **66,** 375 (1925).
14. Folin, O., Wu, H.: A System of Blood Analysis. J. biol. Chem. **38,** 81 (1919).
15. Földi, M., Solti, F., Rév, J., Szám, J., Koltay, E.: Wirkung der Hypoxie auf die Nierenfunktionen beim Menschen. Acta med. hung. **10,** 43 (1957).
16. Gautier, E.: Behandlung der anurischen Nephropathien. Mschr. Kinderheilk. **106,** 176 (1958).
17. Gautier, E.: Klinik und Therapie der Anurie im Kindesalter. Schweiz. med. Wschr. **17,** 464 (1959).
18. Gláz, E.: Gyors, egyszerű serum Ca meghatározás. Orv. Hetil. (Budapest) **99,** 968 (1958).
19. Gömöri, P., Földi, M., Szabó, Gy.: Vérkeringés és veseműködés. Magy. Belorv. Arch. **5,** 105 (1952).
20. Gömöri, P., Kovách, A., Takács, L., Földi, M., Szabó, Gy., Nagy, Z., Wiltner, W.: A hypoxia és a hypercapnia szerepe a vesevérkeringés idegrendszeri szabályozásában. Magy. belorv. Arch. **7,** 129 (1954).
21. Hagedorn, H. C., Jensen, B. N.: Zur Mikrobestimmung des Blutzuckers mittels Ferricyanid. Biochem. Z. **135,** 46 (1923).
22. Hungerland, H.: Nierenfunktion und Harnionogramm. Mschr. Kinderheilk. **106,** 171 (1958).
23. Hungerland, H., Schulz, R.: Über die Ammoniakausscheidung des Säuglings. Arch. Kinderheilk. **153,** 91 (1956).
24. Hungerland, H., Vogtherr, H., Weber, H.: Zentrale Störungen des Mineralstoffwechsels. Mschr. Kinderheilk. **104,** 147 (1956).
25. Hungerland, H., Weber, H.: Die Bedeutung des Ionogramms des Harns für die Klinik. Dtsch. med. Wschr. **80,** 1341 (1955).
26. Kerpel-Fronius, E.: Über die Wechselbeziehungen zwischen Kochsalz und Reststickstoff. Z. ges. exp. Med. **85,** 235 (1932).
27. Kerpel-Fronius, E.: Salzmangelzustände und Chloroprive Azotaemie. Ergebn. inn. Med. Kinderheilk. **51,** 623 (1936).
28. Kerpel-Fronius, E.: Die pathologische Physiologie toxischer Zustände im Säuglingsalter. Ergebn. inn. Med. Kinderheilk. **61,** 919 (1942).
29. Kerpel-Fronius, E., Varga, F., Vönöczky, J.: The Relationship between Circulation and Kidney Function in Infantile Dehydration and Malnutrition. Acta med. hung. **5,** 27 (1954).
30. Kerpel-Fronius, E.: Pathologie und Klinik des Salz- und Wasserhaushaltes. Akadémiai Kiadó, Budapest 1959.
31. Kiss, P.: Weitere Beiträge zur Frage der akuten Coronarkreislaufstörung im Säuglingsalter. Arch. Kinderheilk. **125,** 124 (1942).
32. Kovách, A. G. B., Földi, M., Papp, M., Koltay, E.: Wirkung von Dibenamin und Adrenektomie auf die hypoxische Hyponatriurie. Acta med. hung. **10,** 25 (1957).
33. Kovách, A. G. B., Földi, M., Papp, N., Roheim, P. S., Koltay, E.: Cerebral Regulation of Sodium Excretion. Lancet **1,** 338 (1959).
34. Levesque, J., Bastin, R., Lefourcade, J.: Les toxicoses du nourrisson I. — Pathogénie et étiologie des toxicoses du nourrisson. Sem. Hôp. Paris **25,** 3716 (1949).
35. Lucké, B.: Lower Nephron Nephrosis (Renal Lesions of the Crush Syndrome, of Burns, Transfusions, and other Conditions Affecting Lower Segments of Nephrons). Milit. Surg. **99,** 371 (1946).
36. Peters, J. P., van Slyke, D. D.: Quantitative Clinical Chemistry. Williams and Wilkins, Baltimore 1946.
37. Prader, A., Rossi, E.: Hyperelektrolytaemie (Hypertonie und Hyperosmie der Körpersäfte) bei Wassermangel, Elektrolytüberdosierung, renalen und endokrinen Störungen. Helv. paediat. Acta. **4,** 482 (1946).

38. Prader, A., Isler, W.: Chronische neurogene Hyperelektrolytaemie infolge praenataler Hirnschädigung. Helv. paediat. Acta. **9,** 264 (1954).
39. Rapoport, S.: Hyperelectrolytemia and Hyperosmolarity in Pathologic Conditions of Childhood. Amer. J. Dis. Child. **74,** 682 (1947).
40. Rappaport, F.: Verfeinerung der maßanalytischen Bestimmung des Rest-N im Blute ohne Destillation. Klin. Wschr. **16,** 1190 (1937).
41. Rosenkranz, A.: Über Untersuchungen der renalen Elektrolytausscheidung zur Beurteilung einiger tubulärer Nierenfunktionen. Mschr. Kinderheilk. **106,** 199 (1958).
42. Schwartz, R., Tomsovic, E. J., Schwartz, J. L.: Hyperpotassemia and Body Water Distribution in an Anuric Child. Pediatrics **7,** 516 (1951).
43. Skinner, A. L., Moll, F. C.: Hypernatremia Accompanying Infant Diarrhea. Amer. J. Dis. Child. **92,** 562 (1956).
44. Stave, U.: Beitrag zur funktionellen Reifung der Nierentubuli: die Phenolrot-Ausscheidung in Säuglingsalter. Z. Kinderheilk. **77,** 554 (1956).
45. Ullmann, T. O.: Hyperosmolarity of the e. c. Fluid in Encephalitis with Report of a Case. Amer. J. Med. **15,** 885 (1953).
46. Volhard, J.: Z. anal. Chem. **17,** 482 (1878) cit.
Volhard, F., und Becher, E.: Die klinischen Methoden der Nierenfunktionsprüfung. Springer, Berlin 1929.
47. Zak, B., Robert, E., Mosher, D., Albert, J., Boyle, M. D.: A Review on Flame Analysis in the Clinical Laboratory. Amer. J. clin. Path. **23,** 60 (1953).
48. Zuelzer, W. W., Charles, S., Kurnetz, R., Newton, W. A., Fallon, R.: Circulatory Diseases of the Kidneys in Infancy and Childhood. Amer. J. Dis. Child. **81,** 1 (1951).

Dr. M. Galambos
Gyáli út 5.
Budapest, IX., Hungary

The Problem of Insulin Shock Developing at Hyperglycaemic Levels

By

L. Barta

First Department of Paediatrics (Director, Prof. P. Gegesi Kiss), University Medical School, Budapest.

(Received June 11, 1961)

In the course of insulin treatment of diabetic coma it has been observed that after a transitory improvement in the patient's state collapse occurred and sensory disorders manifested themselves at a hyperglycaemic level, but after the intravenous administration of glucose immediate improvement set in. In spite of the reduction of the blood sugar level, increased ketosis was a characteristic feature in these cases. After a considerable reduction of the blood ketone level the low blood sugar was tolerated well by the patients [1].

On the basis of clinical observations the occurrence of ketonaemia seemed to be a decisive factor in the development of atypical insulin shock.

The data in the literature are contradictory in regard of the insulin shock developing at normoglycaemic or hyperglycaemic levels [2]. In order to elucidate the problem we have performed animal experiments.

In these experiments we examined the effect of an artificially induced ketonaemic state on the development of hyperglycaemic insulin shock, observing the variations of the blood sugar level under the effect of insulin following artificial ketonaemia. Blood sugar was estimated according to Hagedorn and Jensen. Ketonaemia was induced in rabbits weighing 3 kg each, as already reported [3], by the intravenous injection of sodium acetoacetate, repeated four times at intervals of 30 minutes. The dose of insulin necessary to induce shock was administered after the sodium acetoacetate had caused a considerable rise of the blood sugar level. In part of the experiments simultaneously with the sodium acetoacetate glucose was administered to ensure a high blood sugar value. The results of these experiments are shown in Table I.

In 3 animals with shock it was not possible to inject the glucose in time. These animals died. Necropsy revealed no organic changes in them.

The development of insulin shock at a high blood sugar level in our experimental animals was by no means the result of the insulin-induced fall of the high blood sugar level. If the shock-inducing dose of insulin had been administered intravenously together with 40 ml of 20 per cent glucose to rabbits of the same weight

TABLE I

Insulin Shock in Acetonaemia

No. of animal	Units of insulin	Fasting	Blood Sugar														
			30′	60′	90′	120′	150′	180′	210′	240′	270′	300′	330′	360′	390′	420′	450′
1	80	98↓	115↓	120↓	136↓	170	159	180↓↓	154	124*							
2	32	98↓	115↓	105↓	79↓	82	140	160↓↓	88	79	62	60	60	56	42*		
3	80	88↓	132↓	150↓	136↓	330↓↓	162	145	172	119	105	110	97	79	70	69	65*+
4	24	90↓	145↓	161↓	254↓	240↓↓	156	121	87	69	58	58	54*				
5	32	62↓	148↓	89↓	124↓	169↓↓	158	146	143	100*							
6	64	95↓	148↓	240↓	386↓	350↓↓	208	190	168	140	146*+						
7	120	98↓	188↓	246↓	258↓	220↓↓	156	180	154	132	108	96	60*				
8	120	80↓	251↓	213↓	270↓	232↓↓	158	204	180	164	139*+						
9	32	120↓	177↓	186↓	158↓	166↓↓	134	120	105	92	87	82	94	98*			

* development of shock
↓ time of administration of Na-acetoacetate in a dose of 6.4 g (in Cases 1 to 3, 5.8 g)
↓↓ insulin administration
\+ death
In experiments 3 to 8, 10 ml of 40% glucose was injected intravenously, simultaneously with the administration of acetate.

TABLE II

Insulin Shock after the Combined Intravenous Administration of Glucose and Insulin

Number	Units of Insulin	Fasting	Blood sugar									
			30′	60′	90′	120′	150′	180′	210′	240′	270′	300′
1	32	108↓	366	370	232	135	69	61	45*			
2	32	72↓	382	270	141	76	54	43	32*			
3	64	105↓	200	70	42	27*						
4	80	88↓	420	177	159	165	78	65	58	61	59	34*
5	120	96↓	240	116	68	39*						
6	120	92↓	304	146	78	52	30*					

* Shock.
↓ Time of glucose and insulin administration.

and species, the seizure could be elicited from among 13 cases in 6 only and it always developed in the usual manner at a blood sugar level below 45 mg per 100 ml (Table II). Taking into consideration the blood sugar level at which the seizure appeared, the difference between the two groups, according to the four fields table, was significant ($p<1\%$; excluding the 3 dead animals, $p = 2\%$). This means that simultaneously with the rise of the blood ketone level, insulin shock may develop at a hyperglycaemic level.

According to our clinical observations and animals experiments, the aggravation of the general state observed at blood sugar levels over 100 mg per 100 ml and in the course of insulin treatment, is due to the insulin damage equivalent to hypoglycaemia.

SUMMARY

In rabbits subjected to sodium acetoacetate treatment, insulin shock has been released at hyperglycaemic levels.

REFERENCES

1. GEGESI KISS, P. and BARTA, L.: Diabetes Mellitus im Kindesalter, Akadémiai Kiadó, Budapest 1957
2. JOSLIN, E. P., ROOT, H. F., WHITE, P., MARBLE, A., BAILEY, C. C.: The Treatment of Diabetes Mellitus. Lea & Febiger, Philadelphia, 1947. p. 388
3. BARTA, L., and TÓTH, M.: L'influence de l'acéto-acétate de soude sur la glycémie. Acta med. hung. **15,** 343 (1960)

Erinnern, Wiederholen, Sich-Wiederholen

Von

P. Gegesi Kiss

I. Kinderklinik (Direktor: Prof. Dr. P. Gegesi Kiss) der Medizinischen Universität Budapest

(Eingegangen am 11. September, 1961)

Das menschliche Erinnern stellt einen eminent wichtigen Bestandteil und eine bedeutungsvolle Manifestation der höheren Funktionen des Nervensystems dar. Auf die Erinnerungsfunktion stützt sich — offen oder getarnt — jede Tätigkeit, jede menschliche Offenbarung, mit deren Hilfe sich der vollentwickelte, reife Mensch orientieren kann. Mit Hilfe von irgendeiner Form der Erinnerungsfunktion kann sich das Individuum sowohl in der Gesellschaft, in den menschlichen Beziehungen, wie auch im Reich der Natur, bei der Bewertung ihrer Erscheinungen, in der Außenwelt orientieren: also in der Einheit und in den Beziehungen und Zusammenhängen der Gesellschaft und der Natur, sowie in der eigenartigen individuellen Innenwelt des anderen Individuums, ja sogar in der eigenen Innenwelt sich zurechtfinden. Die Orientierung in den abstrakten und nicht-abstrakten Signal- und Signalisierungs-, sowie Übertragungssystemen, ferner die direkte und indirekte Verwertung der Erfahrungen und des Erlernten erfolgt ebenfalls unter Mitwirkung der Erinnerungsfunktion.

Ich bin dessen wohl bewußt, daß die »Funktion der Erinnerung« im engeren Sinne nicht von der »Funktion des Vergessens« getrennt werden kann. Die pädagogischen, psychologischen, ja sogar physiologischen Wissenschaften haben sich bis jetzt, sowohl was die wissenschaftlichen Forschungen, wie auch die praktische Tätigkeit anbelangt, sozusagen nur mit der Erinnerungsfunktion im engeren Sinne beschäftigt. In der Achsenlinie unserer sozusagen ganzen Unterrichts- und erzieherischen Tätigkeit steht das Einüben und die bestmögliche Entwicklung der Erinnerungsfunktion. Hierauf baut sich gewissermaßen unser ganzes Unterrichts-und Erziehungssystem auf, und unter normalen Verhältnissen werden jene Funktionen des Nervensystems fast gar nicht erwähnt, die mit dem Vergessen in Verbindung stehen. Vom Vergessen spricht man nur im Zusammenhang mit einzelnen Krankheiten, als vom Ausfall der Erinnerung, vom »Sich-nicht-Erinnern«. Wenn die Funktion des Vergessens auch nicht so wichtig ist, wie diejenige der Erinnerung, kommt ihr meiner Ansicht nach doch eine große

Bedeutung zu. Wären unsere Kenntnisse über die Funktion des Vergessens ausgedehnter, so könnte ihre Übertragung in die Praxis gegebenenfalls eine nicht zu unterschätzende Hilfe für uns bedeuten. Trotz diesen Erwägungen bildet die Funktion des Vergessens, der »Förderung, Begünstigung des Vergessens« nicht Gegenstand meiner vorliegenden Arbeit, da dies ein Problem für sich bedeutet.

Das Erinnern, das Sich-Erinnern ist eine »Manipulation« mit dem Material unserer Sammlung von Erinnerungen.* Während dieser Manipulation erfolgt eine »Induktion«, wonach die Verwertung der auf verschiedenen Niveaus des Nervensystems aufgelagerten »Erinnerungen« während der Assoziationsvorgänge stattfindet.

Die Geschehnisse der Erinnerung gehen in einem gewissen Funktionssystem vor sich. Dieses Funktionssystem der Erinnerung ist mehrschichtig strukturiert und weist verschiedene Tiefen auf. Dies ist selbstverständlich, ist ja auch die Welt, die Sammlung der Erinnerungen mehrschichtig, mit verschiedenen Tiefen, und auch diese Welt der Erinnerungen hat eine Struktur und ihr Aufbau weist eine gewisse Gliederung auf. Die Komponenten, die die Ganzheit, die Einheit dieser Erinnerungswelt ergeben, sind hinsichtlich ihrer grundlegenden Eigenart nicht einheitlich. Ihrem Wesen nach verfügen sie gleichzeitig über eine gewisse Räumlichkeit und Zeitlichkeit. Unter dieser Räumlichkeit bzw. Zeitlichkeit verstehe ich, daß einzelne Komponenten dieser Erinnerungswelt eher an den Raum, an einen Raum-Abschnitt, oder an ein Gebiet gebunden sind, oder — genauer ausgedrückt — sich an die Geschehnisse in einem Raum oder in einem Gebiet anschließen. Diese Erinnerungsmaterien bilden eine untrennbare Einheit mit gewissen Ausdehnungen von gewisser *Dauer*. Dieses Erinnerungsmaterial kann mit der Ausdehnung, mit dem Raum definiert, gemessen und gewertet werden. Andere Komponenten der Erinnerungswelt, also andere Erinnerungsmaterien sind hingegen mit der Zeit, mit den Änderungen, mit dem Anfangen und Beenden, mit der Vergänglichkeit, genauer gesagt mit den entsprechenden Geschehnissen, — also nicht mit Spannungen von einer gewissen Dauer, sondern mit den Veränderungen, mit der Entladung der Spannungen untrennbar verbun-

* Dank den Ausdrucksmöglichkeiten der ungarischen Sprache konnte der Autor in seiner Originalarbeit die Begriffe: »emlékezés« — »das Erinnern« und »emlék« — »Erinnerung« scharf voneinander trennen. In der deutschen Sprache kann aber das Wort »Erinnern« in zusammengesetzten Wörtern nicht gebraucht werden. Wir wollten den Leser auf diese Schwierigkeit in der Übersetzung aufmerksam machen, um ihm dadurch zu ermöglichen, die ursprüngliche Auffassung und die Ausführungen des Verfassers genau folgen zu können. Die erwähnte Übersetzungsschwierigkeit taucht bei den Begriffen: »emlék« — »Erinnerung«, »emlékvilág« — »Erinnerungswelt«, »emlékanyag« — »Erinnerungsmaterial«, sowie »emlékezés-funkció« — »Erinnerungsfunktion« auf. — Um dem Leser behilflich zu sein, führen wir auch die entsprechenden französischen, englischen und russischen Ausdrücke an: »emlékezés« — »das Erinnern« — »mémoration« — »remembrance« — »память«; »emlék« — »Erinnerung« — »ressouvenance, réminiscence« — »memory, remembrance« — »воспоминание«.

den. Ein solches Erinnerungsmaterial kann mit der Zeit, mit zeitlichen Geschehnissen, mit einer Aufeinanderfolge, mit einem Sich-Wechseln versinnlicht, definiert — und mit der Zeit gemessen, das heißt, bewertet werden. Die Produkte der Verarbeitung der Erregungen, die vom objektiven Raum und von der objektiven Zeit, sowie von den durch sie bedingten Reizen ausgelöst wurden, entsprechen den individuellen Geschehnissen im subjektiven Raum und zur subjektiven Zeit und ihren zurückgebliebenen Spuren: trotz der Gegliedertheit werden die Erinnerungsmaterien letzthin in eine große Einheit im Laufe der individuellen Erinnerungsfunktionen zusammengefaßt.

Beide Formen der Komponenten der Erinnerungswelt weisen teils die Eigenart eines *Statikums* auf, sie sind sozusagen in endgültig fixierte Formen und Massen eingeschlossen (als Beispiel könnten die Ziegel des Hauses dienen), teils entsprechen sie einem *Dynamikum*: gewissen Spannungsformationen, Spannungseinheiten, gewissen Zusammenhängen zwischen den Spannungen. Die Spannungsintensität dieser Formationen ist konstant, lediglich in bezug auf ihre Auswirkung auf das Individuum können sie vorübergehend in den Zustand des »Schlummerns« gelangen. Obwohl die Spannung der letzteren potenziell als konstant betrachtet werden kann, ist im Falle ihrer Aktivierung die Richtung ihrer Entladung — die gegebenenfalls eine Bewegung auslösen kann — von vornhinein nicht fixiert und deswegen geht die eventuelle Entladung der Spannung nicht in einer fixierten Form vor sich. Die Komponenten der Erinnerungswelt weisen also gleichzeitig eine bestimmte geformte, morphologische Beschaffenheit auf, dabei sind sie die Offenbarungsmöglichkeiten der Funktionen des Gesamtorganismus, oder eines Organs, oder der Persönlichkeit, und infolgedessen weisen sie eine Spannung von gewisser Intensität auf.

Die Ausdehnung der Erinnerungswelt ist für das Individuum unendlich. Unendlich, weil das Individuum die einzelnen Schichten, Tiefen, Teile dieser Erinnerungswelt mit Worten zu bezeichnen nicht fähig ist, sie nicht einmal mit einer inneren Sprache definieren kann, folglich ihre Grenzen als ein Statikum »abzupfählen« nicht in der Lage ist. So bleiben das Ende, die Grenzen verschwommen, unklar, nicht nur jetzt, sondern ewig. Und diese Grenzenlosigkeit ist mit dem Unendlichen gleichbedeutend. Die Erinnerungswelt von unendlicher Ausdehnung besteht — mit individuellen Abweichungen — aus einem Teil, der mit Wörtern, mit der Sprache ausgedrückt, benannt, definiert werden kann und folglich zur bewußten Orientierung zu jeder Zeit geeignet ist. Diesen Teil der Erinnerungswelt bezeichnen wir als denjenigen, der sich beim Individuum *»während der definierten Einzelgeschichte«* ausgebildet hat. Die Erinnerungswelt besteht aber auch aus einem Teil, der ebenfalls individuell ist, jedoch *»vor der definierten Einzelgeschichte«* entstanden ist und auch als »archaischer

Ur-Teil« betrachtet werden kann. Das Erinnerungsmaterial des letzteren Teiles der Erinnerungswelt, der sich also »*vor* der definierten Einzelgeschichte« ausgebildet hat, entspricht dem Erinnerungsmaterial, das noch in der Periode vor der Entstehung des Wort-, Sprachen- und Schriftzeichenmaterials des Individuums aufgelagert wurde. Diese Erinnerungswelt, die also »aus Zeiten *vor* der definierten Geschichte« im individuellen Leben stammt, weist innerhalb sich selbst ein eigenartiges System auf.

Trotz der Gegliedertheit, der verschiedenen Tiefen, der schichtenmäßigen Struktur bildet die Erinnerungswelt als Ganzes doch eine Einheit innerhalb der höheren neuralen Funktionen des Individuums. Das sich in verschiedenen Tiefenschichten befindliche Material erstreckt sich in engster Verflechtung über die ganze Struktur und Persönlichkeit des Individuums, und kommt als eine mächtige Einheit in den Offenbarungen des Individuums zur Geltung. Die im Organismus und in der Persönlichkeit so gegliederten Erinnerungen vermögen ihre Wirkung im heutigen, aktuellen Organismus und in der heutigen, aktuellen Persönlichkeit zur Geltung zu bringen, und dies mit einer Spannungsladung, die der durch die Bewertung der damaligen Persönlichkeit bedingten individuellen, spezialen »Wichtigkeit« entspricht. Die Gliederung gemäß der »Wichtigkeit« der einzelnen Komponenten der Erinnerungswelt, also des Erinnerungsmaterials in der Persönlichkeit, erfolgt gemäß der Wichtigkeit der ehemaligen Geschehnisse — aus denen das Erinnerungsmaterial entstanden ist — und ihrer Verflechtung im Laufe ihrer Umgestaltung zu Erinnerungen. Gewisse Geschehnisse, oder gewisse Serien von Geschehnissen haben sich seinerzeit mit sehr hoch bewerteten Komponenten verknüpft: mit der Mutter, mit dem Vater, oder mit Komponenten, denen nach der damaligen Bewertung der Persönlichkeit eine geringere Wichtigkeit zukam: mit den Geschwistern, oder mit anderen Personen, mit irgendeinem Gegenstand symbolischer Bedeutung, mit irgendeinem, eine gewisse Wichtigkeit erlangten Ort, oder mit einem Ereignis, das von einer damaligen Persönlichkeit als entscheidend betrachtet und so bewertet wurde, außerdem mit vielen anderen Komponenten.

Nach dem Zeitpunkt und den Bedingungen ihrer Entstehung (Alter, Lebensbedingungen, Organismus und Persönlichkeit des Individuums), ferner nach der Eigenart und Intensität der Anhaftung und Verlagerung können folgende »Erinnerungsformen« unterschieden werden:

Erinnerungen vegetativer Ordnung und Eigenart (des Gesamt-Organismus, der einzelnen Organe oder Organsysteme),

motorische (Bewegungs-)—,

affektive —,

apperzeptive — und

intellektuelle Erinnerungen (Vorstellung, Begriff, Wort, Schriftzeichen). So können sie bei ihrem Auftauchen und bei ihrer Wiederholung in der »Erinnerung« ihrer ursprünglichen Eigenart folgen. Vorbedin-

gung hierfür ist, daß auch die einzelnen Erinnerungsvorgänge gruppiert werden können, und zwar als

vegetative —,
motorische —,
affektive —,
apperzeptive Erinnerungsvorgänge,

sowie solche komplexer Art.

In einer früheren Arbeit* habe ich die Aufschichtung der Erinnerungen und die Verschiedenheit der Vorgänge des Erinnerns bereits kurz gestreift. Dabei habe ich darauf hingewiesen, daß die Funktionen des Nervensystems, die mit dem Erinnern verbunden sind, nicht nur aus Erinnerungen gegenständlicher — (Daten- und Tatsachen-Kenntnis), also gedanken- und begriffsmäßiger Art bestehen, sondern die Beziehungen zur Erinnerungswelt auch durch das Erinnern affektiver und vegetativer Art gefördert werden, ja sogar habe ich angenommen, daß die vegetativen Funktionen der Erinnerung von der »Materien-Erinnerung« begünstigt werden. In dieser Arbeit habe ich erwähnt, daß auf dem grundlegenden Niveau der vegetativen Geschehnisse, sowie der Materienverbindungen und des Materien-Abbaus der Gebrauch des Ausdruckes bzw. Begriffs »Erinnerungsfunktion« zweifellos bestreitbar ist, ja sogar von einigen gar nicht angenommen wird. Für diese zusammenhängende Wiederholung, Erhaltung und Befestigung der Serien von Vorgängen der vegetativen und Materienveränderungen wurden nämlich auch die Begriffe: »chemische Affinität oder Antagonismus«, »biologische Gesetzmäßigkeiten«, »ursprünglich vorhandene potentielle Möglichkeiten in der Zellstruktur bzw. in der feineren Struktur der Substanzen« geprägt, und für andere die Bezeichnung: »Vererbung« gebraucht. Für mich ist aber weder der Begriff: »Vererbung«, noch derjenige: »chemische Affinität, oder Antagonismus« sinnvoller, als der von mir gebrauchte Begriff: »vegetative Erinnerung«, »Materienerinnerung«. Ja sogar bin ich der Ansicht, daß wenn ich mit dem Begriff: Erinnerungsvorgänge arbeite und besonders wenn ich diesen Begriff mit dem Begriff von »Wiederholung-Sich-Wiederholen-Geschehnisse« verbinde, dann auch die theoretische Analyse der Erinnerungsfunktion erleichtert wird. Zur Unterstützung meiner Auffassung möchte ich ein Beispiel anführen: in meiner erwähnten Arbeit betrachte ich es als ein Ergebnis der Erinnerung vegetativer Art, der »Wiederholung und des Sich-Wiederholens«, daß die Individuen innerhalb einer Rasse dieselben strukturellen und funktionellen Formen mehrere Generationen hindurch bewahren, die ihre Vorfahren während des Ringens mit der Umgebung einst erworben, erlernt, ausgebildet —, sodann viele Generationen hindurch notgedrungen geübt und eingeübt, schließlich fixiert hatten. Als ein Beispiel der vegetativen Erinnerungsfunktion, »der Wiederholung und des Sich-Wiederholens« betrachte ich, unter anderem, die erworbene Immunität, ferner die erwor-

* »Über die Bedeutung der Umwelteinflüsse auf die Entwicklung der Psyche im Säuglings- und Kindesalter« Acta paediat. hung. **1**, 223 (1960).

bene Überempfindlichkeit gegenüber einzelnen Reizen, die über das ganze individuelle Leben bestehen bleiben, ebenso die Gewebs- oder humorale Überempfindlichkeitsreaktion: die erworbene Allergie. Ich möchte betonen: die »Erinnerung« und das »Vergessen« sind die beiden miteinander eng verflochtenen Funktionen des menschlichen Nervensystems, dank denen und unter deren Mitwirkung die Entwicklung innerhalb der ganzen menschlichen Rasse: Generationen und Generationen hindurch, und ebenso innerhalb des individuellen Lebens des Menschen: im Säuglings-, Kindesalter, in der Jugend und im Erwachsenenalter gewährleistet wird. Durch das »Vergessen« vom Nicht-Erwünschten und durch die Möglichkeit der ständigen »Erinnerung« an andere Elemente kann nämlich die *Einheit* des individuellen menschlichen Lebens, ja sogar des menschlichen Lebens in bezug auf seine Dauer gewährleistet werden, und zwar auch ungeachtet der Bewahrung der einmal bereits erworbenen, durch notgedrungene Einübung weiterentwickelten und erwünschten Veranlagungen und Fähigkeiten, ungeachtet der scheinbaren und wirklichen, zeitlichen und räumlichen Gliederung, sowie des ständigen Fortschrittes in der Entwicklung. Innerhalb dieser Einheit sind die Bewahrung der erwünschten Einzelfähigkeiten, die »Erinnerung« an sie, das »Vergessen« vom Nicht-Erwünschten und dessen ungeachtet die Möglichkeit der dauernden Sicherung der Einheit unerläßlich. Wie für jede Einheit im allgemeinen, gilt nämlich auch für das menschliche Leben und für den Menschen die Feststellung, daß die Einheit der Funktion anders ist und einen höheren Wert darstellt, als die Endsumme ihrer Komponenten. Diese Einheit steht über der Summation, und ihr »Hinüberretten« Generationen und Generationen hindurch, durch Raum und Zeit ist ohne die in meiner Interpretation ausgelegten Funktionen der »Erinnerung und des Vergessens« kaum denkbar.

Unter den Erinnerungen finden wir solche, die sich an *irgendeine* der weiter oben erwähnten vegetativen, motorischen, affektiven, Apperzeptions- oder intellektuellen Sphären des Nervensystems *lokalisiert* anhaften. Sie können als einzelne, speziale, abgesonderte Erinnerungsmaterien in irgendeiner Sphäre erscheinen, sie können aber auch zusammengesetzt sein und sich auf mehrere Sphären erstrecken. Die zusammengesetzten Erinnerungen sind die Überbleibsel, die Spuren, die Andenken oder die Wiederholungsmöglichkeiten von komplexen oder über-intensiven Erregungen, die sich gleichzeitig in mehreren, eventuell sämtlichen Sphären des Nervensystems festgeklammert und dort Spuren zurückgelassen hatten.

Das Erinnerungsmaterial kann in der oben geschilderten Aufschichtung bzw. Auflagerung in der Form eines Begriffes, einer Vorstellung, eines Wortes oder eines Schriftzeichens erscheinen. Diese Erinnerungen sind die Überbleibsel von ehemaligen Erregungen, die bei ihrer Bearbeitung die Phase der vollen Formulierung erreicht hatten. Wenn wir uns an sie

erinnern, so spielt sich der Vorgang der »*vollen Erinnerung*« ab. Das Erinnerungsmaterial kann aber auch in der Form von Spuren von Sinnesempfindungen verlagert sein: so in der Form von Spuren von Zusammenhängen zwischen durch Reize ausgelösten Erregungen, die in Bild- oder Ton-Zusammenhängen, in Geschmack-Zusammenhängen, in Beziehungen zu Düften und Gerüchen, oder durch unseren Tastsinn wahrgenommen werden. Diese Erinnerungen sind die Spuren von ehemaligen Erregungen, welche Erregungen seinerzeit, anläßlich ihrer Bearbeitung die Phase der vollen Formulierung nicht erreicht hatten, sondern früher, oder auf einem tieferen Niveau der Wahrnehmungssphäre bei ihrer Formulierung steckengeblieben sind, bevor sie noch zum Ausdruck in Wörtern, oder zu einer damit gleichwertigen Lösung hätten gelangen können. Als Überbleibsel der ehemaligen Wahrnehmungen kann das Erinnerungsmaterial in der Form von Zusammenhängen mit Körperbewegungen, mit Körperstellungen, mit Raumverhältnissen, oder mit Verhältnissen von Ferne bzw. Nähe eingelagert sein. Ferner kann das Erinnerungsmaterial als die Spur eines vegetativen Zustandes eingelagert sein, als die Erinnerung an einen vegetativen Zustand, und zwar: an einen Organzustand, an den Zustand eines Organsystems, an den Zustand von Organ-Zusammenhängen, an einen Zustand des Gesamtorganismus: als eine Erinnerung an eine körperliche Euphorie oder Eutrophie. Ich wiederhole: bei all diesen Erinnerungsformen hat die ehemalige Erregung bei ihrer Verarbeitung die Phase der endgültigen Formulierung, das Niveau ihrer Bezeichnung mit einem Wort oder Wörtern nicht erreicht, sie konnte nicht zu einer »vollen Erinnerung« ausgebildet werden, sondern diese Erinnerungen stellen ein zum »*partiellen Erinnern*« geeignetes Erinnerungsmaterial dar. Ferner kann das Erinnerungsmaterial in der affektiven Sphäre verlagert sein: als partielle Gefühle, oder die ganze Persönlichkeit umspinnende gefühlsmäßige Erregungen: als Zustände des Glückes oder der Unglückseligkeit, als Erinnerungen, oder Erinnerungsspuren vom Lächeln, vom Weinen usw.

Dieses Erinnerungsmaterial, das zum *partiellen Erinnern* geeignet ist, gleichwie die Spuren der einst primären Erregungen können verknüpft sein mit einem gewissen Raum, mit einem gewissen Raum-Verhältnis, mit einem Ort, einem Gebiet, einer Gegend, mit einem Erdteil, mit einer gewissen Eigenart der Erde, des Wassers, der Luft, der Atmosphäre, oder mit anderen Beziehungen, die sich auf das Individuum in objektiver oder subjektiver Weise auswirken können. Dieses Erinnerungsmaterial kann aber auch die Spuren gemeinsamer komplexer Erregungen aufweisen, diese Erinnerungen können gemeinsam aus der Tiefe auftauchen, sich aus der Ferne in die Gegenwart erstrecken. Ebenso können sie mit der kontinuierlichen Zeit, oder mit einem abgesonderten Zeitraum, ja sogar mit einem bestimmten Zeitpunkt verbunden sein.

Obwohl diese in verschiedener Weise eingelagerten Erinnerungsformen in der Erinnerungswelt miteinander eng zusammenhängen, weisen sie trotzdem auch eine gewisse Tiefenschichtung auf, und sie lassen im subjektiven Raum und in der subjektiven Zeit eine Anordnung unter- bzw. übereinander vermuten.

Auf der Erinnerungswelt, auf der »Vergangenheit« lagert die Gegenwart. Die Erinnerungswelt bringt ihren Einfluß auf sämtliche Offenbarungen der Gegenwart in bewußter und bemerkter, oder unbemerkter Weise zur Geltung. Die in der Vergangenheit zur Ausbildung gelangten Funktionen verschiedener Eigenart, gebundene Reihenfolgen von Funktionen, Ermutigungen und Zurückhaltungen, Steigerungen und Verminderungen, Anspornungen und Hemmungen, Angriff und Verteidigung, sowie die Systeme ihrer Funktion —, ferner viele andere neurale Ausführungsfunktionen bzw. ihre Mechanismen gelangen in einem gewissen »Erinnerungsvorgang« auch in den Geschehnissen der Gegenwart zum Ausdruck. Hier möchte ich an den »Erinnerungs«-Charakter der zur Ausbildung gelangten und ausgebildeten bedingten Reflexe und Reflexsysteme erinnern. Das Funktionssystem der »Erinnerung« entspricht eigentlich einem in der Vergangenheit entstandenen komplizierten und mächtigen Reflexsystem. In dieses System werden die Reize der Gegenwart hineingeschleudert. Welche Erregungen von gewissen Reizen der Gegenwart ausgelöst werden, ferner, in welcher Weise die vom Reiz ausgelöste Erregung verarbeitet, wie sie gelöst wird, wie die Spannung entladen wird, womit der Organismus oder die Persönlichkeit auf den Reiz antwortet: das hängt — nebst der aktuellen Eigenart des Organismus oder der Persönlichkeit — in entscheidender Weise von der Funktionsart der »Erinnerungswelt«: von der Art der Erinnerung ab. Die ausgeglichene Funktion des aktuellen Organismus und der Persönlichkeit, ihre Offenbarungen und Geschehnisse sind nur dann denkbar, wenn die eindeutige Verwertungsmöglichkeit und Formulierung der Erinnerungen von verschiedener Aufschichtung gesichert ist und die »Erinnerungen« und das »Sich-Erinnern und Vergessen« vom Individuum eindeutig bewertet und angenommen werden.

Wie bereits weiter oben erwähnt wurde, kann das Erinnern partiell oder total sein. Partiell ist es, wenn die sich in der Erinnerung, in der Wiederholung oder im Sich-Wiederholen erneut abspielende Erregung oder Spannung nicht den ganzen Organismus, nicht die ganze Persönlichkeit, sondern nur irgendeine Sphäre berührt. So ist z. B. das Erinnern partiell, wenn die Wiederholung der Erregung, der Spannung in der Erinnerung nur die vegetative —, oder nur die affektive Sphäre berührt und die sich wiederholende Erregung nicht zur vollen Formulierung gelangen kann. Eine Erinnerung, die aus der Erinnerungswelt, oder aus dem Erinnerungsmaterial während des Erinnerns wiederholt wurde oder zur Wiederholung gelangte und in der Wahrnehmung auf-

getaucht ist, kann nur dann zur *vollen Erinnerung* werden, wenn nach der Wahrnehmung nicht nur so viel geschieht, daß die Erregung, die Spannung binnen einigen Augenblikken sozusagen eine Änderung, einen Wechsel in der Lage der Persönlichkeit oder des Organismus bewirkt, sondern diese Änderung mit einem Wort, mit einem Begriff, mit einer wahrgenommenen Vorstellung oder Empfindung, durch innere oder äußere Sprache bezeichnet, benannt oder formuliert wird. Ob eine *volle* Erinnerung erfolgt oder der Vorgang nur *partiell* bleibt, hängt auch davon ab, wie intensiv die von der wiederholten Erregung ausgelöste Spannung ist und wie lange diese Spannung bestehen bleibt, d. h. von welcher »*Erinnerungsspannungsdauer*« die sich in der Erinnerung auswirkende ehemalige Erregung ist. Weiterhin hängt es auch davon ab, in welcher Art und in welchem Grad die betreffende Persönlichkeit im gegebenen Augenblick sich der Erinnerung »*annehmen kann*«, welche subjektive *Wichtigkeit* die Erinnerung für die betreffende Person darstellt. Es kann nämlich auch vorkommen, daß eine Erinnerung sozusagen nur auftaucht und sofort in eine unergründbare »Tiefe« zurücksinkt. In solchen Fällen spielt sich die Erinnerung etwa in der Form ab, als ob ich am Seeufer sitzend, auf einen einzigen Augenblick sehe und wahrnehme, daß ein Fisch sich aus unsehbarer Tiefe an die Oberfläche des Wassers emporgeworfen hat. Ich sehe das Aufblinken des weißen Fischbauches, ich sehe das Schimmern der auseinanderschnellenden Wassertropfen, ich höre das Plätschern des Wassers, doch bevor ich die Erscheinung fassen, der Sache bewußt werden könnte, ist der Fisch bereits wiederum verschwunden, in die unergründbare Tiefe des Sees zurückgesunken, wohin ich ihm nicht folgen kann. Ich wäre kaum in der Lage, mich an weitere Einzelheiten zu erinnern oder solche zu bezeichnen. Derartige Erlebnisse ergeben nur Bruchstücke von Erinnerungen, da die ehemaligen und jetzt zur Geltung gelangten Erinnerungen über keine »Erinnerungsspannungsdauer« verfügen.

Die Vorgänge der Erinnerung weisen also verschiedene *Stufen* auf. Überzeugende Ausdrücke finden wir für diese *Erinnerungsstufen* in der ungarischen Sprache. Grundverschiedene Stufen bedeuten die Ausdrücke in der ungarischen Sprache, die in deutscher Übersetzung etwa lauten würden: »ich erinnere mich« mit einer genau bestimmten Bedeutung, in Gegenüberstellung mit der Wortfügung: »soweit ich mich erinnere«; von wiederum anderer Bedeutung sind die Ausdrücke: »es scheint mir«, »es kommt mir so vor«, »es dünkt mir«, »es dämmert mir«, »es schwant mir«, »es dünkt mir wie im Nebel«.

Zur Sicherung des Gleichgewichtes der aktuellen menschlichen Persönlichkeit müssen wir trachten (gleichgültig, ob dies tatsächlich in jeder Beziehung erreicht werden kann), daß im Falle des Auftauchens einer Erinnerung eine volle Erinnerung erfolge. Mit anderen Worten: wir müssen bestrebt sein, daß die Ver-

arbeitung des sich wiederholenden Erinnerungsmaterials beim Vorgang der Erinnerung die Phase des vollen Erinnerns erreiche, d. i. das Erinnerungsmaterial mit einem Begriff, einer Vorstellung, einer Empfindung, einem Wort, mit der inneren oder äußeren Sprache benannt, formuliert, bezeichnet werden soll, die der Spannung der erinnerungsbedingten Erregung völlig entspricht. Im Wege der »vollen« Erinnerung kann nämlich die von der auftauchenden Erinnerung ausgelöste Erregung durch die Entladung z. B. in die Formulierung mittels der Sprache ihrer vollen Spannungsladung verlustig werden und in dieser Weise statisch werden. Wenn aber die »volle Erinnerung« nicht herbeigeführt werden kann, so müssen wir im Gegenteil trachten, daß das *volle Vergessen der Erinnerung eintrete,* und das Erinnerungsmaterial infolge des vollen Vergessens nicht wiederum mit Spannung geladen werden könne, sich nicht im Wege der Wiederholung abermals zu einer aktuell wirkenden Erregung ausbilden könne.

Folgende Formen des Erinnerns sind möglich:

1. Die *bewußt* in Gang gesetzte, beabsichtigte, im voraus bewußt zielgerichtete Erinnerung. Diese Form entspricht der Erinnerung auf dem Wege der *Wiederholung.*
2. Die *spontan* einsetzende, gewissermaßen dem Zufall überlassene Erinnerung, ohne vorherige Zielsetzung, ohne vorherige Kenntnis des Zieles. Diese Form ist die Erinnerung mit sich *wiederholendem Charakter.*
3. Die *Zwangserinnerung.* Diese Form bedeutet die zwangsmäßige Beschäftigung mit einer Erinnerung, an die das Individuum sich vielleicht gar nicht erinnern wollte. Durch die wiederholte zwangsmäßige Heraufbeschwörung von Gefühlserinnerungen, von Wahrnehmungserinnerungen oder von vegetativen Erinnerungen kann eine anhaltende Erregung entstehen. Die abermalige zwangsmäßige Wiederholung der Spannung der ehemaligen Erregung tritt ein, und dies zu einem durchaus nicht gewünschten Zeitpunkt.

Bei diesem Teil meiner Erörterungen muß ich die *Entstehung der Erinnerung* kurz streifen.

In welcher Weise entsteht die Erinnerung?

Wenn in den menschlichen Organismus oder in die Persönlichkeit ein Reiz — sei es aus einer äußeren oder inneren Quelle — gelangt, der von entsprechender Intensität und Qualität ist, so entsteht eine bewußte oder unbewußte, jedoch auf irgendeinem Niveau »wahrgenommene« Erregung im Organismus als Ganzes, in irgendeinem Organ oder Organsystem. Dazu aber, daß sich aus dieser Erregung oder diesem Erregungszustand eine Erinnerung ausbilde, ist folgendes unerläßlich: Das Koordinations- und Leitungssystem des Organismus muß es nach der Wahrnehmung auf irgendeinem Niveau ermöglichen, daß die wahrgenommene Erinnerung auf dem entsprechenden Niveau des Nervensystems eine gewisse Zeitlang

»festgehalten« werde und in dieser Weise das vorübergehende oder endgültige Anhaften der »Spur« der veränderten Erregung stattfinde. Je nachdem, auf welchem Niveau des Nervensystems die potentielle Spur der entstandenen Erregung anhaftet, können Erinnerungen auf vegetativen, affektiven, apperzeptiven, Bewegungs- oder intellektuellen Niveaus entstehen. Der den ganzen Organismus oder die ganze Persönlichkeit befallenen Erregung folgend wird die Erregung vom Individuum nicht nur wahrgenommen, nicht nur bezeichnet, sondern während der Verarbeitung auch benannt, formuliert. Im Laufe dieser Formulierung erfolgen auch die Bewertung und die Erwägung. Die Bewertung und die Erwägung werden teils mit dem Maßstab der objektiven Wirklichkeit, teils nach dem subjektiven Maß des entsprechenden Individuums durchgeführt. Während dieses Vorganges wird ebenfalls entschieden, welche »*Wichtigkeit*« dem die Erregung auslösenden Faktor zukommt, folglich wie wichtig die Erregung selbst ist und inwiefern die Persönlichkeit daran »*interessiert*« ist, worum es sich beim Reiz und bei der Erregung handelt. Gemäß dieser *Wichtigkeit* bzw. in der entsprechenden Reihenfolge von Geschehnissen werden — der sich im menschlichen Organismus abspielenden Erregung und den dortselbst stattfindenden Veränderungen folgend — der Wert des »Erinnerungsmaterials« und folglich die Intensität, der vorübergehende oder endgültige Charakter seines Anhaftens bestimmt und entschieden. Bei der Bewertung des Erinnerungsmaterials ist der Anteil, der die Außenwelt und ihr objektives Bestehen berührt bzw. sich darauf bezieht, bei den verschiedenen Individuen gemeinsam, nur in quantitativer Hinsicht bestehen individuelle Abweichungen. Die Bewertung des subjektiven Anteils des Erinnerungsmaterials ist hingegen von der individuellen neuralen Vergangenheit des Individuums abhängig und für das Individuum spezial bezeichnend. Immerhin finden wir selbst in diesem Bereich der Bewertung gemeinsame Charakteristika, die von der aktuellen Gesellschaft und vom Zeitalter bestimmt werden.

Während des Erinnerns wiederholt sich sodann diese Serie von Geschehnissen in der Weise, daß die Spur der einst ursprünglichen Erregung unter dem Einfluß eines wiederum indirekten oder direkten, aus einer äußeren oder inneren Reizquelle entspringenden Reizes (abstrakten oder nichtabstrakten Reizes), des »erinnernden« Reizes abermals mit Spannung geladen und so wirksam wird: aus der Spur entsteht eine sich wiederholende Erregung. Die dermaßen zur »Selbsterregung« gelangte Erinnerung repräsentiert also eine Erregung, eine Spannung, die wiederum einer Entladung bedarf. Die Wahrnehmung und die Lösung, die Entladung der Spannung finden erneut statt. Letztere erfolgt entweder ohne volle Benennung, oder durch volle Benennung, Formulierung. Nach deren Eigenart ergibt die abermalige Benennung, das wiederholte Wachrufen, die Wie-

derholung eine *volle* oder *partielle* Erinnerung im Laufe des Erinnerungsvorganges. Der Vorgang der Erinnerung kann in Gang gesetzt werden durch eine Ähnlichkeit, die zum Erinnerungesmaterial gehört, damit verwandt ist, sich dazu irgendwie binden kann, ja sogar durch eine Pseudo-Ähnlichkeit, im Wege des Auftauchens oder einer Änderung in der äußeren Umgebung oder im inneren Milieu. Der bedingten Reflexkette, dem bedingten Reflexsystem kommt eine außerordentliche Bedeutung beim In-Gang-Setzen der Erinnerungsvorgänge und in der nach dem Erinnerungsvorgang entstehenden Beantwortung, in den eintretenden Reaktionen zu.

Weiter oben wurde bereits erörtert, daß das Erinnerungsmaterial in verschiedener Aufschichtung teilweise in der Form von einem unmittelbar *wiederholbaren,* in Gedanken verfolgbaren, mit Wörtern ausdrückbaren und schriftlich niederlegbaren Begriff, von einer Vorstellung, von Wörtern, von der inneren Sprache oder von Schriftzeichen gelagert ist. Wie wir definierten, entspricht all dies einem *statikum*-artigen Erinnerungsmaterial. Hierher gehört alles, was wir gegenständlich erkannt haben, also unsere erlernten Kenntnisse. Ihre Wiedererweckung auf dem Wege der Erinnerungsfunktion, ihre Verwertung im Laufe der Erinnerung geht nicht unbedingt mit der gleichzeitig auftretenden Wiederholung der Erregung und der Spannung einher. In der anderen Aufschichtung des Erinnerungsmaterials kann die Erinnerung gewollt nicht wiederholt —, die Erregung im Falle des abermaligen Auftauchens der Erinnerung nicht durch direkten wörtlichen Ausdruck, durch innere Sprache oder mittels der Schrift beseitigt werden, sondern die Neuerscheinung der Erinnerung erfolgt durch die *Wiederholung* eines Gefühls, eines affektiven Zustandes, eines Erlebnisses, oder eines vegetativen Zustandes und sie wird auch in dieser Weise bezeichnet. Der Ablauf des derartigen Erinnerns gelangt also bei der Wiederholung nur bis zur Entstehung des unmittelbar erweckenden Gefühls oder affektiven Zustandes. Immerhin ist es infolge einer sozusagen zeitlichen Verschiebung möglich, daß ein solcher Erinnerungsvorgang — mittels gewisser sekundär indirekt einwirkender neuraler Geschehnisse — sich zur inneren Sprache, zu Wörtern, zu einem Begriff, zu einer Vorstellung, zu einer Empfindung sekundär ausbilden kann. Ihre Wiederholung, ihr neuerlicher Auftritt kann oft gar nicht anders benannt, definiert, d. i. angezeigt werden, als symbolisch, durch einen Vergleich, in ein Märchen eingebettet, nur mit annähernder Genauigkeit. Die abermalige Wirksamkeit der in noch tieferen Schichten gelegenen vegetativen Existenz, des entsprechenden Erinnerungsmaterials, ihre »Fortbewegung«: also der »Erinnerungsvorgang« vegetativer Art kann nur durch die Wiedererweckung, Wiederholung des einstigen vegetativen Zustandes spontan, ungewollt in Gang gesetzt werden. Die Möglichkeit der Benennung, der Formulierung

dieses Erinnerungsmaterials kann noch komplizierter sein, als bei den entsprechenden Vorgängen des affektiven Erinnerungsmaterials. Hierauf werde ich später noch zurückkommen.

Das affektive und vegetative Erinnerungsmaterial weist nie die Eigenart eines Statikums auf, sondern besitzt einen unmittelbar dynamischen Charakter. Die Wiedererweckung dieses Erinnerungsmaterials geht immer mit der *Wiederholung* einer getarnten, verdeckten —, oder im Gegenteil einer unverhüllten Erregung, eines solchen Spannungszustandes einher. Die sich wiederholende Erregung oder ein solcher Spannungszustand kann in den Geschehnissen der Erinnerung zur Selbsterregung gelangen, ohne daß der seinerzeit wirksame Reiz oder Reizkomplex im Zeitpunkt und in der Situation bei der Wiederholung sich im Wege der Intero- oder Exterorezeptoren wiederum direkt auswirken würde. Ein ähnlicher Erinnerungsvorgang wird nicht unter dem primären Einfluß des Willens in Gang gesetzt. Hieraus ergeben sich die spontanen und die zwangsmäßigen Erinnerungen. Die sich in einer ähnlichen Erinnerung wiederholende Erregung oder ein solcher Spannungszustand benötigt trotzdem eine ebensolche Lösung, Entladung, wie auch die vom ursprünglichen, ehemaligen Reiz seinerzeit ausgelöste Erregung und der entsprechende Spannungszustand eine Entladung benötigt. Die Beseitigung der sich in den Geschehnissen der Erinnerung *wiederholenden* Erregung oder eines solchen Spannungszustandes – gleichwie der ehemaligen, ursprünglichen und sich jetzt wiederholenden Erregung oder eines Spannungszustandes — ist ohne Hilfe, von sich selbst gewöhnlich nicht möglich, die »Entladung« kann automatisch nicht erfolgen, die Spannung kann nicht restlos beseitigt werden. Es gelingt nämlich nicht, der Spannung ihre Ladung durch die Benennung mit der unmittelbaren inneren oder äußeren Sprache zu entreißen, sondern die Verminderung der Spannung kann eher mit nach außen oder nach innen gerichteten *vegetativen Geschehnissen,* mit einer Serie von solchen Geschehnissen, mittels motorischer Veränderungen, mit der Änderung der Beziehungen in der Lage der einzelnen Körperteile, oder mit Änderung der Lage des ganzen Körpers vor sich gehen. Die Benennung, die Formulierung der sich wiederholenden vegetativen Erregung, die »Entladung« des Spannungszustandes ist aber auch durch einen primitiven Abstraktionsvorgang möglich, und zwar in der Weise, daß die vegetative Erregung vom Nervensystem zu irgendeiner »*Bedeutung*« umgestaltet wird. Der Vorgang verläuft in der Weise, daß die sich wiederholende vegetative Erregung auf der ersten Stufe zu einer Empfindung: zu einer angenehmen oder unangenehmen Empfindung umgestaltet wird, sodann diese Empfindung die Bedeutung des »mir gut«, oder des »mir schlecht« erlangt. In dieser Weise wurde die wiederholte vegetative Erregung, der solche Erregungszustand bereits zu einem Gefühl, zu einem affektiven Zustand abstrahiert. Wenn

dieser Vorgang erfolgreich ist, so entzieht die Ausbildung einer affektiven Erregung, eines affektiven Spannungszustandes der vegetativen Erregung ihre Spannung vom vegetativen Niveau. Auf der dritten Stufe der Geschehnisse kann in glücklichen Fällen die affektive Erregung, der affektive Spannungszustand vom Nervensystem auf dem Wege eines höheren Abstraktionsvorganges zu Gedanken, zur inneren Sprache, zu einem Begriff, zu einer Vorstellung, zu einer Empfindung, oder mit der Sprache, der Schrift, oder mit eigenartigen inneren Vorgängen zu wissenschaftlichen oder künstlerischen Schöpfungen umgebildet, formuliert werden, die also eine intellektuelle Bedeutung innehaben, und die Spannung in dieser Weise ihrer Ladung vom affektiven Niveau verlustig wird. Wenn dieser Vorgang erfolgreich ist, nimmt dieses Erinnerungsmaterial dynamischer Eigenart mittels dieses höheren Abstraktionsvorganges einen statischen Charakter an, und verliert völlig und restlos die Ladung ihrer Spannung. Wenn hingegen das Erinnerungsmaterial mit vegetativer und affektiver Aufschichtung während des Erinnerungsvorganges sich nicht vollständig zu einem Statikum im Sinne der obigen Ausführungen ausbilden kann, dann wird seine ganze Spannungsladung nicht völlig behoben, infolgedessen kann die als eine Erinnerung verbleibende Spannung im ehemaligen vegetativen oder affektiven Niveau von neuem wirksam werden, die Möglichkeit der Wiederholung bleibt ständig bestehen und die Spannungsladung vermindert sich nur aktuell, vorübergehend in den anläßlich der Wiederholungen eintretenden Geschehnissen, sie kann aber wiederum und wiederum voll werden. Während dieser »unerwünschten Erinnerung« geht die Wiedererweckung der Erinnerung bei jeder Gelegenheit mit vegetativen Erregungen einher: z. B. Coronar-Krampfzustände, Blutdruckanstieg, »Gallensteinanfälle«, Schmerzen bei Duodenalgeschwüren, Durchfälle, Zwangsbewegungen und viele andere wohlbekannte, ohne organische Veränderungen einhergehende vegetative Symptome.

Eine gewisse Form der Erinnerung erscheint, wenn die ehemalige Eigenart des »Existenz-Zustandes« sich in der Erinnerung *wiederholt*, welcher Zustand die Persönlichkeit als Ganzes in sich einschließt. In solchen Fällen taucht eine »*Erinnerung an einen Existenz-Zustand*« auf. Als Beispiele dieser Erinnerungen können wir die Wiederholung der Eigenart des ehemaligen »mir gut«-Zustandes, oder des ehemaligen »mir schlecht«-Zustandes zitieren. Die Zustand-Erinnerungen solcher Art sind *komplexe Erinnerungen*. Sie beinhalten Elemente von vegetativer, motorischer, affektiver, Wahrnehmungs- und intellektueller Bedeutung in enger Verflechtung miteinander. Diese Komponenten können jedoch nicht voneinander getrennt werden, sie sind miteinander unerkennbar verflochten und bilden eine einzige Einheit. Die Komponenten der einzelnen Zustanderinnerungen sind in ihren gegenseitigen Beziehungen den betreffenden Zustanderin-

nerungen entsprechend verschieden, genauer ausgedrückt nehmen die einzelnen Komponenten mit verschiedenem Wert und Bedeutung an der Einheit teil. Jeweils nach dem gegenseitigen Wertverhältnis der Komponenten kann die Erregung, die Spannung bald der einen, bald der anderen Sphäre dominieren. Bei dem »Erinnern« an solche Zustände kann die Erregung mit Worten, mit der inneren oder äußeren Sprache, ja sogar gedanklich nicht immer formuliert oder benannt werden. Die sich auf dem Wege der Wiedererweckung wiederholende Erregung oder Spannung kann nicht zu einem Wortsignal abstrahiert werden. Die »Erinnerung« besteht darin, daß unter dem auslösenden Reiz irgendeines Bildes, oder irgendeiner Täuschung: einer Gegend, eines Hauses, eines Bildes, eines Tons, einer Musik, einer Bewegung, eines Duftes, eines Geschmacks, irgendeiner Einwirkung des Tastsinnes der ehemalige »Existenz-Zustand« durch die Wiederholung in seiner Ganzheit wieder wachgerufen wird, und durch seine eigenartige Spannung die Ausdehnung der Erregung bewirkt. Zum Beispiel wird der ehemalige »mir gut«-Zustand als eine Erinnerung mit der vollen Spannung seiner ehemaligen Erregung wieder wachgerufen, und ein anderesmal wiederholt sich der »mir schlecht«-Zustand in seiner vollen ehemaligen Spannung. Auch in diesen Fällen besteht der Bedarf der Lösung, der Beseitigung der Spannung, die »Verarbeitung« der Erregung, die Ableitung der Spannung. Diese »Erinnerung« führt eine eigenartige Serie von Geschehnissen herbei, bei denen der Wiederholungsvorgang dieser »Zustanderinnerungen«, die Ausdehnung des Erregungszustandes, die Spannkraft der Spannung und ihre Intensität, andererseits der Vorgang der Benennung, der Formulierung und der Bezeichnung scharf voneinander getrennt sind. Diese beiden Vorgänge verlaufen nicht nur nicht gleichzeitig und parallel, sondern auch die die Spannung beseitigenden Einwirkungen sind hinsichtlich ihrer Intensität nicht gleichwertig. Es kann auch vorkommen, daß die Formulierung dieser »Zustanderinnerung« überhaupt nicht gelingt, der Weg der völligen Befreiung der Erinnerung von ihrer Spannungsladung auf dem Wege der Abstraktion nicht gangbar ist. In solchen Fällen schlägt die Lösung der Erregung sozusagen einen retrograden Weg ein und die Spannung wird in affektiven Bewegungen: in Gemütsausbrüchen, in gefühlsmäßigen aggressiven Offenbarungen entladen (wobei die Aggression gegen andere Personen, jedoch auch gegen die eigene Person gerichtet sein kann), oder die Spannung kann retrograd noch tiefere Schichten erreichen, dort vegetative Erregungen auslösen, und die den ganzen Organismus bzw. die ganze Persönlichkeit im Zustand der Erregung haltende Spannung wird in dieser Weise ihrer Ladung verlustig. In solchen Fällen bewirkt die »Erinnerung« z. B. eine Zwangs-Diarrhöe, einen Singultus, Hustenanfälle, Coronar-Krampfanfälle usw., d. i. vegetative Organsymptome.

Glücklicher und hinsichtlich der

betroffenen Person günstiger gestaltet sich die Lage, wenn die Beseitigung der von einer Erregung bedingten Spannung, die während der Erinnerung an eine solche Zustanderinnerung wachgerufen wird, auf dem Wege der Formulierung, z. B. mittels künstlerischer Tätigkeit gelingt: Möglichkeiten hierzu bietet z. B. die Inanspruchnahme der Werkzeuge der Literatur, der Musik, der Malerei, der Bildhauerkunst, des Tanzes, des Gesangs oder der Architektur. Diese Form der Lösung der Spannung, diese Formulierung verläuft auf dem Wege der Abstraktion. Die erregungsbedingte Spannung kann nämlich auch in dieser Weise ihre Ladung verlieren. Nach der Formulierung wird die Erregung zu einem komplexen Signal im Werke abstrahiert. Das Gedicht, der Roman, das Drama, das Bild, die Statue, das Tonwerk ist die Wiederholung einer solchen »Zustanderinnerung«, oder einer »Serie von Zustanderinnerungen« als das Ergebnis der Benennung, der Formulierung oder der Umgestaltung zu einem Signal, welche »Zustanderinnerung« bei der Wiederholung, also während der »Erinnerung« nicht unmittelbar, einfach mit einem Wort, mit direkter innerer oder äußerer Sprache, also mittels gegenständlicher Schilderung formuliert, benannt, zu einem Statikum umgestaltet werden kann. Die Erregung, die von dem so wachgerufenen und seinerzeit nicht gelösten Existenz-Zustand verursacht wurde, kann nämlich nicht *direkt* auf dem Wege der Abstraktion, durch die Schilderung mittels der Sprache von ihrer Spannung, von ihrer Ladung befreit werden. Eine ähnliche Zustanderinnerung, oder die Serie der während der Jahre miteinander verflochtenen Zustanderinnerungen wird von dem Individuum, in dem sie sich wiederholt und welches Individuum über die hiezu nötige Fähigkeit und Bereitschaft verfügt, in der Weise formuliert, in der Weise zu einem Signal im Werk ausgebildet, daß dieses komplexe Signal, dieses Werk die Fähigkeit besitzt zu bewirken, daß auch der hierfür empfindliche und hierzu vorbereitete Zuschauer die ursprüngliche Spannung qualitativ wahrnehmen und miterleben kann. Eine künstlerische Schöpfung vermag eine Erregung, Spannung, sodann eine Lösung, eine Katharsis im empfindlichen und dazu fähigen Zuschauer dann auszulösen, wenn die Zustanderinnerung des Künstlers auch bei der Wiederholung der Erinnerung den Gegenstand der Benennung, die Erregung, die Spannung, den Gegenstand der Formulierung enthält. Wenn hingegen die »Zustanderinnerung« keine Spannung, keine Erregung bei der Wiederholung innehat, so hat das Schriftwerk, oder die Zeichnung, das Bild, die Musik oder die Statue gar nichts weiterzugeben. In diesen Fällen haben wir es nur mit einem die Kunst nachahmenden Formalismus zu tun.

Das in der intellektuellen Sphäre aufgelagerte »Erinnerungsmaterial« ist für den Willen, für die Absicht zugänglich. Die hier befindlichen Erinnerungen bzw. die die Erinnerungen auslösenden ehemaligen Erregun-

gen, sowie ihre Beseitigung können unter der Mitwirkung des Willens, der Absicht wiederholt werden. Diese sind also *wiederholbare Erinnerungen*, dies ist die *sich unmittelbar wiederholende Form der Erinnerung.*

Das in der apperzeptiven Erinnerungswelt, sowie in den affektiven und vegetativen Sphären aufgelagerte Erinnerungsmaterial ist für den Willen und für die Absicht direkt nicht zugänglich. Diese sind unmittelbar gewollt und beabsichtigt nicht wiederholbar. Ähnliche Erinnerungen können nur indirekt, in gewissen Assoziationsvorgängen, unter dem Einfluß von gewissen indirekten Reizen *wiederholt* werden. Sie zeigen die *Form des sich wiederholenden Erinnerns.* Nur bei einer solchen Wiederholung können wir uns gewollt mit ihnen beschäftigen, sie eventuell beobachten, studieren, ihren Ablauf lenken oder beeinflussen.

Das Erinnern kann also in den folgenden Formen vor sich gehen:

1. Mittels vegetativer Erinnerung, auf dem Wege eines Organs oder des Organismus, wenn die einstigen vegetativen Materienbewegungen durch die Wiederholung der Geschehnisse mittels eines Organs oder im Organismus wiederum stattfinden. Das ist der primitivste »Erinnerungsvorgang«.

2. Mittels der Erinnerung in Bewegungen, wenn sich die ehemaligen Erlebnisse durch Bewegung, durch innere oder äußere Bewegungen wiederholen (innere Bewegung ist damit gleichbedeutend, daß die Bewegung sich in Gedanken, in der Form von Illusionen wieder abspielt).

3. Durch Erinnerung in Empfindungen, in Gefühlen, wenn die ehemaligen Erlebnisse sich im erneuten Erleben der Empfindung oder der Gefühle wiederholen.

4. Durch Erinnerung in Bildern, wenn die einstigen Erlebnisse in Bildern, in Ton-Zusammenhängen, durch inneres Sehen, inneres Hören wiederum bis zu Ende verfolgt werden (die ehemaligen Wahrnehmungskomplexe wiederholen sich von neuem).

5. Durch die Erinnerung in Worten, wenn die ehemaligen Erlebnisse mittels der inneren oder äußeren Sprache wiederum erzählt werden.

6. Die Art des Verlaufes der aktuellen Erinnerung ist für das Individuum bezeichnend. Im Laufe des individuellen Lebens kommt nämlich ein charakteristisches *»zentrales Erinnerungsprinzip«* und inmitten dessen eine definierte Erinnerungstechnik zur Ausbildung. Das ist eine wichtige Determinante der Persönlichkeit. Unter dem Begriff: »zentrales Erinnerungsprinzip« verstehen wir, unter dem Einfluß welches Funktionssystems, welcher Mechanik, welcher Kräfte-Struktur und mit welcher Technik die Einordnung in eine Einheit, das Zusammenordnen der in Wörtern, Bildern, Bewegungen, in der Wahrnehmung, in Empfindungen, Gefühlen, in vegetativen Geschehnissen oder in serienmäßigen Geschehnissen sich wiederholenden und so auftauchenden partiellen Erinnerungen erfolgt. Vom »zentralen Erinnerungsprinzip« wird außerdem bestimmt, mit welcher Intensität und in welchem Intensitätsverhältnis in

der aktuellen Persönlichkeit das Erinnerungsmaterial der einzelnen Sphären der Erinnerungswelt, sowie ihre Wiederholungsmöglichkeit und -bereitschaft an dem Vorgang teilnehmen, der in der Verarbeitung der vom aktuellen Reiz ausgelösten Erinnerungserregung und Spannung, in der Beseitigung der Spannung bzw. in der damit zusammenhängenden Bezeichnung, Benennung und Formulierung in Erscheinung tritt. Eine ganz besondere Bedeutung kommt dem zentralen Erinnerungsprinzip bei den »komplexen Erinnerungsvorgängen« zu

Weiterhin möchte ich darauf hinweisen, daß bei der sich wiederholenden Erinnerung die Benennung wahrhaftig, also reell, oder auch irrtümlich sein kann. Die irrtümliche Benennung kann auf mehrerlei Ursachen zurückgeführt werden. Es kann möglich sein, daß die sich erinnernde Person wirklich nicht imstande ist, das Wesen der Erinnerung während des Erinnerungsvorganges zu benennen; es kann aber auch vorkommen, daß die irrtümliche Benennung auf eine eigenartige innere Hemmung zurückzuführen ist, um eine unerwünschte Lösung, eine unerwünschte Interpretation nicht entgegennehmen zu müssen. Die richtige Benennung kann nämlich peinlich oder schmachvoll für die aktuelle Persönlichkeit sein, und sie kann eine solche Benennung auch in der Gegenwart nicht annehmen, dessen ungeachtet, daß das »Erinnerungsmaterial« eine Erregung auch in ihrer heutigen Persönlichkeit auszulösen vermag. Um besonders komplizierte Erinnerungsvorgänge handelt es sich in jenen Fällen, wenn ein gewisser partieller Erinnerungsvorgang einen Zustanderinnerungsvorgang sekundär auslöst. Da ist der Lösungsvorgang der in der Erinnerung erfolgten Erregungswiederholung kompliziert; in diesen Fällen ist nämlich zur Lösung, zur Beseitigung der Spannungsladung die Benennung der Teilerinnerung während der primären partiellen Erinnerung nicht genügend; die von der sekundär erregten Zustanderinnerung ausgelöste Zustanderregung erfordert auch eine Lösung, eine Beseitigung.

Abschließend möchte ich wiederholen, daß die Orientierung in der Erinnerungswelt für die »Erinnerungsmanipulation« unerläßlich ist. Die unendliche Erinnerungswelt ist etwa dem mythologischen Labyrinth ähnlich, in dem wir uns nur mit Hilfe eines »Ariadnefadens« zurechtfinden können, sonst könnten sich selbst sehr bewanderte Personen in ihm verirren. Als ein solcher »Ariadnefaden« könnte das »zentrale Erinnerungsprinzip« und die in diesem zur Geltung kommende Erinnerungstechnik dienen. Bei guter Funktion dieser Technik ist die Ausbildung von Erregungsverarbeitungsgeschehnissen möglich, die — gleichgültig aus welch tiefer Schichte der Erinnerungswelt die Erinnerung beim beliebigen Erinnerungsvorgang ausgeht — sich in geordneter Weise, automatisch miteinander verbinden. Die Rolle des »Ariadnefadens« kann auch der zielbewußte Eingriff, die Einwirkung einer zweiten Person versehen. Durch ihre Sprache, Ratschläge, Direktiven, ja sogar Anord-

nungen kann diese Person gegebenenfalls die Ausgestaltung der Reihenfolge der Geschehnisse im Erinnerungsvorgang erleichtern und fördern. Wenn im Erinnerungsvorgang die Kette der sozusagen »automatisch«, »rationell« in eine gewisse Reihenfolge angeordneten Geschehnisse die Lösung, die Entladung der auf dem Wege der Erinnerung wiederholten Erregungsspannung bewirkt, so ist das Ergebnis der Erinnerung befriedigend, zufriedenstellend für die betreffende Person. Wenn hingegen die Geschehnisse nicht in geordneter Reihenfolge, sondern »anarchistisch« während des Erinnerungsvorganges aufeinander folgen, so könnten wir uns während des Erinnerns verirren, und die Entladungsphase der Spannung der Erinnerungserregung würde nicht erwünschte Resultate zeitigen.

Zusammenfassung

Verfasser bespricht die Eigenart der Erinnerungsfunktion und analysiert den Erinnerungsvorgang, sowie das Erinnerungsmaterial. Er betrachtet die Funktion des Erinnerns als die Grundlage der Orientierung in der objektiven Außenwelt, sowie in der subjektiven inneren Welt des Individuums, ferner als die Grundlage der Ausgestaltung und alltäglichen Pflege der menschlichen Beziehungen, der Erkennung der Zusammenhänge zwischen Natur und Gesellschaft, schließlich als die Grundlage der Zurechtfindung in den abstrakten und nicht abstrakten Signalsystemen.

Der Vorgang des Erinnerns und die *Struktur der Erinnerungswelt* werden eingehend analysiert. Nach Auffassung des Autors sind die die Erinnerung bestimmenden Faktoren von räumlicher und zeitlicher Natur. Die spezifische individuelle Eigenart der Erinnerungswelt des Individuums wird durch das System der eigentümlichen Zusammenhänge zwischen diesen Faktoren bestimmt. Des weiteren werden die Ausdehnung der Erinnerungswelt, die Art des Erinnerungsmaterials und die Eigenheiten der Erinnerungsformen besprochen. Das Erinnerungsmaterial wird in *vegetative, motorische, affektive, Wahrnehmungs-, intellektuelle* — und *komplexe* Erinnerungen eingeteilt. Dementsprechend werden auch die Erinnerungsformen systematisiert. Das Erinnern kann — je nachdem, ob es sich auf einzelne oder sämtliche Erinnerungsschichten bezieht — partiell oder total sein.

Folgende *Formen der Erinnerung* werden unterschieden: 1. *gewollt* in Gang gesetzte, *intendierte, zielstrebige* Erinnerung, die einem Geschehnis vom Charakter der *Wiederholung* entspricht; 2. *spontan einsetzende,* sich bis zu einem gewissen Grade auf den Zufall stützende Erinnerung von *»sich wiederholender«* Eigenart; 3. *Zwangs*erinnerung (unabhängig von unserem Willen, zwangsmäßig wachgerufenes Erinnerungsmaterial). Die wesentlichen Besonderheiten all dieser Erinnerungsformen werden erörtert.

Vom Verfasser wird ein für das Individuum und seine Persönlichkeitsstruktur charakteristisches *»zentrales Erinnerungsprinzip«* und innerhalb dessen eine *»Erinnerungstechnik«* angenommen.

Comparative Study of Somatic Stability in Severe Malnutrition and Prematurity

By

E. KERPEL-FRONIUS, F. VARGA, G. MESTYÁN and G. BATA

Department of Paediatrics (Director, Prof. E. KERPEL-FRONIUS), University Medical School, Pécs

(Received September 25, 1961)

Severely malnourished and premature infants have in common [i] a high mortality rate from infectious diseases, and [ii] a lack of stability in the regulation of certain physiological constants.

It has been attempted to compare the physiology of premature and malnourished infants. The similarities and differences disclosed in this way may further the understanding of the physiological basis of instability and the high mortality rate in both conditions.

The prematures studied were 1 to 5 days old. Their birth weight ranged between 1000 and 1800 g. The malnourished infants were 3 months of age, all of them severe cases of the non-oedematous type. They were about 30 per cent underweight as compared to normal babies of the same length, and 40 per cent underweight for their age. The wasting thus attained a degree comparable to that of the victims of concentration camps.

This severest type of malnutrition, disappearing in the last years from hospitals, has been known as "athrepsia" in classical paediatrics. It should be emphasized that most of the clinical and physiological characteristics reported here are valid only for this extreme type of marasmus. Malnutrition of lesser severity is distinguished by greater somatic stability. Kwashiorkor, however, though an oedematous type of malnutrition, may have certain features in common with the condition discussed.

Mortality Rate of Specific Diarrhoea

Some *immunological aspects* of somatic stability present analogies between the two groups of infants. There are diseases contagious only to malnourished and premature infants; interstitial plasma-cellular pneumonia may be cited as an example, that malignant and highly infectious disease causing severe hospital endemics in many countries. On the other hand, the *course and prognosis* of common infectious diseases are likely to take a bad turn in both prematures and malnourished infants.

Fig. 1 shows the bearing of age and nutrition, respectively, on the mortality rate of specific diarrhoea caused by *E. coli* B_4 infections. Every

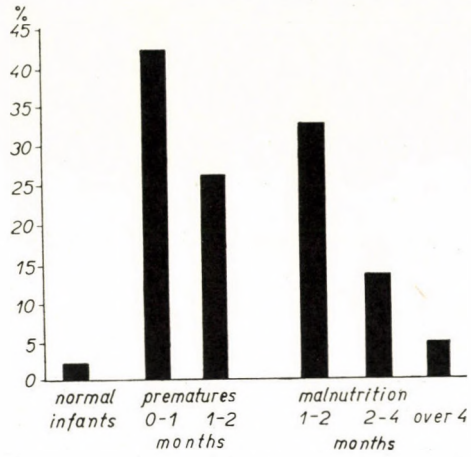


FIG. 1

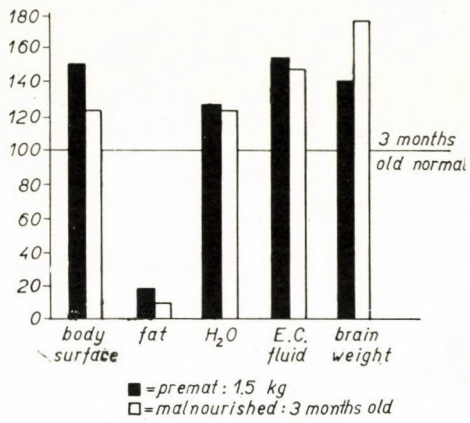


FIG. 2

group presented in Fig. 1 received the same antibiotic and parenteral fluid treatment. The ultimate causes of the high mortality rate in both premature and malnourished infants are under investigation.

BODY COMPOSITION

One of the most striking similarities between prematurity and malnutrition is revealed when studying body composition.

We chose the 3 months old infant as a basis of comparison because at this age some basic physiological constants, thus O_2 consumption and cardiac output, have already reached adult values per unit of body surface.

When compared on this basis, both prematures and marasmics have an increased surface area per unit of weight, their subcutaneous fat is practically non-existent, and their water content, owing especially to the expanded extracellular body fluid volume, is high [6, 8, 11]. Intracellular fluid, when calculated as a percentage of total body water, is low in both groups of infants, 37 per cent, as against 50 per cent in normals. Finally, the brain amounts to a considerable percentage of the body composition.

The curious fact that the brain goes on growing and developing for a time in the malnourished infant, may cause some physiological peculiarities.

THERMOREGULATION

Large body surface area and the lack of insulating subcutaneous fat may have a bearing in both types of infants on one of the weak points of their stability, thermoregulation.

Fig. 3 presents the speed at which hypothermia is arising at environmental temperatures where the 3 months old normal infant is perfectly capable of preserving normal body temperature.

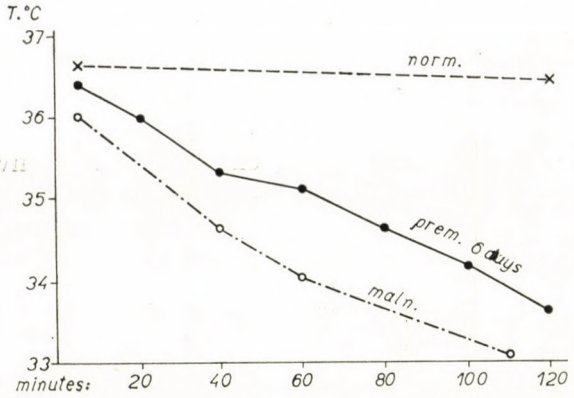


FIG. 3

As to *heat production,* both the malnourished and the young and small premature infants are consuming less O_2 per unit of surface area than the adult or the 3 months old infant. Heat production was measured at environmental temperatures of 20°—25 °C, with the infants kept comfortably warm in swaddling clothes.

In a *cool environment* the rise in O_2 consumption is rather limited in both groups. In lightly clothed (diapers and shirt) prematures put in an environmental temperature of 20 °C, this rise is so small that on a surface basis it hardly reaches the basal level of adults. Adults, when cooled, are capable of producing four to five times as much heat per unit of surface area as the premature.

In malnourished infants we first studied the problem of "chemical regulation" only with reference to low rectal temperatures arising spontaneously. We described in an earlier paper [9] that, in contrast to the cooled hypothermic adult, O_2 consumption does not rise in the hypothermic malnourished infant.

In Fig. 6 we *compare the effects of cooling in the two categories of infants.* The infants dressed only in a short

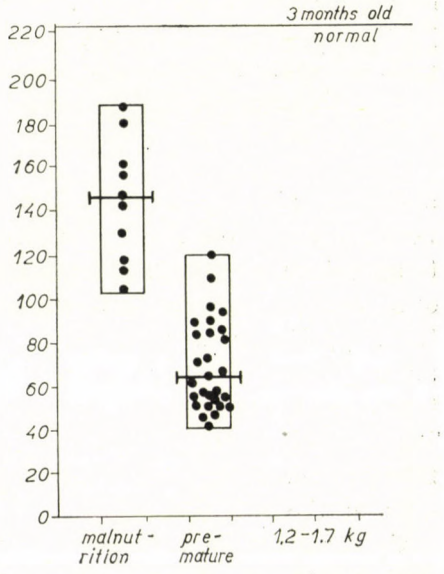


FIG. 4. O_2-consumption measured with diapherometry; rectal temperatures were not below 36°C in this series of measurements. Values measured during periods of restlessness were discarded

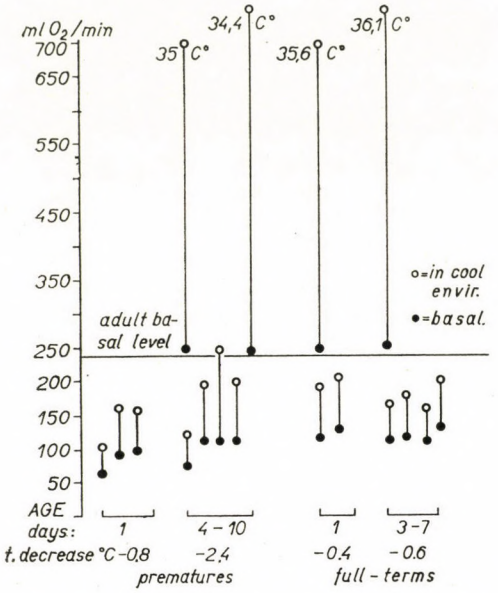


FIG. 5. Lower part: Rise in O_2-consumption in newborn premature and full-term infants in a cool environment (20°C) from basal (•) to maximal level (o). T. Decrease = decrease in rectal temperature at time of maximal rise in O_2-consumption. Horizontal line = adult basal level. Upper part: rise in O_2-consumption and rectal temperatures of cooled adults as drawn from data of DILL and FORBES [4]

shirt were placed in an airtight metabolic chamber of an environmental temperature of 20 °C. Consumption of O_2 was measured continuously with the Kipp-Noyons diapherometer and body temperature by means of a thermocouple inserted in the rectum. The activity of the infants was carefully observed through a glass window in the chamber.

O_2 consumption rose some 40 per cent in the one day old premature infant (weight, 1890 g), while in the severely malnourished 4 months old infant (weight, 2700 g) no rise was observed. The rise in O_2 consumption in the premature seemed to be connected with muscular activity, which was practically absent during the exposure to cool environmental temperature in the malnourished infant.

Within 60 minutes, rectal temperature decreased in the premature by 1 °C, in the malnourished infant by 2° C. — Thus, "chemical regulation" although limited in the premature, was practically absent in the extremely malnourished older infant.

Hypothermia, due to inefficient physical and chemical thermoregulation, may thus easily arise in severely malnourished infants and rectal temperature may drop spontaneously to 25° C. In earlier years this might probably have been one of the ultimate causes of death. According to KULIN's [10] suggestion, such infants should preferably be treated in conditioned wards at environmental temperatures of 25 to 30 °C.

HYPOGLYCAEMIA

One of the major dangers in severe malnutrition is the tendency to spontaneous hypoglycaemia. It arises suddenly, without convulsions, with pallor, coma, a slow-down of the respiratory rate followed by bradycardia. When left untreated, gasping respiration sets in which leads to respiratory paralysis, while the heart continues beating at a slow rate for some minutes [6, 7, 9].

The accidents described are certainly due to hypoglycaemia, as shown in Fig. 7 and Fig. 8.

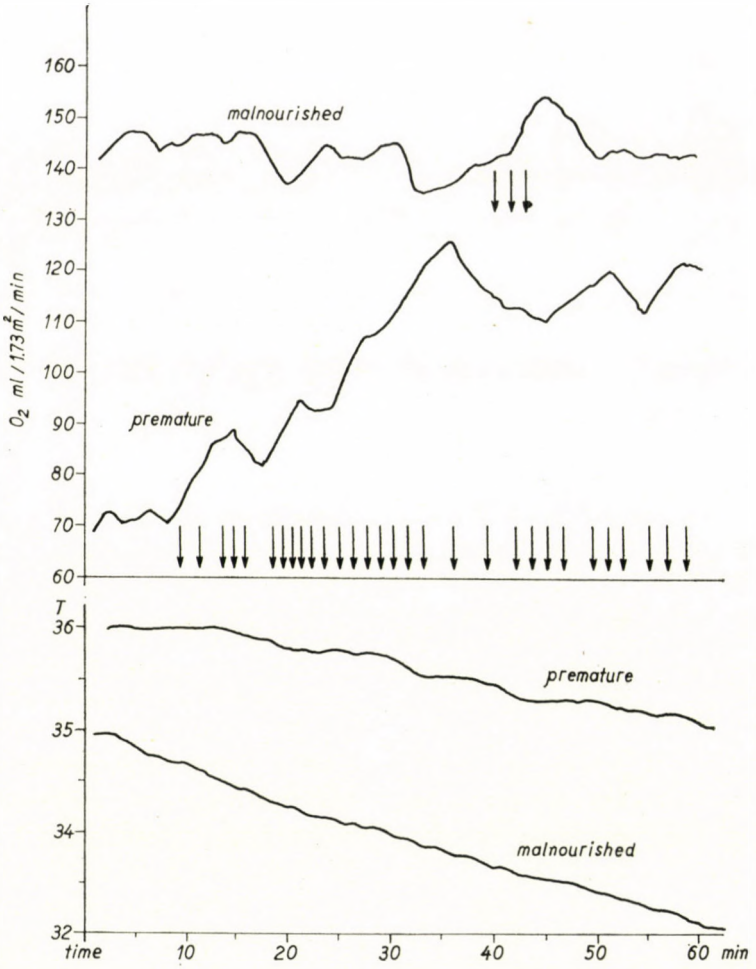


FIG. 6. Premature infant. Age 1 day; weight 1890 g. Abscissa: time in minutes. Upper part of figure: O_2-consumption, ml/1.73 m^2 body surface. Arrows represent muscular activity. Lower part of figure: rectal temperatures, in centigrades

Fig. 7 shows that cerebral arterio-venous O_2 difference, while unchanged at a blood glucose level of 36 mg/100 ml, suddenly decreases when blood sugar falls to 25 mg/100 ml. This decrease in arterio-venous O_2 difference indicates a decrease in O_2 consumption of the brain due to lack of substrate. Following a hypertonic glucose injection, with the rise of the blood sugar level the arterio-venous O_2 difference expands, indicating an increase in cerebral O_2 consumption.

Another proof of the hypoglycaemic origin of the clinical picture described is the dramatic effect of glucose in-

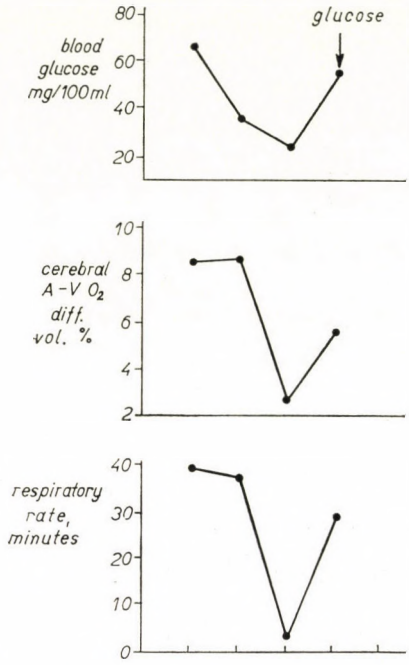


FIG. 7. Observations in hypoglycaemia due to fasting in a severely malnourished infant. Venous O_2 content was measured in the longitudinal sinus, arterial O_2 content in a temporal artery, according to van Slyke. Glucose was measured according to Hagedorn and Jensen

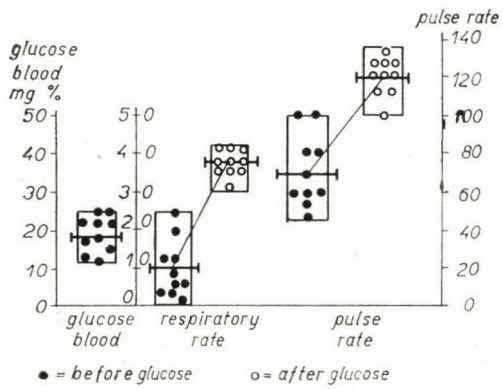


FIG. 8. Left part of figure: glucose levels in blood (Hagedorn and Jensen) at the time of accidents. Right part: change in respiratory and pulse rate following intravenous injection of glucose solution. The horizontal lines in each figure indicate mean values calculated from individual observations (dots)

jection; following this the respiratory and pulse rates rise to normal in some minutes.

These observations, revealing a fatal lack of stability in the blood sugar regulation of malnourished infants, invite to draw a parallel between blood sugar regulation and the possibility of hypoglycaemic accidents in prematures.

In has been known for many years that blood glucose values in the newborn and the premature show a remarkable scatter, with some strikingly low values. The clinical significance of hypoglycaemia, however, has remained unsettled. The conspicuous lack of symptoms at glucose levels known to evoke the clinical syndrome of hypoglycaemia in the adult led to the belief of an increased resistance to hypoglycaemia in the newborn.

In Fig. 9 we have compared glucose levels found in different groups of newborns with those found in spontaneous hypoglycaemia provoking accidents in the malnourished infants.

We are fully aware of the fact that the comparison of blood sugar values in the groups presented is open to some criticism, because of the different methods used.

According to HALLMAN [3], "true sugar" values should be some 20 mg/100 ml lower than values obtained by the Hagedorn-Jensen method. The latter was used in most prematures as well as in the malnourished infants. Thus the "range of accidents" in the malnourished group ought to be at lower sugar values with the use of the Somogyi-Nelson method.

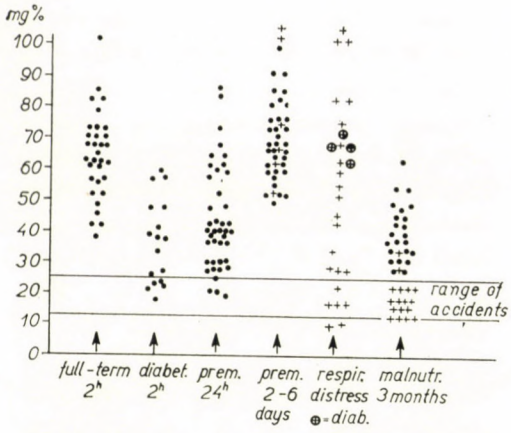


FIG. 9. Data for normal full-term newborn babies (column 1) and newborn babies of diabetic mothers (column 2), drawn from data of FARQUHAR [2]; method: RAMSAY's. Column 3 from data of PINCUS et al. [15]; method: FOLIN and WU's. Columns 4 and 6 give our own observations of 2 to 6 day-old prematures after 6 hours of fasting (crosses indicate values before death), and of malnourished infants. Crosses in column 6 indicate severe accidents, the dots six hours' fasting; method: Hagedorn and Jensen's. Column 5: preterminal values in distressed babies. Drawn from data of NORVAL [14], FARQUHAR [2], WARD [16], and our own observations

The first question is whether there are newborn infants whose blood sugar may fall spontaneously to levels comparable to those invariably causing accidents in malnourished infants. The second question is whether such low values would be accompanied by alarming symptoms. In other words, is the newborn more resistant to hypoglycaemia than the older infant?

The figures for newborns and prematures have been taken partly from the literature and partly from our own observations. From the first column of Fig. 8 containing blood sugar values observed by FARQUHAR [2] in full-term infants two hours after birth, it can be seen that even though some values are low, none of them approaches the "danger zone" found in hypoglycaemic malnourished infants. In newborns of diabetic mothers some lower figures can be noticed, falling in our "zone of accidents". Clinical signs, however, are absent. The same holds true for prematures observed during the first day of life. Between the second and sixth days after feeding has begun, no figure approached the "zone of accidents." In column 5 preterminal figures found by different authors as well as by us in respiratory distress syndrome were pooled. There is a wide scatter with some figures falling in the "danger zone."

The evidence suggests that although low blood sugar figures are frequent in the newborn and the premature, dangerously low levels, however, are rather exceptional and not to be expected in the healthy newborn infant or the premature after feeding has begun. Diagnostic problems with respect to hypoglycaemia may occasionally arise in three categories of infants, viz. in some newborns of diabetic mothers during the first hours, in prematures during the first day of life, and, finally, in some distressed babies. Most of the low figures found in these categories of the newborn, however, were either unaccompanied by symptoms, or, as in the respiratory distress syndrome, there were other pathologic changes that could be held responsible for the ob-

served difficulties. Resistance to hypoglycaemia, owing probably to lower differentiation of the brain, as reflected by its lower metabolic needs, seems to be greater than in the older malnourished infant. On the other hand, whatever the difference in resistance, it cannot be unlimited. As seen in Fig. 7, the arterio-venous O_2 difference remaining normal at a glucose level of 36 mg/100 ml decreased suddenly when blood glucose

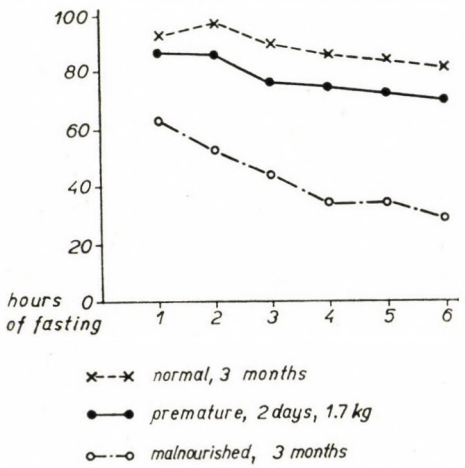


FIG. 10. Method: Hagedorn and Jensen's

was further reduced by only a few mg/100 ml. Thus, at low glucose levels even small changes may provoke accidents. In the last three groups of infants occasional glucose values were so low indeed, that in case of symptoms similar to those described in malnutrition the causal role of hypoglycaemia should be taken into consideration.

On the whole, the regulation of blood sugar in the normal as well as in the premature infant is more stable than in the malnourished infant.

In Fig. 10 the average figures of 6 normal infants 3 months of age have been compared to those of 6 malnourished infants and of 6 two days old prematures, respectively. For 6 hours blood sugar (Hagedorn-Jensen) was measured every hour after the last meal. It may be seen that while the glucose level decreased to very low values in the malnourished infants within 2 to 3 hours after the last meal, values in the prematures remained closer to the normal than to those of the malnourished infants.

HORMONAL ASPECTS

Deficient blood glucose regulation in semistarvation is probably one of the many aspects of gradual exhaustion of pituitary control. The observation that hypoglycaemic cases show a stabilization of the blood glucose level following the injection of ACTH or of suspensions of calf pituitary gland, speaks for the above-mentioned possibility [7, 9].

In chronic starvation, and also in infantile marasmus, the pituitary gland, as well as all the glands under pituitary control, lose weight. MULINOS and POMERANTZ [13] found in rats that the gonads and adrenals that had decreased in size under semistarvation, increased in size following the injection of a suspension of pituitary glands of well-fed rats, even though starvation was continued. Accordingly, they describe the hypophyseal function in semistarvation as a condition of "pseudo-hypophysectomy".

In infantile marasmus we found many hormonal functions of the hypophysis to be reduced. The beneficial influence of ACTH or calf hypophysis injection on hypoglycaemia may probably be interpreted as an indirect evidence of a lack of corticotrophin; Drs. MESS and VARGA at our Department found by biological assay that thyreotrophin disappeared from the gland of severely malnourished infants [12], and we found, further, that the eosinophils making up usually 30 per cent of the cell count, disappeared entirely from the hypophysis [5]. According to current knowledge, this is suspected to be the sign of a lack of growth hormone. I may add the observation of HOTTINGER [4] that adolescents who had been starved for years in concentration camps stayed infantile, and that puberty set in only subsequent to realimentation. Some features of instability in infantile malnutrition may thus be hypophyseal in origin and a parallel could be drawn with SHEEHAN's disease or SIMMONDS cachexia of the adult.

Hypophyseal hormones in malnutrition and prematurity

	Malnutrition	*Prematurity*
Thyreotrophin	decreased	present, probably low
Gonadotrophin	decreased	—
ACTH	decreased	?
Eosinophile cells	disappear	present

Less is known about pituitary function in the newborn and the premature. Eosinophile cells were found to be present already in foetal life. According to work in progress at our Department (MESS and VARGA), thyreotrophin is present in both the newborn and the premature. As to the quantitative aspects of this problem, no conclusion can be drawn as yet. Blood sugar regulation, as mentioned above, apart from the first day in prematures, is far from being so unsatisfactory as to suggest a serious deficiency in corticotrophin.

SUMMARY

The loss or decrease of somatic stability occurring in semistarvation shows some similar features to the underdeveloped stability inherent in prematurity.

Analogies have been found in some immunological aspects involving a high mortality rate from infectious diseases; in alterations in body composition; and in limitations of heat conservation and production in cool environment, leading in both conditions to inefficient thermoregulation. The regulation of blood sugar, however, is more stable in prematures, hypoglycaemic accidents being exceptional, while they are the major cause of death in severest malnutrition. Decreased production of hypophyseal hormones certainly plays an important role in some peculiarities of the malnourished infant's physiology. In prematures, however, this aspect of stability has further to be investigated.

References

1. Dill, D. B., Forbes, W. H.: Respiratory and Metabolic Effects of Hypothermia. Amer. J. Physiol. **132,** 685 (1941)
2. Farquhar, J. W.: The Significance of Hypoglycaemia in the Newborn Infant of the Diabetic Women. Arch. Dis. Childh. **31,** 203 (1956)
3. Hallman, N.: Studies on the Blood Sugar of Newborn Children and the Children of Diabetic Mothers. in Moderne Probleme der Pädiatrie. Karger, Basel, 1959 Vol. 4. P. 535
4. Hottinger, A., Gsell, O., Uehlinger, E., Salzmann, C., Labhart, A.: Hungerkrankheit, Hungerödem, Hungertuberkulose. Schwalbe, Basel, 1948
5. Kaiser, É.: Atrophia okozta elváltozások a hypophysisben. Gyermekgyógyászat (Budapest) **6,** 1 (1953)
6. Kerpel-Fronius, E.: Composition of Body Fluid Compartments in Malnutrition. J. Pediat. **56,** 826 (1960)
7. Kerpel-Fronius, E. : L'athrépsie. Strasbourg méd. **6,** 403 (1960)
8. Kerpel-Fronius, E., Kovách, I.: Volume of Extracellular Body Fluids in Infantile Malnutrition. Pediatrics, **2,** 21 (1948)
9. Kerpel-Fronius, E., Varga, F., Kovách, I.: The Pathogenesis of Infantile Athrepsia. Ann. paediat. (Basel) 256 (1953)
10. Kulin, L.: Eine neuartige Auffassung der Pathogenese der Säuglingsatrophie und die daraus abgeleitete Therapie. Ann. paediat. (Basel) **181,** 320 (1953)
11. McCance, R. A.: Studies of Undernutrition, Wuppertal 1946—49. Spec. Rep. Ser. med. Res. Coun. (London) 1951
12. Mess, B., Varga, F.: Thyreotrop-hormon viselkedése csecsemőkori sorvadásban. Orv. Hetil. (Budapest) **102,** 1977 (1961)
13. Mulinos, M. G., Pomerantz, L.: Pseudo-hypophysectomy, a Condition Resembling Hypophysectomy, Produced by Malnutrition. J. Nutr. **19,** 493 (1940)
14. Norval, M. A.: Blood Sugar Values in Premature Infants. J. Pediat. **36,** 177 (1950)
15. Pincus, J. B., Gittleman, J. F., Saito, M., Sobel, A. E.: A Study of Plasma Values of Sodium, Potassium, Chloride, Carbon Dioxide Tension, Sugar, Urea and the Protein Basebinding Power, pH and Hematocrit in Prematures on the First Day of Life. Pediatrics, **18,** 39 (1956)
16. Ward, O. C.: Blood Sugar Studies on Premature Babies. Arch. Dis. Childh. **28,** 194 (1953)

Prof. E. Kerpel—Fronius
Gyermekklinika
Pécs, Hungary

Recensio

G. ERDMANN: *Allergie-Probleme im Kindesalter.*

Johann Ambrosius Barth Verlag, Leipzig, 1961. 165 S., 36 Abb.

Wohl haben die bisher erschienenen Ergänzungsbände zu ALLERGIE UND ASTHMA großen Beifall erzielt, die jetzt erschienene Monographie kann aber auf einen besonderen Erfolg rechnen, da sie in Europa zum ersten Mal die Allergie-Probleme im Kindesalter mit dem nüchternen und maßhaltenden Auge des Pädiaters zusammenfaßt.

In den einleitenden Betrachtungen des auf 15 Kapitel geteilten Werkes illustriert der Verfasser an Hand eines Spektrums auf außerordentlich anschaulicher Weise jene Relationen der pathologischen Manifestationen im Kindesalter, welche den gemeinsamen allergischen Pathomechanismus miteinander verbinden. An der linken Seite des Spektrums der gegebenen Krankheit bzw. Krankheitsgruppe gegenüber sind die entsprechenden experimentellen Phänomene angeführt. Dem Spektrum, d. h. der im Spektrum illustrierten Ansicht gemäß, finden wir in jedem Kapitel neben einer eingehenden klinischen Beschreibung auch jene experimentellen Angaben, durch welche unsere Kenntnisse und die Klärung des Pathomechanismus gefördert wurden. Bei der Betrachtung des erwähnten Spektrums ist es zu ersehen, welche große Bedeutung der Verfasser der sog. »iatrogenen Sensibilisation« beimißt. Mit demselben Problemenkreis befassen sich zwei wichtige Kapitel, über die Impfallergie und die Arzneimittelallergie. Auf besonderes Interesse kann sowohl der Abschnitt der Infektionsallergie (hier bespricht der Verfasser die Glomerulonephritis und die Febris rheumatica), wie jener der Neuroallergie rechnen.

Obwohl der Verfasser des öfteren erwähnt, daß sein Werk kein Handbuch der Allergie im Kindesalter sei, ist es doch auffallend und bedauernswert, daß er nur 13 Seiten dem großen Allergieproblem des Kindesalters, der Asthma bronchiale, widmet und darin nur einige Zeilen dem komplizierten Fragenkomplex der sog. »spastischen Bronchitis«. Unserer Meinung nach ist auch die Rolle der Inhalationsallergie in den Allergosen des Kindesalters zu eng begrenzt und es ist bedauernswert, daß in der übrigens besonders reichen und gründlichen Bibliographie neben deutschen und anglo-amerikanischen Autoren nur wenige andere erwähnt werden.

L. SCHÖNGUT

WALTER SIEGENTHALER: *Pathologie und Klinik in Einzeldarstellungen. Band IX. Klinische Physiologie und Pathologie des Wasser- und Salzhaushaltes.*

Springer-Verlag, Berlin, 1961. 116. S. 37 Abb., 10 Tabellen.

Die 116 Seiten umfassende Arbeit ist in 7 Kapitel eingeteilt. Bereits in der Ein-

leitung wird betont, daß sich das Buch in erster Reihe mit der homöostatischen Regulation des Wasser- und Salzhaushaltes befaßt. Die von diesem Standpunkt aus bedeutendsten Hormone sind das Adiuretin und das Aldosteron. An Hand eigener Untersuchungen werden die Relationen zwischen Aldosteronregulation und Wasserhaushalt besprochen.

Im ersten Abschnitt wird ein übersichtliches Bild über die Physiologie des Wasser- und Salzhaushaltes gegeben. Im Zusammenhang mit der Dynamik der Körperflüssigkeiten befaßt sich der Autor mit der Rolle der Zellmembrane und der Frage des aktiven oder vitalen Transportes. Der zweite Abschnitt behandelt die Flüssigkeitspathologie, die verschiedenen Formen von Hyper- und Dehydration.

Das dritte Kapitel befaßt sich mit der Rolle des Diuretins in der homöostatischen Regulation der Körperflüssigkeiten. Osmoregulation, Volumenregulation, Osmorezeptoren und Volumenrezeptoren werden besprochen. Der vierte Abschnitt, in dem die Rolle des Aldosterons im Zusammenhang mit der homöostatischen Regulation behandelt wird, ist, der Zielsetzung gemäß, der längste Teil des Buches. Eingehend wird hier die Frage erörtert, welche Rolle die K und Na-Konzentration des Plasmas, ferner die Menge der kreisenden Flüssigkeit in der Aldosteronsekretion spielt. Besonders interessant ist die Besprechung und Auswertung eines eigenen Falles. In der Frage der Relation zwischen ACTH-Wirkung und Aldosteronsekretion wird eine umfassende Übersicht der Literatur gegeben. Der Autor befaßt sich dann mit der primären, sekundären und Mischform des Hypo- und Hyperaldosteronismus; es werden Krankheitsbilder angeführt, welche in die Gruppe des sekundären Hyperaldosteronismus eingereiht werden, wie auch solche, welche infolge ihres häufigen Vorkommens in den Interessenkreis des Klinikers gehören (Nephrose, hämodynamische Herzinsuffizienz, Leberzirrhose, usw.). Diese Krankheitsbilder werden auch in dem folgenden Kapitel, das sich mit der Bedeutung des Aldosterons vom Standpunkt der Pathogenese des Ödems befaßt, erwähnt. In diesem Kapitel bespricht der Autor die verschiedenen Mechanismen der veränderten Aldosteronsekretion in den verschiedenen ödematösen Krankheitsbildern, so z. B. die Zusammenhänge zwischen Hypovolämie und Hyperaldosteronismus bei dem Nephrose-Syndrom. Bei hämodynamischer Herzinsuffizienz bezieht sich die Hypovolämie nur auf einen gewissen Teil des Gefäßsystems, dies dürfte das verschiedenartige Verhalten der Aldosteronsekretion und des Blutvolumens erklären. Die erörterten Probleme werden mit Krankengeschichten anschaulich illustriert. Im Zusammenhang mit dem hepatogenen Ödem befaßt sich der Autor mit der gesteigerten Aldosteronsynthese in der Nebenniere und der herabgesetzten Hormonaktivierung in der geschädigten Leber. Bei entzündlichem Ödem zieht er ebenfalls eine Parallele zwischen Aldosteronurie und Ödementstehung. Im vorletzten Kapitel wird die Therapie erörtert, mit besonderer Rücksicht auf die Rolle des Aldosterons in der Ödementstehung. Die Wichtigkeit der Na-Ausscheidung wird betont und die ihre Wirkung in den proximalen und distalen Nierentubuli entfaltenden fermenthemmenden Diuretika, weiterhin die die Aldosteronsynthese hemmenden und die Aldosteronwirkung blockierenden Pharmaka werden eingehend besprochen. Dieser Abschnitt ist ein wichtiger Teil des Buches; dem Leser wird die Möglichkeit geboten, den engen Zusammenhang zwischen der pharmazeutischen Wirkung einer bestimmten Substanz und der Pathogenese klar zu ersehen. Das letzte Kapitel faßt die Folgerungen des Verfassers zusammen.

Durch das reiche Schrifttum wird der Wert der Arbeit besonders gehoben; das kaum mehr als 100 Seiten umfassende Buch führt 514 Mitteilungen an und bietet somit wertvolle Hilfe dem Forscher. Dem Praktiker hingegen wird der Zielsetzung des Verfassers gemäß über die gegenwertige Lage der Wissenschaft in bezug auf die Wechsel-

wirkung von Aldosteron, Wasser- und Salzhaushalt ein klares Bild geboten.

Die Ausstattung des Buches ist musterhaft.

L. Barta

E. Polaček: *Rehydratation bei Kindern. Zur Klinik des Salz- und Wasserhaushaltes.*

Verlag Volk und Gesundheit, Berlin 1959. 225 S, 38 Abb.

Polaček ist einer jener Pädiater, die auf Grund eigener experimenteller Arbeit und langjähriger klinischer Erfahrung dieses Gebiet bereichert haben.

Sein kurz gefaßtes Buch bespricht nicht nur die Grundlagen des praktischen Handelns, sondern auch — bibliographisch reich dokumentiert — die theoretischen Aspekte der Klinik des Salz- und Wasserhaushaltes.

Einleitend wird ein »Geschichtlicher Überblick« gegeben, den jeder Kenner des Gebietes mit Interesse durchblättern wird. Facsimilen der historischen Arbeiten von Hermann, O'Shaughnesy, Latta, aus den dreißiger Jahren des vergangenen Jahrhunderts, die als museale Seltenheiten gelten, werden angeführt. Es folgen eine präzise Zusammenfassung der Problematik, eine gewissenhafte Beschreibung der gebräuchlichen Lösungen zur Flüssigkeitstherapie sowie die Grundbegriffe der Transfusionstherapie. Der Technik der Flüssigkeitstherapie ist ein reich illustriertes, sehr lehrreich zusammengestelltes Kapitel gewidmet. Es folgt ein Kapitel über die Physiologie der Körperflüssigkeiten, besonders der Hauptelektrolyte. Toxikose, Schock, metabolische und respiratorische Reaktionsstörungen werden in Sonderkapiteln beschrieben. Im Kapitel »Dyshydration« werden die Tonusstörungen bzw. die Salzmangel- und Dursttypen der Exsikkose dargestellt und mit vielen klinischen Beispielen illustriert. Weitere Sonderprobleme der Pathologie, die Störungen des Salz- und Wasserhaushaltes bei Unterernährung, Brechzuständen, chirurgischen Erkrankungen, Diabetes mellitus, Niereninsuffizienz, Wasservergiftung werden gebührend gewürdigt.

Das Buch Polačeks ist in erster Reihe eine verläßliche Stütze der praktischen Arbeit am Krankenbett. Über diese Zielsetzung des Buches weit hinausgehend ist es indessen auch für den klinischen Forscher ein lehrreiches Erlebnis.

E. Kerpel-Fronius

Klinische Probleme der Poliomyelitis und verwandter Viruskrankheiten.

Herausgegeben von F. Wöhler und O. Vivell. 8. Freiburger Symposion, Oktober 1960 Springer-Verlag, Berlin—Göttingen–Heidelberg, 1961. 234 S, 103 Abb.

Obwohl die Ergebnisse der Schutzimpfungen sich als besonders günstig erwiesen haben, bildet die Poliomyelitis immer noch eines der wichtigen Probleme der Heilkunde. Das besonders das Leben Jugendlicher gefährdende Krankheitsbild konnte bisher trotz intensiver und erfolgreicher Forschungen der letzten Jahrzehnte nicht völlig geklärt werden. Eben aus diesem Grunde begrüßen wir jedes Werk, welches bisher unbekannte Gebiete des Problems bespricht, oder bereits erreichte, jedoch nur für den sich mit der Frage speziell beschäftigenden Forscher zugängliche Resultate allgemein bekannt macht. Das hier besprochene Buch erschließt die von bekannten Fachmännern am 8. Freiburger Symposion 1960 gehaltenen Vorträge und das darauf folgende Diskussionsmaterial.

Das Buch ist in drei Themenkreise gegliedert. Der erste Teil bespricht Ätiologie, Pathogenese, Pathologie und diagnostische Methoden der durch Poliomyelitis und verwandter Viren (ECHO, Coxsackie, ARBOR) verursachten Krankheitsbilder. Der zweite Teil befaßt sich mit dem Problem der Epidemiologie und Prophylaxe, mit besonderer Betonung der Verwendung von

aktiven Immunisationsverfahren und deren Resultate bis zum Jahre 1960. Der dritte Teil behandelt die therapeutischen Probleme. Eingehend werden die bei Respirationslähmung und deren Komplikationen angewendeten Verfahren (Intubation, Tracheotomie, künstliche Beatmung), die theoretisch-experimentellen und praktischen Möglichkeiten der pharmazeutischen Behandlung und die Methoden der vielseitigen physikalisch-balneologischen und orthopädischen Therapie des paralytischen Folgezustandes besprochen.

Obwohl das Buch das weitverzweigte Material verschiedener Vorträge und der darauf folgenden Diskussionen enthält, gelang es den Redakteuren dies in eine komplette und zusammenhängende und vom Standpunkt des praktischen Arztes in eine besonders nützliche Form zu gießen.

A. Székely

J. Weissfeiler: *The Control of Poliomyelitis by Live Poliovirus Vaccine.*

Akadémiai Kiadó, Budapest, 1961. P. 156, Fig.35, Tables 45.

Vaccination with live virus is still the most interesting and most actual question in relation to poliomyelitis. Although poliomyelitis has practically disappeared from the countries where a regular, nation-wide immunization with live poliovirus vaccine had been carried out, and still exists in most of the countries using Salk vaccine, experts adhering to the latter have not ceased putting in new arguments in favour of the inactivated vaccine. Meanwhile the live vaccine is used more and more widely.

In order to find the right way and to improve planning, every vaccination campaign should be evaluated as completely as possible. Of the campaigns, those carried out in Hungary are of particular interest. Hungary was the first to execute country-wide vaccination with live poliovirus within a very short period of time, according to a well-established plan. Owing to the excellent organization and the co-operation of the sanitary workers and social organizations, an overwhelming majority of the population under 15 years of age (92.4 per cent) received live poliovirus vaccine during the winter 1959—1960. Up to 1959 Hungary had been afflicted by poliomyelitis epidemics rather frequently. The extensive Salk vaccination begun in 1957 and regularly continued till 1959 was convincingly effective in the light of the clinical and statistical evaluation. Nevertheless, the situation had not changed essentially. Even the very severe, country-wide epidemic of 1959 could not be prevented by the Salk vaccine.

In such circumstances the history of the immunization with the live vaccine may deserve special interest, particularly if it is considered that, in the perspectives of the first two years, poliomyelitis has disappeared from Hungary, and it may be hoped that it will not return, at least not in an epidemic form. The postvaccination virus excretion and the immune response of the vaccinated population was controlled by appropriately designed virological investigations. For this purpose a team including virologists of the State Institute of Hygiene, Budapest, and experts of the Institutes of Microbiology of the University Medical Schools, was established. The research programme was initiated and co-ordinated by the Hungarian Poliomyelitis Committee. The results of the huge experimental work were presented at the Annual Meeting of the Hungarian Association of Microbiologists, 1960, and at the 9th Soviet—Hungarian Medical Conference. The two meetings were attended, in addition to Hungarian microbiologists, by a Soviet delegation consisting of specialists most experienced in the question of live poliovirus vaccine, and expert delegations from Czechoslovakia and the German Democratic Republic. Prof. A. B. Sabin was also present. The book edited by Prof. J.

WEISFEILER contains the papers on virological and epidemiological subjects given at the two scientific meetings.

The introducing paper, on immunizability of newborn children, is by A. B. SABIN. It is concluded that in the newborn age virus excretion is poor and immune response and protection rate are low even if a great amount of virus is fed. In addition to the presentation of the interesting experimental results, this work is a document of the friendly collaboration and mutual appreciation of the two leading authorities on immunization with live poliovirus vaccine, A. B. SABIN and M. P. CHUMAKOV.

According to the report of CHUMAKOV et al., 77 million persons had been immunized in the Soviet Union and 43 million persons elsewhere (including Hungary) up to September, 1960, with the live poliovirus vaccine produced in the Soviet Union. The first epidemiological results are presented and the observations proving the safety of the vaccine are summarized.

ŠKOVRANEK's and BELIAN and RADEMACHER's articles review the vaccination experience in Czechoslovakia and the German Democratic Republic.

The reports of Hungarian authors are introduced by WEISSFEILER's paper which briefly reviews the history of immunizations with live poliovirus vaccines, that of Hungarian campaigns, and the principles of Hungarian research.

KÁTAY reviews in detail the Hungarian campaigns and their organization, which might in many respects be considered a model for other countries, and the cases notified as poliomyelitis from the period of the first country-wide campaign up to the time of the conference. The number of notified cases was extremely low, and the clinical and virological data were most often inconsistent, with the diagnosis of poliomyelitis.

The excellently organized virological mass-investigations carried out by DÖMÖK et al. show the data of virus-excretion immediately before vaccination, those of the reisolation of the three vaccine strains after vaccination, and the changes in the excretion of other enteroviruses during the period of observation.

The results of the serological tests are summarized in FORNOSI's report. Most of the children tested had already been seropositive before vaccination. The conversion rates for types 1, 2, and 3 were found to be 92, 100, and 75 per cent, respectively.

Unlike the randomized tests of DÖMÖK et al. and of FORNOSI, VÁCZI et al. tested serum specimens collected in a children community. Most of the 215 children tested might have been regarded completely protected after vaccination. The neutralizing titres of the originally seropositive children had also increased. In BÉLÁDI's similar, but smaller, material the antibody response was markedly poorer. It is thought that simultaneous adenovirus infections interfered with the vaccination. FÖLDES et al. studied the mutual interactions between the immunizations with SABIN's strains and the BCG. The same question in relation to the diphtheria—pertussis—tetanus vaccine was studied by RÉTHY et al. The authors found no disadvantage of the simultaneous administration of these vaccines.

The series of reports is closed by KARASSZON's histological study on the neurovirulence of the vaccine strains.

D. BODA

I. MAGYAR: *Erkrankungen der Leber- und Gallenwege.*

Verlag der Ungarischen Akademie der Wissenschaften, Budapest, Akademie-Verlag Berlin 1960. Bd. I./467 S. mit 50. Abb. (Bd. II.)/351 S, mit 34 Abb.)

Das I. Kapitel des ersten Bandes befaßt sich mit den statistischen Angaben über die Häufigkeit der Leber- und Gallenwegserkrankungen; in Ungarn starben im Jahre 1953 insgesamt 2833 Personen an Erkrankungen der Leber und der Gallenwege.

Im II. und III. Kapitel werden die klinischen Symptome (Gelbsucht, Leber-

insuffizienz, portale Hypertension, Splenomegalie, Gallensteinkolik, usw.) besprochen und eine Einteilung der Gelbsucht angegeben. In diesem Schema versucht der Verfasser zu veranschaulichen, daß die einzelnen Krankheitsformen Übergänge haben.

Das IV. Kapitel beschäftigt sich mit den Laboratoriumsuntersuchungen (Gallenfarbstoff, Urobilinoide, Gallensäure, Cholesterin, usw.). Es wird betont, daß sich die Mesobiliviolinreaktion zur Unterscheidung des Sterkobilinogens und des Urobilinogens eignet, was differentialdiagnostische gut verwertet werden kann.

Im V. Kapitel werden die Leberfunktionsproben erörtert. Es wird betont, daß bei jeder Leberer krankung individuell beurteilt werden soll, mit welchen Untersuchungen die richtige Diagnose am raschesten gestellt werden kann. Die Leberfuntion soll nicht als eine Rutinuntersuchung angesehen werden: ihre Indikation ist stets sorgfältig zu stellen.

Der VI. Teil behandelt die Einteilung der Leber- und Gallenwegserkrankungen.

Im VII—XII. Kapitel werden die akute und chronische Hepatitis eingehend besprochen.

Das XII. Kapitel erörtert die Therapie der Hepatitis. Verfasser vertritt die Ansicht, daß bei akuter Hepatitis der Kranke so früh wie möglich isolirt werden soll. Die Behandlungsrichtlinien der akuten Hepatitis werden kurz zusammengefaßt. Bettruhe, Diät, symptomatische Behandlung, bei protrahiert verlaufenden rekurrierenden Fällen, oder in solchen mit schlechter Prognose Prednison.

Das letzte Kapitel des I. Bandes befaßt sich mit der Cholangiohepatitis.

Im I—III. Kapitel des II. Bandes kommt die Leberzirrhose zur Besprechung: Einteilung, Ätiologie, klinische Symptome, Laboratoriumsbefunde, Verlauf und Therapie.

Die folgenden Kapitel (IV—XII.) behandeln die Erkrankungen der Lebergefäße, die Veränderungen der Leber bei nichthepatitischen Störungen, die entzündlichen und nichtentzündlichen Krankheiten des Gallenwegssystems und endlich die Cholelithiase.

Die Monographie bietet eine umfangreiche Darstellung der Erkrankungen der Leber und der Gallenwege. MAGYAR behandelt das Thema mit großer Fachkenntnis. Als Kliniker und Forscher war er bemüht zahlreiche Probleme zu lösen. Er kritisiert die in der Weltliteratur mitgeteilten Auffaßungen und fügt die eigene Ansicht hinzu.

Das schön ausgestatte Buch wird allen Ärzten und Forschern die sich mit den Fragen der Leber- und Gallenwege beschäftigen von großem Nutzen sein.

F. RÉNYI-VÁMOS

Printed in Hungary

A kiadásért felel az Akadémiai Kiadó igazgatója — Műszaki szerkesztő: Farkas Sándor

A kézirat nyomdába érkezett: 1961. V. 19. — Terjedelem: 6,50 (A/5) ív, 00 ábra

1962.54667 — Akadémiai Nyomda, Budapest — Felelős vezető: Bernát György

ACTA PAEDIATRICA
ТОМ II — ВЫП. 4.

РЕЗЮМЕ

О СТАФИЛОКОККОВЫХ СЕРДЕЧНЫХ БОЛЕЗНЯХ В ДЕТСКОМ ВОЗРАСТЕ

Б. ЗАБОРСКИ и Л. КИРАЙ

Авторы сообщают о 9 вызванных стафилококками и диагносцированных при жизни случаях острого септического перимиокардита и о 2 случаях подострого эндокардита. Из 31 ребенка, умершего от стафилококкового сепсиса, авторы выявили в 23 случаях в сердце тяжелые воспалительные изменения. Одновременное наступление эндокардита, кроме пери-миокардита, было установлено на секционном материале только в одном случае. Таким образом на основании опыта авторов у детей редко встречается острый язвенный стафилококковый эндокардит. Авторы подчеркивают значение ранней постановки диагноза и прицельной антибиотической терапии, но наиболее важной они считают профилактику. Хотя кардинальное осложнение в части случаев только частное явление патологического процесса, оно часто является непосредственной причиной смерти.

РАССТРОЙСТВА КРОВООБРАЩЕНИЯ, НАСТУПАЮЩИЕ В СВЯЗИ С МЕХАНИЧЕСКИМ ИСКУССТВЕННЫМ ДЫХАНИЕМ

Е. ФАРКАШ

После обзора области применения механического искусственного дыхания, автор рассматривает вопросы патологии кровообращения при отдельных клинических картинах (инфекции и отравления, сопровождающиеся параличом дыхания, нарушение транспорта кислорода, воспаления дыхательных путей, приводящие к значительному уменьшению дыхательной поверхности, эклямпсия, столбняк). Автор дает анализ факторов, приводящих к нарушению равновесия кровообращения и исследует вопрос сложного регуляторного механизма при описанных патологических процессах. Автор подчеркивает роль гипоксии при центральном и периферическом нарушении кровообращения. В отношении терапии важнейшей задачей является восстановление респираторного и электролитного равновесия, нормоволемии, а также повышение рабочего эффекта миокарда. Вместо прессорного действия автор применяет деконнекцию.

ЗНАЧЕНИЕ ВИТАМИНА Е В ДЕТСКОМ ВОЗРАСТЕ

Ф. ГЕРЛОЦИ и Б. БЕНЦЕ

После рассмотрения действия токоферола, а также его субституционного и хемотерапевтического применения авторы излагают вопрос недостатка в витамине Е у человека. В противоположность ко взрослому возрасту, в самой ранней стадии жизни может возникнуть авитаминоз Е, потому что новорожденный, и в еще большей степени недоношенный ребенок, в первые дни жизни находится в критическом состоянии с точки зрения обеспечения витамином Е. Авторы показали, что часть витамина Е, содержащегося в крови матери, задерживается плацентарным барьером и поэтому тканевые депо новорожденного очень бедные и его потребность в токоферole очень большая. Этот факт хорошо отражает низкая концентрация витамина Е в сыворотке после рождения. Как только младенец получает грудь это содержание витамина Е в сыворотке быстро повышается. У недоношенных детей это выравнивание отсутствует и может наступить авитаминоз, распознаваемый также и клинически. Уже в 1947 году авторы сообщили о том, что так называемая склеродермия новорожденных — встречавшаяся в по-

следующие за второй мировой войной годы в пять раз чаще, чем раньше — быстро прекратилась под влиянием перорального введения токоферола. Смертность таких недоношенных детей понизилась в семь раз по сравнению с младенцами, не леченных витамином Е. В сыворотке крови последних витамин Е обнаруживался только в следах или вовсе не обнаруживался. Данные вскрытия напоминали классические патолого-анатомические изменения, описанные у подопытных животных, страдавших авитаминозом Е и содержание витамина Е в органах младенцев, страдавших склеродермией, было низкое. Возникновение и исчезновение отеков авторы также объясняют действием витамина Е на ломкость капилляров.

Авторы рассматривают вопрос связи между белковым обменом и обменом витамина Е. В младенческом возрасте также может наступить обеднение организма витамином Е, но здесь механизм другой, чем у новорожденных. Авторы исследовали с одной стороны те состояния, при которых наряду с прогрессирующим значительным уменьшением «главного» депо витамина Е — жировой ткани, всасывание жира не нарушено («сухие» формы атрофии младенческого возраста). С другой стороны они рассматривают те случаи, при которых — наряду с прогрессирующим и тяжелым расстройством всасывания жира — количество жира организма не уменьшено (младенцы, страдающие болезнью Лейнера). В самых далеко зашедших группах оба состояния приводят к значительному и можно даже сказать к полному обеднению организма витамином Е. В то время как при «сухой» атрофии в почти полностью лишенном жира теле младенца, находящегося в тяжелом состоянии, депонирование почти невозможное (всасывание хорошее, нет «депо», кривая нагрузки высокая), при тяжелой болезни Лейнера депо организма истощаются в результате плохого всасывания витамина Е (всасывание плохое, «депо» имеется, но оно «пустое», кривая нагрузки плоская).

Авторы указывают на роль связи между авитаминозом Е и недостатком в белках в патомеханизме синдрома Лейнера. На основании своего действия на периферические сосуды, авторы с успехом применяли токоферол при пурпурах и описали его эффективность при тромбофлебитах в младенческом возрасте, а также при диабетическом некробиозе детского возраста.

РАССТРОЙСТВА ПОЧЕЧНОЙ РЕГУЛЯЦИИ В ДЕЛЕ ПОДДЕРЖАНИЯ РАВНОВЕСИЯ ЖИДКОСТИ И ЭЛЕКТРОЛИТОВ ПРИ ОСТРЫХ ИНФЕКЦИОННЫХ БОЛЕЗНЯХ ДЕТСКОГО ВОЗРАСТА

М. ГАЛАМБОШ и Т. ВИТТАИ

В своем сообщении авторы рассматривают расстройства почечной функции при осложнениях, наступающих при острых инфекционных болезнях детского возраста. Исследования проводились при помощи ионограмм и определения выделения электролитов. Среди наблюдаемых случаев фигурируют один больной с острым дегидрационным токсикозом, один случай гипернатремического шокового состояния, один случай энцефалита с гипернатремией один больной с острым некрозом канальцев, а для сравнения один случай острого диффузного гломерулонефрита.

Анализ этих случаев показывает, что при различных клинических картинах различными образом отсутствуют или недостаточные те компенсаторные процессы (концентрационная способность, выделение воды, подкисление, образование аммиака, задержка оснований, выделение электролитов и продуктов обмена веществ), которые при функциональном исследовании являются характерными для нормальной почечной функции. Расстройство почечной функции, в том числе нарушение многостороннего тонкого регуляторного действия канальцевой системы, участвует весьма различным образом в деле возникновения нарушения обмена веществ, сопровождающего острые патологические состояния.

Из наблюдаемых случаев авторы делают практические выводы и подчеркивают в связи с этим значение этих исследований в деле лучшего понимания патологических процессов.

ВОПРОС ИНСУЛИНОВОГО ШОКА, РАЗВИВАЮЩЕГОСЯ ПРИ ГИПЕРГЛИКЕМИИ

Л. БАРТА

Автор исследовал действие инсулина при экспериментальной кетонемии у кролика. В таких случаях инсулиновый шок

наступает при значительно более высоком уровне содержания сахара в крови, чем обычно. Автор рассматривает клинические касательства этого явления.

ПАМЯТЬ, АКТИВНОЕ И ПАССИВНОЕ ПОВТОРЕНИЕ

П. ГЕГЕШИ-КИШ

Автор рассматривает особенности функции воспоминания, ее составные части и дает анализ процесса воспоминания и материала памяти. Он считает процесс воспоминания в объективной внешней среде, а также ориентирование в частном субъективном внутреннем мире основой для распознавания связей между природой и обществом, ориентирования в отвлеченной и неотвлеченной сигнальных системах.

Он дает подробный анализ процесса воспоминания и структуры мира воспоминаний. По мнению автора факторы, определяющие мир воспоминаний, являются пространственными и хронологическими. Система этих своеобразных связей определяет специфический индивидуальный характер мира воспоминаний индивидуума. Далее автор рассматривает вопрос распространения мира воспоминаний, качество материалов памяти и своеобразный характер форм памяти. Материал памяти он разделяет на вегетативные, двигательные, эмоциональные, воспринимательные, интеллектуальные и комплексные элементы. Соответственно этому он дает классификацию форм воспоминания. Воспоминание может быть частичным или полным, в зависимости от того относится ли оно к какому-нибудь из слоев памяти или к памяти в целом.

Формы воспоминания автор определяет следующим образом: 1. намеренное, стремящееся к определенной цели воспоминание; это процесс характера «активного повторения»; 2. самопроизвольное, до некоторой степени опирающееся на случайности, воспоминание характера «пассивного повторения»; 3. навязчивое воспоминание (материал памяти, возникающий независимо от воли и имеющий характер навязчивости). Автор рассматривает характерные особенности всех этих форм памяти.

Автор предполагает наличие характерного для индивидуума, соответствующего его личности, «центрального принципа памяти» и в составе этого «технику воспоминания».

СРАВНЕНИЕ СОМАТИЧЕСКОЙ СТАБИЛЬНОСТИ ИСТОЩЕННЫХ И НЕДОНОШЕННЫХ МЛАДЕНЦЕВ

Э. КЕРПЕЛ-ФРОНИУС, Ф. ВАРГА, Г. МЕШТЬЯН и Г. БАТА

Врожденная гомеостатическая лабильность недоношенных младенцев и приобретенная гомеостатическая лабильность атрофичных младенцев имеют много общего.

В иммунологических касательствах имеются аналогии. Некоторые инфекционные болезни встречаются только в этих двух группах младенцев. С другой стороны течение обыкновенных инфекционных болезней у этих младенцев более тяжелое. Так, например, смертность недоношенных детей и младенцев с тяжелой атрофией при поносах, вызванных патогенными кишечными палочками, во много раз большая, чем у евтрофических младенцев.

Авторы установили значительное сходство в телосложении: в обеих группах поверхность тела на кг веса большая и для обеих групп характерно увеличение количества внеклеточной жидкости и минимальное содержание жира в организме. Терморегуляция младенцев обеих групп при холоде оказалась суженой, причем не только из-за недостаточной физической регуляции в результате этого телосложения, но также и из-за недостаточности химической регуляции: при охлаждении увеличение потребления кислорода меньшее, чем у евтрофических младенцев. Младенцы обеих групп склонны к гипогликемии, однако, регуляция сахара недоношенных детей в раннем возрасте при голодании является более стабильной, чем у младенцев со значительной степенью атрофии. В последнем случае нераспознанная гипогликемия является одной из важнейших причин смерти, в то время как у недоношенных детей содержание сахара в крови значительно реже понижается до опасного для жизни уровня. Глобальное понижение выработки гормонов гипофизом играет большую роль в ряде патофизиологических особенностей младенцев, страдающих тяжелой атрофией. У недоношенных детей этот вопрос требует дальнейшего исследования.

ACTA PAEDIATRICA HUNGARICA

is a quarterly journal of paediatrics publishing original contributions in English, German, French or Russian, with a summary in a language other than that of the paper.

Editorial Office

Bókay János u. 53,
Budapest VIII., Hungary

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

Subscription per volume (four issues) 110 Forints, to be sent to *Kultura* Hungarian Trading Company for Books and Newspapers (POB 149, Budapest 62., Hungary), or with representatives abroad.

ACTA PAEDIATRICA HUNGARICA

est une revue trimestrielle publiant des communications originales en français, allemand, anglais ou russe, avec un résumé en une langue autre que celle de la communication.

Rédaction :

Bókay János u. 53,
Budapest VIII., Hongrie

Il est remis gratuitement 100 tirages à part des articles originaux aux auteurs.

Le prix de l'abonnement est de 110 Forints par volume (quatre fascicules).

On s'abonne chez *Kultura*, Société Hongroise pour le Commerce Extérieur de Livres et de Journaux (POB 149, Budapest 62., Hongrie) ou chez les représentants à l'étranger.

ACTA PAEDIATRICA HUNGARICA

журнал Академии Наук Венгрии публикует научные трактаты из области педиатрии на русском, немецком, английском или французском языке, с краткими резюме на одном из упомянутых языков, отличном от языка данной статьи.

Авторами трактатов, публикуемых в журнале *Acta Paediatrica Hungarica* являются выдающиеся венгерские и зарубежные ученые.

Журнал *Acta Paediatrica* выходит по кварталам, выпусками, составляющими один том (приблизительно 400 стр.) в год.

Предназначенные для публикации рукописи следует направлять по адресу

Acta Paediatrica Hungarica
Budapest VIII., Bókay János u. 53.

Авторам статьей предоставляются бесплатно по 100 отдельных оттисков.

Подписная цена на журнала *Acta Paediatrica* — 110 форинтов за том. Заказы принимает предприятие по внешней торговле книг и газет *Kultura* (Budapest 62, POB 149) или его заграничные представительства и уполномоченные.

30,— Ft