ACTA PAEDIATRICA

ACADEMIAE SCIENTIARUM HUNGARICAE

VOLUMEN VIII * 1967 * FASCICULUS 1

ADIUVANTIBUS

D. BODA, F. GERLÓCZY, E. KERPEL-FRONIUS, L. KULIN, P. V. VÉGHELYI

REDIGIT

P. GEGESI KISS

INDEX

GEGESI KISS, P.: Über die zeitgemäße Psychologie 1

SÁRKÁNY, J.: Numerical Estimation of the Effect of Environmental Factors and Public Sanitary Measures 19

HALÁSZ, S., SZÉKELY, E.: Bewertung des Heilungsprozesses der Primärtuberkulose auf Grund der Befunde von 122 Kindern 27

ROSTA, J., MAKÓI, Z., REIF, M.: Investigations Regarding Glucose-6-Phosphate Dehydrogenase Deficiency in Hungary 41

SCHULER, D., GÁCS, G.: Mosaicism 53

DÉNES, J., LUKÁCS, V. F., THÜR, A., LÉB, J.: Duplications of the Alimentary Tract, Mesenteric Cysts, Transitional Forms 63

BARTA, L., SZOBOTKA, V., TÓTH, M.: Fat Metabolism in Diabetic Children 73

GERLÓCZY, F., MOLNÁR, M., BOZSIK, GY., NÁDOR, V., SZATHMÁRY, S.: Zur Frage der Familiarität des Hypoparathyreoidismus (mit Beschreibung von zwei Fällen juveniler »idiopathischer« Tetanie in je einer an Nebenschilddrüseninsuffizienz leidenden Familie) 83

RECENSIONES 113

AKADÉMIAI KIADÓ, BUDAPEST

ACTA PAEDIAT. ACAD. SCI. HUNG.

ACTA PAEDIATRICA

ACADEMIAE SCIENTIARUM HUNGARICAE

A MAGYAR TUDOMÁNYOS AKADÉMIA
GYERMEKGYÓGYÁSZATI FOLYÓIRATA

FŐSZERKESZTŐ

DR. GEGESI KISS PÁL
akadémikus

SZERKESZTŐ

DR. VÉGHELYI PÉTER
az orvostudományok doktora

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

Kéziratok az alábbi címre küldendők:

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

A szerzők közleményük honoráriumán felül költségmentesen 100 db különlenyomatot kapnak.

Az *Acta Paediatrica* előfizetési ára kötetenként belföldre 120,— Ft., külföldre 165,— Ft. Megrendelés belföldre: *Akadémiai Kiadó* (Budapest V., Alkotmány u. 21, bankszámla: 05-915-111-46), a külföld számára *Kultúra* (Budapest I., Fő utca 32, bankszámla: 43-790-057-181).

ACTA PAEDIATRICA

ACADEMIAE SCIENTIARUM HUNGARICAE

VOLUMEN VIII

ADIUVANTIBUS
D. BODA, F. GERLÓCZY, E. KERPEL-FRONIUS,
L. KULIN, P. V. VÉGHELYI

REDIGIT
P. GEGESI KISS

AKADÉMIAI KIADÓ, BUDAPEST
1967

INDEX

Barta, L., Szobotka, V., Tóth, M.: Fat Metabolism in Diabetic Children 73
Bata, G. v. Kopcsányi
Bata, G., Kopcsányi, I.: Intrazerebrale Kalzifikation und familiäre Epilepsie. Diagnose der Sclerosis tuberosa im Kindesalter 343
Bata, G. v. Gálfi
Bílek, O., Jansa, P., Kučera, M.: Beeinflussung der Leukozytenemigration ins künstliche Entzündungsfeld 205
Bílek, O., Rovenszký, J., Jansa, P., Pospišil, R.: Eine Methode zur gleichzeitigen Analyse der zellulären und humoralen Komponente der Entzündung .. 211
Börcsök, E. v. Földi
Bozsik, Gy. v. Gerlóczy
Cholnoky, P. v. Sulyok
Cholnoky, P. v. Sebestyén
Csaba, G., Törő, I., Fischer, J.: Effect of Cortisone on the Foetus of Pregnant Rats: An Attempt at Widening the Concept of Teratogenesis 217
Csanda, E. v. Földi
Cserháti, E., Schönguth, L.: Neurofibromatose (Recklinghausensche Krankheit) . 241
Csorba, S.: Vergleichende Untersuchung der zirkulierenden Serumeiweißwerte bei Frühgeborenen in den ersten Monaten des extrauterinen Lebens 145
Csorba, S., Kávai, M., Karmazsin, L.: Untersuchungen über die Immuneiweißstoffe bei reif- und frühgeborenen Säuglingen in den Monaten nach der Geburt .. 405
Csorba, S. v. Szabolcs
Csordás, J. v. Méhes
Dénes, J., Lukács, V. F., Thür, A., Léb, J.: Duplications of the alimentary Tract, Mesenteric Cysts, Transitional Forms 63
Farkas, G. v. Fülöp
Farkas, G. v. Sebestyén
Fáy, P. v. Tóth
Fischer, J. v. Csaba
Földi, M., Obál, F., Kahán, A., Wagner, A., Csanda, E., Börcsök, E. Limphogene Enzephalopathie. Ein neues Krankheitsbild und seine Behandlung ... 171
Fráter, R. v. Wohlmuth
Fülöp, T., Farkas, G., Kaiser, É.: Die Wirkung der durch interstitielle plasmazelluläre Pneumonie verursachten anhaltenden Hypoxie auf die psychosomatische Entwicklung 305
Gács, G. v. Schuler
Gálfi, I., Bata, G., Imhof, S.: Niemann—Picksche Krankheit bei einem 11½ Jahre alten Knaben 355
Gefferth, K.: Strahlenschädigung und lege artis ausgeführte Röntgenuntersuchungen im Säuglings- und Kindesalter. Gleichzeitig ein Vorschlag zur Fachausbildung 231
Gegesi Kiss, P.: Über die zeitgemäße Psychologie 1
Gerlóczy, F., Molnár, M., Bozsik, Gy., Nádor, V., Szathmáry, S.: Zur Frage der Familiarität des Hypoparathyreoidismus mit Beschreibung von zwei Fällen juveniler »idiopathischer« Tetanie in je einer an Nebenschilddrüseninsuffizienz leidenden Familie 83
Görög, I. v. Hutás
Gyódi, Gy.: Über Flüssigkeitstherapie des azetonämischen Erbrechens 313
Halász, S., Székely, E.: Bewertung des Heilungsprozesses der Primärtuberkulose auf Grund der Befunde von 122 Kindern 27

Hutás, Z., Varga, F., Görög, I.: Pulmonary Changes in Acute Glomerulonephritis of Children 337
Imhof, S. v. Gálfi
Jansa, P. v. Bílek
Kahán, A. v. Földi
Kaiser, E. v. Fülöp
Karmazsin, L., Makay, A.: Protein-losing Enteropathy in Twins 387
Karmazsin, L. v. Csorba
Kaszás, T.: Über die paroxysmale Tachykardie im Säuglings- und Kindesalter .. 435
Kávai, M. v. Csorba
Kerpel-Fronius, E.: Pathological Diagnosis and Treatment of Acidosis 269
Kleinbaum, H.: Klinische Aspekte der Fetopathia diabetica 393
Kopcsányi, I., Bata, G., Varga, G.: Superior Mesenteric Artery Syndrome 327
Kopcsányi, I. v. Bata
Kučera, M. v. Bílek
Láncos, F. v. Gerlóczy
Léb, J. v. Dénes
Lukács, V. F. v. Dénes
Makay, A. v. Karmazsin
Makói, Z. v. Rosta
Méhes, K., Csordás, J.: Catamnestic Evaluation of Sex Chromatin Results in Intersexuality 319
Méhes, K. v. Sebestyén
Mestyán, J.: Oxygen Consumption and Body Temperature of Newborn Rabbits during Recovery from Hypothermia Developed under Various Experimental Conditions 295
Molnár, M. v. Gerlóczy
Nádor, V. v. Gerlóczy
Obál, F. v. Földi
Pospišil, R. v. Bílek
Recensiones 113 259, 381, 453
Reif, M. v. Rosta
Rosta, J., Makói, Z., Reif, M.: Investigations Regarding Glucose-6-Phosphate Dehydrogenase Deficiency in Hungary 41
Rovenszký, J. v. Bílek
Sárkány, J.: Numerical Estimation of the Effect of Environmental Factors and Public Sanitary Measures 19
Schöngut, L. v. Cserháti
Schuler, D., Gács, G.: Mosaicism 53
Sebestyén, J., Cholnoky, P., Méhes, K.: Role of Orbital Dysostosis in the Inheritance and Pathogenesis of Strabismus
Sebestyén, J., Farkas, G., Szabó, M.: Neuropsychiatrische Beziehungen in der Klinik des juvenilen Strabismus 371
Sulyok, E., Cholnoky, P.: The Role of Erythrocyte Glucose-6-Phosphate Dehydrogenase Deficiency in Icterus gravis neonatorum 323
Szabó, M. v. Sebestyén
Szabolcs, M., Csorba, S.: Antigenicity of Macroglobulin 19S in the Serum of Newborns and Infants 165
Szathmáry, S. v. Gerlóczy
Székely, E. v. Halász
Szobotka, V. v. Barta
Stransky, E.: Perinatal Leukaemia: A Review 121
Thür, A. v. Dénes, J.
Törő, I. v. Csaba
Tóth, G., Fáy, P.: The Blood Platelet Count in Prematures 225
Tóth, M. v. Barta
Varga, F.: Energy Metabolism in Infantile Hypoxia 279
Varga, F. v. Hutás
Varga, G. v. Kopcsányi
Wagner, A. v. Földi
Wohlmuth, G., Fráter, R.: Spätfolgen der Schwangerschaftstoxikose bei Frühgeborenen 423

Acta Paediatrica Academiae Scientiarum Hungaricae Vol. 8 (1), pp. 1—18 (1967)

Über die zeitgemässe Psychologie

Von

P. Gegesi Kiss

I. Kinderklinik der Medizinischen Universität Budapest

(Eingegangen am 4. April 1966)

I.

Der Anspruch auf die Psychologie ist auf der ganzen Welt gewachsen. Dies ist verständlich, da sie sowohl als Wissenschaft wie als praktische Tätigkeit sich unmittelbar mit denjenigen Fähigkeiten, Eigenschaften und Manifestationen des Menschen beschäftigt, die ihn zu einem Menschen machen. Mit der Hilfe dieser Fähigkeiten hat der Mensch die Gesellschaft aufgebaut, und die Verwertung dieser Fähigkeiten ist zur weiteren Entwicklung der Gesellschaft und des Menschen unerläßlich. Die Psychologie beschäftigt sich mit den menschlichen Eigenschaften und Fähigkeiten nicht nur, um sie kennen zu lernen und zu beschreiben, sondern auf Grund der Ergebnisse trachtet die Psychologie einen Einfluß auf deren individuelle Ausbildung auszuüben, oder nicht entsprechende Eigenschaften abzuändern.

Die praktische Anwendung der Ergebnisse der zeitgemäßen Psychologie durchwirkt sozusagen jedes Gebiet der Gesellschaft, da ja überall in der Gesellschaft Menschen tätig sind und trotz Mechanisierung und Automatisierung letzten Endes alles vom Menschen abhängt. Einerseits wird alles über die physische Teilnahme hinausgehend vom Menschen gelenkt, die Verschaffung der zum Leben nötigen Güter hängt also von der Anwesenheit und Arbeit der Menschen ab, anderseits wirken sämtliche menschliche Tätigkeiten und deren Ergebnisse direkt oder indirekt auf jeden Menschen zurück, sie beeinflussen die Lebensmöglichkeiten, die Lebensform, die Persönlichkeit und innerhalb dieser die Psyche des Menschen.

In den fortschrittlichen Gesellschaften, in denen der Mensch im Mittelpunkt steht, bedeutet dies nicht nur soviel, daß in diesen Gesellschaften der Mensch als der höchste Wert betrachtet wird und alles in seinem Interesse geschieht, sondern daß alles mit dem Menschen verflochten ist: jeder Mensch wirkt sich auf alles aus und alles wirkt auf jeden Menschen.

Der Wandel, daß die Psychologie in den weitesten Schichten der Gesellschaft derart in den Vordergrund gerückt ist, ging natürlicherweise nicht ohne Kämpfe vor sich. Früher waren ja viele der Ansicht, daß die sozialistische Entwicklung der mate-

riellen Bedingungen sozusagen automatisch mit der Ausbildung eines sozialistischen Bewußtseins einhergeht. Der Entwicklungsgang der beiden letzten Jahrzehnte hat aber gezeigt, daß dies bei weitem nicht der Fall ist, obwohl sich die Besserung der Lebensverhältnisse auf die Denkungsart der Menschen im positiven Sinne auswirkt, die Annahme jedoch, daß die besseren Lebensverhältnisse das sozialistische Bewußtsein automatisch bekräftigen, falsch ist.

Den Gegenstand der Diskussion bilden heute vielmehr die Fragen, was für eine Psychologie eigentlich erforderlich und nützlich ist, wie die zeitgemäße Psychologie sein und womit sie sich beschäftigen soll.

II.

Es soll zuerst geklärt werden, woraus die zeitgemäße wissenschaftliche Forschungsarbeit besteht.

a) Voraussetzung ist eine zeitgemäße Welt- und Gesellschaftsanschauung.

b) Bewandertheit in den bisherigen wissenschaftlichen Ergebnissen.

c) Die aktuellen Probleme müssen bemerkt, aufgeworfen und erforscht werden.

d) Die Probleme sind mit zeitgemäßen Mitteln und Methoden zu prüfen.

e) Der Arbeitsplatz muß h nsichtlich Personal und Ausrüstung entsprechend versorgt und organisiert sein.

f) Die Ergebnisse der Forschungen müssen entsprechend bewertet und in die Ganzheit der Wissenschaften eingefügt werden können.

g) Aus den erhaltenen Teilergebnissen sind entsprechende theoretische und praktisch verwertbare Folgerungen zu ziehen.

h) Die regelmäßige Forschung muß sich auf die wissenschaftliche Weiterentwicklung und Persönlichkeit der Forscher formend auswirken, und zwar in einem für die Gesellschaft erwünschten Sinne.

i) Durch all dies trägt die zeitgemäße wissenschaftliche Arbeit zur Entwicklung der Wissenschaft, der Menschheit und innerhalb dieser zur Förderung der allgemeinen und der individuellen menschlichen Wohlfahrt bei.

Diese Voraussetzungen sind auch für die zeitgemäße Psychologie gültig. Ihre Zielsetzung könnte folgendermaßen zusammengefaßt werden: gründliche Erkennung des inneren Mechanismus der Tätigkeiten des in der Gesellschaft lebenden Menschen mit der Absicht, dem Menschen zu helfen. Die Ergebnisse der psychologischen Forscherarbeit dienen den Menschen, um in ihrem individuellen Leben, in der Ausbildung ihrer Lebensform und ihres Lebenszieles, bei der Wahl des Lebenspartners, im Zusammenleben in der Familie, ferner im kollektiven Leben der Schulen, der Arbeitsstätte sowie bei der Lösung der alltäglich auftauchenden Probleme und Aufgaben des menschlichen Zusammenlebens behilflich zu sein.

III.

Was bezeichnen wir mit dem Begriff Psyche?

Nach der idealistischen, besonders kirchlichen Weltanschauung ist die Seele, die Psyche unsterblich, ewig, von Gott stammend. Im Sinne der materialistischen Weltanschauung ist die Seele nicht ein vom Körper unabhängiges, selbständiges, primär Ewiges, — sondern eine zur körperlichen Funktion gehörende Manifestation. Die Psyche ist die in ein System geordnete funktionell manifeste Einheit gewisser Funktionen des Zentralnervensystems.

Die in diesem Sinne gedeutete menschliche Psyche ist also nicht ewig, sondern gelangt bei der Entwicklung eines jeden Menschen immer wieder zur Ausbildung, sie befindet sich in ständiger Umwandlung, und ihre Existenz hört parallel mit dem Abbau der Funktionen des Organismus, mit dem Ende des physischen Lebens, auf. Verbleibend, mit menschlichem Maßstab gemessen unsterblich sind aber gewisse Ergebnisse der Funktionen der Psyche: die Auswirkungen mancher während der Funktionen der menschlichen Psyche geschaffenen abstrakten Zeichen, Schöpfungen, Werke, die auf die Mitmenschen, Nachkommen, ja auf ganze Generationen, auf die Menschen der Gegenwart und Zukunft wirken. Wenn wir auf Grund des historischen Materialismus davon ausgehen, daß die Materie das Primäre und das Geistige das Sekundäre ist, daraus folgt, daß die menschliche Psyche und als ihre Komponente das Bewußtsein von der menschlichen Existenz ausgebildet und bestimmt wird. Es sei betont, daß die heutige menschliche Existenz eine soziale menschliche Existenz ist, — die Umgebung, die auf die Ausbildung der Psyche von Wirkung ist, eine soziale Umgebung, eine menschliche Gesellschaft ist. Eine Grundthese dieser Anschauung ist ferner, daß wenn Psyche und Bewußtsein bereits zur Ausbildung gelangt sind, diese formend auf die individuelle Existenz sowie die gesellschaftliche Existenz zurückwirken.

Die Psyche ist also die in ein individuelles funktionelles System geordnete Einheit und Gesamtheit gewisser Funktionen des Nervensystems sowie der potentiellen Bereitschaft zu diesen Funktionen, welche Bereitschaften und Möglichkeiten sich innerhalb des individuellen Lebens stets weiter entwickeln. Im Sinne dieser Definition ist also die menschliche Psyche ein sich kontinuierlich formendes funktionelles System innerhalb der Struktur der Persönlichkeit, eine Komponente der Persönlichkeit.

Das mit dem Begriff Psyche bezeichnete funktionelle System abstrahiert sich auf biologischen Grundlagen und innerhalb dieser bei jedem einzelnen Menschen wieder und wieder aus den Ergebnissen der Funktion der gegebenen morphologischen und physiologischen Systeme des Organismus, während der Reifung und unter dem Einfluß der sozialen und natürlichen Umgebung, wobei sich das Individuum an diese Umwelt-

einflüsse anpaßt bzw. diese in einer ihm günstigen Weise abzuändern trachtet und die von diesen Einflüssen ausgelösten Reize und Erregungen in entsprechender Weise verarbeitet werden.

Die physiologischen Geschehnisse im Individuum bilden also die Grundlage, aus der die psychologischen Vorgänge abstrahiert, bzw. aufgebaut werden. Bei dem heutigen Menschen kommt die größere Bedeutung den sozialen Umwelteinflüssen zu. Diese sozialen Umwelteinflüsse sind teils unmittelbare Empfindungen und Wahrnehmungen (aktuelle Umgebung), teils abstrakte Einwirkungen, die mit der Hilfe der Sprache wirken und die ihrem Ursprung nach Einwirkungen der historischen Umgebung sind. Die sozialen Erfahrungen der Menschheit bauen sich mittels des Gebrauchs und des Verständnisses der Sprache in die primitive Psyche ein.

Von der frühesten Entwicklung an unterhält das Individuum sein ganzes Leben hindurch Beziehungen mit der sozialen und natürlichen Umgebung in zweierlei Richtungen. Diese zwei Arten von Geschehnissen wirken auf die Ausbildung und Weiterentwicklung der Psyche aus, sie sind: *a)* die Anpassungen und Anpassungsbestrebungen an die Umgebung, *b)* die Bestrebungen des Individuums, die Umgebung in einer ihm günstigen Weise abzuändern, umzugestalten.

Die Funktionen, die sich während dieser Vorgänge entfalten und eingeübt werden, treten als einzelne psychische Funktionen in Erscheinung, und ordnen sich während der individuellen Reifung allmählich zu einer funktionellen Gesamtheit und Einheit, die wir *Psyche* nennen. Wie A. N. Leontew bemerkte, hat ein jeder Mensch für sich selbst zu »erlernen«, ein Mensch zu werden.

Die menschliche Psyche ist also das historische Ergebnis des Zusammenlebens und der Aufeinanderwirkung des Individuums und seiner Umgebung (Natur + Gesellschaft) sowie der individuellen, inneren Verarbeitung dieser Geschehnisse. In den Funktionen der Psyche widerspiegelt sich sozusagen die ganze Geschichte des Zusammenlebens des Individuums und seiner Umgebung.

Die ein gewisses Entwicklungsniveau erreichte menschliche Psyche weist als ein funktionelles System eine Struktur auf. Im voll entwickelten Individuum verfügen die Komponenten dieser Struktur über die Möglichkeit der vorübergehenden funktionellen Absonderung, d. h. sie können in ihren Funktionen eine Autonomie erlangen. Trotz der Möglichkeit dieser scheinbar autonomen Funktionen bilden aber die Komponenten dieser Struktur in der Psyche eine eng zusammengehörende funktionelle Einheit.

Die Struktur der sich bereits auf einem gewissen Niveau der individuellen Entwicklung befindenden menschlichen Psyche setzt sich aus zwei grundlegenden funktionellen Systemen zusammen: 1. dem System der bewußten und 2. dem der unbewußten Funktionen, — oder genauer — ein

funktionelles System mit bewußtem und ein anderes mit unbewußtem Inhalt.

Bei der Besprechung der Struktur der menschlichen Psyche soll auf das System mit bewußtem Inhalt nicht näher eingegangen werden. Erwähnt sei nur, daß in diesem Funktionssystem der intellektuelle Inhalt, die beim Denken verwerteten Begriffe, sowie der bewußte affektive Inhalt überwiegen, ferner, daß mit diesen Funktionen die Komponenten des Willens, ferner ethische, ästhetische, Bewertungs- und Erwägungskomponenten eng verflochten sind.

Alle Komponenten des Bewußtseins sind im Vergleich mit der Psyche als Ganzes sowie in ihren gegenseitigen Beziehungen von verschiedenem Niveau, teils infolge der zeitlichen Reihenfolge ihrer Entwicklung, teils wegen ihrer Lagerung in der Erinnerungswelt des vollentwickelten Individuums: sie sind entweder 1. einfach, primitiv, in der Reihenfolge der Entwicklung tief gelagert, oder 2. komplex, hochentwickelt, differenziert.

Der bewußte Inhalt und die ihm entsprechenden Funktionen sind die Ergebnisse derjenigen menschlichen Geschehnisse, die in der Psyche des Individuums zumindest in der inneren Sprache zu einer Empfindung, zu einem Begriff, zu einem Wort, einem Gedankengang, zur Sprache konkretisiert wurden. Demzufolge sind die Funktionen mit bewußtem Inhalt auch dazu geeignet, um in der Form der »inneren Sprache« verwertet, durchgedacht, mitgeteilt, eventuell in Schrift fixiert und zu Signalen des Willens, zu Worten umgebildet zu werden. Mit anderen Worten: wenn die Funktionen mit bewußtem Inhalt unter dem Einfluß des gegebenen aktuellen Reizes in Aktion treten, verlaufen die von ihnen ausgelösten Geschehnisse im Sinne unserer früheren Darlegungen, und sie sind gerade dadurch charakterisiert, daß die Verarbeitung des Reizes und der Erregung nicht nur in gedankenmäßig nicht verfolgbaren, nicht benannten inneren Geschehnissen, in inneren Spannungen sowie in spannunglösenden Handlungen vor sich geht, sondern diese Funktionen mit Worten ausgedrückt, konkretisiert werden können.

Diese Definition des Bewußtseins scheint annehmbar, wenn wir bedenken, daß durch das Verständnis des Wortes und der Sprache sowie durch den Gebrauch der Sprache eine neue Funktion im Individuum ausgebildet und in das System der früheren primitiven (unbewußten) psychischen Funktionen eingebaut wird: das ist die Funktion der Abstraktion von den einzelnen gegenständlichen Erscheinungen, von der Empfindung der einzelnen physiologischen Geschehnisse, und im Zusammenhang damit die Funktion der Bewertung des Einzelnen bis zur Bewertung des Allgemeinen. Dies bedeutet, daß in das System der individuellen psychischen Funktionen eine neue Funktion eingebaut wird: die Funktion, wodurch die Bedeutung der durch die Worte und durch die Sprache ausgedrückten, abstrahierten Signale be-

stimmt werden kann. Durch das Verständnis, den Gebrauch sowie die Schaffung von Wort-Signalen gelangen zur Ausbildung und werden innerhalb der Struktur der Psyche das Bewußtsein, ferner der Inhalt und die Funktionen des Bewußtseins vergegenwärtigt.

Die Meinungen bezüglich derjenigen strukturellen Komponente der menschlichen Psyche, die wir System der Funktionen mit unbewußtem Inhalt genannt haben, sind verschieden. Die Erörterung dieser Frage bietet uns auch dazu Gelegenheit, uns mit dem Freudismus, mit dem Neofreudismus zu beschäftigen und gleichzeitig auf unsere Anschauung bei der klinischen Arbeit einzugehen.

Vor allem möchten wir die Frage aufwerfen, ob es im Sinne der zeitgemäßen Psychologie annehmbar ist, daß im Menschen derartige Vorgänge, Geschehnisse stattfinden können, die in den Kreis der psychischen Tätigkeit gehören und das menschliche Benehmen beeinflussen, jedoch sozusagen unter der Schwelle des Bewußtseins bleiben? Gibt es in einem Menschen, der über ein hochentwickeltes Bewußtsein verfügt, auch nicht bewußte psychischen Vorgänge?

Wir können uns mit den Worten des sowjetischen Forschers F. W. Bossin begnügen, der auf diesem Gebiet in den letzten Jahren erfolgreiche Untersuchungen durchgeführt hat: »Auf diese Frage wird von den Autoren eindeutig eine bejahende Antwort erteilt.« . . . . . »Wir können mit Sicherheit behaupten, daß die Pawlowsche Lehre über die höhere neurale Funktion die Existenz der nicht bewußten Formen der psychischen Tätigkeit und die große Rolle dieser Formen im menschlichen Benehmen niemals in Abrede gestellt hat. Im Gegenteil, Pawlow hat wiederholt darauf hingewiesen, daß die Analyse ohne die Berücksichtigung dieser wichtigen Komponenten der Psyche nie vollwertig sein kann«. Von Pawlow stammt auch die folgende Feststellung: ». . . wir sind uns dessen wohl bewußt, wie bunt sich das seelische, psychische Leben aus bewußten und nicht bewußten Komponenten zusammensetzt.« — S. L. Rubinstein äußerte sich über diese Frage folgendermaßen: »Pawlow erblickt eine Ursache der Schwäche der psychologischen Forschung darin, daß sie sich nur auf die bewußte Gegenwart beschränkt. Deshalb befindet sich der Psychologe bei seinen Untersuchungen etwa in der Lage eines Menschen, der im Dunklen herumtastet und eine Lampe in der Hand hat, die nur ganz kleine Gebiete beleuchtet.« ». . . Mit einer solchen Lampe in der Hand kann man kaum den ganzen Raum untersuchen.«

Die eingehende Besprechung der Befunde von D. N. Uznadze und seiner Schule hinsichtlich der nichtbewußten Hirnfunktion würde über die Rahmen dieser Abhandlung hinausgehen; unser Standpunkt ist, daß das Unbewußte in der menschlichen Psyche existiert.

IV.

Ist es als Freudismus oder Neofreudismus zu betrachten, wenn sich der Forscher mit den unbewußten Funktionen der Psyche beschäftigt?

In diesem Zusammenhang müssen wir vor allem die Ergebnisse der Verhandlungen beachten, die auf die Initiative des Präsidiums der Medizinwissenschaftlichen Akademie der Sowjetunion zur Besprechung der Fragen des Kampfes gegen den Freudismus im Jahre 1958 stattgefunden haben. Ich zitiere P. K. Anohins Worte: »Es unterliegt keinem Zweifel, daß wir die Ausbildung der Erscheinungen bisher nicht mit der notwendigen Aufmerksamkeit verfolgt haben, die vom Freudismus mit dem Begriff: »Unterbewußtsein« bezeichnet wird. Während wir die Reaktionen des Gehirns mit der größten Sorgfalt untersuchen, vergessen wir, daß sich außerhalb der Grenzen des Fokus des Bewußtseins eine sehr schwere Last befindet, die wir »Gedächtnis des Gehirns« nennen könnten; diese Last häuft sich während des ganzen Lebens und sie ist — wie es aus einigen hypnotischen Versuchen hervorging — außerordentlich dauerhaft«. P. K. Anohin hat auf diesen Beratungen auch eine andere Frage aufgeworfen, auf die er auch sofort selbst geantwortet hat: »Ob die Physiologen genügend eingehend untersuchen, wie sich diese Spuren verhalten und in welcher Beziehung sie zum Bewußtsein stehen? Wir müssen zugeben, daß wir uns kaum mit diesen Fragen beschäftigt haben. Darunter hat natürlicherweise der Kampf gegen den Freudismus zu leiden.«

F. W. Bassin hat sich in dieser Frage folgenderweise geäußert: ». . . man könnte kaum behaupten, daß das Problem der nicht-bewußten Formen der psychischen Tätigkeit zuerst tatsächlich vom Freudismus aufgeworfen wurde, ferner daß sich ausschließlich diese philosophische Richtung mit dieser Frage beschäftigt hat. Für den Freudismus ist nicht der Umstand bezeichnend, daß dieses Problem von ihm entdeckt oder monopolisiert wurde, sondern die spezifische Interpretation, die für diese Frage vom Freudismus ausgearbeitet wurde.«

Wir selbst sind der Ansicht, daß man sich mit den unbewußten Funktionen der Psyche beschäftigen muß, ferner daß die wissenschaftliche Untersuchung dieser Fragen nicht damit gleichbedeutend ist, daß die Forscher oder die wissenschaftlichen Schulen, die diese schweren Probleme mit entsprechenden Methoden und mit richtiger Interpretation zu lösen trachten, Anhänger des Freudismus oder des Neofreudismus sind.

Bei diesem Punkt ist es notwendig und angebracht davon zu sprechen, was wir eigentlich unter Freudismus verstehen?

Das Wesentliche in Freuds ursprünglicher Anschauung ist, daß der Mensch einen gewissen, sozusagen fertigen psychischen Inhalt, gewisse psychischen Funktionen bereits angeboren mit sich auf die Welt bringt. Auf Grund dieser Anschauung betrachten die Anhänger des Freudis-

mus den Menschen als einen, in dessen Unbewußtem ein psychischer Inhalt, solche funktionellen Eigenheiten bereits bei der Geburt vorhanden sind, wie z. B. die »Totems und die Tabus«, die sich in ihrer rassischen Psyche irgend einmal, während des sich auf Jahrmillionen erstreckenden Menschwerdens ausgebildet und eingelagert haben. Es sei nur kurz darauf hingewiesen, daß in der ursprünglichen FREUDschen Auffassung jeder Bestandteil des individuellen Unbewußten den entsprechenden Bestandteil des rassischen Unbewußten repräsentiert. Nach FREUD und seinen Anhängern bringt der Mensch in den unbewußten Bestandteilen der psychischen Struktur denjenigen psychischen Funktionsinhalt bereits erblich mit sich, wie — um nur auf die Allerwichtigsten hinzuweisen — die Inzest-Neigung, die mit den inzestuösen Beziehungen verbundenen Tabus, oder — nach FREUDS Benennung — der Ödipus-Komplex. Mit anderen Worten: die in der Rassengeschichte zur Ausbildung gelangten psychischen Komponenten wiederholen sich durch die Vererbung in jeder Person, und in dieser Weise bestehen zwischen den funktionellen Bestandteilen des individuellen Unbewußten und den Komponenten des rassischen unbewußten psychischen Inhaltes erblich entstandene, unzertrennbare, enge Beziehungen. Nach FREUDS Theorie besteht also zwischen dem individuellen und dem rassischen psychischen Inhalt ein sehr enger Zusammenhang. Der wichtigste von diesen ist der sich auf den Sexus beziehende Bestandteil. Nach dem Freudismus sind also in jedem Menschen heute noch — in der Form des erblich angeborenen psychischen funktionellen Inhaltes — die einstigen rassischen funktionellen Bestandteile vorhanden, wodurch nicht nur die psychischen Geschehnisse jedes Kindes —, sondern auch der individuelle Entwicklungsgang der Psyche bestimmt werden.

Die Anhänger des Freudismus und des Neofreudismus betrachten das Individuum in den ersten Phasen des extrauterinen Lebens, im Neugeborenenalter, im Säuglingsalter, im Kleinkindalter, sogar im Kindesalter im allgemeinen auch in psychischer Hinsicht als die Urform der Lebewesen der Rasse. Ihrer Auffassung nach überwiegen in den Individuen in der frühen individuellen Lebensphase diejenigen Instinkte der oralen und analen Sexualität und derartige psychische Funktionen, die sich während der rassischen Entwicklung des Menschen durch die Vererbung in fertigem Zustand in das Individuum übertragen werden.

FREUD erblickt das charakteristische Merkmal der individuellen psychischen Entwicklung darin, daß die Psyche während des Erwachsens diese erblich, angeboren mit sich gebrachten, in erster Reihe mit dem Sexus zusammenhängenden psychischen funktionellen Bestandteile sowie die Möglichkeit der Wirksamkeit dieser Funktionen zu unterdrücken, zu sublimieren hat.

V.

Nun ergibt sich die Frage bezüglich unseres Standpunktes über den unbewußten Bestandteil, den unbewußten Inhalt der menschlichen Psyche, über die Funktionen des unbewußten Inhaltes und über die Ausbildung der individuellen Psyche. Was verstehen wir unter dem unbewußten funktionellen Inhalt? Vor allem ist zu betonen, daß auch die unbewußten funktionellen Bestandteile der Psyche individuell sind, die als solche im Individuum nur einzig existieren und den Charakter einer individuellen dynamischen Erinnerung haben. Während des individuellen Lebens handelt es sich also um die individuellen funktionellen »Erinnerungen« im Unbewußten, die als die Ergebnisse der Geschehnisse des gemeinsamen Lebens des Individuums und seiner Umgebung zur Ausbildung gelangt sind. Diese individuellen »Erinnerungen« dynamischer Art verfügen innerhalb des menschlichen Organismus über die Möglichkeit der funktionellen Wiederholung. Bei der funktionellen Wiederholung spielt sich irgend eine individuelle Erinnerungsform ab: wie z. B. die Erinnerung in der Materienbewegung, Erinnerung in einer menschlichen organischen Funktion, die Bewegungserinnerung, ferner die Erinnerung einer primitiven Empfindung, Gemütsbewegung, oder die Erinnerung im Zustand des menschlichen Daseins. Diese sich im Unbewußten befindenden individuellen »Erinnerungen« sind nicht nur auf den Sexus gerichtet, sondern sie erstrecken sich auf die Gebiete des frühen individuellen Lebens der menschlichen Existenz.

In welcher Weise kommen im Individuum diese psychischen unbewußten funktionellen inhaltlichen Bestandteile zustande?

Zu allererst müssen wir betonen, daß es unserer Auffassung nach keine erblichen psychischen inhaltlichen Bestandteile gibt. Die unbewußten Funktions-Bestandteile werden einerseits in der Frühphase der menschlichen individuellen Entwicklung während der Wahrnehmung und später der Befriedigung, oder der nicht entsprechenden Befriedigung der physiologischen Bedürfnisse des Organismus eingeübt und als zur Wiederholung geeignete partielle funktionelle Einheitsformen fixiert. Andererseits repräsentieren die unbewußten Funktions-Bestandteile die Fixierung zur partiellen funktionellen Einheitsform und die Wiederholungsmöglichkeit (»Erinnerung«) der erfolgreichen oder mißlungenen Befriedigungstendenzen und Bestrebungen, die aus den bereits wahrgenommenen physiologischen Bedürfnissen des Organismus in der frühen individuellen Entwicklungsphase abstrahiert wurden und die bereits als affektive Ansprüche psychologischer Art eingeübt wurden.

Die in diesem Sinne ausgelegten psychischen unbewußten funktionellen inhaltlichen Bestandteile sind in großen Zügen dadurch gekennzeichnet, daß sie Erinnerungen dynamischer Art sind, und daß sie sich als

solche unter dem Einfluß eines aktuellen Rezies durch die Reflexketten der inneren und äußeren Geschehnisse im Funktionsystem etwa zwangsmäßig in ihrer ehemaligen Ganzheit funktionell wiederholen. In solchen Fällen gelangt die ehemalige Erregung als eine dynamische Erinnerung unter dem Einfluß der aktuellen Reize in der Form der von den ehemaligen Reizen bedingten Erregungen heute wiederum zur »Selbsterregung«, und die einmal bereits zur Ausbildung gelangten Reflexketten-Geschehnisse werden nach den einstigen Formen im funktionellen System wiederum aktualisiert und abgespielt. Mit anderen Worten: die Vorgänge der Reflexkette des individuell primitiven Reizes — der Erregung — Lösung (Verarbeitung) der Erregung treten in dem unbewußt genannten funktionellen Bestandteil der Psyche als die Ganzheit von zwangsmäßig gebundenen Geschehnissen, als ihre zwangsmäßige Wiederholung wiederum in Erscheinung.

Das Gemeinsame dieser psychischen unbewußten funktionellen Bestandteile ist, daß sie sich primär und unmittelbar nicht zu Empfindungen, Vorstellungen, Begriffen, zu inneren Worten, zum Durchdenken oder zur Sprache formen, konkretisieren können, sondern daß sie entweder in inneren Bewegungen (Änderungen der Materien-Zusammenhänge innerhalb des Organismus, Änderungen der organischen Funktionen, Gemütsbewegungen, Emotionen, Bildung von Zuständen) in Erscheinung treten, oder daß sie sich etwa unmittelbar kurzgeschlossen (also ohne die Mitwirkung des Bewußtseins) — im Falle einer entsprechenden Spannung — in äußeren Geschehnissen (Körperbewegungen, Handlungen, emotionelle Ausbrüche) manifestieren.

VI.

Unsere Anschauung hinsichtlich der menschlichen Psyche, ihrer Komponenten sowie der unbewußten Funktionen dürfte im folgenden zusammengefaßt werden:

a) Es gibt keine erblich angeborenen psychischen inhaltlichen Bestandteile und Funktionen im Menschen. Die menschlichen psychischen inhaltsmäßigen Bestandteile und Funktionen gelangen während des individuellen Lebens, von der frühesten Phase des individuellen Lebens an, unter dem Einfluß der sozialen Umgebung, unter der Mitwirkung der Geschehnisse der Anpassung und der Abänderungsbestrebungen, allmählich zur Ausbildung. Unter psychischen Funktionen verstehen wir funktionelle Systeme. Diese psychischen Funktionssysteme entsprechen ihrem Wesen nach dem System der primitiven psychischen bedingten Reflexe, die sich in der ur-anfänglichen Phase des individuellen Lebens auf die unbedingten physiologischen Reflexe aufbauen, die sich aber in der Folge auf die physiologischen bedingten Reflexe aufbauen, die auf die soeben erwähnten unbedingten physiologischen Reflexe aufgelagert sind. Mit dem Fortschreiten

der individuellen Reifung gelangen immer kompliziertere psychische bedingte Reflexketten, Reflexbögen, sodann aus ihrer Anordnung in eine Einheit nach P. K. ANOHINS Benennung die psychischen funktionellen Systeme zur Ausbildung. Als ihre letzte Einheit entsteht die Psyche, das den Menschen charakterisierende höchste funktionelle System, wobei der Mensch mit der sozialen Umgebung zusammenlebt, sich an diese Umgebung anpaßt bzw. sie in einer ihm günstigen Weise abzuändern trachtet, ferner alle diesen Geschehnisse innerlich aufarbeitet. Die in diesem Sinne gedeutete Psyche entwickelt sich in enger Verflechtung mit der individuellen Entwicklung und Reifung des Körpers, des Organismus, — diese beiden Funktionssysteme verflechten sich und daraus ergibt sich die Persönlichkeit des Menschen.

b) Die im Menschen erblich angeborenen Funktionen sind ausnahmslos biologisch-physiologische Funktionen. Im heutigen Menschen entsprechen die inneren Mechanismen dieser Funktionen den Mechanismen der erblichen unbedingten Reflexe, die also immer biologisch-physiologischer Art sind.

VII.

Was soll man unter dem Begriff: »psychische Funktion« verstehen? Wir wollen davon ausgehen, daß wir die Anschauung von I. M. SSETSCHENOW und I. P. PAWLOW annehmend auch die menschlichen psychischen Funktionen in der Weise betrachten, daß sie nach einem Reflex-Mechanismus vor sich gehen. Dabei soll stets berücksichtigt werden, daß es Reflexe physiologischer Art und psychologischer Art gibt. Wir pflichten aber vollständig der Anschauung von P. K. ANOHIN bei, wonach zum Verständnis der Funktion der Psyche die Erweiterung der klassischen Reflex-Theorie von DESCARTES unumgänglich notwendig ist. Die Formulierung der Theorie des funktionellen Systems von P. K. ANOHIN geht auf das Jahr 1935 zurück; diese Konzeption wurde von ihm selbst, seinen Schülern, Mitarbeitern und anderen sowjetischen Psychologen, in erster Reihe von A. SPERANSKIJ, A. R. LURIJA und von ihrer Schule, ferner von anderen Forschern in den folgenden Jahrzehnten weiter entwickelt. Wenn wir die Feststellungen dieser Forscher mit den Ergebnissen von L. S. WIGODSKIJ vergleichen, so können wir heute bereits einen eindeutigen Standpunkt in dieser Frage annehmen.

Zur Erfassung der Frage dürfte die Anwendung der medizinischen Denkweise am Platze sein.

Die individuelle menschliche Existenz besteht im Grunde aus einzelnen Zellen, Geweben, Organen, Organ-Systemen sowie aus der Ganzheit des menschlichen Organismus, in die sich die Organe und Organsysteme zusammengeordnet haben. Jede Zelle, jedes Gewebe, Organ und Organsystem versehen eine gewisse eigenartige physiologische Funktion. Natürlicherweise müssen wir diese Teil-

funktionen genau kennen, da die Zusammenhänge zwischen den einzelnen Teilen und dem Ganzen ohne die Kenntnis des Teiles nicht erfaßt werden könnten. Die Funktion der einzelnen Organe und Organsysteme ist aber an und für sich selbst mit der Funktion des Organismus als Ganzes nicht gleichbedeutend. Der körperliche Organismus als eine Einheit verfügt bereits über ein äußerst kompliziertes physiologisches funktionelles System. Dies ist ein integriertes Funktionssystem der Zellen, Gewebe, Organe und Organsysteme, nach ärztlicher Benennung: ein regulatorisch-gegenregulatorisches System. Durch dieses funktionelle System des Gesamt-Organismus wird das Gleichgewicht der Funktionen des Organismus als Ganzes unter der höchsten Leitung der Gehirnrinde und bei Mitwirkung der humoral-neuralen und neuro-humoralen Reflex-Mechanismen gewährleistet. Die Funktionen des Gesamt-Organismus sind jedoch noch immer nicht mit dem Menschen gleichbedeutend, da es sich bisher lediglich um physiologische Funktionen gehandelt hat, die psychischen Funktionen fehlen noch. Ich glaube, bei dem Gedanken nicht lange verweilen zu müssen, daß der in der Gesellschaft lebende Mensch mit seinem Verhalten, Benehmen, mit seiner Tätigkeit, Arbeit, mit seinen Schöpfungen, Gefühlen, Empfindungen, Emotionen, Gedanken, mit seinem Willen, mit seinen Wünschen, Hoffnungen, mit seiner Glückseligkeit oder Unglückseligkeit, mit seinen Freuden und seinem Kummer keinesfalls als ein physiologisches Laboratoriumspräparat zu betrachten ist, sondern eine viel kompliziertere Form der Materienbewegung, eine viel kompliziertere funktionelle Form ist als die rein physiologische Funktionsform. Der Mensch ist eine äußerst differenzierte, und trotz dessen weitgehend integrierte morphologische und funktionelle Einheit. Was die Funktionen anbelangt, wirkt sich in dieser Einheit alles auf alles aus und hängt alles von allem ab.

Mit dieser Gedankenfolge möchte ich darauf hinweisen, daß — in ähnlicher Weise wie im Laufe der individuellen Entwicklung und Reifung vom intrauterinen Leben an sich rein physiologische Zell-, Gewebe- und Organ-Funktionen im Gesamt-Organismus ausbilden — während der individuellen Entwicklung und Reifung vom Ur-Anfang des extrauterinen Lebens an einzelne psychische Teilfunktionen zur Ausbildung gelangen, die sich in die Ergebnisse der Funktionen der erwähnten physiologischen Systeme einbauen, — und in ähnlicher Weise auch einfache psychische bedingte Reflexe entstehen, die zum Verlauf dieser einzelnen psychischen Teilfunktionen notwendig sind. Mit dem Fortschreiten der individuellen Reifung wirken sodann die einzelnen psychischen Teilfunktionen aufeinander ein, sie verflechten sich und in dieser Weise entstehen anfänglich primitive Systeme der psychischen Teilfunktionen, die anfänglich nur die Sphären der Empfindung, der Wahrnehmung und der primitiven Gefühle betreffen. Mit

dem weiteren Fortschreiten des individuellen Lebens und der individuellen Entwicklung gelangen unter dem Einfluß von neueren sozialen und Umwelteinwirkungen sowie durch die Aufarbeitung dieser Einwirkungen bereits komplizierte psychische Funktionen zur Ausbildung, die sich auf die früheren auflagern. Durch die Verflechtung dieser Einflüsse entstehen bereits höhere psychische Funktionssysteme, wie z. B. das Denken. In den einzelnen Phasen des individuellen Lebens wird die aktuelle Psyche der aktuellen Persönlichkeit durch den Entwicklungsgrad bzw. durch die Unentwickeltheit der erwähnten psychischen Funktionssysteme bestimmt. Diese Teilfunktionen bedeuteten in der archaischen Lebensphase des Individuums die Ganzheit der primitiven Psyche. Nach der vollen Entwicklung des Individuums sind sie aber tatsächlich nur Teile, eventuell nur ganz verschwommene Teile des komplizierten psychischen Funktionssystems. Diese Teilfunktionen haben eine spezielle Lokalisation im Gehirn, und trotz dessen sind diese spezialen Gehirn-Lokalisationen — von pathologischen Fällen abgesehen — für die einwandfreie oder defekte Funktion der Psyche nicht entscheidend. Das Funktionssystem der Psyche ist mit der Summierung der Teilergebnisse bei weitem nicht identisch. Das psychische Funktionssystem ist eine Einheit über der Summation. Die Zusammenhänge zwischen den Teilen und dem Ganzen könnten nicht deutlicher ausgedrückt werden, als in der Definition von A. R. Lurija: »»Die Angaben sprechen dafür, daß die unter dem Namen: »höhere psychische Funktionen« bekannten komplizierten Formen der psychischen Tätigkeit mit derartigen komplizierten funktionellen Systemen gleichbedeutend sind, die auf der gemeinsamen Arbeit einzelner — mitunter voneinander fern liegender — Gehirnteile beruhen, die alle eine eigene, ziemlich spezifische Rolle zu versehen haben, die also in spezifischer Weise zur Realisierung des funktionellen Systems als Ganzes beitragen.««

Die Persönlichkeit des Menschen als Funktionssystem könnte also als die Integration eines in mehrere Teile gegliederten Systems aufgefaßt werden. Die einzelnen Teile sind als eine Realität aufzufassen, und sie könnten etwa folgermaßen angegeben werden:

a) grundlegende physiologische Zellfunktionen,

b) organische (viszerale) Teilfunktionen,

c) Funktionen der Organ-Systeme (darunter die Gehirnfunktion),

d) Funktionssystem der Ganzheit des Organismus (Regulation-Gegenregulation, humoral-neurale-, neurohumorale-, kortiko-viszerale-, viszerozerebrale Funktion uws.),

e) einzelne psychische Teilfunktionen,

f) psychische Funktionsgruppen,

g) Funktionssystem der einzelnen bewußten und unbewußten psychischen Teilfunktionen, psychischen Funktionsgruppen, die sich zur Ganzheit der Psyche integriert haben, und

h) das einheitliche Funktionssystem der Psyche und des vegetativen Soma, die nach einem psycho-somatischen bzw. somato-psychischen Mechanismus im Wege einer Rückschaltung aufeinander wirken und die Ganzheit der Persönlichkeit ergeben.

Wir pflichten jener Anschauung des funktionellen Systems bei, die zuerst von P. K. Anohin formuliert wurde und betrachten die menschliche Persönlichkeit als eine dynamische Formation, die die Einheit einer Integrationsfunktion ist, die sich bei jedem Menschen während seines individuellen Lebens ausbildet und wodurch jedes Individuum von anderen Individuen unterschieden wird.

In morphologischer und funktioneller Hinsicht ist die menschliche Persönlichkeit ein architektonischer Bau, aus dem keine von den weiter oben erwähnten Funktions-Komponenten fehlen dürfen. Die Persönlichkeit ist die architektonische Einheit, die aus der Zellfunktion, den Geweben, Organen, Organsystemen, aus der Ganzheit des Organismus sowie aus den bereits individuell zur Ausbildung gelangten psychischen Funktionen aufgebaut wird. Diese fortlaufenden und während des individuellen Lebens ständigen Funktionen, die keinen Anfang und kein Ende haben, entsprechen ihrem Wesen nach dem dynamischen System von energie-erzeugenden Kraftfeldern. Anfang und Ende sind nur in den einzelnen Teilfunktionen zu unterscheiden, da das lineare Ende eines Reflexbogens, der den Anfang und das Ende der einzelnen Teilfunktionen darstellt, innerhalb der Einheit des Ganzen bereits als ein neuer Reiz zur Geltung kommt, der eine andere Funktion in Gang setzt. Demnach bedeuten die Enden der Reflexbögen der beiden Teilfunktionssysteme: der physiologischen und der psychologischen Teilfunktion einen Reiz, der innerhalb der Funktionen der Persönlichkeit nach dem Feedback-Prinzip wirkt, also eine neue Funktion in Gang setzt, wobei er selbst das Ende einer Funktion, die Aufarbeitung, Beantwortung eines gegebenen Reizes darzustellen scheint.

Nun taucht die Frage auf: was ist das Prinzip der zentralen Steuerungseinrichtung in diesem kibernetischen, automatisch scheinenden Energiesystem (Selbstregulierung, Selbststeuerung, Selbst-Kontrolle, automatisches Ermessen, wozu sich noch die Fähigkeit gesellt, einzelne Funktionen in Gang zu setzen und abzustellen)? Was ist die Quelle der »schöpferischen Beantwortungen«, der bewußt gewollten Entschlüsse? *a)* Das Zustreben dem »mir gut« bzw. *b)* die Flucht vom »mir schlecht« *c)* die Erfassung des »Sinns des Lebens«, die Berücksichtigung eines »Lebenszieles«, die sich auf Grund der Aufarbeitung der weiter oben erwähnten Geschehnisse im Individuum ausgebildet haben, — sowie die Bestrebungen, dieses »Lebensziel« zu erreichen.

So wird es verständlich, warum die Beschäftigung mit der menschlichen Persönlichkeit immer mehr in den Mittelpunkt der zeitgemäßen psychologischen Forschung und Tätigkeit gestellt wird.

Im Sinne der zeitgemäßen psychologischen Anschauung werden die körperlichen und psychischen Funktionen des Menschen von der menschlichen Persönlichkeit als von einem im obigen Sinne gedeuteten funktionellen System in eine Einheit zusammengefaßt. Der Mensch wird nicht als ein abstraktes Wesen, ein Laboratoriumspräparat oder als ein in einem Elfenbeinturm lebendes Wesen betrachtet, sondern als eine Person, die in der Gesellschaft, in der Wirklichkeit der Gesellschaft lebt, zusammen mit dem selbstgewählten Lebenspartner, mit der Familie, in den kleineren oder größeren Gemeinschaften, dem Lebensalter entsprechend mit der Krippe, dem Kindergarten, der Schule, der Arbeitsstätte, wobei sich der Mensch ständig in den breitesten Schichten der Gesellschaft betätigt: sich an seine Umgebung anzupassen trachtet, gleichzeitig aber auch die Umgebung in einer ihm günstigen Weise abzuändern bestrebt ist.

Neben der Prüfung der Einheit der Persönlichkeit beschäftigt sich die zeitgemäße Psychologie auch mit der Untersuchung der erwähnten verschiedenen psychischen Teilfunktionen. Auch diese Untersuchungen streben einem einzigen Ziele zu: den Menschen kennen zu lernen, ihm in seinem individuellen und kollektiven Leben, in seiner Arbeit, in der Ausübung seines Berufs in der Gegenwart oder in der Zukunft, direkt oder indirekt beizustehen, behilflich zu sein.

Die Grundlage der zeitgemäßen psychologischen Forschung sowie der praktischen psychologischen Tätigkeit ist also der Gedanke, den ich aus A. N. Leontews Arbeit bereits zitiert habe: jeder Mensch hat — heute und jederzeit — selbst zu erlernen, ein Mensch zu sein, niemand kann seine Psyche angeboren, erblich auf die Welt mit sich bringen. Die zeitgemäße Psychologie trachtet also zu erforschen — und darin liegt ihre schönste Aufgabe —, in welcher Weise der Mensch am leichtesten, erfolgreichsten und mit den geringsten Gefahren erlernen kann, ein Mensch zu werden; hierher gehört noch, in welcher Weise die Umgebung den Menschen zur Erreichung dieses Zieles — vom Ur-Anfang des individuellen Lebens an — am erfolgreichsten verhelfen kann.

Abschließend möchte ich kurz darauf hinweisen, daß unser Zeitalter durch den Kampf des Menschen und der von ihm geschaffenen Maschine im Interesse des Menschen, zum Wohl des Menschen gekennzeichnet ist: Mensch und Maschine kämpfen zusammen gegen die strengen Gesetze der Natur, um eine menschenwürdige Gesellschaft aufzubauen — gleichzeitig findet aber in unserem Zeitalter auch ein Kampf zwischen dem Menschen und der Maschine, ein Kampf gegeneinander statt, wobei der Mensch trachtet, die Humanität zu erhalten und zu schützen, gleichzeitig auch gegen die Mechanisierung, die Schematisierung zu kämpfen, ja — mit Rücksicht auf die thermonukleäre Gefähr — die völlige Vernichtung der Menschheit zu verhüten. In diesem Kampf hat

die zeitgemäße Psychologie dem Menschen beizustehen.

Zusammenfassung

1. Die Psychologie beschäftigt sich unmittelbar mit dem Menschen, mit den humanen Formationen, Eigenschaften und Fähigkeiten, die die Grundbedingungen der sozialen Tätigkeit des Menschen bilden.

2. Nach der Definition der wissenschaftlichen Forscherarbeit wird die Zielsetzung der zeitgemäßen Psychologie im folgenden konkretisiert: die gründliche Erkennung des inneren Mechanismus der Tätigkeiten des Menschen, mit Hinsicht auf sein individuelles und gemeinschaftliches Leben in der Absicht, dem Menschen behilflich zu sein.

3. Der Begriff der Psyche wird im Sinne der materialistischen Weltanschauung definiert: die Psyche gelangt während der individuellen Entwicklung zur Ausbildung und ständiger Umwandlung, bis sie mit dem Abbau der Funktionen, mit dem Ende des physischen Lebens aufhört. Verbleibend sind nur die Ergebnisse, die Schöpfungen gewisser höherer Funktionen.

4. Bei der Prüfung der menschlichen Psyche bekennt sich Verfasser in der wissenschaftlichen Forschung der Grundfragen der Philosophie zur Anschauungsweise des dialektischen und historischen Materialismus. Der Begriff der Psyche wird in ihrer Ganzheit erschlossen: »Die Psyche ist die in ein individuelles funktionelles System geordnete Einheit und Gesamtheit gewisser Funktionen des Nervensystems sowie der potentiellen Bereitschaft zu diesen Funktionen im individuellen Leben, welche Bereitschaften und Möglichkeiten sich stets weiter entwickeln, formen.« Die Psyche ist eine Komponente der menschlichen Persönlichkeit.

5. Die individuelle Ausbildung der Psyche im Zusammenhang mit den Umwelteinflüssen wird geschildert und betont, daß bei dem heutigen Menschen die größere Bedeutung den sozialen Umwelteinflüssen zukommt: den Einflüssen der aktuellen Umgebung und den Einwirkungen der »historischen Umgebung«, die vom II. Signalsystem übermittelt werden. Die Beziehungen zwischen Individuum und Umgebung treten in Geschehnissen zweierlei Richtungen in Erscheinung (Anpassung des Individuums an seine Umgebung und Bestrebungen, die Umgebung in einer ihm günstigen Weise abzuändern). In den psychischen Funktionen widerspiegelt sich die Geschichte des Zusammenlebens des Individuums und seiner Umgebung.

6. Des weiteren wird die Struktur der Psyche besprochen. Die Komponenten dieser Struktur bilden trotz ihrer scheinbaren Autonomie im Individuum eine eng zusammengehörende Einheit. Die Struktur der Psyche setzt sich aus zwei grundlegenden funktionellen Systemen zusammen: *a)* dem funktionellen System der bewußten und *b)* demjenigen der unbewußten Funktionen.

7. Die Bedeutung und die Bewertung des funktionellen Systems mit

bewußtem Inhalt ist eindeutig klargelegt und angenommen. Die dominanten Bestandteile dieses Gebietes und ihre Kennzeichen werden angeführt sowie ihre Gliederung angegeben.

8. Die Interpretation des funktionellen Systems mit unbewußtem Inhalt ist keineswegs einheitlich. Hinsichtlich Freudismus und Neofreudismus sowie klinischer Tätigkeit und Anschauungsweise, ob es unbewußte psychische Vorgänge im Individuum gibt, werden die Ansichten des Autors, ferner die von BASSIN, PAWLOW, RUBINSTEIN, UZNADZE angeführt. Es unterliegt keinem Zweifel, daß das Unbewußte in der menschlichen Psyche wohl existiert.

Eine weitere Frage ist, ob es als Freudismus oder Neofreudismus zu betrachten ist, wenn sich der Forscher mit den unbewußten Funktionen der Psyche beschäftigt? Bei Berücksichtigung der Stellungnahme der Medizinischen Akademie der Sowjetunion im Jahre 1958 sowie der Ansichten von ANOHIN und BASSIN wird betont, daß man sich mit den unbewußten Funktionen der Psyche beschäftigen muß und die diesbezüglichen Untersuchungen keinesfalls Freudismus oder Neofreudismus bedeuten.

Es wird festgestellt, daß nach dem Freudismus der Mensch in seinem Unbewußten einen erblichen psychischen Inhalt, in erster Reihe sexuellen psychischen Inhalt, bei der Geburt mit sich bringt, also zwischen dem Individuum und der rassischen Psyche ein enger Zusammenhang besteht und nach FREUD das Individuum in psychischer Hinsicht die Urform seiner Rasse ist, und die angeborenen unbewußten funktionellen inhaltlichen Bestandteile im Laufe der individuellen Entwicklung zu unterdrücken oder zu sublimieren sind.

9. Nach der Auffassung des Verfassers hinsichtlich der Bestandteile und Funktionen der menschlichen Psyche sind diese individuell, einmalig, haben den Charakter einer individuellen dynamischen Erinnerung, sind Ergebnisse des Zusammenlebens des Individuums und seiner Umgebung und verfügen über die Möglichkeit der individuellen Wiederholung, wobei sich eine individuelle Erinnerungsform auf verschiedenen Niveaus der Persönlichkeit abspielt. Die Erinnerungen beziehen sich nicht nur auf den Sexus, sondern erstrecken sich auf die Ganzheit des frühen individuellen Lebens. Was ihre Entstehung anbelangt, sind sie nicht erblich, sondern werden *a)* in der Frühphase des individuellen Lebens bei der Wahrnehmung, Befriedigung oder der nicht entsprechenden Befriedigung der physiologischen Bedürfnisse des Organismus eingeübt und als zur Wiederholung geeignete partielle funktionelle Einheitsformen fixiert; *b)* oder sie sind die zur Wiederholung ebenfalls geeigneten partiellen funktionellen Einheitsformen der psychologischen affektiven Ansprüche, die während der individuellen Entwicklung aus den bereits wahrgenommenen physiologischen Bedürfnissen des Organismus abstrahiert wurden, ferner der erfolgreichen oder mißlungenen Befriedigungstendenzen

dieser Ansprüche. Sie sind Erinnerungen dynamischer Art, die sich als solche unter dem Einfluß eines aktuellen Reizes durch die Reflexketten der inneren und äußeren Geschehnisse etwa zwangsmäßig in ihrer ehemaligen Ganzheit funktionell wiederholen können. Das Gemeinsame bei ihnen ist, daß sie sich unmittelbar nicht zu Empfindungen, Vorstellungen, zur inneren Sprache konkretisieren können und zum Durchdenken nicht geeignet sind.

10. Auf Grund der eigenen Auffassung über die Psyche *a)* gibt es keine erblich angeborenen psychischen Bestandteile und Funktionen im Menschen. Die psychischen Funktionssysteme gelangen während der individuellen Entwicklung zur Ausbildung und entsprechen dem System der primitiven psychischen bedingten Reflexe, die sich in der anfänglichen Phase des individuellen Lebens auf die unbedingten physiologischen Reflexe aufbauen, sich aber in der Folge auf die physiologischen bedingten Reflexe auflagern und im Laufe der individuellen Entwicklung in eine komplizierte Einheit ordnen. Als ihre letzte Einheit entsteht die Psyche. Bei dem in einer sozialen Umgebung lebenden Mensch bildet sich die Psyche als eine Komponente der menschlichen Persönlichkeit aus. *b)* Die erblich angeborenen Funktionen sind ausnahmslos biologisch-physiologische Funktionen.

11. Auf Grund der Anschauung von Ssetschenow und Pawlow wird der Begriff der psychischen Funktion definiert. Ihr Aufbau, wird als eine integrierte morphologische-funktionelle Einheit betrachtet. Die Entfaltung und Entwicklung der psychischen Funktionen werden im Zusammenhang mit der aktuellen Psyche der aktuellen Persönlichkeit eingehend geschildert.

Von Anohins Anschauung ausgehend werden die Gliederung, die Struktur der menschlichen Persönlichkeit als eines Funktionssystems analysiert, wobei die Integration der dynamischen Funktionssysteme der Persönlichkeit sowie ihre individuelle Ausbildung betont wird. In morphologischer und funktioneller Hinsicht ist die menschliche Persönlichkeit ein architektonischer Bau, der eine Einheit bildet, wobei zwei partielle Funktionssysteme, — ein physiologisches und ein psychologisches — zu unterscheiden sind. Das zentrale Steuerungsprinzip des energieerzeugenden Systems der menschlichen Persönlichkeit wird erörtert und mit einem kibernetischen Automatismus verglichen.

12. Die zeitgemäße Psychologie verhilft zu »erlernen ein Mensch zu sein« (Leontew). Abschließend werden die Beziehungen zwischen Mensch und Maschine sowie die humanistische Interpretation dieser Beziehungen erörtert.

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

Acta Paediatrica Academiae Scientiarum Hungaricae Vol. 8 (1), pp. 19—25 (1967)

Numerical Estimation of the Effect of Environmental Factors and Public Sanitary Measures

By

J. SÁRKÁNY

Pál Heim Children's Hospital, Budapest

(Received May 19, 1966)

The rate of infant mortality has been the subject of analyses for many decades in all advanced countries, since it is generally believed to reflect social, economic, cultural conditions, and quite particularly the level of maternity and infant welfare. Indices of infantile mortality admit of inferences regarding the expectations, the mental and physical development of the survivors. Such estimations, however, often lead to erroneous results. Utterly different social, hygienic and cultural conditions may be in the background of identical statistical results, while despite similar conditions of life and similar conditions regarding mother and infant care the rates of infant mortality may widely differ. It sometimes happens that the mortality rate is higher in hygienically better organized populations. Statistical data concerning infant mortality should, therefore, be evaluated with due criticism.

The rate of infant mortality in 1961 amounted to 4.24 per cent in Budapest against 2.97 in Dresden which would justify the inference that environmental conditions in the latter city were superior. The numerical estimation of life conditions and public hygiene cannot, however, be correct unless statistical data refer to a possibly homogeneous population. A population consisting of all newborn infants is by no means homogeneous since it includes babies with a birth weight below 1000 g with a mortality rate of about 95 per cent, and at the same time, mature babies whose mortality rate in advanced countries amounts to less than 1 per cent. The percentage of deaths occurring in the first year of life among mature infants with a birth weight exceeding 2500 g is much more suitable for inferences because the population composed of such infants is considerably less heterogenous. The percentage of mature infants who died in the first year of life amounted to 1.64 per cent in Dresden and to 1.12 per cent in Budapest. The situation in this respect was, thus, rather paradoxical: the overall rate of infant mortality was considerably higher and the percentage loss of mature babies lower in Budapest than in Dresden. Statistical data in this respect are assembled in Table I.

TABLE I

First year mortality rate in different weight groups of mature infants in Dresden and Budapest 1961

Birth weight	Mortality rate in the first year of life (per mille)	
(g)	Dresden	Budapest
2500—2999	24.5	20.0
3000—3499	15.3	7.7
3500—3999	12.2	9.1
4000—4499	15.5	6.9
Above 4500	26.2	20.0
Mature infants	16.5	11.2
Overall infant mortality rate	29.7	42.4

It is seen from Table I, although the population of mature infants contains groups with mortality rates two or three times higher than those of other groups of the same population, babies with birth weights above 2500 g form, as regards life expectation, a more homogenous category than the total stock of newborn infants. Within the category of mature infants, the mortality rate in all weight groups in Budapest was lower than in Dresden.

Mortality rates of mature babies, arranged according to birth weight, offer a comparatively true picture of the level of infant care. These rates invariably increase under the influence of exogenous noxious factors such as influenza epidemics, widespread enteral infections, major calamities, social upheavals, etc. Changes in mortality among mature infants' groups according to weight categories as illustrated in Table II, show the development achieved in Hungary during the last 10 years.

While, out of a total of 1000 mature babies born in Hungary, 36.7 died in 1955, this figure was only 15.6 in 1965, so that the rate of mortality decreased by 57.5 per cent in 11 years. This rate is particularly striking if it is borne in mind that the corresponding decrease of mortality among all newborn infants amounted to not more than 35.3 per cent. Improvement of life conditions and the development of maternity and infant welfare measures yielded, thus, much better results of survival among mature babies than in the general infant population.

That the figures of mortality among mature infants, arranged according to weight groups, offer a reliable index of peristatic factors, is evidenced by Table III.

The rate of mortality among all newborn babies of New York was lowest in the weight group 3500—3999 g as regards white infants, and in the weight group 3000—3999 g as regards coloured ones.

TABLE II

First year mortality rate in different weight groups of mature infants in Hungary 1955—1965

Birth weight (g)	1955	1956	1957	1958	1959	1960	1961	1962	1963	1964	1965
	per mille										
2500—2999	55.0	52.5	51.8	50.0	43.6	36.8	33.8	35.2	28.7	26.1	23.1
3000—3499	33.1	30.8	32.6	30.7	24.8	22.9	18.4	20.8	16.3	15.6	13.2
3500—3999	30.3	29.3	32.5	29.3	23.9	19.7	17.3	18.5	15.6	13.5	12.2
4000—4499	29.2	24.8	28.9	27.3	25.2	19.6	17.1	17.1	15.9	11.5	12.2
Above 4500	56.4	44.7	67.2	62.9	55.5	48.2	35.7	48.8	51.4	31.4	20.8
Mature infants	36.7	34.7	36.9	34.8	29.4	25.5	22.1	24.1	19.6	17.8	15.6
Overall infant mortality rate	60.0	58.8	63.1	58.1	52.4	47.6	44.1	47.9	42.9	40.0	38.8

The mortality rates were, as can be seen from Table III, higher in all weight groups of the coloured babies, this excess being least marked in the lowest weight category of mature infants. The situation was the opposite in the category of prematures (not shown in the Table). Mortality rate was lower among coloured babies in all groups below 2000 g birth weight, and the same as among white babies in the weight group 2000—2499 g. The figures indicating mortality among mature infants can only be regarded as true reflections of the difference between the white and the coloured as regards conditions of life and sanitary care. The fact that the mortality rate of coloured prematures was lower than the corresponding figure for white infants has given food for numerous disputes.

TABLE III

First year mortality rate in different weight groups of mature infants in New York City, 1959

Birth weight (g)	Number of deaths within a year, referred to 1000 live births in the corresponding weight groups		
	Total	White	Coloured
2500—2999	15.7	15.0	17.9
3000—3499	9.7	8.7	13.8
3500—3999	8.5	7.6	13.6
4000—4499	9.9	9.0	16.0
4500—4999	12.5	8.9	38.0
Above 5000	73.6	58.8	148.1
Overall infant mortality rate	26.5	22.1	43.5

Data from Baumgartner 's paper. [5]

The higher mortality rate of the coloured infants is caused partly by their higher mortality rates within the full term categories, partly by the fact that 13 to 14 per cent of their live borns has a birth-weight less than 2500. g.

A survey of statistics regarding infantile mortality in Hungary, Czechoslovakia and Budapest makes it clear that, during more than 10 years, the lowest mortality rate did in no instance occur in the weight group 3000—3499 g, although this group shows the highest quota of live births (39.5 to 40.2%). The lowest death rate in the first year of life was always in the weight groups 3500—3999 or 4000—4499 g. Statistical data from Dresden and New York reveal a similar situation. That life expectation is not the most promising in the most numerous and supposedly most physiological but in a considerably less populous and supposedly less desirable higher weight groups, is a peculiar — so far not sufficiently elucidated — biological phenomenon. It is in any case evident that the mortality rate in the weight groups between 3000 and 4500 g (which represented 64 to 75 per cent of live births) was invariably lower than that in any other group. As regards now dynamics of mortality in the various groups from the point of view of maturity, Table IV presents statistical data for Hungary, Budapest, and Czechoslovakia, concerning mortality among prematures, mature infants, and babies with birth weights between 3000 and 4500 g.

TABLE IV

Mortality rate of prematures, mature babies, and infants with birth weights of 3000—4499 g. referred to 1000 live births in the corresponding weight groups, in Hungary, Budapest, and Czechoslovakia, 1955—1963

Year	Prematures			Matures			3000—4499 g		
	Hungary	Budapest	Czechoslovakia	Hungary	Budapest	Czechoslovakia	Hungary	Budapest	Czechoslovakia
1955	318.4	305.4	237.3	36.7	26.2	22.5	31.7	23.1	19.4
1956	311.1	276.6	216.3	34.7	25.3	20.7	29.7	22.1	17.9
1957	320.0	297.6	211.7	36.9	22.4	22.7	32.2	19.5	19.6
1958	297.9	284.1	198.4	34.8	19.8	19.6	29.9	16.6	16.8
1959	285.1	273.1	182.7	29.4	19.1	16.3	24.6	13.9	13.9
1960	257.3	277.5	177.0	25.5	16.2	16.9	21.6	14.5	11.4
1961	242.2	282.3	160.8	22.1	11.2	13.3	17.9	8.1	11.1
1962	253.1	277.7	175.0	24.1	12.5	13.4	19.8	9.8	11.2
1963	240.1	254.6	173.8	19.6	11.5	12.7	16.0	8.0	10.6
Decrease (1955 = = 100)	24.6	16.6	26.8	46.6	56.1	43.6	49.5	65.4	45.4

It is evident that mortality among premature infants was many times higher than among mature babies, and that improvement along the years was less marked than in the mature category. The mortality rate of mature infants in Hungary decreased by 46.6 per cent against 24.6 per cent in the immature category. The corresponding figures for Budapest are still more striking: 56.1 against 16.6 per cent. While mortality among mature babies can considerably be reduced in a short time by the improvement of conditions and the development of sanitary organization, a reduction of mortality among prematures is a much more complicated and medically more difficult problem. A slight shift of the births towards the immature category may obscure the beneficial effects of hygienic and administrative efforts. Although much has been done in Budapest during the last 10 years in order to reduce mortality among prematures, its rate is still higher here than in the country, the respective figures for 1964 being 25.21 and 22.33 per cent. Mortality among mature infants, on the other hand, shows the superiority of infant care in Budapest; while in 1964 among 1000 mature babies 10.6 died in the first year of life, the corresponding figure for the province amounted to 18.7. It is evident from Table IV that not only the mortality rate was lowest in the weight group 3000—4499 g but also the rate of decrease was the highest in this group.

Between 1960 and 1962, the figures of overall infant mortality and of the mortality of full-term babies of weight group 3000—4499 g were widely discrepant in the various districts of Budapest. Overall infant mortality was 3.47 per cent in the X, 4.01 per cent in the IX, and 5.19 per cent in the III district, while the corresponding figures in respect of mortality in the weight group 3000—4499 g were 1.15, 1.10, and 1.03 per cent, respectively. Considering that economic, cultural conditions, and maternity and infant care are more or less identical over the entire town, the differences between the various districts regarding overall infantile mortality are striking. Figures for mortality in the weight group 3000—4499 g are, on the other hand, fairly uniform and reflect existing conditions more reliably.

Data for 1965 received from the various counties and towns of county rank show that the rate of overall infant mortality was 4.18 per cent in Borsod county and 3.48 per cent in Hajdu county, while the corresponding figures for the weight group 3000—4499 g were but slightly different from one another (1.63 and 1.53 per cent, respectively). Infantile mortality rate was 3.03 per cent in Szolnok county, and 4.41 per cent in Budapest. Mortality in the weight group 3000—4499 g, however, shows that global rates are misleading. While mortality rate in this group was 1.11 per cent in Szolnok county, it amounted to 0.78 in Budapest. It is worthy of note that the 1.11 per cent mortality rate of full term-

infants in Szolnok county for 1965 is fairly near to the rates of the III, IX and X districts of Budapest for 1960—1962, a proof of the satisfactory results achieved by the county in question which had to overcome much graver difficulties than the capital. That the rate of infant mortality amounted to 4.01 per cent in the IX and to 5.19 per cent in the III district of Budapest, was due to endogenous factors.

At the same time, each weight group includes infants of very different expectations for development and each category covers a wide range of individual variations. And yet, as regards mortality, each represents a fairly homogenous and closed group.

To sum up, it is safe to state that out of the entire newborn population it is the weight group 3000—4499 g which starts life with the most promising prospects of growth, physical and mental development. It is in this group that the general improvement of life conditions and the development of infant care produce the most conspicuous results, consequently that conclusions regarding economic, social, cultural and hygienic conditions should be based on the rate of deaths occurring in the first year of life among babies with birth weights between 3000 and 4499 g. Their rate of deaths occurring in the first week of extrauterine life is the index of the efficiency of perinatal hygienic and medical measures, while that of deaths during the remaining 51 weeks is a good index of conditions concerning the care and medical treatment of infants.

In 1964, the mortality rate of the weight groups 3000—4499 g was 1.46 per cent in Hungary, but only 0.84 in Budapest; it shows the superiority of the capital's welfare measures which could not be inferred to from the rate of overall infantile mortality. Overall Hungarian mortality rate was 0.41 per cent in respect of the first six days of life and 1.05 per cent in that of the following 359 days. The corresponding figures for Budapest were 0.28 and 0.56 per cent, respectively. These data show the effect of the capital's superior hygienic conditions during both the first and the following days of life. In 1965 the undivided mortality rate for the whole first year of life amounted to 1.29 per cent for Hungary and 0.78 per cent for the capital.

A comparison of the overall mortality rates (i.e. for all weight groups) yields a different result. They amounted in 1964 to 4.0 per cent in respect of the whole country and to 4.07 per cent in that of the capital. The corresponding figures for 1965 were 3.88 and 4.41 per cent so that these figures fail to illustrate the superiority of the capital as regards conditions of life and sanitary organization.

That reliable conclusions should be based on figures concerning mortality in the weight group 3000—4499 g is, to a certain extent, in harmony with the principle followed by statisticians that exogenous causes of deaths have to be distinguished from

endogenous ones. While external factors — hygienic measures in the first place — are suitable for counteracting the effect of exogenous damages, the prevention and neutralization of harmful endogenous factors is a quite different and considerably more difficult task. That this is so is strikingly illustrated by the great difference between normal and immature infants in the matter of mortality and the way it can be influenced. Sharp differentiation between fatal endogenous and exogenous factors is but exceptionally possible. Pathological phenomena are mostly rooted in congenital disposition and developed by environmental factors, while endogenous factors mostly become fatal by association with external damaging elements. The present study had the object to suggest a method for estimating the quality and effect of the exogenous factors making thus possible to obtain a clear picture of the effect of one of the two groups that form the whole complex. Investigations into the role played by endogenous factors in the mortality of premature and immature infants are in progress.

Summary

Infant mortality rate conveys but an approximate picture of the effect of environmental conditions and public health measures on the health of the infant population in a given area. Conclusions drawn in this respect should be based on the rate of deaths occurring in the first year of life among babies with birth weights between 3000 and 4500 g. Statistical data are adduced to prove the value and practicability of the suggested index. In order to compute this index it is necessary to know the number of live births and deaths in the said weight group. The percentage of babies who die in the first year of life is always and everywhere lowest in the weight group 3000—4500 g. The usefulness of the suggested index is increased by the fact that it is the mortality rate of this weight group which responds most readily to the improvement of the general conditions of life and the development of health care.

References

1. Magyarország népesedése. Serial edition of the Central Statistical Office, Budapest.
2. Budapest népmozgalma 1959—60. Metropolitan Department of the Central Statistical Office, Budapest 1962.
3. Kleint, W.: (Dresden) Personal communication.
4. W. H. O. Technical Report, Series No. 217, Geneva 1961.
5. Baumgartner, L.: The public health significance of low birth weight in the USA. Bull. Wld Hlth Org. **26,** 175 (1962).

Prof. I. Sárkány
Üllői út 86
Budapest VIII., Hungary

Acta Paediatrica Academiae Scientiarum Hungaricae Vol. 8 (1), pp. 27—40 (1967)

Bewertung des Heilungsprozesses der Primärtuberkulose auf Grund der Befunde von 122 Kindern

Von

STEFÁNIA HALÁSZ und E. SZÉKELY

Staatliches Kindersanatorium Szabadsághegy, Budapest

(Eingegangen am 1. August 1966)

Auf unserer Abteilung wurden in den letzten 15 Jahren tausend 4 Monate bis 7 Jahre alte, an Primärtuberkulose leidende Kinder behandelt. Die Primär-Tbc der Kinder haben wir nach denselben Untersuchungsmethoden festgestellt: Intrakutane Tuberkulin-Reihenuntersuchungen, Thorax-Röntgen von zwei Richtungen und Schichtaufnahmen, regelmäßige bronchoskopische, Mageninhalt-, Kehlkopf-Tampon-, Bronchialsekret-Züchtungsuntersuchungen. Die Therapie erfolgte nach den gleichen Richtlinien (Kombination von Isonicid + + Streptomycin), weiterhin bronchoskopische Absaugungen. Im allgemeinen betrug die Anstaltspflege 9—12 Monate. Entlassen wurden die Kinder ebenfalls auf Grund derselben Kriterien: Rtg-Regression mit Verkalkung, Koch-Negativität, vollständige Heilung des endobronchialen Prozesses (intaktes Bronchialsystem) sowie negative klinische Symptome und Beschwerdefreiheit.

Zwecks Beurteilung der Spätresultate haben wir 122 Kinder nachuntersucht, und zwar um uns über die Spätergebnisse bei den Primär-Tbc-Formen der 5—10 Jahre zuvor einheitlich untersuchten und gleichartig (d. h. mit einer Antituberkulotika-Kombination) behandelten Kindern zu vergewissern. Im Zeitpunkt der Kontrolluntersuchungen befanden sich bereits sämtliche Kinder im Präpubertäts- und Pubertätsalter, sie waren gut entwickelt und beschwerdefrei.

Kontrolluntersuchungen: Intrakutane Tuberkulin-Probe, allgemeine pädiatrische Untersuchung, Thorax-Röntgen von zwei Richtungen und Tomographie, Bronchoskopie und bronchographische Untersuchung der zur Zeit der Primärinfektion erkrankten Lungenhälfte, weiterhin bakteriologische Untersuchung des Mageninhalts und Bronchialsekrets.

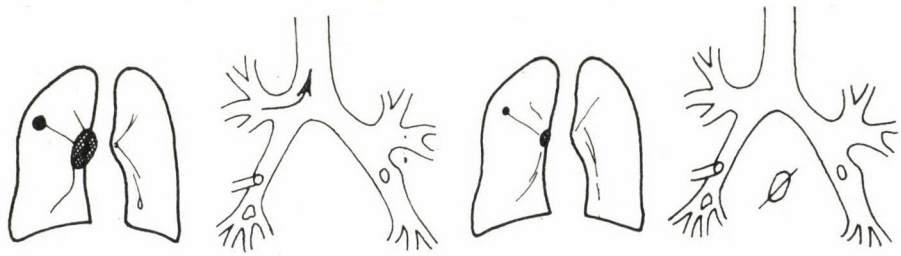
Die Primär-Tbc-Krankheitsformen der zur Kontrolle bestellten und neuerlich untersuchten Kinder teilten wir in 3 Gruppen ein.

1. *Einfache Primär-Tbc* (direkte Veränderungen). Primärkomplex, Tbc der intrathorakalen Lymphknoten.

Die Vergrößerung der intrathorakalen Lymphknoten kann auch im

Nach einem auf dem Internationalen Tbc-Kongreß in Prag 1965 gehaltenen Vortrag.

frühesten Stadium mit Verkäsung, Verflüssigung und Nekrose verschiedener Größe und Ausdehnung einhergehen; solange aber der Prozeß auf den Lymphknoten lokalisiert bleibt, sehen wir in den Röntgenbildern und auch endobronchial die direkte Veränderung der Primärinfektion [20, 50].



SCHEMA 1. Einfache Primär-Tbc; initiale Röntgenveränderung. Bronchoskopisches Bild; Rtg- und bronchoskopisches Bild nach der Heilung

Im Röntgenbild ist der Primärherd bei der Form des einfachen Primärkomplexes in der Regel röntgenunsichtbar, während die Lmyphknotenkomponente die sich rasch entwickelnde Vergrößerung des regionären intrathorakalen Lymphknotens im Primärherd zeigt.

Endobronchial sieht man zumeist ein intaktes Bronchialsystem. Die mächtig vergrößerten Lymphknoten verursachen auch nur ganz ausnahmsweise Bronchuseinwölbung. Die Heilung geht mit Verkleinerung des Primärkomplexes und Verkalkung der vorher käsigen Bezirke einher. So zeigt der verkalkte Primärkomplex später die abgeklungene einfache Primär-Tbc an.

2. *Progressive Primär-Tbc.* Diese entwickelt sich als indirekte Veränderung infolge Einbruchs der intrathorakalen Lymphknoten in die Bronchien. Diese Prozesse, denen Bronchus-Obstruktionsprozesse nachfolgen können, sind mit konsekutiven Segment- und Lappenläsionen verbunden [21, 40, 41].

a) *Nicht käsige Pneumonien.* Das Bild der Bronchopneumonie nachahmende Röntgenschatten mit Segment- oder Lappenlokalisation [16].

Der bronchoskopische Befund bestätigt nur selten den Ort und die Größe der Bronchusperforation. Aus den sog. diskreten Bronchusdurchbrüchen entwickeln sie sich ohne klinische Symptome. Es kann sich um Aspirationspneumonien ohne Verkäsung oder um die einen großen Röntgenschatten gebenden Atelektasen handeln, die von einer mit Verkäsung verknüpften perifokalen Entzündung verursacht werden [6].

Die nicht käsigen und daher resorbierbaren tuberkulösen Infiltrationen (Epituberkulose) können sich in jedem Stadium der Primär-Tbc aus dem Primärkomplex entwickeln [1, 2, 3, 9, 28, 37, 39, 43, 48].

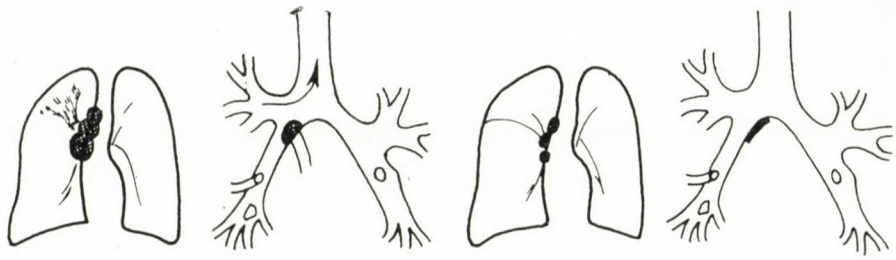
Als charakteristische Eigentümlichkeiten wären zu nennen: Perifokale Infiltration, bei kleinem Bakterien-

herd ein großes sich auf ein Segment oder einen Lappen erstreckender Röntgenschatten als Zeichen der hypersensitiven und allergischen Gewebsreaktion auf die Tuberkuloproteine. Im Zusammenhang mit dem Bronchusdurchbruch diffundieren wenige lebende und abgestorbene Bakterien zum Lungengewebe.

Die nicht käsigen tuberkulösen Pneumonien entsprechen den allergischen Reaktionen der Gewebe um den Primärherd; beim Bronchusdurchbruch diffundiert das Tuberkuloprotein in das Lungengewebe.

Die nicht käsigen Pneumonien werden resorbiert, die Bronchusperforation heilt mit einer kleinen fibrotischen Narbe. Das Lungenparenchym wird nur dann geschädigt, wenn die Heilung angesichts des monatelangen Prozesses schließlich mit peribronchialer Fibrose erfolgt.

b) *Käsige Pneumonien* kommen anläßlich des Durchbruchs der käsigen intrathorakalen Lymphknoten in den Bronchus zustande. Die zahlreichen lebenden Bakterien führen infolge der jäh eintretenden käsigen Lymphknotenperforation zu einer sich auf ein Segment oder einen Lappen erstreckenden, indirekten käsigen Pneumonie. Angesichts der kontinuierlichen Bronchusperforationen werden die Segment- und Lappenbronchien von dem bakterienhaltigen Stoff mehrmals überschwemmt.



SCHEMA 2. Progressive Primär-Tbc ohne käsige Veränderungen. Initiale Röntgenveränderung; bronchoskopisches Bild; Rtg- und bronchoskopisches Bild nach der Heilung

Mit der bronchoskopischen Untersuchung vermögen wir die Lokalisation, Form und Größe der Bronchusperforation und den Weg des sich aus der Fistelöffnung entleerenden käsigen Stoffes vom Durchbruch bis zur Heilung zu verfolgen. Im Röntgenbild läßt sich der sich auf das Segment oder den Lappen erstreckende Schatten ätiologisch nicht differenzieren [4, 23, 25, 26, 32, 33, 34, 38].

Bei der käsigen Pneumonie zieht sich der Heilungsprozeß meistens längere Zeit hin. Infolge der Bronchialläsion entwickelt sich Bronchostenose nach der Bronchusperforation. Die Lymphknotenperforation führt zum Verschluß des Bronchus. Die Destruktion des Lungengewebes gestaltet sich je nachdem, wie rasch es gelingt, die Veränderungen zu beheben, von denen die Bronchusstenose herbeigeführt wird [17].

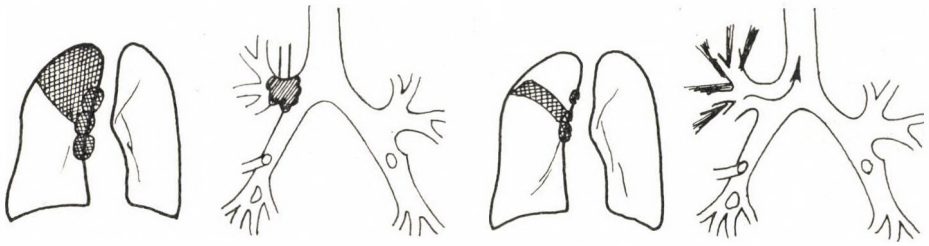
Eine totale Restitution kann nur zustande kommen, wenn das Lun-

gengewebe nicht geschädigt ist. Histologisch entwickeln sich strukturelle Veränderungen auch im geheilten Segment bzw. Lappen, indessen bleibt funktionsfähiges Lungengewebe zurück.

Bei den käsigen Pneumonien ist eine vollständige Heilung nicht möglich. Nach Resorption des Exsudats ergeben die inselartig mit Fibrose geheilten Alveolen in den normal nicht mehr frei, die benachbarten Bronchien erweitern sich, ihre Wand wird steif.

Wegen der bleibenden Veränderungen der Bronchien und der Lungenstruktur erfolgt die Heilung der käsigen Pneumonien mit irreversiblen Schädigungen.

Die Primär-Tbc ist mit dem potentiellen Risiko einer Reaktivierung verknüpft, d. h. sie kann nach



Schema 3. Progressive Primär-Tbc mit käsigen Veränderungen. Initiale Röntgenveränerung;d bronchoskopisches Bild; Rtg- und bronchoskopisches Bild nach der Heilung sowie Bezeichnung der im bronchographischen Bild sichtbaren Veränderungen

weiten und lufthaltigen Segmenten das Röntgenbild der emphysematös erscheinenden Lunge [27, 36].

Die ausgedehnten käsigen Segmentläsionen führen stets zur Destruktion und Distorsion der Struktur des Lungengewebes, so daß auch die benachbarten, nicht käsigen Regionen mit funktionsunfähigem Lungengewebe sowie mit ausgedehnter Fibrose und Schrumpfung heilen [5, 24, 31, 44, 45].

Wegen der Bronchostenose erweitern sich die Lungenkapillaren, die Alveolenwand wird steif und die Luft infolge des durch die Bronchusobstruktion zur Entwicklung kommenden Kollapses von hier absorbiert. Die periphere Luftpassage ist

Jahren in anderer Form, aber an derselben Stelle rezidivieren; darin besteht der Zusammenhang zwischen der Primär-Tbc und der Phthise.

Unter Berücksichtigung dieser Tatsachen haben wir die Untersuchungsresultate und therapeutischen Ergebnisse bei den nachuntersuchten 122 Kindern analysiert.

Die charakteristischen Befunde der Kranken sind in den Tabellen enthalten; den Verlauf der einzelnen Primär-Tbc-Typen zeigen die Schemata, außerdem führen wir hier einzelne für die Gruppe typische Krankengeschichten an.

I. *Einfache Primär-Tbc* (Primärkomplex). Diese Krankheitsformen heilten ohne sichtbare Schädigung der

Bronchien oder des Lungenparenchyms mit Verkalkung oder totaler Restitutio ad integrum. Klinische Symptome sind nicht vorhanden, es besteht Beschwerdefreiheit und Koch-Negativität. Die im Primärstadium mit der Antituberkulotika-Kombination behandelten Kinder befanden sich auch im Präpubertäts- und Pubertätsalter in einem biologisch inaktiven, stabilisierten und geheilten Zustand.

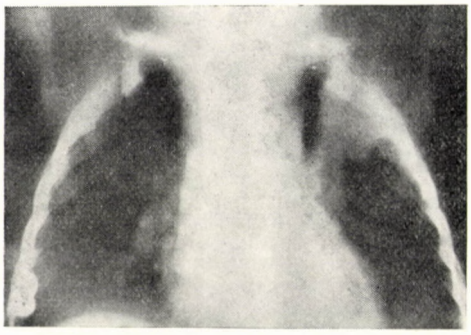


ABB. 1a. FALL 1. Sagittale Schichtaufnahme. Frischer Lymphknotenschatten rechts paratracheal, links tracheobronchial und im vergrößerten Hilus. Primärherd im linken S_2

Fall Nr. 1. L. M., 3 Jahre alter Knabe, Nr. 127/1957. BCG-geimpft. Ansteckungsquelle: Kranker Nachbar mit Kaverne. Wurde am 17. XII. 1957 febril; die Erkrankung hielt man für einen banalen Katarrh. Anschließend wurde die Röntgenuntersuchung vorgenommen und das Kind hiernach in unsere Anstalt eingewiesen. Mantoux 1 : 10 000 stark positiv. In der Thoraxaufnahme sieht man rechtsseitig paratracheal und linksseitig im Hilus einen frischen, vergrößerten Lymphknotenschatten, im rechten S_2 einen großen, perifokal von Entzündung umgebenen Primärherd (Abb. 1a). Bronchoskopisch war eitrige Sekretentleerung aus dem linken oberen Lappenbronchus zu sehen. Die

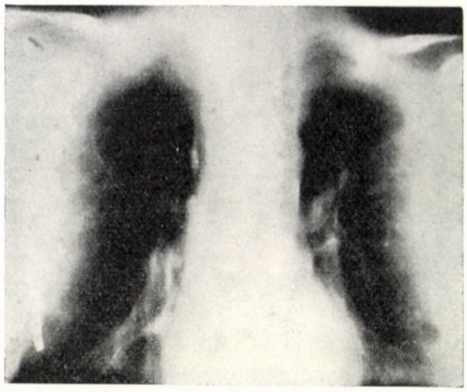


ABB. 1b. FALL 1. Sagittale Schichtaufnahme. Verkalkter Lymphknoten rechts paratracheal, links tracheobronchial und im Hilus. Kleiner verkalkter Primärherd im linken S_2

Koch-Kulturen fielen negativ aus. Nach INH-Behandlung während 4 Monaten war die perifokale Entzündung um den Primärherd resorbiert, sowohl im Herd als auch in den Lymphknoten trat Verkalkung

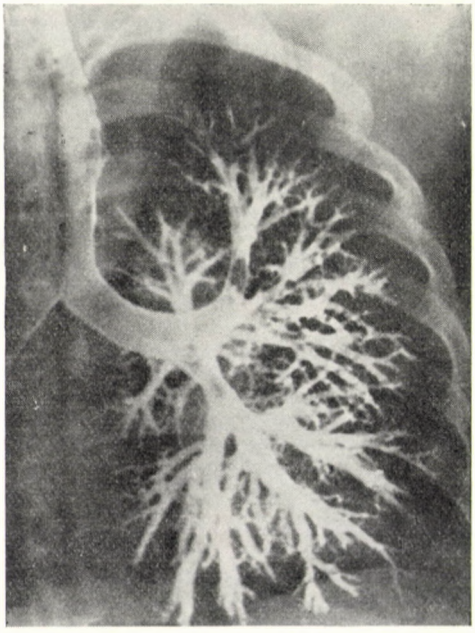


ABB. 1c. FALL 1. Sagittales Bronchogramm. Intakte linksseitige Bronchien

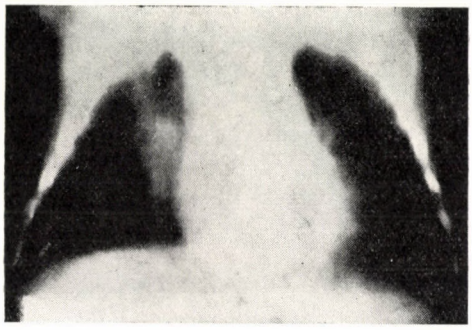


Abb. 2a. Fall 2. Sagittale Schichtaufnahme. Frische Lymphknotenvergrößerung rechts paratracheal, tracheobronchial und im Hilus. Kleiner Herdschatten im rechten S_2

zutage. Patient wurde symptom- und beschwerdefrei entlassen.

Am 22. X. 1964 haben wir den Knaben zur Nachuntersuchung wieder aufgenommen. Er hat sich gut entwickelt, ist symptom- und beschwerdefrei. Mantoux 1 : 100 000 positiv. In der Röntgenaufnahme sieht man rechtsseitig paratracheal

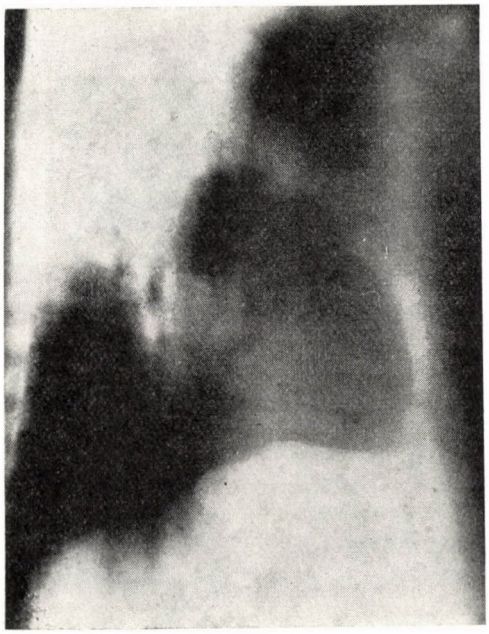


Abb. 2b. Fall 2. Frontale Schichtaufnahme

und im linken Hilus einen verkalkten Lymphknoten, im linken S_2 einen winzigen verkalkten Primärkomplex (Abb. 1b). Koch negativ. Bronchoskopie: Intaktes Bronchialsystem. Das linksseitige Bronchogramm zeigt normale Verhältnisse (Abb. 1c). Dg.: Tbc-Primärkomplex, der in 7 Jahren ohne bleibende Parenchymveränderung mit geringer Verkalkung heilte.

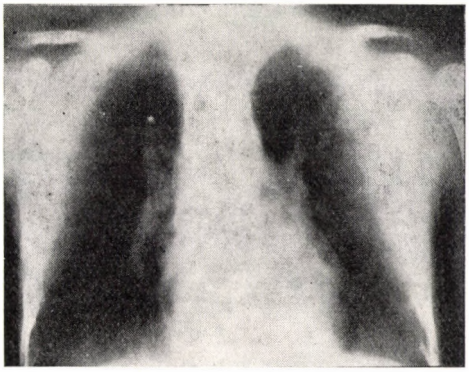


Abb. 2c. Fall 2. Sagittale Schichtaufnahme. Lymphknotenverkalkung rechts paratracheal, tracheobronchial und im Hilus. Kleiner verkalkter Primärherd im rechten S_2. Schwacher retikulärer Schatten an der Basis von S_2

II. Die nicht käsigen Segmentprozesse, die sich seinerzeit im Primärstadium im Anschluß an indirekte Bronchusperforationen entwickelt hatten, wiesen bei der Kontrolluntersuchung in 96% der Fälle das Bild totaler Restitution auf.

Fall Nr. 2. Sz. É., 5 Monate altes Mädchen. Nr. 393/1957. Erhielt keine BCG-Impfung. Von der Mutter angesteckt. Die Erkrankung wurde anläßlich einer Reihenuntersuchung festgestellt. Mantoux 1 : 100 000 stark infiltriert. In den Thoraxaufnahmen sehen wir rechtsseitig paratracheal und im Hilus einen frisch vergrößerten Lymphknoten, im rechten S_2 eine frische fokale Veränderung (Abb. 2a, 2b). Bronchoskopisch war am Eingang des

rechten oberen Lappenbronchus im Tracheobronchialwinkel eine Bronchusperforation zu beobachten. Die Granulation haben wir anläßlich der bis zur Heilung fünfmal vorgenommenen Bronchoskopie beseitigt. Koch-Kulturen negativ. Nach INH + Streptomycinbehandlung während 9 Monaten und den therapeutischen bronchoskopischen Eingriffen geheilt entlassen.

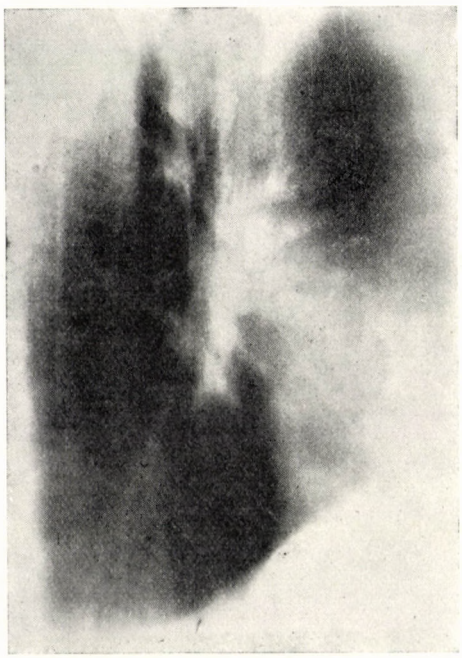


ABB. 2d. FALL 2. Frontale Schichtaufnahme

Nachuntersuchung am 17. IX. 1964: das Kind ist symptom- und beschwerdefrei. Mantoux 1 : 100 000 positiv. In den Thoraxaufnahmen sieht man rechtsseitig paratracheal einen größeren, im Hilus einen kleinen verkalkten Lymphknoten, im rechten S_2 einen winzigen verkalkten Primärherd und einen feinen netzartigen Schatten (Abb. 2c und 2d). Bronchoskopie: Intaktes Bronchialsystem. Koch-Kulturen negativ. Im rechtsseitigen Bronchogramm normale Verhältnisse (Abb. 2e und 2f). Dg.: Bei dem nicht BCG-geimpften

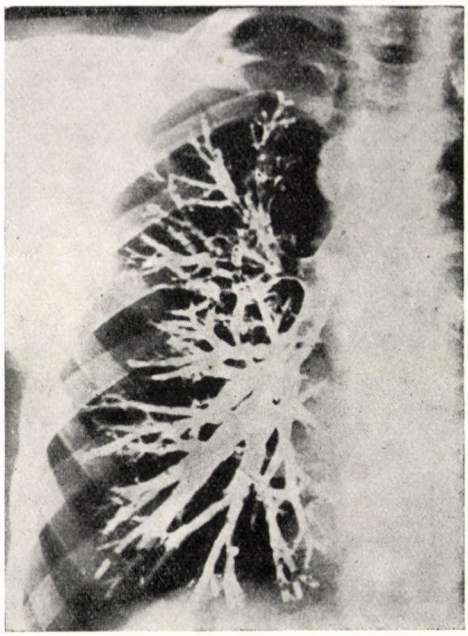


ABB 2e. FALL 2. Sagittales Bronchogramm. Intakte rechtsseitige Bronchien

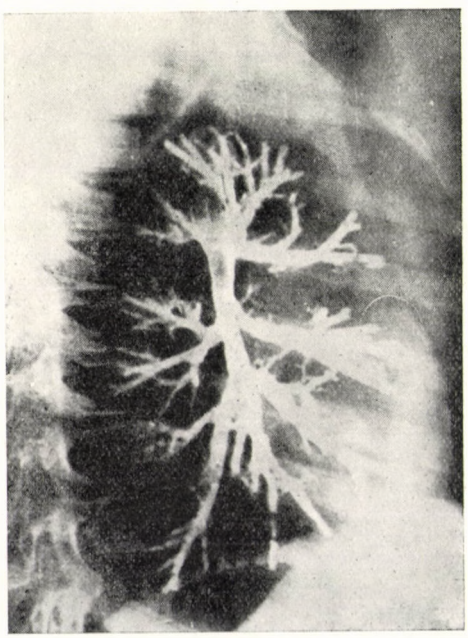


ABB. 2f. FALL 2. Seitliche Aufnahme

Kind ist im Anschluß an die Bronchusperforation der rechten tracheobronchialen Lymphknoten eine Aspirations-Pneumonie aufgetreten, die nach 7 Jahren mit minimaler Parenchymschädigung als geheilt angesehen werden kann.

III. In den mit Bronchostenose einhergehenden Fällen der infolge von käsigen Bronchusperforationen zur Entwicklung gekommenen, Koch-positiven, im Bilde chronischer Atelektasien manifestierten, pathologisch das Röntgenbild der Pneumonia caseosa zeigenden und endobronchial verfolgbaren Prozesse ist die Heilung lediglich bei 6% der Kranken ohne Parenchymschädigung eingetreten.

Bei 94% der käsigen Pneumonien erfolgte die Heilung mit mehr oder minder großer Bronchusschädigung, mit Schrumpfung und Parenchymschädigung, Gewebsdestruktionen,

Tabelle I

Befunde bei Kindern mit einfacher Primär-Tbc

Alter Jahre	Zahl der Fälle	BCG Vakz.	BCG Inok.	BCG ∅	Koch pos.	Koch neg.	Bronchoskopisch sichtbarer Bronchusdurchbruch		Heilung ohne Bronchiektase	Heilung mit Bronchiektase
							ja	nein		
0–2	3	3	0	0	0	3	0	3	3	0
2–4	5	3	2	0	1	4	0	5	5	0
4–6	1	0	1	0	0	1	0	1	1	0
6<	5	2	2	1	0	5	0	5	5	0
Insgesamt	14	8	5	1	1	13	0	14	14	0
	100%	57,14%	35,71%	7,15%	7,15%	92,85%	0,0%	100%	100%	0,0%

Tabelle II

Befunde bei Kindern mit Primär-Tbc ohne käsiger Veränderung

Alter Jahre	Zahl der Fälle	BCG Vakz.	BCG Inok.	BCG ∅	Koch pos.	Koch neg.	Bronchoskopisch sichtbarer Bronchusdurchbruch		Heilung ohne Bronchiektase	Heilung mit Bronchiektase
							ja	nein		
0–2	12	6	1	5	6	6	3	9	12	0
2–4	8	3	1	4	0	8	0	8	8	0
4–6	4	3	0	1	3	1	2	2	3	1
6<	2	1	0	1	0	2	0	2	2	0
Insgesamt	26	13	2	11	9	17	5	21	25	1
	100%	50%	7.31%	42,69%	34,61%	65,39%	19,24%	80,76%	96,15%	3,85%

Tabelle III

Befunde bei Kindern mit progressiver Primär-Tbc mit käsiger Veränderung

Alter Jahre	Zahl der Fälle	BCG Vakz.	BCG Inok.	BCG ∅	Koch pos.	Koch neg.	Bronchoskopisch sichtbarer Bronchusdurchbruch		Heilung ohne Bronchiektase	Heilung mit Bronchiektase
							ja	nein		
0—2	22	7	1	14	9	13	8	14	1	21
2—4	40	13	8	19	18	22	16	24	4	36
4—6	10	4	2	4	3	7	1	9	0	10
6<	10	4	1	5	0	10	3	7	0	10
Insgesamt	82	28	12	42	30	52	28	54	5	77
	100%	34,15%	14,63%	51,21%	36,58%	63,42%	34,14%	65,85%	6,10%	90,99%

Bronchiektasien, Bronchiolektasien und Fibrose an den Stellen, wo Segment- und Lappenschatten im Primärstadium zu sehen waren.

Fall Nr. 3. S. T., 4 Jahre altes Mädchen. Nr. 953/1959. BCG-geimpft. Ansteckungsquelle: Nachbar mit Kaverne. Die Erkrankung wurde anläßlich eines Fieberzustandes festgestellt und das Kind am 9. VII. 1959 von uns aufgenommen. Mantoux 1 : 100 000 stark positiv. In den Thoraxaufnahmen frischer Lymphknoten im rechten Hilus und ein homogener Schatten im rechten S_6 (Abb. 3a und 3b). Mageninhalt: Viele Koch-Kolonien. Bronchoskopie: Intakte große Bronchien auf der rechten Seite; aus dem rechten S_6-Bronchus entleert sich dicker Eiter. In die Tiefe des S_6-Bronchus vermochten wir mit den damals zur Verfügung stehenden bronchoskopischen Instrumenten nicht einzudringen. Nach INH+Streptomycinbehandlung während 8 Monaten trat Koch-Negativität ein, der pneumonische S_6-Schatten war resorbiert. Geheilt entlassen.

Am 3. VI. 1965 zur Nachuntersuchung wieder aufgenommen. Seit der Erkrankung war das Kind häufig febril und hustete viel. Mantoux 1 : 100 000 positiv. In den Thoraxaufnahmen sehen wir ein verkalktes Lymphknotenresiduum im rechten Hilus und einen Schatten mit spongiöser Struktur im rechten S_6 (Abb. 3c und 3d). Bei der Bronchoskopie beobachteten wir die Entleerung von dickem eitrigem Sekret aus dem rechten S_6-Bronchus. Im rechtsseitigen Bronchogramm ist die hochgradige Erweiterung der S_6-Bronchien zu sehen (Abb. 3e und 3f). Koch negativ. Dg.: Als Folgeerscheinung der Bronchusperforation im rechten S_6 aufgetretene Pneumonia caseosa, die mit schwerem Defekt heilte.

In diesen Fällen ist es somit nicht gelungen, die von dem durch käsigen Bronchusdurchbruch in den Bronchus gelangten, als Fremdkörper wirkenden, die Bronchien und Bronchiolen versperrenden Stoff verursachte Veränderung mittels medikamentöser Behandlung, bronchoskopischer Absaugung der großen Bronchien und regelmäßig wiederholter Bronchustoilette vollständig zu sanieren. Die Prophylaxe der infolge Stenose der kleinen Bronchien entstandenen Bronchiolektasien und der im An-

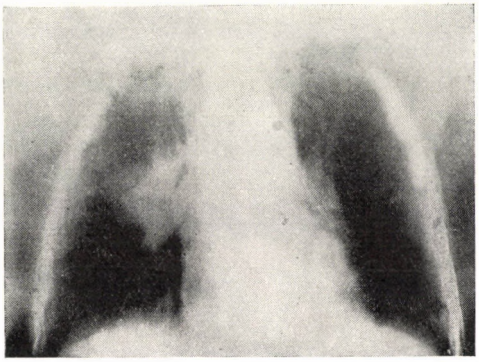


Abb. 3a. Fall 3. Sagittale Schichtaufnahme. Großer frischer Lymphknotenschatten im rechten Hilus, schwellender pneumonischer Schatten im rechten S_6

schluß an die Heilung der großen Bronchien mittels Stenose zustande gekommenen Bronchiektasien war nicht möglich.

Die anscheinend geheilte Primär-Tbc trägt die Möglichkeit der Reaktivierung und lokaler Rezidive in sich. Diese Gefahr nimmt in der Präpubertät und Pubertät ständig zu. Bei 6% unserer nachuntersuchten Kinder war das Bronchialsekret Koch-positiv mit 5—10 Kolonien, was wir als Aktivitätszeichen ansahen und weswegen wir sie wiederholt medikamentös behandelten, bis die Reihenuntersuchungen Koch-negativ ausfielen.

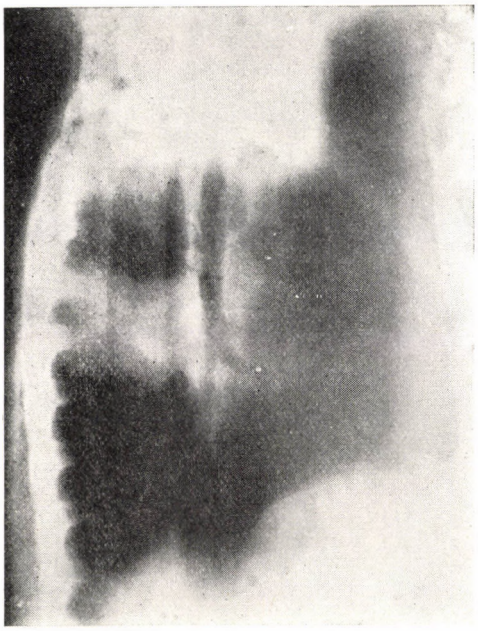


Abb. 3b. Fall 3. Frontale Schichtaufnahme

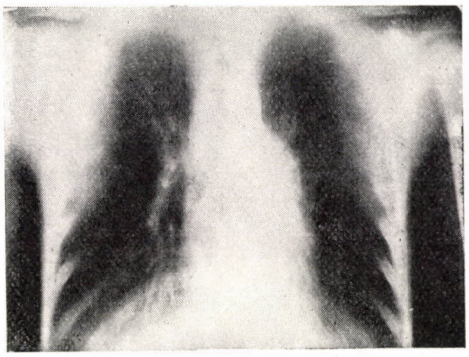


Abb. 3c. Fall 3. Sagittale Schichtaufnahme. Lymphknotenverkalkung im rechten Hilus, Schatten mit spongiöser Struktur im rechten S_6

In 3% der Fälle hat sich auf derselben Seite und am gleichen Ort, wo früher — vor 7—10 Jahren — der Primärprozeß ablief, Pubertäts-Phthise entwickelt, im Bilde von Initialherden, bei völliger Symptom- und Beschwerdefreiheit.

Auch diese Tatsache weist darauf hin, daß in den mit einer Schädigung geheilten Fällen neben systematischer Kontrolle und periodisch wiederholten medikamentösen Behandlungen operative Eingriffe in Frage kommen.

Gestützt auf unsere Erfahrungen müssen wir feststellen, daß bei der Primär-Tbc die frühzeitige Diagnosestellung, die rechtzeitige medikamentöse Behandlung und die therapeutischen bronchoskopischen Absaugungen nicht immer zur vollständigen Heilung führen. Es scheint daher erwünscht, die kindlichen Patienten in Abständen von 5 Jahren

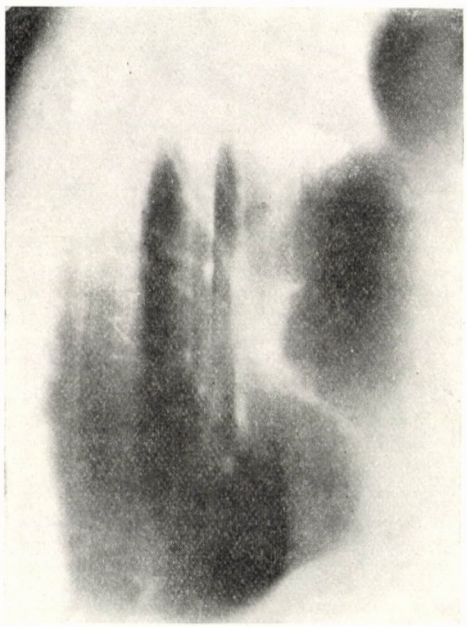


Abb. 3d. Fall 3. Frontale Schichtaufnahme

wiederholt gründlich zu untersuchen, insbesondere in der Präpubertät und Pubertät und auch im jüngeren Erwachsenenalter. Diese Maßnahme würde der modernen Phthise-Prophylaxe dienen.

Im Interesse einer vollkommeneren Therapie der Primär-Tbc wenden wir in den letzten Jahren die Absaugungen mit dem Bronchuskatheter an

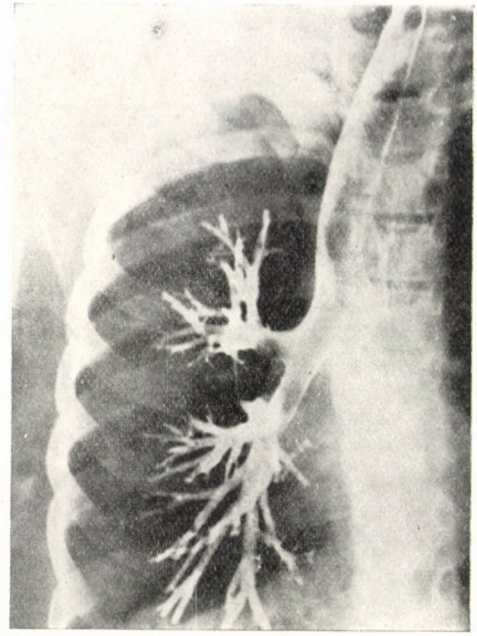


Abb. 3e. Fall 3. Sagittales Bronchogramm. Hochgradige Erweiterung der Bronchien im rechten S_6

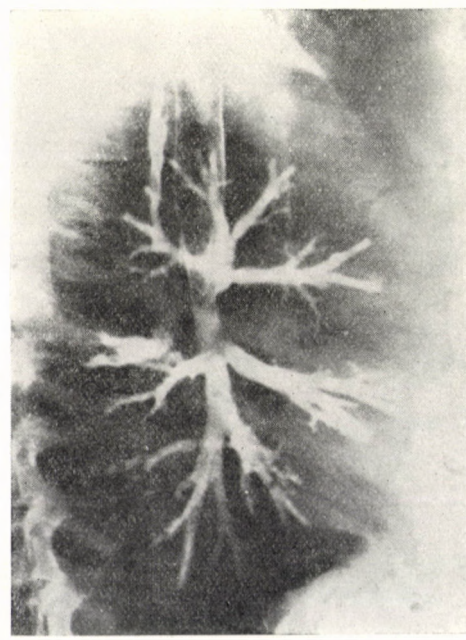


Abb. 3f. Fall 3. Frontalaufnahme

[46,47]. Dieses Verfahren ermöglicht die Freimachung der peripheren kleineren Bronchien und die Beseitigung der sie verstopfenden käsigen Masse. Die Bronchuskatheteruntersuchungen eröffneten neue Möglichkeiten zur rechtzeitigen und gezielten Freimachung der Segment- und Lappenbronchien und damit zur Lösung und Heilung der Atelektasen, so daß nach Absaugung des käsigen Exsudats keine irreversiblen Lungengewebsschädigungen entstehen.

Besprechung

Durch die ätiopathogenetische Untersuchung von postprimären Bronchiektasen wurden bei 122 Kindern die Spätfolgen primärer Tbc-Prozesse ausgewertet. Die Ursache der Lungenparenchym- und Bronchialschädigungen war eine chronische Segment- oder Lappenatelektasie herbeiführende, infolge von Bronchusperforation zur Entwicklung gekommene tuberkulöse Pneumonie.

Jones [22] hat darauf hingewiesen, daß die in schwerer Form ablaufende Primär-Tbc in 70% der Fälle zu ausgedehnten, sog. postprimären Bronchiektasen führt, die im Anschluß an die chronischen Atelektasen regelmäßig in allen Fällen entstehen. Der Dauer der vorhandenen Lungenveränderung und der Ausdehnung der nicht käsigen oder verkästen Veränderung entsprechend entwickelten sich später schwere Parenchymschädigungen und irreversible Gewebsveränderungen wie Schrumpfung und Fibrose. Wegen der durch die kurze Zeit bestehenden Bronchusstenosen verursachten Obstruktionen können ebenfalls derartige Veränderungen im Lungengewebe zustande kommen, weshalb es notwendig ist, die funktionelle Intaktheit des Gebietes mittels rascher diagnostischer bronchoskopischer Untersuchung und sodann mit wiederholten therapeutischen bronchoskopischen Absaugungen aufrechtzuerhalten [12, 35].

Manche Autoren betonen, zwecks Vermeidung von postprimären Schädigungen sei es notwendig, im Interesse totaler Restitution neben der medikamentösen Behandlung auch das Bronchoskop und den chirurgischen Eingriff in Anspruch zu nehmen. Davies hat in 61% seiner medikamentös und mittels bronchoskopischen Absaugungen behandelten und später nachgeprüften Fälle postprimäre Bronchiektasen sowie Gewebs- und Parenchymschädigungen beobachtet. Seal nahm vor den Lungenresektionen Biopsien vor und entschied auf Grund des histologischen Bildes die Frage, ob die Fälle eine operative Lösung oder die Fortsetzung der konservativen Behandlung erfordern.

Unser Material beweist gleichfalls, daß der Genesungsprozeß bei den indirekten Formen der Primär-Tbc (infolge von Bronchusperforation zur Entwicklung gekommene Segmentveränderungen) von den feinen Gewebsdestruktionen bis zu den mit schwerer Parenchymschädigung, Schrumpfung und Bronchiektasen einhergehenden Veränderungen ein

sehr variables Bild zeigt, das nicht als totale Restitution angesehen werden kann. Im Primärstadium dürfen wir von den Absaugungen mit dem Bronchuskatheter, in der Therapie der postprimären Schädigungen von den regelmäßigen Kontrolluntersuchungen und chirurgischen Eingriffen bessere Resultate erwarten.

Zusammenfassung

Es wird über Nachuntersuchungen an 122 Kindern, die 5—10 Jahre zuvor an Primär-Tbc gelitten hatten, berichtet. Der Zustand der Bronchien wurde bronchoskopisch und die einst kranke Seite bronchographisch kontrolliert. Bei 96% der früher an einer käsigen Parenchymveränderung leidenden Kinder ergab die Nachuntersuchung Bronchiektasie am Ort des Krankheitsprozesses. Es wird darauf hingewiesen, daß die käsige Form der Primär-Tbc selbst bei moderner Therapie nicht vollständig geheilt werden kann. Als neue therapeutische Möglichkeit wird die Bronchuskatheter-Biopsie im Kindesalter erwähnt.

Literatur

1. Alexander, H.: Lungenatelektase. Zbl. Tuberk.-Forsch. **55,** 313 (1943).
2. Alexander, H.: Überlegungen zur Frage der Lungenatelektase, unter besonderer Berücksichtigung der Tuberkulose. Beitr. Klin. Tuberk. **104,** 422 (1951).
3. Alexander, H.: Atelektasen der Lunge G. Thieme Stuttgart 1951.
4. Beitzke, H.: Pathologische Anatomie des Tracheobronchialdrüsendurchbruchs. Ergebn. ges. Tuberk.- u. Lung. Forsch. **12,** 17 (1954).
5. Bertoye, A., Depierre, A., Romier, H.: Les émissions tardives et prolongées de bacilles dans la primoinfection tuberculeuse de l'enfant. Pédiatrie **5,** 513 (1950).
6. Brügger, H.: Über Lymphknotenkavernen am Lungenhilus. Tuberk.-Arzt **3,** 497 (1949).
7. Brügger, H.: Die anatomischen Grundlagen der großen gutartigen Verschattungen bei der kindlichen Primärtuberkulose. Beitr. Klin. Tuberk. **103,** 153 (1950).
8. Brügger, H.: Über tuberkulöse Abszesse im Mediastinum nach Lymphknotendurchbruch. Z. Tuberk. **97,** 148 (1951).
9. Catel, W., Hahn, H.: Entstehungsmöglichkeiten und Einteilung der Apneumatosen (Atelektasien). Beitr. Klin. Tuberk. **109,** 510 (1953).
10. Deist, H., Krauss, H.: Allgemeine Pathologie der Tuberkulose. Enke, Stuttgart 1959.
11. Dietzsch, H. J.: Bronchiektasien und Bronchostenosen nach Primärtuberkulose und ihre Behandlung. Mschr. Kinderheilk. **110,** 517 (1962).
12. Doesel, H.: Zum Bronchiallymphknoteneinbruch im Ablauf der Primärtuberkulose und seine Behandlung. Tuberk.-Arzt **17,** 543 (1963).
13. Dufourt, A., Mounier-Kuhn, F.: Les infiltrats pulmonaires secondaires d'origine ganglionnaires. Rev. Tuberc. (Paris) **11,** 155 (1947).
14. Dufourt, A., Mounier-Kuhn, F.: Étude bronchoskopique et comportement des bronches au cours des périodes primaire et secondaire de l'infection tuberculeuse. Schweiz. Z. Tuberk. **5,** 49 (1948).
15. Dufourt, A., Paviot, J., Romain, L., Melle-Bonnet, L.: Évolution radioclinique des fistules gangliobronchiques au cours de la primo-infection. Rev. Tuberc. (Paris) **14,** 958 (1950).
16. Dufourt, A., Depierre, A.: Klinik des Tracheobronchialdrüsendurchbruchs. Ergebn. ges. Tuberk.- u. Lung.-Forsch. **12,** 47 (1954).
17. Ferenczy, S., Nyiredy, G.: A nyirokcsomó gümőkor bronchologiai vonatkozása felnőttekben. XXXII. TBC Nagygyűlés, Budapest 1959.
18. Görgényi, O., Kassay, D.: Die Bedeutung der Bronchusperforation in der Tuberkulose der endothorakalen Lymphknoten. Ann. paediat. (Basel) **168,** 245 (1947).
19. Görgényi, O., Kassay, D.: Atelektasen im Kindesalter. Ergebn. ges. Tuberk.- u. Lung.-Forsch. **14,** 312 (1958).

20. Görgényi-Göttche, O.: Tuberkulose des Kindes. Springer, Wien, 1951.
21. Görgényi-Göttche, O.: Die Tuberkulose der endothorakalen Lymphknoten im Kindesalter. Akadémiai Kiadó, Budapest, 1962.
22. Jones, E.: Bronchiectasis following Primary Tuberculosis. Amer. J. Dis. Child. **72,** 296 (1946).
23. Kleinschmidt, H.: Die anatomischen Grundlagen der sog. Epituberkulose. Mschr. Kinderheilk. **97,** 273 (1949).
24. Koch, O.: Zur Pathologie der Tuberkulose des lymphatischen Systems. Tuberk.-Arzt **6,** 67 (1952).
25. Leitner, H.: Intrabronchiale Perforationen von tuberkulösen Hiluslymphknoten. Beitr. Klin. Tuberk. **103,** 257 (1950).
26. Miller, F. J., Seal, R. M., Taylor, M. D.: Tuberculosis in children. J. Churchill, London 1963.
27. Mounier-Kuhn, F.: Les manifestations trachéo-bronchiques au cours de la période primo-secondaire de l'infection tuberculeux (Étude bronchologique). Sem. Hôp. Paris **25,** 1045 (1949).
28. Müller, R. W.: Über die Epituberculose. Beitr. Klin. Tuberk. **99,** 195 (1943).
29. Müller, R. W.: Über Ventilstenose der Bronchien. Med. Welt (Berl.) **20,** 1017 (1951).
30. Müller, L. R.: Der Tuberkuloseablauf im Körper. G. Thieme, Stuttgart, 1952.
31. Pasteur, W.: Amer. J. med. Sci. 242 (1890) (zit. Beitzke)
32. Paunz, M.: Beiträge zur Diagnose des Durchbruchs tuberkulöser Tracheobronchialdrüsen in die Luftwege bei Kindern. Z. Hals-, Nas-. u. Ohrenheilk. **32,** 950 (1934).
33. Paunz, M.: Das klinische Bild des Durchbruchs tuberkulöser Trachealbronchialdrüsen in die Luftwege bei Kindern. Acta oto-laryng. (Stockh.) **21,** 270 (1934).
34. Paunz, M.: Das klinische Bild des Durchbruchs tuberkulöser Bronchialdrüsen in die Luftwege. Acta otolaryng. (Stockh.) **21,** 279 (1934).
35. Pechstein, J.: Bedeutung frühzeitiger bronchologischer Diagnostik und Therapie im Kindesalter. Mschr. Kinderheilk. **113,** 684 (1965).
36. Ranke, K. E.: Primäraffekt, sekundäre und tertiäre Stadien der Lungentuberkulöse. Dtsch. Arch. klin. Med. **201** (1916).
37. Redeker, F.: Zur Einordnung atelektatischer Vorgänge im Ablauf des Tuberkuloseschubes. Z. Tuberk. **84,** 170 (1938).
38. Rich, L.: The Pathogenesis of Tuberculosis. Thomas, Springfield, 1951.
39. Rössle, R.: Die path.-anatomischen Grundlagen der Epituberkulose. Virchows Arch path. Anat. **296,** 1 (1936).
40. Schwartz, Ph.: Bronchialwandschädigungen durch tuberkulöse Lymphknoten und ihre Beziehung zu primären Bronchialwandtumoren. Beitr. Klin. Tuberk. **103,** 192 (1950).
41. Schwartz, Ph.: Einbrüche tuberkulöser Lymphknoten in das Bronchialsystem und ihre pathogenetische Bedeutung. Beitr. Klin. Tuberk. **103,** 182 (1950).
42. Schwartz, Ph.: Nyirokcsomók, tüdővész, tüdőrák. Tuberkulózis **17,** 321 (1964).
43. Simon, O.: Tuberkulose und Atelektase. Ergebn. ges. Tuberk.- u. Lung.-Forsch. **1,** 333 (1941).
44. Soulas, A., Mounier-Kuhn, P.: Traité de la Bronchologie. Masson, Paris 1949.
45. Sternberg, G.: Über die Erweichung bronchialer Lymphdrüsen und ihre Folgen. Wien. klin. Wschr. **18,** 1214 (1905).
46. Székely, E.: Hörgőkathéteres vizsgálatok a gyermekkorban. Tuberkulózis **17,** 184 (1964).
47. Székely, E.: Die Katheterbiopsie der Lunge in Lokalanaesthesie. Prax. Pneumol. **20,** 78 (1966).
48. Uhlinger, E.: Die Epidemiologie des Bronchialdurchbruchs tuberkulöser Lymphknoten. Beitr. Klin. Tuberk. **110,** 128 (1953).
49. Uhlinger, E.: Lungensegment und Lungentuberkulose. Schweiz. Z. Tuberk. **11,** 237 (1934).
50. Wurm, H.: Tuberkulose und Atelektase. Ergebn. ges. Tuberk.- u. Lung.-Forsch. **12,** 121 (1954).
51. Zeyland, J.: Massivatelektasie und Bronchiektasie. Z. Tuberk. **81,** 209 (1938).

Chefarzt Dr. S. Halász
Mártonhegyi út 6
Budapest XII, Ungarn

Acta Paediatrica Academiae Scientiarum Hungaricae Vol. 8 (1), pp 41—51 (1967)

Investigations Regarding Glucose-6-Phosphate Dehydrogenase Deficiency in Hungary

By

J. Rosta, Zita Makói and M. Reif

First Department of Paediatrics, University Medical School, and 17th District Paediatric Clinic, Budapest

(Received August 17, 1966)

Haemolytic disorders following the consumption of certain plants and drugs have long been known under the terms favism and primaquine sensitivity, but it was recognized only ten years ago that the deficiency of glucose-6-phosphate-dehydrogenase (G-6-PD), an enzyme of decisive importance in sugar and energy metabolism of red cells, was in the background of these diseases and sometimes in that of neonatal icterus gravis as well [14, 33, 42, 43, 45, 54, 55, 62, 68, 74]. The biochemical consequences of the deficiency have been discussed in detail by numerous authors [51, 53, 78, etc].

Haemolytic anaemia may result from the deficiency of certain other enzymes involved in the sugar metabolism of erythrocytes [6, 28, 60]. For instance, the deficiency of pyruvate kinase [53, 67], diphosphoglycerate mutase [5] or glutathione [10, 50] may contribute to the development of neonatal icterus gravis. Since defects of this nature are hereditary and not associated with spherocytosis, they all come under the collective term, congenital non-spherocytic haemolytic anaemia.

The deficiency of G-6-PD, dominantly bound to the X chromosome, is inherited with changing expressivity. In females, it brings about clinical symptoms in homozygotes only. Heterozygotes can be recognized only by the decrease in enzymatic activity. The number of those afflicted with this congenital disease, the most widespread beside diabetes, may exceed a hundred millions in the world.

Aetiology, appearance and clinical course of the disease are not determined by genetic factors alone. While haemolysis appears in newborn age in certain populations such as the Greeks [15, 16, 23], it develops later in American negroes. While — apart from the fundamental defect — haemolysis is usually elicited by various other factors, their effect varies according to ethnic groups and, within them, even according to age. Beside G-6-PD deficiency, the inhalation of naphthalene has proved to be a significant factor in the pathogenesis of neonatal and kernicterus in Greece [69]. The haemolytic action of large doses of synthetic vitamin K (which used to be regularly administered to prematures) and sul-

phonamides is pronounced, and G-6-PD deficiency often — though not invariably — aggravates the process [80]. Neonatal acidosis is another provocative factor, and it is probable that diabetes induces haemolysis by means of acidosis [33]. Haemolysis in the newborn may be caused also by drugs administered to the mother during pregnancy or confinement [8]. Haemolytic crisis provoked by psychic factors has likewise been reported [74]. While sometimes only the red cells are affected, the anomaly may involve the leucocytes, platelets and other elements. Although the influence of external factors cannot be denied, some additional, genetically determined temporary or prolonged enzymatic disorders are probably in the background of the said differences [21]. This theory seems to be substantiated by recently discovered biochemical differences in the Michaelis constants, the optimum pH-value and the electrophoretic properties, existing between the respective G-6-PD-deficient members of different races [3, 35, 36, 37, 38].

The frequency of G-6-PD deficiency has been investigated in numerous countries, and it is only natural that most screening tests have been done in populations among whom haemolytic diseases are frequent. The highest (60 per cent) incidence of G-6-PD deficiency has so far been found among the Sephardic jews of Minor-Asian origin; it varied from 1 to 20 per cent in the Caucasian population of the Mediterranian countries, and among African and American negroes, but amounted to not more than 2 to 3 per cent in Southeast Asia. Data regarding screening tests are listed in Table I.

The incidence of G-6-PD deficiency and certain haemoglobinopathies (S-Hb) is known to be comparatively high in areas where malaria is frequent [3, 12, 13, 41]. This is evident from Table I, but becomes more conspicuous if the geographical distribution of malaria and that of G-6-PD deficiency is compared in the two maps of Fig. 1. The frequency of malaria and that of G-6-PD deficiency are, according to literary data, correlated not only in certain countries but also within circumscribed geographical units (highland against lowland or littoral regions, etc.) [1, 2, 25, 34]. Since the plasmodium needs reduced glutathion, it is evident that persons with G-6-PD deficiency exhibit a certain immunity to malaria. This would explain the world-wide distribution of an otherwise unfavourable defect.

The fact that cases of G-6-PG deficiency have but sporadically been observed in Central and Northern Europe may likewise be explained by the malaria theory. Reports of this kind have so far been received from England [7], Finland [24], Switzerland [59], Germany [26, 29, 73], Rumania [40] and Sweden [18]. Some of the family histories of these cases, however, reveal or point to the possibility of past immigration, e.g. in a Dutch family which has been followed through several generations and in which 547 persons were examined of whom 47 females showed a



FIG. 1 The upper map illustrates the geographical distribution of malaria. The lower map shows results of screening tests concerning G-6-PD deficiency. Blank areas indicate areas where either no such tests have been made or only sporadic cases of deficiency were registered. Improvement of the methods for ascertaining the distribution of haemoglobinopathies will probably provide additional proofs of the identity of malarial and G-6-PD deficient areas

partial, and 26 males a total, lack of enzymatic activity [39]. It was in the child of an immigrant family of partly Jewish origin that G-6-PD deficiency with clinical manifestations was demonstrated in the course of the first Hungarian screening tests [65].

MATERIAL AND METHOD

Considering the probable rarity of G-6-PD deficiency in Hungary, we have restricted the screening test to cases of icterus gravis of unexplained aetiology, and studied such patients since January, 1965.

The method of MOTULSKY and CAMP-

BELL [47] has been used, considering the decoloration of brilliant cresyl blue the measure of adequate G-6-PD activity. Although a number of additional methods have been described [52, 56], we preferred the said technique because, being widely used, it facilitates comparison with the results obtained in other countries. Besides, the time and character of decoloration make it possible to demonstrate intermediate activity. The screening test has been performed in 100 children. In 70 of them (37 males and 33 females), all born in Hungary, the test was made on account of unexplained neonatal icterus gravis or, in some cases, in that of prolonged icterus.

The observed maximum of serum bilirubin concentration exceeded 20 mg per 100 ml in 31, 17.5 mg in 26, and 15 mg per 100 ml in 13 cases. Eight of the latter were cases of prolonged icterus and their history justified the supposition of earlier, still higher, bilirubin levels. Cases of Rh and ABO incompatibility were excluded from the series. Coombs' test was invariably negative. Premature babies were not examined.

RESULTS

Complete absence of G-6-PD activity was observed in none of the cases and diminished activity in a single infant only.

Case report. A. V., female, was born February 15, 1965, and admitted six days later with hyperbilirubinaemia. Birth weight, 2550 g; blood group, A Rh-positive; maternal blood group, A Rh-positive; Coombs' test, negative; serum bilirubin level at admission, 17.6 mg per 100 ml. Tests performed at 10 and 40 days, 5 1/2 and 16 months all showed partial cresyl blue decoloration between the 150th and 180th minutes. On the last occasion, the method of SCHÄRER et al. [59] also pointed to diminished enzymatic activity. The case was diagnosed as one of intermediate activity characteristic of heterozygotes, and avoidance of haemolytic substances was accordingly advised.

The maternal red cells exhibited normal G-6-PD activity. The mother being unmarried, it was impossible to examine the father and determine his genetic status.

A second series comprised 30 older Greek children whose history revealed excessive neonatal jaundice. The screening test was, thus, doubly indicated in this group: by the Mediterranean origin and the high degree neonatal jaundice. This notwithstanding, no case of diminished G-6-PD activity was found.

DISCUSSION

This was the second attempt at estimating the incidence of G-6-PD deficiency in Hungary. Employing three different methods, SZABÓ and VIRÁG [65] estimated G-6-PD activity semiquantitatively in 404 cases; in 40 per cent of these two or all of the three methods were used. Their material consisted to the major part of adults and children who had no internal disease. Most of the 82 children examined on account of neonatal jaundice, were premature or suffering from immune-haemolytic disease which by itself would have explained the pathological jaundice. There were only 16 cases of icterus gravis of unexplained aetiology. Three of them were subjected to Motulsky's, eight to the Tönz-Betke, and five to the spot test.

The fact that our Hungarian patient material consisted of 70 mature neo-

TABLE I

G-6-PD-deficiency tests
(m = male, f = female)

Country	Author; number of reference	Sex	Number of tests	Percentage incidence of deficiency	Notes
Europe					
Czechoslovakia	HOSKOVÁ et al. [30] 1965	m f	118 39	∅	
England	ERDŐHÁZI & HIGHMAN [20] 1962	m f	116 88	∅	
Greece	DOXIADIS et al. [14] 1961	m+f	100	1 14.5	Cord blood Neonatal jaundice
	ZANNOS-MARIOLEA & KATTAMIS [77] 1961	m+f	1200	0.7—3.0	Greek mainland, Crete, Cyprus
	CHOREMIS et al. [12] 1962	m	175	6.2—14.5	Malarious Greek area
	FESSAS et al. [21] 1962	m	786	2.92	Newborns
	ZANNOS-MARIOLEA et. al [79] 1962	m+f	142	3.5	
	CHOREMIS et al. [13] 1963	m	532	2.8—17.6	Areas of different altitude
	VALAES et al. [70] 1965	m f	1252 137	4.93 44.6	Cases of jaundice from Lesbos
Hungary	SZABÓ & VIRÁG [65] 1964	m+f	404	1 case	Of which 90 neonatal jaundices of diverse aetiology
	Present studies	m+f	100	∅	Non-incompatible icterus gravis; one intermediate case
Italy	BABINI & SALVIOLI [4] 1962			4.7	Cases of icterus gravis in 2 1/2 yrs
	SALVIOLI & BABINI [57] 1963	m+f	100	∅	Cord blood
Sweden	ENGELSON & KJELLMAN [18, 19] 1961—63		72	5.5	Cases of hyperbilirubinaemia, protracted reaction
Asia					
China (Taiwan)	LU et al. [46] 1965	m f	878 715	3 —	
(Hongkong)	YUE & STRICKLAND [76] 1965		1174	3.74	

TABLE I (continued)

Country	Author; number of reference	Sex	Number of tests	Percentage incidence of deficiency	Notes
Iran	WALKER & BOWMAN [73] 1959	m f	358 198	9.8 6.0	
Israel	SHEBA et al. [61] 1962		264	4.4	Arab
			819	0.4	Ashkenazy jews
			196	58	Non-Ashkenazy jews: Jews of Kurdish origin
			902	24	Jews of Iraqui origin
			537	15	Jews of Iranian origin
			80	6.3	Jews of Syrian origin
			152	1.0	Jews of Turkish origin
			415	5.3	Jews of Yemenite origin
			152	0.7	Jews of Greek and Bulgarian origin
			837	0.9	Jews of North African origin
	SZEINBERG et al. [66] 1963			2—3	Sephardic and Mediterranean jews
Japan	SUTOW et al. [63] 1956			2.2	
Malaya	VELLA [72] 1961	m	240	2.5	Chinese
			132	3.3	Indian
			16	37.5	Jews of Persian, Iraqui origin
			155	0.6	Malayan
			51	40.0	Jaundiced Chinese newborn
Philippine Islands	NITOWSKY et al. [48] 1965	m+f	22	2 cases	
Thailand	KRAUTRACHUE et al. [41] 1962	m	519	16	Malarious area
	FLATZ et al. [22] 1963		1327	11.5	
Turkey	SAY et al. [58] 1965	m	1000	∅	Newborns of Ankara
		m+f	301	∅	Greeks, Armenians Jews (Istambul),
		m	208	1.9	Kurdish Turkish,
		m	200	3.5	Cypriote Turks,
		m+f	364	0.9—11.4	Different territories of South Turkey

TABLE I (continued)

Country	Author; number of reference	Sex	Number of tests	Percentage incidence of deficiency	Notes
Africa					
East Africa	ALLISON [1] 1960	m+f	964	1.7—28.0	Highland-lowland
Nigeria	CAPPS et al.[9] 1963	m	98	20.6	
South Africa	LEVIN et al. [44] 1964	m+f m	— 80	1.3 7—14	* Protracted intermediate reaction
	ENDOZIEN [17] 1964	f m	— —	5 14* 20 2*	Controls Jaundiced Bantus
America					
U. S. A.	CHILDS & ZINKHAM [11] 1958	m f	144 184	14 2	Negroes
	GROSS et al. [27] 1958	—	305	7.2 1.3	Negroes Caucasians
	SUTTON [64] 1963		175 153	13 13	Negroes West Indies
	O'FLYNN & HSIA [49] 1963	m	624	11.2	Negroes
Australia					
New Britain	KIDSON [34]	f	212	∅	
New Guinea	KIDSON [34]	m	470	4	
New Guinea	GAJDUSEK & KIDSON [25]			1—18	Lowland-highland

nates whose icterus gravis could not be ascribed to any other pathogenic factor inducing immune-haemolysis, ensured its homogeneity. Thus, we supplemented the first Hungarian data by investigations of a material which could be expected to reveal diminished G-6-PD activity as the possible background of pathological jaundice.

Results obtained in the present investigations show that G-6-PD deficiency cannot be a frequent cause of neonatal haemolytic disease in Hungary. As already noted, cases with complete deficiency did not occur and in a single case only did the tests point to diminished activity.

It was surprising to find no case of G-6-PD deficiency among Greek children. This may have been due to that most of the investigated Greek

families originated from Macedonia and the Pindus Mountains where the incidence of malaria and G-6-PD deficiency is low (in the latter group, 2 to 3 per cent).

Although the small number of positive results obtained in Hungary might be used as an argument against the continuation of screening tests, there are two factors to justify their performance in countries where G-6-PD deficiency has hitherto been sporadic.

(i) The increase in the number of travels and changes of domicile in recent years.

(ii) The prophylactic significance of the avoidance of drugs inducing haemolysis in defective subjects.

It would, therefore, be advisable to determine G-6-PD activity in every haemolytic case of unknown aetiology, even in countries apparently exempt from this enzyme deficiency.

Summary

Glucose-6-phosphate-dehydrogenase (G-6-PD) activity has been determined in the red cells of 70 mature Hungarian infants suffering from icterus gravis of unexplained origin. Complete lack of activity was found in none of them, while diminished activity characteristic of intermediate cases occurred in a single heterozygote infant.

G-6-PD deficiency was found in none of 30 children of Greek origin whose history revealed pronounced neonatal jaundice.

References

1. Allison, A. C.: G-6-PD deficiency in red blood cells of East Africans. Nature (Lond.) **186,** 531 (1960)
2. Allison, A. C.: Malaria and glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency. Nature (Lond.) **197,** 609 (1963)
3. Allison, A. C., Clyde, D. F.: Malaria in African children with deficient erythrocyte glucose-6-phosphate dehydrogenase. Brit. med. J. **1,** 1346 (1961).
4. Babini, B., Salvioli, G. P. jr.: Incidenza della deficienza di glucosio-6-fosfato deidrogenase nell'ittero grave del neonato. Boll. Soc. ital. Biol. sper. **38,** 1092 (1962).
5. Bowdler, A. J., Prankerd, T. A. J.: Studies in congenital non-spherocytic haemolytic anaemias with specific enzyme defects. Acta haemat. (Basel) **31,** 65 (1964).
6. Bowman, H. S., Procopio, F.: Hereditary non-spherocytic haemolytic anaemia of pyruvate kinase deficient type. Ann. intern. Med. **58,** 567 (1963).
7. Brodribb, H. S., Worsam, A. R. H.: Favism in an Englishwoman. Brit. med. J. **1,** 1367 (1961).
8. Brown, A. K., Cevik, N.: Hemolysis and jaundice in the newborn following maternal treatment with sulfamethoxypyridazine (Kynex). Pediatrics **36,** 742 (1966).
9. Capps, F. P. A., Gilles, H. M., Jolly, H., Worlledge, S. M.: Glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency and neonatal jaundice in Nigeria. Lancet **2,** 379 (1963).
10. Carson, P. E., Brewer, G. J., Ickes, C.: Decreased glutathione reductase with susceptibility to hemolysis. J. Lab. clin. Med. **58,** 804 (1961).
11. Childs, B., Zinkham, W.: A genetic study of a defect in glutathione metabolism of the erythrocyte. Bull. Johns Hopkins Hosp. **102,** 21 (1958).
12. Choremis, C., Zannos-Mariolea, L., Kattamis, M. D. C.: Frequency of glucose-6-phosphate dehydrogenase in certain highly malarious areas of Greece. Lancet **1,** 17 (1962).

13. Choremis, C., Fessas, P., Kattamis, C., Stamatoyannopoulos, G., Zannos-Mariolea, L., Karaklis, A., Belios, G.: Three inherited red-cell abnormalities in a district of Greece. Lancet **1,** 907 (1963).
14. Doxiadis, S. A., Fessas, P., Valaes, T.: Glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency. A new aetiological factor of severe neonatal jaundice. Lancet **1,** 297 (1961).
15. Doxiadis, S. A., Valaes, T., Karaklis A., Stavrakakis, D.: Risk of severe jaundice in glucose-6-phosphate deficient newborns. Differences in population groups. Lancet **2,** 1210 (1964).
16. Doxiadis, S. A., Valaes, T.: The clinical picture of G-6-PD deficiency in early infancy. Arch. dis. Childh. **39,** 545 (1964).
17. Edozien, J. C.: Deficiency of G-6-PD in Nigeria. Bull. Wld Hlth Org. **31,** 417 (1964).
18. Engelson, G., Kjellman, B.: Glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency. Lancet **2,** 932 (1961).
19. Engelson, G., Kjellman, B.: Red cell glucose-6-phosphate dehydrogenase and glutathione stability in neonatal hyperbilirubinaemia. Acta paediat. (Uppsala) **52,** 82 (1963).
20. Erdőházi, M., Highman, W. J.: Glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency in Britain. Lancet **2,** 1274 (1962).
21. Fessas, P., Doxiadis, S. A., Valaes, T.: Neonatal jaundice in glucose-6-phosphate dehydrogenase deficient infants. Brit. med. J. **2,** 1359 (1962).
22. Flatz, G., Szingam, S., Komris, V.: Neonatal jaundice in G-6-PD deficiency. Lancet **1,** 1382 (1963).
23. Freier, S., Mayer, K., Levene, C., Abrahamov, A.: Neonatal jaundice associated with familial G-6-PD deficiency in Israel. Arch. Dis. Childh. **40,** 280 (1965).
24. Furuhjelm, U., Vuopio, P.: Glucose-6-phosphate-dehydrogenase deficiency. Lancet **2,** 1366 (1961).
25. Gajdusek, D. C., Kidson, C.: Congenital defects of the central nervous system associated with hyperendemic goiter in a neolithic highland society of Netherlands New Guinea. II. Glucose-6-phosphate dehydrogenase in the Mulia population. Pediatrics **29,** 364 (1962).
26. Gehrmann, G. A., Sturm jr., Amelung, D.: Favismus in Deutschland. Dtsch. med. Wschr. **88,** 1865 (1963).
27. Gross, R., Hurkitz, R., Marks, P. A.: An hereditary enzymatic defect in erythrocyte metabolism: glucose-6-phosphate-dehydrogenase. J. clin. Invest. **37,** 1176 (1958).
28. Harvald, B., Hahel, K. H., Squires, R., Trap-Jensen, T.: Adenosine-triphosphate deficiency in patients with non-spherocytic haemolytic anaemia. Lancet **2,** 18 (1964).
29. Hennemann, H. H.: Diskussionsbeitrag. Verh. dtsch. Ges. inn. Med. **70,** 653 (1964).
30. Hosková, A., Cech, M., Noll, A.: O moznosti defektu glukoto-6-fosfat-dehydrogenazy u nas. Čas. Lék. čes. **104,** 262 (1965).
31. Hsia, D. Y.: Bilirubin metabolism. Pediat. Clin. N. Amer. **12,** 713 (1965).
32. Jim, R. T. S., Chu, F. K.: Hyperbilirubinaemia in a newborn chinese infant. Pediatrics **31,** 1046 (1963).
33. Kellermeyer, R. N., Tarkov, A. R., Brewer, G. J., Carson, P. E., Alving, A. S.: Hemolytic effect of therapeutic drugs. J. Amer. med. Ass. **180,** 388 (1962).
34. Kidson, C.: Erythrocyte glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency in New Guinea and New Britain. Nature (Lond.) **190,** 1120 (1961).
35. Kirkman, H. N.: Genetic control of human enzymes. Pediat. Clin. N. Amer. **10,** 299 (1963).
36. Kirkman, H. N., Rosenthal, I. M., Simon, E. R., Carson, P. E., Brinson, A. G.: "Chicago I" variant of glucose-6-phosphate dehydrogenase in congenital hemolytic disease. J. Lab. clin. Med. **63,** 715 (1964).
37. Kirkman, H. N., Schettini, F., Pickard, B. M.: Mediterranean variant of glucose-6-phosphate dehydrogenase. J. Lab. clin. Med. **63,** 726 (1964).
38. Kirkman, H. N., Doxiadis, S. A., Valaes, T., Tassopoulos, N., Brinson, A. G.: Diverse characteristics of glucose-6-phosphate dehydrogenase from Greek children. J. Lab. clin. Med. **65,** 212 (1965).
39. Klein Obbink, H. J.: Glucose-6-PD deficiency in a Dutch family. Acta genet. (Basel) **15,** 21 (1965).
40. Kondi, V., Mitrica, N., Iacobescu, A., Balan, St.: Deficienta in glukoza-6-fosfat dehidrogenaza. Med. interna (Buc.) **16,** 899 (1964).
41. Kruatrachue, M., Charoenlarp, P., Chongsuphajaisiddhi, T., Harinasuta, Ch.: Erythrocyte glucose-6-phosphate dehydrogenase and malaria in Thailand. Lancet **2,** 1183 (1962).
42. Larizza, P., Brunetti, P., Gignani, F.: Enzyme deficiency in haemolytic anaemias. Lancet **1,** 601 (1960).
43. Lee, C., Tink, A., Robin, H., Harley,

J.: Neonatal jaundice: two cases associated with G-6-PD deficiency in erythrocytes. Med. J. Aust. **2,** 315 (1961).
44. Levin, S. E., Charlton, R. N., Freiman, M. B.: Glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency and neonatal jaundice in South African Bantu infants. J. Pediat. **65,** 757 (1964).
45. Löhr, G. W.: Favism. In: Linneweh, F. (Ed): Erbliche Stoffwechselkrankheiten. Urban und Schwarzenberg, München—Berlin 1962. Pp. 307—323.
46. Lu, T., Wei, H., Blackwell, R. Q.: Studies on neonatal hyperbilirubinemia and G-6-PD deficiency in Chinese newborns (Taiwan). XI. Int. Congress of Pediatrics, Tokyo 1965.
47. Motulsky, A. G., Campbell, J. M.: cit. 14.
48. Nitowsky, H. M., Soderman, D. D., Herz, F.: Glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency in Philippines. Lancet **1,** 917 (1965).
49. O'Flynn, M. E. D., Hsia, D. Y. Y.: Serum bilirubin levels and glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency in newborn American negroes. J. Pediat. **63,** 160 (1963).
50. Oort, M., Loos, J. A., Prino, H. K.: Absence of reduced glutathione in erythrocytes: a new clinical and biochemical entity. Vox Sang. (Basel) **6,** 370, 1961.
51. Oski, F. A.: The metabolism of erythrocytes and its relation to hemolytic anaemias. Pediat. Clin. N. Amer. **12,** 687 (1965).
52. Oski, F. A., Growney, P. M.: A simple micromethod for the detection of erythrocyte glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency. J. Pediat. **66,** 90 (1965).
53. Oski, F. A., Nathan, D. G., Sidley, V. W., Diamond, L. K.: Extreme hemolysis and red cell distortion in erythrocyte pyruvate kinase deficiency. New Engl. J. Med. **270,** 1023 (1964).
54. Panizon, F.: Erythrocyte enzyme deficiency in unexplained kernicterus. Lancet **2,** 1092 (1960).
55. Panizon, F.: L'ictère grave du nouveau-né associé a une deficience en glucose-6-phosphate déhydrogenase. Biol. Neonat. (Basel) **2,** 167 (1960).
56. Rakitzis, E. T.: Test for glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency. Lancet **2,** 1182 (1964).
57. Salvioli, G. P. jr., Babini, B.: La fréquence de la déficience congenitale en glucose-6-phosphate-dehydrogenase erythrocytaire chez les nouveau-nés de la ville de Bologne. Arch. franç. Pédiat. **20,** 459 (1963).
58. Say, B., Ozand, P., Berkel, I., Cevik, N.: Erythrocyte G-6-PD deficiency in Turkey. Acta paediat. scand. **54,** 319 (1965).
59. Schärer, K., Herzka, H., Marti, H. R.: Kernicterus bei Mangel an Glukose-6-Phosphat Dehydrogenase der Erythrozyten. Helv. paediat. Acta **18,** 148 (1963).
60. Schneider, A. S., Valentine, W. N., Nattori, M., Heins, H. L. jr.: A new erythrocyte enzyme defect with hemolytic anaemia: triose-phosphate isomerase (TPI) deficiency. Blood **24,** 885 (1964).
61. Sheba, C., Szeinberg, A., Ramot, B., Adam, A., Aschkenazi, I.: Epidemiologic survey of deleterious genes in different population groups in Israel. Amer. J. publ. Hlth **52,** 1101 (1962).
62. Smith, G. D., Vella, F.: Erythrocyte enzyme deficiency in unexplained kernicterus. Lancet **1,** 1133 (1960).
63. Sutow, W. W., Moloney, W. C., Margolis, C.: Kernicterus in Japanese infants. Pediatrics **27,** 349 (1956).
64. Sutton, R. N. P.: Erythrocyte glucose-6-phosphate-dehydrogenase deficiency in Trinidad. Lancet **1,** 855 (1963).
65. Szabó, L., Virág, I.: A vörösvérsejtek glucose-6-phosphat dehydrogenase enzym-defektusa. Orv. Hetil. **105,** 2318 (1964).
66. Szeinberg, A., Olivee, M., Schmidt, R., Adam, A., Sheba, Ch.: Glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency an haemolytic disease of the newborn in Israel. Arch. dis. Childh. **38,** 23 (1963).
67. Tanawa, K. R., Valentine, W. N., Miwa, S.: Pyruvate kinase (PK) deficiency. Hereditary non-spherocytic hemolytic anemia. Blood **19,** 267 (1962).
68. Tarlow, A. R., Brewer, G. J., Carson, P. E., Alving, A. S.: Primaquin sensitivity. Arch. intern. Med. **109,** 209 (1962).
69. Valaes, T., Doxiadis, S. A., Fessas, P.: Acute hemolysis due to naphthalene inhalation. J. Pediat. **63,** 904 (1963).
70. Valaes, T., Doxiadis, S., Karaklis, A.: Glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency and neonatal jaundice. Congress of the European Society of Haematology, Strasbourg 1965.
71. Vella, T.: Favism in Asia. Med. J. Aust. **2,** 1959 (1960).
72. Vella, F.: The incidence of erythrocyte glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency in Singapore. Experientia (Basel) **17,** 181 (1961).
73. Walker, D. G., Bowman, J. E.: Glutathione stability of the erythrocyte

in Iranians. Nature (Lond.) **184,** 1325 (1959).
74. Waller, H. D., Löhr, G. W., Tabatabai, M.: Hämolyse und Fehlen von Glukose-6-phosphat-Dehydrogenase in roten Blutzellen (Eine Fermentanomalie der Erythrozyten). Klin. Wschr. **35,** 1022 (1957).
75. Waller, H. D., Löhr, G. W., Gayer, J. Hereditäre nichtsphärozytäre hämolytische Anämie durch Glucose-6-Phosphatdehydrogenase-Mangel. Klin. Wschr. **44,** 122 (1965).
76. Yue, P. C. K., Strickland, M.: G-6-PD deficiency and neonatal jaundice in Chinese male infants in Honkong. Lancet **1,** 350 (1965).
77. Zannos-Mariolea, L., Kamattis, C.: Glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency in Greece. Blood **18,** 34 (1961).
78. Zannos-Mariolea, L.: Glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency: Biochemical and clinical aspects. IV. Mediterranean Middle-Eastern Paediatric Congress, Athens 1964.
79. Zannos-Mariolea, L., Kattamis, C., Paidoucis, M.: Infantile pyknocytosis and glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency. Brit. J. Haemat. **8,** 258 (1962).
80. Zinkham, W. H.: Peripheral blood and bilirubin values in normal full-term primaquine sensitive negro infants: effect of vitamin K. Pediatrics **31,** 983 (1963).

Dr. J. Rosta
Bókay J. u. 53
Budapest VIII, Hungary

Acta Paediatrica Academiae Scientiarum Hungaricae Vol. 8 (1), pp. 53—62 (1967)

Mosaicism

By

D. SCHULER and G. GÁCS

Second Department of Paediatrics, University Medical School, Budapest

(Received September 27, 1966)

INTRODUCTION

Chromosomal aberrations — numerical or structural — have been demonstrated in various diseases, in some of which the abnormality was one of mosaicism. In these cases the clinical picture is variable and depends on the proportion between cells of differing chromosomal constitution contained in the various tissues and organs. Mosaicism is therefore of theoretical as well as diagnostic interest.

METHOD

Chromosomal examinations were made in leucocyte cultures of peripheral blood by Moorhead's slightly modified technique [31].

REPRESENTATIVE CASES

Case 1. J. B., male, 12 years of age. At the child's birth, the father was 39, the mother 22 years old.

Both parents and two siblings were normal. The patient was moderately developed, his skin showed increased pigmentation, the hair reached deeply down the nape. The skull was flattened posteriorly, the nasal bridge wide, the ears were below the normal level, the eyes were slanting; the child had epicanthus, irregular teeth and a small penis. His mental power was behind the chronological age. The buccal smear showed the cells to be sex-chromatin positive. Chromosomal examination revealed mosaic Klinefelter's syndrome XY/XXY (Table I, Fig. 1).

Case 2. A. S., female, 36 years of age, was born after a seven-month pregnancy with congenital dislocation of the hip. The family history of four generations contained seven cases of congenital luxation of the hip, six cases of renal or urogenital and five cases of other congenital malformations and a case of chronic myeloid leukaemia. The patient, underdeveloped and lean, had had five pregnancies with three live births, one extrauterine gravidity and one artificial abortion. The nail of the fifth finger of the right, that of the fourth finger of the left hand, and the nails of all toes were missing. The thorax was deformed and there was dextrolateral convex scoliosis, further in the lumbosacral region to the right of the spinal column a fist-sized tumour which was removed and found to be a dermoid cyst. Both kidneys were polycystic, with hydronephrosis on the right side. Chromosomal examination revealed 46 normal/47 F-trisomy mosaicism (Table I).

Case 3. A. S., 13-year old daughter of patient No. 2. The girl was tall (177 cm) and exhibited no pathological

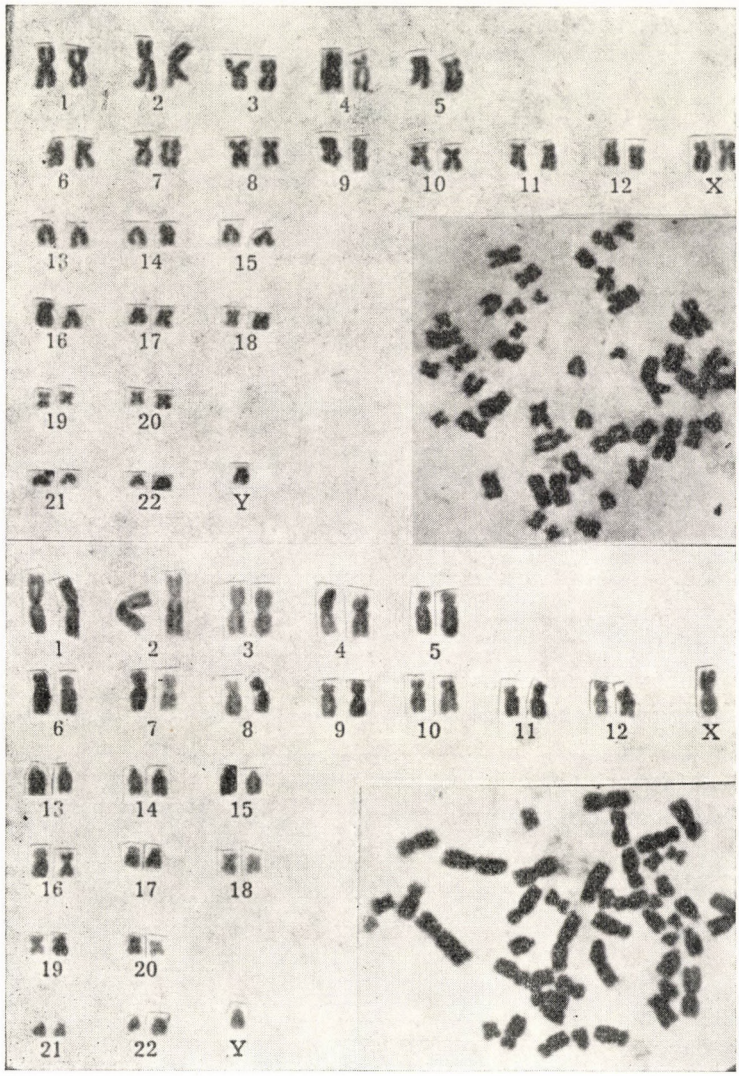


FIG. 1. J. B., male, 12 years old. Mosaic Klinefelter syndrome. Peripheral blood culture. Above: chromosomal pattern XX/Y. Below: normal karyotype from the same culture

changes. Chromosomal examination revealed 46/47 mosaicism (Table I). The supernumerary chromosome belonged most probably to the group F. (For details, see 26). No chromosomal abnormality was found in the two siblings of the patient or in her maternal aunt.

Case 4. T. P., female, 16 months old. Both parents and a sibling were normal. The father was 28, the mother 32 years of age when the patient was born. The baby was underdeveloped, had slanting eyes, epicanthus, hypertelorism and a flat nasal bridge; the tongue was large, the palate gothic and the maxilla hypoplastic, the neck was short, with nuchal folds, the hands were short and broad, the fingers short, showing clinodactyly. The middle

TABLE I

	Number of chromosomes (peripheral leucocyte culture)			Type of chromosomal aberration	Clinical pattern
	45	46	47		
1	—	11	13	XY/XXY	Hypogenitalism, mental deficiency
2	3	20	21	Normal/F trisomy	Multiple developmental anomalies
3	5	42	27	Normal/F trisomy	Normal
4	1	13	26	Normal/21 trisomy	Several symptoms of Down's syndrome. Mental deficiency.
5	4	29	17	Normal/21 trisomy	Few symptoms of Down's syndrome. Normal mental development
6	22	77	1	Normal/E monosomy (?)	Atresia ani, anorectal fistula, tracheal diverticulum Cry like mewing.
7	1	84	9	Normal/22 trisomy	Microcephaly, deformity of ears, hypotonic abdominal muscles, clubfoot

phalanx of the fifth finger was short, the skin normal to touch, the muscle tone normal. The baby was paying attention to the surroundings but could neither sit nor stand. Chromosomal examination revealed 21-trisomy/normal mosaicism (Table I, Fig. 2).

Case 5. I. B., male, 11 years of age. The father was 42, the mother 40 years of age when the child was born. Both parents and two siblings were normal. The patient showed normal growth. The forehead was low, the eyes were slanting; the patient had epicanthus, the middle phalanx of the third and fifth fingers was short, with clinodactyly (Fig. 3). The left testicle was not palpable. No other symptom pointing to Down's disease was observed. Intelligence was normal. Chromosomal examination revealed 21-trisomy/normal mosaicism (Table I).

Case 6. A. S., female, 2 weeks old. She was admitted with anal atresia, ano-rectal fistula, tracheal diverticulum. The baby's cry sounded like mewing. Chromosomal examination (Table I, Fig. 4) showed 45 chromosomes in 22 per cent of the cells in peripheral leucocyte culture. The missing chromosome seemed to belong to group E in some cells and appeared to be the chromosome X in others. This could not be decided with certainty since no autoradiogram was carried out (Fig. 4).

Case 7. H. S., a one-week old premature female baby, had microcephaly, deformed auricles, hypertonic abdominal muscles and a typical clubfoot (Fig. 5). An inflammatory, scaling dermal lesion on the lower extremity improved spontaneously in a few days. Chromosomal examination revealed 46/47 mosaicism. The supplementary chromosome belonged to chromosome 22 (Table I) [23].

DISCUSSION

In mosaicism, cells with discrepant chromosomal patterns may be of the

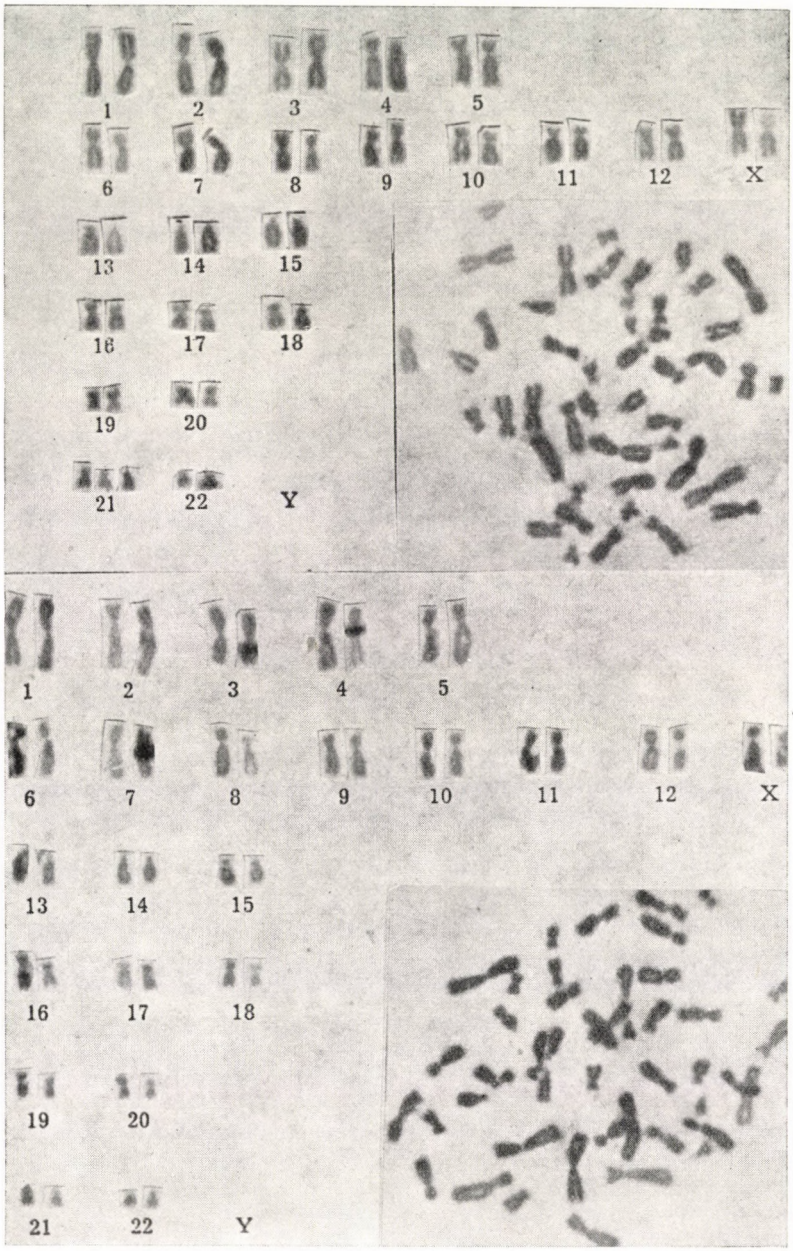


FIG. 2. T. P., female, 16 months old. Mosaic Down's syndrome. Peripheral blood culture. Above: 21-trisomy. Below: cell with normal chromosomal pattern from the same culture

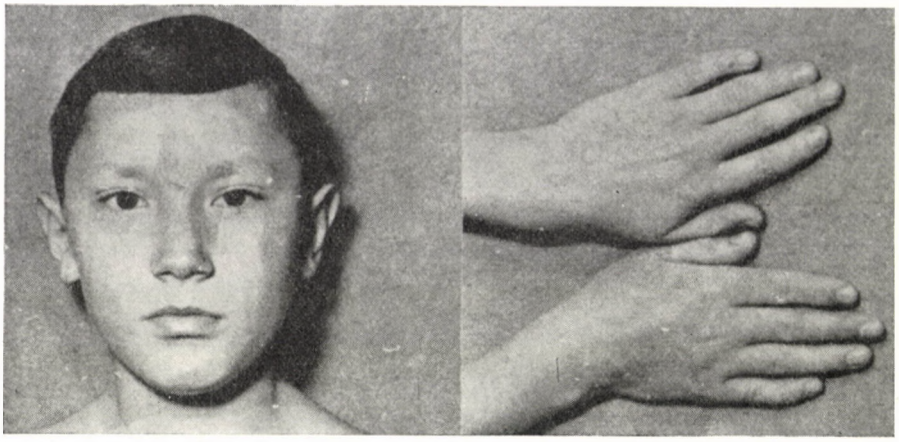


FIG. 3. I. B., male, 11 years old. Mosaic Down's syndrome. Note slanting eyes, epicanthus and clinodactyly

same or of a different genotype. Individuals of the latter category are termed chimerae. The difference in genotype may be due to somatic crossing-over, point mutation, or microscopic chromosomal aberration [8]. This study is concerned with the last-mentioned abnormality.

It was in connection with Klinefelter 's syndrome that the first case of human chromosomal mosaicism was described [11].

Some cells showed the pattern XXY, characteristic of the said syndrome, others contained the normal male sex chromosomes. Chromosomal mosaicism has since been described in numerous other diseases, and some of the most important observations are listed in the following.

Ovarian dysgenesis: XO/XX [12]; XO/XXX [22]; XX/XXX [14]; XX/XXX/XXXX [5]; XO/XX/XXX [18]; XO/XX-isochromosome [25]; XX/Xx (deletion) [14]; Xx/XX/XXx [1]; XO/X + fragment [10].

Testicular dysgenesis: XX/XXY; XY/XXY, XO/XXY [6]; XXXY/XXXXY [17]; XY/XXY/XXxY [21].

True hermaphroditism: XX/XY [3, 15, 42,]; XO/XY [19]; XX/XXY [38]; XO/XX/XY [43].

In cases of the considerably less frequent autosomal mosaicism, the following chromosomal patterns have been observed: partial 6—12 trisomy [35, 46]; 13—15 trisomy [4, 41], 17—18 trisomy [2, 20, 28] and 21-trisomy [7, 48].

The origin of chromosomal mosaicism is still obscure. Two spermatozoa may fertilize one ovum [15, 42], but it probably happens more frequently that after fertilization more than the normal number of chromosomes gain access to a cell owing to disturbed mitosis (postzygotic nondisjunction). This cell becomes then the ancestor of a cell population with abnormal chromosomal constitution. Again it may happen that during mitosis a chromosome or part thereof

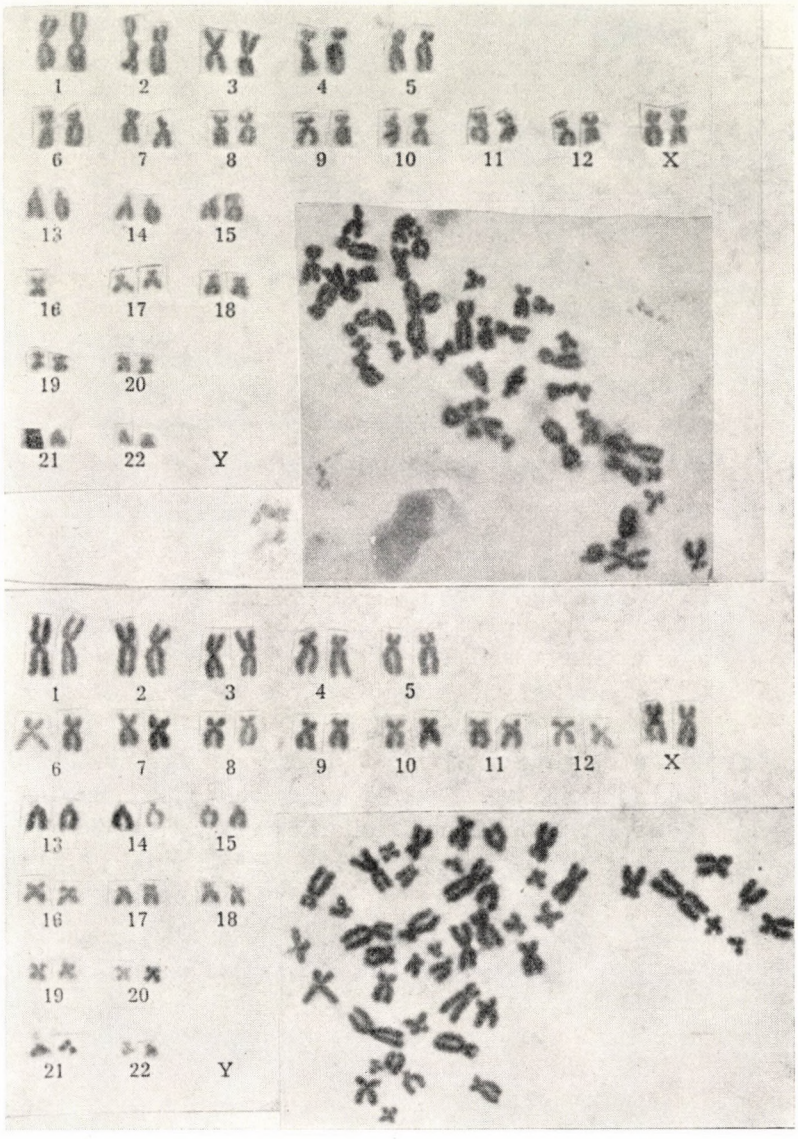


FIG. 4. A. S., female, 2 weeks old. Multiple congenital anomaly. Peripheral blood culture. Above: E-monosomy. Below: cell with normal chromosomal pattern from the same culture

fails to gain access to one of the newly formed cells (anaphase lag) so that two kinds if cell are born. Mosaicism may further result of some structural aberration (deletion, translocation, isochromosome, inversion) occurs in a cell during intrauterine or extrauterine life and if it survives, the cell continues to proliferate. To a mechanism if this nature points the pres-

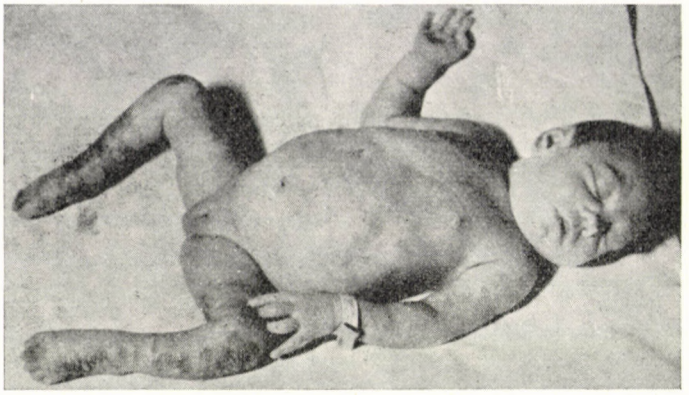


FIG. 5. H. S., female, 7 days old. Mosaic 22-trisomy. Note microcephaly and clubfoot

ence of chromosome Ph_1, demonstrable only in myeloid cells in cases of myeloid leukaemia. Chromosomal mosaicism may arise if foreign cells find their way into the foetus by blood transfusion [27] or from the blood of the mother or a twin by way of placental circulation. To this mechanism are due certain cases of mosaicism observed in true hermaphroditism [47].

The incidence of mosaicism is unknown. Among our 234 chromosomal examinations done in the period 1960 to 1966, there were 7 cases of mosaicism. The percentage of abnormal cell divisions is presumably higher than the observed one: if the resulting cells are eliminated, no mosaicism develops. This seems to be corroborated by the observation that the incidence of chromosomal abnormalities is much higher in spontaneously aborted foetuses than in infants, and this explains why certain chromosomal aberrations observed in aborted foetuses are not encountered *in vivo* [36, 45]. The high incidence of mosaicism in some families shows that the susceptibility to it may be inherited. What is inherited is probably the reluctance of the chromosome to separate at mitosis (increased satellite association [15, 16, 39, 49, 50]. We were dealing with familial mosaicism in the above cases Nos. 2 and 3.

It occurs in mosaicism that cells originating from various tissues (blood, bone, fibroblasts) display different chromosomal patterns. It is, therefore, practically impossible to exclude the possibility of mosaicism with absolute certainty, since every organ and tissue cannot be examined for the chromosomal constitution of its cells.

Chromosomal examination being complicated, it may happen that more than the normal number is counted in some and less in other cells. TURNER and WALD [37] examined 8486 cells from the blood culture of healthy individuals: there were 46 chromosomes in 89.2 per cent, less than 46 in 8.5 and 47 in 1.33 per cent. Chro-

mosomal aberrations may arise *in vitro* as well [9]. Therefore, chromosome counting should be carried out and evaluated with much circumspection so as to avoid an erroneous diagnosis of mosaicism.

The clinical picture of mosaicism depends on the quality of the different chromosomal patterns, the proportion of the affected cells and the organs composed of pathologic and normal cells. In cases of super-numerary X chromosome the phenomenon called lyonisation has also to be taken into account [30]. It is possible that not all organs contain both abnormal and normal cells but that some are built up by cells of one type, others by cells of a different type [29]. Cell division is influenced, among others, by the time at which the mosaicism has developed; the earlier it arose, the greater the number of affected tissues. For instance, mosaicism in which the cells contain different sex chromosomes (e.g. XO/XY or XX/XY) may give rise to hermaphroditism; whether or not it does so also depends on the chromosomal pattern in the gonads [32]. The clinical patterns brought about by abnormal sex and autosomal chromosomes are less pronounced in the case of mosaicism, but extremely variable nevertheless. The above case No. 4, for instance, displayed most symptoms of Down's syndrome, and by mere clinical examination it was hardly possible to distinguish the observed disorder from Down's syndrome. The boy in Case No. 5 was, on the other hand, normal both physically and mentally, and only a few symptoms were suggestive of Down's syndrome. Trisomy mosaicism induced grave developmental abnormalities in patient No. 2 while the same form of mosaicism caused no symptoms in her daughter.

Detection of mosaicism is important for the offspring also. If mosaicism extends to the gonads, some of the gametes will contain an abnormal chromosomal set, and bring about a correspondingly pathological clinical pattern in the offspring. Several cases are known in which a phenotypically normal mother with 21-trisomy gave birth to children suffering from Down's syndrome [34, 40, 44]. Several cases of mosaicism among members of the same family point to a hereditary susceptibility to non-disjunction.

Mosaicism is, thus, not merely of scientific interest but also significant for the correct diagnosis of certain atypical clinical manifestations, and most important in genetic clinics.

Summary

Seven cases of chromosomal mosaicism have been reported, and the development, clinical symptoms and significance of mosaicism have been discussed.

References

1. Ahlyren, M., Källen, B: An unusual chromosomal mosaicism in ovarian dysgenesis. Acta obstet. gynec. scand. **44,** 579 (1966).
2. Baikie, A. G., Garson, O. M., Birrell, R. G.: Mosaicism for trisomy 17—18 and trisomy 13—15 in man. Nature (Lond.) **207,** 1419 (1965).
3. Bain, A. D., Scott, J. S.: Mixed gonadal dysgenesis with XX/XY mosaicism. Lancet **1,** 1035 (1965).
4. Bain, A. D., Insley, J., Douglas, D. M., Gauld I. K., Scott, H. A.: Normal/trisomy 13—15 mosaicism in two infants. Arch. Dis. Childh. **40,** 442 (1965).
5. Bergmann, E.: The frequency of sex chromatin deviations from the normal and a familial investigation of triple-X. Helv. med. Acta **29,** 420 (1962).
6. Bergmann, S., Reitalu, J., Nowakowski, H., Lenz, W.: The chromosomes in two patients with Klinefelter syndrome. Ann. hum. Genet. **24,** 81 (1960).
7. Clarke, C. M., Edwars, J. H., Smallpiece, V.: 21-trisomy/normal mosaicism in an intelligent child with some mongoloid characters. Lancet **1,** 1028 (1961).
8. Corey, M. J., Miller, J. R.: A proposed classification of genetically determined mosaicism in man. J. med. Genet. **3,** 230 (1966).
9. Court Brown, W. M., Jacobs, R. A., Doll, R.: Interpretation of chromosome counts. Lancet **1,** 160 (1960).
10. Destine, H. L., Monteleone, P. L.: XO/Xx fragment mosaicism. Lancet **2,** 746 (1965).
11. Ford, C. E., Polani, P. E., Briggs, J. H., Bishop, P. M. F.: A presumptive human XXY/XX mosaic. Nature (Lond.) **183,** 1030 (1959).
12. Ford, C. E.: Human cytogenetics: its present place and future possibilities. Amer. J. hum. Genet. **12,** 104 (1960).
13. Fraccaro, M., Taylor, A. I., Bodian, M., Newns, G. H.: A human intersex (true hermaphrodite) with XX/XXY/XXYYY sex chromosomes. Cytogenetics **1,** 104 (1962).
14. Grouchy, J. de, Lamy, M., Yaneva, H., Salomon, Y., Netter, A.: Further abnormalities of the X chromosome in primary amenorrhoea or in severe oligomenorrhoea. Lancet **2,** 777 (1961).
15. Grouchy, J. de, Moullec, J., Salmon, C., Josso, N., Frezal, J., Lamy, M.: Hermaphrodisme avec caryotype XX—XY, étude génétique d'un cas. Ann. Genet. **7,** 25 (1964).
16. Gustavson, K. H., Ek, J. I.: Triple stem-line mosaicism in mongolism. Lancet **2,** 319 (1961).
17. Harnden, D. G., Jacobs, P. A.: Cytogenetics of abnormal sexual development in man. Brit. med. Bull. **17,** 206 (1961).
18. Hayward, M. D., Cameron, A. H.: Triple mosaicism of the sex chromosomes in Turner's syndrome and Hirschsprung's disease. Lancet **2,** 623 (1961).
19. Hirschhorn, K., Decker, W. H., Cooper, H. L.: True hermaphroditism with XY/XO mosaicism. Lancet **2,** 319 (1960).
20. Hook, E. B., Yunis, J. J.: Congenital asymmetry associated with trisomy 18 mosaicism. Amer. J. Dis. Child. **110,** 551 (1965).
21. Hsu, L. Y. F., Geller, J., Newhauser, I. J.: Triple chromosomal mosaicism XY/XXY/XXxY in Klinefelter syndrome. Clin. Endocr. **26,** 104 (1966).
22. Jacobs, P. A., Harnden, D. G., Buckton, K. E., Court Brown, W. M., King, M. J., McBride, J. A., Mac Gregor, T. N., Maclean, N.: Cytogenetic studies in primary amenorrhoea. Lancet **1,** 1183 (1961).
23. Kaufman, B. N., Baren, M., Schuler, D.: in press.
24. La Chapelle, A. de: Chromosomal mosaicism, X chromosome anomaly and sex-chromatin discrepancy in a case of gonadal dysgenesis. Acta endocr. (K. b. h.) **39**/2, 175 (1962).
25. Lindstein, J.: New type of chromosomal mosaicism in ovarian dysgenesis. Lancet **1,** 1128 (1961).
26. Mosonyi, L., Schuler, D., Ács, É., Kiss, S.: 19—20 (hereditary?) trisomy in a family with multiple congenital malformations. Acta med. Acad. Sci. hung. **23,** 41 (1966).
27. Naiman, J. N., Punnett, H. H., Destiné, M. I., Lischner, H. W.: Yy chromosomal chimaerism. Lancet **2,** 590 (1966).
28. Polani, P. E.: Chromosome anomalies. Ann. Rev. Med. **15,** 93 (1964).
29. Riddler, M. A. C., Sharpio, A., Delhanty, J. D. A., Smith, G. E.: A mosaic mongol with normal leucocyte chromosomes. Brit. J. Psychiat. **111,** 183 (1965).
30. Russel, L. B.: Another look at the single-active-X hypothesis. Trans. N. Y. Acad. Sci. **26,** 726 (1964).

31. Schuler, D.: Újabb módszerek az emberi chromosoma vizsgálatára. Orv. Hetil. **106,** 2366 (1965).
32. Schuler, D., Hervei, S., Gács, G.: Über einen Fall atypischer Gonadendysgenesie. Mschr. Kinderheilk. **114,** 597 (1966).
33. Schuster, J., Motulsky, A. G.: Exceptional sex-chromatin pattern in male pseudohermaphroditism with XX/XY/XO mosaicism. Lancet **1,** 1074 (1962).
34. Smith, D. W., Therman, E. M., Patau, K. A., Inhorn, S. L.: Mosaicism in mother of two mongoloids. Amer. J. Dis. Child. **104,** 534 (1962).
35. Stadler, G., Bühler, E. N., Brehme, H., Bühler, U., Weber, J. R.: Mosaik Normal/Trisomie-C bei einem schwachsinnigen Kind aus einer G/D-Translocations Familie. Arch. Klaus-Stift. Vererb.-Forsch. **39,** 92 (1964).
36. Szemere, Gy., Kiszely, Gy., Bardóczy, A., Szontágh, F.: Megfigyelések emberi embryonalis chromosomákon. Orv. Hetil. **107,** 1345 (1966).
37. Turner, J. H., Wald, N.: Endoreduplication and disease. Lancet **1,** 915 (1965).
38. Turpin, R., Lejeune, J.: Les chromosomes humains. Gauthier—Villars, Paris 1965.
39. Valencia, J. I.: Heterosomic mosaicism in a mongoloid child. Lancet **2,** 488 (1963).
40. Verresen, H., Van den Berghe, H., Creemers, J.: Mosaic trisomy in phenotypically normal mother of mongol. Lancet **1,** 526 (1964).
41. Warkany, J., Rubinstein, J. H., Soukup, S. W., Curless, N. C.: Mental retardation, absence of patellae, other malformations with chromosomal mosaicism. J. Pediat. **61,** 803 (1962).
42. Waxman, S. H., Kelley, V. C., Gartler, S. M., Bart, B.: Chromosome complement in a true hermaphrodite. Lancet **1,** 161 (1962).
43. Waxman, S. H., Gartler, S. M., Kelley, V. C.: Apparent masculinization of the female fetus diagnosed as true hermaphroditism by chromosomal studies. J. Pediat. **60,** 540 (1962).
44. Weinstein, E. D., Warkany, J.: Maternal mosaicism and Down's syndrome. J. Pediat. **63,** 599 (1963).
45. Wingate, L.: Chromosome abnormality as a possible cause of habitual abortion. Bristol. med-chir. J. **80,** 5 (1965).
46. Wolf, U., Reinwein, H.: Chromosomen-Mosaik: C Trisomie/Normal. Humangenetik **1,** 686 (1965).
47. Woodruff, M. F., Lennox, B.: Reciprocal skin grafts in a pair of twins showing blood chimaerism. Lancet **2,** 476 (1959).
48. Zellweger, H., Abbo, G.: Chromosomal mosaicism and mongolism. Lancet **1,** 827 (1963).
49. Zellweger, H., Abbo, G.: Familial mosaicism attributable to a new gene. Lancet **1,** 455 (1965).
50. Zellweger, H.: Familial chromosomal aberrations. Ann. Paediat. (Basel) **206,** 317, 381 (1966).
51. Zellweger, H., Abbo, G., Cuany, R.: Satellite Association and Translocation Mongolism. J. med. Genet. **3,** 186 (1966).

Dr. D. Schuler
Tűzoltó u. 9
Budapest IX., Hungary

Acta Paediatrica Academiae Scientiarum Hungaricae Vol. 8 (1), pp. 63—72 (1967)

Duplications of the Alimentary Tract, Mesenteric Cysts, Transitional Forms

By

J. Dénes, V. F. Lukács, A. Thür and J. Léb

First Section of Surgery and Third Section of Medicine, Apáthy Children's Hospital

(Received September 5, 1966)

The term "duplication" was coined by Ladd [6] who tried to clear up the terminological chaos in the nomenclature of the pertinent anomalies. A multitude of terms were current (enterogenous cyst, enterocyst, giant diverticulum, ileum duplex, etc.) although — essentially they all referred to the same malformation. They are all oval, elongate or tubular cystic structures situated beside the digestive canal, usually on its mesenteric or dorsal side; they may be closed (80 per cent) or communicate with certain parts of the alimentary tract (20 per cent). Blood is generally supplied to them by the vascular apparatus of the adjacent gastrointestinal segment. Their wall contains smooth muscles and a mucous membrane which is not always similar to the lining of the oesophageal, gastric or intestinal segments situated at the same height. Duplications sometimes run along the entire length of the alimentary canal, but occur most frequently around the ileum (70 per cent), sometimes in the posterior mediastinum and even near the mouth [1], the root of the tongue [4], and in the rectal area. Their contents may be serous, mixed with blood, and possibly infected. Thoracic duplications are of two kinds. One type is entirely within the chest (usually in the posterior mediastinum); in the other form a fistula extends across the diaphragm to the upper part of the abdominal cavity and opens there into the duodenum or the jejunum. In an unusual form of abdominal duplications the entire large intestine is duplicated, and there are two anuses and a double urogenital apparatus (bladder, penis or vagina).

The embryological background of the anomaly is still somewhat obscure. According to the earliest theory, advanced by Lewis and Thyng in 1907 [8], duplications originate from epithelial islets or diverticula. Bremer [3] attributed duplications to non-confluent vacuoles which arise at an early stage of intestinal development. Unfortunately, none of these hypotheses explains why cysts always originate from the mesenteric or dorsal aspect and why their mucosa often differs from that of the adjacent segment of the digestive tract. McLetchie et al. [9] were the

first to note that thoracic duplications were usually associated with vertebral malformations, anterior and posterior spina bifida, the Klippel-Feil syndrome, and that abdominal enterocysts were also often accompanied by vertebral anomalies or at least strands running from the cyst abdominal duplications, other cysts and fistulae situated in the vertebral canal and on the dorsal aspect of the spinal column which contain intestinal mucosa, further diastematomyelia and diplomyelia, mesenteric cysts, vesico-intestinal fissure, malrotation as also certain forms of dia-

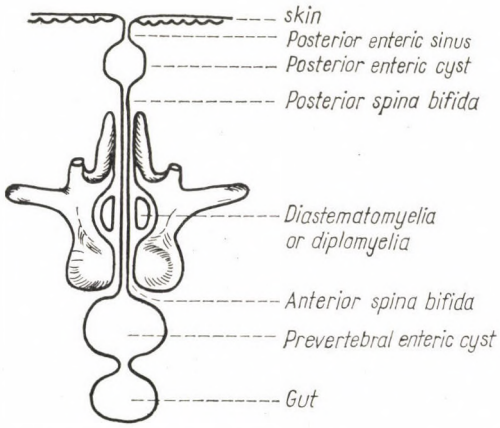


FIG. 1. Diagram of malformations constituting the split notochord syndrome (after BENTLEY and SMITH, 2)

to the spinal malformation. According to their theory, what occurs is the splitting of the dorsal chord and, as a consequence of ento-ectodermal adhesion, a diverticulum-like traction or abstriction of the foregut gives rise to duplication. This is the reason why the anomaly is often accompanied by vertebral changes, while the strand which can be found in some cases is a remnant of the neuroenteric canal. This theory seems to come nearest to reality and is in no contradiction to either the situation or the histological structure of the formations in question. BENTLEY and SMITH [2] suggest that thoracic and phragmatic hernia (with or without anterior or posterior spina bifida) have to be classified with the split notochord syndrome and can be traced back to a developmental disorder of the dorsal chord (Fig. 1).

It is on account of their topographical diversity that the symptoms of oesophageal-gastrointestinal duplications show a great variety, a fact which often makes reliable preoperative diagnosis impossible. Abdominal duplications give rise to intestinal obstruction owing to their enlargement caused by infection. Compression and obstruction of the intestines, or the strangulation of mesenteric

vessels may also bring about an acute abdomen. Haemorrhage, ulceration or perforation may point to the existence of abdominal or thoracic dupli cations containing gastric mucosa. Thoracic duplications may involve pulmonary compression and its consequences (pneumonia, atelectasis). Radiologically demonstrable growths in the thoracic cavity, especially in the posterior mediastinum, and associated with some spinal malformation, also point to the possibility of a duplication.

Treatment consists in the removal of the duplication which — owing to the common mesentery — includes resection of the affected intestinal segment, while the cyst alone has to be extirpated in the cervical, thoracic and rectal areas. When a thoracic duplication passes through the diaphragm and extends to the jejunum, it will suffice to extirpate its thoracic portion and ligate the diaphragmatic part. The time of operation depends on the appearance of symptoms which may occur at any time between birth and adult age. The rate of operative mortality, influenced by numerous factors, has dropped from 30 to 8 per cent in the last 25 years [4].

Most authors make a sharp distinction between duplications and so-called mesenteric cysts although the latter's situation in the abdomen is like that of intestinal duplications; they, too, are situated in the mesentery of the small intestine or the mesocolon, dorsally to the intestinal canal. Mesenteric cysts are held by many authors to be chyle cysts because some of them contain a chylous substance. Their thin walls usually consist of fibrous connective tissue with endothelial lining and their contents are serous, sometimes chylous. These structures may attain a considerable size and may manifest themselves with pain and intestinal obstruction. Larger cysts are usually palpable. Treatment consists in removal which is mostly possible without injuring the mesenteric vessels or the intestine.

Case Reports

Case 1. M.K., a female child 8 years of age, was admitted with an acute abdomen. Surgical exploration revealed an apple-sized, thick-walled, perforated cyst (Fig. 2) which — situated in the lower part of the ileum, 60 cm from the ileocolic valve — was closely adhering to the mesenteric side of the intestine. The cyst was removed together with a 7 cm segment of the small intestine and this was re-united by side-to-side anastomosis. Microscopic examination showed tangled smooth muscle bundles

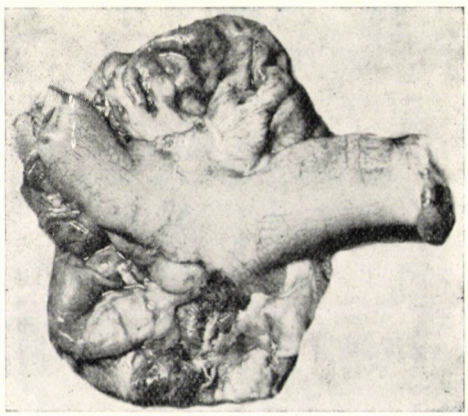


Fig. 2. Case 1. Ileum duplex extirpated together with a segment of the small intestine

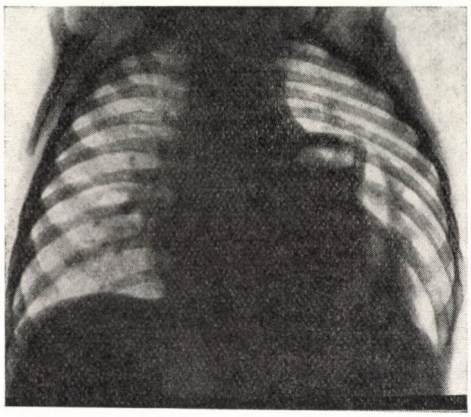


FIG. 3. CASE 2. Radiogram of thoracic enterocyst after puncture

and inflammatory infiltration in the cyst wall lined with several rows of cuboid epithelium. The intestinal surface was covered by inflammatory granulation tissue. Recovery was smooth.

Case 2. D.P., an 8 months old male infant born with 2900 g and weighing 4 kg at admission. The baby had no appetite, vomited frequently, had sudden bouts of temperature. X-rays revealed a small fist-sized intensive homogeneous shadow in the left thorax. Bronchography showed complete filling on the left side, but the lower lobar bronchi were displaced ventrally. Diagnostic puncture proved the structure to be a cyst from which a turbid fluid was collected yielding intestinal bacteria, and thus indicative of a communication between the cyst and the digestive tract. Following puncture, fluid level formation was observed in the cyst (Fig. 3). X-rays of the alimentary tract showed dextrolateral displacement of the lower third of the oesophagus and a normal stomach and duodenum; with the filling of the small intestine contrast material appeared in the lower part of the chest, but the communication was not detected. After injecting contrast material into the cyst, X-rays revealed a tortuous duct running in the midline from the middle of the cyst's right side to below the diaphragm. One hour later, the bulk of the contrast material was seen to have found access to the upper loops of the small intestine, but the site of communication still remained hidden (Fig. 4). By the 12th hour, a minimum of contrast material had only remained in the cyst, the rest having passed into the large intestine. As a preoperative measure repeated punctures of the cyst were done and antibiotics were administered. The general condition showed no improvement, the bouts of temperature persisted so that at the age of 11 months it was decided for surgery. Left posterolateral approach revealed an apple-sized cyst closely attached to the aorta and the oesophagus; its serosa and the course of the vessels were similar to the usual gastric pattern. Since the life of the patient seemed to be in serious danger, two thirds of the cyst were resected and the rest was marsupialized. The baby died three hours later with circulatory failure. At autopsy, a 4 mm wide tortuous thick-walled duct was found; it originated from the medial aspect of the residual cyst; after running first upward and then distad, it pierced the diaphragm between the oesophagus and the vertebral column to end in the lower

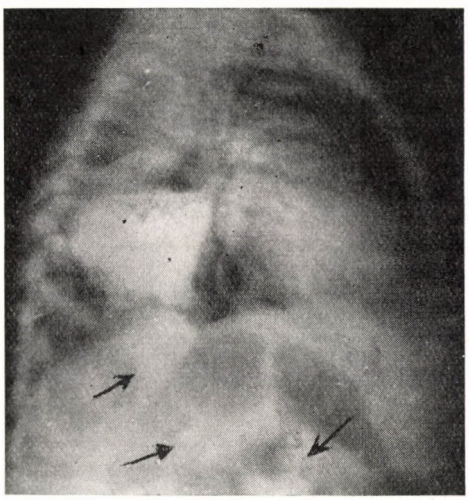


FIG. 4. CASE 2. Passage towards the small intestine of contrast material injected into the thoracic enterocyst

part of the duodenum (Fig. 5). Microscopic inspection revealed a longitudinal and a circular layer of muscles in the wall of both the cyst and the duct; some portions of the mucosa consisted of stratified squamous epithelium like the oesophageal mucous membrane, but the greatest part, containing narrow glandular passages lined with mucous columnar epithelium, was exactly similar to small intestinal mucosa.

Case 3. J. A., a 9 months old male infant was admitted with pyrexia and recurring melaena. The baby was moderately anaemic. Haematology and coagulograms showed no change. X-rays revealed a walnut-sized homogeneous shadow on the right side before the spinal column, at the height of the fifth thoracic vertebra (Fig. 6). Hemivertebrae and anterior spina bifida were observed along the first to eighth thoracic vertebrae. The upper digestive tract appeared to be normal. The thoracic shadow, the vertebral anomalies and the repeated melaena pointed to thoracic duplication. The presence of blood in the stools was attributed to a mucosal bleeding of the duplication communicating with the upper part of the digestive canal. On blood transfusions and vitamin K treatment the melaena disappeared after a few days. Dextrolateral thoracotomy revealed in the posterior mediastinum before the fifth thoracic vertebra a walnut-sized, thick-walled cyst; this was closely attached to the posterior wall of the chest, and from its lower part a narrow duct ran downward. The duct was ligated, the cyst extirpated and the thorax closed. Microscopic inspection showed a double wall; the outer contained longitudinal, the inner transverse smooth muscles. Certain portions of the cyst were lined by stratified squamous epithelium suggestive of oesophageal mucosa and the submucosa contained an abundance of lymph follicles. Recovery was uneventful.

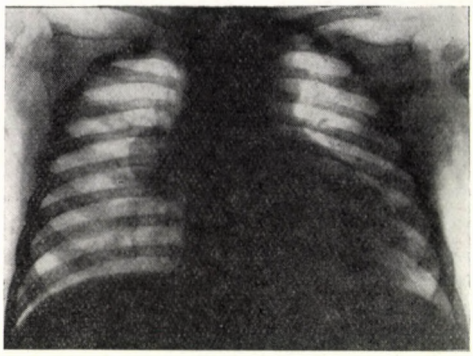


FIG. 6. CASE 3. Radiogram of thoracic enterocyst

Nine months later the child was admitted to another hospital with an acute abdomen; laparotomy revealed a perforated tubular duplication of the ileum. The opening was closed with sutures and, in a second session, the duplication was extirpated. One end of it communicated with the ileum. On its mucosa there were two ulcers, one was responsible for the perforation, the other penetrated into the abdominal wall [11]. This raised retrospectively the suspicion that the original melaena may have been due to the ulcer communicating with the intestine. The problem could not be settled reliably as the blood in the stools may have originated from the stomach or from the duplication lined by gastric mucosa.

Case 4. P. K., a male infant was referred to us from the obstetric ward at the age of 10 days. Six days before a resistance

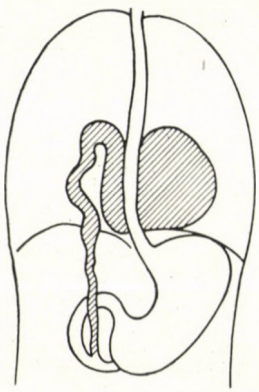


FIG. 5. CASE 2. Diagram of thoracic enterocyst communicating with the duodenum

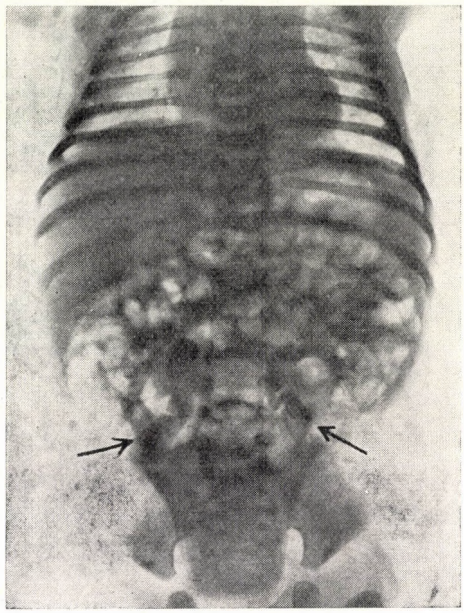


FIG. 7. CASE 4. Postoperatively photographed bilateral megaureter

was palpable in the abdomen and an elastic mass was observed between the anus and the right ischial tuberosity. Catheterization produced 130 ml urine; the abdominal resistance was reduced but did not disappear. Its puncture yielded 5 ml of protein-rich yellowish fluid. The baby discharged urine regularly through the indwelling catheter, but when it was removed, spontaneous voiding ceased. The abdomen was distended from time to time, and faeces were only discharged and flatuses escaped on rectal tubage. Abdominal X-rays revealed in the projection of the pelvis a soft shadow; arching upward, it extended to beyond the ileal crest and pushed the intestines upward. In the cystogram the urinary bladder appeared to be pushed upward and forward. Rectal examination revealed in the minor pelvis a palpable elastic structure which was compressing the rectum. The contrast material injected into the structure accumulated in the lower part. With an alternative diagnosis of a dermoid cyst originating from the pelvis or a rectal duplication, lower median laparotomy was performed. In the minor pelvis an apple-sized cyst was found; it pressed the bladder forward and upward. The latter was distended, and its wall hypertrophic. Both ureters had the width of a little finger (Fig. 7). After puncturing the cyst it was dissected out as far as the minor pelvis. Except for a moderate dilatation, the intestines (examined as far as the lower part of the pelvic colon) appeared to be normal. After draining the cyst it was put back into the pelvis and peritonized, and the abdominal cavity was closed. Then the baby was brought in a lateral position and from a curved incision between the anus and the right ischial tuberosity the lower part of the cyst was exposed and removed with the exception of a small mural portion closely attached to the lateral wall of the rectum. The structure had, thus, the shape of a dumbbell: its larger half was situated above, its smaller one beneath the inlet of the minor pelvis (Fig. 8). The narrow middle portion, situated between the symphysis and the coccyx, compressed the urethra and the rectum. The baby tolerated the operation well; spontaneous bowel movements and diuresis started on the first postoperative day. The wall of the cyst consisted of fibrous connective tissue, and its lining of endothelial cells. The baby now is well and developing normally.

Case 5. J. C., a male child of 6 years, was admitted with abdominal complaints

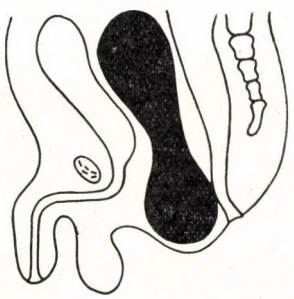


FIG. 8. CASE 4. Diagram showing position of cyst in the minor pelvis

of four days standing, vomiting and intestinal obstruction. There were no bowel movements or escape of flatus, the abdomen was tense, bulging and tender, the tongue dry. After adequate preparation laparotomy was performed. The abdominal cavity yielded a large amount of turbid fluid and revealed a volvulus of the middle part of the ileum, caused by a fist-sized cyst closely attached to the intestinal wall. The small intestine was considerably distended above, and collapsed beneath, the cyst, the resection of which involved the removal of the intestinal segment adhering to it (Fig. 9). After side-to-side anastomosis the abdomen was closed. The child died a few hours after the operation with circulatory failure despite antishock treatment. The wall of the cyst was found to consist of smooth muscles, its lining of cuboid and columnar epithelium.

Case 6. J. H., a male child of 8 years, was referred to us after five days of abdominal complaints. A fist-sized elastic mass was palpable in the lower left abdominal quadrant. X-rays revealed a 10 cm long impression at the boundary of the pelvic and descending colon, outside the large intestine. Intravenous pyelography showed intact kidneys, pelvis and calyces. Laparotomy exposed at the root of the mesentery a baby-head sized, thin-walled cyst. It was enucleated and removed without injuring the mesenteric vessels. Microscopic inspection showed that the wall of the cyst consisted of fibrous connective tissue and smooth muscles; its cavity was lined by endothelium and contained greenish-brown detritus and fluid. The child recovered without complications.

Case 7. E.N., a girl of 3 years, had had abdominal complaints for two days when admitted. An apple-sized resistance was palpable to the right of the navel. The alternative diagnosis was periappendicular infiltration or abdominal tumour. Laparotomy exposed 50 cm from the ileocoecal orifice a fist-sized cyst; it was removed without injuring the mesenteric vessels. Microscopic examination showed that the wall of the unilocular cyst contained fibrous connective tissue and smooth muscle bundles, and was lined with flat epithelium. Recovery was uneventful.

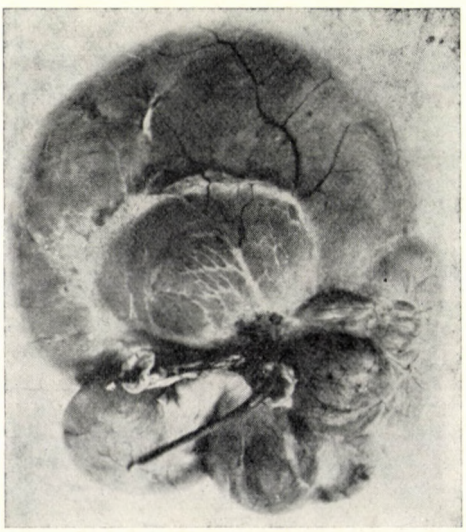


FIG. 9. CASE 5. Abdominal cyst extirpated together with a segment of the small intestine

DISCUSSION

Cases Nos 1, 2 and 3 were undoubtedly intestinal duplications, Nos 6 and 7 mesenteric cysts, Nos 4 and 5 transitional forms. The cyst in Case No. 1 which had a thick wall containing smooth muscle bundles and communicated with the small intestine, was certainly a duplication even if its mucosa — consisting of several rows of columnar epithelium — was not characteristic of duplicated small intestines. Case No. 2 was an intrathoracic oesophageal-gastric duplication, communicating with the duodenum, it had a typical double-layered wall of smooth muscles and a lining suggestive of oesophageal or small-intestinal mu-

cosa. The prolonged septic-toxic condition made it impossible to save the atrophic baby's life. Case No. 3 was likewise one of thoracic duplication accompanied by typical vertebral malformation which facilitated the preoperative diagnosis. The wall of the structure consisted of double-layered smooth muscles, its lining of stratified squamous epithelium. The subsequently detected abdominal reduplication of the small intestine was a rarity; literature contains but a single similar case [5].

Appearance of the structures in Cases Nos 6 and 7, as also the histological findings qualified them as mesenteric cysts although, in addition to fibrous connective tissue, bundles of smooth muscle were also demonstrated in their walls. Both cysts had endothelial lining, and their contents were serous. They could be removed easily and without injuring the mesenteric vessels.

Case No. 5 represented a transitional form. Although the cyst-wall was not thick, it contained smooth muscles and the lining consisted of cuboid and columnar epithelium. The cyst was closely attached to the wall of the small intestine so that the latter too had to be excised. The operation as such was successful but the patient died with postoperative shock.

Case No. 4 was the most puzzling. Situation and shape of the formation pointed to a rare form of rectal duplication which seemed strikingly similar to the anomalies encountered by PILASZANOVICH and HALMOS [10] in two cases. Yet, microscopic examination revealed a structure characteristic of mesenteric cysts and not of intestinal duplications; the wall was composed of fibrous connective tissue, and the cyst was lined by a single layer of flat endothelial cells. It was so large as to compress both the urethra and the rectum of the newborn baby, thus impeding urination and defecation. Compression of the urethra must have occurred *in utero*, hence the extensive distension of bladder and ureter. The structure was no chyle cyst, for its contents were serous and not chylous and because it did not contain fat but protein. It could have been a mesenteric cyst only if it had communicated with the mesentery of the pelvic colon. The topography of the cyst and its close attachment to the rectal wall were more characteristic of duplication, and this the more so as a similarly situated cyst protruding between the anus and the ischial tuberosity, provided with wall and mucosa characteristic of duplications, had been observed by PILASZANOVICH and HALMOS [10] in their first case. In the same authors' second case, of similarly one of supposed intestinal duplication, the cyst wall was likewise composed only of fibrous tissue, while the necrotized lining was unidentifiable.

The histological features of true duplications and mesenteric cysts cannot be as sharply differentiated as was done by GROSS [4]. The epithelial coating in our Case No. 1 did not, for instance, conform to the usual characteristics of the diges-

tive mucosa, although the structure was in all other respects a typical example of intestinal duplication. Neither the wall nor the epithelial lining were typical of any form in case No. 5. Moreover, the cyst in case No. 6 was lined by endothelium, and the wall contained bundles of smooth muscle also. Case No. 4 was one of duplication if on cross examination, but resembled mesenteric cyst under the microscope.

It would follow from the foregoing that there is no essential difference between intestinal duplications and mesenteric cysts either aetiologically or embryologically. It has already been noted that BENTLEY and SMITH [2] grouped under the term split notochord syndrome all cases of anterior and combined spina bifida, diastematomyelia, diplomyelia, postvertebral cysts and fistulae, further vertebral and prevertebral intestinal duplications and mesenteric cysts, and even certain forms of malrotation and diaphragmatic hernia. They rely in this respect on common aetiological factors, splitting of the chord, and the partial or total persistence of the neuroenteric canal (Fig. 1). Such anomalies are really similar to anomalies (persisting omphaloenteric duct, umbilical fistula, Meckel's diverticulum) caused by a complete or partial patency of the omphaloenteric duct.

The different microscopic findings in these conditions may be explained in various ways. The structure of the wall and the lining of cysts depends on whether their differentiation is complete or else has stopped at a certain stage of development, that of the monolayered epithelium of the foregut. It may further happen that, owing to excessive accumulation of the contents, the cyst wall becomes thin and the mucosa flat and endothelioid. These considerations would illuminate the common embryological background of all malformations currently regarded as duplications, mesenteric cysts or transitional forms, making it unnecessary to differentiate between these congenital anomalies. There will, of course, always occur unilocular or multilocular mesenteric cysts containing chylous substance which will have to be considered lymphangiomas [7].

We feel safe in concluding from the foregoing that all disorders grouped by BENTLEY and SMITH under the split notochord syndrome (including intestinal duplications and certain mesenteric cysts) form an aetiological unit; the fact that a vertebral cleft is not always demonstrable need not invalidate this theory considering that the organism tries to close the split cord; if the attempt is successful, the anomaly cannot be demonstrated after birth.

SUMMARY

In connection with 7 own cases the aetiology, symptoms and treatment of thoracic and abdominal intestinal duplications have been discussed. All these conditions should be classified under one aetiological entity, the split notochord syndrome.

Acknowledgement

We are indebted to Drs. K. Hollósy, G. Gál, B. Radnai and L. Dömötör, for microscopic examinations.

References

1. Abrami, D., Dennison, W. M.: Duplication of the stomach. Surgery **49,** 794 (1961).
2. Bentley, J. F. R., Smith, J. R.: Developmental posterior enteric remnants and spinal malformations. Arch. Dis. Childh. **35,** 76 (1960).
3. Bremer, J. B.: Diverticula and duplications of the intestinal tract. Arch. Path. **38,** 132 (1944).
4. Gross, R. E.: The Surgery of Infancy and Childhood. Saunders, Philadelphia, 1953.
5. Johnston, J. B., Hallenbeck, G. A., Ochsner, A., Dushane, J. W.: Duplications of two parts of the alimentary tract. Arch. Surg. **68,** 390 (1954).
6. Ladd, W. E.: Duplications of the alimentary tract. Sthern med. J. (Bgham, Ala.) **30,** 363 (1937).
7. Léb, J., Dénes, J., Dömötör, L.: Multizystisches Lymphangiom des Mesenteriums im Kindesalter. Z. Kinderchir. **2,** 492 (1965).
8. Lewis, F. T., Thyng, F. W.: The regular occurrence of intestinal diverticuli in embryos of the pig, rabbit and man. Amer. J. Anat. **7,** 505 (1907).
9. McLetchie, N. G. B., Purvis, J. K., Saunders, R. L.: The genesis of gastric and certain intestinal diverticula and enterogenous cysts. Surg. Gynec. Obstet. **99,** 135 (1954).
10. Pilaszanovits, I., Halmos, L.: Rectum duplex eredményesen műtött két esete. Orv. Hetil. **99,** 205 (1958).
11. Strehlinger, L.: Personal communication.

Dr. J. Dénes
Bethesda u. 3
Budapest XIV., Hungary

Acta Paediatrica Academiae Scientiarum Hungaricae Vol. 8 (1), pp. 73—82 (1967)

Fat Metabolism in Diabetic Children

By

L. Barta, Viola V. Szobotka and Márta V. Tóth

First Department of Paediatrics, University Medical School, Budapest

(Received September 25, 1966)

There are many data [7,16] to show that sensitivity to insulin is enhanced by a diet rich in carbohydrates. It was, on the other hand, found [1] that the blood sugar decreasing effect of insulin did not essentially change in children kept on a fat rich diet.

The decrease of the blood-sugar level goes usually hand in hand with that of free fatty acids [17]; it is well-known that changes in the level of free fatty acids and blood ketone bodies are sensitive indicators of the insulin effect [10,11,23].

The present study was designed to yield information concerning the following points.

(i) The influence of a fat rich diet on lipid metabolism in diabetic children.

(ii) The influence of insulin on the blood free fatty acid level in diabetic children with whose actual condition a considerable rise in the triglyceride and total fatty acid level would be expectable.

(iii) How far is the insulin modified by dietary fat.

(iv) The connexion between the decrease of the blood free fatty acid level and that of blood sugar.

Material and Method

Twenty hospitalized diabetic children between 8 and 15 years of age were distributed into two groups. The sex ratio was identical in both groups. The children's metabolism was practically in equilibrium, the morning urine contained ketone bodies only exceptionally. All children were treated with promptly acting insulin.

The children of the first group after the morning dose of insulin were given potato prepared in fat. In caloric value this meal was equivalent to the usual breakfast and ten o'clock snack. The amount of potato was double that of fat (e.g. 100 g of potato with 50 g of fat), hence in caloric value the fat was five times more than the carbohydrate. The fat was administered to the same patient once in the form of lard and once in that of sunflower oil.

The second group received 100 g to 200 g of curd sweetened with 20 g of glucose. This meal represented approximately as many calories as the usual breakfast. Thus more than 50 per cent of the calories was supplied by fat so that, as compared to the usual high carbohydrate diet, the children were moderately loaded with fat. Earlier investigations [2] showed that the action of insulin was pronounced after the administration of curd with glucose.

Blood sugar was determined first on an empty stomach and at 30 min. intervals during 4 hours. Estimations of total fatty acids, triglycerides, free fatty acids and total ketone bodies were performed first

from blood collected before, and then 2 1/2 and 4 hours after the meal. The methods used were HAGEDORN and JENSEN'S for blood sugar; SMITH and KIK'S [18] for total fatty acids; CARLSON and WALDSTRÖM'S [3] for triglycerides; DOLE and MEINERTZ'S [6] for free fatty acids; WERK et al. [22] for total ketones.

As a control, blood sugar and serum fat were estimated before breakfast and after the ten o'clock snack both in diabetic children kept on a standard diet and in metabolically intact children of the corresponding age groups. In addition, therapeutically well regulated diabetic outpatients were examined for fasting blood total fat and fatty acid level.

RESULTS

The free fatty acid and ketone levels always changed in the same sense (Fig. 1). Although there was no close correlation between the magnitude of the respective changes, there was a statistically significant tendency for high concentrations of free fatty acids to be associated with high concentrations of ketone bodies (Fig. 2a). Changes in the total fatty acid and triglyceride levels were likewise parallel, and high respective concentrations had a tendency to being associated in this respect also (Fig. 2b). The decrease of blood sugar was approximately the same whether the patient had been given fat or curd, but changes in this respect were considerably less marked in patients on a standard diet (Fig. 3a). This may have been due to that the patients had two meals during the experimental period.

The form of fat, whether lard or vegetable oil, did not influence the changes (Table I). The free fatty

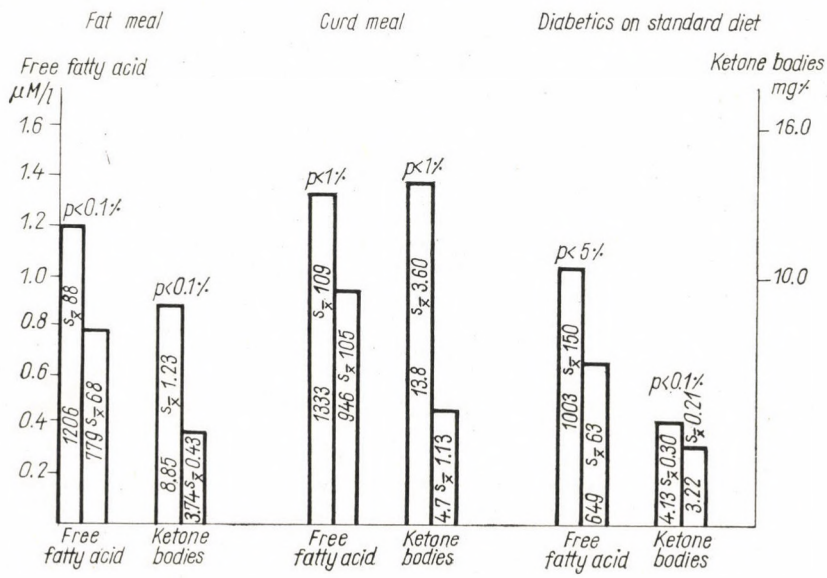


FIG. 1. Changes in the blood free fatty acid and ketone levels after the consumption of fat and curd

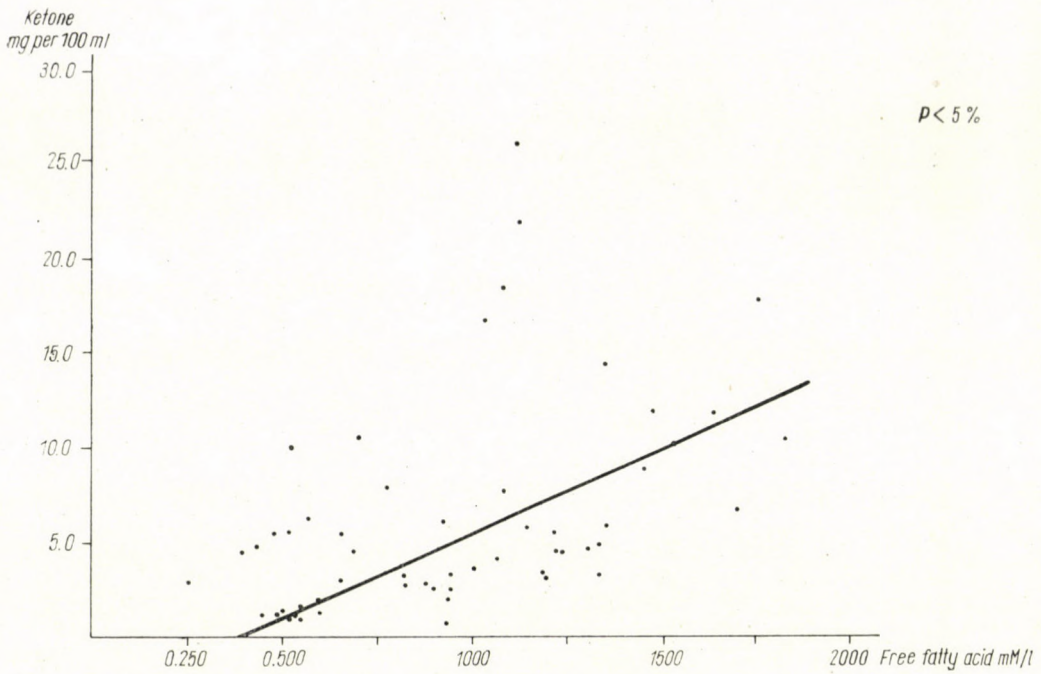


FIG. 2a. Correlation between the blood free fatty acid and ketone levels

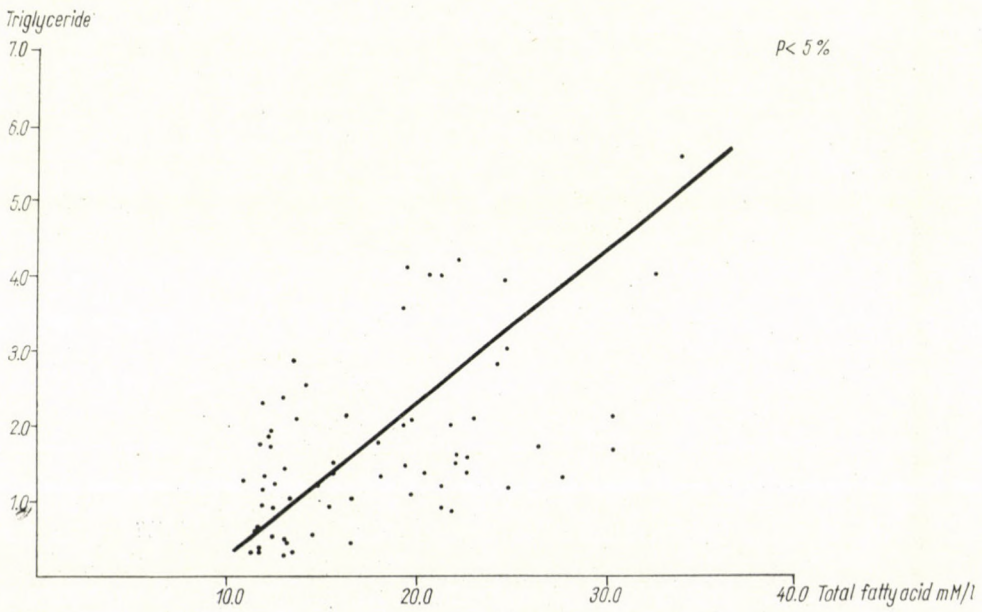


FIG. 2b. Correlation between blood total fatty acid and triglyceride levels

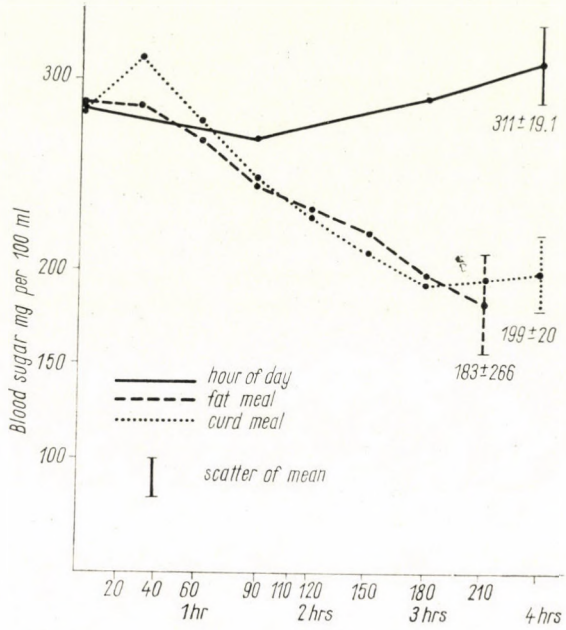


FIG. 3a. Changes in blood sugar after fat and curd consumption

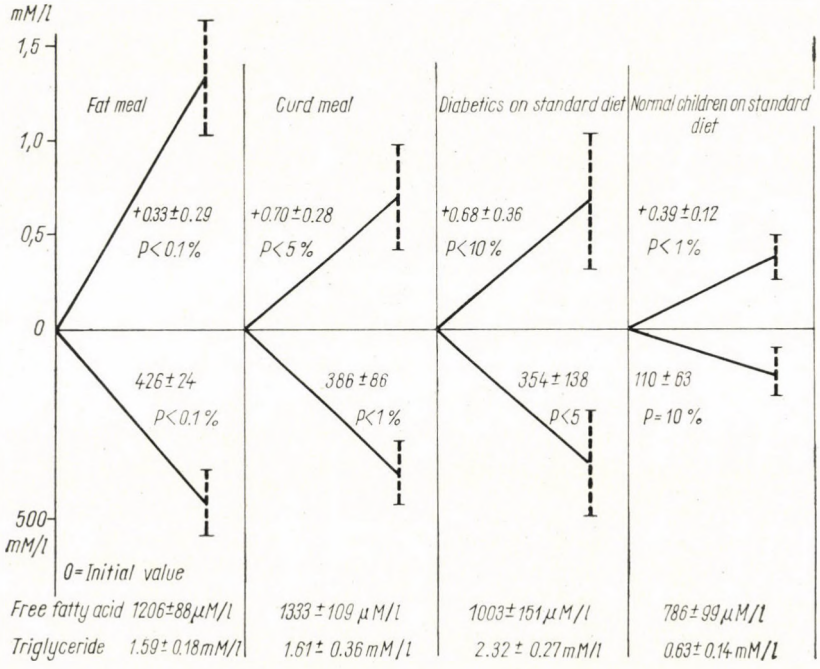


FIG. 3b. Changes in blood free fatty acid and triglyceride levels after fat and curd consumption

TABLE I

Effect of fat consumption on the blood sugar, ketone and fat levels

	Blood sugar mg%		Free fatty acid μM/l			Total fatty acid mM/l		Triglyceride mM/l		Ketone mg%		Nature of fat
1	302	80	1330	796	631	22.16	24.70	1.58	3.91			Vegetable oil
	218	50	1639	909	773	19.40	33.92	1.47	5.61	11.4	7.9	Lard
2	170	132	514	340	437	22.78	26.60	1.33	1.72	5.6	4.8	Vegetable oil
	220	94	609	427	472	18.20	27.86	1.34	1.31			Lard
3	272	140	1200	950	900	15.65	19.26	1.37	3.55	3.1	2.5	Vegetable oil
	284	116	1268	960	946	15.76	16.31	1.51	2.17	4.6	2.5	Lard
4	268	70	1333	1133	933	32.50	37.15	4.02	6.20	3.3	0.7	Vegetable oil
	298	98	1085	1014	685	35.67	43.55			18.3	4.5	Lard
5	302	140	1228	928	600	20.38	16.65	1.39	1.05	4.6	2.1	Vegetable oil
	278	162	1068	1000	934	24.88	30.32	1.15	2.12	4.2	2.0	Lard
6	356	148	1828	1066	1057					10.5	3.6	Vegetable oil
	240	108	1762	815	573					18.0	6.2	Lard
7	280	370	1575		396	11.90	13.70	1.14	2.09	10.2	4.6	Vegetable oil
	340	270	1094		820	11.90	14.82	0,95	1.20	7.7	3.2	Lard
8	320	204	486	340	255	12.30	20.70	1.92	4.00	5.4	2.8	Vegetable oil
	260	208	930	650	656	11.90	13.57	2.32	2.85	6.1	3.0	Lard
9	320	518	1446		1384	18.03	24.31	1.77	2.82	8.9	3.9	Vegetable oil
	280	462	1473		1158	12.48	19.54	1.22	4.10	12.0	5.9	Lard
10	379	154	1043		1192	19.78	23.10	1.06	2.08	16.6	3.4	Lard
Mean value:												
$\bar{x}$	287	193	1206		779	19.15	23.88	1.59	2.92	8.85	3.74	
s			±386		±298	±6.99	±8.22	±0.73	±1.52	±5.05	±1.77	
$s_{\bar{x}}$			±88		±68	±1.69	±1.98	±0.18	±0.38	±1.23	±0.43	
Change												
$\bar{x}$			−426			+4.7		+1.33		−5.10		
s			±369			±4.1		±1.19		±4.10		
$s_{\bar{x}}$			± 84			±1.0		±0.29		±1.00		
			p<0.1%			p<0.1%		p<0.1%		p<0.1%		

Initial and extreme values are given in respect of blood sugar; zero-, two- and four-hour values in that of free fatty acids; initial and final values for other determination.
$\bar{x}$ = mean value s = standard deviation $s_{\bar{x}}$ = standard error of the mean

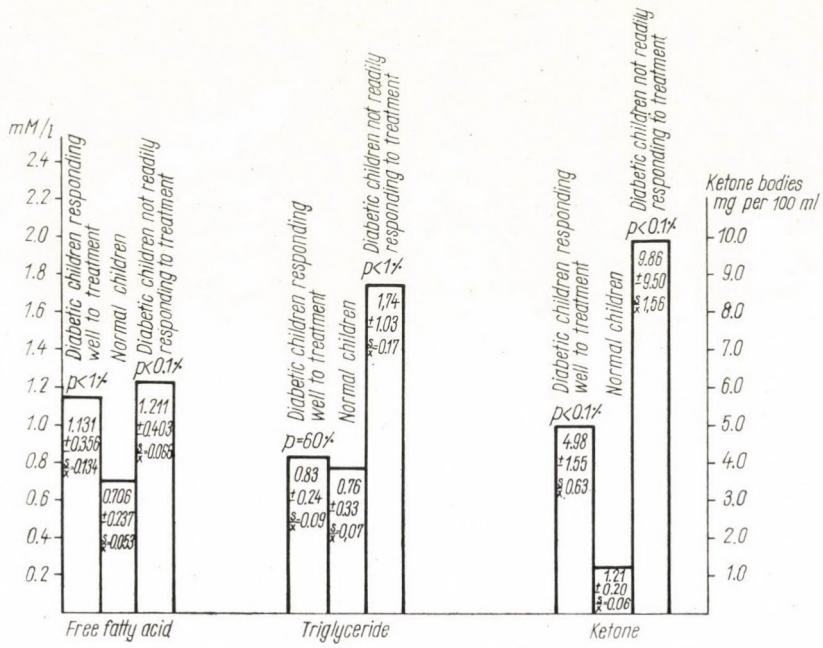


FIG. 4. Fasting blood free fatty acid, triglyceride and ketone levels in diabetic and non-diabetic children. p = Significance of difference between diabetic and normal children

acid and triglyceride levels were higher in diabetic than in healthy children. The difference was particularly pronounced in the patients not readily responding to treatment (Fig. 4).

Under the effect of insulin, a considerable rise in the triglyceride concentration did not prevent the fall of the blood sugar, free fatty-acid or ketone levels. Fig. 3b illustrates the deviations from the initial values of the triglyceride and free fatty acid levels during the various examinations. These changes invariably occurred in the opposite sense. The elevation of triglyceride concentration was generally significant, and was quite especially so after the administration of fat. The decrease of the free fatty-acid level was likewise significant, and likewise most pronounced after loading with fat; the difference between the various diabetic groups was less marked.

DISCUSSION

The blood free fatty acid level is usually higher in children than in adults. The fasting values obtained by us in both the healthy and the diabetic children agree well with the values determined by CORVILAIN et al. [4] with DOLE's method [6]; PERSSON et al. [15] with the method of TROUT et al. [21]; and by DAVIDSON

TABLE II

Fasting values

		Own observations	Davidson and Kaye [5]	Persson et al. [15]	Sterky et al. [20]	Corvilain et al. [4]
Serum glyceride mM/litre	Diabetic children not readily responding to treatment	1.74±0.17 (26)				
	Diabetic children responding well to treatment	1.02±0.12 (12)			0.73±0.03 (103)	
	Non-diabetic children	0.76±0.07 (20)			0.68±0.03 (118)	
Blood free fatty acid level, μM/litre	Diabetic children not readily responding to treatment	1211±66 (29)				
	Diabetic children responding well to treatment	1004±107 (12)	1120±420 (15)	1172±99 (10)	815.5±31.9 (42)	
	Non-diabetic children	706±53 (20)	1080±290 (17)	739±92 (6)	555.1±27.5 (36)	699±199
		8–15 years ± standard error of mean	2–13 years ± standard deviation	11–19 years ± standard error of mean	school children ± standard error of mean	4 months–10 years ± standard deviation

and KAYE [5] with GORDON's method [9], although the values found by STERKY et al. [20] in compensated patients were considerably lower. The fasting triglyceride level of our compensated patients was, similarly to the findings of STERKY et al. (20), but slightly above that of the controls, whereas a considerable rise was observed in the group not readily responding to treatment (Table II).

According to the behaviour of

blood sugar, the effect of insulin was more pronounced in children given fat or curd than in those kept on a standard diet, whereas there was no essential difference in the free fatty acid level. It follows that if the effect of insulin is judged on the basis of changes in the free fatty acid level, results are the same whether the blood sugar remains unchanged or becomes lower. It is clear from Fig. 3 that the rise of the triglyceride level did not affect the fall of free fatty-acid concentrations. A comparison on the fat and curd meals was especially instructive; the decrease of blood sugar level was approximately equal in both cases, that of the free fatty acid level was more marked after the fat meal, while the elevation of the triglyceride level was nearly twice as high after the fat meal as after the curd.

It is thus evident that a rise of the triglyceride level does not neutralize the effect of insulin, even if the patient is kept on a diet rich in fat and poor in carbohydrate.

Fats have undoubtedly a ketogenic, anti-insulin effect, although we have observed rising total fatty acid and triglyceride levels together with an intensive insulin action. This contradiction is, however, only apparent. Ketosis ensues if the effect of insulin is inhibited or weakened, for instance in the case of some infection, or if it ceases for a time, for instance between two doses. Carbohydrate deficiency promotes the development of ketosis. Following the administration of fat, the organism consumes its own sugar reserves, becomes deficient in sugar, and this makes the patient susceptible to ketosis even while receiving insulin [13, 14, 12, 19, 8]; it is clear that the disposition to ketosis must become still more pronounced after insulin has ceased to act. The effect of insulin, on the other hand, is not essentially influenced by a rise of the triglyceride and total fatty acid levels as long as the organism has an adequate supply of sugar. The considerable elevation of the triglyceride level was accompanied in our cases by a considerable fall of the free fatty acid level. It would follow that despite the marked susceptibility to ketosis, a fat rich diet does not weaken the effect of insulin in hyperglycaemic, non-ketotic children.

While in patients kept on a normal diet there was hardly any change in the blood sugar level, it dropped considerably after the consumption of curd, whereas the nature of the diet made no difference in the fall of the free fatty acid level. Diminution of the free fatty acid level is, accordingly, independent of the fall of blood sugar in insulin treated diabetic children.

Acknowledgement

We are indebted to Dr. I. Juvancz and Mr. P. Csáki of the Biometrical Department of the Mathematical Institute of the Hungarian Academy of Sciences for assistance in the computations.

Summary

According to our experimental observations the blood free fatty acid and triglyceride levels change in opposite directions in insulin-treated diabetic children. A rise of the triglyceride level did not diminish the decrease in free fatty acid. Changes in the free fatty acid, ketone and blood sugar levels failed to indicate a contra-insulin effect after the consumption of fat in hyperglycaemic children. The decrease of the free fatty acid level was independent of changes in the concentration of blood sugar. Changes in the blood free fatty acid and ketone level went parallel, without a significant correlation between the height of these levels and the magnitude of the changes. The nature of the consumed fat (vegetable oil or lard) did not influence the observed metabolic changes.

References

1. Barta, L.: A fehérje, zsír és szénhidrát terhelések befolyása a diabeteses anyagcserére. Gyermekgyógyászat **4,** 129 (1953).
2. Barta, L., Tóth, M.: Über den Einfluß des Zuckerverbrauches auf den Stoffwechsel diabetischer Kinder. Acta paediat. Acad. Sci. hung. **5,** 309, (1964).
3. Carlson, L.A., Waldström, L.: Determination of glycerides in blood serum. Clin. chim. Acta **4,** 197 (1958).
4. Corvilain, J., Loeb, H., Champenois, A., Abramow, M.: Effect of fasting on levels of plasma non-esterified fatty acids in normal children, normal and obese adults. Lancet **1,** 534 (1961).
5. Davidson, M.H., Kaye, R.: A study of blood glucose and ketone bodies and plasma-free fatty acids, cholesterol, phospholipids and total lipids in juvenile diabetes. J. Pediat. **66,** 313 (1965).
6. Dole, V.P., Meinertz, H.: Microdetermination of long-chain fatty acids in plasma and tissues. J. biol. Chem. **235,** 2595 (1960).
7. Ellis, A.: Increased carbohydrate tolerance in diabetes following hourly administration of glucose and insulin over long periods. Quart. J. Med. **3,** 137 (1934).
8. Gegesi Kiss, P., Barta, L.: Diabetes Mellitus im Kindesalter. Academic Press, Budapest 1957.
9. Gordon, R. S.: Unesterified fatty acid in human blood plasma. II. The transport function of unesterified fatty acid. J. clin. Invest. **36,** 810 (1957).
10. Hales, C. N., Randle, P. J.: Effects of low-carbohydrate diet and diabetes mellitus on plasma concentrations of glucose, non-esterified fatty acid, and insulin during oral glucose tolerance tests. Lancet **1,** 790 (1963).
11. Hales, C. N., Walker, J., Garland, J. B.: Fasting plasma concentrations of insulin, non-esterified fatty acids, glycerol, and glucose in the early detection of diabetes mellitus. Lancet **1,** 65 (1965).
12. Krainick, H. G.: Zur Behandlung des Coma diabeticum im Kindesalter. Mschr. Kinderheilk. **101,** 335 (1965).
13. Müller, F.: Zur Physiologie und Pathologie des intermediären Fettstoffwechsels. XII. Diabetische Ketose und Ketolyse. Dtsch. Arch. klin. Med. **196,** 135 (1949).
14. Müller, F.: Insulinketose. Gleichzeitig ein Beitrag zur Komabehandlung. Z. klin. Med. **146,** 68 (1950).
15. Persson, B., Larsson, Y., Sterky, G.: Effect of glucagon on the plasma level of free fatty acids. Acta paediat. (Uppsala) **51,** Suppl. 135, 165 (1962).
16. Rabinovitch, I. M.: Diabetes mellitus. Canad. med. Ass. J. **61,** 367 (1949).
17. Randle, P. J., Garland, P. B., Hales, C. N., Newsholm, E. A.: The glucose fatty acid cycle. Lancet **1,** 785 (1963).
18. Smith, M. E., Kik, M. C.: A micromethod for the determination of fatty acid from small amounts of whole blood. J. biol. Chem. **103,** 391 (1933).
19. Somogyi, M.: Studies of arteriovenous differences in blood sugar. I. Effect of alimentary hyperglycemia on the rate of extrahepatic glucose assimilation. J. biol. Chem. **174,** 189 (1948).

20. Sterky, G., Larsson, Y., Persson, B.: Blood lipids in diabetic and non-diabetic school-children. Acta paediat. (Uppsala) **52,** 11 (1963).
21. Trout, D., Estes, E. H., Friedberg, S. J.: Titration of free fatty acids of plasma. A study of current methods and a new modification. J. Lipid Res. **1,** 199 (1960).
22. Werk, E. E., McPherson, H. T., Hamrick, L. W., Myers, J. D., Engel, F. L.: Studies in ketone metabolism in man. I. A method of the determination of splanchnic ketone production. J. clin. Invest. **34,** 1356 (1955).
23. Werk, E. E., Knowles, H. C.: The blood ketone and plasma free fatty acid concentration in diabetic and normal children. Diabetes **10,** 22 (1961).

Dr. L. Barta
Bókay J. u. 53
Budapest VIII. Hungary

Acta Paediatrica Academiae Scientiarum Hungaricae Vol. 8 (1), pp. 83—111 (1967)

Zur Frage der Familiarität des Hypoparathyreoidismus

(Mit Beschreibung von zwei Fällen juveniler »idiopathischer« Tetanie in je einer an Nebenschilddrüseninsuffizienz leidenden Familie)

Von

F. Gerlóczy, Mária Molnár, Gy. Bozsik, Vera Nádor und S. Szathmáry

I. Kinderklinik und Neurologische Klinik der Medizinischen Universität Budapest, Gesundheitsdienst der Volksarmee und Korvin-Krankenhaus, Budapest

(Eingegangen am 19. November 1966)

Der sog. echte idiopathische Hypoparathyreoidismus kommt, wie den Feststellungen von Steinberg und Mitarbeitern [33] entnommen werden kann, ziemlich selten vor. Einesteils vermochten diese Autoren aus den letzten 31 Jahren mit dem eigenen insgesamt nur 52 Fälle zusammenzustellen, andernteils konstatierten sie in 15 Jahren nur einen Fall von idiopathischem Hypoparathyreoidismus unter 213,025 Krankenhauspatienten.

Juveniler Hypoparathyreoidismus (idiopathische Tetanie) ist noch seltener zu beobachten; die ersten — mit Dichystrol behandelten — Fälle wurden 1938 veröffentlicht [13, 14,15].

Unter idiopathischem Hypoparathyreoidismus (juveniler idiopathischer Tetanie)* verstehen wir ein gut umreißbares Krankheitsbild, so daß wir bei der Diagnosestellung der Fälle mit strenger Kritik vorgehen müssen. Von idiopathischer Tetanie können wir nur dann sprechen, wenn deren sämtliche Merkmale anwesend sind. Die latenten, manifesten und konsekutiven Symptome der idiopathischen Tetanie haben wir in einer früheren Arbeit zusammengefaßt [15]. Hier wollen wir nur diejenigen grundlegenden Symptome erwähnen, die gleichsam als Kriterien der Diagnose anzusehen sind. Diese Kriterien wurden von Drake und Mitarbeitern [10] festgelegt und später von Steinberg [33] modifiziert. Von den Feststellungen dieser Autoren ausgehend und auf Grund eigener Erfahrungen können wir sagen, daß die idiopathische Tetanie vor allem durch Hypokalzämie, Hyperphosphatämie sowie dadurch gekennzeichnet ist, daß sie auf Dihydrotachysterol sehr empfindlich reagiert. Es handelt sich um eine immer von neuem wiederkehrende chronische Tetanie, die sich nicht nur klassisch, sondern zuweilen

* In der angelsächsischen Literatur finden wir am häufigsten die Benennungen »idiopathic hypoparathyreoidism«, »idiopathic tetany«. In der deutschsprachigen Literatur wird das Krankheitsbild als »idiopathische Nebenschilddrüseninsuffizienz«, »idopathische Tetanie« bzw. von Jesserer als »kryptogenetische Nebenschilddrüseninsuffizienz« bezeichnet.

auch im Bilde der sog. tetanischen Äquivalente (Extremitäten- bzw. Finger-Parästhesien usw.), ja auch unter Nachahmung der Epilepsie (HOESCH-sche Parathyreoidea-Epilepsie) manifestiert. Bezeichnend ist weiterhin, daß sich konsekutive trophische Symptome (Katarakta, Zahn-, Haut-, Nagel- und Haarveränderungen) in den ektodermalen Organen entwickeln.

Wir können die Diagnose der idiopathischen Tetanie bestärken, indem wir die vom Gesichtspunkt der Differentialdiagnose in Frage kommenden wichtigsten Möglichkeiten ausschließen. Sekundärer (postoperativer, »strumipriver«) Hypoparathyreoidismus ist auszuschließen, wenn vorher keine Thyreoidektomie oder andere ausgedehnte chirurgische Eingriffe am Hals vorgenommen worden sind. Die Möglichkeit einer im Anschluß an Niereninsuffizienz entstehenden — mit Hyperphosphatämie einhergehenden — Tetanie kann bei intakter Nierenfunktion verworfen werden. Die Differenzierung von den infolge Hyperventilation oder ständigem Erbrechen zustande kommenden Tetanien (»normokalzämische« Tetanien) wird durch das Fehlen der Hypokalzämie ermöglicht.*

* Es muß jedoch erwähnt werden, daß Nebenschilddrüseninsuffizienzen, d. h. im Grunde idiopathische Tetanien bisweilen auch im Bilde sog. »normokalzämischer« Tetanien vorkommen. Der Gesamtkalziumspiegel ist in diesen Fällen zwar normal, aber der K/Ca-Quotient hoch (>2). Derartige Fälle zeigen unter Wirkung von Dihydrotachysterol durch die Normalisierung der Krämpfe, psychischen Störungen und des K/Ca-Quotienten mitunter eine Besserung bzw. Regression, ohne daß sich der Gesamt-Ca-Spiegel erhöhen würde, ja sogar wenn dieser sinkt [16].

Mit Hilfe der Rtg-Aufnahmen von den Knochen kann im Säuglingsalter die Rachitis oder im Erwachsenenalter die Osteomalazie ausgeschlossen werden. In Frage kommen noch die Hypokalzämie hervorrufenden chronischen Intestinalstörungen, wie Steatorrhoe, chronische Diarrhoe.

Trennen müssen wir schließlich den Hypoparathyreoidismus bzw. die idiopathische Tetanie von einer gleichfalls seltenen, in noch jüngerem Alter auftretenden Erkrankung, dem Pseudo-Hypoparathyreoidismus oder Albrightschen I. Syndrom. Indessen verursacht die Differenzierung keine Schwierigkeiten, wenn wir berücksichtigen, daß es sich bei dieser Erkrankung nicht um eine Nebenschilddrüseninsuffizienz, sondern darum handelt, daß die Peripherie (Nierentubuli) — ebenso wie bei der am Menschen zuerst erkannten klinischen Form des Seabright-Bantam-Syndroms (»non response«-Erscheinung) — außerstande ist, auf Parathormon zu reagieren, d. h. die tubuläre P-Reabsorption einzuschränken (negative Ellsworth-Howard-Probe). Vorhanden sind dagegen die charakteristischen Symptome (kleine, gedrungene Gestalt, rundes Gesicht, kurze Metacarpen und Metatarsen, subkutane Kalzifikationen). SCHÖNGUT und Mitarbeiter veröffentlichten eine beachtenswerte Analyse der Hereditätsverhältnisse bei diesem Krankheitsbild [31a].

Der Grund für die herabgesetzte Nebenschilddrüsenfunktion ist bis heute unbekannt. (So kann man den sog. idiopathischen Hypoparathyreo-

idismus auch als ein der postoperativen Tetanie analoges Krankheitsbild auffassen [10], bei dem jedoch irgendeine andere — bislang unbekannte — Ursache zur Insuffizienz der Nebenschilddrüsen führt.) Schon deshalb verdienen alle Wahrnehmungen Beachtung, die sich auf das mehrfache Vorkommen dieses Krankheitsbildes innerhalb einer Familie beziehen.

Literaturübersicht

Angaben über die Familiarität des Hypoparathyreoidismus bzw. der idiopathischen Tetanie sind in der Literatur kaum anzutreffen. Diese spärlichen Angaben wollen wir nachfolgend kurz zusammenfassen, wobei wir den sog. Albrightschen Pseudo-Hypoparathyreoidismus sowie den Pseudo-Pseudohypoparathyreoidismus (bzw. das Albrightsche I. und II. Syndrom), deren hereditäre Beziehungen seit Albright [2] geklärt erscheinen, ganz außer acht lassen.

Uhlemann [37] beobachtete an zwei Schwestern ein Syndrom, bei dem die idiopathische Tetanie mit Zwergwuchs, Wachstumsstörungen (Brachyphalangie, kurzer IV. und V. Metacarpus*), Fettleibigkeit und Hypogenitalismus verbunden war. Goldman und Mitarbeiter [18] beschrieben den Hypoparathyreoidismus bei 3 Brüdern. Alle drei waren hypokalzämisch; die Tetanie war bei dem einen latent, bei den anderen traten auch Krampfanfälle auf. Da die Schilddrüsenfunktion bei den Eltern keine Abweichung zeigte, dachten die Autoren an die Möglichkeit rezessiver Vererbung. Whitaker und Mitarbeiter [41] beobachteten gleichzeitig Addisonsche Krankheit, Hypoparathyreoidismus und oberflächliche Moniliasis bei einem 15jährigen Knaben und bezeichneten den Fall als »Syndrome of familial juvenile hypoadrenocorticism, hypoparathyreoidism and superficial moniliasis«, weil unter den in der Literatur zuvor beschriebenen 12 Fällen, bei denen dieses Syndrom oder mindestens 2 von dessen Komponenten vorkamen, 3 Geschwister beteiligt waren [34]. Steinberg und Mitarbeiter [33] vermochten in den bereits erwähnten 42 Fällen, die sie aus der Literatur von 31 Jahren kritisch ausgewählt hatten, einen hereditären Faktor lediglich in den von Sutphin und Mitarbeitern [34] beschriebenen Fällen nachzuweisen. Bemerkt sei jedoch, daß sie nur den Fall von 2 der 3 Geschwister, den dritten jedoch nicht als idiopathischen Hypoparathyreoidismus ansahen, da der höchste Serum-P-Wert 5,0 mg% betrug. Hansted und Mitarbeiter [19] beobachteten idiopathischen Hypoparathyreoidismus bei zwei Mädchen (Geschwistern) im Alter von 19 und 2 ½ Jahren. Taybi und Mitarbeiter [36] teilten gleichfalls einen Fall von familiärem Hypoparathyreoidismus mit;

* Im Hinblick auf die gute Beeinflußbarkeit der Hypokalzämie sowie des Tetanie-Syndroms mittels Dichystrol handelte es sich in beiden Fällen sehr wahrscheinlich um Nebenschilddrüseninsuffizienz und nicht um Albrightschen Pseudo-Hypoparathyreoidismus.

bei einem der beiden Geschwister lagen auch Steatorrhoe und Pseudo-Obstruktionsileus vor. Sehr beachtenswert ist der Fall von MORSE und Mitarbeitern [27], bei dem es sich um den idiopathischen Hypoparathyreoidismus von 5 Geschwistern handelte; bei einem hatte sich gleichfalls Steatorrhoe zugesellt. KLOTZ und Mitarbeiter [23] reihen die chronischen, sog. idiopathischen Tetanien auf Grund der eigenen 20 Beobachtungen in 3 Gruppen ein: 1. chronische konstitutionelle Tetanien (10 Fälle), 2. chronische polydystrophische Tetanien (6 Fälle, Übergangsform zwischen der 1. und 2. Gruppe: 3 Fälle), 3. idiopathischer Hypoparathyreoidismus (1 Fall). Zwar fanden die Autoren in 17 der 20 Fälle ähnliche Veränderungen auch bei den Familienmitgliedern der Kranken, aber zur 1. Gruppe rechneten sie die an normokalzämischer Tetanie, zur 2. Gruppe die an Albrightschem Pseudo- bzw. Pseudo-Pseudohypoparathyreoidismus leidenden Patienten. Als idiopathische Tetanie bzw. Hypoparathyreoidismus wäre demnach — auf Grund der Hypokalzämie und Hypophosphatämie — im Grunde nur der in die 3. Gruppe eingereihte einzige Kranke zu betrachten, bei dessen Mutter sie — übrigens der 1. Gruppe entsprechende — Tetanieerscheinungen beobachteten. BETHENOD und Mitarbeiter [4] publizierten den Fall eines an primärem Hypoparathyreoidismus leidenden 8 ½ Jahre alten Mädchens, bei dessen 19jährigem Bruder für Hypoparathyreoidismus bezeichnende Zahnveränderungen und die EEG-Zeichen der Tetanie, ohne Hypokalzämie, Hyperphosphatämie, Katarakta oder Symptome der Nervenreizbarkeit vorlagen. CHAPTAL und Mitarbeiter [9] meinen geradezu, die Nebenschilddrüseninsuffizienz lasse sich unter anderem durch das Fehlen des familiären Charakters vom Pseudo-Hypoparathyreoidismus differenzieren.

Da es sich bei der Neugeborenentetanie um einen besonderen, gut umrissenen Symptomenkomplex handelt, sei hier nur erwähnt, daß BUCHS [6, 7] diesen bei 2 von 4 Geschwistern beobachtet hat.

Nicht als »familiär« anzusehen sind auch diejenigen Fälle, in denen Tetanie bei zwei oder mehr Kindern einer an primärem Hyperparathyreoidismus leidenden Mutter aufgetreten ist (so bei 2 Töchtern [39] bzw. bei 3 Knaben [8] einer an Hyperparathyreoidismus leidenden Mutter). In diesen Fällen handelte es sich wahrscheinlich darum, daß die Hyperaktivität der mütterlichen Parathyreoidea die Aktivität der fötalen Parathyreoidea unterdrückte. Es liegt hier demnach sicherlich derselbe Mechanismus vor wie in denjenigen Fällen, in denen Tetanie bei jeweils einem Kind der an Hyperparathyreoidismus leidenden Mutter vorkam [5, 12, 35, 38].

Der umgekehrte Fall, daß das Neugeborene einer an chronischem Hypoparathyreoidismus leidenden Mutter an Hyperparathyreoidismus erkrankt, wird nur in einer einzigen Mitteilung erwähnt [17a, b].

Eigene Beobachtungen

Der Knabe K. F. ist im Verlauf von 3 Jahren insgesamt 9mal, das Mädchen L. G. während 6 Jahren insgesamt 3mal aufgenommen worden. In dieser Zeit haben wir die Familienmitglieder von K. F. bzw. L. G. je viermal untersucht. Die Geschehnisse der Zeitperioden zwischen den einzelnen Anstaltsaufenthalten haben wir in den »Anamnesen« angeführt. Von den Laboratoriumsuntersuchungen wurden die Se—Ca-, Se—P-, Phosphatase-, Se—K-, K/Ca- sowie Nervenreizbarkeits-Befunde in zeitlicher Reihenfolge tabellarisch zusammengefaßt (Tabellen I und III). Über die Resultate der anderen Untersuchungen (neurologische, ophthalmologische (Spaltlampe), EMG, EEG, psychologische u. a.) wollen wir nachfolgend — in der Reihenfolge der einzelnen Klinik- bzw. Krankenhausaufenthalte — berichten. Die Ergebnisse derjenigen wiederholt durchgeführten Untersuchungen*, die keine Abweichung vom Normalen zeigen bzw. ohnehin nicht oder kaum mit der Grundkrankheit zusammenhängen, haben wir gesondert angeführt.

I. Familie K.

K. F., geboren am 4. IV. 1948.

I. Klinikaufenthalt 1.—26. VIII. 1960.

Anamnese. Die Mutter wurde in der zweiten Schwangerschaftshälfte vom Ehemann geschlagen, fiel hin und hat sich den Bauch gestoßen. Das Kind kam auf Termin mit stürmischer Geburt und 2500 g Gewicht zur Welt. Bis zum Alter von 2 Wochen war es fast überhaupt nicht wach. 4 Monate wurde es nur gestillt, danach gemischt ernährt und im Alter von 1 1/2 Jahren abgestillt. Im Alter von 1 Jahr kamen die ersten Zähne, im Alter von 1 1/2 Jahren waren sie bereits gelblich und brüchig. Die II. Bezahnung setzte im Alter von 8 Jahren ein; auch diese Zähne waren gelb und wurden rasch brüchig. Der Knabe neigte zu katarrhalischen Erkrankungen. Vom 18. Monat an überstand er jährlich eine Pneumonie, im Säuglingsalter eine Hepatitis ohne Ikterus, weiterhin Pertussis, sodann Varizellen (im Alter von 1 Jahr) und Morbilli (im Alter von 4 Jahren).

Zum erstenmal traten Krämpfe im Alter von 2 Wochen auf; sie erstreckten sich auf die linke Körperhälfte. Anläßlich der nächsten Attacke zuckten sämtliche 4 Gliedmaßen, die Hände waren zur Faust geballt, die Augen »verdreht«. In den nächsten 2 Wochen vermochte der Säugling nicht zu saugen; die Anfälle wiederholten sich im allgemeinen täglich 4—5mal und hielten etwa 5 Minuten an; die Krämpfe zeigten tonischen Charakter. Später traten die Anfälle seltener auf, und zwar jährlich 5—6mal (1955 und 1956), 4mal im Jahre 1958, 6mal 1959 und 2mal 1960. Seit 1960 werden die Attacken von Karpopedalspasmus eingeleitet, wonach das Kind einige Sekunden später das Bewußtsein verliert; die Augäpfel verdrehen sich, die Lippen sind zusammengepreßt. Stuhl und Harn läßt der Knabe nicht unter sich. Nach Beendigung des Anfalls knirscht er mit den Zähnen, der Mund blutet, auf Fragen antwortet er nicht; anschließend schläft er eine halbe Stunde, danach fühlt er sich wieder wohl. Nach eigenen Angaben empfindet das Kind, daß es sein Bewußtsein verlieren wird: es fühlt die Erstarrung der Beine, ist gefühlsmäßig sehr labil, wird »nervös«, die Hände gelangen in Geburtshelferstellung. Hiernach verliert das Kind in der Regel nach 1—2 Sekunden das Bewußtsein. Selten kommt es auch vor, daß kein Krampf auf den Karpopedalspasmus folgt.

Status. In der Entwicklung zurückge-

* Meinicke-Reaktion, Mantoux-Probe, RR, Westergreen, Blutbild, Se-Eiweiß, Se-Elektrophorese, Se—Cl, Se—Na, Se-Cholesterin, RN, Blutzucker, Blutzuckerbelastung, Reservalkali, Se-Bilirubin, Leberfunktionsproben, Harn, Harn-17-Ketosteroide und -Oxysteroide, Thorax-Rtg, Pyelographie, Verdünnungs-Konzentrationsprobe.

bliebener Knabe. Mangelhafte Bezahnung, mehrere kariöse Zähne, Schmelzhypoplasie. Strabismus convergens periodicus o. d. Zeitweise horizontaler Nystagmus, hauptsächlich nach rechts. Geringer Epicanthus, mimikarmes Gesicht. Schwer verständliche, verschwommene, nasal getönte Sprache. Die Tonsillen sind entfernt, mäßige Adenoidvegetation. Lunge und Herz zeigen keine Abweichung. Bauch weich, Leber und Milz nicht tastbar. Intaktes Muskel- und Gelenksystem. Rechtsseitig Pes excavatus, große Zehe in Hammerhaltung.

Untersuchungen. Chvostek-Symptom schwach positiv, Femoralsymptom auslösbar. Am Augenhintergrund stark gewundene Gefäße. In der Vorder- und Hinterrinde beider Linsen sowie in dem dem Alterskern entsprechenden Gebiet zahllose feine, nur mit der Spaltlampe sichtbare punkt- und linienartige Trübungen, deren Zahl in dem der Alterskernzone entsprechenden Bereich auffallend größer ist. An der Grenze der äußeren embryonalen Kernzone sind einige etwas größere Zusammenballungen (Reiterchen) zu sehen. Eine einzige ähnliche Veränderung befindet sich auch in der linken Linse, unmittelbar unter der inneren embryonalen Kernzone (Abb. 1a und b). In den drei Beobachtungsjahren ist das beschriebene Bild im wesentlichen unverändert geblieben; eine Progression war nicht nachweisbar, weshalb wir auf die während der verschiedenen Klinikaufenthalte vorgenommenen ophthalmologischen (Spaltlampen-) Untersuchungen nicht gesondert eingehen. Das EEG zeigt diffus geschädigte Aktivität. Das EMG ist nicht typisch tetanisch, doch deuten die Veränderungen auf Krampfbereitschaft der Muskulatur. Auf geistiger Ebene entspricht die Leistung nach Binet—Simon höchstens der eines 8jährigen. Die Intelligenz ist völlig reproduktiv, die Affektivität leicht zu behandeln; der Knabe ist anhänglich und baut leicht neue Beziehungen aus, doch zeigt er eine ziemlich aggressive Komponente. Sulkovitch-Probe: negativ.

II. Klinikaufenthalt vom 24. III.—3. V. 1961

Anamnese. Tetanischer Krampfanfall am 20. III.

Untersuchungen. Neurologischer, psychologischer Befund stimmt mit dem vorigen (I. Klinikaufnahme) überein. Das EMG zeigt keine bewertbare Veränderung. In geringem Maße generalisiert abnorm ohne lokale EEG-Symptome. Sulkovitch-Probe: positiv.

III. Klinikaufenthalt vom 11. V.—10. VI. 1961

Anamnese. 3 1/2 Stunden vor der Aufnahme ein Krampfanfall in der Schule.

Untersuchungen. Chvostek-Symptom I—II positiv.

Decursus. Während des stationären Aufenthalts traten linksseitig Furunkel auf dem Gesicht auf, die nach entsprechender antibiotischer Therapie heilten.

IV. Klinikaufenthalt vom 10. IV.—5. V. 1962

Anamnese. Von einem anderen Kinderkrankenhaus mit der Diagnose Bronchopneumonie 1. d. übernommen.

Untersuchungen. Rechter Mundwinkel asymmetrisch, Spontanmimik bleibt aus.

Der RN-Wert war erhöht, die Verdünnungs- und Konzentrationsprobe sowie die wiederholte RN-Untersuchung ergaben normale Werte.

V. Klinikaufenthalt vom 8. V.—11. VI. 1962

Anamnese. Diesmal erfolgte die Aufnahme, weil sich der Knabe einige Tage zuvor beim Ballspielen den rechten Fuß gestoßen und seither Schmerzen am rechten Knöchel hat, der geschwollen ist, so daß er auf dem rechten Fuß nicht zu stehen vermag.

Untersuchungen. Die Dorsalseite des rechten Fußes ist unter und vor dem äußeren Knöchel geschwollen und bläulich verfärbt, die aktive und passive Bewegung nicht beschränkt, Krepitation nicht wahrnehmbar. In der Rtg-Aufnahme sieht man

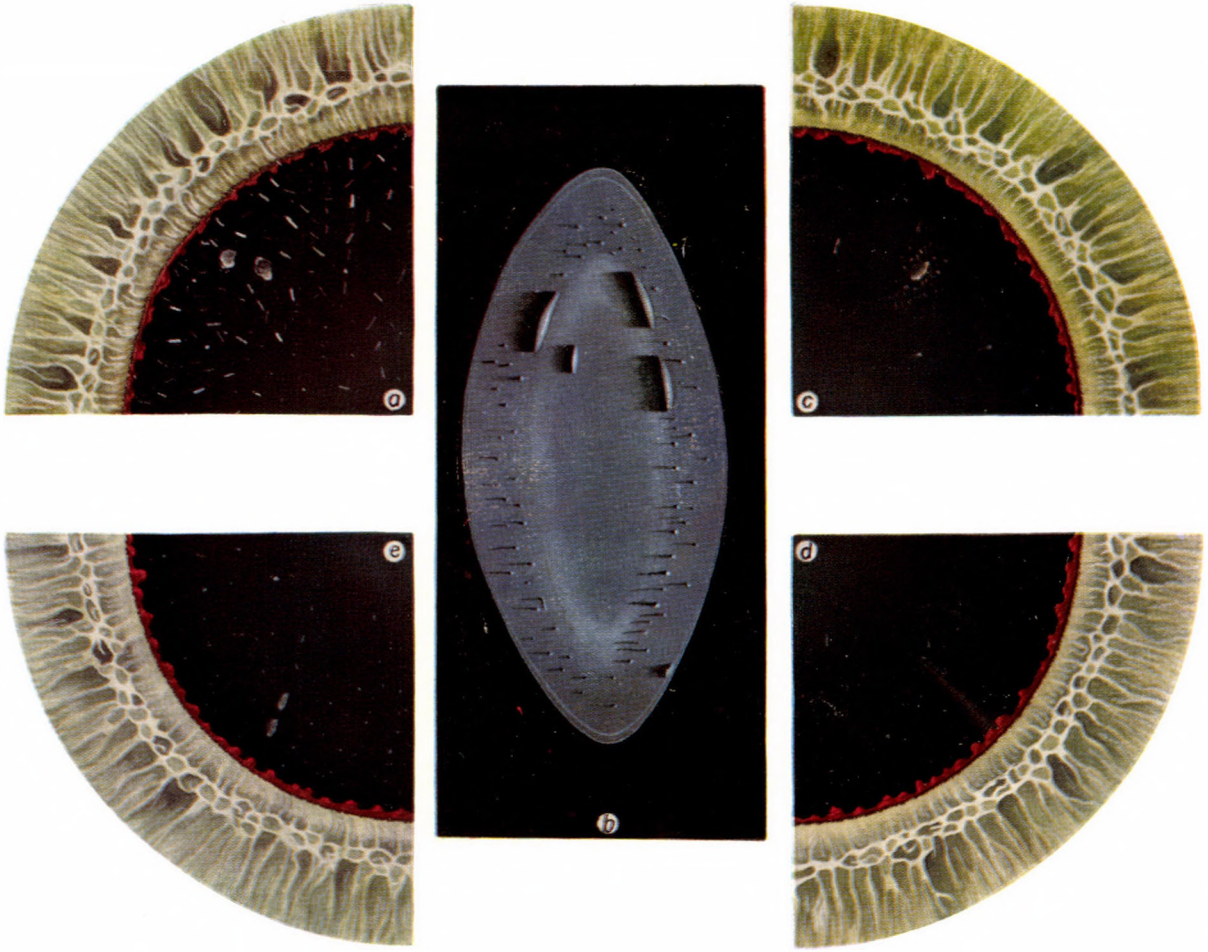


Abb. 1a. Linse des Patienten K. F. b. Optischer Querschnitt der Linse von K. F. Die größeren Trübungen befinden sich innerhalb der inneren Embryonalkernzone bzw. an ihrer Grenze. Zur Oberfläche hin werden die Trübungen seltener. c. In der Linse des Bruders von K. F. sieht man rosettenartige Trübungen in der hinteren Rinde. d. Atypische Linsentrübungen beim Vater von K. F. e. Radiär angeordnete feine Trübungen in der Linse der Mutter von K. F.

an der Basis des rechten V. Metatarsus eine lateral schräg verlaufende, in die Gelenke eindringende Bruchlinie; an der Basis des rechten V. Metatarsus ist der abgebrochene Teil disloziert. Im Knöchelgelenk sieht man keine Abweichung.

Decursus. Innerhalb einer Woche Verkleinerung der Schwellung und des Hämatoms in der Knöchelgegend; nunmehr legen wir am rechten Bein einen Laufgipsverband an, der nach 3 1/2 Wochen entfernt wird. Geheilt entlassen. Sulkovitch-Probe: positiv.

VI. Klinikaufenthalt vom 20. IX.—10. XI. 1962

Anamnese. In diesem Jahr sind die Anfälle häufiger aufgetreten. Die letzte Krampfattacke befiel ihn am Tage vor der Aufnahme. Nach Abklingen des Anfalls erschienen Petechien auf der Haut.

Untersuchungen. Chvostek-Symptom beidseitig lebhaft positiv. Femoralsymptom linksseitig markiert. Schultze-Symptom positiv. Eigenreflexe sehr lebhaft, ohne Seitenunterschied. Bei Auslösung des Plantarreflexes beidseitig schnelle Dorsalflexion der großen Zehen. EMG: Das Erscheinen von Doppelpotentialen an der Kurve deutet auf Tetanie. Unter Wirkung von Hyperventilation und Strangulation sind mehrmals nicht typische Doppelpotentiale zu beobachten, die mit Tetanie im Einklang stehen können. EEG: Generalisiert pathologische Kurve ohne bewertbare Lokalisationszeichen. Indirekte Kehlkopfspiegelung: Schwächerer Rachenreflex, grob papilläre, massive Zungenwurzel und etwas tonuslose Epiglottis. Sulkovitch-Probe: negativ bzw. positiv. Das Verhalten ist wesentlich infantil, etwa wie bei einem 6—7jährigen. Die motorische Bereitschaft zeigt ein langsames Tempo. Seelisch ist seit 1960 kaum eine Entwicklung wahrnehmbar. Affektivität stark angstbedingt, unselbständig, gefügig; gefühlsmäßig labiles Pubertätsbild.

Unsere Anweisung für die Behandlung zu Hause: Mephenytoin $3 \times 1/2$ Tabl. 10 Tage lang, danach 4 Tage Pause, und so fort.

VII. Klinikaufenthalt vom 2. I.—3. V. 1963

Anamnese. Nach Mitteilung der Eltern hat die Behandlung eine Verschlechterung herbeigeführt, nach 10tägiger Medikation ist ein tetanischer Krampf aufgetreten (Geburtshelferstellung, Karpopedalspasmus).

Untersuchungen. Beidseitig lebhaftes Chvostek-Symptom I—III. Rechter Facialisnerv in der Spontanmimik etwas träger innerviert. EMG: Im Augenblick der Untersuchung kein auf Tetanie deutendes Zeichen. EEG: Generalisiert pathologische Kurve, die das Bild einer in diffus wechselnder Lokalisation erscheinenden Funktionsstörung zeigt. Keine Zeichen der Epilepsie. Im Vergleich zur vorigen Aufnahme (VI. Klinikaufenthalt) zeigt die Kurve keine wesentliche Veränderung. Parathormon-Belastung (Ellsworth-Howard-Test): In dem mit Katheter entnommenen Harn Ca 13 mg%, PO_4 25 mg%. Nach 3 Stunden Gesamtharnmenge 600 ml. Nach iv. Verabreichung von 500 E Parathormon

1^h später Harn-Ca-Gehalt 19 mg% PO_4 75 mg%
2^h später Harn-Ca-Gehalt 15 mg% PO_4 145 mg%
3^h später Harn-Ca-Gehalt 19 mg% PO_4 177 mg%

Decursus. Am 8. I. tritt um 21^h plötzlich ein mit Bewußtseinsverlust einhergehender Anfall auf; der Körper versteift sich, und sämtliche vier Gliedmaßen bewegen sich in tonisch-klonischen Zuckungen. Intravenös eingespritzte 3 ml Ca Gluconat kupieren die Attacke. In dem während des Anfalls entnommenen Blut niedriger Ca- und hoher P-Gehalt (Tabelle I).

Am 16. I. hören wir um $14^h30'$ laute Bronchialatmung, dann versteifen sich beide Arme in der Schulter in Adduktions-, im Ellbogen in Extensionshaltung, sowie beide Hände in Geburtshelferstellung. Der Mund schäumt. Nach iv. Verabfolgung von 3 ml Ca Gluconat löst sich der Krampf, das Kind blickt auf, schließt dann

die Augen und versinkt in tiefen Schlaf; nach iv. Einspritzung von 4 ml Ca Gluconat löst sich auch die Geburtshelferstellung.

Am 23. I. neuerlicher tetanischer Krampfanfall, der von 4 ml Ca Gluconat binnen 3 Minuten behoben wird. Nach der Attacke schläft der Knabe ein.

Am 30. I. fällt er neben dem Bett hin. Als man zu ihm eilte, war er schon bei Bewußtsein. Keine Zuckungen. Diesmal trat auch die tetanische Geburtshelferstellung nicht auf. Fühlt sich müde, unterhält sich aber.

Am 11. II. leiten wir die Behandlung mit Dichystrol* ein (3×20 Tropfen).

Vom 17.—21. II. unterbrechen wir die Medikation, dann geben wir vom 21. II.—9. IV. wieder täglich 2×20, später 2×30 Tropfen Dichystrol; von nun an ist der Patient beschwerdefrei. Vor der Behandlung lagen Hypokalzämie und Hypophosphatämie vor; nach der Behandlung bestand Normokalzämie.

Anweisung für die Behandlung zu Hause: sobald ein tetanisches Unwohlsein auftreten sollte, ist die Behandlung mit Dichystrol in einer der Schwere des Anfalls entsprechenden Menge einzuleiten.

VIII. Klinikaufenthalt vom 28. VI—17. VIII. 1963

Anamnese. Seit dem letzten Klinikaufenthalt bis Anfang Mai ist ein Anfall aufgetreten, der etwa 3—5 Minuten anhielt. Von da an bekam das Kind täglich 40 Tropfen Dichystrol. Am Aufnahmetage befanden sich die Hände in Geburtshelferstellung, auch noch während der Aufnahme.

Untersuchungen. Chvostek-Symptom I—II sehr lebhaft linksseitig, etwas weniger lebhaft rechtsseitig. Im EMG keine Tetaniezeichen. EEG: Generalisiert pathologische Aktivität mit ausgeprägter Funktionsstörung im Zentrenzephalon. Auf Grund des Bildes ist der Verdacht auf einen zentrenzephalen Herd nicht auszuschließen; EKG: QT langgestreckt.

*Als Dichystrol wurde 0.5% AT 10 (Merck) angewendet.

Decursus. Die Dichystrol-Behandlung wurde mit 2×20 Tropfen begonnen, später die Dosis auf 2×30 Tropfen erhöht. Bei Einleitung der Therapie war sehr ausgeprägte Hypokalzämie (Tabelle I) sowie Hyperphosphatämie vorhanden, nach Abschluß der Behandlung lag Normokalzämie vor (Tabelle I). Die Krämpfe wiederholten sich nicht.

Verordnung für die Medikation zu Hause: 2×30 Tropfen Dichystrol.

IX. Klinikaufenthalt vom 21. XII. 1963—28. II. 1964

Anamnese. Seit der Entlassung hatte sich Pat. wohlgefühlt; er nahm 2×30 Tropfen Dichystrol. Seit etwa einer Woche ist er aber wieder nervös, reizbar. Am Aufnahmetage kollabierte er auf der Treppe und ist im bewußtlosen Zustand mit den Händen in Geburtshelferstellung eingeliefert worden. Nach etwa 20 Minuten kam er zu sich, nach 1 ½ Stunden begann er wieder zu sprechen.

Untersuchungen. Chvostek-Symptom negativ. Am rechten Oberarm Spuren eines Stoßes. Wegen Verdacht auf Commotio bzw. Schädeltrauma vorgenommene neurologische, ophthalmologische und Schädel-Rtg-Untersuchungen ergaben keine pathologischen Veränderungen.

Decursus. Er kommt auf eigenen Füßen und klagt über Taubheit in den Gliedern. Ausgesprochene Hypokalzämie. Unter Wirkung von 4 ml iv. Ca verschwinden die Beschwerden. Wir erhöhen die Dichystrol-Dosis auf 3×30 Tropfen. Nach 3 Wochen Normokalzämie. Von nun an bewegt sich der Se-Ca-Wert ständig um 10 mg%.

Anweisung für die Behandlung zu Hause: 3×30 Tropfen Dichystrol. Sollte eine Veränderung im Zustand eintreten oder der Knabe auch nur stärker erregbar sein, so soll er uns zwecks Besprechung der weiteren Therapie wieder aufsuchen.

X

Die Schädel-Rtg-Aufnahmen wiesen massivere Schädelknochen auf. Um die Nähte sieht man vermehrte Kalzifikation

TABELLE I

K. F. und seine Familie

K. F. (Patient, geb. 1948)	Se—Ca mg%	Se—P mg%	Alk. Phosphat. E (Bodansky)	Se—K maequ.	K/Ca	Elektrische neuromuskuläre Reizbarkeit
I. Klinikaufenthalt						
2.8.1960.	8,0	6,2	11,0	3,7	1,8	Unter 5 mA keine Katodenöffnungszuckung
16.8.	10,0	5,9	10,0			
17.8.	9,6	5,8	13,0			
Ambulante Kontrolle						
12.10.	10,6	5,8	10,0			
II. Klinikaufenthalt						
24.3.1961.	11,0	5,6	9,0			KÖZ: 3 mA (rechtsseitiger N. med.)
24.4.	10,0	3,9	6,2			
III. Klinikaufenthalt						
11.5.1961.	9,0	6,6	9,0			
IV. Klinikaufenthalt						
13.4.1962.	9,0	5,5	11,0	4,3	1,9	KSZ: 4 mA
VI. Klinikaufenthalt						
21.9.1962.	8,5	5,2	12,8			ASZ: 3,5 mA (N. med.)
24.9.	8,0	6,8	10,9	3,9	1,9	KSZ: 2,0 mA
VII. Klinikaufenthalt						
3.1.1963	10,4	7,8	12,0	4,0	1,5	
7.1.	11,6	8,0	12,0	4,2	1,4	
8.1.*	7,8	8,0	11,0			
16.1.*	8,7	11,2	3,2			(14.1.) KSZ: 4 mA
23.1.*	9,6	9,1	5,3			
11.2.	8,2	8,8	11,3			
18.2.	10,7	8,6	5,8			
25.2.	8,5	7,4	7,2			
4.3.	9,6	6,8	9,2			
11.3.	8,2					
18.3.	10,5	6,6	5,2			
25.3.	9,7	6,2	6,0			
1.4.	10,2	4,8	5,6			
8.4.	10,2	6,4	7,2			
16.4.	10,4	6,0				
22.4.	9,8	5,6	6,6			
29.4.	8,6	6,0	6,8			
VIII. Klinikaufenthalt						
28.6.1963.	7,8	7,0	6,0			
8.7.	8,1	6,8	7,6			

*Bei einem Krampfanfall festgestellter Wert

TABELLE I (Fortsetzung)

K. F. (Patient, geb. 1948)	Se—Ca mg%	Se—P mg%	Alk. Phosphat. E (Bodansky)	Se—K maequ.	K/Ca	Elektrische neuromuskuläre Reizbarkeit
15.7.	5,0	6,8	6,2			
19.7.	7,6	7,0	5,8			
5.8.	9,4	5,1	7,2			
9.8.	10,0	6,0				
12.8.	11,0	5,4	6,5			
16.8.	9,8	6,8	8,0			
IX. Klinikaufenthalt						
21.12.1963.	7,6	4,8	8,0	4,1	2,1	
29.12.	8,1	4,8	8,0			
7.1.1964.	8,3	5,0	7,6			
10.1.	10,2	5,1	7,9			
14.1.	9,3	4,8	7,9			
18.1.	10,2	6,5	7,0			
25.1.	10,5	5,2	6,8			
29.1.	10,1	6,0	7,6			
3.2.	11,0	6,0	10,2			
K. I. (Vater, geb. 1920)						
8.1960.	12,0	3,8	8,0	4,8	1,6	KÖZ: 5 mA (rechtsseitiger N. medianus)
4.1961.	11.2	6,2	8,0			
4.1962.	8,6	6,2	11,0	4,2	1,9	
10.1962.	8,4	5,1	6,8	4,5	2,1	KÖZ: unter 5 mA
Frau K.I. (Mutter, geb. 1926)						
8.1960.	11,0	4,3	7,0	4,4	1,6	KÖZ: 5 mA (rechtsseitiger N. medianus)
4.1961.	8,6	4,1				
4.1962.	8,0	5,6	9,2	4,4	2,2	
10.1962.	8,5	5,0	6,6	4,6	2,1	KÖZ: unter 5 mA
K. I. jun. (Bruder, geb. 1945)						
8.1960.	11,0	5,6	10,0	3,8	1,3	
4.1961.	12,0	5,2	7,6			
4.1962.	9,2	5,2	9,0	4,1	1,8	KÖZ: unter 5 mA (Thenar)
10.1962.	8,0	4,5	11,5	4,6	2,3	

sowie stärkere Impressionen. Das Dorsum sellae zeigt etwas verminderten Kalkgehalt, die Sella eine dem Alter entsprechende Größe. Im Vergleich zum Gehirnschädel ist der Gesichtsschädel etwas größer.

In den Rtg-Aufnahmen von den langen und kurzen Röhrenknochen sind strukturelle Veränderungen nicht zu sehen, höchstens stellenweise kleine Ballungen in dem neben der Epiphyse befindlichen Abschnitt der Metaphysen. Der V. Finger der rechten Hand zeigt Subluxation im ersten Gelenk und ist medianwärts eingebogen. Handwurzelverknöcherung dem Alter entsprechend, normale Strukturen.

Die Mutter (Frau K. I., geb. 1926)

Eine Nervenerkrankung kommt in der Anamnese nicht vor. Seit 8 Jahren leidet sie an heftigen Kopfschmerzen, hauptsächlich in der Stirn- und Nackengegend, welche auf eine zervikale Diskopathie zurückgeführt werden. Im Jahre 1959 wurde eine Strumaoperation vorgenommen. Seit 4—6 Jahren — also auch schon vor der Operation — werden ihre Fingerspitzen nach dem Hinlegen taub. Die Erstarrung erstreckt sich in letzter Zeit auch auf die Arme, gleichzeitig werden stets auch ihre Zehen taub. Schmerzen oder Haltungsanomalien an den Fingern und Zehen waren nicht vorhanden. Seit etwa 14 Jahren hat sie zeitweise rechtsseitig lumboischialgische Beschwerden.

Chvostek I beidseitig markiert (VIII, 1960, IV, 1961) bzw. negativ (IV, 1962; X, 1962). Mit der Spaltlampe sieht man auf beiden Seiten unter der Linsenkapsel zahllose, winzige, punktartige Trübungen und linksseitig in der hinteren Rinde mehrere oberflächlich gelegene, radiäre, stäbchenförmige Trübungen (Abb. 1 e). Dieses Bild ist ebenso wie die beim Vater und Bruder des Patienten wahrgenommene Linsenveränderung in 3 Jahren im wesentlichen unverändert geblieben. Das EMG zeigte im April 1961 ein tetanieartiges Bild. Das EEG ergab im Oktober 1962 eine generalisiert pathologische Kurve ohne bewertbare Lokalisationszeichen. Psychologische Untersuchung: Kombinativer Verstand, Gefühlslabilität.

Der Vater (K. I., geb. 1920)

Im Jahre 1938 ist »2 Wochen nach einer Tetanus-Injektion« während der Arbeit eine 15 Minute andauernde Taubheit in seiner linken Körperhälfte aufgetreten, während welcher er die Extremitäten nicht zu bewegen vermochte. Seit etwa 10—15 Jahren wird seine Hand, wenn er stark arbeitet, mitunter für einige Minuten taub.

Zeitweise (X. 1962) rechtsseitig markiertes Chvostek-Symptom. Spaltlampenuntersuchung: Beidseitig unter der Linsenkapsel vorn und hinten zahllose winzige, bräunlich-weiße, punktartige Trübungen. In der Vorderrinde einige winzige, weißliche, linienförmige Trübungen (ebensolche wie bei dem Bruder des Patienten). Rechtsseitig eine radiäre feine Trübung in der Vorderrinde (Abb. 1d). EMG und EEG zeigen keine Abweichung. Psychologische Untersuchung: Verstand schwach mittelmäßig. Affektivität: Labiles Gefühls- und Affektgleichgewicht.

Der Bruder (K. I. jun., geb. 1946)

Bisher keine Beschwerden.

Zeitweise (IV. 1962) linksseitig Chvostek I markiert. Spaltlampenuntersuchung: Beidseitig einige ziemlich oberflächlich gelegene punkt- und kommaartige, gelblichweiße, winzige Trübungen in der Vorder- und Hinterrinde. Linksseitig in der Hinterrinde rosettenartig gruppierte, zahllose punktartige Trübungen in einer tieferen Schicht (Abb. 1 c). Im EMG keine Abweichung bzw. (X. 1962) eine repetitive Entladungsreihe. EEG: In geringem Grade generalisiert abnormes EEG, ohne lokale Zeichen. Psychologische Untersuchung: Reproduktive Intelligenz an der unteren Grenze des Alters. Besitzt guten, praktischen Sinn. Affektivität: Extrem affektives Pubertätsbild.

TABELLE II

Tetanie-Syndrom bei K. F. und seiner Familie

	Klinische Symptome			Hypokalzämie	Hyperphosphatämie	Tetanigene Ionen-Konstellation K/Ca-Quotient	Gesteigerte neuromuskuläre Reizbarkeit	Chvostek	Cataracta tetanica	EMG	EEG	EKG QT-Verlängerung	Psychologische Veränd.	Sulkowitch	Ellsworth-Howard-Test
	Tetanie		Tetanie-Äquivalente												
	Klassische Form	Epileptische Form													
Patient	++	++	++	++	++	−	++	++	++	++	+	++	+	±	++
Mutter	−	−	++	+	−	±	+	+	+	++	−		+		
Vater	−	−	++	+	−	±	+	+	+	−	−		+		
Bruder	−	−	−	+	−	±	+	+	+	−	−		+		

+ + = positiv; + = markiert; ± = fraglich; − = negativ

II. Familie L.

L. G., geb. 22. I. 1947

I. Krankenhausaufenthalt vom 9.—22. VII. 1957

Anamnese. Kam nach ungestörter Schwangerschaft auf Termin normaler Geburt und einem Gewicht von 4100 g zur Welt. Entwickelte sich im Säuglingsalter einwandfrei, erhielt regelmäßig Vitamin D_2. Die Zahnung setzte im Alter von 9 Monaten ein, mit 12 Monaten konnte das Mädchen gehen und sprechen. Im Alter von 4 Jahren überstand es eine langdauernde febrile Erkrankung, die man wegen der Hautabschälung für Scharlach gehalten hatte.

Im Alter von 2 ½ Jahren erlitt das Kind den ersten mit Bewußtseinsverlust einhergehenden Anfall; der Bezirksarzt in der Provinz stellte einen »kleinen Kalziummangel« fest und gab eine Ca-Injektion. Wegen Wiederholung der Anfälle untersuchte man das Mädchen im Alter von 3 Jahren mehrere Tage lang in einem Provinzkrankenhaus, wo man Tetanie konstatierte und als Medizin eine Flüssigkeit verschrieb. Den Schlußbericht dieser Untersuchung vermochten wir uns leider nicht zu beschaffen. Solange das Kind die verschriebene Medizin nahm, war es beschwerdefrei, nach Weglassen des Mittels traten die Anfälle wieder auf. Der Abteilung wurde es vom Provinz-Bezirksarzt mit der Diagnose Tetanie zwecks Durchuntersuchung zugewiesen.

Status. Mittelmäßig entwickeltes Mädchen. Kariöse Zähne. Feersche Linien an den Hand- und Fußnägeln. Chvostek-Symptom positiv. Mäßige Anämie. Hypokalzämie (Se-Ca 6,5 mg%), Hyperphosphatämie (P 11,4 mg%). EKG: Steile Stellung, QT langgestreckt.

Decursus. Wie die routinemäßig ausgeführten bakteriologischen Stuhluntersuchungen ergaben, entleert das Kind Dysenterie-Bakterien (Sonne), weshalb wir es ins Infektionskrankenhaus überwiesen, wo man Tetaniekrämpfe beobachtete, den Se-Ca-Wert niedrig, den P-Wert dagegen hoch fand und der »Se-Ca-Wert nach entsprechender Behandlung eine Erhöhung zeigte«.

Nach der Entlassung nahm das Kind kein Medikament und war mehr als ein Jahr hindurch symptomfrei.

II. Krankenhausaufenthalt vom 23. X. 1959—15. IV. 1960

Anamnese. Seit etwa 5—6 Monaten (seitdem sich das Mädchen auf eine Ersatzprüfung vorbereitet) hat es wieder mit Bewußtseinsverlust verbundene Anfälle, die in letzter Zeit bereits täglich auftraten. Es verspürt das Nahen der Attakken und jammert, die Hände sind in Geburtshelferstellung, die Beine steif, der Mund schäumt. Während der Anfälle läßt es Harn und Stuhl unter sich, nach der Attacke schläft es tief, und nach dem Erwachen erinnert es sich an nichts. Schwache Schülerin, trotziges, aber disziplinierbares Kind. Unausgeglichene familiäre Umgebung, häufiger Zank, der Vater trinkt.

Status. Lebhafte Eigenreflexe. Chvostek I—III beidseitig stark positiv.

Untersuchungen. Ausgeprägte Hypokalzämie (bis 6,45 mg% absinkender Se-Ca-Wert) und Hyperphosphatämie (bis 12 mg% ansteigender Se-P-Wert). Bei der Parathormon-Belastung (Ellsworth-Howard-Probe) sahen wir (die P-Menge im ausgeschiedenen Harn wurde nach iv. Injektion von 200 E Parathormon stündlich bestimmt), daß nach anfänglich jäher hochgradiger P-Ausscheidung (550 mg/h) die entleerte P-Menge ständig abnahm (7. Fraktion 110 mg/h). Die ophthalmologische Untersuchung (Spaltlampe) zeigt Cataracta incipiens. EMG: Auch nach Hyperventilation kein auf Tetanie deutendes Zeichen. EEG: Diffus periodische Dysrhythmie, linksseitig pathologische Aktivität. Photosensibilität gesteigert. Grundrhythmus dem Alter entsprechend. Zerebrale Aktivität ausgesprochen labil. Diffus organischer Befall mit linksseitigem Übergewicht als wahrscheinlich zu bezeich-

nen. Tetano-Epilepsie ist anzunehmen. — Die psychologische Untersuchung ergibt eine dem Alter von 9—12 Jahren entsprechende, sich an der unteren Grenze des Normalen bewegende, ungleichmäßige Leistung. Primitiv reproduktive Intelligenz, der auf kombinativer Intelligenz beruhende abstrakte Begriffsschatz ist sehr ärmlich. Die Affektivität zeigt Präpubertätscharakter; das Zentralproblem ist die Aggressivität des Mädchens, außerordentlich langsam; pathologisch verlängerte Reaktionszeiten.

EKG: QT 0,38″ (normal 0,34″) Frequenz 84/min, Sinusrhythmus.

Die Schädel-Rtg zeigen in Sagittalrichtung eine etwas kürzere, in Frontalrichtung eine etwas breitere Schädelform. In den Basalganglien sieht man kalzifikationsverdächtige linsengroße Flecke. — Die wiederholte Aufnahme weist in den Basalganglien ungefähr symmetrisch auf beiden Seiten der Vorderskala gelegene kalzifikationsverdächtige erbsengroße Flecke auf (Abb. 2 und 3). In der Handwurzel sieht man distal in der V. Mittelphalanx der linken Hand eine hirsekorngroße kondensierte Region.

PEG: Unter Anwendung von mittelmäßigem Druck entleerte sich wasserklarer (in bezug auf Eiweiß, Zellzahl, Zucker und Sediment negativer) Liquor. Nach Insufflation von Luft schreit das Mädchen plötzlich auf, verliert das Bewußtsein, der Mund schäumt, es röchelt. Anderthalb Minuten später gewinnt es das Bewußtsein zurück, gleichzeitig tritt aber Karpopedalspasmus auf, der sich nach langsamer iv. Zufuhr von Ca Gluconat löst. Das Sensorium ist klar, das Kind gibt adäquate Antworten. Anschließend schläft es eine halbe Stunde tief. Während der PEG-Untersuchung ist Brechreiz und einmal Erbrechen aufgetreten. Die Rtg-Aufnahmen zeigen ziemlich gut aufgefüllte, normal weite Gehirnkammern; ausgeprägte subarachnoidale Füllung in der Frontalregion.

Toxoplasmose (Sabin-Feldmann-Reaktion) wiederholt negativ.

Decursus. Am 14. XI. 1959 beginnen wir täglich 1×5 Tropfen Dichystrol zu verabreichen. Nach dem 26. XI. ist kein mit Bewußtseinsverlust verknüpfter Anfall aufgetreten. Die Behandlung wird dreimal, 3 Tage bzw. 2 und 3 Wochen, unterbrochen, dann wieder fortgesetzt. Bei der Dosis von 2×20 Tropfen wird der Zustand nach 2 ½ Monaten normal. Zwei Wochen nach Behandlungsbeginn sind die Symptome (Krämpfe usw.) verschwunden, der Se-Ca- und Se-P-Wert ist nach 2 ½ Monaten normal, die Sulkovitch-Probe bzw. die P-Ausscheidung im Harn ergeben wechselnde Resultate. Anweisung für die Behandlung zu Hause: 2×15 Tropfen Dichystrol.

Ambulante Kontrolle am 17. IX. 1960. Laut Angaben der Mutter nimmt das Kind die Tropfen mit kürzeren oder längeren Unterbrechungen. Eine mit Bewußtseinsverlust einhergehende Attacke ist nicht aufgetreten, »nur krampft sich manchmal die Hand zusammen«. Chvostek I—III positiv, Feersche Linien und Flecke an den Finger- und Fußnägeln. Hypokalzämie (Se-Ca 6,4 mg%) und Hyperphosphatämie (12 mg%). In der Rtg-Aufnahme vom Schädel ist im Bereich der Basalganglien auf einem pflaumengroßen Gebiet ein aus hirsekorn- bis hanfkorngroßen Flecken zusammengesetzter körniger Kalkschatten zu sehen, im Vergleich zum vorigen Bild in einer ausgedehnteren Region und mit stärker kondensiertem Schatten. An der Medikation vermochten wir nichts zu ändern, weil die Mutter mit dem Kind vor dem Eintreffen der Laborbefunde nach Hause reiste.

III. Krankenhausaufenthalt vom 24. I.—1. III. 1961

Anamnese. Anderthalb Jahre keine Anfälle; in letzter Zeit hat das Kind die Arznei wieder nicht regelmäßig genommen, es kamen auch längere Pausen vor. Zwei Wochen vor der Aufnahme ist ein mit Bewußtseinsverlust einhergehender Anfall aufgetreten, doch hatte das Kind mehrmals die Empfindung, als ob »sich die

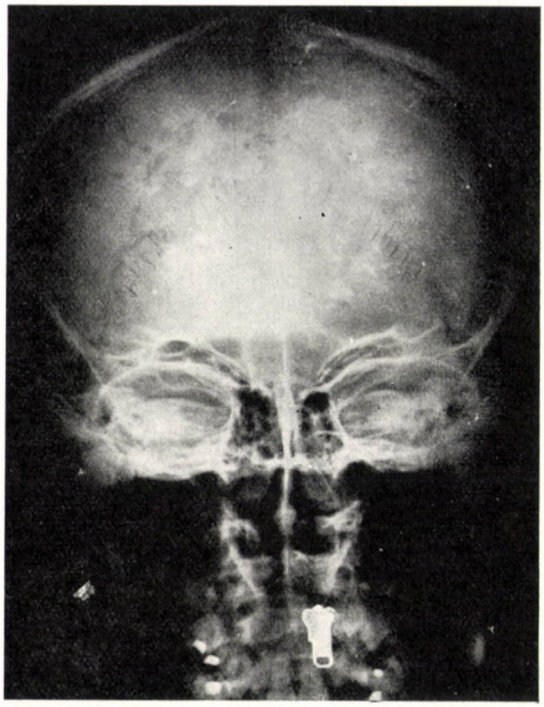


Abb. 2. Patient L. G. Ausgedehnte Kalzifikation im Schädel, 1—1 ½ Querfinger von der Mittellinie



Abb. 3. Patient L. G. In der seitlichen Aufnahme sieht man dieselbe Kalzifikation über der Sella

Hand verkrampfe«. Menstruation ist noch nicht aufgetreten (14jährig).

Untersuchungen. Hypokalzämie (Se-Ca 6,2 mg%) und Hyperphosphatämie (Se-P 12 mg%). Gesteigerte elektrische Nervenreizbarkeit (2 mA). Die Spaltlampenuntersuchung ergibt in beiden Linsen, jedoch ausgeprägter in der rechten eine wolkenartige Trübung in der vorderen und hinteren Linsenrinde (Cataracta incipiens l. u.).

EEG: Dysrhythmische, polyrhythmische zerebrale Aktivität. Die Aktivität der rechten Hemisphäre enthält mehr langsame Elemente. Linksseitig temporo-okzipital Spuren von Hypersynchronisation.

Wie die psychologische Untersuchung zeigte, hat sich die Leistung des Kindes im Vergleich zur vorjährigen Untersuchung verschlechtert. Die Reaktionszeit war länger, das Interessengebiet eingeengt. Vor einem Jahr interessierte es sich für weit mehr Einzelheiten und zeigte reichere Assoziationen. Gegenwärtig weist es das Bild zunehmender Verödung auf. Gefühlsmäßig ist es ambivalent, manifest aggressiv, durch extreme kurzdauernde Gefühls- und Affektreaktionen gekennzeichnet (desintegrierende Persönlichkeit).

Handwurzelverknöcherung dem Alter entsprechend, die Epiphysenspalten der Röhrenknochen sind noch offen. Im proximalen Abschnitt des linken Capitatums ein stecknadelgroßer Kondensfleck. Im Bereich des Urogenitalsystems keine Kalzifikation zu sehen. Man sieht 6 Lumbalwirbel. Im mittleren Drittel des linken Oberschenkels zeichnen sich lateral vom Femur, auf die Weichteile projiziert, ein erbsengroßer und mehrere hirsekorn- bis hanfkorngroße, runde Kalkschatten ab.

Der linke II. Zahn ist mangelhaft entwickelt, infolge der Schmelzhypoplasie sieht man braunes Dentin. Der linke IV. und V. ist nicht herausgekommen, in der Rtg-Aufnahme sieht man rudimentäre Zähne; der VI. ist formal entwickelt, der VII. dahinter nur in der Rtg-Aufnahme zu sehen. Der rechte obere II. Zahn ist weniger entwickelt als der linke, die Krone des III. ist noch nicht herausgewachsen, der IV. und V. mangelhaft, der VI. gut entwickelt, der rechte untere IV. und V. nur in der Rtg-Aufnahme sichtbar. Die nicht herausgekommenen Zähne haben im Rtg-Bild unentwickelte, kurze Wurzeln.

Decursus. Eines Morgens klagt das Kind über Unwohlsein, wonach es den Kopf nach rechts dreht, die Lippen spitzt und die Hände Geburtshelferstellung annehmen. Nach 10 ml Ca Gluconat iv. wird der Zustand rasch wieder normal. Bewußtseinsverlust ist nicht eingetreten, aber nachher vermochte es sich an nichts zu erinnern.

Fünf Wochen lang verabfolgten wir 2×15 (3 Wochen) und dann 2×20 (2 Wochen) Tropfen Dichystrol. Anweisung für die Behandlung zu Hause: 2×15 Tropfen Dichystrol.

Ambulante Kontrolle am 27. XI. 1961. In den vergangenen 8 Monaten hat sich das Kind wohlgefühlt, wobei es das Medikament ziemlich unregelmäßig einnahm. Vor etwa 2 Wochen ist nach einer größeren physischen Anstrengung Unwohlsein aufgetreten. Hypokalzämie (Se-Ca 7,2 mg%) und Hyperphosphatämie (Se-P 9,6 mg%). Die Dichystrol-Dosis wird auf täglich 2×18 Tropfen erhöht.

Ambulante Kontrolle am 30. XI. 1962. Im abgelaufenen Jahr hat das Mädchen die Medizin im großen und ganzen regelmäßig genommen und war anfallsfrei. In anderthalb Jahren ist es 8 cm gewachsen und hat 5 kg zugenommen. Noch immer ist Patientin eine schwache Schülerin. Chvostek I—III positiv. Hyperphosphatämie (Se-P 8,8 mg%). EKG normal. Schädel-Rtg: die zuvor beschriebene Stammganglienkalzifikation hat zugenommen.

Ambulante Kontrolle am 8. XI. 1963.

Anamnese. Das nunmehr 16jährige Mädchen hat sich im letzten Jahr stark entwickelt und ist eine aufmerksame, gute Schülerin geworden. Es fühlt sich wohl und hat keine Anfälle. Die vorgeschriebenen 2×18 Tropfen Dichystrol nimmt

sie regelmäßig ein. Sie versuchte das Medikament zeitweise einige Tage wegzulassen, doch wurden ihre Hände sogleich steif, und hatte krampfartige Empfindungen in den Augen. Wenn sie das Mittel regelmäßig nimmt, so tritt das früher empfundene Taubheits- und ziehende Gefühl nicht in Erscheinung.

Untersuchungen. Se-Ca- und -P-Gehalt normal. EKG: QT 0,36″, Frequenz 86/min, Sinusrhythmus.

Chvostek I—III beidseitig lebhaft positiv. Eigenreflexe nicht lebhaft, symmetrisch. Kniesymptom beidseitig negativ. Weder Tremor noch Ataxie. Nach Abschnürung mit der Blutdruckmeßmanschette empfindet Pat. am linken Arm 15 sec später, am rechten Arm 10 sec später Taubheit; am I.—III. Finger ist eine schmerzhafte, spastische, tetanieartige Kontraktion zu beobachten, die trotz Abnehmen der Manschette in den folgenden 3—4 Minuten noch ein-zweimal zustande kommt (Trousseau-Probe positiv). Mit galvanischem Strom ist gesteigerte elektrische Nervenreizbarkeit nachweisbar (Erg-Probe positiv).

Das EMG zeigt doppelte-dreifache Potentiale.

EEG: Im Verhältnis zum Alter ziemlich unstabile elektrische Rindenaktivität, die wahrscheinlich von zentrenzephalen Funktionsstörungen stammt. Den Veränderungen ist ein schwaches Übergewicht im hinteren rechtsseitigen Quadranten zu entnehmen.

Die Mutter (Frau L. Gy., geb. 1922)

Seit 1958 leidet die Frau an Kopfschmerzen und Schwindel. Seit 1955 hat sie starke Schwindelanfälle, zeitweise, hauptsächlich morgens beim Erwachen, tritt Taubheit in beiden Unterarmen und am Ulnarrand der Hände auf. Sie kann nicht arbeiten und sich nicht konzentrieren; es kam vor, daß sich ihr Sehvermögen für einige Stunden verschlechterte, sie »sieht dann die Gestalten nicht richtig«. Rote Ringe tanzten vor ihren Augen. Ihre Stimmung ist gedrückt, sie weint oft. Den Zustand hielt man für Nervenerschöpfung.

Chvostek-Symptom beidseitig stark positiv (12. II., 9, IV. 1960) bzw. II. und III. schwach positiv (12. IV. 1960) bzw. positiv linksseitig im I.—III., rechtsseitig im II.—III. (8. XI. 1963). Femoralsymptom beidseitig schwach positiv (12. IV. 1960) bzw. positiv (8. XI. 1963). Eigenreflexe am ganzen Körper sehr lebhaft. Gelegentlich leichte Hypokalzämie (8 mg%) bzw. Hyperphosphatämie (7 mg%). EEG: Auf ausgeprägte zentrenzephale Funktionsstörung hinweisende Erregungszeichen. In der seitlichen Rtg-Aufnahme vom Schädel ist eine hanfkorngroße und eine reiskorngroße Kalzifikation im Corpus pineale zu sehen.

Ältere Schwester (L. M., geb. 1943)

In den letzten zwei Jahren litt sie zeitweilig an Formicatio, und 4—5mal ist ein mit Ohrensausen, Kopfsausen, Kopfschmerzen, Wärmegefühl, Schweißausbruch und einem 1—2 Minuten dauernden Bewußtseinsverlust einhergehendes Unwohlsein aufgetreten. Hierbei kollabierte sie, oft hat sie sich auch gestoßen. In den letzten Monaten sind ihr etwa wöchentlich einmal die Unterarme und Finger der Hände — hauptsächlich rechtsseitig — abgestorben, »als ob sie nicht vorhanden wären«, häufig empfindet sie »Nadelstiche« in der Hand, meistens am Morgen. Die Nägel sind rissig und splittern ab. Vor 2 Monaten hat sie sich anläßlich eines Familienzwistes hingelegt und war stark dyspnoeisch, hat aber das Bewußtsein nicht verloren. Vor einem Monat hatte sie wiederum ein den früheren ähnliches, mit Bewußtseinsverlust verbundenes Unwohlsein. Seither weint sie öfter, ist reizbar und von labiler Stimmung.

Chvostek II beidseitig positiv. Femoralsymptom beidseitig — hauptsächlich rechts — stark positiv. Bei der Untersuchung wird der Arm so starr, daß sie ihn nicht bewegen kann. Ermüdet rasch. Die Nägel sind brüchig, aufgefasert und weisen ausgeprägte halbmondförmige Querfurchen auf (Feersches Symptom). Einmal Hypokalzämie (7,0 mg%) und zweimal Hyperphosphatämie (8,0 und 8,8

mg%). EEG: Innerhalb normaler Variationen.

In der Sagittal-Rtg-Aufnahme vom Schädel ist unter der Lambdanaht auf der rechten Seite ein von hellerer Umgebung umrandeter erbsengroßer intensiverer Fleck zu sehen, der Verdacht auf Kalzifikation erweckt.

Jüngere Schwester (L. M., geb. 1951)

Seit der Kindheit ist die untere Extremität monatlich 1—2mal — hauptsächlich wenn sie lange auf einer Stelle gestanden ist — »angespannt« und bis zum Knie taub (einmal das rechte, einmal das linke), und hierbei vermag sie den Fuß aus der Plantarflexion (Pedalspasmus) nicht aktiv »zurückzuziehen«. Dieser Zustand hält einige Minuten an und hört von selbst wieder auf. Vor zwei Jahren ist sie beim Ausdrücken eines kleinen Furunkels am Kinn plötzlich kreideweiß geworden, sie zuckte zweimal zusammen, fiel hin und wurde ohnmächtig, kam aber sehr rasch — schon als man sie auf das Bett gelegt hatte — wieder zu sich. Später klagte sie einmal nachts (I. 1961) über Unwohlsein; sie schreckte aus dem Schlaf auf und hatte das Gefühl, ihr ganzer Körper werde steif. Das Bewußtsein hatte sie nicht verloren, in kurzer Zeit kam sie spontan wieder in Ordnung. In der Schule lernt sie vorzüglich. Im letzten Halbjahr war sie reizbar, empfindlich und brach rasch in Tränen aus. Erste Menstruation vor 1½ Monaten.

Chvostek links ausgeprägt, rechts zeitweise markiert (9. IV. 1960), II beidseitig schwach positiv (12. IV. 1960) bzw. links II—III, rechts I—III positiv (8. XI. 1963). Eigenreflexe träge (hauptsächlich die Patellarreflexe, weil sie nicht genügend lockert). Femoralsymptom beiderseitig (I, 1961) bzw. rechts schwach positiv (8. XI. 1963).

Psychischer Zustand sehr labil, Reaktionszeit verlängert, Interessenkreis (innerhalb normaler Grenzen) eingeengt. An den Nägeln Feersche Querlinien bzw. Flecke. Rand der Schneidezähne — besonders der unteren — gezackt.

Besprechung

Wir haben zwei an juveniler idiopathischer Tetanie leidende Patienten vorgestellt, deren Familienmitglieder auf Nebenschilddrüseninsuffizienz deutende Symptome aufwiesen.

I. Die Familie K. beobachten wir seit 3 Jahren.

Der 16 jährige Patient K. F. erlitt die erste — zwei Wochen anhaltende — Reihe von Krampfanfällen im Neugeborenenalter. Später kamen die Attacken seltener vor, doch treten sie auch jetzt noch jährlich 2—6mal auf. Dem Charakter und klinischen Verlauf nach handelte es sich teils um die tetanische Form (tonische Krämpfe, Karpopedalspasmus bzw. Geburtshelferstellung), teils um die epileptische (Aura, tonisch-klonische Spasmen, Bewußtseinsverlust), teils um eine Mischform (verspürt das Nahen des Anfalls, wird reizbar, empfindet Taubheit in den Gliedern, die Hände gelangen in Geburtshelferstellung, verliert hiernach das Bewußtsein, dann treten tonisch-klonische Krämpfe auf, doch kam es auch vor, daß dem Karpopedalspasmus keine klonischen Krämpfe nachfolgten). Prägnante Symptome deuteten auf den Hypoparathyreoidismus des Kranken, und zwar die Hypokalzämie (bis 5 mg% sinkender Se-Ca-Wert), die Hyperphosphatämie (bis 11,2 mg% ansteigender Se-P-Wert) sowie die gesteigerte neuromuskuläre elektrische Reizbarkeit (KÖZ 3,0 mA; KSZ 2,0 mA, ASZ 3,5 mA) und deren Anzeichen: das

TABELLE III

L. G. und ihre Familie

L. G. (Patientin, geb. 1947)	Se—Ca mg%	Se—P mg%	Alk. Phosphat E (Bodansky)	Se—K maequ.	K/Ca	Elektrische neuromuskuläre Reizbarkeit
I. Klinikaufenthalt						
8.7.1957	6,5	11,4	3,0	4,3	2,6	
II. Klinikaufenthalt						
24.10.1959	6,7	6,8	0,9			
9.11.	7,3	11,7		3,9	2,1	Gesteigerte Nervenreizbarkeit am N. ulnaris
24.11.	7,0	6,2	0,9			
8.12.	6,95	11,0	3,0	5,1	2,9	
6.1.1960	6,45	12,0		4,1	2,4	Muskulatur am ganzen Körper hyperexzitabel auf galvanische Reizung; faradischem Strom gegenüber Empfindlichkeitssteigerung fraglich
1.2.	9,9	5,6				
6.2.	9,2	10,4				
17.2.	10,1	7,2				
2.3.	8,5	5,8	9,0	4,1	1,8	
10.3.	8,0	5,2	8,0			
1.4.	9,6	8,2				
Ambulante Kontrolle						
17.9.	6,4	12,0				
III. Klinikaufenthalt						
27.1.1961	6,2	12,0	6,0	4,3	2,7	Reizschwelle am N. med. bei Katodenöffnung 2 mA
10.2.	7,0	18,0				
14.2.	7,4	9,0		4,2	2,1	
27.2.	9,6	11,0		4,3	1,7	
Ambulante Kontrolle						
27.11.	7,2	9,6				
30.11.1062	9,8	8,8	3,4	4,5	1,8	
8.11.1963	10,6	5,8	7,6	4,6	1,6	Bei galvanischer Reizung mit 2,8 mA kommt Kontraktion zustande
Frau L. Gy. (Mutter, geb. 1922)						
Ambulante Kontrolle						
5.1.1960	8,0	4,5				
12.2.	9,4	6,0				
I. Klinikaufenthalt						
8.4.	9,5	2,9	4,1	4,6	1,9	
Ambulante Kontrolle						
17.9.	8,3	7,0				
24.1.1961	9,0	2,8				

TABELLE III (Fortsetzung)

L. G. (Patientin, geb. 1947)	Se-Ca mg%	Se-P mg%	Alk. Phosphat. E (Bodansky)	Se-K maequ.	K/Ca	Elektrische neuromuskuläre Reizbarkeit
Ambulante Kontrolle						
27.11.	9,3	5,4				
8.11.1963	9,6	4,7	8,0	4,6	1,8	Bei galvanischer Reizung mit 4 mA kommt Kontraktion zustande
L. M. (Schwester, geb.1943)						
Ambulante Kontrolle						
5.1.1960	7,0	8,0				
I. Klinikaufenthalt						
8.4.	9,8	2,6	4,8	4,8	1,9	
Ambulante Kontrolle						
15.2.1961	8,8	8,8		4,7	2,1	
9.6.	8,8	5,0	1,6			
L. M. (2. Schwester, geb. 1951)						
I. Klinikaufenthalt						
8.4.1960	9,8	3,2	8,4	4,5	1,7	
II. Klinikaufenthalt						
25.1.1961	9,5	4,0	13,0	4,5	1,8	Katodenöffnungszuckung: 6 mA (linksseit. N. med.) Bei galvanischer Reizung mit 6 mA kommt Kontraktion zustande
Ambulante Kontrolle						
8.11.1963	11,3	5,4	7,5	4,9	1,6	

sehr lebhaft auslösbare Chvostek-Symptom und das positive Femoralsymptom. Diese Symptome waren jedoch mit wechselnder Stärke und nicht immer zu beobachten. So fiel auch das EMG je nach dem Zustand der Tetanie einmal negativ aus, während ein andermal mittels Hyperventilation provozierbare, charakteristische, tetaniebedingte Doppelpotentiale zutage traten.

Auf Grund der Tatsache, daß die Tetanie nicht nur in der klassischen, sondern auch in der epileptischen Form in Erscheinung tritt sowie im Hinblick auf das wechselnde Ausmaß der Hypokalzämie könnte man annehmen, daß es sich in unserem Fall gar nicht um echten Hypoparathyreoidismus, sondern um ein anderes Krankheitsbild handelt, um Epilepsie oder zumindest um koexistierende Symptomenkomplexe. Bei den wiederholten EEG-Untersuchungen sahen wir generalisiert anomale Kurven ohne kortikale Lokalisationszeichen. Auf zentrenzephale Epilepsie deutende paroxysmale Zeichen sind

TABELLE IV

Tetanie-Syndrom bei L. G. und Familie

	Klinische Symptome			Hypokalzämie	Hyperphosphatämie	Tetanigene Ionen-Konstellation (K/Ca-Quotient)	Gesteigerte neuromuskuläre Reizbarkeit	Chvostek	Cataracta tetanica	EMG	EEG	EKG QT-Verlängerung	Psychologische Veränd.	Sulkovitch	Ellsworth-Howard-Test
	Tetanie		Tetanie-Äquivalente												
	Klassische Form	Epileptische Form													
Patientin	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	+	++	+	++	++
Mutter	−	−	+			−		++	−	−	−	−			
Schwester Margit	−	−	+	−	−	−	−	++	−	−	−	−	±	++	
Schwester Matild	−	−	+	+	+	+		++	−	−					

++ = positiv; + = markiert; ± = fraglich; − = negativ

niemals aufgetreten. Die EEG-Veränderungen entsprachen in der Tetanie-EEG-Aufteilung von ALAJOUANINE und Mitarbeitern [1] dem 2. Typ. Weiterhin ist folgendes zu berücksichtigen: 1. Im Anfall war der Se-Ca-Wert mehrmals niedrig (7,8, 7,6, 5,0 mg%) und der Se-P-Wert hoch (8,0, 7,0 mg%), jedoch hat 2. in allen Fällen (auch in denjenigen, in denen der Gesamt-Ca-Wert nicht signifikant niedriger war) das iv. zugeführte Ca den Krampf prompt behoben. 3. Unter Wirkung von Dihydrotachysterin ist *a)* der Se-Ca-Wert gestiegen, der Se-P-Wert gesunken (im Verlauf der vom 21. II. —9. IV. durchgeführten Behandlung mit Dichystrol der Se-Ca-Spiegel von 8,0 auf 10,4 mg% gestiegen und der Se-P-Spiegel von 7,4 auf 6,0 mg% gesunken, und während der vom 16. VII.—16. VIII. durchgeführten Behandlung hat sich der Se-Ca-Spiegel von 5,0 auf 9,8 mg% erhöht); *b)* die Symptome wurden allmählich schwächer und verschwanden, später wurde Patient völlig beschwerdefrei, so daß selbst die in der krampffreien Periode sonst empfundenen Beschwerden (Ziehen, Spannung in den Fingern, Taubheit) nicht mehr vorhanden waren und *c)* die Besserung der klinischen Symptome und Laborbefunde Abhängigkeit von der Größe der Dichystroldosis zeigte. 4. Unter Wirkung von Dephenytoin trat eine Verschlechterung des Zustandes ein. 5. Das EKG zeigte die für Tetanie bzw. Hypokalzämie bezeichnende Verlängerung der QT-Strecke. 6. Iv. gegebenes Parathormon bewirkte eine jähe Erhöhung des P-Gehalts im Harn (positive Ellsworth-Howard Probe). 7. Die konsekutiven trophischen Symptome des chronischen Hypoparathyreoidismus bzw. der Tetanie, vor allem die Cataracta tetanica, sind ebenfalls anzutreffen.

Angesichts all dieser Tatsachen betrachten wir unseren Fall als echten (hypokalzämischen) idiopathischen juvenilen Hypoparathyreoidismus.

Die Mutter, den Vater und älteren Bruder des Patienten K. F. haben wir ebenfalls untersucht. In der Anamnese von zwei der drei Familienmitglieder (Mutter und Vater) kommt eine klinisch als tetanieäquivalent zu bezeichnende Parästhesie vor. Schwach hypokalzämische Werte wurden in sämtlichen drei Fällen ermittelt (8,4, 8,0, 8,0 mg%), doch war der Se-P-Wert niemals erhöht. Die Se-K-Werte waren normal, so daß auch die K/Ca-Konstellation kein charakteristisches Bild zeigte, weil der K/Ca-Quotient anläßlich der dreimal vorgenommenen 9 Untersuchungen nur in 4 Fällen (Mutter 2mal, Vater 1mal, Bruder 1mal) > 2 ausfiel. Die neuromuskuläre Reizbarkeit ist in allen 3 Fällen als erhöht anzusehen, denn bei der Untersuchung an den Reizpunkten des N. medianus bzw. Thenars trat bereits 5 mA KÖZ auf. In allen 3 Fällen war das Chvostek-Zeichen, und zwar Chvostek I, zeitweise markiert (Mutter: beidseitig, Vater: rechtsseitig, Bruder: linksseitig). Das EMG zeigte nur bei der Mutter ein charakteristisches Bild, das EEG in keinem Fall pathologische Abweichungen. In einer früheren Arbeit sind wir bereits auf jene psycho-

logischen Eigentümlichkeiten eingegangen [15], die sich im chronischen Hypoparathyreoidismus entwickeln und als mehr oder weniger bezeichnend für diesen angesehen werden können (neurasthenieähnliche Zustände, Veränderung des Verhaltens, Gemütslebens und der Stimmung, Reizbarkeit, leichte Ermüdbarkeit, Nachlassen der Arbeitsfähigkeit, weiterhin Verminderung des Konzentrationsvermögens). Dementsprechend erwähnen wir als übliche Begleiterscheinungen der chronischen Nebenschilddrüseninsuffizienz, die Gefühlslabilität (Mutter, Vater) bzw. die Labilität, den extremen Zustand des emotionalen Gleichgewichts, des Affektbildes (Bruder).

Besonders hervorgehoben sei die Katarakta. Beachtenswert ist, daß die Tiefenlage der Linsentrübungen bei dem Patienten (K. F.) den anamnestischen Angaben entspricht. Die erste Anfallsserie erlitt der Kranke im Neugeborenenalter. In dieser Zeit dürften sich die an der Grenze der äußeren Embryonalkernzone sichtbaren »Reiterchen« entwickelt haben. Später traten die Attacken seltener auf, aber bis zum Alter von etwa 8 Jahren wiederholten sie sich jährlich. Seither sind sie unter Wirkung der Behandlung seltener in Erscheinung getreten. Die Zahl der Trübungen ist in der halben Dicke der Linsenrindenoberfläche ebenfalls wesentlich kleiner als im Bereich des Alterskerns. Die in der inneren embryonalen Kernzone enthaltene Zusammenballung entspricht eher einem Schichtstar.

Feine Linsentrübungen finden sich auch bei den Familienmitgliedern des Patienten: am ähnlichsten ist die Veränderung bei dem Bruder (K. I. jun.). Die Linsentrübungen der Eltern (Frau K. I. und K. I.) weisen den gemeinsamen Zug auf, daß sie ausschließlich in oberflächlichen Rindenschichten sitzen. Bei der Mutter sind zahlreiche Linsentrübungen vorhanden, auch ihr Glaskörper ist flüssiger und zeigt ein reichhaltiges Trabekularnetz.

Die Linsentrübungen bei dem Patienten entsprechen der typischen Cataracta tetanica. Die bei den Angehörigen beschriebenen Linsenveränderungen sind an sich ohne diagnostischen Wert, ihr Ursprung kann höchstens im Einklang mit den anderen klinischen bzw. Laborbefunden als wahrscheinlich angesehen werden.

Die Linse reagiert auf die verschiedensten Noxen in der Regel gleichartig. Das Grundleiden kann daher aus dem morphologischen Bild nicht festgestellt werden [29]. Linsentrübungen entwickeln sich selbst bei Tetanie nicht notwendigerweise. Der durch idiopathische Tetanie bedingte Star ist nämlich — obschon die Spasmusbereitschaft immer vorher vorhanden ist — keine direkte Folgeerscheinung der Tetanie, sondern die des Hypoparathyreoidismus bzw. der Hypokalzämie [32]. Die Diagnose Cataracta tetanica können wir jedoch stellen, wenn das Grundleiden konstatiert wurde und die Spaltlampenuntersuchung ein charakteristisches Bild ergibt. Die anfangs unmittelbar subkapsulär gelegenen Lin-

sentrübungen sinken infolge der Schrumpfung des Alterskerns im Laufe der Jahre immer tiefer, so daß entweder reine Rindenschichten oder neue Trübungen über ihnen liegen [20, 30]. Aus der Tiefe der Trübungszone kann man somit auf ihre Entstehungszeit schließen [26]. Bei latenter Tetanie tritt die Linsentrübung oft erst nach Jahren auf, doch ist sie nach einem sich auf den ganzen Körper erstreckenden akuten Krampfanfall gegebenenfalls schon nach einigen Tagen zu beobachten [40]. Anfangs sind die Trübungen so fein, daß sie keine Sehverschlechterung verursachen. Bei idiopathischer Tetanie sind auch die sog. Reiterchen wahrnehmbar, und zwar meistens in der äußeren embryonalen Kernzone [20].

Bislang stellt Cataracta tetanica die einzige Starform dar, die beim Menschen mittels konservativer Behandlung beeinflußt werden kann. In Tierversuchen verhindert Dihystrol die Progression der Linsentrübungen, ohne jedoch ihre Resorption herbeiführen zu können. Beim Menschen trat dies nicht so eindeutig zutage, obzwar Fälle beschrieben wurden, in denen die Trübungen — wie in unserem Fall — unter Behandlung jahrelang keine Progression zeigten [20].

II. Die Familie L. steht seit 6 Jahren unter unserer Beobachtung.

Die 16jährige Patientin L. G. hat den ersten Anfall im Alter von 2 1/2 Jahren erlitten; sie wiederholten sich mit kürzeren oder längeren Unterbrechungen (täglich bis zu halbjährlich). Die Kranke verspürt das Ingangkommen der Attacken, ihre Hände gelangen in Geburtshelferstellung, die Beine werden steif (Karpopedalspasmus), dann verliert sie das Bewußtsein; ihr Mund schäumt, im Anfall läßt sie Harn und Stuhl unter sich, danach schläft sie tief und erinnert sich an nichts. In anderen Fällen klagte sie nur über Unwohlsein (sie spitzte die Lippen, die Hände wurden steif und kamen in Geburtshelferstellung, die Augen »zog der Krampf«, Parästhesie, ziehendes Gefühl in den Gliedmaßen). Typische Symptome deuteten auf Hypoparathyreoidismus, und zwar die Hypokalzämie (bis 6,2 mg% sinkender Se-Ca-Wert), die Hyperphosphatämie (bis 12 mg% ansteigender, ja einmal bei gleichzeitiger Hypokalzämie sogar 18 mg% erreichender Se-P-Wert), die für Tetanie kennzeichnende Ionenkonstellation, der K/Ca-Quotient $>>2$ (der bis 2,9 stieg), die gesteigerte elektrische neuromuskuläre Reizbarkeit (KÖZ 2,0 mA) und deren Anzeichen: das stark positive Chvostek I—III- und positive Trousseau-Symptom. Die Symptome traten in wechselnder Stärke zutage.

Der Ellsworth-Howard-Test fiel positiv aus. Die Harn-Ca- und -P-Ausscheidung zeigte wechselnde Werte. Ergebnisse der Ca-Belastungsuntersuchung:

Nüchternwerte Se-Ca 7,3 mg;

5′ nach iv. Inj. von 10 ml 10%igem Ca 9,0 mg%;
1^h nach iv. Inj. von 10 ml 10%igem Ca 7,1 mg%;

2^h nach iv. Inj. von 10 ml 10%igem Ca 7,0 mg%;
4^h nach iv. Inj. von 10 ml 10%igem Ca 6,9 mg%;

Doppelte Ca-Belastung:

Nüchternwert Se-Ca 8,0 mg%;
5′ nach iv. Injektion von 10 ml 10%-igem Ca 8,5 mg%;
1^h nach iv. Injektion von 10 ml 10%-igem Ca 15,0 mg%;
Nach iv. Injektion von weiteren 10 ml 10 %igem Ca
5′ später 8,0 mg%;
1^h später 9,5 mg%;
2^h später 8,0 mg%.

Von einigen negativen Resultaten abgesehen, fiel die Sulkovitch-Probe stark oder schwach positiv aus.

Die konsekutiven tropischen Symptome des Hypoparathyreoidismus (Katarakta, unentwickelte Zähne mit Schmelzhypoplasie, Feersche Linien an den Nägeln) waren bei der Patientin ebenfalls anzutreffen. Anläßlich der ambulanten Kontrolle (X, 1962) zeigte das EMG eine für Tetanie charakteristische Veränderung. Nach Abschnürung erschienen doppelte und dreifache Aktionspotentiale. — Das EEG war dysrhythmisch, enthielt mehrere langsame Elemente aufweisende Kurven und kann mit den Hypersynchronisationszeichen des Befundes vom Februar 1961 der Gruppe des 3. Typs der tetano-epileptischen EEG-Kurven zugereiht werden [1] — Aus dem psychologischen Status ist die Aggressivität hervorzuheben. — Im EKG ist die QT-Strecke verlängert.

Ausführlicher müssen die Kalzifikationen besprochen werden. Im Schädel sieht man eine ausgedehnte Kalzifikation, die in seitlicher Richtung (Abb. 3) über der Sella sitzt, und zwar auf einem etwa 3×5 cm großen Gebiet; sie ist von körniger Struktur. Im Sagittal-Rtg-Bild (Abb. 2) befindet sie sich etwa 1—1 1/2 fingerbreit von der Mittellinie. In der Lokalisation entspricht dies dem Bezirk der großen Basalganglien. Diese Kalzifikation ist seit 1960 intensiver und umfangreicher geworden. Am vorderen, etwas lateral gelegenen Mittelabschnitt des linken Oberschenkels sieht man etwa 1 Querfinger unter der Haut einen bohnengroßen und einige erbsengroße Kalkschatten ziemlich eng nebeneinander, die auffallend reichhaltig und verzweigt — wahrscheinlich den Lymphwegen entsprechend — im Medialabschnitt der Glutaei und in den äußeren Genitalien in Erscheinung treten. Das Bild wirkt so, als ob die Lymphwege mit einem Kontrastmittel aufgefüllt wären. In der im Jahre 1961 gemachten Rtg-Aufnahme ist diese Veränderung noch nicht zu sehen. In der 1961 gemachten Handaufnahme sehen wir einen erbsengroßen, als umschriebene Kalzifikation imponierenden intensiveren Fleck im rechten Os capitatum.

Die bei L. G. wahrgenommene, typisch lokalisierte intrazerebrale Verkalkung ist ein charakteristisches Merkmal des Fahrschen Syndroms [11]. Dieses Symptom ist auch bei idiopathischem, postoperativem und Pseudo-Hypoparathyreoidismus zu

beobachten [25]. Die intrazerebrale Kalzifikation ist mitunter bei mehreren Mitgliedern einer Familie — bisweilen auch bei klinisch symptomfreien Individuen — vorzufinden [31]. Ihr Zustandekommen beruht nach der heutigen Auffassung neben endokrinen Störungen auf Gefäßpermeabilitätsfaktoren [24, 21].

Die Anfälle zeigen tetano-epileptischen Charakter (sie setzen mit schmerzhaftem Karpopedalspasmus ein und gehen in Bewußtseinsverlust über), die Indispositionen tetanischen Charakter (Extremitäten- bzw. Finger Parästhesien). Welche Argumente sprechen dafür, daß das Krankheitsbild auf Hypoparathyreoidismus beruht, und wie ist seine an Epilepsie erinnernde Manifestationsform zu bewerten?

Im Zusammenhang mit der ersten Frage müssen wir folgende Überlegungen berücksichtigen: 1. Der Se-Ca-Wert war auch in der anfallsfreien Periode ausgesprochen niedrig und der Se-P-Wert hoch; 2. das iv. zugeführte Ca hat den Anfall prompt kupiert; 3. unter Wirkung von Dihydrotachysterin ist der Se-Ca-Spiegel von 6,6 mg% auf 10 mg% gestiegen, der Se-P-Spiegel von 9,6 auf 5,6 mg% gesunken; 4. das EKG zeigte die für Tetanie bzw. Hypokalzämie typische Verlängerung der QT-Strecke; 5. unter Wirkung von iv. eingespritztem Parathormon hat sich der P-Gehalt des Harns auf das 7,9fache vermehrt; 6. die Ca- und P-Ausscheidung im Harn war nicht charakteristisch, ebensowenig 7. das Verhalten der Sulkovitch-Probe; 8. das Verhalten der Ca-Belastungskurve erinnert an die von Heténvi beschriebene, für Tetanie kennzeichnende kalzämische Reaktion [16a, 20a]. 9. Die konsekutiven tropischen Symptome des chronischen Hyperparathyreoidismus bzw. der Tetanie, vor allem die Cataracta tetanica, sind gleichfalls vorhanden.

Angesichts vorstehender Tatsachen müssen wir den Fall als echten (hypokalzämischen) idiopathischen juvenilen Hypoparathyreoidismus ansehen.

Was die zweite Frage betrifft, so ergeben sich aus den EEG-Untersuchungen bzw. aus den Zusammenhängen zwischen Hypoparathyreoidismus und Epilepsie folgende differentialdiagnostische Erwägungen: In der Literatur wird heute bereits allgemein anerkannt, daß es sich beim gleichzeitigen Auftreten des Hypoparathyreoidismus und der epileptischen Manifestationen nicht um eine akzidentelle Assoziation der beiden Krankheitsbilder handelt, sondern daß auf Grund der veränderten Stoffwechselprozesse ein kausaler Zusammenhang besteht [22, 28, 3]. Diese Assoziation kann sich in den übergangsartigen EEG-Kurven, in den klinischen Symptomen und psychischen Veränderungen manifestieren.

Wir haben auch die Mutter und zwei Schwestern (eine ältere und eine jüngere) der Patientin L. G. untersucht. Die Anamnese dieser drei Personen weist Parästhesien und veränderte Stimmung (Labilität, alle drei weinen leicht) auf, die klinisch als Tetanie-Äquivalente angesehen werden können. Bei zwei Familienmitgliedern kam Hypokalzämie (bei

der älteren Schwester 7 mg% und bei der Mutter 8,0 mg%) bzw. Hyperphosphatämie (bei der Mutter 7,0 mg%, bei der älteren Schwester 8,8 mg%) vor. Die klinischen Zeichen der gesteigerten peripheren Nervenreizbarkeit (positives Chvostek- bzw. Femoralsymptom) waren bei sämtlichen drei Angehörigen anzutreffen. EMG und EKG zeigten kein charakteristisches Bild. Katarakta wiesen die Angehörigen nicht auf. Bei zwei Familienmitgliedern (den beiden Schwestern) fanden wir auf Tetanie hinweisende trophische Symptome (Nagelveränderungen).

Die in der Einleitung angeführten Kriterien der idiopathischen Tetanie bzw. des Hypoparathyreoidismus haben wir bei den Mitgliedern der beiden Familien demnach nicht vorgefunden, ja fast keine der angetroffenen fruste-Erscheinungen kann allein als pathognomisch gelten. Dennoch berechtigt uns der Umstand, daß wir bei jeweils 3 Familienmitgliedern der an idiopathischer Tetanie leidenden 2 Patienten zwar in schwacher, fast nur markierter Form mehrere Symptome des Hypoparathyreoidismus doch gleichzeitig feststellten (Tabellen II, III und IV), zu der folgenden Hypothese. In unseren beiden Fällen handelt es sich um familiären Hypoparathyreoidismus bzw. darum, daß die Angehörigen unserer mit idiopathischer Tetanie behafteten Kranken an Nebenschilddrüseninsuffizienz leiden. In diesen Fällen hat sich demnach die Tetanie anscheinend bei einem Mitglied der durch insuffiziente Nebenschilddrüsenfunktion gekennzeichneten Familie manifestiert. Mit vorstehender Arbeit wünschten wir die Aufmerksamkeit auf die Wichtigkeit familiärer Untersuchungen zu lenken, zumal die selten vorkommende chronische hypokalzämische sog. juvenile idiopathische Tetanie auch heute noch als eine Erkrankung mit ungeklärter Ätiologie angesehen werden muß.

Zusammenfassung

Es wird auf die Wichtigkeit familiärer Untersuchungen bei der juvenilen idiopathischen Tetanie hingewiesen. Die Tetanie kann sich bei einzelnen Mitgliedern der durch insuffiziente Nebenschilddrüsenfunktion gekennzeichneten Familie manifestieren. Als Beispiele werden die Verhältnisse in zwei Familien geschildert.

In der einen Familie litt ein im Alter von 12—16 Jahren beobachteter Knabe an klassischer idiopathischer Tetanie. Es traten bei ihm mit Bewußtseinsverlust einhergehende Krampfanfälle auf, die von Karpopedalspasmus eingeleitet wurden; bisweilen kam nur Karpopedalspasmus ohne Bewußtseinsverlust vor. Einige derartige Anfälle wurden im Verlauf des Klinikaufenthalts beobachtet. In dieser Zeit war der Se-Ca-Spiegel niedrig, der Se-P-Spiegel hoch. Von iv. gegebenem Ca wurden die Attacken stets prompt behoben. Anzutreffen waren Cataracta tetanica, trophische Symptome und psychische Labilität. Das EMG und die gestei-

gerte neuromuskuläre Reizbarkeit erwiesen gleichfalls die Tetanie. Die Familienmitglieder zeigten Abortivsymptome des Hypoparathyreoidismus. Bei den Eltern und dem älteren Bruder wurden Linsentrübungen, geringe Hypokalzämie und psychische Labilität festgestellt. Außerdem kamen bei den Eltern Hand- bzw. Armparästhesien vor; das EMG der Mutter deutete auf Tetanie. Diese Befunde sind zwar allein nicht von diagnostischem Wert, weisen aber gemeinsam auf Nebenschilddrüseninsuffizienz hin.

Bei der anderen Familie traten die Symptome der idiopathischen Tetanie (von Karpopedalspasmus eingeleitetes Unwohlsein, Hypokalzämie, Hyperphosphatämie, Cataracta tetanica, der Tetanie entsprechendes EMG) einer Tochter zutage. Auf Nebenschilddrüseninsuffizienz deutende Abortivsymptome wurden auch bei zwei Schwestern und der Mutter der Patientin angetroffen. Als Tetanie-Äquivalente zu bewertende anamnestische Angaben (Handparästhesie, Unwohlsein) kamen bei allen drei Angehörigen vor. Das Chvostek-Symptom fiel stets positiv aus. Außerdem wurde bei einer der Schwestern mäßige Hypokalzämie bzw. Hyperphosphatämie festgestellt.

Literatur

1. Alajouanine, TH., Contamin, F., Cathala, H. P.: Le syndrome tetanie. Baillière, Paris 1958.
2. Albright, F., Burnett, C. H., Smith, P. H., Parson, W.: Pseudohypoparathyreoidism: An example of the "Seabright-Bantam syndrome". Report of Three Cases. Endocrinology **30,** 922 (1942).
3. Bekény, Gy., Kraft, F.: Tetania és epilepsia kapcsolatai. Ideggyógy. Szle. **9,** 284 (1956).
4. Bethenod, M., Freycon, F., Humbert, G., Frederich, A., Rosenberg, D.: Observation d'hypoparathyreoidie chronique et primitive. Élément familial. Pédiatrie **19,** 159 (1964).
5. Bruce, J., Strong, J. A.: Material hypoparathyreoidism and parathyroid deficiency in the child. Quart. J. Med. N. S. **24,** 303 (1955).
6. Buchs, S.: Familiärer Hypoparathyreoidismus. Ann. paediat. (Basel) **184,** 364 (1955).
7. Buchs, S.: Familiärer Hypoparathyreoidismus. Ann. paediat. (Basel) **188,** 124 (1957).
8. Buchs, S.: Angeborener Hypoparathyreoidismus von drei Brüdern infolge von Hyperparathyreoidismus der Mutter. Schweiz. med. Wschr. **91,** 660 (1961).
9. Chaptal, J., Jean, R., Bonnet, H.: Hypoparathyroidies primitives de l'enfant et problèmes connexes. Montpellier méd. **57,** 67 (1960).
10. Drake, T. G., Albright, F., Bauer, W., Castleman, B.: Chronic idiopathic hypoparathyreoidism; report of six cases with autopsy findings in one. Ann. intern. Med. **12,** 1751 (1939).
11. Fahr, T.: Idiopathische Verkalkung der Hirngefäße. Zbl. Path. **50,** 129 (1931).
12. Friderichsen, C.: Hypocalcämie bei einem Brustkind und Hypercalcämie bei der Mutter. Mschr. Kinderheilk. **75** 146 (1938).
13. a) Gerlóczy, F.: Tetania juvenilis A. T. 10. kezelése. Budap. Orv. Ujs. *36*, 834–837 (1938)
    b) Fall einer mit AT 10 behandelten Tetania juvenilis. Kinderärztl. Prax. **11,** 350 (1940).
14. Gerlóczy, F.: Beiträge zum Klinikum der Tetania idiopathica juvenilis. Arch. Kinderheilk. **129,** 11 (1943).
15. Gerlóczy, F.: Idiopathic tetany: Symptomatology and therapy with report of a case treated with AT 10 for 10 years. Paediat. danub. **3,** 23 (1948).
16. Gerlóczy, F.: Normocalcaemic tetany (data contributory to the diagnosis of idiopathic tetany). Paediat. danub. **3,** 134 (1948).

16a. Gerlóczy, F., Barta, L.: Gyermekgyógyászat **1,** 142 (1950).
17a. Gerlóczy, F., Farkas, K.: Chronicus hypoparathyreoidismusban szenvedő anya újszülöttjének hyperparathyreoidismusa. Gyermekgyógyászat **4,** 84 (1953).
17b. Gerlóczy, F., Farkas, K.: Гиперпаратиреоидизм у новорожденного от матери страдающей хроническим гипопаратиреоидизмом. Acta med. Acad. Sci. hung. **4,** 73 (1955).
18. Goldman, R., Reynolds, J. L., Cummings, M. R., Basset, S. H.: Familial hypoparathyreoidism. Report of a case. J. Amer. med. Ass. **150,** 1104 (1952).
19. Hansted, Chr., Brandt, S.: Electroencephalographic changes in siblings with hypocalcemia due to hypoparathyreoidism. Electroenceph. clin. Neurophysiol. **5,** 101 (1953).
20a. Hetényi, G., Gaál, A.: Die Blutkalkregulation im menschlichen Organismus. IV. Die Wirkung von Adrenalin, Atropin und Pilocarpin. Z. ges. exp. Med. **75,** 516 (1931).
20b. Jaensch, P. A.: Cataracta tetanica. Nervenarzt **20,** 81 (1949).
21. Jesserer, H.: Tetanie. Thieme, Stuttgart 1958.
22. Klotz, H. P.: La tétanie chronique ou spasmophilie. L'Expansion Scientifique Française, Paris 1958.
23. Klotz, H. P., Tomkiewicz, S.: Contribution à l'étude des tétanies chroniques de la seconde enfance. Sem. Hôp. (Paris) **35,** 3239 (1959).
24. Liebaldt, G., Descalzo, C.: Idiopathische (nicht arterio-sklerotische) Verkalkungsvorgänge im Zentralnervensystem. Dtsch. Z. Nervenheilk. **184,** 388 (1963).
25. Mascherpa, F., Valentino, V.: Intravertebral calcification. Thomas, Springfield. 1959.
26. Meesmann, A.: Über endokrin bedingte Linsentrübungen. Med. Klin. **50,** 29 (1955).
27. Morse, W. J., Cochrane, W. A., Landrigan, P. L.: Familial hypoparathyroidism. New. Engl. J. Med. **264,** 1021 (1961 I.).
28. Neusimal, O., Roth, B.: Tetanie und Zentralnervensystem. Volk und Gesundheit, Berlin 1963.
29. Pau, H.: Die Permeabilitätskarakt. Klin. Mbl. Augenheilk. **124,** 1 (1954).
30. Radnót, M.: Pathologie des Auges. Akadémiai Kiadó, Budapest 1958.
31. Roberts, P. D.: Familial calcification of the cerebral basal ganglia and its relation to hypoparathyroidism. Brain **82,** 599 (1959).
31a. Schöngut, L., Cserháti, E.: L'ostéodystrophie héréditaire d'Albright. Acta paediat. Acad. Sci. hung. **4,** 373 (1963).
32. Sautter, H.: Erkrankungen der Linse. Augenarzt **3,** 604 (1960).
33. Steinberg, H., Waldron, B. R.: Idiopathic hypoparathyroidism: an analysis of fifty-two cases, including the report of a new case. Medicine **31,** 133 (1952).
34. Sutphin, A., Albright, F., McCune, D. J.: Five cases (three in siblings) of idiopathic hypoparathyroidism associated with moniliasis. J. clin. Endocr. **3,** 625 (1943).
35. Talbot, N. B., Sobel, E. A., McArthur, J. W., Crawford, J. D.: Functional endocrinology from birth through adolescence. Harvard Univ. Press, Cambridge 1952.
36. Taybi, H., Keele, D.: Hypoparathyroidism: a review of the literature and report of two cases in sisters, one with steatorrhea and intestinal pseudoobstruction. Amer. Roentgenol. **88,** 432 (1962).
37. Uhlemann, H. J.: Familiäre idiopathische Tetanie im Rahmen pluriglandulärer Insuffizienz. Klin. Wschr. **28,** 489 (1950).
38. Vanarsdel, P. P.: Maternal hyperparathyreoidism as a cause of neonatal tetany: case report and review of 29 cases of parathyreoid adenoma. J. clin. Endocr. **15,** 680 (1955).
39. Walton, L. R.: Neonatal tetany in two siblings. Effect of maternal hyperparathyreoidism. Pediatrics **13,** 227 (1954).
40. Weinstein, P.: Parathyroid cataract. Brit. J. Ophth. **17,** 236 (1933).
41. Whitaker, J., Landing, B. H., Esselborn, V. M., Williams, R. R.: The syndrome of familial juvenile hypoadrenocorticism, hypoparathyroidism and superficial moniliasis. J. clin. Endocr. **16,** 1374 (1956).

Prof. Dr. F. Gerlóczy
Bókay J. u. 53
Budapest VIII., Ungarn

Acta Paediatrica Academiae Scientiarum Hungaricae Vol. 8 (1), pp. 113—119 (1967)

Recensiones

Handbuch der Kinderheilkunde. Herausgegeben von H. Opitz und F. Schmid. II. Band 1. Teil. XII + 952 Seiten. 361 zum Teil farbige Abbildungen, 141 Tabellen. Springer-Verlag. Berlin—Heidelberg—New York. DM 468. — (beide Teile)

Der vorliegende Band, der von nicht weniger als 71 Autoren, und nicht nur von Pädiatern verfaßt wurde, wird wahrscheinlich eines der wertvollsten des Handbuches bilden, da eine ähnlich umfassende pädiatrische Diagnostik bisher kaum erschienen ist. Allerdings konnten all die diesbezüglichen Kenntnisse in den mächtigen Band nur so eingefügt werden, daß die bekannten Verfahren nur kurz erwähnt werden, um den zahlreichen neueren Platz zu sichern.

Das Buch ist in drei Teile geteilt: »Allgemeine Diagnostik« (S. 3—206), »Spezielle Organ-Diagnostik« (S. 207—716) und »Spezielle Laboratoriums-Diagnostik« (S. 716—879).

Der erste Teil enthält »Die Untersuchung des Kindes«, »Wachstum und Entwicklungsdiagnostik« und »Diagnostik des Energieumsatzes und Wärmehaushaltes«. Hier werden die Anamnese, die klassische Untersuchung, die Beratungssituation des verhaltensgestörten Kindes und die in anderen Handbüchern kaum vorfindbare Rücksprache mit den Angehörigen besprochen. Nachfolgend wird die Untersuchung der einzelnen Organe bzw. Organsysteme beschrieben, wobei auch die Untersuchung des Auges und die »Phlebologische Untersuchung« behandelt werden. Die genaue Beurteilung der Entwicklung wird nicht nur vom morphologischen Standpunkt, sondern auch von dem der Persönlichkeit erörtert. (Intelligenztests, projektive Tests, Sceno-Test und seine Auswertung).

Die spezielle Organ-Diagnostik wird in 16 Hauptabschnitten erörtert. Hier bietet ein jedes Kapitel viel Neues, auch bezüglich der Methoden. Besonders sollen die Abschnitte über Herz und Kreislauf, Niere, Hämatologie, Endokrinologie und Infektionen hervorgehoben werden. Äußerst aktuell und nützlich ist die cytologische Geschlechtsdiagnostik, ein Abschnitt, welcher die unentbehrlichen Aufgaben des Kinderarztes auf diesem Gebiet schön zusammenfaßt. Es stellt sich die Frage, worin sich die synthetisierende, analysierende Tätigkeit und die sog. »Differentialdiagnose« unterscheiden. Auf diese Frage gibt das Werk selbst die beste Antwort (Müller und Bethel, S. 141): »Diagnose heißt Erkennung, Unterscheidung (der Krankheiten); der Ausdruck »Differentialdiagnose«, die sich gedanklich mit jeder Diagnosestellung verknüpft, ist also ein Pleonasmus«. Tatsächlich unterrichten die eingehenden diagnostischen Kapitel gleichzeitig über die Fragen der Differentialdiagnose.

Die »Spezielle Laboratoriumsdiagnostik« gibt nicht nur die Methoden an, sondern auch ihre Indikation, wann und was von diesen Untersuchungen zu erwarten ist und wie die Ergebnisse zu bewerten

sind. Die Laboratoriumstechnik wird in einem speziellen Kapitel erörtert.

Die nach jedem Kapitel angeführten Literaturverzeichnisse, der gründliche Index, die Abbildungen und ausgezeichneten Tabellen entsprechen dem hohen Niveau der Serie.

*

II. Band. 2. Teil *Pädiatrische Therapie*. Herausgegeben von Th. HELLBRÜGGE, X + 785 Seiten, 82 Tabellen. Springer-Verlag, Berlin—Heidelberg—New York 1966.

Dieser Teil des Handbuches bildet eine selbständige Einheit. Die einzelnen Kapitel gehören zu nicht weniger als 109 verschiedenen Disziplinen und wurden von 49 Autoren verfaßt.

Während die meisten Werke, die die pädiatrische Therapie, die Behandlungsverfahren nach Krankheitsbildern besprechen, werden hier die therapeutischen Eingriffe an sich erörtert, unabhängig davon, ob es sich um eine Medikation oder eine Therapie anderer Art handelt. Die einzelnen Pharmaka werden ihrer organspezifischen Einwirkung gemäß erörtert und Indikation, Kontraindikation, Nebenwirkungen bzw. Dosierung nach Alter angegeben. Mit der raschen Entwicklung der Pharmakologie Schritt zu halten, ist für den Facharzt selbst binnen seiner eigenen Disziplin fast unmöglich. Besonders gilt das in der Kinderheilkunde, die mit ihren Grenzgebieten sozusagen die ganze Medizin berührt und da die pädiatrischen Beziehungen der klinischen Pharmakologie am wenigsten ausgearbeitet sind. In der Einführung wird treffend betont: Die pädiatrische Literatur ist weit mehr auf Probleme der Diagnostik ausgerichtet als auf die Weitergabe von therapeutischen Erfahrungen.

Dem Kapitel der allgemeinen pädiatrisch-klinischen Pharmakologie folgt die »Pharmakotherapie«, die 16 Abschnitte umfaßt. Das Kapitel »Zentrales Nervensystem« bietet eine gute Zusammenfassung all jener Kenntnisse, die bei der alltäglichen Routinearbeit dem Kinderarzt unentbehrlich sind. Zur Illustrierung sollen hier nur die Abschnitte über Psychopharmaka, Antiepileptica und Anästhesie erwähnt werden. Dieser Versuch, nämlich die Besprechung der pädiatrischen Therapie von Standpunkt der klinischen Pharmakologie wird in der Zukunft vielleicht noch einheitlicher sein. Das Kapitel »Infektionskrankheiten und Protozoenerkrankungen« weicht nur in seinem Titel von diesem Prinzip ab, da die darin enthaltenen Abschnitte (Antibiotica, Tuberculostatica, Antimycotica usw.) der im ganzen Werk zum Ausdruck gelangten Struktur folgen. Nur in zwei Fällen wichen die Verfasser zweckmäßigkeitshalber von dieser Grundlage ab, und zwar in den Kapiteln »Asphyxiebehandlung« und »Praxis der parenteralen Flüssigkeitstherapie«. Mitosegifte, alkylierende Substanzen, Antimetabolite, Hormone bilden ein separates Kapitel.

Ein wichtiges Kapitel ist jenes über Strahlentherapie und Strahlenschutz. Strahlenbiologische Grundbegriffe, Strahlensensitivität der wachsenden Gewebe, radiologische Eigenheiten des Kindesalters, Strahlenschutzmaßnahmen, Strahlentherapie, Therapie der Strahlenschäden werden eingehend diskutiert.

Die »Soforttherapie bei kindlichen Unfällen« soll besonders hervorgehoben werden, da dieses, die zeitgemäße Reanimation einschließendes kurzgefaßtes Kapitel, ein nützliches Vademecum für den Pädiater ist.

Das Werk endet mit dem Abschnitt »Diagnostisch-Therapeutische Technik«, der angefangen von den einfachen alltäglichen Eingriffen bis zu den kleinchirurgischen Methoden alles umfaßt.

Auch hier müssen die demonstrativen Abbildungen, Tabellen, die sorgfältig zusammengestellten Bibliographien und auch der klare Druck gepriesen werden.

F. GERLÓCZY

Genese und Therapie des hämorrhagischen Schocks. Internationales Symposion, Heidelberg 1965. Herausgegeben von O. H Just. Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1966. 220 Seiten, 110 Abbildungen DM 35.

Eine Rezension mit dem Satz zu beenden, daß ein Werk unentbehrlich sei, ist so formell geworden, daß dieses Mal die Besprechung damit anfangen soll, daß dieses Buch ein Muß ist und nicht nur für den Schockforscher sondern für einen jeden, der akuten Zuständen begegnet und diese erfolgreich behandeln will. Von den zahlreichen Problemen, die an diesem, von Schaefers ganz hervorragendem pathophysiologischen Referat eingeleiteten Symposion gründlichst besprochen wurden, seien hier nur einige wichtige Punkte hervorgehoben. Es wurde betont, daß den Grund des ganzen Vorganges immer die Oligämie bildet, daß bis zum Ende eine sympathikotonische Reaktion besteht (ein Pressorbehandlung ist also unnötig, wenn nicht schädlich), daß die Irreversibilität bei einem gewissen Grad der Gewebsazidose eintritt und dafür anoxiebedingte Produkte verantwortlich sind. Für Volumenersatz im fortgeschrittenen Zustand eignet sich Rheomacrodex und noch später Macrodex am besten. Die Menge des Flüssigkeitersatzes soll am zentralen Venendruck kontrolliert werden. Als Medikamente sind sympatholytische Mittel und Digitalisation empfohlen. Die Teilnehmer waren sich darüber einig, daß bei schwerem Schock zur künstlichen Beatmung gegriffen werden soll und daß zur Bekämpfung der Azidose sich der Trispuffer am besten eignet. Die Wirksamkeit des hyperbaren Sauerstoffs und der Wert der Fibrinolyse sind zur Zeit noch recht fraglich. Beim Nierenversagen soll eine eintscheidende Rolle der Verminderung der Natriumreabsorption zufaller, darum müssen die Natriumexkretion fördernden Mittel vermieden werden, während das Mannit die Nierenfunktion wesentlich bessern kann.

Dies wären also einige der lehrreichen Prinzipien des Symposions, wo das Thema aus allen möglichen Gesichtspunkten eingehend diskutiert wurde.

P. V. Véghelyi

F. Mittelbach: *Die Begleitmyopathie bei neurogenen Atrophien.* VIII + 72 Seiten, 1 Tabelle, 61 Abbildungen. Springer-Verlag, Berlin—Heidelberg—New York 1966. DM 36.

Die die primäre, neurogene Muskelatrophie begleitenden myopathischen Veränderungen sind schon lange bekannt, doch fehlte bis jetzt deren zusammenfassende und moderne pathogenetische Darlegung. Somit ist das Werk, die Habilitationsschrift des Verfassers, die erste Monographie der bezüglichen Literatur. In der Einleitung wird die Bedeutung der Muskeluntersuchung selbst im Zeitalter des EMG hervorgehoben, und es werden nützliche Ratschläge zur Einteilung der primären »endogenen« und sekundären, »exogenen« Myopathien geboten. Das Material stammt aus ungefähr 100 Biopsien; klinische Befunde und Laboratoriumsbefunde wurden womöglich auch in Betracht gezogen. Der deskriptive Abschnitt wird in zwei größere Kapitel geteilt: des der spinalen, nukleären Myatrophien und eines über die peripherneurogenen Myatrophien. Im ersten Kapitel werden die progressive spinale Myatrophie (erwachsene und infantile Formen, ferner die myatrophische Lateralsklerose) Poliomyelitis acuta anterior, Synringomyelie und andere mechanische Schädigungen erörtert. Unter den peripherneurogenen Myatrophien werden die Mono- und Polyneuropathien besprochen.

Bei allen angeführten Krankheitsbildern werden die lichtmikroskopischen Befunde besonders eingehend erörtert und je ein Charakteristikum der histochemischen Enzymreaktionen erwähnt. Das Material stammt aus eigenen klinischen Beobachtungen, und somit ist die klinische Analyse der Kasuistik interessant und wertvoll. Besonders schön werden jene klinischen Fälle analysiert, welche schwere diagno-

stische Probleme bedeuteten und deren Klärung oft nur an Hand von wiederholten histopathologischen Untersuchungen erfolgen konnte.

Der dritte Teil befaßt sich logisch und zeitgemäß mit den Befunden, in erster Reihe mit den Begleitveränderungen und somit werden vor allem nicht die primär atrophisierenden Muskelfasern, sondern die in normalen oder hypertrophischen Muskelfasern sich abspielenden Vorgänge vor Augen gehalten. Letztere betrachtet der Autor als sekundär, doch weist er wiederholt auf die Schwierigkeiten einer Differenzierung von den primär dystrophischen Veränderungen hin. In der Zusammenfassung werden die sich allmählich entwikkelnden Läsionen der denervierten Muskelfaser beschrieben und der Zeitpunkt der therapeutischen Reversibilität angegeben. Die sekundären myopathischen Läsionen spielen sich in dem von der Atrophie noch nicht betroffenen normalen und hypertrophischen Muskelfasern ab. Die myopathischen Veränderungen werden in vier Gruppen geteilt: 1. Muskelfaserhypertrophie; 2. degenerative Veränderungen der Muskelfaser; 3. Gefäßveränderungen; 4. lipomatös-sklerotischer Umbau. Als Ursache der sekundären Läsionen werden zwar komplexe Faktoren, doch in erster Reihe die lokalen Kreislauf- und Stoffwechselstörungen betrachtet, welche infolge des erhöhten Anspruchs und der herabgesetzten Versorgung der hyperfunktionierenden Fasern zustandekommen. Die Einführung des Begriffes »kritischer Faserquerschnitt« in bezug auf die hypertrophisierenden Fasern, d. h. jener Querschnitt, über welchem sich bei der gegebenen Belastung die Stoffwechsel- und Kreislaufstörung notwendigerweise manifestiert, ist eine geistreiche Analogie zum kritischen Gewicht des Herzmuskels. Die Bilder sind inhaltlich und technisch schön und eignen sich gut zur Erläuterung des Textes. Das Gebiet der muskelpathologischen Forschung wird mit einem bedeutenden modernen Werk bereichert.

A. Szobor

R. Peter und K. Veselý: *Kindergynäkologie*. Georg Thieme Verlag, Leipzig 1966. 216 Seiten, 126 Abbildungen. MDN 42.90

Die Verfasser haben sich seit 20 Jahren mit dem fast überall vernachlässigten Fach der pädiatrischen Gynäkologie befaßt, das jedoch an der Prager Universität seit 1951 regelmäßig vorgetragen wird und den Stoff der Staatsprüfung bildet.

Der erste Teil des Buches befaßt sich mit der gynäkologischen Einteilung des Kindesalters, das in eine unter Östrogeneinfluß stehende und eine nicht-östrogenisierte Phase geteilt wird. In die erste Phase gehört nicht nur das Alter der geschlechtlichen Reifung, sondern auch das unter dem Einfluß der mütterlichen Östrogenen stehende Neugeborenenalter; in die zweite Phase wird die Ruheperiode der Kindergenitalorgane eingereiht. Im Zusammenhang mit den Untersuchungsmethoden wird nebst den üblichen Verfahren die Anwendung des Kolposkops bei Hymenverletzungen hervorgehoben (12-fache Vergrößerung). Zur Diagnostizierung der Veränderungen der Portio und Vaginalwand und die Erkennung von Fremdkörpern wird die Anwendung eines Urethroskops empfohlen.

Der zweite Teil befaßt sich eingehend mit den einzelnen Krankheitsformen und deren Therapie. Die Frage des Ausflusses aus den Genitalorganen wird eingehend besprochen. Die diesen Abschnitt illustrierenden Bilder sind besonders gut gelungen. Im Zusammenhang mit den Streptokokkenwirten wird betont, daß in der Umgebung von Scharlachkranken die Untersuchung der Nasen- und Rachenhöhle bei Mädchen ungenügend ist und die Vaginalausscheidung auch kontrolliert werden muß. Gleichfalls wird die Notwendigkeit der Untersuchung des Vaginalausflusses bei der Spitalentlassung nach Scharlach betont.

Von den übrigen Abschnitten soll der sich mit der Genitaltuberkulose befassende hervorgehoben werden. Auch hier, wie im übrigen Teil des Buches, halten die Verfasser das Prinzip der Prävention vor Au-

gen. Derselben Anschauung begegnen wir im Kapitel über Appendicitis, wo die unterschiedliche Prognose der Erkrankung bei Knaben und Mädchen besonders betont wird. Während nämlich bei Knaben nur mit der direkten Gefahr gerechnet werden muß, besteht bei Mädchen immer die Möglichkeit einer sekundären Sterilität.

Die Autoren rechnen mit den Gegebenheiten des praktizierenden Pädiaters und Gynäkologen und fassen die eine Spitalversorgung unbedingt benötigenden Fälle abgesondert zusammen.

Der Wert der einzelnen Kapitel wird durch die reiche Kasuistik gehoben. Die Abschnitte über Traumatologie, Röntgendiagnostik und forensische Kindergynäkologie sind sehr nützlich. Die Arbeit bietet viel wertvolles Material sowohl für den Pädiater als auch für den Gynäkologen. Die Abbildungen sind gut verständlich und klar. Man fragt sich, warum der Name des Verfassers des sportmedizinischen Kapitels I (J. R. Pros) auf dem Titelblatt fehlt.

P. Várdi

D. G. R. Findeisen: *Physiotherapie im Aufbau.* Johann Ambrosius Barth, Leipzig 1966. 285 Seiten, 20 Abbildungen, MDN 20.40.

Das vorliegende Buch, eine Art Festschrift zu Ehren P. Voglers, dem emeritierten Direktor der Klinik für Physiotherapie der Berliner Charité, enthält eine Reihe von Abhandlungen aus der Feder von verschiedenen Autoren. Die Arbeiten, die in zwei Kapitel, und zwar, die Physiotherapie, ein Teilgebiet neuer Medizin, und Physiotherapie und angrenzende Wissenschaften gruppiert sind, beschäftigen sich mit den diversten diesbezüglichen Fragen, angefangen von der Kneippschen Theorie und der Entwicklungsgeschichte des Nervensystems über die stationäre Behandlung der Adiposität und eine knappe Besprechung der medizinischen Gesichtspunkte des Städtebaus, bis zu einer Übersicht der Probleme des neuen Krankenhauses und einer kurzen Abhandlung über die Stadt vom weltbekannten Architekten Neutra.

Die mit mehreren Krankengeschichten illustrierte Arbeit von H. Diener befaßt sich mit der Physiotherapie in der Kinderheilkunde. Es werden besonders die Wichtigkeit einer Abhärtung, die sinnvolle Behandlung der Obesität mit chronischer Obstipation, die Vorbeugung von chronischen Infekten, in erster Reihe des Katarrhs der oberen Atemwege betont.

Das Ziel des Buches ist, einen Leitfaden zur gesunden Lebensweise zu bieten, und wir können darin tatsächlich zahlreiche nützliche Feststellungen finden.

G. Elkán

Recent Studies on the Hypothalamus. Ed. K. Brown-Grant and B. A. Cross. British Medical Bulletin. Vol. 22, Number 3, September 1966. Price £ 1,,1,,—

Since 1940 no general review of all the aspects of hypothalamic function has appeared. During the last twenty-six years, research on the hypothalamus has accelerated with great impetus, — stimulated perhaps by the increased understanding of the role played by this part of the brain in the control of the endocrine system, its relationship with the reticular system and the limbic lobe, and its part in the behavioural responses. In this number of the Bulletin an attempt has been made to illustrate and draw together current trends of research on hypothalamic control mechanisms.

Thus we find a chapter on the neural connexions and blood supply of the hypothalamus and on its cholinergic and monoaminergic pathways. Classical fields of hypothalamic investigations including food intake, energy balance, water and temperature regulation are separately dealt with. As shown by studies on neurosecretion and endocrine effects on the one hand, and

cardiovascular and electrophysiological relations on the other, it is becoming clear that the major role of the hypothalamus is to act as an integrative centre. The organ's crucial significance in sham rage is extended by demonstrating its share in the control of circulatory reactions and in hormonal feedback mechanisms.

This issue of the Bulletin is a gain for all those interested in neurophysiology.

J. Biró

Dysostosen. Verhandlungen der 9. Tagung der Gesellschaft für Konstitutionsforschung, Oktober 1965, Freiburg i. Br. Herausg. H. R. Wiedemann. Gustav Fischer Verlag, Stuttgart 1966. VIII + 132 Seiten, 98 Abbildungen DM. 45.

Der vorliegende Kongreßbericht enthält außer Prof. Wiedemanns Eröffnungsansprache 23 Mitteilungen. Alle sind wertvoll und interessant, einige sogar wegweisend und zeichnen sich durch ihren realen kritischen Geist aus. Unter den inhaltlich reichen und in vieler Hinsicht neuartigen Mitteilungen ist für den Pädiater und Orthopäden J. Sprangers Bericht von besonderer Wichtigkeit. Es ist eine angenehme Überraschung, daß anstatt der chauvinistischen Benennung der Kaufmannschen Chondrodystrophie die richtige Bezeichnung Achondroplasie benützt wird. Besonders interessant ist die Beschreibung der Syndrome der »frühmanifesten Dysostose«, ferner die eingehende klinische und biochemische Differenzierung der Pfaundler-Hurler als Mukopolysaccharidspeicherkrankheit. Etwas überraschend ist, daß das Morquio-Brailsfordsche Syndrom, — sogar mit Korneaopazität in dieselbe Gruppe eingereiht wurde; bisher haben wir es vom Pflaundler—Hurlerschen Syndrom scharf differenziert.

Das ganz hervorragende Referat von Lenz gibt eine lehrreiche Kritik über den leeren und nichtssagenden Begriff der enchondralen Dysostose; aufschlußreich sind die »negativen Dogmen« und die scharfe Kritik des unbegründeten klinischen und humangenetischen Begriffsdurcheinanders. Wie schwer es ist, hier Ordnung zu schaffen, beweist ferner Kochs auch sonst interessante Mitteilung über Familienuntersuchungen bei enchondralen Dysostosen. Alle weiteren Vorträge wären erwähnenswert, doch können wir an dieser Stelle leider nicht in mehr Einzelheiten eingehen; es sei jedoch betont, daß dieser Kongreßbericht in jedem pädiatrischen und orthopädischen Institut vorhanden und als Pflichtliteratur betrachtet werden sein sollte.

J. Reichard

A. Peiper: *Quellen zur Geschichte der Kinderheilkunde.* Verlag Hans Huber, Bern und Stuttgart 1966. 164 Seiten. DM 19.80

Ein Zweig der Methodologie der Geschichte der Heilkunde ist die Epigraphie, welche die verzerrungsfreie Kenntnis der medizinischen Literatur vergangener Zeiten sichert. Der international geschätzte Verfasser des vorliegenden Werkes hat diese Anforderung sogar überschritten: diese ausgezeichnet zusammengestellte Chrestomathie ermöglicht für jeden Interessenten, die ältesten Erinnerungen der Kinderheilkunde, deren Anschaffung, Sprache und Typographie für den Leser viel Schwierigkeiten bereiten würden, im Originaltext lesen zu können. Zum Beispiel ist die Faksimile der 20. Kolumne des Ebersschen Papyrus in einem weitverbreiteten Handbuch der Geschichte der Heilkunde vorzufinden; obwohl die Schrift des Textes hieratisch ist, wird in der Beschreibung von Hyeroglyphen gesprochen. Die Wiederausgabe der Originaltexte wird aus solchen und ähnlichen konkreten Gründen mit Freude begrüßt.

Das Buch beginnt mit dem von Erman übersetzten altägyptischen Papyrus »Zaubersprüche für Mutter und Kind«, welcher zwar von magischem Charakter ist, doch hie und da auch rationell-empirische Kenntnisse enthält. Wir vermissen hier

den Ebersschen [48, 49, 93 und 97] und den großen berliner medizinischen Papyrus (3,5—6), sowie manche Teile des Ramass. (III A und B, IV C), welche rationelle Heilverfahren und Prognosen in bezug auf die Kinderheilkunde vermitteln.

Das Buch erörtert die bedeutendsten Werke der Kinderheilkunde von Hippokrates bis Bednar an Hand von gut gewählten, charakteristischen Beispielen: die Auffassung von Hippokrates über das Zahnen, die über mehr als zweitausend Jahre verbreitet war, die ausgezeichnete Beschreibung der Diphtherie von Aretaios, die der Morbilli von Razes, Bagellardus' Buch aus dem Jahre 1472 (die erste selbständige Kinderheilkunde). Würtzs Practica (1573), die bereits Ratschläge für die Säuglingspflege angibt, Platers Beschreibung des Kretinismus und des Thymustodes (1614), Baillous Pertussis (1578), Glissons Rachitis (1650), Sydenhams Morbilli und Chorea minor (18. Jahrhundert), Teile aus Rosen von Rosensteins grundlegendem Werk und Exzerpte aus den Arbeiten von Werlhof, van Swieten, Schönlein, Jenner usw.

Wir nehmen das Buch als eine heilgeschichtliche Delikatesse in die Hand doch bietet es eine weitgehende Lehre. Vor allen Dingen wird es uns klar, wie gründlich unsere Vorfahren die Kunst der exakten Beobachtung beherrschten und mit der Beobachtung des Krankheitsprozesses und mit logischem Denken nicht nur die Trennung der Begriffe »Symptom« und »Krankheit« durchführten, sondern die Krankheitsbilder oft auch im heutigen Sinn tadellos beschrieben. Die Lehre ist, daß wie zeitgemäß die diagnostischen Hilfsmittel immer seien, diese die Beobachtung des Kranken, die Bewertung der Symptome, die medizinische Konzeption nie ersetzen können. Somit bietet das Werk ein überzeugendes Bild darüber, wieviel die Menschheit den einst gelebten Ärzten verdankt.

Gy. Regöly-Mérei

K. Horatz und R. Frey: *Probleme der Intensivbehandlung*. Springer-Verlag, Berlin—Heidelberg—New York 1966, 119 Seiten. DM 19.10

Der neue Band der Serie »Anästhesiologie und Wiederbelebung« enthält 23 Vorträge der 1966 abgehaltenen Tagung der Deutschen Chirurgischen Gesellschaft. Die Vorträge befaßten sich mit den allgemeinen Problemen — Aufbau, Organisation, Betrieb usw. — der intensiven Behandlungsstation. Die von Seiten der erfahrenen Kliniker stest als wichtig betrachten, aus wissenschaftlichem Standpunkt jedoch nur selten untersuchten Probleme der Intensivpflege wurden am Kongreß gründlichst behandelt.

Die statistischen Daten der eine große Anzahl von Kranken versorgenden Abteilung für Intensivbehandlung veranschaulichen die bei einem vielfältigen Krankenmaterial erzielten Ergebnisse. Einige Referenten befaßten sich mit der, den neuen Anforderungen entsprechenden Ausbildung der Pflegeschwestern. Interessant sind die Mitteilungen, in denen die Patientenüberwachung durch Registrationsapparaturen, die Fragen des Zentralmonitors, die Probleme der postoperativen Tachykardie und der mit einem Defibrillator bzw. Impulsator behandelten Kreislaufstörung erörtert werden. Einige Verfasser berichteten über den zwischen den Gasstoffwechsel und den Elektrolyten bestehenden Zusammenhang und der Gestaltung der Blutgaskonzentration bei schweren Schädelverletzungen. Weitere Vorträge befaßten sich mit der Änderung der EEG-Befunde im Laufe der Intensivbehandlung, der Sekundärkrise der Schädelverletzten, den Spätergebnissen nach Schädelverletzungen mit langhaltender Bewußtlosigkeit und den speziellen Fragen der Intensivbehandlung bei Patienten mit apallischem Syndrom. Das Thema eines Vortrages waren die bei Tracheotomie vorkommenden Komplikationen und die zur Vorbeugung derselben dienenden Maßnahmen. Der diagnostischen Bedeutung der

Blutvolumenbestimmung und der mit radioaktiven Isotopen durchgeführten Nachuntersuchungen sowie den Fragen der bei langhaltender Beatmung entstehenden Komplikationen wurden ebenfalls einige Vorträge gewidmet.

Das Buch kann sämtlichen, sich mit diesem Thema befassenden Fachärtzten empfohlen werden.

E. Rosdy

P. Gegesi Kiss — L. Barta

DIABETES MELLITUS IN INFANTS AND CHILDREN

In Russian • Approx. 450 pages • 72 figures • 17X24 cm • Cloth

All practitioners deeply feel today the need of a thorough understanding of the pathology and treatment of diabetes of infants and children. Correct diagnosis of the condition mainly depends on the physician's ability to recognize some specific symptoms which are characteristic of the disease in early age. In this new edition of their monograph the authors present a full survey of up-to-date knowledge concerning diabetes in infants and children. The vast literature and the authors' own numerous results accumulated since the first edition of their book, published in German 10 years ago, have made a thorough revision necessary.

AKADÉMIAI KIADÓ

Publishing House of the Hungarian Academy of Sciences
Budapest V. Alkotmány utca 21

Printed in Hungary

A kiadásért felel az Akadémiai Kiadó igazgatója — Műszaki szerkesztő: Farkas Sándor
A kézirat nyomdába érkezett: 1966. XII. 28. — Terjedelem: 10,50 (A/5) ív, 42 ábra (1 szines), 1 melléklet

66.63268 Akadémiai Nyomda, Budapest — Felelős vezető: Bernát György

ACTA PAEDIATRICA

ТОМ VIII — ВЫП. 1

РЕЗЮМЕ

О СОВРЕМЕННОЙ ПСИХОЛОГИИ

П. ГЕГЕШИ-КИШШ

1. Все повышающийся интерес к психологии объясняется тем, что эта наука занимается непосредственно человеком, его формациями, свойствами, способностями, представляющими основные условия социальной деятельности человека.

2. После набрасывания общих задач психологии автор определяет цели современной психологии следующим образом: «Стремление по возможности лучше выяснить внутренний механизм индивидуальной и социальной деятельности человека, живущего в обществе, с целью оказать ему помощь». Современная психологическая работа очень разветвленная.

3. Понятие психики толкуется автором на основании материалистической идеологии: душа человека формируется, изменяется и развивается в процессе онтогенеза, а затем она разлагается и прекращает существование. Сохраняются лишь определенные качественные результаты ее функции, ее создания.

4. Занимаясь с психикой, автор в своей научноисследовательской работе по основному вопросу философии придерживается идеологии диалектического и исторического материализма. Он раскрывает полное содержание понятия психики человека: «это непрерывно формирующееся и организующееся в индивидуальную функциональную систему единство и совокупность определенных функций нервной системы, потенциальных способностей и возможностей этих функций в пределах всей жизни индивида». Психика представляет собой часть личности человека.

5. Психика развивается под влиянием социально-природной среды, причем, в настоящее время решающим фактором являются влияния социальной среды: отчасти влияния, действующие в данный момент, а отчасти влияния «исторической» среды, действующие при посредстве второй сигнальной системы. Связь между индивидом и его средой проявляется в двух направлениях: в приспособлении и изменении. В функции психики отражается история разработки общежития (взаимодействия?) между индивидом и его средой.

6. Дается изложение структуры психики, тесной связи отдельных структурных элементов, наблюдаемой в пределах индивида, несмотря на их кажущуюся самостоятельность. В рамках структуры психики автор выделяет две крупных основоположных функциональных системы: а) функциональную систему содержания сознания и б) функциональную систему содержания бессознательного.

7. Значение и оценка сознательной функциональной системы общеприняты. В этой области автор определяет господствующие содержания, их существенные признаки и дает их классификацию.

8. Толкование функциональной системы содержания бессознательного предоставляет возможность для более широкой дискуссии. В связи с этой тематикой автор излагает свои взгляды на фрейдизм и неофрейдизм, знакомит читателя со своим собственным клиническим воззрением и со своей клинической деятельностью, а также с клиническим воззрением и деятельностью его школы.

Выдвигается проблема, допускает ли современная психология существование бессознательных психических процессов в пределах индивида. В связи с обсуждением этого вопроса автор приводит взгляды *Ф. В. Басина, И. П. Павлова, С. Л. Рубинштейна* и экспериментальные результаты *П. Н. Узнадзе* и его последователей. Нельзя оспаривать факт, что в психике человека существует бессознательное.

Дальнейший вопрос заключается в том, считается ли фрейдизмом или неофрейдизмом, если исследователь занимается изучением бессознательных функции психики. Принимая во внимание установления Президиума АМН СССР 1958 года, а также *П. К. Анохина* и *Ф. В. Басина*, автор высказывает мнение, что непременно нужно заниматься исследованием бессознатель-

ных функций психики, и что работа в этом направлении еще не является фрейдизмом или неофрейдизмом.

При обсуждении сути фрейдизма автор подытоживает, что согласно фрейдизму человек при рождении имеет в своем бессознательном готовые, наследуемые содержания психики (главным образом половые инстинкты). Следовательно, согласно фрейдизму, между индивидом и психикой вида существует тесная связь, и при рождении индивид является, с точки зрения психики, архаической формой представителя вида. Фрейд придерживается того мнения, что при развитии необходимо подавлять или сублимировать эти врожденные, наследственные, бессознательные функциональные содержания психики.

9. Дается обзор учения автора и его последователей о бессознательных содержаниях и функциях психики человека. Существенным является, что эти бессознательные содержания индивидуальные, однократно существующие, имеющие характер индивидуальной динамической памяти, они являются продуктом взаимодействия индивида с его средой и могут функционально повторяться. В ходе функциональных повторений на различных уровнях личности осуществляется индивидуальная форма воспоминания. Эти содержания бессознательного направляются не только на половые функции, но и на совокупность ранней индивидуальной жизни. В отношении их возникновения эти содержания не являются наследственными, а они а) фиксируются в ходе восприятия, удовлетворения или невозможности удовлетворения структурно-физиологических потребностей в виде частично-функциональной системы, готовой к повторению и б) они являются формами частично-функциональной системы психологических эмоциональных потребностей, абстрагировавшихся в ходе индивидуального развития из вышеуказанных потребностей, напрактиковавшихся успешных или безуспешных тенденций к удовлетворению этих потребностей, также в готовой к повторению форме. Динамический характер этих воспоминаний доказывается возможностью их функционального повторения в прежней форме при действии определенных актуальных раздражений посредством рефлекторной цепи последовательных внешних и внутренних явлений. Автор подчеркивает, что общей чертой этих содержаний бессознательного является то, что они неспособны формулироваться в непосредственное восприятие, в продуманную до конца внутреннюю речь.

10. Основные факторы, составные элементы психики, по мнению автора, следующие: а) человек *не обладает наследственными, врожденными содержаниями и функциями психического характера.* Психические функциональные системы представляют собой не что иное, как функциональные системы, образующиеся в ходе онтогенеза из первобытных психических условных рефлексов, наслаивавшихся на самом раннем жизненном этапе на безусловные физиологические рефлексы, а затем на условные физиологические рефлексы, и организующиеся в более сложное единство. Эти функциональные системы образуют, в конечном итоге, психику. Таким образом, в результате взаимодействия с социальной средой возникает психика, представляющая часть личности человека. б) Все наследственно врожденные функции человека носят биологическо-физиологический характер.

11. *Определение понятия психической функции* автор дает на основании учения *Сеченова* и *Павлова*, указывая на новейшие научные результаты, достигнутые в этой области выдающимися советскими психологами. При обсуждении данного вопроса автор пользуется медицинским мышлением, дает обзор структуры и функций организма, их единства. Человек, живущий в обществе, представляет собой высокоорганизованную сложную форму движения материи, интегрированное, морфолого-функциональное единство. Он показывает развертывание и развитие психических функций в связи с существованием актуальной психики актуальной личности *(Гегеши-Кишш)*.

Расчленение на функциональные системы, структура личности человека анализуется на основании учения *П. К. Анохина*. Подчеркивается интеграция динамических функциональных систем личности, индивидуально различное осуществление этой интеграции у отдельных лиц, архитектонический морфолого-функциональный характер структуры личности, *ее функциональное единство* и, в пределах этого единства, существование двух частичных функциональных систем (физиологические и психологические частичные функции). Автор устанавливает также принцип центральной регуляции личности, напоминающий кибернетический автоматизм энергетической системы.

12. Исследование личности в единстве с изучением различных частичных функций в силу необходимости выдвинулось на передний план. Современная психология способствует «человеку стать человеком» *(А. Н. Леонтьев)*. В заключении статьи дается анализ и гуманистическое толкование соотношения между человеком и машиной.

МЕТОД ЧИСЛЕННОГО ОПРЕДЕЛЕНИЯ ДЕЙСТВИЯ ФАКТОРОВ СРЕДЫ И МЕДИЦИНСКОГО ОБСЛУЖИВАНИЯ

Т. ШАРКАНЬ

Коэффициент детской смертности лишь приближенно отражает действие условий среды и медицинского обсуживания населения исследуемой области на состояние здоровья грудных детей. Автор считает более пригодным для этой цели коэффициент смертности новорожденных с весом 3000—4499 г при рождении в пределах 12 месяцев. Ценность и практическое значение вышеуказанного коэффициента показываются на примерах. Для получения этого коэффициента необходимо знать число новорожденных детей, относящихся к этой весовой группе, и число умерших детей. Из всех весовых групп всегда и везде наиболее низким является смертность в пределах года в группе детей, родившихся с весом в 3000—4499 г. Значение этого показателя повышается еще и тем, что из всех коэффициентов смертности, характерных для определенной весовой группы, этот показатель понижается больше всего при улучшении жизненных условий и качественном развитии медицинского обслуживания.

ОЦЕНКА РЕЗУЛЬТАТОВ ЛЕЧЕНИЯ ПЕРВИЧНОГО ТУБЕРКУЛЕЗА НА ОСНОВЕ ДАННЫХ КОНТРОЛЬНОГО ОБСЛЕДОВАНИЯ 122 ДЕТЕЙ

Ш. ХАЛАС и З. СЕКЕЙ

Сообщаются данные контрольного обследования 122 детей, страдавших 5—10 лет тому назад первичным туберкулезом. Состояние бронхов было проверено бронхоскопией и бронхографическим исследованием пораженной стороны. У детей, страдавших ранее творожистыми изменениями паренхимы, при контрольном обследовании на месте патологического процесса в 96% случаев была обнаружена бронхоэктазия. Дается обзор литературы по вопросу лечения первичного туберкулеза и обращается внимание на то, что казеозную форму первичного туберкулеза, даже при помощи самых современных терапевтических методов, нельзя полностью излечить. В качестве новой терапевтической возможности упоминается разработанная авторами биопсия при помощи бронхиального катетера, проводимая в детском возрасте.

ИССЛЕДОВАНИЕ ДЕГИДРОГЕНАЗНОЙ АКТИВНОСТИ ГЛЮКОЗЫ-6-ФОСФАТА В ВЕНГРИИ

И. РОШТА, З. МАКОИ и М. РЕЙФ

У 70 зрелых венгерских новорожденных, страдавших тяжелой желтухой, не объясняемой другими причинами, было проведено определение дегидрогеназной активности глюкозы-6-фосфата, по методу Камбелла и Мотулского. Ни в одном случае не было обнаружено полного отсутствия активности. У одной девочки, однако, несколько раз было определено уменьшение энзиматической активности, характерное для так называемых межуточных случаев (гетерозиготный случай).

У детей 30 греческих семей, иммигрировавших в Венгрию, в анамнезе которых была установлена тяжелая желтуха новорожденных, также не было обнаружено отсутствия дегидрогеназной активности глюкозы-6-фосфата.

Несмотря на то, что в Венгрии в этиологии заболевания гемолитической желтухой новорожденных отсутствие дегидрогеназы глюкозы-6-фосфата, повидимому, не играет роли, авторы предлагают в интересах профилактики систематическое установление спорадически встречаемых случаев.

О МОЗАИЧНОСТИ

Д. ШУЛЕК и Г. ГАЧ

Авторы дают описание 7 случаев, в которых была обнаружена мозаичность хромосом. В связи с этими случаями обсуждается способ возникновения, клиническая картина и значение мозаичности.

УДВОЕНИЯ В ПИЩЕВАРИТЕЛЬНОМ ТРАКТЕ, МЕЗЕНТЕРИАЛЬНЫЕ КИСТЫ И ПЕРЕХОДНЫЕ ФОРМЫ

Я. ДЕНЕШ, Ф. В. ЛУКАЧ, А. ТЮР и Й. ЛЕБ

В связи с 7 случаями обсуждаются проблемы этиологии, клиники и лечения удвоения кишок и мезентериальных кист. До сих пор обособленные формы удвоений и прочих кист авторы попытаются отнести в этиологическую единицу так наз. синдрома «split notochord».

ОБМЕН ЖИРА У ДЕТЕЙ, СТРАДАЮЩИХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ

Л. БАРТА, В. СОБОТКА и М. ТОТ

В соответствии с экспериментальными данными при действии инсулина направление изменений уровня свободных жирных кислот и триглицеридов в крови было противоположным. Повышение содержания триглицеридов не уменьшило понижение уровня свободных жирных кислот. Согласно сравнительным исследованиям, при нагрузке жиром, применяемой в состоянии гипергликемии, на основании изменения содержания свободных жирных кислот, кетонов и сахара в крови не удалось выявить противоинсулинового действия. В экспериментах авторов уменьшение количества свободной кислоты не зависило от изменения содержания сахара в крови. Содержание свободных жирных кислот и общее содержание кетонов меняются в одинаковом направлении, однако, между уровнем свободных жирных кислот и кетонов и степенью изменения не было выявлено достоверной связи. Качество жира, применяемого для нагрузки (растительное масло или жир) не влияло на изменения обмена веществ.

ДАННЫЕ К СЕМЕЙНОЙ ВСТРЕЧАЕМОСТИ ГИПОПАРАТИРЕОИДИЗМА

Описание двух случаев ювенильной «идиопатической» тетании, наблюдаемых в семьях с недостаточностью околощитовидных желез

Ф. ГЕРЛОЦИ, М. МОЛЬНАР, Г. БОЖИК , В. НАДОР и Ш. САТМАРИ

Авторы обращают внимание на важность проведения обследования всех членов семьи, в которой обнаружена идиопатическая тетания детского возраста. Тетания, для которой характерно уменьшение функции околощитовидных желез, может проявляться у одного из членов семьи. Для иллюстрации этого утверждения авторы сообщают историю болезни двух семейств.

В одной семье мальчик, наблюдаемый авторами в возрасте от 12—16 лет, страдал классической идиопатической тетанией. У него появлялись приступы судорог с потерей сознания, которые начинались карпопедальным спазмом, а подчас появлялся лишь карпо-педальный спазм без потери сознания. Авторам представилась возможность наблюдать несколько таких приступов во время госпитализации мальчика. В этих случаях содержание кальция в сыворотке было пониженным, а содержание фосфора — повышенным. Внутривенным введением кальция всегда удавалось купировать приступы. Во всех случаях наблюдались также тетаническая катаракта, трофические явления и психическая лабильность. ЭМГ и повышенная нервно-

мышечная раздражимость также свидетельствовали о тетании. Прочие члены семьи показали симптомы стертой формы гипопаратиреоидизма. Авторы обследовали родителей и сестру больного, у которых при помощи щелевой лампы было найдено помутнение хрусталика, время от времени имели место незначительная гипокальцемия и психическая лабильность. Помимо этого в анамнезе родителей встречается онемение рук. ЭМГ матери показывает тетанический характер. Эти симптомы сами по себе не имеют диагностического значения, но совместно они указывают на недостаточность околощитовидных желез.

В другой семье у одной из девушек были обнаружены симптомы идиопатической тетании. (Начинающиеся карпо-педальным спазмом приступы, гипокальцемия, гиперфосфатемия, тетаническая катаракта, ЭМГ, соответствующая тетании). У двух сестер и у матери больной также были найдены симптомы, указывающие на стертую форму недостаточности околощитовидных желез. В анамнезе всех трех членов этой семьи встречались данные, эквивалентные тетании (онемение рук, недомогания), и положительный симптом Хвостека. Помимо этого, у одной из сестер больной были обнаружены умеренные гипокальцемия и гиперфосфатемия.

ACTA PAEDIATRICA
ACADEMIAE SCIENTIARUM HUNGARICAE

Editorial office Rédaction Редакция Redaktion

Bókay J. u. 53.
Budapest VIII.

Annual subscription (One volume) Abonnement par an (un volume) Подписная цена за год (один том) Jahresabonnement (ein Band)

Forint 165. —

KULTÚRA, Budapest 62, POB 149

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

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

Die Mitarbeiter erhalten von ihrer Arbeit 100 Sonderdrucke unentgeltlich.

Авторам получают бесплатно по 100 отдельных оттисков своей работы.

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

ALBANIA

Ndermarja Shtetnore e Botimeve
Tirana

AUSTRALIA

A. Keessing
Box 4886, GPO
Sydney

AUSTRIA

Globus Buchvertrieb
Salzgries 16
Wien I.

BELGIUM

Office International de Librairie
30, Avenue Marnix
Bruxelles 5

Du Monde Entier
5, Place St. Jean
Bruxelles

BULGARIA

Raznoiznos
1 Tzar Assen
Sofia

CANADA

Pannonia Books
2 Spadina Road
Toronto 4, Ont.

CHINA

Waiwen Shudian
Peking
P. O. B. 88.

CZECHOSLOVAKIA

Artia
Ve Smeckách 30
Praha 2

Postova Novinova Sluzba
Dovoz tisku
Vinohradska 49
Praha I

Madarská Kultura
Václavské nám. 2.
Praha 2

Postova Novinova Sluzba
Dovoz tlace
Leningradska 14
Bratislava

DENMARK

Ejnar Munksgaard
Nörregade 6
Copenhagen

FINLAND

Akateeminen Kirjkauppa
Keskuskatu 2
Helsinki

FRANCE

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

GERMAN DEMOCRATIC REPUBLIC

Deutscher Buch-Export und Import
Leninstraße 16.
Leipzig 701

Zeitungsvertriebsamt
Clara Zetkin Straße 62.
Berlin N. W.

GERMAN FEDERAL REPUBLIC

Kunst und Wissen
Erich Bieber
Postfach 46
7 Stuttgart S.

GREAT BRITAIN

Collet's Holdings Ltd.
Dennington Estate
London Rd.
Wellingborough. Northamps.

Robert Maxwell and Co. Ltd.
Waynflete Bldg. The Plain
Oxford

HOLLAND

Swetz and Zeitlinger
Keizersgracht 471—487
Amsterdam C.

Martinus Nijhof
Lange Voorhout 9
The Hague

INDIA

Current Technical Literature
Co Private Ltd.
India House OPP.
GPO Post Box 1374
Bombay 1.

ITALY

Santo Vanasia
Via M. Macchi 71
Milano

Libreria Commissionaria Sansoni
Via La Marmora 45
Firenze

JAPAN

Nauka Ltd.
92. Ikebukur O-Higashi 1-chome
Toshima-ku
Tokyo

Maruzen and Co. Ltd.
P. O. Box 605
Tokyo-Central

Far Eastern Booksellers
Kanda P. O. Box 72
Tokyo

KOREA

Chulpanmul
Phenjan

NORWAY

Johan Grundt Tanum
Karl Johansgatan 43
Oslo

POLAND

RUCH
ul. Wilcza 46.
Warszawa

ROUMANIA

Cartimex
Str. Aristide Briand 14—18.
Bucureşti

SOVIET UNION

Mezhdunarodnaja Kniga
Moscow G—200

SWEDEN

Almquist and Wiksell
Gamla Brogatan 26
Stockholm

USA

Stechert Hafner Inc.
31 East 10th Street
New York, N. Y. 1003

Walter J. Johnson
111 Fifth Avenue
New York, N. Y. 1003

VIETNAM

Xunhasaba
19, Tran Quoc Toan
Hanoi

YUGOSLAVIA

Forum
Vojvode Misica broj 1.
Novi Sad

Jugoslovenska Knjiga
Terazije 27.
Beograd

ACTA PAEDIATRICA

ACADEMIAE SCIENTIARUM HUNGARICAE

VOLUMEN VIII * 1967 * FASCICULUS 2

ADIUVANTIBUS

D. BODA, F. GERLÓCZY, E. KERPEL-FRONIUS, L. KULIN, P. V. VÉGHELYI

REDIGIT

P. GEGESI KISS

INDEX

STRANSKY, E.: Perinatal Leukaemia: A Review 121
CSORBA, S.: Vergleichende Untersuchung der zirkulierenden Serumeiweißwerte bei Frühgeborenen in den ersten Monaten des extrauterinen Lebens 145
SZABOLCS, M., CSORBA, S.: Antigenicity of Macroglobulin 19S in the Serum of Newborns and Infants 165
FÖLDI, M., OBÁL, F., KAHÁN, A., WAGNER, A., CSANDA, E., BÖRCSÖK, E.: Lymphogene Enzephalopathie. Ein neues Krankheitsbild und seine Behandlung .. 171
BÍLEK, O., JANSA, P. und KUČERA, M.: Beeinflussung der Leukozytenemigration ins künstliche Entzündungsfeld 205
BÍLEK, O., ROVENSKÝ, J., JANSA, P., POSPÍŠIL, R.: Eine Methode zur gleichzeitigen Analyse der zellulären und humoralen Komponente der Entzündung 211
CSABA, G., TÖRŐ, I., FISCHER, J.: Effect of Cortisone on the Foetus of Pregnant Rats: An Attempt at Widening the Concept of Teratogenesis 217
TÓTH, G., FÁY, P.: The Blood Platelet Count in Prematures 225
GEFFERTH, K.: Strahlenschädigung und lege artis ausgeführte Röntgenuntersuchungen im Säuglings- und Kindesalter. Gleichzeitig ein Vorschlag zur Fachausbildung 231
CSERHÁTI, E., SCHÖNGUT, L.: Neurofibromatose (Recklinghausensche Krankheit) im Kindesalter 241
Recensiones 259

AKADÉMIAI KIADÓ, BUDAPEST

ACTA PAEDIAT. ACAD. SCI. HUNG.

ACTA PAEDIATRICA

ACADEMIAE SCIENTIARUM HUNGARICAE

A MAGYAR TUDOMÁNYOS AKADÉMIA
GYERMEKGYÓGYÁSZATI FOLYÓIRATA

FŐSZERKESZTŐ

DR. GEGESI KISS PÁL
akadémikus

SZERKESZTŐ

DR. VÉGHELYI PÉTER
az orvostudományok doktora

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

Kéziratok az alábbi címre küldendők:

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

A szerzők közleményük honoráriumán felül költségmentesen 100 db különlenyomatot kapnak.

Az *Acta Paediatrica* előfizetési ára kötetenként belföldre 120,— Ft., külföldre 165,— Ft. Megrendelés belföldre: *Akadémiai Kiadó* (Budapest V., Alkotmány u. 21, bankszámla: 05-915-111-46), a külföld számára *Kultúra* (Budapest I., Fő utca 32, bankszámla: 43-790-057-181).

ACTA PAEDIATRICA

ТОМ VIII–ВЫП. 2

РЕЗЮМЕ

ПЕРИНАТАЛЬНАЯ ЛЕЙКЕМИЯ

Э. ШТРАНСКИ

I. Наиболее подходящим названием лейкемии новорожденных является «перинатальная лейкемия», включающее в себя лейкемию живородившихся и мертворадившихся новорожденных.

II. Дается краткое изложение истории знаний о перинатальной лейкемии. До сих пор в литературе встречается описание 100 случаев, однако, в их значительной части диагноз очень сомнителен. Первые опубликованные случаи не были лейкемией, а представляли собой эритробластоз плода. Первое достоверное описание появилось в 1898 году. После этого до сообщения второго автентичного случая в 1921 году прошло много лет. До 1930 года были опубликованы лишь 2 дальнейших не вызывающих сомнения случая, один из них в 1925 году авторами настоящей статьи. После 1930 года число опубликованных случаев быстро возросло. Они подытожены в таблицах.

III. Дается описание симптоматологии и диагноза перинатальной лейкемии. Характерными симптомами являются: leukaemia cutis, подкожная опухолевидная инфильтрация с умеренной анемией или без таковой при быстром течении патологического процесса. В литературе встречаются описания трех различных процессов перинатальной лейкемии: 1. случаи с характерной лейкемией у новорожденных. Эти дети быстро умирают. 2. Случаи с диагнозом: вероятно перинатальная лейкемия. Это больные, у которых результаты обследования позволяют предполагать начало болезни. 3. Случаи, в которых перинатальная лейкемия возможна, но не совсем доказана. В многочисленных случаях вопреки диагнозу нельзя предполагать наличие перинатальной лейкемии. Около тридцати из описанных в литературе случаев относятся к этой группе. Доказать существование лейкемии можно лишь индивидуально и это наталкивается на большие трудности. Поэтому, относительно числа достоверных случаев мнения отдельных авторов в различных публикациях очень расходятся. До сих пор преобладающее большинство случаев было описано как острый миэлоз, но приводятся также немногочисленные случаи острого лимфаденоза, и даже болезни ди Гульелмо, как и все разновидности острой лейкемии.

IV. Что же касается различных болезней, напоминающих перинатальную лейкемию, следует упомянуть болезнь Леттерер—Сиве (алейкемический ретикуло-эндотелиоз) и болезнь Верлгофа новорожденных. Представляет интерес частота заболеваемости перинатальной лейкемией в связи с болезнью Доун—Ленглея. Причина этого явления еще невыяснена, однако, оно ни в коем случае не может быть связано с аномалией хромосом. С другой стороны, у авторов создалось впечатление, что перинатальная лейкемия часто сопряжена с другими аномалиями развития.

V. Перинатальная лейкемия никогда не связана с лейкемией матерей: 1. матери всегда совершенно здоровы, 2. у матерей, страдающих острой или хронической формой лейкемии, родились здоровые дети. Эти наблюдения имеют большое значение для этиологии лейкемии.

VI. Дается краткий обзор о перинатальной лейкемии одно- и двуяйцевых близнецов. Однако результаты исследований настолько расходятся, что на этой основе не представляется возможности высказать окончательного мнения.

VII. Существует и хроническая перинатальная лейкемия, однако, это трудно доказать, хотя авторы приводят несколько случаев. В связи с перинатальной лейкемией имеется еще множество невыяснен-

ных проблем. Авторы того мнения, что дальнейшее изучение перинатальной лейкемии окажет помощь при выяснении этиологии лейкемии.

СРАВНИТЕЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ ВЕЛИЧИН ЦИРКУЛИРУЮЩИХ СЫВОРОТОЧНЫХ БЕЛКОВ У ПРЕЖДЕВРЕМЕННО РОЖДЕННЫХ ДЕТЕЙ В ПЕРВЫЕ МЕСЯЦЫ ВНЕУТРОБНОЙ ЖИЗНИ

Ш. ЧОРБА

Автор определял у 31 здорового преждевременно рожденного объем плазмы на 1—2 день после рождения, а также в 3-х и 6-месячном возрасте. Одновременно были определены также г%-ые величины общего содержания белков и белковых фракций, и при помощи величин объема плазмы, величины общего содержания белков и белковых фракций были перечислены на величины циркулирующих сывороточных белков в г или мг.

Объем плазмы был определен методом разведения красителя эвансблау, а общее содержание белков — микрометодом Кьелдаля. Для анализа фракций сывороточных белков автор использовал метод электрофореза на бумаге.

В противоположность понижению г%-ных величин общего содержания белков, альбуминов и глобулинов, величины циркулирующих сывороточных белков в г-ах показали тенденцию к повышению. В случае гамма-глобулина, однако, не только мг%-ые, а также мг-ые величины общего количества, находящегося в кровообращении, как и величины циркулирующих гамма-глобулинов в мг/кг показали убывающую тенденцию, причем уменьшение циркулирующего количества в мг менее выраженное, чем уменьшение мг%-ых величин.

ИССЛЕДОВАНИЕ АНТИГЕННЫХ СВОЙСТВ МАКРОГЛОБУЛИНА 19 S ЧЕЛОВЕЧЕСКОЙ СЫВОРОТКИ У НОВОРОЖДЕННЫХ ДЕТЕЙ И ДЕТЕЙ ГРУДНОГО ВОЗРАСТА

М. САБОЛЬЧ и Ш. ЧОРБА

Фракционирование сыворотки новорожденных и трехмесячных детей проводилось при помощи Сефадекса G—200. Полученную фракцию макроглобулина авторы исследовали методом иммунного электрофореза.

ЛИМФОГЕННАЯ ЭНЦЕФАЛОПАТИЯ

Новый патологический процесс и его лечение

М. ФЁЛЬДИ. Ф. ОБАЛ, А. КАХАН, А. ВАГНЕР, Э. ЧАНДА и Э. БЁРЧЁК

1. В опытах на животных блокада шейного лимфообращения вызывает заболевание с характерной клинической, биохимической и морфологической картиной, лимфогенную энцефалопатию, на которую можно эффективно воздействовать введением пиридоксина и пантотеновой кислоты.

2. В связи с различными заболеваниями, связанными с воспалением шейных лимфоузлов, лимфогенная энцефалопатия может развиваться и у человека. Симптомы и терапия болезни те же, что и при экспериментальной лимфогенной энцефалопатии.

МЕТОД ДЛЯ ОДНОВРЕМЕННОГО ОПРЕДЕЛЕНИЯ КЛЕТОЧНОГО И ГУМОРАЛЬНОГО ФАКТОРА ВОСПАЛЕНИЯ

О. БИЛЕК. И. РОВЕНСКИ, П. ЯНСА и Р. ПОСПИШИЛ

Авторы модифицировали метод повреждения кожи, разработанный Ребукком. Новый метод имеет следующие преимущества:

1. Повреждение кожи можно максимально стандартизировать.

2. Наблюдается исключительно лишь активная эмиграция клеток.

3. Для стимулирования эмиграции не нужно вводить антигенов.

4. Предоставляется возможность для раздельного изучения клеточных и гуморальных факторов.

ИЗМЕНЕНИЕ ЭМИГРАЦИИ КЛЕТОК В ОБЛАСТЬ ИСКУССТВЕННО ВЫЗВАННОГО ВОСПАЛЕНИЯ

О. БИЛЕК, П. ЯНСА и М. КУЧЕРА

1. Проводились эксперименты по изменению эмиграции клеток в область искусственно вызванного воспаления.

2. У 14 из 25 детей неспецифическое протеиновое раздражение вызвало продление и потенцирование нейтрофильной фазы эмиграции.

3. У 15 детей были одновременно созданы 4 области воспаления, причем одна из них была предварительно обработана хлороформом, вторая — ацетоном и третья — гаммаглобулином. Хлороформ вызвал количественное повышение эмиграции клеток, в то время как гаммаглобулин и аце-

тон оказали торможение на диапедез. Помимо этого, действие ацетона вызвало в одной трети случаев местное накопление эозинофильных клеток.

4. Для объяснения связей между отдельными частичными процессами восстановления авторы сообщают схему регулирования последовательности этих процессов.

ПОПЫТКА РАСШИРЕНИЯ ПОНЯТИЯ О «ТЕРАТОГЕНИИ»

Действие введения кортизона беременным крысам на потомство

Г. ЧАБА, Ш. ТЁРЁ и Я. ФИШЕР

Авторы давали беременным крысам кортизон и регистрировали число детенышей, индивидуальный вес детенышей, их дальнейшее развитие и вес их лимфатических органов. С помощью подробного математического анализа было установлено, что дача кортизона, с одной стороны, вызывала гибель плодов, а с другой, новорожденные крысы были менее развитыми, их рост был замедленным. Сопротивляемость детенышей матерей, получавших кортизон, была меньшей, при очень высокой смертности. Вес зобной железы в существенной мере понизился. На основе этого явления можно полагать, что кортизон оказывает свое действие через механизм так наз. «wasting disease». Авторы считают, что лекарственную тератогению приходится исследовать не исключительно только с точки зрения морфологии, так как лекарства могут вызвать в потомстве такие ультраструктурные биохимические изменения, которые проявляются лишь позже и в первую очередь не в области морфологии, а в области биохимии.

НОВЫЕ ДАННЫЕ ОБ ИЗМЕНЕНИЯХ ЧИСЛА ТРОМБОЦИТОВ У ПРЕЖДЕВРЕМЕННО РОЖДЕННЫХ ДЕТЕЙ

Г. ТОТ и П. ФАЙ

Авторы проводили у 49 преждевременно рожденных детей систематические определения числа тромбоцитов, в первые два дня после рождения каждые 12 часов, а затем, до однонедельного возраста, ежедневно по одному разу.

Среди преждевременно рожденных детей с весом выше 1500 г и детей с весом ниже 1500 г в отношении числа тромбоцитов не удалось выявить значительной разницы.

Выраженная разница числа тромбоцитов была выявлена среди выживших и умерших детей одинакового возраста. По мнению авторов, в первые дни жизни, особенно в первые сутки, число тромбоцитов ниже 140 000 000 следует рассматривать как потенциально опасную величину, и что такие дети подвержены повышенной опасности.

Авторы считают, что наряду с другими факторами и низкое число тромбоцитов имеет большое значение в возникновении внутричерепного кровотечения.

СЛУЧАЙНЫЕ ПОВРЕЖДЕНИЯ ПРИ ПРАВИЛЬНОМ ПРОВЕДЕНИИ ДИАГНОСТИЧЕСКИХ РЕНТГЕНОВСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ В ДЕТСКОМ ВОЗРАСТЕ

К. ГЕФФЕРТ

В последние годы было доказано, что даже правильно проведенные рентгеновские исследования могут вызвать отдаленные повреждения, если они применяются слишком часто или в фазе исключительно большой чувствительности к облучению. Больные с хроническими заболеваниями, оплодотворенное яйцо, зародыш и плод подвержены особенно большой опасности. У хронических больных повреждения могут возникнуть или на месте применения облучения, или они проявляются в виде общей реакции, злокачественных опухолей и уменьшения продолжительности жизни. Облучение оплодотворенного яйца, зародыша или плода может привести к отмиранию, неудачным родам, уродству, аномалии развития или вызвать злокачественные опухоли, проявляющиеся через несколько лет после рождения. Покоющиеся клетки сравнительно устойчивы против облучения, но у больных, которым в детском возрасте повторно производили рентгеновские исследования таза, встречаются неудачные роды, и у их потомства — уродства и нарушения развития. Эти изменения до известной степени можно объяснить изменениями хромосом, наблюдаемыми и после диагностических рентгеновских исследований, играющими, предположительно, недооценимую роль в возникновении болезни Доуна. Однако несколько вопросов нуждаются еще в выяснении. Так напр., краткий скрытый период после применения относительно небольших доз вызывает сомнения в исключительной роли рентгеновых лучей в возникновении злокачественных опухолей. Нельзя исключить возможность участия и других, до сих пор еще недостаточно изученных факторов в этом процессе. Тот факт, что фрак-

ционированное применение рентгеновых лучей вызывает меньше мутаций, чем их однократное применение, или что после облучения нескольких поколений мышей у детенышей не было найдено ожидаемых наследственных повреждений, по-видимому подкрепляют вышеуказанное предположение.

Несмотря на это, или именно ввиду множества невыясненных вопросов и проблем, необходимо соблюдать максимальную осторожность в области защиты от излучения. Для этой цели приходится обеспечить основательную подготовку медицинского персонала, распространяющуюся и на задачи и специальные условия педиатрической радиологии. Специалисты-рентгенологи и ассистентки должны были бы сдать экзамен по педиатрической радиологии.

НЕЙРОФИБРОМАТОЗ (БОЛЕЗНЬ РЕКЛИНГАУЗЕНА) В ДЕТСКОМ ВОЗРАСТЕ

Э. ЧЕРХАТИ и Л. ШЁНГУТ

Болезнь Реклингаузена (генерализованный нейрофиброматоз) обсуждается на основе наблюдения 13 случаев. Сообщаются 3 случая семейной встречаемости и сведения о генетике болезни Реклингаузена. У семи детей, помимо пятен вида «кофе с молоком», обнаруживаемых у всех больных, были найдены также узлы. В большинстве случаев была поражена и костная система. У двух больных наблюдалась гемигипертрофия конечности, и у двух детей прочие изменения костей, причиняющие тяжелые деформации. В своем материале авторы поразительно часто (в 7 случаях) отмечали нейрофиброматозные узлы в радужной оболочке, поэтому они рекомендуют проводить это обследование во всех случаях, когда налицо подозрение на генерализованный нейрофиброматоз. В 2/3 части случаев умственное развитие детей отставало от среднего уровня, соответствующего их возрасту. Часто отмечались изменения ЭЭГ, в первую очередь центрального энцефалического типа. Злокачественного перерождения до сих пор не наблюдалось. В пяти случаях проводилось патогистологическое исследование удаленных узлов. Тканевая структура соответствовала фиброме или нейрофиброме.

В заключении сообщаются важнейшие литературные данные о генерализованном нейрофиброматозе.

Acta Paediatrica Academiae Scientiarum Hungaricae Vol. 8 (2), pp. 121—144 (1967)

Perinatal Leukaemia

A Review

By

E. STRANSKY

Wien

(Received October 1, 1966)

INTRODUCTION

The first problem is to give an appropriate term to the leukaemia of the newborn. In the early studies, the term congenital leukaemia was used; this would mean that in the respective cases all evidence of the congenital nature of the disease could be furnished beyond doubt. In our first observation in 1925 [108] we labelled our case as congenital leukaemia. However, while in this particular case the congenital nature of the condition could definitely be proved, it is often difficult if not impossible to furnish such evidence. Besides, the term congenital may suggest that the disease is transmitted from the mother, like congenital syphilis and other congenital infections, which is definitely not the case in neonatal leukaemia. Therefore in our monograph "Diseases of the Blood and Bloodforming Organs" [8] and in a second paper on the subject [108] we used the term neonatal leukaemia which we are considering appropriate, as it is just a term for the presence of the symptoms at birth without any consideration whether or not it is congenital. However, even this term fails to fulfil all requirements. Therefore, as proposed by MATALLAER and RILEY [69] we now are using "perinatal" leukaemia, which includes leukaemia in prematures, stillborn and newborn infants.

SURVEY OF KNOWLEDGE ON PERINATAL LEUKAEMIA

Leukaemia has been discovered by VIRCHOW in 1845. It then took many years until EBSTEIN differentiated acute from chronic leukaemia (1889). As leukaemia in childhood is mostly acute, it took another fifty years until the first cases of supposedly neonatal disease had been described. In our survey in 1928 we already discussed the problem of perinatal leukaemia and emphasized that the early reports [63, 65, 90, 94, 117, 123, etc.] all dealt with cases of erythroblastosis foetalis or haemolytic disease of the newborn. The same is true with the papers of SCHWART, SIEFAHRT and TANCRE, not registered in our actual survey, although discussed in our monograph "Haematology of Childhood" [7] in 1928. The first case to be considered, perinatal leukaemia, al-

though not accepted as such in the majority of surveys, has been observed by POLLMANN [79] in 1898. The infant was admitted at the age of two weeks with wide-spread skin haemorrhages and a white cell count of over 300,000, and a ratio of white to red cells of 1 : 8. At autopsy three days after admission there was marked hepatosplenomegaly and enlargement of the mesenteric and retroperitoneal lymph nodes. Unfortunately, the blood and histological findings were not described precisely, it was just claimed that in the organs there were leukaemic infiltrations, composed of large mononuclear cells and cells with cytoplasmic granules. The case was labelled "lienal-medullary" leukaemia, according to the nomenclature of the 19th century. Not only that this term corresponds to the up-to-date term myelogenous leukaemia, but the case might have been one of acute myelogenous leukaemia. The myeloblasts, discovered by NAEGELI in 1900, were termed until the turn of the century large lymphoid cells, as called also by POLLMANN. Soon after the discovery of NAEGELI, TURK described cases of acute myelogenous leukaemia and it has soon been observed that in childhood myelogenous leukaemia is much more frequent than lymphatic leukaemia. Until the discovery of the myeloblasts, myeloid leukaemia was called lienal-medullary leukaemia, as the enlargement of the spleen and the hyperplasia of the bone marrow were more conspicuous than the hyperplasia of the lymph nodes. The first cases accepted by KELSEY and ANDERSEN [57] and PIERCE [78], were those of SMITH [100], KOCH [58], and our own [107]. On the other hand, BURGSTEDT and HARTL [19] considered the case of POLLMANN [79] the first acceptable one. In order to give some idea on the accepted cases, we are reproducing the tabulations of BERNHARD, GORE and KILBY [13] (see Table I). It has to be emphasized that the number of supposedly diagnosed cases of perinatal leukaemia may now amount to more than 100, while WERNER is accepting together with his own case only 29 authentical cases of perinatal leukaemia. BERNHARD et al. [13] reported on 14 acceptable cases until 1951 and were adding four of their own. These reports have been made by pathologists on the basis of post mortem findings. This method is definitely better than that of some clinicians who are frequently too liberal. So MORRISON et al. [73] reported in 1939 on 79 cases and included definitely rejectable ones, like those of SAENGER [90], SIEFAHRT (see BAAR and STRANSKY, 1928), ZUCCOLA [123], LARRABBEE [63], LOMMEL [65], NOBÉCOURT [74], SCHRIDDE [94], VOLLENWEIDER [117], just to mention those published before the blood morphology of acute leukaemia had been known. So for instance VOLLENWEIDER [117] reported on the familial incidence of perinatal leukaemia, on the basis of some cases which were definite instances of blood group incompatibility which are as a rule familial. MORRISON et al. [73] even

included 3 cases. These have been described after the morphology had so far been known that the diagnosis of leukaemia became easy. Thus they mention the 3 cases of SAXL [92] who never claimed that they were instances of perinatal leukaemia.

It is interesting to note that out of the accepted cases of perinatal leukaemia there were only two of probable "lymphatic leukaemia", while 16 were labelled as definitely granulocytic. However, the obsolete claim that childhood leukaemia is mostly lymphatic in nature, is still repeated by paediatricians without any reason.

WERNER [119] in 1966 accepted 29 cases including his own observation (Table II). These are the cases of KOCH [58], STRANSKY [109], BÜNGELER [18], MORRISON et al. [73], HAMNE [43], HOUŠTEK and BRACHFELDOVÁ [50], TAYLOR and GEPPERT [112], BERNHARD et al. [13, cases I and III], REUTER [1951] (original not available), POTTER [81], RIVIÈRE et al. [85], SJÖDERHELM et al. [99], KARLSTRÖM [54], MCLEOD et al. [67], MILLER [71 A], SCHUNK et al. [96, although a case of probably chronic myelogenous leukaemia], BERNARD et al. [12], FISCHER [35], HJELT et al. two cases [48], STRENGER [110], MCLEISH et al. [66], HOGG et al. [49], BJURE et al. [15] and, finally, his own case. It is, however, peculiar that he failed to add cases published after 1960, although there were some definitely authentic ones such as that of MATALLAER et al. [69] and of SCHADE et al. [93], etc.

As to the type of the leukaemia, there are difficulties in the classification of clinicians due to the use of different terms for some cells. Swiss authors are using the term paramyeloblastic leukaemia, others call the same condition stem-cell leukaemia, again others leukaemic reticuloendotheliosis. On the other hand, American authors prefer to label similar cases as acute or granulocytic leukaemia or leukaemia with immature cells. At any rate, WERNER gave a valuable survey on the leukaemic infiltrations in different organs in perinatal leukaemia.

It is seen that nearly all cases in this tabulation are instances of myelogenous, or stem-cell, leukaemia. As to sex, there are 16 males and 10 females, while in 3 cases the sex has not been reported. While the number of cases is still too small for a definite statement, if we add the observations not included in this tabulation, there is a definite preponderance of males over females. The reason for this is unknown. It is furthermore seen that the life span is very short in the case of perinatal acute leukaemia. Prematurity, stillbirth, life span of few hours or days is the rule. However, the patient of HJELT and WEGELIUS [48] lived five months, while that of MATALLAER and RILEY [69] (not included in the tabulation), more than six weeks. Our own patients lived three weeks and one month, respectively, those of BURGSTEDT and HARTL [19] two and three months, respectively. We do not know when the leukaemic process starts intrauterinely. If

Acta Paediatrica Academiae Scientiarum Hungaricae 8, 1967

TABLE I

Tabulation of BERNARD et al. [13]

Author	Sex	Age at death	Clinical picture	Blood picture	Necropsy findings	Type of leukaemia
SMITH	M	2 months	At 6 weeks lymphadenopathy, hepatosplenomegaly, purpura	WBC 189,000; 27 per cent lymphocytes with excessive granulation	None	Probably lymphocytic
KOCH Case 2	?	Newborn			Hepatosplenomegaly, leukaemic infiltrations of all organs	Granulocytic
STRANSKY	F	3 weeks	Leukaemic infiltrations, skin lymphadenopathy, hepatosplenomegaly at birth	RBC 4 million; WBC 181,000; 86 per cent myeloblasts at death; 420,000 WBC	Leukaemic infiltrations in all organs	Granulocytic
BÜNGELER	M	Stillborn	Premature, hepatosplenomegaly	Myeloblasts and myelocytes 80%	Hepatosplenomegaly, leukaemic infiltrations of all organs	Granulocytic
WHITE and BURNS	M	3 weeks	4 days: hepatosplenomegaly, purpura	Hb 35%; RBC 2 million; WBC 115,000. Lymphocytes 99%	Only kidneys examined, lymphoblastosis	Probably lymphatic
GIBLIN	M	$7\,^1/_2$ weeks	Splenomegaly, lymphadenopathy	Hb 42%; RBC 2,500,000 WBC 97 400; 24% myeloblasts	Only spleen, Wt 230 g. Granulocytic infiltration	Granulocytic
KORNMANN	F	6 weeks	Hepatosplenomegaly; lymphadenopathy; purpura	Hb 30%; RBC 1,560,000; WBC 36,800. Atypical cells (myeloblasts?) 49%	Hepatosplenomegaly, lymphadenopathy, petechial haemorrhages. Myeloblastic infiltrations in all organs	Granulocytic

Kelsey and Anderson	M	30 days	7 days: purpura, hepatosplenomegaly, lymphadenopathy, haemorrhages	Hb 6.5 g. RBC 2,000,000; WBC 223 500; Mbl 22% M 68%	Hepatosplenomegaly, leukaemic infiltrations in all organs	Granulocytic
Morrison, Samwick and Rubinstein	F	10 days	Skin tumours, ecchymoses, hepatosplenomegaly, ecchymoses	Hb 110% WBC 380,000. Bone marrow Mbl 67% M 13%	Lymphadenopathy, hepatosplenomegaly. Leukaemic infiltrations in skin and all organs	Granulocytic, chloroma
Poncher, Weir-Home, Limarzi	M	6 weeks	6 weeks: hepatosplenomegaly	Hb 12.5 g RBC 3,850,000; WBC 275,000, young granulocytes	Hepatosplenomegaly; leukaemic infiltrations in all organs	Granulocytic
Cross, Case 1	M	3 1/2 months	5 days: gastrointestinal haemorrhages. 3 months: haemorrhages, hepatosplenomegaly	Hb 55% RBC 2,250,000 WBC 112,000. Myeloblasts and myelocytes in the smear	Leukaemic infiltrations in all organs, patent intraventricular septum	Granulocytic
Cross, Case 2	F	6 weeks	Birth: melena, purpura, hepatosplenomegaly, lymphadenopathy	Hb 5.3 g RBC 2,270,000 WBC 72,500 Metamyelocytes 6%	Leukaemic infiltrations in spleen, bone marrow, lymph nodes	Granulocytic
Hamne	F	20 days	Birth: multiple haemorrhages; 20 days: hepatosplenomegaly, lymphadenopathy	Many blast cells	Lymphadenopathy, hepatosplenomegaly, cerebral haemorrhage. Infiltration in all organs (even spinal cord)	Granulocytic
Keith	F	15 months	Purpura at 10 weeks, rectal bleeding at 3 months, hepatosplenomegaly, lymphadenopathy	At 3 months Hb 8.4 g, RBC 2,300,000; WBC 20,800. 14 months, WBC 118,000. Prom. 10% M 9.5%	Multiple petechial hepatosplenomegaly, lymphadenopathy, leukaemic infiltrations	Granulocytic

Author	Sex	Age at death	Clinical picture	Blood picture	Necropsy findings	Type of leukaemia
A.F.I.P. Case 1	M	New-born	Mongoloid facies, enlarged liver	Hb 4.2 g, WBC 240,000; Mbl 19% Prom. 4% M 12% J 22%	Hepatosplenomegaly, diffuse leukaemic infiltrations, large auriculoventricular septal defect. Mongoloid brachycephaly	Granulocytic
A.F.I.P. Case 2	F	3 weeks	Hepatosplenomegaly, enlarged heart with long murmurs	Hb 95–104%, RBC 5,200,000 WBC 10,300–32,700 immature cell 3–30%	Talipes, Klippel-Feil syndrome. Cardiac hypertrophy. Leukaemic infiltration	Granulocytic
A.F.I.P. Case 3	M	4 days	Hepatosplenomegaly, haemorrhages	Hb 4.2 g. WBC 198,000 Mbl 15% Prom. 16% M 5%	Hepatosplenomegaly. Subarachnoideal haemorrhages. Leukaemic infiltrations in all organs	Granulocytic
A.F.I.P. Case 4	M	2 months	Birth: haemorrhages, splenomegaly. 42 days: hepatosplenomegaly, haemorrhages	Hb 7.8–14 g p.c. RBC 1,500,000–5,300,000 WBC 5300–24,000 Platelets 10,000–18,000	Haemorrhages. Marrow immature cells. Leukaemic infiltrations in liver, spleen, lymph nodes	Granulocytic

Abbreviations: Mbl = Myeloblasts. Prom = Promyelocytes. M = myelocytes. J = juvenile. A.F.I.P. = Armed Forces Institute of Pathology.

earlier, the life span may be very short, if in later embryonic life, it may be longer. At any rate we can hardly expect a longer life span than six months, if the case is not one of chronic leukaemia.

Haematological and Clinical Findings in Perinatal Leukaemia

Our first observation in 1925 [109] has been a female fullterm baby with a birth weight of 2900 g. At birth, multiple prominent bluish tumour-like spots had been observed all over the skin. These spots increased in size and number up to the time of admission, at the age of 18 days. At admission the weight was 2730 g. Immediately after admission haemoglobin level and red cell count were normal, white cell count was 181,000 and there were 86 per cent myeloblasts with positive peroxydase test. There was high fever, generalized, marked lymphadenopathy and hepatosplenomegaly. There were multiple tumour-like skin infiltrations, bluish in colour, spongy in consistency, 1—3 cm in diameter, furthermore multiple petechial skin haemorrhages all over the body. The baby died four days later. During this time the haemoglobin level decreased, the white cell count rose to 420,000 and the skin haemorrhages increased. In the smear nearly all cells were myeloblasts.

The skin infiltrations were examined histologically during life and were diagnosed as leukaemic infiltrations. At autopsy, leukaemic infiltrations were found in the enlarged spleen, liver and lymph nodes, the kidneys, pancreas, submucosa of the intestines, and in the skin. The hyperplastic bone marrow and the leukaemic infiltrations in the liver and spleen were definitely green in colour so much so that the case had to be labelled *post mortem* as chloroleukaemia. However, as chloroleukaemia is just a special type of acute myelogenous leukaemia, the diagnosis had not to be changed. In 1939 Morrison et al. [73] reported likewise on a case of perinatal leukaemia which turned out to be an instance of chloroleukaemia.

Our second case [108] could only be diagnosed post mortem, as the one month old full term baby weighing 3500 g was admitted agonizing and died 15 minutes later. At autopsy wide-spread skin haemorrhages and generalized lymphadenopathy could be observed. The weight of the markedly enlarged spleen was 150 g or around 15 times the normal, while the liver weighed only 150 g instead of the normal 127 g. There was severe anaemia. Leukaemic infiltrations could be observed in the histologic sections of the liver, lungs, lymph nodes, spleen with atrophy of the Malphigian bodies, suprarenals, testes and intestinal mucosa. In the brain, there were focal areas of haemorrhage with leukaemic infiltrations of the cerebrum, cerebellum and meninges. In the bone marrow hyperplasia due to mostly immature cells was found, although different stages of development could likewise be seen. Contrary to our first ob-

TABLE II

WERNER'S

Author	Year	Sex	Age at death	Date of diagnosis	Type of leukaemia	Extra-ossal			
						Liver	Spleen	Lymph nodes	Kidneys
1. KOCH	1922		Stillbirth	Birth	Myeloid	+	+		
2. STRANSKY	1925	F	$^1/_{12}$ years	Birth	Myeloid chloroma	+	+	+	+
3. BÜRGELER	1931	M	Stillbirth	Birth	Myeloid	+	+	+	+
4. MORRISON et al.	1939		13 days	Birth	Myeloid chloroma	+	+	+	+
5. HAMNE	1944	F	2 days	Birth	Myeloid	+	+		+
6. HOUŠTEK and BRACHFELDOVÁ	1949	M	3 days	Birth	Myeloid	+	+		+
7. TAYLOR & SEPPERT	1950	M	4 days	Birth	Promyelocytic	+	+	+	
8. BERNARD et al.	1951	M	1 day	1 day	Myeloid	+	+	and	
9. BERNARD et al. Case III.	1951	M	4 days	Birth	Myeloid	+	+	and	
10. REUTER	1951	F	10 minutes	Birth	Myeloid	+	+	+	+
11. POTTER	1952	F	2 days	Birth	Myeloid	+	+	+	+
12. RIVIÈRE et al.	1952	M	2 days	Birth	Myeloid	+	+		
13. SJÖDERHELM et al.	1952	M	2 days	Birth	Myeloid	+	+	+	−
14. KARLSTRÖM	1953	M	$^1/_{12}$ years	Birth	Myeloid	Many			
15. MCLEOD & CRAMPTON	1954		2 hours	Birth	Myeloid	+	+	+	+
16. MILLER	1954	M	20 minutes	Birth	Paramyeloblastosis	+	+		−
17. ALUMENETA	1954	M	5 days	Birth	Myeloid	+	+	−	−

tabulation [119]

leukaemic infiltrations																Remarks
Heart muscle	Lungs	Stomach, intestines	Pancreas	Urinary ducts	Pericardium	Pleura	Peritoneum	Thymus	Thyroid	Suprarenals	Testes	Central nervous system	Skeletal muscles	Skin		
														+		
		+	+					+		+				+		
	+	+	+											+		
+	+	+	+	+				+	+	+				+		
	+													+		Massive cerebral haemorrhage
			+		+									+		
+	+	+	+							+	+			+		
many other organs																Mongol
many other organs														+		
		+			+											
+	+	+	+			−	−	−	−			−	+	+		
		+												+		Mongol
−	−	−		+						+				−		
organs													+	+		
+										+				+		Membrane between the 4th–5th toes right
	+	−	+	+	+		+		+			−		+		
+	+	−	+						−		−	−		−		

TABLE II cont.

Author	Year	Sex	Age at death	Date of diagnosis	Type of leukaemia	Extra-ossal			
						Liver	Spleen	Lymph nodes	Kidneys
18. SCHNUCK et al.	1954	F	13 days	11 days	Chronic myelosis	+	+	+	+
19. BERNARD et al.	1955	M	1 day	Birth	No diagnosis	+	+	+	+
20. BURGSTEDT et al.	1955	F	$^{2}/_{12}$ years	Birth	Stem cell leukaemia	+	+	+	+
21. REIMAN et al.	1955	F	$^{4}/_{12}$ years	Birth	Stem cell leukaemia	+	+	+	
22. FISCHER	1956	F	6 hours	Birth	Stem cell leukaemia	+	+	+	+
23. HJELT et al. Case III	1956	M	$^{5}/_{12}$ years	Birth	Stem cell leukaemia	+	+	+	+
24. HJELT et al. Case IV	1956	M	3 weeks	Birth	Paramyeloblastic leukaemia	+	+	+	+
25. STRENGER	1956	F	3 weeks	1 day	Myeloid	+	+	+	+
26. MCLEISH et al.	1957	M	1 day	Birth	Lymphatic leukaemia	+	+		+
27. HOGG et al.	1958	M	Stillborn	Birth	Myeloid	+	+	−	+
28. BJURE et al.	1960	F	7 days	Birth	Myeloid	+	+	+	+
29. WERNER	1966	M	1 day	Birth	Immature cells	+	+	+	+

servation, there were no tumourlike skin infiltrations. We are convinced that this was an acceptable case of perinatal leukaemia, in view of the wide-spread and marked leukaemic infiltrations and the short life span. There was no other reason for the death of the baby.

REIMAN et al. [84] in 1955 reviewed the available literature on perinatal leukaemia in early neonatal age. In 17 cases leukaemic skin infiltrations were present. Until 1961 we were able to collect six additional cases with tumourlike infiltrations of the skin. As seen in Table II,

leukaemic infiltrations															Remarks
Heart muscle	Lungs	Stomach, intestines	Pancreas	Urinary ducts	Pericardium	Pleura	Peritoneum	Thymus	Thyroid	Suprarenals	Testes	Central nervous system	Skeletal muscles	Skin	
+	+		+			+		+	+	+		+			Mongol, Encephalomalacia
	+													+	
												+	+	+	
		+												+	
+												+		+	Rupture of tentorium
+														+	
+								−						+	
+	+	+	+				+	−				+		+	Massive cerebral haemorrhage
								+	+			+			Rupture of liver; secondary haemorrhage
			+			+				+	+				
+	+		+					+	−						
	+	+	+		+	+	+		−	+	+			+	

WERNER [119] tabulated skin infiltrations in 18 instances out of 29 cases. In more advanced age leukaemia of the skin is extremely rare; therefore its frequency in perinatal leukaemia has to be considered typical. As to the clinical importance of leukaemia of the skin, in later life this is always a symptom of hyperacute leukaemia, suggesting a very short life span [104]. No wonder that REIMAN et al. [84] stated: "When specific leukaemic skin infiltrations appear, death is near". As leukaemic infiltrations of the skin have to be considered a symptom of hyperacute

leukaemia, this may explain not only the short life span of patients with perinatal leukaemia but also their lack of answer to antileukaemic treatment. Can life span at all be prolonged in perinatal leukaemia by such treatment, is not yet decided.

Severe anaemia is common in acute leukaemia in more advanced age groups. However, in our first case haemoglobin level and red cell count were almost normal at the beginning, in spite of all symptoms of leukaemia. STRENGER [110] observed in his case a red cell count of 3,800,000 in spite of 197,000 white cells; RIVIÈRE et al. [85], 4,800,000 red cells in spite of leukaemic skin infiltrations. O'CONNOR et al. [75] reported on a haemoglobin level of 14 g and a red cell count of 4,190,000, with 27,000 white cells and 90 per cent myeloblasts in a mongol infant five days of age. There are of course cases with anaemia such as that of KORNMANN [59] with only 1,560,000 red cells; however, this count has been done in the advanced stage of the disease, not immediately after birth, like in the 2nd case of CROSS [28] with 2,270,000 red cells and 5.9 g haemoglobin. However, in the majority of cases there is hardly any anaemia. And if there is, it is mostly much milder, than in cases of advanced acute leukaemia. These observations are again in favour of the opinion that perinatal leukaemia is as a rule hyperacute. The life span of the red cells is 120 days, the middle life span 60 days; therefore if the condition is progressing fast, there is no time for the anaemia to develop unless there is no haemolytic process. Furthermore the polycythaemia of foetal life and the increased resistance of foetal haemoglobin against destruction have likewise to be taken into account in the explanation of the absence or slight degree of anaemia in perinatal leukaemia. At any rate, the frequent lack of anaemia, or at least of severe anaemia, is likewise a characteristic feature of perinatal leukaemia.

As to the platelet count, there is likewise some difference between perinatal leukaemia and leukaemia in more advanced age. According to BJURE et al. [15], there is moderate thrombocytopenia, although BERNHARD et al. [13] in one of their cases observed a platelet count of 10,000—18,000. While the haemorrhages may be due to thrombocytopenia even in perinatal leukaemia, in the perinatal period a lack of other coagulation factors, like prothrombin, antihaemolytic globulin, Christmas-factor, etc., may play a role in the aetiology of haemorrhagic disease of the newborn. How far these factors are deficient in perinatal leukaemia, is unknown. At any rate in perinatal leukaemia haemorrhages are marked and as a rule more severe than in later age. A haemorrhage may be the immediate cause of death in perinatal leukaemia, as massive cerebral haemorrhage in the patient of STRENGER [110]. In one case of CROSS [28] there were widespread cerebral, subdural, myocardial and visceral haemorrhages. MCLEISH and THEREN [66] observed a few haemorrhagic spots in the brain

but the immediate cause of death was a spontaneous rupture of liver and secondary haemorrhage by the rupture. The rupture was probably due to leukaemic infiltrations and a secondary friability of the liver. In the observation of MILLER [71A], there were intracranial haemorrhages and the immediate cause of death was tentorial rupture with severe secondary haemorrhage. Due to different factors, the haemorrhage in perinatal leukaemia may be much more severe than without leukaemia. Still, there are no sufficient observations to consider haemorrhages to be such a common cause of death in perinatal leukaemia as in haemorrhagic disease of the newborn without leukaemia. It may be added that in the observation of KOCH [58], the liver of a stillborn infant with perinatal leukaemia was so much enlarged that delivery *per vias naturales* was impossible.

The most characteristic summary of the symptomatology of perinatal leukaemia has been given by BERNARD et al. [12]: Perinatal leukaemias are haemorrhagic, hypersplenomegalic, febrile, partially anaemic, never or almost never accompanied by osseous symptoms, and frequently revealed by leukaemic tumours. We have just to add in this connection that fever is always present in perinatal leukaemia, like in more advanced age, and that in any case of acute leukaemia and therefore even in perinatal leukaemia there is, due probably to the absence of granulocytes, a lack of resistance and that secondary infections may cause not only fever but may be the immediate cause of death. Cases have been reported with haemolytic streptococci in the blood and there have been observed lethal infections with fungi which under normal circumstances are harmless. Therefore, even in perinatal leukaemia fever may be due to secondary infection, which, however, is hard if not impossible to diagnose during life.

KAUFMANN and HESS [54 A] collected 87 cases of perinatal leukaemia or rather cases claimed to be perinatal leukaemia, published until 1959, and reported on a case that was diagnosed clinically for perinatal leukaemia as there were many monoblasts and promonocytes with a high white cell count in peripheral blood. However, the case turned out to be an instance of haemolytic disease of the newborn. They were accordingly claiming that their observation was throwing doubt on the correctness of all cases diagnosed as congenital leukaemia and wrote that the pathological picture responsible for the erroneous diagnosis can be caused by various processes. As the knowledge of these processes is advancing, a reconsideration of the question of congenital leukaemia seems to be warranted. However, they did not deny that perinatal leukaemia exists. Nobody claims of course that all the cases published under the heading congenital leukaemia were all real cases of leukaemia. MILLER [71 A] already arranged into four groups the papers with the title congenital leukaemia: (i) 14 definitely established cases [58, 109, 18,

73, 115, 43, 50, 112, 13, 99, 85, 54]. The age at death of the patients in the same sequence was: stillborn, newborn, three weeks, stillborn, three weeks, 13, 48, 20, 3, and 4 days, 19 hours, 4 days, 56 days, 2 and 32 days. (ii) Cases in which the symptoms began at birth or could be traced back to birth, without, however, definite evidence of perinatal origin [100, 121, 50, 38, 13]. Age at death was 8 weeks, 3 weeks, 26 days, 5 weeks, 59 days, 3 weeks, 68 days, 1 month, 3 months and 32 days in the same sequence. (iii) Dubious cases accepted by a few, but rejected by the majority of authors [79, 65, 65, 63, 76, 68, 37, 26, 59, 57, 80, 20, 22, 28, 55, 50, 9, 46, 22]. (iv) Cases which were definitely not instances of perinatal leukaemia [90, 123, 23, etc. etc.).

Differential Diagnostic Considerations

It has been mentioned that the early papers on congenital leukaemia have dealt with instances of erythroblastosis foetalis or haemolytic disease of the newborn, which was still unknown at that time as a blood group incompatibility. Before 1900, myeloblasts had not been known and before 1929 no bone marrow biopsy was done. Post mortem examination of the bone marrow was not reliable due to post mortem changes of the cells. At any rate, the differential diagnosis between haemolytic disease of the newborn and perinatal leukaemia may still be harder than generally considered. However, in haemolytic disease of the newborn there is marked erythroblastosis which is not observed as a rule in perinatal leukaemia. Furthermore, acute leukaemia is characterized by the "hiatus leukaemicus" of Naegeli (many of the most immature type of the respective cells, a few mature forms and no intermediary stages of maturation). While there may be immature cells in haemolytic anaemia of the newborn, there is no hiatus leukaemicus. Connatal syphilis and septicaemia may be suggestive of haemolytic disease of the newborn, but definitely not of leukaemia. While in cases of leukaemia there may be septicaemia as a superimposed infection, as in the case of O'Connor et al. [75] with 90 per cent myeloblasts, which are hardly observed in septicopyemia without leukaemia.

In the last 12—15 years cases of neonatal malignant reticuloendotheliosis (Letterer-Siwe's disease) were repeatedly observed. As these are accompanied by tumour-like skin infiltrations and haemorrhages, anaemia, hepatosplenomegaly and generalized lymphadenopathy, they may suggest perinatal leukaemia. Sacrez et al. [88, 89] reported on two such cases. Annato [4] discussed the differential diagnosis between perinatal leukaemia and neonatal malignant reticuloendotheliosis and as Almquist and Holgolie [1] observed malignant reticuloendotheliosis in a stillborn infant, there is evidence that the disease is not exceptional in the perinatal period. In the first ob-

servation of SACREZ et al. [88] there were skin infiltrations, the white cell count was 44,000 and the majority of the white cells were "monocytoid paramyeloblasts". The baby died at the age of ten days. Histological examination revealed wide-spread infiltrations with large "monocytoid" (reticuloendothelial) cells. This clearly points to the difficulties of differential diagnosis. There are reports that malignant reticuloendotheliosis (Letterer-Siwe's disease) developed into acute leukaemia as in the patient of FREUD et al. [36] who labelled their case as leukaemic xanthomatosis (Letterer-Siwe's disease is frequently termed xanthoma disseminatum). Several similar cases have been reported in the literature and thus there seems to be some relation between malignant reticuloendotheliosis and leukaemia and a case of malignant reticuloendotheliosis may turn into leukaemia even in the perinatal period. In our experience, in malignant reticuloendotheliosis there is marked erythroblastosis which is mostly absent in perinatal leukaemia. However, stem-cell leukaemia may be accompanied by erythroblastosis. Mistakes without careful analysis, of the individual cases are therefore possible and pardonable. So far, we had the chance to observe Letterer-Siwe's disease in young infants, although not in neonates; we had never any difficulty in differentiating Letterer-Siwe's disease from acute leukaemia.

Another important differential diagnostic problem is that ROSS et al. [86] observed blood changes in a newborn with Down-Langley's syndrome suggesting acute leukaemia. However, the symptoms disappeared completely and the baby survived. They labelled their observation as ineffective regulation of the granulocytopoiesis masquerading as acute leukaemia. Hence in such cases one has to be careful in diagnosis and prognosis.

RANDALL et al. [83] reported on a familial myeloproliferative syndrome which may suggest leukaemia. So far these cases have not been observed in the newborn, furthermore the blood findings suggested chronic myelogenous and not acute leukaemia and hepatosplenomegaly and haemorrhagic symptoms were absent. Therefore we do not believe that this syndrome may suggest even the possibility of perinatal leukaemia.

DISCUSSION

It has been known for over ten years that perinatal leukaemia, like acute leukaemia in later age, is frequently associated with Down-Langley's syndrome (mongolian idiocy). In the Department of Paediatrics, University of Zurich, 185 cases of leukaemia were admitted between 1930 and 1954. Among them, there were seven instances of Down-Langley's syndrome, or 3.8 per cent of all leukaemias, while the incidence in the child population of Zurich is 0.27 per cent (FANCONI et al. [33A]). The difference seems significant and it becomes even more significant if we are studying the incidence of perinatal

leukaemia in instances of Down-Langley's syndrome. Patients suffering from perinatal leukaemia die and may therefore not appear in statistics. Case 1 of BERNARD et al. [12], of SJÖDERHELM et al. [99] and of SCHUNK et al. [96], as seen from the tabulation of WERNER [119] (Table II), were perinatal leukaemias accompanied by Down-Langley's syndrome. In this tabulation the case of O'CONNOR et al. [75] has not been included, likewise a probable instance of perinatal leukaemia with Down-Langley's syndrome. The cases of KRIWIT and GOOD [61 and 62] have likewise been omitted. These authors in 1956 reported on a three-day-old baby with Down-Langley's syndrome and perinatal leukaemia. KRIWIT and GOOD were now interested in the frequency of coincidence and sent questionnaires to paediatricians in the USA. From the informations they could conclude that between 1952 and 1955 there were seven cases of perinatal leukaemia with simultaneous Down-Langley's syndrome. While some of these cases may be doubtful as to the authenticity of the diagnosis of perinatal leukaemia, the observation of CHI-HAO and ERDEGAN [24], likewise not in the survey of WERNER, seems to be another acceptable case of perinatal leukaemia associated with Down-Langley's syndrome. Coincidence of Down-Langley's syndrome and acute leukaemia has been reported by MERRITT and HARRIS [71], SUTOW and WELSH [111], STRANSKY and IBARBIA [106] and many others. These were, however, not cases of perinatal leukaemia; even cases of chronic leukaemia accompanied by Down-Langley's syndrome have been reported.

Without going into details of 21-trisomy to which Down-Langley's syndrome is due, it may be emphasized that the so-called Philadelphia chromosome found in cases of chronic myelogenous leukaemia, is likewise an abnormality of the chromosome-pair 21. However, the Philadelphia chromosome is not congenital but acquired in cases of chronic myelogenous leukaemia. In contrast, trisomy 21 is inherited from one of the parents, although the impression now is that in the parents the trisomy may be acquired especially in women of advanced age. However, in acute leukaemia there are no typical chromosomal changes. SCHADE et al. [93] reported on a case of "congenital" leukaemia in a stillborn premature with the so-called Patau-syndrome (D-trisomy 15—16). There have been multiple malformations such as hare-lip, cleft palate, polydactyly, deformities of the ears and corneal opacity. However, trisomy 15—16 is not present in perinatal or in any kind of acute leukaemia and therefore the observation of SCHADE et al. [93] must have been a coincidence. On the other hand, in the first acceptable case of perinatal leukaemia [79] there were patent ductus arteriosus, patent foramen ovale with hypertrophy of the right ventricle, and verrucous endocarditis. The patient of MATALLAER and RILEY [69] had an atrial and ventricular septal defect. In the 1st case of BERNARD

et al. [12] there was beside Down-Langley's syndrome an atrial and ventricular septal defect. The number of observations is still too small for definite statements. The impression that perinatal leukaemia has something to do with congenital malformations, may be subjective, although Down-Langley's syndrome itself can be considered a malformation and, besides, the syndrome is frequently accompanied by other malformations. Further observations would therefore be of the greatest importance.

Another interesting point is that pregnant women suffering from acute or chronic leukaemia do not transmit the disease to their offspring and that infants born with perinatal leukaemia are born to healthy mothers. This independence of maternal and foetal or perinatal leukaemia is very important in the discussion of the possible aetiology of leukaemia in general. The viral aetiology of leukaemia has many adherents. There is no doubt that certain animal leukaemias are definitely viral diseases, like the leukaemia of the fowl, while other kinds such as experimental mouse leukaemia can be transmitted by injection of leukaemic material and certain breeds have a high affinity to inoculated or transmitted leukaemia. However, these diseases cannot be identified with human leukaemia, or with the leukaemia of horses, cattle, dogs, cats, etc., which cannot be transmitted by injection or transfusion of leukaemic blood. Considering that maternal leukaemia is not transmitted to the offspring, one may claim that the viral aetiology of human leukaemia is not probable.

Leukaemia during pregnancy is of course exceptional. GIBLIN [37] collected 17,496 autopsy reports from the years 1937—1954. There were 399 instances of leukaemia of any kind, or slightly over 2 per cent of all autopsies. Among these 399, there were only 7 instances of leukaemia in pregnancy; two were cases of "acute monocytic leukaemia", one of acute leukaemia and four of chronic myelogenous leukaemia. There was no transmission of leukaemia from mother to infant. ERF [32A] collected 110 cases of leukaemia during pregnancy without a single instance of transmission of the disease from the mother to her offspring. Therefore, even if transmission may take place, it is exceptional. At any rate, the fact that leukaemia is not transmitted to the foetus is definitely against the viral aetiology, while the tumour aetiology seems more probable from these observations.

Another important problem in this respect is the incidence of leukaemia in twins. If leukaemia is based on hereditary influence, there ought to be complete, or at least frequent, concordance in monozygotic twins. This has to be considered even in the case of perinatal leukaemia. There is one single report only on perinatal leukaemia in a monozygotic twin [48]; while this twin died of perinatal leukaemia, the other twin remained healthy. HITZIG and RAMPANI [47] studied monozygotic as well as dizygotic

twins and found in the literature only six pairs of monozygotic twins with leukaemia. The cases of JELKE [51] in 1939 were identical female twins; they developed acute lymphatic leukaemia in the first semester of life and died one month one apart from the other. Even more concordant is an observation [118] in female identical twins who both died at the age of eleven months, only 33 hours apart. The cases of HITZIG and RAMPANI [47], likewise monozygotic female twins, died of acute "paramyeloblastic leukaemia" at the age of 13 and 16 months respectively; they can still be considered as concordant. The same may be true with the identical male twin pair of ANDERSON and HERMAN [3], who died at the age of 9 and 13 months, respectively. There are some more observations of concordance of chronic leukaemia in identical twins [30, etc.] but more important is the discordance observed in identical twins. Since such twins have a common placenta, discordance is a further evidence that the placenta or placental transmission have nothing to do with leukaemia [48, 56, 25, 47, 31, 26]. Still, the number of observations is too small for statistical evaluation. MORGANTI and CRESSERI [72] claim on the other hand that among 14 pairs of identical twins 8 pairs, while among three fraternal twins two pairs were concordant. But even these data were far from convincing and these authors stated that the genetic factor plays a minor role in the aetiology of leukaemia. GUASCH [39, 40, 41, 42] and VIDEBAEK [116] have attempted to furnish evidence of the hereditary aetiology of leukaemia but could present no definite proofs. Our conclusion is therefore that on the basis of twin and even family studies the role of hereditary factors in the aetiology of leukaemia is questionable.

Chronic Perinatal Leukaemia

It is hard to prove whether or not chronic leukaemia exists perinatally. Chronic leukaemia may last for years, although BAAR [8] claims that its duration in childhood is six to nine months, much shorter than in adult age. We have seen, however, patients surviving for five years. At any rate, if an infant in the first months of life is suffering from chronic leukaemia, it is more than probable that the disease had started in foetal life and has to be considered a probable case of perinatal leukaemia.

MALMBERG [68] was the first to report on two cases of chronic leukaemia in early childhood. In his first case the symptoms were evident at the age of five months; the baby succumbed to the leukaemia at the age of 20 months. He was strikingly pale at the age of two weeks and the pallor increased gradually until admission at the age of five months. At that time all characteristic symptoms of chronic myelogenous leukaemia were present such as hepatosplenomegaly, lymphadenopathy, and the typical blood findings. The second case was admitted at the age of 14 months. The adbomen had been markedly distended since the age of

8 months. The child died at the age of 16 months. SOLMITZ [101] published a case with marked splenomegaly at the age between 3 and 4 months. The patient was admitted at the age of 15 months and died in spite of X-ray treatment 3 months later. The blood findings were characteristic of chronic myelogenous leukaemia. STRANSKY and QUINTOS [107] reported on a peculiar case of chronic myelogenous leukaemia. There was splenohepatomegaly, 1359 nucleated red cells to 250 white cells in peripheral blood, and 2029 nucleated red cells to 200 white cells in the bone marrow. In spite of the marked erythroblastosis (mostly normoblasts), the smear pointed to chronic myelogenous leukaemia. The child died at the age of 2 years. Post mortem revealed widespread leukaemic infiltrations, mostly by the erythroblastic series, in practically all organs. The case was labelled erythroblastic leukaemia and considered a probable instance of perinatal chronic leukaemia. — PONCHER et al. [80] observed a case of chronic myelogenous leukaemia in early infancy. A 6-week-old baby was admitted with a distended abdomen due to hepatosplenomegaly; there was generalized lymphadenopathy and blood and bone marrow findings typical for chronic myelogenous leukaemia. The baby died at the age of 4 ½ months from superimposed bronchopneumonia. There were widespread leukaemic infiltrates with granulocytes in nearly all organs. KEITH [55] reported a case of chronic myelogenous leukaemia; the child died at the age of fifteen months. Clinical, haematologic and necropsy findings were all characteristic for chronic myelogenous leukaemia in advanced stage, so that the perinatal origin has been seriously considered. The case of RUPILIUS [87] seems also to be one of chronic myelogenous leukaemia in early age. The youngest case so far is the observation of SCHUNK and LEHMAN [96] of a baby with Down-Langley's syndrome; he died of pneumonia at the age of 11 days. The findings were typical of chronic myelogenous leukaemia, but there was no post mortem examination done. The same authors reported on a second case with 387,000 white cells, severe anaemia and a haemoglobin level of 3.9 g at the age of one month. However, the white cell count dropped within a few days to 4000 and the immature cells disappeared. The case therefore might have been one of the syndrome described by ROSS et al. [80].

We shall not discuss chronic lymphatic leukaemia, this being exceptional in childhood and perinatal cases have not yet been described. The same is true for chronic monocytic leukaemia.

SUMMARY

(i) The best term for leukaemia in neonatal age is perinatal leukaemia.

(ii) The development of our knowledge on perinatal leukaemia is described. While more than 100 cases have been published, the majority of these are far from being convincing

as to their authenticity of the claim. The earliest cases reported as "congenital leukaemia" were definitely instances of erythroblastosis (haemolytic disease of the newborn). The first reliable case dates back to 1898, and no acceptable case was then described before 1921, and two more cases were reported until 1930. Since 1930 several cases have been described.

(iii) The symptomatology of perinatal leukaemia and its differential diagnosis are discussed. The characteristic symptoms are tumour-like leukaemic skin infiltrations with moderate or no anaemia and a fast course. There are three groups of cases reported as perinatal leukaemia: *(a)* those where the symptoms had doubtlessly been present at birth; they have a very short life span; *(b)* cases of probable perinatal leukaemia, in which the symptoms are compatible with the perinatal origin of the disease; *(c)* cases suggesting the probability of perinatal leukaemia without definite evidence. Finally, there are cases which have been described as perinatal leukaemia but which definitely do not correspond to the term. Out of about 100 published cases around 30 or a little more belong to the first group. Classification is, however, difficult and individual, and there are marked differences between the various surveys.

(iv) Differential diagnostically, perinatal malignant reticuloendotheliosis (Letterer-Siwe's disease) and neonatal thrombocytopenic purpura have to be considered. Differentiation may be hard as there are reports where malignant reticuloendotheliosis developed into acute leukaemia. Relatively frequent is the coincidence of Down-Langley's syndrome (mongolian idiocy) with perinatal leukaemia. The cause of the association is not clear but definitely not the chromosomal change observed in Down-Langley's syndrome. The frequent coincidence of perinatal leukaemia with different malformations is emphasized.

(v) Perinatal leukaemia is developing in the offsprings of healthy mothers; leukaemia of the diseased mother is usually not transmitted to her offspring. Recently, cases have been published where infants from leukaemic mothers developed leukaemia although not in the perinatal period. The fact that leukaemia of the mother and her newborn infant is independent one from the other, is of great importance with respect to the aetiology of leukaemia. A short survey on the occurrence of leukaemia in identical twins and fraternal twins is given for concordance and discordance; there is no evidence for the role of genetic factors in the aetiology of leukaemia.

(vi) Chronic perinatal leukaemia is discussed. It seems that chronic myelogenous leukaemia may occur perinatally, although it is mostly difficult to furnish definite evidence.

References

1. Almquist, G., Holgolie, J. B.: Congenital Letterer-Siwe's disease (reticuloendotheliosis) in a stillborn infant. J. Pediat. **57,** 897 (1960).
2. Anastassea-Vladou, C., Cassinos, C., Messataikis, J., Papadaki, E.: A case of stem-cell leukaemia occurring in an infant 38 days old. Ann. paediat. (Basel) **196,** 310 (1961).
3. Anderson, R. C., Herman, H. W.: cit. 47.
4. Annato, M.: Diagnostic differentiel entre l'histiopathie maligne du nouveau-né et la leucémie congénitale. Arch. franç. Pédiat. **21,** 218 (1964).
5. Artemkina, L. M., Andreades, W. F., Sotokin, P. A.: Congenital leukemia in a two-day-old infant. Probl. Gemat. **7,** 44 (1960).
6. Austerheim, A. R.: Kongenit tumordannende leukemi. Nord. Med. **54,** 139 (1955).
7. Baar, H., Stransky, E.: Die klinische Hämatologie des Kindesalters. Deuticke, Leipzig 1928.
8. Baar, H. S., Baar, S., Rogers, K. B., Stransky, E.: Disorders of Blood and Bloodforming Organs in Childhood. Karger, Basel 1963.
9. Baumann, T.: Über einen Fall von angeborener Leukämie. Schweiz. med. Wschr. **80,** 1121 (1960).
10. Bekker, L., Rogova, O. D.: Disorders of haematopoiesis in infants and mothers with leukaemia, Vopr. Okhr. Mater. Dyetst. **7,** 79 (1962).
11. Benissa, S. *et al.:* cit. 69.
12. Bernard, J., Mathé, L., Delorme, J., Barnoud, G.: Leucoses des très jeunes enfants. Arch. franç. Pédiat. **12,** 470 (1955).
13. Bernard, J., Gore, I., Kilby, R.: Congenital leukemia. Blood **6,** 990 (1951).
14. Biermann, H., Aggeler, P. M., Thelander, H., Kelly, K. H., Cordes, F. L.: Leukemias in pregnancy. J. Amer. med. Ass. **161,** 220 (1950).
15. Bjure, J. K., Fichtelius, E., Ranström, S.: On the problem of congenital hemopathies. Acta paediat. (Uppsala) **49,** 358 (1960).
16. Brescia, A., Santora, E., Sanatoc, V.: Congenital leukemia. J. Pediat. **55,** 35 (1959).
17. Brodie, J., Henderson, A.: A case of neonatal leukaemia. Scot. med. J. **57,** 313 (1960).
18. Büngeler, W.: Angeborene Leukämie. Frankf. Z. Path. **3,** 257 (1931).
19. Burgstedt, H., Hartl, F.: Kongenitale Leukämie; gleichzeitig ein Beitrag zum Problem der leukämischen Reticuloendotheliose. Z. Kinderheilk. **76,** 298 (1953).
20. Calvani, M.: Istiopatia congenita maligna del neonato. Pediatria (Napoli) **70,** 1136 (1962).
21. Caninas-Puig, J.: Un caso de leucemia congenita. An. Med. (Med.) **45,** 243 (1959).
22. Casili, A. R., Rumsley, W., Satulsky, E. M.: Acute neonatal myelogenous leukemia. Amer. J. Dis. Child. **83,** 788 (1952).
23. Chapman, S. G., Ewart, I. B.: Congenital leukemia. J. Pediat. **24,** 191 (1944).
24. Chi, H. L., Erdegan, C.: Congenital leukemia associated with mongolism; Case Report. J. Pediat. **51,** 303 (1957).
25. Cook, J.: Acute leukemia in children. J. Amer. med. Ass. **101,** 432 (1933).
26. Cooke, J. F.: Leukemia in childhood. J. Amer. med. Ass. **152,** 1028 (1953).
27. Cramblett, H. G., Friedman, J. L., Najjar, S.: Leukemia in infancy, born from mother with leukemia. New Engl. J. Med. **259,** 727 (1958).
28. Cross, F. S.: Congenital leukemia. J. Pediat. **24,** 191 (1944).
29. Dalgaard, J. B., Kass, A.: Congenital leukemia with cirrhosis of the liver. Acta microbiol. scand. **37,** 268 (1953).
30. Dameshek, W., Arbor, D. W., Sawitz, V. K. cit. 47.
31. Denolin-Reubens, N. cit. (47).
32. Emery, J., Gordon, R. P., Rondle-Short, J., Varadi, G., Warrick, A. J.: Congenital megakaryocytic thrombopenia with congenital defects and leukemic blood picture in the newborn. Blood **12,** 567 (1957).

32A. Erf. cit. 8.

33. Exposito, L.: Leucemia congenita. Pediatria **69,** 1181 (1961).

33A. Fanconi, G., Gasser, H., Hitzig, W. H.: Leukämie im Kindesalter, in: Handbuch der Hämatologie, herausg. Heilmayer, L., Hittmayr, A.: Urban & Schwarzenberg, München 1963.

34. Fischer, E., Fardy, R.: Mongolism associated with acute congenital leukaemia. Helvet. paediat. Acta **15,** 253 (1960).
35. Fischer, S.: Leucaemia congenita. Ugeskr. Laeg. **118,** 445 (1961).
36. Freud, P., Plachta, A., Speer, F. D., Luhby, A. L.: Leukemic xantho-

matosis. Amer. J. Dis. Child. **88,** 43 (1954).
37. Giblin, G. L.: Leukemia and pregnancy. Amer. J. Obstet. Gynec. **70,** 1047 (1950).
38. Grislain, J. R., Harbrousseau, H.: Les leucémies aiguës congénitales chez le nouveau-né. Nourrisson **32,** 270 (1956).
39. Guasch, J.: The exceptional type of leukaemia. III. Int. Congress of Haematology. Cambridge 1950. P. 302.
40. Guasch, J.: Pregnancy and leukemia. Folia haemat. (Frankf.) **8,** 84 (1953).
41. Guasch, J.: L'hérédité des leucémies. Sang **25,** 384 (1954).
42. Guasch, J.: Embarazo y leucemia. Sangre **7,** 148 (1962).
43. Hamne, B.: Ein Fall von kongenitaler myeloischer Leukämie. Acta paediat. (Uppsala) **31,** 330 (1944).
44. Handley, A.: A case of congenital leukaemia. Adelaide Child. Hosp. Rep. **3,** 26 (1956).
45. Hecht, F.: Leukaemia in mother and child. Lancet **2,** 738 (1959).
46. Heen, P. C.: Congenital lymphoid leukemia. Amer. J. Dis. Child. **80,** 800 (1950).
47. Hitzig, W. H., Rampani, S.: Leukämie bei Zwillingen. Helvet. paediat. Acta **14,** 67 (1959).
48. Hjelt, L., Wegelius, R.: Congenital leukemia. Ann. Paediat. Fenn. **2,** 206 (1952).
49. Hogg, R., Smith, O.: Myelogenous leukemia in a stillborn infant. Canad. med. Ass. J. **78,** 421 (1959).
50. Houštek, J., Brachfeldová, I.: Leucémie congénitale. Ann. Paediat. (Basel) **172,** 98 (1949).
51. Jelke, H.: cit. 47.
52. Jones, F. S., Noumainville, L. J., Hause-Vellant, A.: Leukemia in a three-month-old infant. Blood **5,** 773 (1950).
53. Kanabusowa, B.: A case of acute myelogenous leukemia in a 7-week-old infant. Pol. Tyg. Lek. **15,** 1888 (1961).
54. Karlström, F.: Congenital leukaemia. Nord. Med. **49,** 819 (1953).
54A. Kaufmann, A. Y., Hess, R.: Kasuistischer Beitrag zur Problematik der kongenitalen Leukämia. Schweiz. med. Wschr. **89,** 1055 (1959).
55. Keith-Haddow, M.: Chronic myelogenous leukemia in infancy. Amer. J. Dis. Child. **69,** 366 (1944).
56. Kellett, C. A.: cit. 47.
57. Kelsey, W. M., Andersen, D. J.: Congenital leukemia. Amer. J. Dis. Child. **58,** 1268 (1939).
58. Koch, W.: cit. 119.
59. Kornmann, V.: Beitrag zur frühkindlichen und angeborenen Leukämie. Z. Kinderheilk. **56,** 440 (1934)
60. Kostitch-Jaktitch, S. A.: Leucémie congénitale paramyeloblastique avec manifestations cutanées chez le nouveau-né. Sang **25,** 505 (1954).
61. Kriwit, W., Good, R. A.: Simultaneous occurrence of leukemia and mongolism. Amer. J. Dis. Child. **91,** 218 (1956).
62. Kriwit, W., Good, R. A.: On simultaneous occurrence of leukemia and mongolism. Amer. J. Dis. Child. **94,** 289 (1958).
63. Larrabbee, B. C.: cit. 7.
64. Lereboullet, P., Baize, P.: La leucémie aiguë chez l'enfant. Sang **10,** 279 (1936).
65. Lommel: cit. 7.
66. McLeish, G. R., Theren, H. F.: Congenital myeloblastic leukaemia in an African male. Sth Afr. J. Med. **31,** 1053 (1957).
67. McLeod, C. E., Crampton, C. B.: Congenital leukemia. Conn. med. J. **18,** 899 (1954).
68. Malmberg, N.: Beitrag zur Kenntnis der myeloischen Leukämie. Acta paediat. (Uppsala) **4,** 410 (1924).
69. Matallaer, P. M., Riley, D. jr.: Leukemia in perinatal period. Ann. paediat. (Basel) **203,** 14 (1964).
70. Mehrotra, P. M., Mater, K. S., Wahi, P.: Congenital leukaemia. Ind. J. Pediat. **21,** 250 (1953).
71. Merritt, D. H., Harris, J. S.: Mongolism and acute leukemia. Amer. J. Dis. Child. **92,** 41 (1952)
71A. Miller, F.: Angeborene Leukämie. Virchow's Arch. path. Anat. **326,** 73 (1954/55).
72. Morganti, G., Cresseri, A.: Nouvelles recherches génétiques sur les leucémies. Sang **25,** 42 (1954).
73. Morrison, M., Samwick, A., Rubinstein, R. I.: Congenital leukemia with chloroma. Amer. J. Dis. Child. **58,** 33 (1939).
74. Nobécourt: cit. 64.
75. O'Connor, R. E., McKey, R. W., Smith, J.: Congenital leukemia. Amer. J. Dis. Child. **88,** 740 (1954).
76. Opitz, J.: Akute Myelose bei einem Säugling. Med. Klin. **20,** 897 (1924).
77. Pedemonte, R., Freishaut, K.: Leucemia congenita, un caso clinico. Rev. chil. Pediat. **33,** 187 (1958).
78. Pierce, E. M. J.: Leukemia in newborn infant. J. Pediat. **54,** 691 (1959).
79. Pollmann, L.: Ein Fall von Leukämie bei einem Neugeborenen. Münch. med. Wschr. **45,** 337 (1898).

80. Poncher, H. C., Weir-Home, F., Limarzi, L. R.: Chronic myelogenous leukemia in early infancy. J. Pediat. **21,** 731 (1942).
81. Potter, E. L.: Leukemia in pathology of fetus and newborn. Yearbook Publishers, Chicago 1952. P. 548.
82. Raichs, A.: Embarazo y leucemia. Sangre **7,** 1 (1941).
83. Randall, D. L.: Familial myeloproliferative disease; new syndrome closely simulating myelogenous leukemia. Amer. J. Dis. Child. **110,** 479 (1965).
84. Reiman, D. L., Clemmens, R. L., Pillsbury, W. A.: Congenital acute leukemia, J. Pediat. **46,** 415 (1955).
85. Rivière, M., Fontaine, A., Bentegat, J., Martin, C.: Leucémie congénitale aiguë chez le nouveau-né. Arch. franç. Pediat. **9,** 103 (1952).
86. Ross, J. D., Moloney, W. C., Desforges, J. F.: Ineffective regulation of granulopoiesis masquerading as congenital leukemia in a mongoloid child. J. Pediat. **63,** 1 (1963).
87. Rupilius, K.: cit. 73.
88. Sacrez, P. L., Fruhling, G., Heumann, G., Cahn, R.: Reticulohistiocytose maligne à forme acutanée et hématologique chez le nouveau-né. Arch. franç. Pediat. **11,** 141 (1954).
89. Sacrez, P. L., Willand, D., Levy, J. M., Suarez, J.: La reticulohistiocytose maligne du nouveau-né. Pédiatrie **19,** 103 (1964).
90. Saenger, L.: Über Leukämie bei Schwangeren und angeborene Leukämie. Arch. Gynäk. **33,** 181 (1888).
91. Salomonseb, L.: cit. 73.
92. Saxl, O.: Zur Frage der Leukämie im Kindesalter. Jb. Kinderheilk. **150,** 228 (1937).
93. Schade, H., Schoeller, L., Schultze, K. W. D.: Trisomie (Patau Syndrom) mit kongenitaler myeloischer Leukämie. Med. Welt. **50,** 2690 (1962).
94. Schridde, H.: cit. 7.
95. Schridde, O., Swart, O.: Vier Fälle von pathologischer Blutbildung in Kindern. Virchow's Arch. path. Anat. **182,** 419 (1906).
96. Schunk, G. J., Lehman, L. W.: Mongolism and congenital leukemia. J. Amer. med. Ass. **155,** 250 (1954).
97. Shereshevskaya, N., Skribo, T. V.: On the problem of congenital leukemia. Probl. Gemat. **6,** 718 (1961).
98. Shima, M., Shibotani, S.: A case of congenital leukemia. Acta paediat. jap. **6,** 309 (1951).
99. Sjöderhelm, L., Ramström, S.: Congenital leukaemia with megakaryocytosis in extramedullary foci. Acta Soc. med. Uppsala **53,** 233 (1961).
100. Smith, L. W.: A case of acute leukemia in an infant. Amer. J. Dis. Child. **21,** 163 (1921).
101. Solmitz, W.: Ein Fall von myeloischer Leukämie in ersten Kindesalter. Z. Kinderheilk. **38,** 146 (1924).
102. Stransky, E., Buenaventura, A.: Leukemia in pregnancy. Acta med. philipp. **12,** 44 (1956).
103. Stransky, E., Buenaventura, A.: On chronic leukemia in childhood. Med. J. Manila **10,** 761 (1962).
104. Stransky, E., Campos, P. O.: Leukemia cutis. J. philipp. med. Ass. **34,** 432 (1958).
105. Stransky, E., Castillo, G.: On blood changes simulating chronic myelogenous leukemia. J. philipp. med. Ass. **35,** 106 (1959).
106. Stransky, E., Ibarbia, C. V. T.: Mongolian idiocy and blood dyscrasias. Med. J. Manila **8,** 141 (1959).
107. Stransky, E., Quintos, F. N.: Erythroblastic leukemia. Amer. J. Dis. Child. **62,** 577 (1941).
108. Stransky, E., Garcia, S.: On neonatal leukemia. Ann. paediatr. (Basel) 64 (1964).
109. Stransky, E.: Beiträge zur klinischen Hämatologie im Säuglingsalter II. Zur Frage der kongenitalen Leukämie. Mschr. Kinderheilk. **29,** 654 (1925).
110. Strenger, W.: Angeborene Leukämie. Krebsarzt **1,** 293 (1956).
111. Sutow, W., Welsh, W.: Acute leukemia and mongolism. J. Pediat. **62,** 176 (1958).
112. Taylor, F. M., Geppert, L. J.: Congenital myeloid leukemia. Amer. J. Dis. Child. **80,** 417 (1950).
113. Torres-Marti, L.: Leucemia congenita; primer caso diagnostizado en España. Arch. esp. Pediat. **10,** 305 (1959).
114. Urusti-Saenz, J., Diaz de Castillo, E., Jimenez-Gallegas, M. J., Armadore-Sagrera, S.: Un caso de leucemia congenita. Rev. mex. Pediat. **93,** 57 (1964).
115. Veneklaas, G.: Angeborene Leucaemia. Ned. T. Geneesk. **95,** 552 (1941).
116. Videbaek, A.: Heredity in human leukaemia and its relation to cancer. Munksgaard, Copenhagen 1947.
117. Vollenweider, R. K.: Über familiäres Vorkommen von kongenitaler Leukämie. Inaug. Diss., Zürich 1914.
118. Wegelius, R., Paaso, E. J.: cit. 47.
119. Werner, W.: Die angeborene Leukämie des Menschen. Frankf. Z. Path. **75,** 228 (1966).

120. Wharton, C.: Congenital histiocytic leukemia. Lab. Invest. **9,** 199 (1960).
121. White-Park, J., Burns, E. J.: Fatal acute lymphatic leukemia with great enlargement of the kidney in an infant three weeks old. Amer. J. Dis. Child. 42, 866 (1931).
122. Winarski, J., Zajac, J.: On congenital infantile leukemia. Pol. Tyg. Lek. **15,** 1888 (1960).
123. Zuccola, P. cit. 73.

Prof. E. Stransky
Bernouillystr. 4/46/8/17
Wien A 1222, Austria

Acta Paediatrica Academiae Scientiarum Hungaricae Vol. 8 (2), pp. 145—163 (1967)

Vergleichende Untersuchung der zirkulierenden Serumeiweisswerte bei Frühgeborenen in den ersten Monaten des extrauterinen Lebens

Von

S. Csorba

Kinderklinik der Medizinischen Universität Debrecen

(Eingegangen am 5. Oktober 1966)

Mit der Entwicklung der Serumeiweißstoffe in der postnatalen Periode haben sich viele Forscher beschäftigt. Reiss [54] hat — gestützt auf die Bestimmung der Blutkonzentration — bereits 1909 darauf hingewiesen, daß der Serumeiweißwert beim Säugling im Durchschnitt um 2 g% niedriger ist als bei größeren Kindern und Erwachsenen und daß das Frühgeborene noch um weitere 0,5—1 g% weniger aufweist. Die auf die Hypoproteinämie sowohl der reifen wie der frühgeborenen Säuglinge bezüglichen Beobachtungen wurden später von mehreren Autoren bekräftigt [2, 10, 23, 44, 52]. Die Papierelektrophorese, anschließend die Immunelektrophorese und in jüngster Zeit die immunochemischen Methoden ermöglichten eine genauere Untersuchung der einzelnen Eiweißfraktionen. Die Literaturangaben ergeben indessen nur insoweit ein einheitliches Bild, als sich sowohl bei reifen wie frühgeborenen Säuglingen Hypoproteinämie und Hypogammaglobulinämie in den postnatalen Wochen oder Monaten entwickeln, die bei Frühgeborenen ausgeprägter und anhaltender in Erscheinung treten. In bezug auf das Ausmaß und die Dauer der Hypoproteinämie und Hypogammaglobulinämie, insbesondere aber bezüglich des Verhaltens der anderen Eiweißfraktionen wurden abweichende Befunde mitgeteilt. Laut Nyman [49] enthält das Nabelschnurblut von reifen Säuglingen 5,48 $\pm$ 0,32 g%, das Blut von Neugeborenen 5,13 $\pm$ 0,51 g% Eiweiß. Ähnliche Werte teilten auch mehrere andere Autoren mit [13, 18, 22, 27, 28, 44, 52, 53, 58, 59]. Pincus und Mitarbeiter [51] fanden den Serumeiweißspiegel bei Frühgeborenen einheitlich niedriger, und 6—8 Wochen lang sei ihrer Meinung nach noch eine weitere Senkung zu beobachten. Nach Severi und Matteis [63] sinkt der natale Wert von 5,21 g% binnen 45 Tagen auf 4,25 g%. Norton und Mitarbeiter [48] stellten bei 27 Frühgeborenen fest, daß die Werte eine große individuelle Streuung zeigen und der Wert von 6 g% nach einem Monat auf 4,5 g% sinkt. Tudvad und Mitarbeiter [71] bestimmten bei 21 mit Muttermilch ernährten Frühgeborenen wöchentlich die Serumgesamteiweißwerte:

nach einem Ausgangswert von 5,63 g% wurden im Alter von 8 Wochen nur noch 4,03 g% gefunden. WERDER-KIND [74] fand bei einer Frühgeborenengruppe unter 1500 g im Alter von 21—40 Tagen 4,2 ± 1,33 g%, bei den über 1500 g schweren 4,38 ± 0,80 g% Gesamteiweiß; im Alter von 41—70 Tagen nahm der Wert ab, um sich zwischen dem 71. Tage und der 26. Woche auch über den Ausgangswert zu erhöhen. HITZIG [26] vertritt ebenfalls die Meinung, je unreifer das Frühgeborene, um so niedriger sei der Serumgesamteiweißspiegel gegenüber dem Wert bei den reifen Neugeborenen. SCHMIDT [58] fand gegenüber dem von 6,8 g% auf 5,8 g% sinkenden Gesamteiweißwert der reifen Säuglinge bei den Frühgeborenen im allgemeinen um 0,3 g% niedrigere Werte. GRUNEWALD und ROMINGER [23] stellten gleichfalls niedrigere Werte bei den Frühgeborenen fest. Die Beobachtungen über die Dauer der Hypoproteinämie divergieren [5, 37, 38, 44, 55, 56, 71, 73, 74].

Unter den Eiweißfraktionen haben sich die meisten Autoren mit der postnatalen Entwicklung der Gammaglobulinfraktion befaßt, deren Tendenz von mehreren auch bei reifen Säuglingen als ausgesprochen absinkend festgestellt wurde [14, 15, 27, 30, 34, 35, 36, 41, 42, 43, 46, 47, 52, 53, 58, 59]. Allgemein gebräuchlich wurde die Bezeichnung physiologische Hypogammaglobulinämie [5, 8, 11, 24, 25, 27, 28, 30, 34, 36, 42, 50, 52, 53, 58], deren Vorhandensein auch papierelektrophoretische [1, 36, 39, 42, 46, 47, 48, 55, 71] sowie immunelektrophoretische und immunochemische Verfahren [24, 25, 57, 73, 75] bestätigten. HITZIG [24] und andere beobachteten die Senkung der Gammaglobulinkonzentration bis zum Alter von 2—3 Monaten. Laut MURALT und GUGLER [47] sowie HITZIG [24] und ZAK [75] erreicht der Gammaglobulinwert des Neugeborenen im Alter von 6—10 Wochen bei 0,4 g% das Minimum. SCHMIDT [60] konstatierte im Alter von 2 Monaten 1/4—1/8 des Ausgangswertes. Nach KNAPP und ROUTH [32] sowie ZAPP [76] fällt der Anfangswert von 950 mg% bereits am Ende des ersten Monats auf 400 mg%.

NORTON und Mitarbeiter [48] beobachteten, daß die Gammaglobulinkonzentration der Frühgeborenen (0,7 g%) im Alter von 6 Wochen auf 0,2 g% abgefallen war, während TUDVAD und Mitarbeiter [71] bis zur 8. Woche eine Senkung von 1 g% auf 0,5 g% wahrnahmen. SEVERI und MATTEIS [63] beobachteten eine Senkung von 0,98 g% auf 0,45 g%. An mehr oder minder umfangreichem Frühgeborenenmaterial haben sich außer den erwähnten Autoren auch andere [7, 8, 17, 19, 20, 51, 64, 68] mit der Frage der Hypogammaglobulinämie bei Frühgeborenen befaßt. Mehrere [25, 26, 37, 38, 42, 55, 56, 74] meinen, es bestehe schon bei der Geburt ein direkter Zusammenhang zwischen dem Geburtsgewicht und dem Gammaglobulinspiegel.

Während in bezug auf Gammaglobulin Abweichungen lediglich hinsichtlich des Ausmaßes und der Dauer der Synthese zutage treten, läßt sich

bezüglich Albumin sowie die alpha- und beta-Globuline die Richtung der Veränderung nicht einheitlich beurteilen [7, 8, 19, 20, 26, 38, 44, 48, 51, 55, 56, 63, 64, 69, 71, 72, 73, 74].

Im Hinblick darauf, daß in der auch unserseits untersuchten Periode des Säuglingsalters bedeutende Veränderungen in den Wasserräumen des Organismus vor sich gehen, welche die Konzentration der Serumproteine in hohem Maße beeinflussen können, dürften unsere einschlägigen Untersuchungen von Interesse sein.

Material und Methoden

Es wurden 31 gesunde Frühgeborene von 1200—2500 g Geburtsgewicht am 1.—2. Tage nach der Geburt sowie im Alter von 6 Wochen und 3 Monaten untersucht. Das Material umfaßt nur Frühgeborene die an keiner den Flüssigkeitshaushalt beeinflussenden Erkrankung litten und in der Untersuchungsperiode keiner Flüssigkeitstherapie teilhaftig wurden.

Die Untersuchungen erstreckten sich auf die papierelektrophoretische und immunelektrophoretische Bestimmung* des Plasmavolumens, Serumgesamteiweißspiegels sowie der Serumeiweißfraktionen. Die Bestimmung des Plasmavolumens erfolgte mit der Farbstoffverdünnungsmethode mit Evansblau (ausführliche Beschreibung s. [9]). Den Gesamteiweißwert bestimmten wir mit der Mikro-Kjeldahl-Methode.

Die papierelektrophoretische Wanderung der Eiweißfraktionen erfolgte auf Schleicher-Schüll-Papier 2043b im Veronal-Na-Na-acetat-Puffer mit Ionenstärke 0,06 bei pH = 9 und Zimmertemperatur. Wanderungsdauer 18 Stunden je Streifen bei Stromstärke 1 mA. Färbung mit saurem Fuchsin, Elution mit 0,1 n NaOH. Photometrieren mit Blutzucker-Kolorimeter auf Wellenlänge 530 mμ in 1 cm-Küvette.

Das für die Untersuchungen benötigte Blut wurde stets morgens nach 6—8stündigem Hungern aus der Stirnvene entnommen. Die Sera haben wir frisch, noch am Tage der Entnahme aufgearbeitet. Die Bestimmungen wurden während der ganzen Beobachtungszeit unter den gleichen Untersuchungsbedingungen von derselben Person vorgenommen.

Die g%-Werte von Serumgesamteiweiß und Fraktionen wurden mit Hilfe des Plasmavolumens auf zirkulierende g- bzw. mg-Werte umgerechnet, sodann diese auf kg Körpergewicht bezogen und die so zutage tretenden Zusammenhänge analysiert.

Bei Errechnung der zirkulierenden Eiweißmengen berücksichtigten wir nicht die Durchschnitts-, sondern die individuellen Plasmavolumwerte [9].

Ergebnisse

In Tabelle I sind die im angegebenen Zeitpunkt bestimmten Plasmavolumen-Durchschnittswerte zusammengefaßt, um darzustellen, daß die auf 1 kg Körpergewicht bezüglichen Plasmavolumwerte in der postnatalen Periode wachsende Tendenz zeigen. Obgleich die Streuung nicht gering ist, sind die Differenzen nicht nur zwischen den Ergebnissen der I. und II., sondern auch zwischen den Resultaten der II. und III. Untersuchung signifikant.

Tabelle II enthält die g%-Werte der Gesamtproteine, des Albumins und der Globuline. Wie ersichtlich, sinkt der bei der Geburt festgestellte Ge-

* Methode und Resultate der immunelektrophoretischen Untersuchungen werden wir in einer folgenden Arbeit mitteilen.

TABELLE I

Plasmavolumen ml/kg					
Untersuchungen	n	$\bar{x}$	$S\pm$	t	p
I.	31	56	6,75	5,332	0,1%
II.	31	63	8,82	3,270	1%
III.	31	66	8,87		

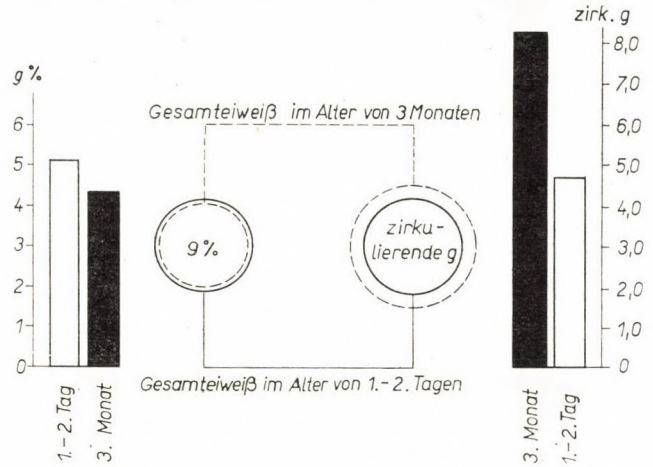


ABB 1. Gesamteiweiß in g% und zirkulierendes Eiweiß in g, nach der Geburt und im dreimonatigen Alter

samteiweißwert von 5,13 g% bis zum Alter von 3 Monaten allmählich auf 4,35 g%. In derselben Zeit sinkt der Albuminwert von 3,40 g% auf 2,82 g% und vermindern sich die Globuline von 1,73 g% auf 1,53 g%. Während jedoch der Gesamteiweißwert in den untersuchten Perioden signifikant abnimmt, obschon das Ausmaß der Spiegelsenkung sich nach dem Alter von 6 Wochen verlangsamt, sinkt der Albumingehalt nur in den auf die Geburt folgenden ersten 6 Wochen signifikant; anschließend ist die Differenz zwischen den Werten bereits gering, und die Veränderung zeigt auch nicht eindeutig sinkende Tendenz. Bei den Globulinen aber folgt auf die anfängliche signifikante Senkung nach der 6. Woche eine Stagnation des Durchschnittswertes.

Ein ganz anderes Bild gewinnen wir von den Globulinen, wenn wir das Gammaglobulin herausheben (Tabelle III). Dann fällt der sehr starke Abfall des Gammaglobulin-g%-Wertes und zugleich die Erhöhung der Serumkonzentration der anderen Globulinarten in die Augen. Alle diese Veränderungen ergaben in sämtlichen untersuch-

TABELLE II

	Gesamteiweiß g%			Albumin g%			Globulin g%		
	I.	II.	III.	I.	II.	III.	I.	II.	III.
1.	5,54	4,96	4,63	3,79	3,34	3,06	1,75	1,62	1,57
2.	5,36	4,95	4,80	3,62	3,27	3,10	1,74	1,68	1,70
3.	4,87	4,03	3,73	3,18	2,61	2,41	1,69	1,42	1,32
4.	4,71	4,53	4,25	3,22	2,93	2,75	1,49	1,60	1,50
5.	4,98	3,56	3,58	3,34	2,29	2,32	1,64	1,27	1,26
6.	5,12	4,38	4,62	3,35	2,83	3,02	1,77	1,55	1,60
7.	5,57	4,45	4,58	3,62	3,01	3,05	1,95	1,44	1,53
8.	5,39	4,66	4,25	3,67	3,14	2,74	1,72	1,52	1,51
9.	5,28	4,10	4,26	3,56	2,75	2,82	1,72	1,35	1,44
10.	4,76	4,06	3,74	3,19	2,69	2,38	1,57	1,37	1,36
11.	4,89	4,12	3,85	3,12	2,72	2,41	1,77	1,40	1,44
12.	5,36	4,04	4,49	3,67	2,66	2,89	1,69	1,38	1,60
13.	4,59	3,75	3,83	3,05	2,50	2,53	1,54	1,25	1,30
14.	4,85	4,20	4,12	3,14	2,78	2,64	1,71	1,52	1,48
15.	5,62	5,28	4,96	3,73	3,55	3,18	1,89	1,73	1,78
16.	4,93	3,85	3,60	3,38	2,84	2,97	1,55	1,01	0,63
17.	5,08	4,51	4,58	3,32	2,98	3,02	1,76	1,41	1,56
18.	5,57	5,30	5,22	3,65	3,50	3,29	1,92	1,80	1,93
19.	5,27	4,75	4,86	3,47	3,10	3,04	1,80	1,65	1,82
20.	5,06	4,19	4,28	3,34	2,73	2,69	1,72	1,46	1,59
21.	5,49	4,78	4,65	3,57	3,15	3,01	1,92	1,63	1,64
22.	5,68	4,82	4,96	3,71	3,13	3,17	1,97	1,69	1,79
23.	4,73	3,92	3,74	3,12	2,57	2,37	1,61	1,35	1,37
24.	5,29	5,21	4,87	3,61	3,45	3,10	1,68	1,76	1,77
25.	5,42	5,04	4,87	3,56	3,25	3,16	1,86	1,79	1,71
26.	5,58	4,64	5,16	3,70	3,08	3,21	1,88	1,56	1,95
27.	4,98	4,70	4,31	3,22	3,12	2,76	1,76	1,68	1,55
28.	4,76	3,79	3,54	3,16	2,41	2,25	1,60	1,38	1,29
29.	4,87	4,30	4,05	3,14	2,83	2,60	1,73	1,47	1,45
30.	5,17	5,14	4,95	3,35	3,31	3,12	1,82	1,83	1,83
31.	4,69	3,82	3,70	3,05	2,53	2,38	1,64	1,29	1,32
Durchschnitt:	5,13	4,45	4,35	3,40	2,93	2,82	1,73	1,51	1,53
Sd. ±	0,33	0,51	0,51	0,24	0,33	0,32	0,13	0,19	0,26
t [30]	=11,330	2,125		11,068	1,199		8,548	0,467	
p	<0,1%	<5%		<0,1%	>20%		<0,1%	>60%	

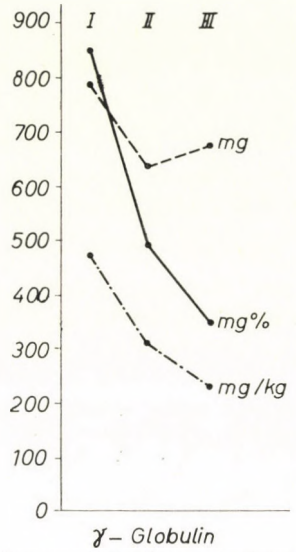


Abb. 2. Gammaglobulin mg%, zirkulierendes Gammaglobulin in g und mg/kg, bei der Geburt, im Alter von 6 Wochen und 3 Monaten

ten Perioden eine signifikante Differenz.

In den Tabellen IV und V sind die zirkulierenden Gesamteiweißmengen in g bzw. mg angegeben. Hier sei lediglich darauf hingewiesen, daß — im Gegensatz zu allen anderen Werten — im Falle von Gammaglobulin auch der zirkulierende Gesamt-mg-Wert bis zum Alter von 6 Wochen sinkt, und obzwar nachfolgend eine Erhöhung zu beobachten ist, dieser Wert im Alter von 3 Monaten noch immer niedriger bleibt als der Ausgangswert (Tabelle V).

Tabelle VI veranschaulicht die zirkulierenden g-Eiweißwerte je kg Körpergewicht. Auch ohne Signifikanzberechnung läßt sich feststellen, daß sowohl der Gesamteiweiß- wie die Albumin- und Globulinwerte bei der Geburt sowie im Alter von 6 Wochen und 3 Monaten im wesentlichen übereinstimmen, d. h. daß sich die auf 1 kg Körpergewicht entfallenden Eiweißmengen in dieser Zeitperiode nicht ändern.

Auch in dieser Beziehung muß jedoch das Gammaglobulin von den alpha- und beta-Globulinen getrennt werden, weil dann offensichtlich wird, daß zwar bei den Gesamtglobulinen ebenso wie beim Gesamteiweiß und bei Albumin keine Veränderung der auf 1 kg Körpergewicht entfallenden Werte eintritt, jedoch die kreisenden Gammaglobulin-mg/kg-Werte ausgesprochen abfallen und die entspre-

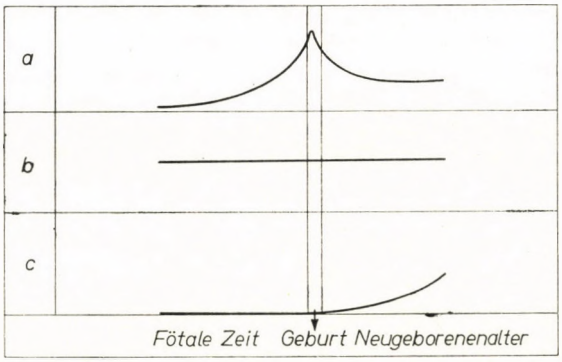


Abb. 3. Intra- und extrauterine Entwicklungsschema der Serumeiweiße

TABELLE III

	Gamma-Globulin g%			Alpha- und beta-Globulin g%		
	I.	II.	III.	I.	II.	III.
1.	0,74	0,52	0,31	1,01	1,10	1,26
2.	0,85	0,56	0,26	0,89	1,12	1,44
3.	0,69	0,40	0,38	1,00	1,02	0,94
4.	0,76	0,43	0,40	0,73	1,17	1,10
5.	0,81	0,55	0,30	0,83	0,72	0,96
6.	0,93	0,58	0,26	0,84	0,97	1,37
7.	0,98	0,54	0,28	0,97	0,90	1,25
8.	0,75	0,40	0,36	0,97	1,12	1,15
9.	0,89	0,47	0,42	0,83	0,88	1,02
10.	0,68	0,50	0,40	0,91	0,87	0,96
11.	0,94	0,51	0,52	0,83	0,89	0,92
12.	1,07	0,62	0,53	0,62	0,76	1,07
13.	0,72	0,37	0,29	0,82	0,88	1,01
14.	0,90	0,45	0,32	0,81	1,07	1,16
15.	0,88	0,49	0,25	1,01	1,24	1,53
16.	0,65	0,32	0,30	0,90	0,69	0,33
17.	0,70	0,38	0,24	1,06	1,03	1,32
18.	1,02	0,57	0,48	0,90	1,23	1,45
19.	0,82	0,46	0,39	0,98	1,19	1,43
20.	0,78	0,59	0,33	0,94	0,87	1,26
21.	1,12	0,63	0,46	0,80	1,00	1,18
22.	0,86	0,45	0,35	1,11	1,24	1,44
23.	0,79	0,42	0,28	0,82	0,93	1,09
24.	0,67	0,41	0,37	1,01	1,35	1,40
25.	0,96	0,49	0,46	0,90	1,30	1,25
26.	0,94	0,57	0,43	0,94	0,99	1,52
27.	0,86	0,56	0,41	0,91	1,12	1,14
28.	0,71	0,44	0,30	0,89	0,94	0,99
29.	0,90	0,53	0,32	0,83	0,94	1,13
30.	1,09	0,64	0,39	0,73	1,19	1,44
31.	0,83	0,46	0,29	0,81	0,83	1,03
Durchschnitt:	0,84	0,49	0,35	0,89	1,02	1,18
Sd. ±	0,13	0,08	0,08	0,10	0,17	0,25
t [30] =	20,720	9,622		4,305	6,093	
p	<0,1%	<0,1%		<0,1%	<0,1%	

TABELLE IV

	Zirkulierendes Gesamteiweiß g			Zirkulierendes Albumin g			Zirkulierendes Globulin g		
	I.	II.	III.	I.	II.	III.	I.	II.	III.
1.	4,321	6,596	9,584	2,956	4,442	6,334	1,365	2,154	3,250
2.	4,931	6,881	9,024	3,330	4,545	5,828	1,601	2,335	3,196
3.	4,285	4,150	6,527	2,798	2,688	4,217	1,587	1,462	2,310
4.	4,144	6,024	10,300	2,834	3,897	6,600	1,310	2,227	3,700
5.	4,581	4,912	8,413	3,073	3,160	5,452	1,508	1,752	2,961
6.	4,710	7,402	11,781	3,092	4,783	7,701	1,718	2,619	4,080
7.	5,570	6,586	8,793	3,620	4,455	5,856	1,950	2,131	2,937
8.	4,743	6,337	8,712	3,230	3,270	5,617	1,513	3,067	3,095
9.	5,438	6,191	10,504	3,667	4,153	6,881	1,771	2,038	3,623
10.	4,331	4,547	6,632	2,903	3,013	4,264	1,428	1,534	2,368
11.	4,325	5,108	6,121	2,746	3,373	3,832	1,579	1,735	2,289
12.	5,798	5,534	9,114	3,964	3,644	5,867	1,834	1,890	3,247
13.	3,304	4,050	6,366	2,196	2,700	4,063	1,108	1,350	2,303
14.	3,783	5,040	7,580	2,449	3,346	4,858	1,334	1,694	2,722
15.	5,058	6,705	8,630	3,357	4,508	5,533	1,701	2,197	3,097
16.	3,648	4,158	5,688	2,512	3,067	4,693	1,136	1,091	0,995
17.	5,080	6,314	9,618	3,320	4,162	6,342	1,760	2,152	3,276
18.	4,734	6,360	9,865	3,103	4,200	6,218	1,631	2,160	3,647
19.	5,173	6,792	9,157	3,401	4,433	6,354	1,772	2,359	2,803
20.	4,351	5,488	9,316	2,872	3,576	5,918	1,479	1,912	3,398
21.	6,390	5,927	9,114	3,927	3,906	5,900	2,463	2,021	3,214
22.	4,544	5,494	8,332	2,968	3,568	4,426	1,576	1,926	3,906
23.	4,115	3,880	5,909	2,714	2,544	3,745	1,401	1,336	2,164
24.	5,025	7,658	9,058	3,430	5,172	5,766	1,585	2,486	3,292
25.	5,745	7,056	8,619	3,774	4,550	5,593	1,971	2,506	3,026
26.	4,798	7,099	11,352	3,182	4,672	7,062	1,616	2,427	4,290
27.	3,834	4,700	6,249	2,479	3,120	4,002	1,355	1,580	2,247
28.	3,445	3,776	4,141	2,433	2,338	2,633	1,012	1,438	1,508
29.	4,285	3,784	5,791	2,763	2,490	3,718	1,522	1,294	2,073
30.	7,341	7,298	8,959	4,757	4,700	5,647	2,584	2,598	3,312
31.	4,349	5,615	6,993	2,959	3,719	4,498	1,390	1,896	2,495
Durchschnitt:	4,715	5,724	8,266	3,123	3,745	5,333	1,592	1,979	2,933

TABELLE V

	Zirkulierendes gamma-Globulin mg			Zirkulierendes alpha- und beta-Globulin mg/kg		
	I.	II.	III.	I.	II.	III.
1.	577	692	642	788	1462	2608
2.	782	778	469	819	1657	2727
3.	607	412	665	980	1050	1645
4.	669	572	960	641	1655	2740
5.	745	759	705	763	993	2256
6.	856	980	663	862	1639	3417
7.	980	799	538	970	1342	2399
8.	660	544	738	853	2523	2357
9.	917	710	1025	854	1328	2598
10.	619	560	720	809	974	1648
11.	827	632	827	752	1103	1462
12.	1156	849	1076	678	1041	2171
13.	518	400	470	590	950	1833
14.	702	540	589	632	1154	2133
15.	792	622	435	909	1575	2662
16.	481	346	474	655	745	521
17.	700	532	504	1060	1620	2772
18.	867	684	907	764	1476	2740
19.	804	658	815	968	1701	2088
20.	671	773	726	808	1139	2672
21.	1232	781	902	1231	1240	2312
22.	688	513	588	888	1413	3318
23.	687	416	442	724	920	1722
24.	637	603	688	948	1883	2604
25.	1018	686	814	953	1820	2212
26.	808	872	902	808	1550	3388
27.	655	560	595	700	1020	1652
28.	547	427	351	465	1011	1157
29.	792	466	458	730	828	1615
30.	1548	909	706	1036	1689	2606
31.	805	676	548	585	1220	1947
Durchschnitt:	785	637	679	807	1342	2254
Sd. ±	222	162	189			
t [30] =	5,329	1,233				
p	<0,1%	>20%				

TABELLE VI

	Zirkulierendes Gesamteiweiß g/kg			Zirkulierendes Albumin g/kg			Zirkulierendes Globulin g/kg		
	I.	II.	III.	I.	II.	III.	I.	II.	III.
1.	2,701	3,472	3,423	1,848	2,338	2,262	0,853	1,132	1,161
2.	2,627	2,870	2,735	1,850	1,894	1,766	0,889	0,973	0,968
3.	3,296	2,442	2,719	2,152	1,582	1,757	1,221	0,860	0,963
4.	2,988	3,171	3,552	2,024	2,051	2,276	0,935	1,172	1,276
5.	3,054	2,729	2,714	2,048	1,755	1,755	1,005	0,973	0,955
6.	2,243	2,847	3,465	1,472	1,839	2,265	0,818	1,007	1,200
7.	2,932	2,745	2,931	1,905	1,898	1,952	1,026	0,888	0,979
8.	3,162	3,169	3,226	2,147	1,635	2,080	1,009	1,534	1,146
9.	2,472	2,211	2,919	1,667	1,487	1,911	0,805	0,727	1,009
10.	3,095	2,675	2,652	2,073	1,772	1,706	1,020	0,902	0,947
11.	2,703	2,432	2,267	1,716	1,606	1,419	0,987	0,826	0,848
12.	2,416	1,976	2,604	1,652	1,302	1,676	0,766	0,675	0,928
13.	2,753	2,700	3,031	1,830	1,800	1,935	0,923	0,900	1,096
14.	2,522	2,652	2,915	1,633	1,761	1,868	0,889	0,892	1,047
15.	3,161	3,048	2,631	2,098	2,049	1,908	1,063	0,998	1,068
16.	2,806	2,310	2,370	1,932	1,704	1,955	0,874	0,606	0,415
17.	3,387	3,508	3,315	2,213	2,312	2,439	1,173	1,195	1,260
18.	2,630	2,544	3,182	1,724	1,680	2,006	0,906	0,864	1,176
19.	3,043	3,234	3,157	2,001	2,111	2,191	1,042	1,123	0,966
20.	2,719	2,888	3,005	1,795	1,882	1,909	0,924	1,006	1,096
21.	2,778	2,195	2,604	1,707	1,447	1,686	1,071	0,748	0,918
22.	2,865	2,747	2,976	1,855	1,784	1,578	0,985	0,963	1,395
23.	2,939	2,425	2,178	1,939	1,590	1,628	1,001	0,831	0,941
24.	3,350	3,170	3,019	2,288	2,463	1,922	1,057	1,184	1,097
25.	2,872	2,714	2,968	1,887	1,750	1,928	0,986	0,964	1,043
26.	2,822	2,958	3,243	1,872	1,946	2,018	0,951	1,011	1,226
27.	2,731	2,765	2,403	1,771	1,835	1,539	0,968	0,929	0,865
28.	2,871	2,517	1,801	2,027	1,559	1,145	0,843	0,959	0,656
29.	2,678	2,226	1,868	1,842	1,465	1,430	1,015	0,761	0,797
30.	2,936	2,516	2,422	1,903	1,621	1,526	1,034	0,896	0,895
31.	2,899	3,119	2,582	1,972	2,062	1,666	0,926	1,053	0,924
Durchschnitt:	2,886	2,755	2,832	1,898	1,809	1,843	0,963	0,957	1,014
Sd. ±	0,269	0,364	0,442	0,185	0,269	0,287	0,101	0,180	0,191
t [30] =	1,785	0,944		2,043	0,324		0,422	1,705	
p	>5%	>30%		~5%	>70%		>60%	>5%	

TABELLE VII

	Zirkulierendes gamma-Globulin mg/kg			Zirkulierendes alpha- und beta-Globulin mg/kg		
	I.	II.	III.	I.	II.	III.
1.	361	364	229	492	768	942
2.	434	325	142	455	648	826
3.	467	242	277	754	618	686
4.	478	301	331	457	871	945
5.	497	422	228	508	551	727
6.	408	377	195	410	630	1005
7.	515	333	179	511	555	800
8.	440	272	273	569	1262	873
9.	417	254	285	388	473	724
10.	442	329	288	578	573	659
11.	517	301	306	470	525	542
12.	482	303	307	284	372	621
13.	432	267	224	491	633	872
14.	468	284	227	421	608	820
15.	495	283	150	568	713	918
16.	370	191	198	504	415	217
17.	466	296	194	607	899	1066
18.	482	274	292	424	590	884
19.	532	313	281	510	810	685
20.	419	407	234	505	599	862
21.	535	289	258	536	459	660
22.	430	257	210	555	706	1185
23.	491	260	192	510	571	749
24.	425	287	226	632	897	871
25.	509	256	281	455	708	762
26.	534	363	258	417	648	968
27.	468	329	229	500	600	636
28.	456	285	153	387	674	503
29.	528	275	176	487	486	621
30.	619	314	191	415	582	704
31.	536	376	203	390	677	721
Durchschnitt:	473	307	232	490	650	782
Sd. ±	54	50	51	89	172	186
t [30] =	13,429	5,102		6,300	3,893	
p	<0,1%	<0,1%		<0,1%	<0,1%	

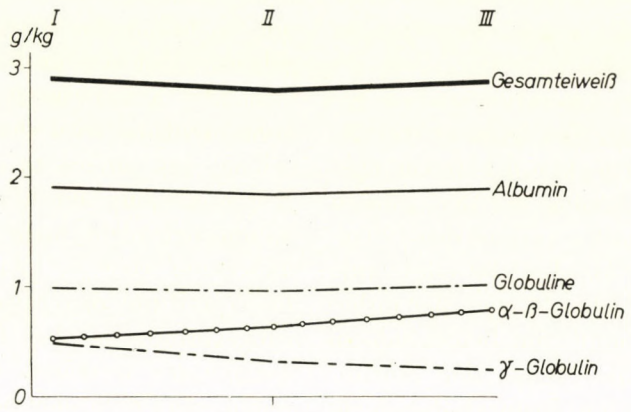


Abb. 4. Serumeiweiß in g/kg bei der Geburt, im Alter von 6 Wochen und 3 Monaten

chenden alpha- und beta-Globulinwerte beträchtlich ansteigen (Tabelle VII).

Besprechung

In den meisten Arbeiten, die sich mit den Serumeiweißveränderungen bei Neugeborenen und Säuglingen beschäftigen, wird nur die Entwicklung der prozentualen Zusammensetzung der Serumproteine berücksichtigt. Im allgemeinen hat man nicht festgestellt, wie sich die Gesamtmenge der in der ganzen Blutbahn zirkulierenden Eiweißstoffe in der Periode der »physiologischen Hypoproteinämie« verändert. Auf deren Bedeutung haben in anderem Zusammenhang auch Schuler [61] und Miltényi [45] hingewiesen. Besonders wichtig erscheint diese Frage anläßlich des Studiums der Serumeiweißstoffe von Frühgeborenen, weil deren Plasmavolumen im I. Trimenon zunimmt.

Smith [66] fand, das Frühgeborene verfüge über ein relativ größeres Plasmavolumen als der reife Säugling oder der Erwachsene. Schulman und Smith [62] geben das Plasmavolumen nach der Untersuchung von 38 (1—94 Tage alten) Frühgeborenen mit 62 ml/kg an. Sisson und Mitarbeiter [65] konstatierten bei 51 Frühgeborenen, daß der in der ersten Woche bestimmte Plasmavolumwert von 59,3± 10,55 ml/kg in der 6. Woche auf 73,4±1,49 ml/kg gestiegen sei. Ebenfalls eine Erhöhung des auf 1 kg Körpergewicht entfallenden Volumens beobachteten Gomirato-Sandrucci und Nicola [21] an 21 (14—95 Tage alten) Frühgeborenen. Die eigenen Untersuchungsbefunde [9] sprechen gleichfalls dafür, daß das Frühgeborene schon bei der Geburt ein verhältnismäßig großes Plasmavolumen besitzt, das sich späterhin — auf 1 kg Körpergewicht bezogen — signifikant vermehrt. Wenn es sich aber so verhält, so ist es zur realeren Beurteilung der Serumeiweißwerte des Frühgeborenen in der postnatalen Periode unerläßlich, auch die Entwicklung des Plasmavolumens zu berücksichtigen, wie

dies in bezug auf reife Neugeborene und Säuglinge schon TREVORROW [70] betont hat.

Die zitierten Literaturangaben geben keine eindeutige Antwort auf die Frage, ob die Zunahme der Blutmenge, des Plasmavolumens bei den jungen Frühgeborenen im Verlauf des I. Trimenons eine gleichmäßig steigende Tendenz zeigt, obwohl man dies unbedingt wissen muß, um beurteilen zu können, ob die Menge der Serumproteine bei den Frühgeborenen in der untersuchten Periode tatsächlich abnimmt oder ob es sich nur um eine Konzentrationssenkung handelt.

Auf Grund der eigenen Resultate dürfen wir feststellen, daß in der Entwicklung des Serumeiweißspiegels bei den Neugeborenen dem Dilutionsfaktor eine Rolle zufällt und sich dessen Wirkung im I. Trimenon kontinuierlich manifestiert. Dies bedeutet zugleich, daß die Inkongruenz zwischen Eiweißabbau und Eiweißsynthese, die angesichts der Ergebnisse der üblichen Routinebestimmungen angenommen werden könnte, nicht besteht.

Die prozentuale Verminderung der Serumeiweißwerte tritt ein, weil der mit der raschen Entwicklung einhergehende intensive Stoffwechsel eine große Blutmenge beansprucht, die das Frühgeborene — ebenso wie der sich im Klimamilieu entwickelnde Atrophiker oder der sich im Pubertätsalter befindliche Jugendliche — hauptsächlich durch Vermehrung des Plasmavolumens gewährleistet. Mit diesem ständig wachsenden Volumen vermag die Eiweißsynthese beim Frühgeborenen nicht Schritt zu halten. So bildet das Frühgeborene vergebens selbst eine größere als die verbrauchte Eiweißmenge: die Serumkonzentration wird dauernd solange sinken, bis einerseits der auf 1 kg Körpergewicht entfallende Plasmavolumwert nicht mehr weiter steigt, anderseits aber — hauptsächlich infolge Reifung des Eiweißsynthetisierungsvermögens der Leber — das Tempo der Synthese sich dem der reifen Säuglinge nähert. Abb. 1 zeigt ebenfalls, daß die bei Frühgeborenen selbst einen extrem niedrigen Grad erreichende »physiologische Hypoproteinämie« nicht auf insuffizienter Synthese beruht. Stellen wir nämlich die natalen Serumgesamteiweiß-g%-Werte und die gesamten zirkulierenden g-Werte mit Kreisen aus einer fortlaufenden Linie dar, deren Radius jeweils 2 cm beträgt, und die Werte im Alter von 3 Monaten mit Kreisen aus gestrichelten Linien, deren Gebiet sich zu dem des Kreises mit 2 cm Radius so verhält, wie der natale Serumgesamteiweißspiegel zu dem im Alter von 3 Monaten, so fällt beim g%-Wert der den Wert im Alter von 3 Monaten anzeigende Kreis innerhalb, im Falle des zirkulierenden g-Wertes außerhalb des natalen. Die Senkung des auf 100 ml Serum entfallenden Eiweißspiegels bzw. die Erhöhung des zirkulierenden Gesamteiweißwertes bringen auch die zu beiden Seiten der Abbildung untergebrachten Säulendiagramme deutlich zum Ausdruck.

Berechtigterweise stellt sich nunmehr die Frage, warum sich, sofern

die Serumeiweißspiegelsenkung des Frühgeborenen hauptsächlich auf »Verdünnung« beruht, das Gammaglobulin anders verhält, d. h. warum im Falle von Gammaglobulin auch der zirkulierende Gesamt-mg-Wert sinkt (Tabelle V, Abb. 2).

Es war schon in der Zusammenstellung der g%-Werte (Tabelle III) zu sehen, daß der Gammaglobulinspiegel postnatal fast sturzartig abfällt, d. h. in einem wesentlich größeren Tempo, als das Plasmavolumen sich vermehrt. Deshalb kann bei der Beurteilung des eigenartigen Verhaltens des Gammaglobulins der Umstand nicht außer acht gelassen werden, daß es sich hierbei um das einzige, auch bei der Geburt in hoher Konzentration meßbare Eiweiß mütterlichen Ursprungs handelt, dessen Synthese durch den Säugling erst später einsetzt. Infolgedessen stehen wir im Falle des Gammaglobulins tatsächlich dem Faktum gegenüber, daß Abbau und Synthese nicht im Einklang stehen und die Inkongruenz auch noch durch Dilution gesteigert wird.

In Abb. 3 ist dies schematisch dargestellt. Hier haben wir anhand der Literaturangaben drei mögliche Typen der intra- und extrauterinen Entwicklung der Eiweißfraktionen veranschaulicht: Unter a) sieht man die Entwicklung von Gammaglobulin, mit dem die Frucht im letzten Drittel der Gravidität in beträchtlichem Maße versorgt wird, wobei die Versorgung bei der Geburt den Höhepunkt erreicht. Nachdem das Neugeborene selbst noch kein Gammaglobulin produziert, tritt postnatal eine plötzliche Spiegelsenkung ein. Die mit b) bezeichnete Kurve gilt für den Fall, wo die Synthese gewisser Eiweißstoffe (z. B. Albumin, alpha$_2$-Globulin) bereits intrauterin in Gang kommt und keine diaplazentare Übertragung besteht. In diesem Fall erfolgt durch die Geburt sozusagen keinerlei Veränderung, vielmehr geht die Synthese gleichmäßig weiter vor sich. Mit der Möglichkeit c) haben wir es zu tun, wenn vom Fötus irgendein Eiweiß (z. B. Immunglobulin A und M) nicht oder nur in unbedeutendem Maße erzeugt wird und auch die diaplazentare Übertragung fehlt oder spärlich ist. In diesem Fall stellen wir bei der Geburt eine sehr niedrige Konzentration oder das Fehlen der Fraktion fest, und zwar so lange, bis infolge Ingangkommens oder Steigerung der Eigenproduktion eine gleichmäßige Erhöhung eintritt.

Angesichts dieser Verhältnisse wird die Tatsache verständlich, daß in den postnatalen Wochen nicht nur der mg%-, sondern auch der zirkulierende Gesamt-mg-, ja sogar die mg/kg-Gammaglobulinwerte abnehmende Tendenz zeigen.

Schwieriger läßt sich die Frage beantworten, wie das biologisch unreife Frühgeborene imstande sein kann, die auf 1 kg Körpergewicht entfallenden Gesamteiweiß-, Albumin- und Gesamtglobulinwerte ungeachtet der sich in hohem Maße verändernden Serumeiweißkonzentration auf gleichem Niveau zu halten, obschon selbst innerhalb der Globuline keine einheitliche Entwicklungstendenz in Er-

scheinung tritt (Tabelle VI, VII; Abb. 4). Sehr wahrscheinlich erfordert die Sicherung der Entwicklung, des Wachstums, die Ungestörtheit der physiologischen Funktionen die Anwesenheit eines gewissen konstanten Eiweißspiegels, an dessen Aufrechterhaltung vielleicht ein zentraler Regulationsmechanismus beteiligt ist. Bemerkt sei, daß Nährstoffeiweiß vom Frühgeborenen — wie auch die Befunde von BÁTHORY und Mitarbeiter [3] bezeugen — gut verwertet wird.

Selbst der mitunter sehr niedrige Bluteiweißspiegel des Frühgeborenen führt interessanterweise nicht zur Ödembildung. Ungeachtet der ständig sinkenden Konzentration der bei der Aufrechterhaltung des kolloidosmotischen Drucks eine große Rolle spielenden Serumeiweißkörper entwickelt sich Ödem in der Regel erst dann, wenn auch andere daran beteiligte Faktoren in Richtung auf eine Ödembildung wirken. Anscheinend gleichen sich diese intra- und extravasal wirkenden Kräfte den »physiologischen« Erfordernissen entsprechend aus, so daß wir bei dem sich gut entwickelnden Frühgeborenen wegen Ödembildung nur selten zum Eiweißersatz gezwungen sind.

Auf Grund der mitgeteilten Ergebnisse wollen wir uns kurz noch mit der für die Praxis sehr wichtigen Frage der Gammaglobulin-Prophylaxe befassen. Bekanntermaßen hängt das Widerstandsvermögen den Infektionen gegenüber — neben anderen spezifischen und unspezifischen Faktoren — in hohem Maße auch von der Gammaglobulinkonzentration im Serum ab. Hypogammaglobulinämie kommt laut KOLTAY und ÉBREY [33] sowie ZIMÁNYI und BARANYAI [77] im Säuglings- und Kindesalter nicht selten vor. Aus unseren Resultaten aber darf geschlossen werden, daß bei Frühgeborenen nicht nur die Konzentration von Gammaglobulin im Serum abnimmt, sondern sich im ersten Vierteljahr auch die Gesamtmenge des kreisenden Gammaglobulins vermindert. Da gerade in dieser Periode verschiedene iatrogene Schädigungen (z. B. Staphylokokken-Infektion) eine große Gefahr für das Frühgeborene bedeuten, scheint die — in der Praxis bereits mehr oder weniger verwirklichte — Gammaglobulin-Prophylaxe angezeigt zu sein. Indessen dürfen wir diese Frage trotz der unzweifelhaft günstigen Ergebnisse in der Praxis nicht einfach auf die Frage der Substitution vereinfachen, obschon uns ungeachtet der auftauchenden Besorgnisse gerade die günstigen statistischen Angaben dazu berechtigen, dem Frühgeborenen auch auf diese Weise über die kritischste Periode seines Lebens hinwegzuhelfen.

Die in vorliegender Arbeit mitgeteilten Ergebnisse zeigen, daß die physiologischen Eigentümlichkeiten der Frühgeborenen — so auch die Entwicklung bzw. Reifung der Serumeiweißstoffe — nur unter Berücksichtigung komplexer Faktoren studiert werden können. Unsere Arbeit kommt der Wirklichkeit am nächsten, wenn sie sich auf die Erforschung der individuellen Entwicklung stützt.

Zusammenfassung

Bei 31 gesunden Frühgeborenen wurde das Plasmavolumen am 1.—2. Tage nach der Geburt sowie im Alter von 6 Wochen und 3 Monaten bestimmt. Die gleichzeitig festgestellten g%-Werte des Gesamteiweißspiegels und der Eiweißfraktionen wurden mit Hilfe des Plasmavolumens auf zirkulierende g- bzw. mg-Werte umgerechnet.

Die Bestimmung des Plasmavolumens erfolgte nach der Farbstoffverdünnungsmethode mit Evansblau, die des Serumgesamteiweißwertes nach dem Mikro-Kjeldahl-Verfahren. Die Analyse der Serumeiweißfraktionen wurde papierelektrophoretisch vorgenommen.

Im Gegensatz zu den Gesamteiweiß-, Albumin- und Globulin-g%-Werten, die sich verringern, zeigen die zirkulierenden g-Werte steigende Tendenz. Dagegen weisen nicht nur die mg%-, sondern auch die zirkulierenden Gesamt-mg- und mg/kg-Gammaglobulinwerte sinkende Tendenz auf, wenngleich die Senkung der zirkulierenden mg-Werte weniger ausgeprägt zutage tritt als die der mg%-Werte.

Literatur

1. Angelopoulos, B., Bechrakis, G.: Electrophoretic analysis of serum proteins, lipoproteins, and glucoproteins in healthy newborn infants, older infants, and children in Greece. — J. Pediat. **57,** 66 (1960).
2. Bakwin, H.: Dehydratation in newborns. — Amer. J. Dis. Child. **24,** 497 (1922).
3. Báthory, P., Gergely, K., Surányi, Gy.: Adatok a koraszülöttek nitrogénanyagcseréjéhez. — Gyermekgyógyászat **3,** 245 (1952).
4. Bleek, H., Hartmann, F.: Vergleichende elektrophoretische Untersuchungen über das Serumeiweißbild im Retroplacentar- und Nabelvenenblut, unmittelbar nach der Geburt. — Klin. Wschr. **29,** 257 (1951).
5. Borrone, C., Cerruti, P.: Studio immunelettroforetico delle proteine seriche nel neonato prematuro ed a termine. — Minerva pediat. **12,** 1413 (1960).
6. Brock, J.: Biologische Daten für den Kinderarzt. II. Auflage Springer Verlag, Berlin — Göttingen — Heidelberg 1954.
7. Cacciari, E., Musiani, S.: Comportamento delle proteine seriche e della bilirubinaemia nell'immaturo durante il primo mese di vita. — Clin. pediat. (Bologna) **41,** 180 (1959).
8. Csorba, S., Jezerniczky, J.: Serum protein values in premature infants in the first three months of life. — Acta paediat. Acad. Sci. hung. **5,** 411 (1964).
9. Csorba, S., Jezerniczky, J.: Plasma- und Blutvolumen bei Frühgeborenen im I. Trimenon. — Acta paediat. Acad. Sci. hung. **7,** 65 (1966).
10. Darrow, D. C., Cary, M. K.: Serum albumin and globulin of newborn, premature and normal infants. — J. Pediat. **3,** 573 (1933).
11. De Sario, P. N.: Il compartamento delle proteine totali, delle mucoproteine e delle polisaccaridi nel siero del cordone umbilicale. — Minerva pediat. **9,** 611 (1957).
12. Dickhoff, J., Schmidt, J.: Zur Leberfunktion des reifen und unreifen Neugeborenen. — Arch. Kinderheilk. **159,** 113 (1959).
13. Dietel, V., Lohmann, D.: Die Entwicklung der Serumeiweißkörper bei Frühgeborenen. — Z. Kinderheilk. **84,** 560 (1960).
14. Drevon, B., Pigeand, H., Donikian, R.: Sur les protéines du serum de nouveau-né (étude électrophorétique).

— Bull. Soc. Chim. biol. (Paris) **37,** 613 (1955).
15. Ewerbeck, H., Levens, H. E.: Elektrophoretische Untersuchungen am Fetalserum. — Klin. Wschr. **28,** 582 (1950).
16. Ewerbeck, H., Levens, H. E.: Die Bildung der Serumeiweißkörper bis zur Geburt und ihre Beziehung zum mütterlichen Serumeiweiß-Spektrum während der Schwangerschaft. — Mschr. Kinderheilk. **98,** 436 (1950).
17. Felmann, K.: Studies on the behaviour of serum immune globulins in premature infants, newborn infants, in healthy and in sick infants. — Pediat. pol. **39,** 153 (1964).
18. Fewralewa, G. V.: Фебралеба, Г. В.: Делкобнй а липоиднай соэйлав сиборолйки кроби нобороженнах Педиатрия **41/7,** 47 (1962).
19. Galdo, A., Moreno Martin, J., Medina, D., Mora, J.: Estudio electroforetico de las proteinas y lipoproteinas en el prematuro. — Rev. esp. Pediat. **18,** 667 (1962).
20. Gatto, A.: Il protidogramma serico nei neonati prematuri e a termine. — Acta paediat. lat. (Reggio Emilia) **13,** 58 (1960).
21. Gomirato-Sandrucci, M., Nicola, P.: Comportamento della massa plasmatica ed eritrocitaria nell'immaturo. — Minerva pediat. **12,** 401 (1960).
22. Grell, A., Stürmer, K.: Der Bluteiweißgehalt von Feten und Neugeborenen mit Berücksichtigung übertragener Kinder. — Arch. Gynäk. **182,** 497 (1953).
23. Grunewald, E., Rominger, E.: Weitere Untersuchungen über den Wassergehalt des Blutes. — Z. Kinderheilk. **33,** 65 (1922).
24. Hitzig, W. H.: Die physiologische Entwicklung der »Immunglobuline« (Gamma-und $Beta_2$-Globuline). — Helv. paediat. Acta **12,** 596 (1957).
25. Hitzig, W. H.: Das Bluteiweißbild beim gesunden Säugling. — Helv. paediat. Acta **16,** 46 (1962).
26. Hitzig, W. H.: Die Plasmaproteine in der klinischen Medizin. — Springer Verlag, Berlin — Göttingen — Heidelberg 1963.
27. Imperato, C.: Ricerche elettroforetiche sulle proteine seriche del lattante sano ed immaturo. — Lattante **22,** 449 (1951).
28. Imperato, C.: Ricerche sulle proteine seriche del lattante in condizioni normali e patologiche mediante l'elettroforesi. — Lattante **23,** 321 (1952).
29. Janeway, Ch. A., Gitlin, D.: The gamma-globulins. — Advanc. Pediat. **9,** 65 (1957).
30. Karte, H.: Elektrophorese der Blutserumproteine im Säuglingsalter. — Z. Kinderheilk. **73,** 467 (1953).
31. Karte, H.: Immunelektrophoretische Befunde bei Neugeborenen und Frühgeborenen. — Mschr. Kinderheilk. **107,** 108 (1959).
32. Knapp, E. L., Routh, J. J.: Electrophoretic studies of plasma proteins in normal children. — Pediatrics **4,** 508 (1949).
33. Koltay, M., Ébrey, B. P.: Frequency of hypogammaglobulinaemia and its significance in pediatrics. — Ann. paediat. (Basel) **201,** 296 (1963).
34. Körver, G.: Ergebnisse über Gammahypoglobulinämie. — Klin. Wschr. **31,** 1036 (1953).
35. Körver, G.: Elektrophoretische Untersuchungen des Bluteiweißes im Kindesalter. — Mschr. Kinderheilk. **108,** 346 (1960).
36. Kropp, E.: Elektrophoretische Serumeiweißuntersuchungen im Kindesalter. — Mschr. Kinderheilk. **98,** 159 (1950).
37. Kulkarni, B. S., Satoskar, R. S., Pakikh, M. N., Chitre, R. G.: Electrophoretic studies of serum protein patterns in newborn Indian infants. — Arch. Dis. Childh. **34,** 392 (1959).
38. Künzer, W., Zanner, J., Zeisel, H.: Der Serumeiweißgehalt von Unreifgeburten. — Klin. Wschr. **29,** 327 (1951).
39. Levy, F. M.: Évolution de l'immunité chez le nouveau-né et le nourrisson. — Rev. Immunol. (Paris) **24,** 31 (1960).
40. Lombos, O., Hutás, Zs., Szőnyi, L., Gofman, L.: Serum gamma globulin synthesis and the role of the bone marrow plasmocytes in early infancy. — Ann. paediat. (Basel) **201,** 86 (1963).
41. Longworth, L. G., Curtis, R. M., Pembroke, R. H.: The electrophoretic analysis of maternal and fetal plasmas and sera. — J. clin. Invest. **24,** 46 (1945).
42. Martin Du Pan, R., Scheidegger, J. J., Roulet, H.: Étude électrophorétique des protéines sériques chez le prématuré pendant les 4 premières années de sa vie. — Arch. franç. Pédiat. **10,** 1013 (1953).
43. Martin Du Pan, R., Scheidegger, J. J., Wenger, P., Koechli, B., Roux, J., Rabinowitz, J.: Le passage transplacentaire de la gammaglobuline chez la femme. — Étud. néo-natal. **7,** 71 (1958).
44. McMurray, L. G., Roe, J. H., Sweet, L. K.: Plasma protein studies on

normal newborn and premature infants. I. Plasma protein values for normal full term and normal premature infants. II. Use of concentrated normal human serum albumin in treatment of premature infant. — Amer. J. Dis. Child. **75,** 265 (1948).
45. Miltényi, M.: Increase of plasma volume in rheumatic fever: its effect on serum protein pattern and erythrocyte count. — Ann. paediat. (Basel) **197,** 229 (1961).
46. Moore, D. H., Martin Du Pan, R., Boxton, C. L.: An electrophoretic study of maternal, fetal and infant sera. — Amer. J. Obstet. Gynec. **57,** 312 (1949).
47. Muralt, G. V., Gugler, E.: Die Reifung der Immunglobuline. — Helv. med. Acta **26,** 410 (1959).
48. Norton, P. M., Kunz, H., Pratt, E. L.: Electrophoretic analysis of serum proteins in premature infants. — Pediatrics **10,** 527 (1952).
49. Nyman, M.: Serum haptoglobin. Methodological and clinical studies. — Scand. J. clin. Lab. Invest. **11,** Suppl. 39 (1959).
50. Pfau, P.: Die Serumproteine von Feten, Neugeborenen und übertragenen Säuglingen. — Arch. Gynäk. **185,** 208 (1954).
51. Pincus, J. B., Gittleman, I. F., Schmerzler, E., Brunetti, N.: Protein levels in serum of premature infants fed diets varying in protein concentration. — Pediatrics **30,** 622 (1962).
52. Poyner-Wall, P., Finch, E.: Protein requirements of infants. IV. Serum protein concentrations in normal full-term infants. — Arch. Dis. Childh. **25,** 129 (1950).
53. Rapoport, M., Rubin, M., Chaffee, D.: Fractionation of the serum and plasma proteins by salt precipitation in infants and children. — J. clin. Invest. **22,** 487 (1943).
54. Reiss, E.: Untersuchungen der Blutkonzentration des Säuglings. — Jb. Kinderheilk. **70,** 311 (1909).
55. Röpke, G.: Über die Serumeiweißverhältnisse bei frühgeborenen Kindern unter besonderer Berücksichtigung der plasmacellulären Pneumonie. — Z. Kinderheilk. **73,** 601 (1953).
56. Saito, M., Gittleman, I. F., Pincus, J. B., Sobel, A. E.: Plasma protein patterns in premature infants of varying weights on the first day of life. — Pediatrics **17,** 657 (1956).
57. Scheidegger, J. J., Martin Du Pan, R.: Étude immuno-électrophorétique des protéines sériques du nouveau-né et du nourrisson. — Étud. néo-natal. **6,** 135 (1957).
58. Schmidt, G. W.: Über das Verhalten des Serumeiweißgehaltes im ersten Lebensjahr. — Z. Kinderheilk. **70,** 476 (1952).
59. Schmidt, G. W.: Über die Veränderungen des Serumeiweißes im Säuglingsalter. — Med. Klin. **53,** 747 (1958).
60. Schmidt, G. W.: Klinische Befunde zur Gamma-Globulinbildung im 1. Trimenon. — Mschr. Kinderheilk. **108,** 499 (1960).
61. Schuler, B.: Die Elektrophorese bei inneren Krankheiten. — In: Antweiler, H. J. (Herausg.): Die quantitative Elektrophorese in der Medizin, Springer Verlag, Berlin 1952. S. 95.
62. Schulman, I., Smith, C. H.: The blood volume in premature infants. — Amer. J. Dis. Child. **88,** 575 (1954).
63. Severi, F., Matteis, A.: Variazioni delle proteine seriche nell'immaturo in condizioni normali in seguito ad infezioni acute e sotto stimulazioni antigeniche artificiali. — Aggiorn. pediat. **9,** 491 (1958).
64. Severi, F., Matteis, A.: Comportamento delle proteine seriche nel nato immaturo dal quarto mese al terzo anno di età. — Aggiorn. pediat. **10,** 351 (1959).
65. Sisson, T. R., Whalen, L. E., Telek, A.: The blood volume of infants. II. The premature infant during the first year of life. J. Pediat. **55,** 430 (1959).
66. Smith, C. A.: The physiology of the newborn infant. 3rd ed. — Blackwell, Oxford, 1959.
67. Stiehm, E. R.: Serum levels of immune globulins in health and disease. — Pediatrics **37,** 715 (1966).
68. Tirlea, J., Novac, B., Venturini, E., Eliás, M.: Vorläufige Mitteilung über die Elektrophorese der Serumproteinämie bei Frühgeborenen. — Pediatria (Buc.) **7,** 405 (1958).
69. Torday, F., Fröhlich, E.: Die Eiweißzusammensetzung der Blutflüssigkeit bei angeborener Lebensschwäche. — Mschr. Kinderheilk. **55,** 425 (1933).
70. Trevorrow, V. E.: Concentration of gamma-globulin in the serum of infants during the first three months of life. — Pediatrics **24,** 746 (1959).
71. Tudvad, F., Birch-Andersen, A., Marner, I. L.: Serum protein values in premature infants. Paperelectrophoresis. — Acta paediat. (Stockh.) **46,** 329 (1957).
72. Tur, A. F.: Der Eiweißgehalt im Blut bei jungen Kindern. — Pediatriya **8/9,** 8 (1934). Ref.: Zbl. Kinderheilk. **30,** 231 (1935).

73. Vivell, O., Sick, T.: Immunelektrophoretische Untersuchungen über die Entwicklung der Serumproteine beim Menschen. — Z. Kinderheilk. **84,** 349 (1960).
74. Werder-Kind, H.: Das Serumeiweißbild beim Frühgeborenen. — Helv. paediat. Acta **18,** 450 (1963).
75. Zak, S. J., Good, R. A.: Immunochemical studies of human gammaglobulins. — J. clin. Invest. **38,** 579 (1959).
76. Zapp, E.: Immunelektrophoretische Untersuchungen zur Herkunft des Gamma-Globulins beim Neugeborenen. — Mschr. Kinderheilk. **108,** 120 (1960).
77. Zimányi, I., Baranyai, P.: Hypoglobulinämisches Syndrom im Kleinkindesalter. — Ann. paediat. (Basel) **188,** 16 (1957).

Dr. S. Csorba
Gyermekklinika
Debrecen, Ungarn

Acta Paediatrica Academiae Scientiarum Hungaricae Vol. 8 (2), pp. 165—169 (1967)

Antigenicity of Macroglobulin 19S in the Serum of Newborns and Infants

By

M. Szabolcs and S. Csorba

Central Research Laboratory and Department of Paediatrics, University Medical School, Debrecen

(Received November 15, 1966)

In earlier ultracentrifugation studies it has been shown that the serum macroglobulin level, which is high at birth (5.4±1.75 per cent) rises still higher (7.41±1.64 per cent) until the end of the first trimester[1]. Electrophoresis reveals macroglobulin 18—20S, homogeneous in the ultracentrifuge, to consist of two differently mobile proteins (gamma M and alpha$_2$ M), and the present investigation had the purpose to determine which of the two fractions was responsible for the observed rise, since the earlier results seemed to justify the conclusion that the fraction alpha$_2$ M was the responsible factor. That this is so can be demonstrated

(i) by immune electrophoresis of the whole serum, and

(ii) by immune electrophoresis of the serum fractions.

The great number (18 to 24) of precipitation bands makes it difficult to evaluate the immune-electrophoretic picture of whole serum, whereas the number of components is contiderably less in the individual fractions and this facilitates interpretasion. The method of gel filtration was employed in order to separate the protein fractions to be examined.

Human serum, filtered on Sephadex G-200 gel in the presence of a suitable solvent (e.g. a pH 8 solution containing 0.2 M NaCl and 0.1 M Tris buffer), gives three peaks. As evidenced by analytical ultracentrifugation, the first peak contains mainly 18—20S, the second 6—7S, and the third 4—4.5S components. Immune electrophoresis of the first peak settles the question as to whether neonatal macroglobulin 19S consists largely of alpha$_2$ globulin and whether it is the increase of this fraction which elevates the level of macroglobulins in the first three months.

Method

Gel filtration of 1 to 2 ml infantile serum was done by the method of Killander and Flodin [9], and that of Roskes and Thompson [12] on two Sephadex-G-200 (Pharmacia, Uppsala) columns. One column, 2.12 cm in diameter and 31.5 cm high, contained 105 ml, while the other, identical in diameter and 54 cm high, contained 180 ml, of Sephadex. Elution diagrams were based on the extinctions of 2.5 to 5.0 ml fractions measured at 280 mμ. Layer thickness was 0.5 cm. A VSU-type

Zeiss spectrophotometer was used. Sedimentation was done in a Phywe type U 77 ultracentrifuge. A MOM polar planimeter was used for indicating on the sedimentation diagrams the proportion of components with different sedimentation coefficients.

Dissociation of the macroglobulin fraction lasted 20 minutes and was effected at room temperature in 2-mercaptoethanol applied at a final concentration of 0.1 M [15].

Immune electrophoresis was carried out with antihuman horse serum by SCHEIDEGGER's micromethod [14].

RESULTS

Sephadex G-200 filtration of infantile serum yielded three fractions under the given experimental conditions. In the elution diagram, as presented in Fig. 1 a—b, the highest elution peaks of the macroglobulin fraction amounted to 40 and 31 per cent, respectively, of the volume of the column.

The immune electrophoretic pattern of fraction M is illustrated in Fig. 2a—d.

(a) Infant of 3 months. There are three precipitation bands in the bottom part of the plate. That of alpha$_2$ M in the middle is sharply defined; the band of gamma M is to the right, that of albumin-like contamination to the left of it. (The latter was identified in the ultracentrifuge, too.) (Fig. 3a) The upper parts show the immune electrophoretic pattern of serum obtained from a healthy control baby.

(b) Fraction M of the serum of a patient suffering from gamma-M-macroglobulinaemia. Contamination towards the albumin zone can be seen.

(c) Mixture of fraction M from the serum of the macroglobulinaemic patient under (b) and that from the serum of a three-month-old healthy baby under (a). (a : b = 3 : 1).

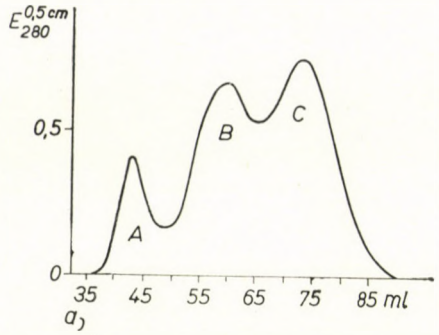
(d) Fraction M of serum of two-day-old infant. No gamma M is visible.

Fig. 3a shows the homogeneity of the ultracentrifuged fraction M from the serum of the three-month-old infant. As in the cases illustrated in Fig. 2, a component with albumin-like sedimentation coefficient (4 to 4.5S) was present beside macroglobulin 18—20S.

DISCUSSION

Fraction M of the serum of mature newborn babies and three-month old infants has been subjected to immune electrophoresis. No presence of gamma M globulin was observed immediately after birth, although it has repeatedly been demonstrated in newborn babies [1, 2, 3, 4, 5, 8, 9, 11, 13]. This apparent contradiction may be due to that only a few cases have so far been examined by our methhod, and, besides, gamma M globulin cannot invariably revealed immediately after birth even if whole serum is used. Additional investigations, including those made with monovalent immune sera, are necessary to settle the problem.

The present results have confirmed our earlier assumption that the macroglobulin 18—20S of newborns and young infants consists largely of a



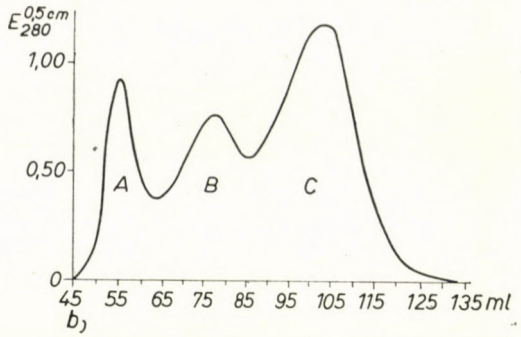


FIG. 1a). Elution diagram of serum made with a 31.5 cm high, b). that made with a 54 cm high, Sephadex G-200 column. A-peak = macroglobulin; B-peak = globulins; C-peak = mainly albumin. Ordinate: extinction at 280 mμ; abscissa: volume (in ml) of solution dripping off the column

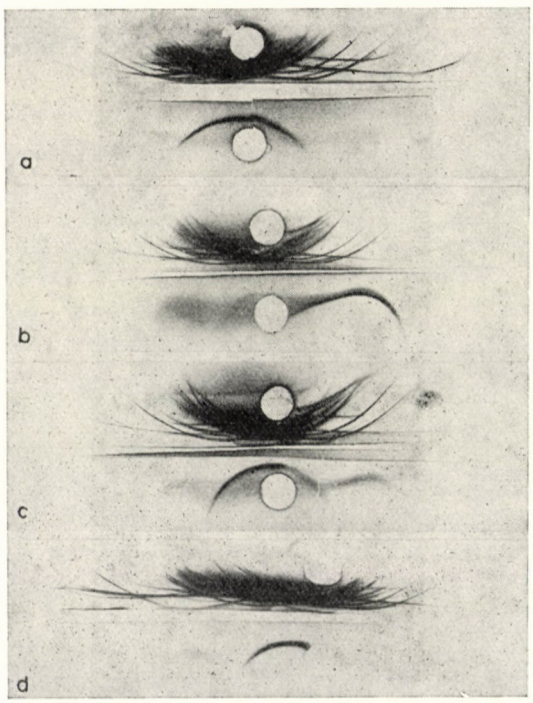


FIG. 2. Immune electrophoretic pattern of fraction M. (Further details in the text)

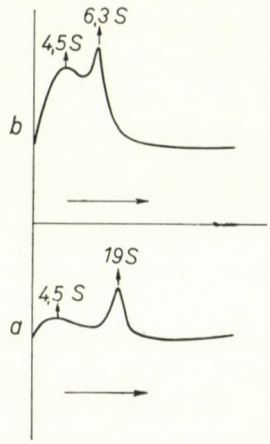


FIG. 3a). Sedimentation diagram of fraction M isolated from the serum of a 3-month-old infant. b). Same as Fig. 3a, in the presence of 0.1 M 2-mercaptoethanol. Direction of sedimentation: ⟶

substance of alpha$_2$ M antigenicity. Observations made on three-month old infants show the gradual appearance of gamma M globulin in the course of the first three months. Problems regarding the interproportion of the two kinds of macroglobulin require further investigation.

We have succeeded in demonstrating by treatment with 2-mercaptoethanol that, — apart from alpha$_2$ M macroglobulin which constitutes its greatest part, — fraction M contains a second component of low sedimentation coefficient (6 to 6.5S) (Fig. 3b). It is known [6] that alpha$_2$ M globulin isolated from adult serum can likewise be dissociated by 2-mercaptoethanol treatment. This suggest the probability that alpha$_2$ macroglobulin is composed of the same subunits in both young infants and adults.

Sephadex G-200 gel was found by KILLANDER and FLODIN [9] as also by ROSKES and THOMPSON [12] to be suitable for obtaining fraction M in a pure state. Although our observations in connection with immune electrophoresis and ultracentrifugation do not support this statement, we regard the gel-filtration method as suitable for the separation of serum fractions and for the study of their antigenicity. It is in any case less laborious than other current methods (e.g. density gradient ultracentrifugation, preparative electrophoresis, zone electrophoresis, etc.) which require great technical skill and consume much time.

SUMMARY

The serum of newborns and three-month-old babies has been fractionated on Sephadex G-200 gel; the macroglobulin fraction so obtained was then subjected to immune electrophoresis.

REFERENCES

1. CSORBA, S., SZABOLCS, M., KARMAZSIN, L.: Vergleichende Ultrazentrifugenuntersuchungen des Serummakroglobulinspiegels bei gesunden reifen Neugeborenen. Acta paediat. Acad. Sci. hung. **7,** 269 (1966).
2. GUGLER, E., MURALT, G. VON, BÜTLER, R.: Die immunelektrophoretische Analyse der menschlichen Serumproteine. Schweiz. med. Wschr. **89,** 703 (1959).
3. GUGLER, E., MURALT, G.: Über immunelektrophoretische Untersuchungen an Frauenmilch-Proteinen. Schweiz. med. Wschr. **89,** 925 (1959).
4. HITZIG, W. H.: Praktische und theoretische Ergebnisse neuerer Bluteiweißuntersuchungen. Schweiz. med. Wschr. **90,** 1449 (1960).
5. HITZIG, W. H.: Das Bluteiweißbild beim gesunden Säugling. Helv. paediat. Acta **16,** 46 (1961).
6. ISLIKER, H.: Zur Chemie der Makroglobuline. Helv. med. Acta **25,** 41 (1958).
7. KARTE, H.: Immunelektrophoretische Befunde bei Neugeborenen und Frühgeborenen. Mschr. Kinderheilk. **107,** 108 (1959).
8. KARTE, H.: Die Immunelektrophorese in der Pädiatrie. Klin. Wschr. **37,** 571 (1959).
9. KILLANDER, J., FLODIN, P.: The fractionation of serum proteins by gel filtration. Vox Sang. **7,** 113 (1962).
10. KOLTAY, M., BACKHAUSZ, R., BÁTORY, G., VIRÁG, I.: Bestimmung der Beta-2

M- (IgM) Globuline in Seren von Neugeborenen und Säuglingen. Z. Immunforsch. **130,** 368 (1966).
11. Muralt, G. von, Gugler, E.: Die Reifung der Immunglobuline. Helv. med. Acta **26,** 410 (1959).
12. Roskes, S. D., Thompson, T. E.: A simple molecular sieve technique for detecting macroglobulinaemia. Clin. chim. Acta **8,** 489 (1963).
13. Roth, N.: Zur semiquantitativen Erfassung der beiden Serum-Immun-Globuline $Beta_2$ A und $Beta_2$ M im Neugeborenen- und Kindesalter. Ann. paediat. (Basel) **199,** 548 (1962).
14. Scheidegger, J. J.: Une micro-méthode de l'immunoélectrophorèse. Int. Arch. Allergy **7,** 103 (1955).
15. Szabolcs, M.: Kóros macroglobulinok viscosimetriás kimutatása. Kísérl. Orvostud. **17,** 511 (1965).
16. Vivell, O., Sick, T., Lips, G.: Nachweis von Beta-2-Fraktionen im Nabelschnurserum. Klin. Wschr. **38,** 721 (1960).

Dr. M. Szabolcs
Orvostudományi Egyetem
Központi Kutató Laboratórium
Debrecen, Hungary

Acta Paediatrica Academiae Scientiarum Hungaricae Vol. 8 (2), pp. 171–204 (1967)

Lymphogene Enzephalopathie

Ein neues Krankheitsbild und seine Behandlung

Von

M. Földi, F. Obál, A. Kahán, A. Wagner,
E. Csanda und E. Börcsök

II. Innere Klinik, Physiologisches Institut, Augenklinik und Neurologisch-Psychiatrische Klinik der Medizinischen Universität Szeged

(Eingegangen am 17. November 1966)

Wir möchten in den folgenden eine zusammenfassende Übersicht über das neue Krankheitsbild geben, dessen theoretische Grundlagen wir im Verlauf der letzten 5 Jahre ausarbeiteten und das wir *lymphogene Enzephalopathie* nannten. Einzelne Teile des theoretischen Materials sind in Form von Vorträgen und Abhandlungen bereits mitgeteilt worden [5, 6, 13, 12, 10, 11, 21, 43, 59, 14].

Definition

Die lymphogene Enzephalopathie ist eine Erkrankung des Zentralnervensystems, die infolge von insuffizienter Halslymphströmung zustande kommt. Bei gewissen nicht genügend definierten, aber brauchbaren Begriffen, wie »Pseudotumor cerebri«, »benigne intrakraniale Hypertension«, »otitischer Hydrozephalus«, »akute Enzephalopathie unbekannter Genese der Säuglinge und Kleinkinder«, handelt es sich zum Teil um lymphogene Enzephalopathien.

Charakteristisch für das Krankheitsbild sind verschiedene neurale, Augen- und Hautsymptome. Diejenigen Formen der lymphogenen Enzephalopathie, die mit Lymphödem des Gesichtes und eventuell mit Lingua plicata einhergehen, sind nichts anderes als Fälle des Melkersson–Rosenthal–Miescher-Syndroms.

Anatomie

Nach der heute noch allgemein verbreiteten Auffassung fällt dem zervikalen Lymphgefäßsystem im Säftekreislauf des Hirngewebes überhaupt keine, in der Resorption des Liquor cerebrospinalis lediglich eine untergeordnete und in funktioneller Beziehung zu vernachlässigende Rolle zu.

Wohlbekannt ist jedoch die Tatsache, daß gut definierte Verbindungen zwischen den intrakranialen Strukturen und dem Lymphgefäßsystem des Halses bestehen:

a) Durch die arachnoidalen Scheiden der Geruchnervenfasern treten Stoffe aus dem Liquor cerebrospinalis in das Stroma der Nasenhöhlenschleimhaut, wo sie in die Lymphkapillaren gelangen.

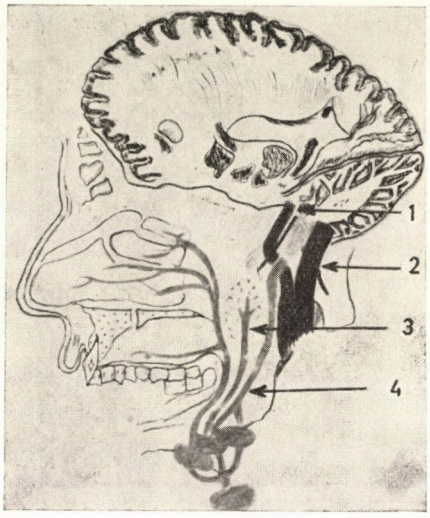


Abb. 1. Schema eines Teiles der zerebralen Lymphdrainage (die Lymphgefäße der Nasenhöhle und der Retrobulbarregion sind nicht angegeben). 1 = Arteria carotis interna; 2 = Vena jugularis interna 3 = Tonsille; 4 = vom Foramen jugulare in Nachbarschaft der Tonsille zu den Halslymphknoten verlaufendes Lymphgefäß

b) Durch die arachnoidale Scheide des Sehnerven treten Stoffe aus dem Liquor cerebrospinalis in das orbitale Fett- und Muskelgewebe. Es gelang uns der Nachweis, daß hier Lymphkapillaren anwesend sind, welche diese Stoffe aufnehmen [10].

c) Wir stellten fest, daß Lymphkapillaren in der Durasubstanz um das Foramen jugulare anzutreffen sind, die sich in einem Halslymphgefäß sammeln, das in Nachbarschaft der Arteria carotis interna und der Vena jugularis interna verläuft [15].

Bei den regionalen Lymphknoten all dieser Lymphbahnen handelt es sich um dieselben Lymphknoten, die zugleich die Lymphgefäße aufnehmen, welche die Nasennebenhöhlen und die Mund-Rachenhöhle drainieren (Abb. 1).

d) Bekannt ist fernerhin, daß die subarachnoidal eingespritzten Stoffe auch durch die arachnoidalen Scheiden der spinalen Nerven treten und in die im epiduralen lockeren Bindegewebe beginnenden Lymphkapillaren gelangen.

Experimentelle lymphogene Enzephalopathie

Lymphogene Enzephalopathie vermochten wir im *Tierversuch* durch radikale Unterbindung der Lymphgefäße und Lymphknoten des Halses zustande zu bringen.

Nachdrücklich sei hier betont, daß wir bei diesem operativen Eingriff weder Arterien noch Venen oder Nerven unterbinden.

Vom 2. Tage nach der Operation schwillt der Kopf der Tiere mehr und mehr an. Sie zeigen ein verändertes Verhalten, das durch eine eigenartige Apathie gekennzeichnet ist. Zuvor ausgebaute bedingte Reflexe erlöschen, und die Tiere sind außerstande, etwas Neues zu erlernen. Die Krampfschwelle des Zentralnervensystems ist herabgesetzt, was mittels Pentetrazol-Belastung leicht nachgewiesen werden kann: eine Standard-Pentetrazol-Dosis bringt bei den an lymphogener Enzephalopathie leidenden Tieren einen wesentlich und statistisch signifikant länger dauernden Krampfanfall mit kürzerer Latenzzeit zustande als bei den pseudooperativ behandelten Tieren. Die Barbiturat-

empfindlichkeit nimmt zu. Mit Augenspiegelung läßt sich Papillenödem nachweisen und mittels histologischer Untersuchung feststellen, daß selbst die Substanz der Retina ödematös aufgelockert ist.

Der Intrakranialdruck ist angestiegen.

Im EEG wird hohe, langsame Delta-Theta-Aktivität dominant.

Im Liquor cerebrospinalis ändert sich die Zellzahl nicht. Die Kolloidreaktionen bleiben negativ, und mit Routineverfahren kann eine Vermehrung des Liquoreiweißgehaltes nicht aufgezeigt werden. Kjeldahlometrisch läßt sich indessen die statistisch signifikante Vermehrung des Stickstoffgehaltes im Liquor feststellen [20]. Die Permanganat-Reduktionsprobe [8] im Liquor wird statistisch signifikant positiv.

Die morphologische Grundlage dieser funktionellen Störungen bilden Gehirnödem, Hydrozephalus internus sowie schwere licht- und elektronenmikroskopisch nachweisbare Nervenzellveränderungen.

Im allgemeinen erreichen diese Symptome zwischen dem 3. und 7. Tage nach der Operation den Höhepunkt, worauf sie sich im Verlauf von zwei Wochen allmählich zurückentwickeln. Die Spontanheilung läßt sich folgendermaßen erklären:

Bei der Operation vermag man niemals eine totale Lymphblockade herbeizuführen; durch vikariierende Erweiterung übernehmen die verbliebenen Lymphgefäße die Funktion der verschlossenen. Überdies ist mit einer Regeneration der Lymphgefäße und, wie dies Wallace und Mitarb. [57] nach radikaler Halsdissektion röntgenkinematographisch nachgewiesen haben, mit der Entwicklung von lymphatikovenösen Verbindungen zu rechnen.

Lymphogene Enzephalopathie des Menschen

Beim Menschen gibt es eine iatrogene Form der lymphogenen Enzephalopathie, und zwar hauptsächlich als Folgeerscheinung der zwecks operativer Behandlung des Kehlkopfkarzinoms vorgenommenen Blockdissektion. Bekanntlich werden in diesen Fällen die am Hals angetroffenen Lymphknoten sorgfältig beseitigt.

Die lymphogene Enzephalopathie entwickelt sich als typisches Krankheitsbild hauptsächlich infolge von oto-rhino-laryngologischen Krankheitsbildern, die mit zervikaler Lymphadenitis einhergehen. Wie bereits erwähnt, sind die regionalen Lymphknoten dieses Bereiches mit den regionalen Lymphknoten der intrakranialen Strukturen identisch, so daß alle banalen Krankheiten, die zur Schwellung dieser Lymphknoten führen, wie Tonsillitis, Pharyngitis, Nasennebenhöhlenentzündung, aber auch Influenza, Morbilli, die »gewöhnliche Erkältung« usw., lymphogene Enzephalopathie zustande bringen können. Bei akuter Lymphadenitis ist die Einströmung der Lymphe von den intrakranialen Strukturen her automatisch erschwert. Das vom Foramen jugulare kommende Lymphgefäß verläuft aber so nahe an der hinteren Rachen-

wand, daß auch mit dem direkten Übergreifen eines entzündlichen Prozesses, der Perilymphangitis, Lymphangitis und Lymphgefäßthrombose, gerechnet werden muß. Der die entzündlichen Prozesse so häufig begleitende Lymphangiospasmus [47] kann sich ebenfalls entwickeln. Chronische Lymphadenitiden und Lymphangitiden führen mitunter zur definitiven mechanischen Insuffizienz der zerebralen Lymphdrainage.

TAILLENS [54] hat einen Fall der sich auf Grund von totaler zervikaler Lymphblockade entwickelnden lymphogenen Enzephalopathie beschrieben. Zungenkrebs verursachte diffuse zervikale Lymphangitis cancerosa, wobei jedoch die Venen vollständig intakt blieben. Nach dem Gesichts-, Zungen- und Augenlidödem trat ein Exophthalmus hervorrufendes Retroorbitalödem auf. Die Todesursache war Gehirnödem.

LYON und Mitarb. [36] teilten unter dem Namen Enzephalopathie unbekannter Herkunft bei Säuglingen und Kleinkindern Krankheitsbilder mit, in deren Hintergrund eine entzündliche Erkrankung des Quellengebietes der Halslymphgefäße stand; in sämtlichen Fällen konnten Meningitis, Enzephalitis oder die Entzündung irgendeines zerebralen Venensinus ausgeschlossen werden. Ihre neuropathologischen Befunde gleichen in hohem Maße den Krankheitsbildern, die wir bei der experimentellen lymphogenen Enzephalopathie sahen.

QUINCKE [44] hat 1893 unter dem Namen »Meningitis serosa« zuerst das Syndrom beschrieben, das man heute »Pseudotumor cerebri« zu nennen pflegt. Diese Bezeichnung stammt von NONNE [40], der damit Krankheitsbilder umreißen wollte, die »auf Grund unserer gegenwärtigen Erfahrungen und Kenntnisse die Diagnose Gehirntumor gerechtfertigt erscheinen ließen, aus denen aber nach weiterer Beobachtung hervorgeht, daß die Diagnose doch nicht zutraf, und die retrospektive kritische Analyse ermöglicht auch später nicht die Klarstellung der Frage, was zu dieser Fehldiagnose geführt hat. Hierzu rechnen einerseits Fälle, die in Dauerheilung übergehen, anderseits solche, die obduziert werden; bei letzteren fällt der Obduktionsbefund negativ aus«. NONNE vertrat noch die Auffassung, daß Pseudotumor cerebri ein einheitliches Krankheitsbild sei.

Heute wissen wir, daß es sich keineswegs so verhält. KEHRER [32] hat z. B. 22 Krankheitsbilder angeführt, die zu Pseudotumor cerebri führen können. In der Literatur fanden wir jedoch keinerlei Angaben, die es gestatten würden, diese außerordentlich weitverzweigte Krankheitsgruppe auf einen gemeinsamen pathophysiologischen Nenner zu bringen.

Wir meinen, daß dem Begriff Pseudotumor cerebri lediglich diejenigen mit intrakranialer Drucksteigerung und mit Papillenödem einhergehenden Fälle zugereiht werden dürfen, bei denen nicht nur eine echte Hirngeschwulst, sondern auch jeder andere zu intrakranialer Drucksteigerung führende pathologische Prozeß mit Sicherheit ausgeschlossen werden kann. So können z. B. die Thrombose

irgendeines zerebralen Venensinus, die Stenose des Aquaeductus Sylvii oder seine Obstruktion, Arachnitis hypertensiva, Gehirnhämatome und Infarkte [38] naturgemäß intrakraniale Drucksteigerung verursachen, aber es hat keinen Sinn, in diesen Fällen von Pseudotumor cerebri zu sprechen, da doch die Diagnose einfach und präzis gestellt werden kann: Sinusthrombose usw. usw.

Untersuchen wir die in der Literatur beschriebenen Pseudotumor cerebri-Formen nach diesen Gesichtspunkten, so gehören die Fälle deutlich zwei Gruppen an:

1. Zur einen Gruppe rechnen Fälle, in deren Hintergrund verschiedene primäre, zervikale Lymphadenitis verursachende Erkrankungen deutlich zu erkennen sind.

2. Zur anderen Gruppe zählen fettleibige Frauen mit endokrinen Störungen, weiterhin mit Glukokortikoiden dauerhaft behandelte Kinder.

Die Krankheitsbilder der 1. Gruppe sind nichts anderes als regelrechte lymphogene Enzephalopathien.

Die Bilder der 2. Gruppe werden wir später analysieren.

Beim MELKERSSON—ROSENTHAL—MIESCHER-Syndrom handelt es sich unserer Auffassung nach um eine lymphogene Enzephalopathie, der sich ein Lymphödem der Kopfweichteile und bisweilen Lingua plicata zugesellt.

Die einschlägige Literatur und das eigene Material zeigen in der überwiegenden Mehrzahl der Fälle deutlich den oto-rhino-laryngologischen Hintergrund. SCHUERMANN [48] hat bereits 1954 darauf hingewiesen, daß es sich beim MELKERSSON—ROSENTHAL—MIESCHER-Syndrom um die gleichzeitige Erkrankung von 4 Systemen, der Muskulatur, der Nerven, der Blutgefäße und der Lymphgefäße, handelt.

Offen blieb jedoch die Frage, welches dieser vier Systeme primär erkrankt. Der Umstand, daß im Tierversuch mittels zervikaler Lymphblockade ein mit dem genannten Syndrom weitgehend übereinstimmendes Bild zustande gebracht werden kann, spricht dafür, daß die pathologische Veränderung der Lymphgefäße das Primäre, d. h. das Syndrom ein lymphogenes Krankheitsbild, nämlich lymphogene Enzephalopathie ist.

Im Zusammenhang mit dem MELKERSSON — ROSENTHAL — MIESCHER-Syndrom haben wir unlängst darauf hingewiesen [16], daß das Wesentliche dieses nach PATON [42] rätselhaften Krankheitsbildes eine oto-rhino-laryngologisch bedingte Störung der Kopflymphströmung sei, die in den Weichteilen mit kongenital vermindertem Widerstandsvermögen Lymphödem, sodann Elephantiasis und im Zentralnervensystem eine mit Intelligenzschädigung verbundene regelrechte lymphogene Enzephalopathie verursacht. Einzelne Fälle dieser seltenen Krankheit sind in der Literatur veröffentlicht worden. So beschrieb unlängst KUNSTADTER [34] einen Fall, der nach Otitis media begann und bei dem konvulsive Zeichen im EEG zutage traten. BROSER und BENDER erwähnen einen Patienten,

bei dem spontane epileptiforme Krampfanfälle auftraten [3]. Vom ausschlaggebenden Argument, der Wirksamkeit der Panthenol-Pyridoxin-Therapie beim MELKERSSON—ROSENTHAL — MIESCHER-Syndrom, hatten wir 1964 noch keine Kenntnis. Nach unserer Auffassung ist die klassische Form des Syndroms die mit Lymphödem des Gesichts bzw. mit Elephantiasis einhergehende Form der lymphogenen Enzephalopathie. Im eigenen Krankenmaterial war ein mehr oder minder umfangreiches Kopfweichteilödem bei 30% der Patienten vorhanden.

DAS KLINISCHE BILD DER LYMPHOGENEN ENZEPHALOPATHIE DES MENSCHEN

Auffallenderweise waren 21 unserer 30 Fälle (70%) Frauen. Diese Erscheinung ist bisher ebensowenig geklärt wie der Umstand, daß beim Pseudotumor cerebri-Krankenmaterial mit gemischter Ätiologie dieselbe Verteilung unter den Geschlechtern zu beobachten ist. So waren z. B. 83% der Fälle von FRICK [22], 73% der Fälle von DANDY [7], 90% der Fälle von FOLEY [9] und 100% der Fälle von PETERSON und Mitarbeitern [43] Frauen.

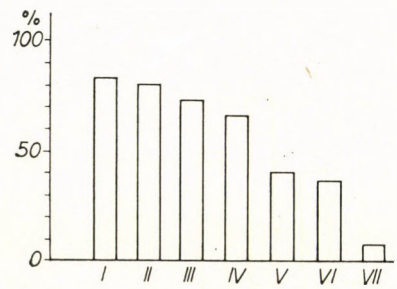


ABB. 2. Prozentuales Vorkommen der klinischen Symptome auf Grund von 30 Fällen lymphogener Enzephalopathie. I = Kopfschmerzen; II = Schwindelgefühl; III = verringertes Konzentrationsvermögen; IV = Brechreiz; V = Sehstörung; VI = Bewußtseinsverlust; VII = beschwerdefrei

Als Beschwerden der Patienten treten Kopfschmerzen, Schwindelgefühl, Nachlassen des Konzentrationsvermögens, Brechreiz, Erbrechen, Sehstörungen und Bewußtseinsverlust in Erscheinung (Abb. 2).

Ophthalmologische Symptome

Diese manifestieren sich entweder gesondert oder gemeinsam

a) am Augenlid (Augenlidödem),

b) an der Konjunktiva (Hyperämie, gegebenenfalls Phlyktäne),

c) an der Papille (Ödem),

d) an der Retina (Ödem).

Der ophthalmologische Befund war in 80% der Fälle positiv. In 50% der positiven Fälle trat die Veränderung bilateral, in den anderen 50% linksseitig zutage. In der Hälfte der mit bilateralen Veränderungen einhergehenden Fälle waren die Symptome linksseitig ausgeprägter als rechtsseitig.

Analysieren wir diese Lokalisation der ophthalmologischen Symptome als Funktion der Länge der Anamnese, so ergibt sich, daß die Veränderungen im Falle der kürzesten Anamnese linksseitig, im Falle längerer Anamnese bilateral mit linksseitiger Dominanz und im Falle der längsten Anamnese bilateral und symmetrisch auftreten. Die Gleichung des Zusammenhanges: $y = 1{,}36 \times$ (Abb. 3, 4, 5, 6, 7).

Angesichts des Krankheitsbildes der lymphogenen Enzephalopathie wird verständlich, daß zahlreiche ophthalmologische Krankheitsbilder Lymphstauungssymptome aufweisen.

So ist seit langer Zeit bekannt, daß sich zur Vergrößerung der Kopf- und Halslymphknoten häufig Phlyktäne gesellt (aus einem Lymphozytenhaufen bestehender Knoten mit umschriebener Hyperämie und Schwellung), ebenso die Schwellung der Nase und Lippen (daher der andere Name des Krankheitsbildes: Conjunctivitis scrophulosa; Hinweis auf die Schweinsrüsselartigkeit von Nase und Lippen) [1]. Beim MELKERSSON—ROSENTHAL—MIESCHER-Syndrom steht zwar eher die Lippen- und Zungenschwellung im Vordergrund, doch kommen auch eine phlyktäneartige Veränderung der Binde- und Hornhaut [24], Augenlidschwellung [30], ja sogar ein Sehnervenprozeß [49, 3, 16] vor.

Eine Forme fruste der lymphogenen Enzephalopathie ist u. A. jeder

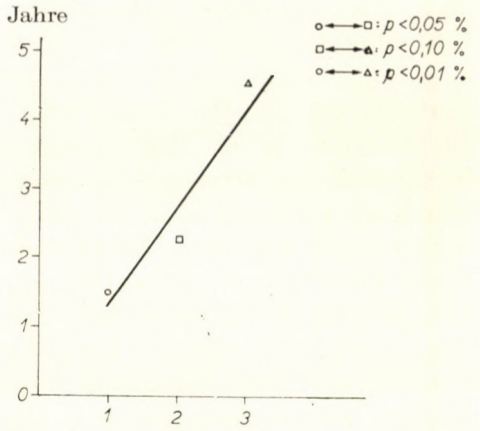


ABB. 3. Zusammenhang zwischen Lokalisation der ophthalmologischen Veränderungen und Länge der Anamnese bei lymphogener Enzephalopathie. 1 = Nur am linken Auge; 2 = an beiden Augen, aber linksseitig in schwerer Form; 3 = gleich schwer an beiden Augen

Fall, bei dem die Entzündung der Nasennebenhöhlen vom mehr oder weniger ausgeprägten Ödem des homolateralen Sehnervenkopfes begleitet ist (VAN DER HOEVESches Zeichen; 55, 56). In diesen Fällen von »entzündlicher« ödematöser Auflockerung können sich die krumm gewordenen

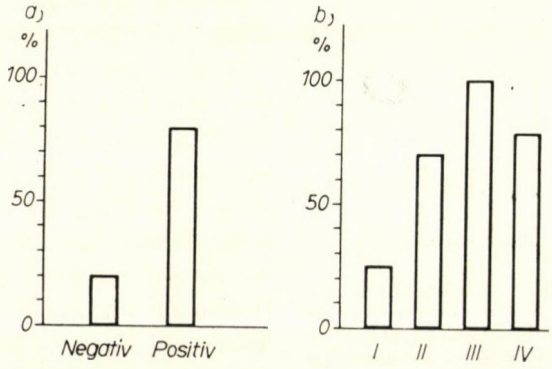


ABB. 4. Ophthalmologischer Befund (a) sowie prozentuales Vorkommen der einzelnen ophthalmologischen Symptome in den positiven Fällen (b) bei 30 an lymphogener Enzephalopathie leidenden Patienten. I = Augenlidödem; II = hyperämische Konjunktiva; III = Papillenödem; IV = Retinalödem

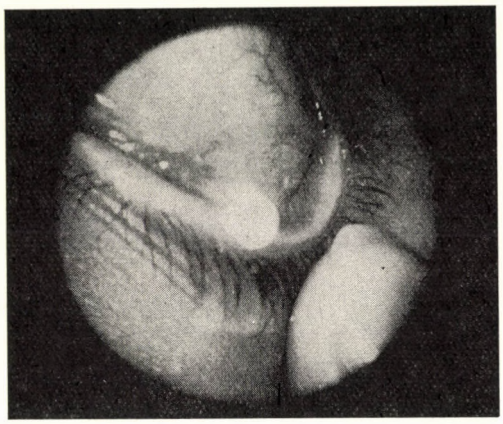


Abb. 5. Lymphzyste in der Umbiegungslinie der Konjunktiva

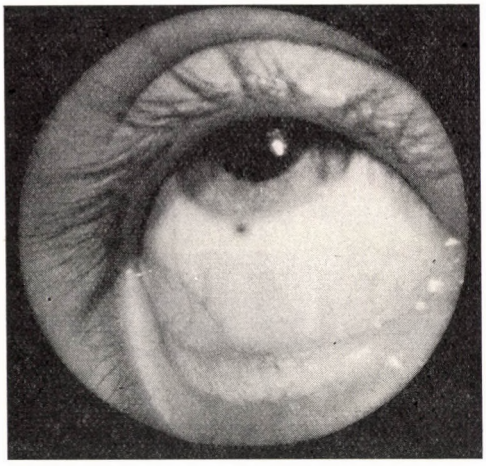


Abb. 6. Umschriebene Hyperämie an der bulbären Bindehaut

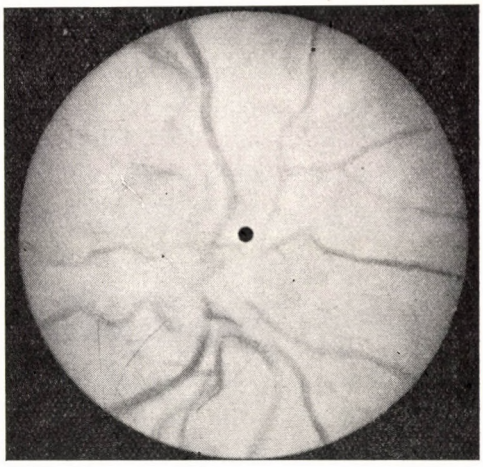


Abb. 7. Papillenschwellung und krumme Gefäße am Augenhintergrund

Gefäße der Retina synchron mit dem Puls bewegen.

Die *neurologische Untersuchung* fällt entweder völlig negativ aus oder ergibt kleine Abweichungen, wie z. B. Gesichtsnervparese, seltener Lähmung oder eine geringe Reflexdifferenz.

Im EEG erscheinen hohe-langsame Delta-Theta-Wellen. Ist das EEG negativ, so empfehlen wir eine Pentetrazol-Belastung. Verabreichen wir einem gesunden Menschen je Minute und kg Körpergewicht iv. 10 mg Pentetrazol, so erscheint die konvulsive Aktivität im EEG erst nach 9—10 Minuten. Bei der lymphogenen Enzephalopathie ist die Empfindlichkeit bedeutend erhöht: die konvulsiven Gruppen erscheinen viel rascher, ja nach einer niedrigen Dosis können typische epileptiforme Krampfanfälle auftreten.

In 90% der Fälle zeigte das EEG ein pathologisches Bild. Bei 74% der Fälle mit pathologischem EEG erschienen die Krankheitszeichen in der Aktivität der linken Hemisphäre. Diese sonderbare Erscheinung — das linksseitige Übergewicht der ophthalmologischen und EEG-Veränderungen — vermögen wir nur theoretisch zu erklären.

Beim Studium der experimentellen lymphogenen Enzephalopathie konstatierten wir ebenfalls, daß die asymmetrische Kammererweiterung beim Hund linksseitig häufiger in Erscheinung trat und die Störung in der Halslymphströmung vor allem in der Funktion der Formatio reticularis des Gehirnstammes eine pathologische Veränderung herbeiführt. Möglicherweise sind die pathologischen EEG-Manifestationen deshalb häufiger auf der linken Seite zu beobachten, weil die Veränderungen in der Aktivität der Formatio reticularis an der dominanten linken Hemisphäre stärker in die Augen fallen. Weiterhin kann auch der Umstand von Bedeutung sein, daß sich der linksseitige Truncus jugularis in den Ductus thoracicus ergießt, während der rechtsseitige selbständig in den Angulus venosus mündet; es ist anzunehmen, daß im letzteren deswegen günstigere Strömungsverhältnisse vorliegen. Für die linksseitige Dominanz der ophthalmologischen Veränderungen ist vielleicht der letztere Faktor verantwortlich.

Die *psychologische Untersuchung* bei der lmyphogenen Enzephalopathie deutet auf eine schwere Störung im Konzentrationsvermögen und im bewahrenden sowie reproduktiven Gedächtnis. Die Persönlichkeit ist charakteristisch katatoniform. Bei einzelnen Erwachsenen, die an lymphogener Enzephalopathie leiden, entspricht die Intelligenz der des Kleinkindes.

Ebenso wie bei der experimentellen lymphogenen Enzephalopathie fällt die Permanganat—Reduktionsprobe auch in menschlichen Fällen häufig positiv aus. Für den Ätiopathomechanismus des Krankheitsbildes ist der Umstand wichtig, daß wir nach Tonsillektomie eine wesentliche Verkürzung der Reduktionszeit beobachteten. In anderen Fällen war nach Tonsillektomie das EEG verschlechtert (Abb. 8).

In 42% unserer Fälle fanden wir eine eigenartige, an das Pseudoxanthoma elasticum erinnernde Veränderung am Hals (Abb. 9).

Auf ein »schwaches Bindegewebe« ist es möglicherweise zurückzuführen, daß banale Hals-Nasen-Ohrenerkrankungen, wie sie im Laufe des Lebens sozusagen bei jedem Menschen einmal oder mehrmals auftreten, bei derartigen Individuen leichter zur lymphogenen Enzephalopathie bzw. zu deren mit Lymphödem einhergehenden Form, dem MELKERSSON—ROSENTHAL—MIESCHER-Syndrom führen:

1. Schwere bzw. wiederholte oto-rhino-laryngologische Entzündungen + normale Bindegewebsstrukturen →lymphogene Enzephalopathie.

2. Leichtere oto-rhino-laryngologische Entzündungen + »schwache« Bindegewebsstrukturen → lymphogene Enzephalopathie.

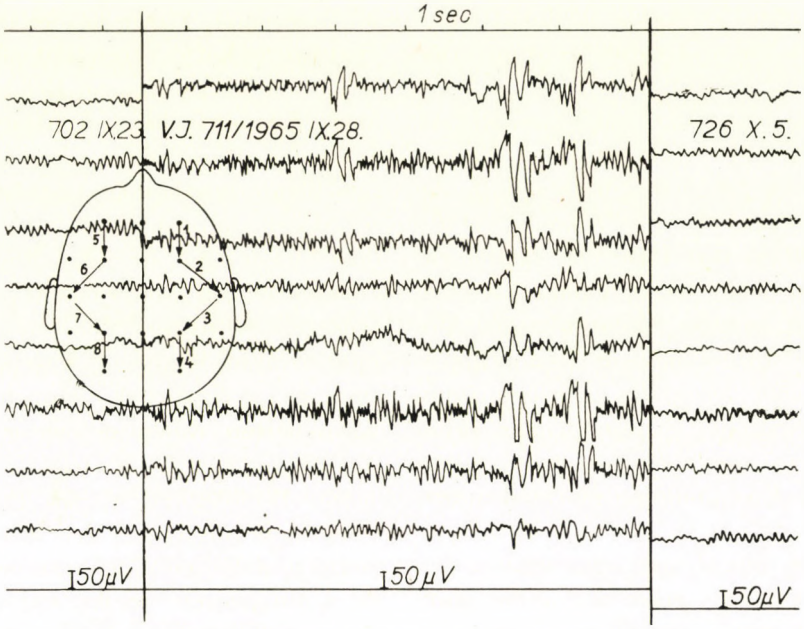


Abb. 8. Verschlechterung des EEG bei einer an lymphogener Enzephalopathie leidenden Patientin nach der Tonsillektomie. 23. IX.: Vor der Tonsillektomie; 28. IX.: Unmittelbar nach der Tonsillektomie. 5. X.: 12 Tage nach der Tonsillektomie

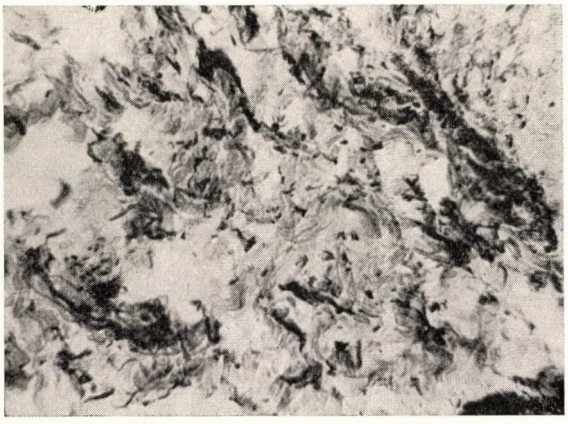


Abb. 9. Destruktion der elastischen Fasern in der Haut eines an lymphogener Enzephalopathie leidenden Patienten

In den Fällen von lymphogener Enzephalopathie, in denen die Krankheit auf einer akuten oto-rhino-laryngologischen Entzündung beruht, vermischen sich die Symptome naturgemäß mit denen der Grundkrankheit. Bisher haben wir noch kein geeignetes lymphographisches Ver-

fahren zum Nachweis der insuffizienten zervikalen Lymphströmung ausgearbeitet, weswegen wir es im Falle der bei akuten Hals-Nasen-Ohrenerkrankungen auftretenden Neurosymptome für richtig halten, falls die in Frage kommenden bekannten und eine adäquate Therapie beanspruchenden organischen Komplikationen (Sinusthrombose, Gehirnabszeß, Meningitis) ausgeschlossen werden konnten, wegen der später zu erörternden therapeutischen Konsequenzen diese *konkomitierenden Formen* der lymphogenen Enzephalopathie vorauszusetzen.

Gibbs und Mitarb. [26] stellten bei 51% von 680 Masernkranken ohne irgendwelche neuralen Symptome hohe-langsame Delta-Theta-Aktivität im EEG fest; einige Male traten charakteristische epileptiforme Krampfanfälle auf. In 3 Fällen ist ungeachtet der Normalisierung des EEG eine schwere Störung der geistigen Tätigkeit zurückgeblieben. Von unserem Gesichtspunkt aus ist der Umstand besonders interessant, daß sich das EEG innerhalb von 2 Wochen normalisierte; in dieser Zeit pflegten sich auch die klinischen Symptome der experimentellen lymphogenen Enzephalopathie zurückzuentwickeln.

In Anbetracht vorstehender Ausführungen sowie der für Morbilli bezeichnenden zervikalen Lymphadenitis halten wir die Fälle von Gibbs und Mitarb. [26], zumindest teilweise, für eine Morbilli begleitende lymphogene Enzephalopathie. Übrigens können laut diesen Autoren auch Rubeola, Scarlatina, Varicella und Parotitis epidemica EEG-Veränderungen herbeiführen, nach eigenen Erfahrungen auch die einfache Erkältung sowie Influenza. Wahrscheinlich ist die häufige Benommenheit und Schläfrigkeit bei diesen Krankheiten nicht allein dem Fieber bzw. der Grundkrankheit zuzuschreiben, sondern stellt größtenteils ein Symptom der konkomitierenden lymphogenen Enzephalopathie dar. Natürlich können diese Krankheiten auch zu echter Enzephalitis führen (s. später).

Die Wichtigkeit dieses Problems wollen wir mit einem der Arbeit von Gibbs und Mitarb. [26] entnommenen Zitat illustrieren: »Selbst dann, wenn sich das EEG eines Kindes normalisiert, besteht die Möglichkeit, daß eine beträchtliche Schädigung des Zentralnervensystems eingetreten ist, als deren Resultat emotionale Labilität, psychiatrische Symptome oder definitiv verminderte geistige Fähigkeiten zurückbleiben. Es ist möglich, daß Infektionskrankheiten im Kindesalter für mehr Läsionen des Zentralnervensystems verantwortlich gemacht werden müssen, als im allgemeinen angenommen wird.«

Bei der *iatrogenen* Form der lymphogenen Enzephalopathie kombinieren sich die den postoperativen Zustand kennzeichnenden Symptome mit den speziellen Erscheinungen der lymphogenen Enzephalopathie. Laut Nicol [39] wachen Patienten nach der zervikalen Blockdissektion auffallend langsam aus der Narkose auf. Es gibt auch Beobachtungen, laut welchen die geistigen Fähigkeiten bei

derartigen Kranken stetig abnehmen und sich die Persönlichkeit verändert.

Nach eigenen Erfahrungen verschiebt sich das EEG der Patienten nach der Blockdissektion in Richtung einer hohen-langsamen Delta-Theta-Aktivität.

Symonds [50] bezeichnet als Hydrocephalus otiticus diejenige Form des Pseudotumor cerebri, für die »die Steigerung des intrakranialen Drucks ohne klinische oder mikroskopische Veränderung des Liquor cerebrospinalis bezeichnend und die in der Regel eine Folge von Otitis ist«. Schläfrigkeit und Lethargie (!) stehen im Vordergrund des Bildes. Im allgemeinen heilen die Fälle spontan.



Abb. 10. Den »blöden« Gesichtsausdruck dieses Kindes führt Feer auf die Adenoidvegetation bzw. auf den im Text beschriebenen Mechanismus zurück. Nach unserer Meinung beruht dieser zum Teil auf lymphogener Enzephalopathie, und wir behandeln derartige Fälle erfolgreich mit Panthenol + Pyridoxin

Als einen Fall von lymphogener Enzephalopathie sehen wir den 9-jährigen Knaben von Carmack [4] an, den der Autor trotz des negativen Liquorbefundes für eine meningeale Irritation, eventuell für seröse Meningitis hielt, wobei er annahm, daß die Entzündung von den Nasennebenhöhlen auf das Gehirn übergriff.

Bei der Beschreibung der Symptomatologie der adenoiden Vegetation erklärt Rietschel [46]: »Das bezeichnendste Symptom ist die Mundatmung, hervorgerufen durch die Behinderung der Nasenatmung. Der Gesichtsausdruck erhält dadurch etwas Blödes . . . Im Schlaf sind die Beschwerden besonders ausgesprochen (Schnarchen). Dazu gesellt sich ein chronischer Schnupfen (oft auch Bronchitis), und die Sprache wird ‚nasal'; auch der Geruchssinn leidet, und es schließt sich ein chronischer Tubenkatarrh (Einziehung des Trommelfelles) an. Vielfach besteht eine gewisse Neigung zu akuten Mittelohrenentzündungen. Es ist verständlich, daß dabei oft die Aufmerksamkeit dieser Kinder leidet und sie in der Schule zu Klagen Anlaß geben (Aprosexia nasalis) . . .« (Abb. 10).

Diese mentale Retardation bzw. Regression ist unserer Meinung nach nur zum Teil dem von Rietschel beschriebenen Mechanismus anzulasten, zum Teil ist sie sicher ein Symptom der lymphogenen Enzephalopathie.

Kennt man das Krankheitsbild, so läßt sich die Diagnose in den typischen Fällen der lymphogenen Enzephalopathie leicht stellen. Die lymphogene

Enzephalopathie muß von der Thrombose der zerebralen Venensinus sowie von den entzündlichen Prozessen der Meningen und der Gehirnsubstanz differenziert werden. Besonders wichtig ist die Differentialdiagnose in allen jenen Fällen, in denen sich therapeutische Konsequenzen daraus ergeben. Deswegen muß das gesamte diagnostische Arsenal der Neurologie, Ophthalmologie und Hals-Nasen-Ohrenheilkunde in Anspruch genommen werden. Einstweilen verfügen wir leider über kein lymphangiographisches Verfahren, das die Insuffizienz der zervikalen Lymphströmung klarstellen und so einen direkten Beweis für die Diagnose liefern würde. In den Fällen, wo Verdacht auf lymphogene Enzephalopathie besteht, empfehlen wir daher ein ex juvantibus diagnostisches Verfahren (s. im Abschnitt über die Therapie).

Gleichzeitiges Vorkommen der lymphogenen Enzephalopathie mit anderen Erkrankungen des Zentralnervensystems

Nachdem es bewiesen werden konnte, daß dem zervikalen Lymphgefäßsystem eine wichtige Rolle im Säftekreislauf der intrakranialen Strukturen zufällt, darf als Postulat festgelegt werden, daß in allen jenen Fällen, in denen das Starlingsche Gleichgewicht zwischen dem kolloidosmotischen Druck der Plasmaproteine und dem Kapillardruck gestört ist und der Eintritt von Eiweißmolekülen in den Liquorraum oder in das Gehirngewebe zunimmt, das zervikale Lymphgefäßsystem wachsende Aufgaben zu bewältigen hat. Derartige Fälle sind die Natrium- und Wasserretention,* gesteigerter Venendruck, Hypoproteinämie, Anoxie, Ischämie und entzündliche Prozesse mit konsekutiver Steigerung der Permeabilität der Liquor-Gehirn-Schranke, Tumoren usw. Diese Zustände können den sonst intakten zervikalen Lymphkreislauf dermaßen belasten, daß eine *dynamische Insuffizienz* zustande kommt [19]. Diese Krankheiten können natürlich auch in Kombination mit einem Verschluß der zervikalen Lymphbahnen auftreten, deren Ergebnis die sich zur Grundkrankheit gesellende konkomitierende lymphogene Enzephalopathie sein wird.

Auf Grund dieser Erörterungen dürfte es keinem Zweifel unterliegen, daß aus jeder Vermehrung von »lymphpflichtigen«** Stoffen in der Gehirnsubstanz bzw. im Liquor cerebrospinalis, wenn diese die auf die Zeiteinheit entfallende zervikale lymphatische Transportkapazität übersteigt, eine sekundäre lymphogene Enzephalopathie resultieren wird; mit anderen Worten: Zur Grundkrankheit werden auch in diesem Fall die Symptome der lymphogenen Enzephalopathie hinzukommen.

* Diese erklärt das Zustandekommen der 2. Form des »Pseudotumor cerebri«: die primäre Ursache ist in diesen Fällen zweifellos die aus der gestörten Funktion des neuroendokrinen Systems stammende Wasser- und Na-Retention; dies führt jedoch nur dann zu intrakranialer Drucksteigerung, wenn sich noch irgendeine Störung der zervikalen Lymphdrainage hinzugesellt.

** Nach dem Beispiel »harnpflichtig« gebildeter Ausdruck.

Um das Vorstehende mit einem konkreten Beispiel zu illustrieren, bestehen auf diese Weise im Falle der sich zu Morbilli gesellenden Neurosymptome folgende Möglichkeiten:

1. Morbilli + lymphogene Enzephalopathie;

2. Morbilli + Enzephalitis + lymphogene Enzephalopathie.

Von einer ganzen Reihe der Parenchymorgane wissen wir, daß sich eine arterielle oder venöse Durchblutungsstörung im Falle einer additionalen Lymphkreislaufstörung viel schwerer gestaltet. Es ergibt sich daher die Notwendigkeit, die verschiedenen Formen der »vaskulären« Gehirnläsionen von diesem Gesichtspunkt aus neu zu überdenken.

Erwähnt werden muß auch das Krankheitsbild des *Pseudotumor orbitae* [45], dessen auch diagnostisch verwertbare bezeichnende Anamnese das Ödem bzw. die Chemosis des Augenlides ist, denen der Exophthalmus erst später nachfolgt.

Die den Exophthalmus zustande bringende Veränderung entspricht histologisch einer lymphozytären Infiltration der Augenmuskeln. In weiteren Untersuchungen müssen wir den aufgetauchten Verdacht bestärken, daß der Pseudotumor orbitae auf einer Lymphstauung des Orbita-Inhalts und hauptsächlich des Perimysiums der Augenmuskeln beruht.

In allen jenen Fällen, in denen der Verdacht vorliegt, daß sich eine lymphogene Enzephalopathie irgendeinem bekannten neurologischen Krankheitsbild zugesellt hat, scheint es empfehlenswert, die spezifische Therapie der primären Erkrankung mit dem nachfolgend beschriebenen Behandlungsverfahren der lymphogenen Enzephalopathie zu kombinieren.

Therapie

Ungeachtet dessen, daß der genaue Ursprung der sich im Hintergrunde der lymphogenen Enzephalopathie hinziehenden biochemischen Störung noch nicht völlig klargestellt ist, stehen doch genügend Beweise zur Verfügung, um festzustellen, daß die tiefgreifende zerebrale Kohlenhydratstoffwechselstörung bei der lymphogenen Enzephalopathie an der Grenze des Embden — Mayerhof-Schemas und des Szent-Györgyi — Krebs-Zyklus, auf dem Niveau des Coenzym-A gesucht werden muß. Bekanntermaßen enthält Coenzym A Pantothensäure und benötigt Pyridoxinphosphat zur Synthese.

Die »Coenzym-A-Theorie« der lymphogenen Enzephalopathie stützt sich auf folgende Beweise:

1. Bei der experimentellen lymphogenen Enzephalopathie ist der gamma-Aminobuttersäure-Spiegel des Hirngewebes vermindert.

2. Eine gewisse Störung im Kohlenhydratstoffwechsel des Hirngewebes manifestiert sich nur unter Barbituratwirkung. Der Hauptangriffspunkt der Barbiturate befindet sich an der Grenze des Embden—Mayerhof-Schemas und des Szent-Györgyi—Krebs-Zyklus.

3. Nach den Ergebnissen unserer elektronenmikroskopischen Unter-

TABELLE I

Symptome des Panthenol-Pyridoxin-Mangelzustandes

Klinische Symptome	Biochemische Zeichen	Neuropathologisches Symptom
Geringere Spontanaktivität; Apathie; Somnolenz; Verdummung	Verminderung des GABS-Gehalts	Ganglien- und Gliazellveränderungen
Senkung der Krampfschwelle		
Pathologisches EEG		
Blutdruckschwankungen		
Gesteigerte Barbituratempfindlichkeit		

suchungen ist eine schwere Schädigung der Mitochondrien in den Ganglienzellen der an lymphogener Enzephalopathie leidenden Tiere zu beobachten.

4. Die neuralen Symptome beim Pantothensäure-Pyridoxin-Mangelzustand ähneln auffallend den Symptomen der lymphogenen Enzephalopathie (Tabelle I).

5. Beim experimentellen Pantothensäure-Pyridoxin-Mangelzustand stimmt das elektronenmikroskopische Bild der Gehirnsubstanz mit dem Bilde der experimentellen lymphogenen Enzephalopathie überein [17].

Anhand dieser Befunde leiteten wir Untersuchungen ein, um die experimentelle lymphogene Enzephalopathie mittels Pantothensäure-Pyridoxin-Behandlung zu beeinflussen. Diese führten zu folgenden Resultaten:

1. Die zugleich mit der zervikalen Lymphblockade begonnene Pantothensäure-Pyridoxin-Behandlung vermochte die Entwicklung der pathologischen EEG-Zeichen abzuwehren.

2. Die Behandlung verhindert das Sinken der Krampfschwelle.

3. Die Behandlung verhütet die Steigerung der Barbituratempfindlichkeit.

4. Das Erscheinen des Papillenödems konnte auf statistisch signifikante Weise abgewehrt werden.

5. Die Behandlung verhindert statistisch signifikant eine Steigerung des Intrakranialdrucks.

6. Bei den behandelten Tieren bleibt die Permanganat-Reduktionszeit normal.

7. Verschiedene Untersuchungsverfahren bestätigen eindeutig, daß eine Verschlechterung der höheren Nerventätigkeit von der Behandlung statistisch signifikant abgewehrt wird.

8. Gegen das Erscheinen von licht- und elektronenmikroskopischen neuropathologischen Veränderungen bietet die Therapie weitgehenden Schutz.

9. Eines der auffallendsten Resultate der Behandlung ist die Abwehr des Weichteilödems am Kopf.

Obwohl wir unsere Arbeitshypothese mit den Ergebnissen der Panto-

thensäure-Pyridoxin-Therapie vollauf zu stützen vermochten, sind wir noch weit davon entfernt, all das, was bei der lymphogenen Enzephalopathie im Hirngewebe und im Liquor vor sich geht, in allen Einzelheiten klar erkennen zu können.

Bekanntlich ist die Blut-Gehirn-Schranke in gewissen Gehirnregionen (Area postrema, Paraphyse, Wand des Recessus opticus, Eminentia saccularis, Neurohypophyse, Corpus pineale) auch unter normalen Bedingungen weitgehend durchgängig. Wir glauben, daß wie überall im Organismus auch im Falle des Hirngewebes und Liquors die Funktion des Lymphgefäßsystems im Abtransport der aus der Gefäßbahn ausgetretenen Eiweißmoleküle besteht; bei unzureichender zervikaler Lymphdrainage muß mit zunehmender Stagnation dieser Stoffe gerechnet werden.

Es besteht jedoch die Möglichkeit, daß im Falle der Gehirnsubstanz es nicht Proteine, sondern andere hochmolekuläre Stoffe sind, für welche die Lymphdrainage den physiologischen Weg des Abtransports darstellt.

Aus dem Ergebnis der Pantothensäure-Pyridoxin-Therapie darf geschlossen werden, daß die Lymphblockade zur Stagnation von antimetabolisch (antipantothensäure- bzw. antipyridoxinartig) wirkenden Stoffen führen kann. Die in hoher Dosis angewendeten B-Vitamine wirken nach unserer Arbeitshypothese bei lymphogener Enzephalopathie ebenso wie Pyridoxin bei dem seltenen Krankheitsbild der »Pyridoxin-Abhängigkeit« (pyridoxine dependency).

Im Falle der »Vitamin B_6-Abhängigkeit« denkt man heute an eine strukturelle Veränderung des Apoenzyms, die ihm die Fähigkeit nimmt, sich normal an das Coenzym zu koppeln [23]. Es erscheint nicht ausgeschlossen, daß dies auch bei der lymphogenen Enzephalopathie geschieht.

Bei normaler Ernährung sind das von Röntgenstrahlen verursachte Erbrechen und die Hyperemesis gravidarum diejenigen Noxen, bei denen die Pyridoxin-Therapie überzeugende Resultate zeitigt. Außer diesen ist es nur das seltene Krankheitsbild der »Pyridoxin-Abhängigkeit«, bei dem man die Verabreichung dieses Vitamins einhellig als angezeigt erachtet. Holz und Palm [31] schrieben: »Da es sich bei Pyridoxin um ein Vitamin und nicht ein Pharmakon, um einen physiologischen Biokatalysator handelt, ist von seiner Verabreichung keine spezifische therapeutische Wirkung bzw. nur in denjenigen Fällen zu erwarten, in denen wir es mit einem Mangel an diesem Stoff zu tun haben«.

Laut Goodman und Gilman [27] besitzt weder die Pantothensäure noch Pyridoxin eine pharmakologische Wirkung. Nach Gábor und Mitarb. [25] wird jedoch bei der wachen Katze die Adrenalin-Pressor- bzw. die Azetylcholin-Depressorwirkung von intravenös eingespritzter Pantothensäure gesteigert; nach Szorády und Mitarb. steigert diese Säure die Kapillarresistenz [51] und stimuliert die Darmmotilität [53] und zeigt dieselbe Strahlenschutzwirkung wie Py-

ridoxin [52]. KRAFT und Mitarb. [33] meinen, Pyridoxin übe einen zentralanalgetischen Effekt aus. GOZZANO und Mitarb. [28] konstatierten, daß intravenös injiziertes oder lokal auf die Gehirnrinde appliziertes Vitamin B_6 zum Anwachsen der kortikalen elektrischen Potentiale führt. Nach eigenen experimentellen und klinischen Beobachtungen wird das normale EEG-Wellenspektrum durch die Pantothensäure - Pyridoxin - Behandlung zu den schnelleren Frequenzen hin verschoben [14, 18].

MENSERES [37] soll nach Anwendung der Pantothensäure bei einzelnen Fällen von Thalliumvergiftung, Polioenzephalitis, Polyneuritis, vaskulärer Atrophie und multipler Sklerose günstige Resultate gesehen haben.

Laut KRAFT und Mitarb. [53] haben VILA BADO und Mitarb. bei juvenilen Enzephalopathien nach längerer Pyridoxinbehandlung mit hohen Dosen bedeutende klinische Besserung beobachtet. Andere Autoren sahen günstige Ergebnisse bei Enzephalitis und postmeningitischen Zuständen. Klinische Symptome der INH-Vergiftung lassen sich naturgemäß gut mit Pyridoxin beeinflussen. Schließlich sei erwähnt, daß in jüngster Zeit an die Möglichkeit gedacht wird, bei Phenylketonurie könne mit Pyridoxin vielleicht eine therapeutische Wirkung erzielt werden, weil Pyridoxalphosphat als Coenzym der 5 - Hydroxytryptophandecarboxylase eine wichtige Rolle im Tryptophanstoffwechsel spielt [29, 35].

Bei der lymphogenen Enzephalopathie des Menschen zeigt die Pantothensäure-Pyridoxin-Therapie eine auffallende und in statistisch-mathematischer Beziehung signifikante Wirkung.

Unsere therapeutischen Versuche führten wir konsequent mit doppelter Blindkontrolle durch. In der Praxis bedeutete dies, daß weder der Patient noch der Abteilungsarzt, weder der Bearbeiter der EEG-Aufnahmen noch der die psychologischen Untersuchungen ausführende Arzt wußte, ob die Kranken Medikament oder Placebo bekommen hatten. Im Rahmen der Injektionstherapie erhielten die Patienten 2 g Pantothensäure* und 0,2 g Pyridoxin** täglich. Im Falle peroraler Medikation betrug die Pantothensäuredosis 6 g, die Pyridoxindosis 0,6 g täglich.

In Tabelle II haben wir die wichtigsten Untersuchungsbefunde der Kranken zusammengestellt, während in Abb. 11 auf Grund dieser Tabelle das Verhalten der einzelnen Symptome der lymphogenen Enzephalopathie unter Wirkung der verschiedenen therapeutischen Eingriffe sowie der Tonsillektomie dargestellt ist.

Um die Zusammenfassung, Darstellung und statistische Auswertung des ganzen Krankenmaterials zu ermöglichen, gingen wir so vor, daß wir willkürlich das Zeichen + = 3,0, die Zeichen ± = 2,5, das Zeichen — = = 2,0, — — = 1,0 und — — — = 0 nahmen. Auf diese Weise hatten wir auch die Möglichkeit, den Durch-

* Pantothensäure: Panthenol, pantothensaurer Äthylester (Jenafarm).

** Pyridoxin: Pyridoxinum hydrochloricum, Vereinigte Arznei- und Nährmittelwerke, Budapest.

TABELLE II

Name	Therapeutischer Versuch	Subjektiver Zustand	Psychologisches Bild	EEG		Permanganat-Probe	Ophthalmologisch	Bemerkung
				Grundtätigkeit	Krampfbereitschaft			
P. I.	Aufnahmestatus	− − −	− − −	− −	− − −	5′	+	
	Panthenol-Pyridoxin-Injektion	+	+	+	− −			
	Placebo	− − −	− −	−	− − −			
	Panthenol-Injektion	+	Ø	+	−			
	Placebo	− − −	Ø	±	− − −			
	Pyridoxin-Injektion	+	+	+	−			
V. J.	Aufnahmestatus	− − −	− − −	−	Ø	22′	− − −	Augenlidschwellung mit linksseitiger Dominanz
	Panthenol-Pyridoxin-Injektion	+	+	+	±		− −	
	Placebo	− − −	Ø	+	+			
	Pyridoxin per os	±	+	+	+			
	Panthenol-Pyridoxin per os + Tonsillitis	− − −	Ø	+	Ø			
	4 Tage nach Tonsillektomie	− − −	Ø	− −	Ø	4′		
	Panthenol-Pyridoxin (12 Tage nach Tonsillektomie)	±	+	±	− − −			
Sz. Gy.	Aufnahmestatus	− − −	− − −	−	Ø	4′	+	
	Panthenol-Pyridoxin-Injektion	±	−	+	Ø			
	Placebo	±	+	+	Ø			

N. J.	Aufnahmestatus	– – –	– – –	+	Ø	22′	–	Schweres Weichteilödem
	Panthenol-Pyridoxin-Injektion	–	±	Ø	Ø		+	Weichteilödem schwächer. Max. Weichteilödem
	Placebo	– – –	– –	Ø	Ø			
	Tonsillektomie	– – –	– –	±	Ø	4,30″		
Cz. F.	Aufnahmestatus I.	– – –	– – –	–	Ø	20′	–	
	II.	– – –		– –	–	Ø		
	Pyridoxin-Injektion	–	– –	+	Ø	Ø		
	Panthenol-B_6-Vitamin-Injektion	+	–	+		Ø	–	Sprache gebessert, Schlucken normalisiert sich, Weichteilödem verringert
	Placebo	– – –	– –	Ø	Ø	Ø		
Sz. F.	Aufnahmestatus I.	+	Ø	±	– – –	Ø	+	Ø
	II.	+	Ø	+	– – –			
	Panthenol-Pyridoxin-Injektion	+	Ø	+	+			
	Placebo	+	Ø	+	– – –			
	Pyridoxin-Injektion	+	Ø	+	– –			
	Placebo	+	Ø	±	– – –			
	Panthenol	+	Ø	±	– – –			
	Panthenol-Pyridoxin-Injektion	+	Ø	+	Ø			
P. E.	Aufnahmestatus	– – –	– – –	±	–	11′	–	
	Panthenol-Pyridoxin-Injektion	–	±	±	+		–	
	Panthenol-Pyridoxin-Tabl.	+	+	+	– –			

Name	Therapeutischer Versuch	Subjektiver Zustand	Psychologisches Bild	EEG		Permanganat-Probe	Ophthalmologisch	Bemerkung
				Grundtätigkeit	Krampfbereitschaft			
	Panthenol-Pyridoxin-Tabl.	+	+	+	Ø			
	Placebo	− − −	− −	±	Ø			
B. E.	Aufnahmestatus	− − −	− − −	±	Ø	Ø	+	
	Panthenol-Pyridoxin-Injektion	− −	Ø	±	Ø			
	Panthenol-Pyridoxin-Tabl.	+	+	Ø	Ø			
S. M.	Aufnahmestatus	− − −	− − −	−	− −	3,5′	−	Augenlidschwellung
	Panthenol-Pyridoxin-Injektion	− − −	Ø	±	Ø		−	
	Panthenol-Pyridoxin-Injektion + Tabl.	− − −	−	− −	− − −			
	Panthenol-Pyridoxin-Injektion+ Tabl.	− − −	±	Ø	Ø			
	Panthenol-Pyridoxin	− − −	−	Ø	Ø			
	Mephenytoin-Amobarbital	− − −	Ø	Ø	Ø			
	Panthenol-Pyridoxin	− − −	Ø	±	Ø			
	Panthenol-Pyridoxin	− − −	+	+	Ø			
K. E.	Aufnahmestatus	− − −	− − −	+	− −	Ø	−	
	Panthenol-Pyridoxin-Injektion	−	−	+	−			
	Methylpentynol, B_{12}, Trioxazin	− − −	− − −	Ø	Ø			
K. I.	Aufnahmestatus	− − −	− − −	±	− − −	10′	+	

	Panthenol-Pyridoxin-Injektion	– –	–	+	±			
O. I.	Aufnahmestatus	– – –	– – –	–	Ø	4′	– – –	
	Panthenol-Pyridoxin-Injektion	–	±	±	±		– – –	
	Panthenol-Pyridoxin-Glutaminsäure per os	–	Ø	+				
	Kein Medikament	– – –	– –	–	– –			
Cs. M.	Aufnahmestatus	– – –	– – –	±	Ø	9′	– –	
	Panthenol-Pyridoxin-Injektion	–	Ø	+	Ø		– –	
	Panthenol-Pyridoxin-Glutaminsäure per os	+	– –	+	Ø			
K. P.	Aufnahmestatus	– – –	– – –	– –	Ø	15′	+	
	Panthenol-Pyridoxin-Injektion	–	– –	–	Ø			
	6 Tage nach Tonsillektomie	– – –	– –	–	Ø	9′		
D. E.	Aufnahmestatus	– –	– –	±	Ø	13′	– – –	Hochgradiges Weichteilödem. Ödemverring.
	Panthenol-Pyridoxin-Injektion	+	Ø	Ø	Ø			
	Placebo	– –	Ø	Ø	Ø			
	Panthenol-Pyridoxin	+	Ø	Ø	Ø			Ödem verschwunden
	Therapiefreie Periode	– – –	Ø	±	–			Prägnantes Weichteilödem
P. G.	Aufnahmestatus	– –	– – –	–	– –	16′	– – –	

Name	Therapeutischer Versuch	Subjektiver Zustand	Psychologisches Bild	EEG		Permanganat-Probe	Ophthalmologisch	Bemerkung
				Grundtätigkeit	Krampfbereitschaft			
Gy. E.	Aufnahmestatus	− − −	− − −	− − −	− −	12′	− − −	
K. M.	Aufnahmestatus	− − −	− − −	−	− −	Ø	+	
T. I.	Aufnahmestatus	− − −	− − −	− −	− −	15′	+	
L. I.	Aufnahmestatus	− − −	− − −	−	−	Ø	− − −	
H. L.	Aufnahmestatus	− −	− − −	±	+	12′	− − −	
K. P.	Aufnahmestatus	−	−	±	−	Ø	− − −	
Sz. K.	Aufnahmestatus	− − −	− − −	±	±	9′	− − −	
J. F.	Aufnahmestatus	−	− − −	±	− −	Ø	− − −	
B. J.	Aufnahmestatus	− − −	− −	+	±	Ø	− − −	
A. A.	Aufnahmestatus	− − −	− −	−	− −	Ø	− − −	
V. A.	Aufnahmestatus	±	+	+	±	Ø	− − −	
G. V. A.	Aufnahmestatus	− − −	− − −	+	±	20′	−	
R. E.	Aufnahmestatus	− − −	− − −	−	− −	Ø	− − −	

Ø = Keine Untersuchung

In dieser Tabelle wird der subjektive Zustand der Kranken mit — — — bezeichnet, wenn die charakteristischen Beschwerden der lymphogenen Enzephalopathie, wie Kopfschmerzen, Schwindelgefühl, Appetitlosigkeit, Nachlassen des geistigen Leistungsvermögens in hohem Grade in der Anamnese vorkamen. Trat im subjektiven Zustand eine mäßige Besserung ein, so wendeten wir die Bezeichnung — —, wenn eine wesentliche Besserung zustande kam, die Bezeichnung — an.

Kam der subjektive Zustand dem normalen Allgemeinbefinden nahe, so war die Bezeichnung ±, bei einem völlig beschwerdefreien Zustand: + —.

Zur Zusammenfassung des Resultates der psychologischen Untersuchungen kamen folgende Bezeichnungen zur Anwendung:

— — —: Schlechtester Zustand des Patienten bei der Aufnahme bzw. schwächste Leistung.

— —: Leichte Besserung; noch wesentlich schwächere Leistung als normalerweise.

—: Wesentlich gebesserter, schwach pathologischer Zustand.

±: Die Leistung kommt dem vom Patienten zu fordernden und bei ihm als normal zu bezeichnenden Niveau nahe.

+: Die vom Patienten gebotene Leistung erreicht das normale Niveau der fraglichen Person.

Die Ergebnisse der EEG-Untersuchungen wurden in folgenden Zeichen zusammengefaßt:

— — —: Ausgesprochen pathologisches EEG, konvulsive Aktivität.

— —: Verlangsamte Grundaktivität; diffuse oder fokale kontinuierliche Theta-Delta-Wellen.

—: Kurze, langsame Wellengruppen fokal oder diffus.

±: Seltene, verstreute, unregelmäßige, vom Normalen abweichende langsame oder rasche Einzelwellen.

+: Normale Grundaktivität.

Zur Veranschaulichung der Veränderungen in der Krampfbereitschaft wurden folgende Zeichen benutzt:

— — —: Konvulsive Aktivität tritt vor Verabreichung von 40 mg/kg Pentetrazol auf.

— —: Konvulsive Aktivität tritt nach Verabreichung von 40—60 mg/kg Pentetrazol auf.

—: Konvulsive Aktivität tritt nach Verabreichung von 60—80 mg/kg Pentetrazol auf.

±: Konvulsive Aktivität tritt nach Verabreichung von 80—90 mg/kg Pentetrazol auf.

+: Konvulsive Aktivität tritt nach Verabreichung von 90 mg/kg Pentetrazol auf.

Die Augenbefunde bezeichneten wir mit — — —, wenn die bei der lymphogenen Enzephalopathie anzutreffenden kardinalen Abweichungen sämtlich vorhanden waren, mit — —, wenn zwei von diesen, mit —, wenn eine Abweichung anwesend war. Dem negativen Befund entspricht die Bezeichnung +.

schnitt der einzelnen Parameter zu errechnen, der sich naturgemäß ebenfalls zwischen 0 und 3,0 bewegt (s. Abb. 11).

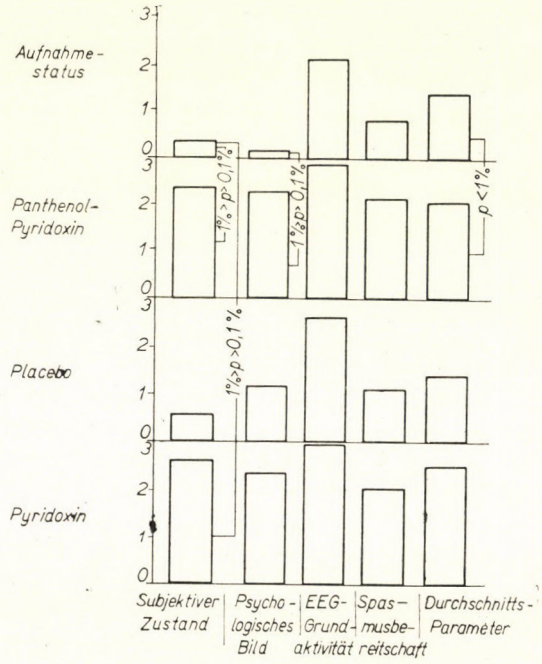


ABB. 11. Zusammenfassung der Befunde bei den an lymphogener Enzephalopathie leidenden Patienten. In der Reihenfolge der Progression wurden die einzelnen Symptome mit 3,0, 2,5, 2,0, 1,0 und 0 bezeichnet

Bei der Bewertung des Umstandes, daß sich der subjektive Zustand unserer Patienten unter Wirkung der Pantothensäure—Pyridoxin—Behandlung in 93% der Fälle gebessert hat, ist zu berücksichtigen, daß nach Literaturangaben subjektive Beschwerden bzw. Kopfschmerzen auf indifferente Mittel zu 30—50% günstig reagieren [2].

Die Wirksamkeit der kombinierten Pantothensäure-Pyridoxin- und der allein angewendeten Pyridoxin-Therapie läßt sich beim vorliegenden Material nicht statistisch miteinander vergleichen, weil letztere nach der vorigen zur Anwendung kam und mithin die Möglichkeit besteht, daß sich bei Einleitung der Pyridoxin-Behandlung die vorangegangene Kombinationstherapie noch ausgewirkt hat.

Beispielshalber seien drei Fälle ausführlich beschrieben:

Fall 1. Cs. M., 11 Jahre alt, ♀. Frühere Krankheiten: Masern, Windpocken, mehrmals wiederholte Tonsillitiden, sodann Tonsillektomie. Seit mehr als 1 Jahr in Abständen von 3—4 Monaten auftretendes, mit Bewußtseinsverlust verbundenes Unwohlsein, das jeweils einige Minuten anhält und mit retrograder Amnesie einhergeht. Häufige Kopfschmerzen, matt, leicht ermüdbar. Seit Beginn der Erkrankung hat sich das Schulzeugnis von zuvor durchschnittlich 5 auf 3,2 verschlechtert.

Aus dem Status: Angeschwollene Nasenmuscheln, die rechte Nasenhaupthöhle ist weiter, ihre untere Hälfte mit gallertartigem, eitrigem Sekret angefüllt. In der linken Nasenhaupthöhle wenig schleimiger Eiter. Im Epipharynx zähklebriges schleimiges Sekret. Augenbefund: linksseitig Papillen- und Retina-Ödem.

Neurologischer Befund: negativ.

Permanganat-Probe: 9 min.

EEG: 12/s, mitunter 11/s, nur in Perioden auftretend, innerhalb dieser ziemlich rhythmische alpha-Aktivität von 20—30 μV Amplitude. In den temporalen Ableitungen sieht man dysrhythmische, aus 5—7/s-Wellen bestehende theta-Aktivität mit einer Amplitude von 40—50 μV. Nach Hyperventilation entwickelt sich in 20 sec eine aus 3/s- und 4/s-Wellen mit einer Amplitude von 150 μV bestehende Aktivität. Nach stroboskopischer Reizung erscheinen rhythmische, hohe Potentiale im Frontalbereich, die Grundaktivität folgt stark der Lichtreiz-Frequenz.

Psychologischer Befund: Zeigt bei vorhandener Kooperationsbereitschaft ein gehemmtes, ängstliches Verhalten, klagt über hochgradige Ermüdbarkeit und Lernschwierigkeiten. Nach dem BINET—BOBERTAGschen Intelligenz-Untersuchungsverfahren um 1 Jahr zurückgeblieben. Neben der gestörten Aufmerksamkeitskonzentration ist ein hochgradiger Ausfall im aufnehmenden und bewahrenden Gedächtnis festzustellen. Der RORSCHACH-Test ergab eine niedrige Intelligenz, hochgradige Angst, geringes Kombinationsvermögen, Bestreben zur Produktion, Stimmungslabilität und rasche Ermüdung. Das SZONDI-Protokoll zeigt Irrealität, Ängstlichkeit und Verschlossenheit an. Die Zeichnungen sind schematisch, arm an Einzelheiten, primitiver, starrer, als es normalerweise dem Alter entspricht.

Das Mädchen wurde 3 Wochen hindurch mit Panthenol + Pyridoxin behandelt, wonach wir die EEG-Aufnahme wiederholten:

11/s, in Perioden, in Spindeln auftretende ziemlich rhythmische alpha-Aktivität mit einer Amplitude von 20—40 μV. In den temporalen Ableitungen erscheinen kontinuierlich auch 6—7/s theta-Wellen mit einer Amplitude von 20—40 μV. Einmal erscheinen diffus, aber am ausgeprägtesten in der linken präzentralen Ableitung steile Wellen und nachfolgend ein aus 6/s-theta-Wellen bestehender burst. Nach Hyperventilation tritt zunehmende langsame Dysrhythmie auf, wonach hohe 3/s- und 4—5/s-Gruppen erscheinen. Auf stroboskopische Reizung tritt 6/s theta-Aktivität zutage; auf die rascheren Frequenzen folgt ebenfalls elektrische kortikale Aktivität. Hyperventilation führt keine bewertbare Veränderung herbei. (Ausgeprägte Besserung, Normalisierung. Die Zahl der langsamen Wellen hat abgenommen, die hypokapnische und stroboskopische Empfindlichkeit wesentlich nachgelassen.)

Psychologische Untersuchung: Bei der zweiten Untersuchung war der psychische Zustand derselbe wie bei der ersten.

Anschließend nahm das Kind 10 Wochen hindurch zu Hause Panthenol, Pyridoxin und Glutaminsäure, wonach wir eine neuerliche EEG-Untersuchung vornahmen:

Neben der aus einigen Wellen bestehenden, selten erscheinenden 12—11 oder 10/s alpha-Aktivität lange dysrhythmische beta-Perioden, in denen 14—20/s-Wellen abwechseln. In den temporalen Ableitungen treten auch 6—7/s-theta-Wellen auf, die frontal und präzentral ebenfalls vorkommen. Nach Hyperventilation verstärkt sich die 12/s alpha-Aktivität mäßig; sie erscheint dysrhythmisch, aber kontinuierlich.

Im Vergleich zum Alter reifere, sich zu einer neurotischen Reaktion entwickelnde elektrische kortikale Aktivität. Konvulsive Manifestationen, langsame Wellengruppen sind nicht wahrnehmbar. Die stroboskopische Reizung wirkt auch jetzt aktivierend, aber viel schwächer als vorher.

Fall 2. P. I., 26 Jahre alt, ♀. Litt seit der Kindheit häufig an Tonsillitis sowie frontaler und maxillarer Sinusitis, war

oft erkältet. Die aus Schwindelgefühl, Kopfschmerzen, Brechreiz, Erbrechen, Appetitlosigkeit und Apathie bestehenden Beschwerden setzten einen Monat vor der Einlieferung ein. Die Einweisungsdiagnose war Enzephalitis.

Bei der physikalischen Untersuchung fanden wir akute Pharyngitis und Tonsillitis sowie geringe neurologische Abweichungen: schwach positives KERNIG- und ROMBERG-Symptom, rechtsseitig etwas lebhaftere Patellar- und Achilles-Reflexe. Es bestand horizontaler und vertikaler Nystagmus. In der Aufnahme von den Nasenhöhlen war chronische Pansinusitis und Nasenscheidewandkrümmung zu sehen. Im Liquor cerebrospinalis Zellzahl 2/3; Eiweißkonzentration 28 g%; Mastix-Reaktion 2—1—0—0. Permanganat-Reduktionszeit 5 min.

EEG: 10—11/s alpha-Aktivität, zeitweise 6/s bursts. Schon 3 min nach Pentetrazol-Belastung trat typische konvulsive elektrische Rindentätigkeit in Erscheinung (Abb. 12).

Psychologische Untersuchung: Hochgradig verringerte Aufmerksamkeit, beträchtliche Verminderung des Bewahrungs- und Reproduktionsvermögens.

Im Hinblick auf diese Untersuchungsbefunde bekam die Kranke 10 Tage lang täglich 2 g Pantothensäure und 0,2 mg Pyridoxin i. m. Bereits am 2. Tage empfand sie eine subjektive Besserung; sie war lebhafter; Schläfrigkeit, Brechreiz, Kopfschmerzen waren verschwunden. Erwähnt sei noch, daß sie die ersten iv. Injektionen gar nicht wahrgenommen hatte, während sie anläßlich der späteren über zunehmende Schmerzen klagte.

Bei der nach dieser 10tägigen therapeutischen Periode vorgenommenen Pentetrazol-Belastung traten Krampfpotentiale im EEG erst nach 5 min auf.

Die wiederholte psychologische Untersuchung ergab eine wesentliche Besserung. Während die Patientin vor der Behandlung außerstande gewesen war, 5 Ziffern zu wiederholen, hat sie diese Aufgabe der ZIEHEN-Probe nach der Behandlung fehlerfrei gelöst. Bei dem die Erkennung allgemeiner Kenntnisse bezweckenden Versuch zeigte sie hochgradige Besserung.

Als nächstes gingen wir, ohne daß die Patientin bzw. der behandelnde und untersuchende Arzt davon Kenntnis hatten, zu Injektionen von physiologischer NaCl-Lösung über. Schon am 2. Tage klagte die Kranke über die Wiederkehr der Symptome, deretwegen sie die Klinik aufgesucht hatte. Am Ende der 10tägigen Periode wiederholten wir von neuem die Pentetrazol-Belastung. Der Rückfall war von solchem Ausmaß, daß die Krampfpotentiale bereits nach 2,5 min zutage traten. Die gleichfalls wiederholten psychologischen Untersuchungen zeigten ebenfalls ein hochgradiges Rezidiv.

Im Verlauf der bei dieser Patientin durchgeführten therapeutischen Versuche gingen wir noch mehrmals von der Vitamin- zur Placebo-Therapie über, jedesmal mit dem gleichen Resultat (Abb. 12).

Fall 3. O. I., 21 Jahre alt, ♀. Kinderkrankheiten: Morbilli, Varicellen, Parotitis epidemica, Scarlatina, Dysenterie. Wegen häufiger Tonsillitis ist die Tonsillektomie ausgeführt worden. Später hat man ein Tonsillen-Residuum beseitigt. Fast ständig Halsschmerzen. Beschwerden bei der Aufnahme: Einige Wochen zuvor hatte sie für 2—3 min das Bewußtsein verloren. Seither ständig Kopfschmerzen, leicht ermüdbar, lernt schwer. 10 Tage vor der Aufnahme hatte sie hohes Fieber und Ohrenschmerzen. Sie suchte die Nervenklinik auf, wo man eine EEG-Untersuchung vornahm und Primidon und Themptoin verordnete, von denen sie jedoch Schwindelanfälle bekam und »nicht sehen konnte«; die Kopfschmerzen waren unverändert vorhanden.

Aus dem Status: Pharyngitis granulosa. Deviatio septi nasi. Neurologischer Befund negativ.

Augenuntersuchung: Beide Papillen, aber eher die linke, unten verschwommen begrenzt. Stärker gefüllte Venen. Blindflecke normal, gleichmäßig. Umschriebene Hyperämie an der Bindehaut (Abb. 6).

Permanganat-Probe: 4 min.

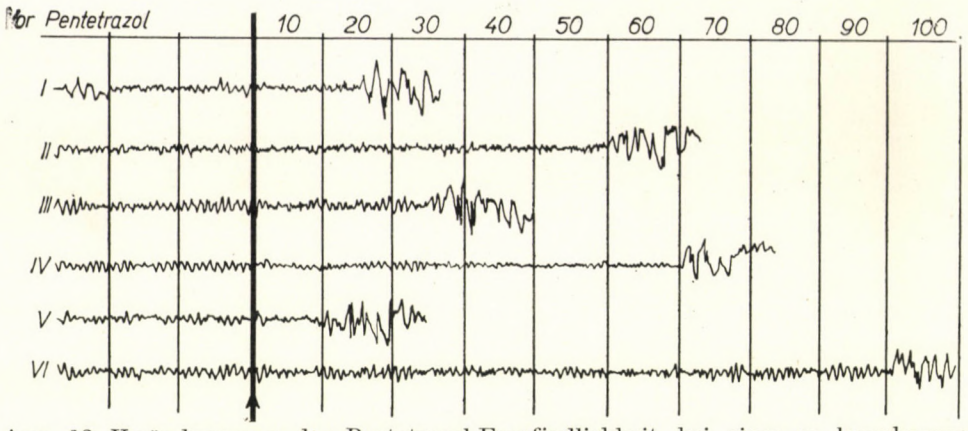


Abb. 12. Veränderungen der Pentetrazol-Empfindlichkeit bei einer an lymphogener Enzephalopathie leidenden Patientin (P. I.). 10, 20, 30 usw. = Pentetrazol mg/kg/min. I = Aufnahmestatus; II = nach Panthenol-Pyridoxin-Behandlung; III = nach Placebo-Behandlung; IV = nach Panthenol-Behandlung; V = nach Placebo-Behandlung VI = nach Pyridoxin-Behandlung. ↑ = Einspritzung von Pentetrazol

EEG: Aus 13—20/s beta- und verstreuten 12/s alpha-Wellen mit einer Amplitude von 10—20 μV und wechselnder Frequenz bestehende elektrische Aktivität. In der linken Temporalableitung erschienen wiederholt mit einer Amplitude von 60—100 μV hohe, aus 6—7/s theta-Wellen bestehende burstartige Gruppen und zugleich mit diesen niedrigere, weniger prägnante theta-Gruppen in der rechten Temporalableitung. Nach Hyperventilation nahm die Dysrhythmie wesentlich zu, es erschienen niedrige theta-Wellen; in den Temporalableitungen traten noch häufiger und länger steile invertierte beta-Wellen mit hoher Amplitude gruppenweise auf, die in der linken Temporalableitung ausgeprägter und häufiger erschienen. Nach stroboskopischer Reizung mehren sich die niedrigen theta-Wellen, und die Dysrhythmie nimmt weiter zu.

Psychologische Untersuchung: Ängstliche, schüchterne Patientin. Bei der Exploration erwähnt sie, daß sie in den letzten Monaten schwerer lernt, sie benötigt mehr Zeit zum Erlernen des Lehrstoffs, den sie nach kurzer Zeit vergißt. Sie ermüdet leicht. Die Bourdon- und vergleichende Untersuchung ergibt lediglich eine leichte Aufmerksamkeitsstörung. Bei der Ziehen-Probe tritt eine perzeptive Gedächtnisstörung zutage; von einer vorgesprochenen Zahlenreihe aus 5 Ziffern vermag sie nur die ersten vier wiederzugeben. Auf Gedächtnismangel deutet die Leistung bei der Ranschburg—Ziehenschen Wortpaar-Untersuchung. Im Verlauf des Rorschach-Testes gab Pat. 29 Deutungen während 37 min. Das Diagramm der aus 10 Aufgaben bestehenden Leistungsuntersuchung ergab Defekte im Erfassen des Wesentlichen, im Regelerkennungsvermögen, in der Kombinationsfähigkeit und bei der Bewahrung der auf akustischem Wege gewonnenen Kenntnisse. Die Zeichnungen der Kranken zeigen eine schematische Darstellung. Der Raum wird nicht ausgefüllt, die Zeichnungen sind wirr, arm an Einzelheiten, steif (Abb. 13). Bei den Szondi-Test manifestieren sich hochgradige Beklemmungen, Angst, krampfhaftes Anklammern an die Umwelt, hochgradige Disziplin.

Die Kranke bekam 20 Tage lang Panthenol-Pyridoxin-Injektionen, wonach wir die EEG-Aufnahme wiederholten:

Beta-Aktivität von 13—20/s mit einer Amplitude von 10—20 μV und wechselnder Frequenz, in der auch alpha-Wellen von

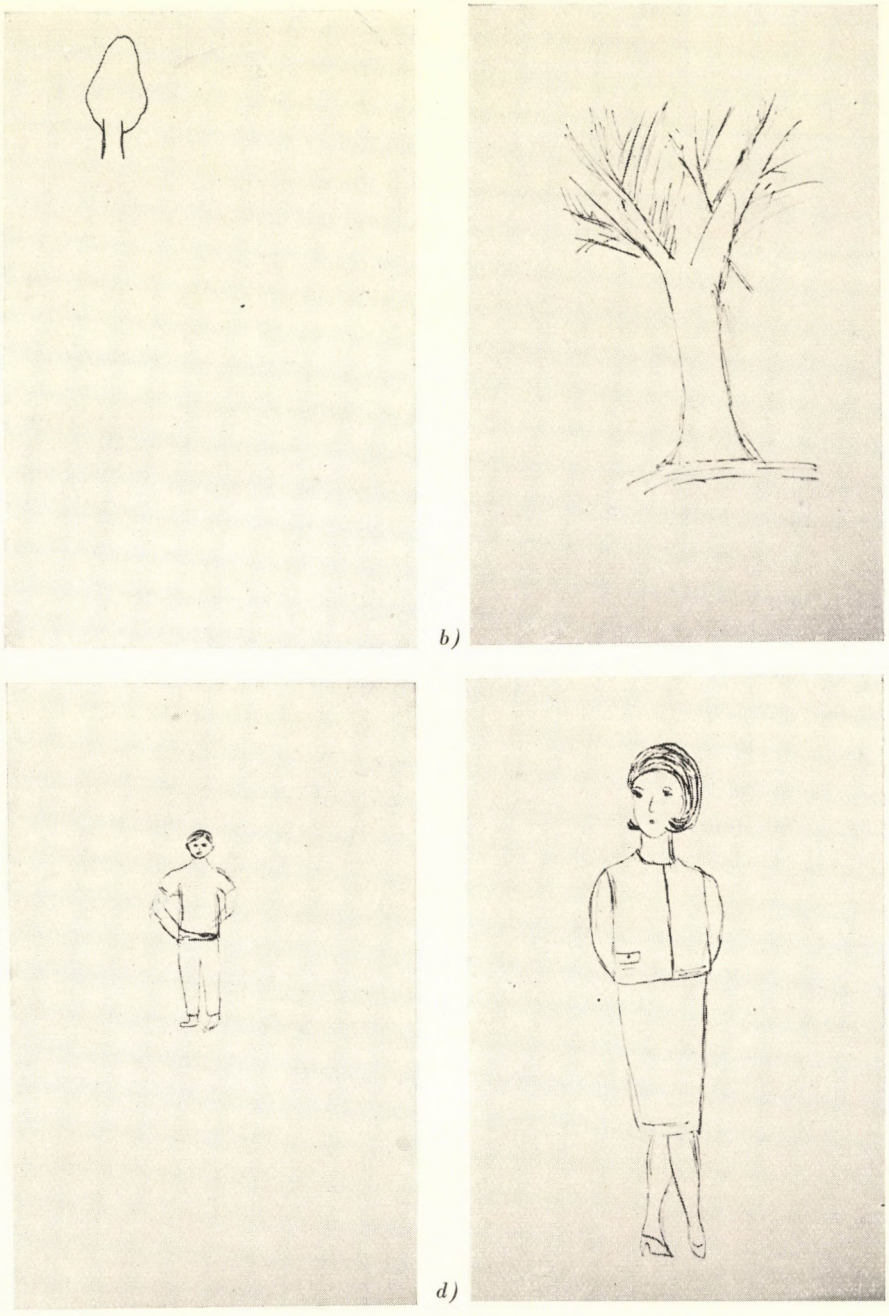


Abb. 13. Zeichnungen einer an lymphogener Enzephalopathie leidenden Patientin. a) Zeichnung eines Baumes vor der Behandlung (Pat. benützt für die primitive Zeichnung nur die linke obere Ecke des Papierblattes). b) Zeichnung eines Baumes nach der Behandlung (die Zeichnung ist besser und füllt das ganze Papierblatt aus). c) Figurenzeichnung vor der Behandlung. d) Figurenzeichnung nach der Behandlung

g2/s vorkamen. In den Temporalableitunlen, hauptsächlich linksseitig, waren auch 8/s alpha-Gruppen zu sehen. Nach Hyperventilation mehren sich diffus die 8/s-Wellen und bilden Gruppen, wonach 6—7/s-Perioden mit einer Amplitude von 50—100 μV entstehen. Auf Lichtreiz folgt die Frequenz der alpha-Aktivität der Frequenz des Stroboskops. Unter Pentetrazol-Belastung dominiert die Frequenz 8/s, dann erscheinen nach 7,5 ml die ersten bursts mit hoher Amplitude. Nachfolgende Hyperventilation führt keine wesentliche Veränderung herbei; durch stroboskopische Reizung wird eine langsame Wellenreihe aktiviert. Der linke Temporalherd ist somit schwächer als vor der Behandlung.

Psychologische Untersuchung: Die Stimmung scheint gebessert, ausgeglichener. Pat. erwähnt selbst eine Besserung des Allgemeinbefindens. Die BOURDON- und vergleichende Probe zeigen verbesserte Aufmerksamkeit an, was die akustische und optische Namen- und Zahlengedächtnisuntersuchung sowie die Rechenaufgabe nach RÉVÉSZ und NAGY bestätigen. Die ZIEHEN-Probe fällt nicht mehr negativ aus; die perzeptive und bewahrende Gedächtnisstörung hat wesentlich nachgelassen. Die aus 10 Aufgaben bestehende Leistung zeugt von erheblicher Produktivität. Das RORSCHACH-Protokoll enthält 26 in 24 min gegebene Antworten, die Reaktionszeit ist kürzer geworden. Inhaltlich sind die Antworten reicher, in den wechselseitigen Proportionszahlen deuten sie auf eine ausgeglichenere Persönlichkeit und gute Verstandesgaben. Die leichte Ermüdbarkeit ist verschwunden, die Hemmungen sind schwächer geworden, unverändert ist jedoch die labile Affektivität. Der SZONDI-Test zeigt ein Nachlassen der Angst und Beklemmungen, eine Stärkung der Selbstdisziplin, die zunehmend passiv ist. In den Zeichnungen ist überraschenderweise eine entsprechende Raumausnutzung zu beobachten. Die Linienführung ist noch tremorartig, indessen zeigen die mit gestrichelten Linien ausgeführten Zeichnungen eine Besserung in Form und Inhalt. Die steifen, wirren Linien sind — besonders in den Baumzeichnungen — noch anzutreffen (Abb. 13).

Anschließend erhielt Patientin 5 Wochen hindurch ambulant Panthenol, Pyridoxin und Glutaminsäure-Tabletten, wonach wir die EEG-Aufnahme wiederholten:

Rhythmische, anfangs in Spindeln auftretende, dann kontinuierlich werdende alpha-Aktivität von 10—11/s mit einer Amplitude von 20—40 μV. Zwischen den Spindeln sieht man okzipital und in den vorderen Ableitungen fortlaufend niedrige beta-Aktivität von 18—20/s. Nach Hyperventilation entwickelt sich erst temporal, dann diffus 8/s alpha-Aktivität mit einer Amplitude von 40 μV. Stroboskopische Reizung führt zur Beschleunigung. Unter Pentetrazol-Belastung entwickelt sich anfangs wie nach der Hyperventilation eine Verlangsamung bis 8/s, sodann erscheint nach 5 ml der erste atypische theta-burst mit 6/s. Danach häufige 6/s-Gruppe . Nach Zufuhr von 8 ml erscheint wieder eine theta-Gruppe. Rhythmische, normale elektrische Rindentätigkeit; im Vergleich zum vorigen Befund ist auch die ohne Belastung zustandegekommene Kurve viel stabiler, normaler. Während der Pentetrazol-Belastung erscheint kein konvulsiver burst. Die Behandlung bewirkte ein Nachlassen der Kopfschmerzen.

Hiernach hat Patientin 2 Monate kein Medikament genommen.

Ergebnis der nunmehr vorgenommenen EEG-Untersuchung: Diffus dysrhythmische, überwiegend eine Amplitude von 20—30 μV zeigende, aus alpha-Wellen zwischen 8—11/s wechselnde Aktivität, in der die Frequenz 9/s die Grundaktivität bildet und theta-Wellen von 6—7/s mit einer Amplitude von 40 μV häufig gruppenweise oder einzeln erscheinen. Später tritt niedrige alpha-Aktivität (5—10—20 μV) von 12/s in längeren Strecken zutage. Unter Wirkung der Hyperventilation entwickelte sich eine periodisch zunehmende theta-Aktivität von 6—7/s diffus, aber hauptsächlich in den temporalen Ableitungen; dagegen erscheinen im linken

Temporalbereich, sich einige Male wiederholend, einzelne invertierte, steile Wellen. Auf stroboskopische Reizung reagiert die elektrische Aktivität ausgesprochen empfindlich, und gleichzeitig verändert sie die Frequenz. Nach Pentetrazol-Belastung entwickelt sich, schon von 2 ml an, besonders auf der linken Seite eine periodisch zunehmende Verlangsamung, wonach sich einzelne steile theta- und alpha-Wellen in der linken Temporalableitung invertieren. Von 3,5—4 ml an erscheinen hohe theta-bursts in atypischen Formen. Von 5,5 ml an sind von Zacken eingeleitete typische theta-delta-bursts zu sehen, die sich oft wiederholen. Nach 6 ml beendeten wir die Belastung. Die bursts traten noch lange in Erscheinung und konnten mittels Hyperventilation gut provoziert werden. Unter Wirkung der nachfolgenden stroboskopischen Reizung war eine zunehmende Frequenz-Labilität zu beobachten; zuweilen erschienen auch hohe, steile theta-bursts. Im Vergleich zur vorangegangenen zeigte die Belastungsuntersuchung eine ausgesprochene Zunahme der Krampfbereitschaft, einen Rückfall.

Bei der psychologischen Untersuchung teilte Patientin mit, ihre subjektiven Beschwerden seien wieder erschienen. Sie klagte über Insuffizienzgefühle, Müdigkeit, erfolglose Lernbemühungen. Bei der BOURDON- und vergleichenden Probe konnte keine Abweichung in der Aufmerksamkeitskonzentration wahrgenommen werden. Die ZIEHEN-Probe ergibt eine perzeptive Gedächtnisstörung. Von 5 Ziffern vermochte Pat. 4 wiederzugeben. Das bewahrende Gedächtnis verriet ebenfalls Mängel bei den akustischen und optischen Namen- und Zahlengedächtnis-Untersuchungen, welche die Wortpaar-Untersuchung nach RANSCHBURG—ZIEHEN bestätigte. Eine überraschende Leistungsverminderung trat bei der aus 10 Aufgaben bestehenden Probe in Erscheinung. Beim RORSCHACH-Test gab die Kranke 25 Deutungen in 27 min, d. h. die Reaktionszeit war verlängert. Die Medikationspause hat bei der an und für sich intelligenten Patientin neuerlich eine Persönlichkeitsstörung zustandegebracht. Die Untersuchung ergab eine stark gehemmte Persönlichkeit mit schlechtem Anpassungsvermögen, ein rasch ermüdendes Individuum mit labiler Affektivität. Einen Relaps zeigen auch die Zeichnungen, die wirrer erscheinen als die vorigen. Sie weisen stark tremorbedingte Linienführung auf, sind inhaltlich öde, steif, unbestimmt. Die Zeichnungen deuten auf eine gehemmte, behinderte, psychomotorische Betroffenheit, die sich wahrscheinlich aus dem pathologischen Prozeß ergibt.

Es braucht nicht besonders betont zu werden, daß die primäre oto-rhino-laryngologische Erkrankung mit allen zur Verfügung stehenden Mitteln so rasch wie möglich behandelt werden muß, um die Auslösungsursache der lymphogenen Enzephalopathie zu eliminieren.

Wie lange die Pantothensäure-Pyridoxin-Behandlung durchgeführt werden soll, muß von Fall zu Fall entschieden werden. Häufig bedarf es einer aufrechterhaltenden Behandlung. Von diesen wasserlöslichen Vitaminen ist keinerlei Überdosierungsschädigung zu erwarten, aber in der Regel tritt ein Rückfall ein, wenn man sie wegläßt (Abb. 14).

In weiteren Untersuchungen muß klargestellt werden, ob zur Erzielung einer optimalen Wirkung bei der lymphogenen Enzephalopathie wirklich beide Vitamine erforderlich, weiterhin ob die unserseits angewendeten hohen Dosen nötig sind.

Da wir bei der experimentellen lymphogenen Enzephalopathie einen niedrigen zerebralen gamma-Aminobuttersäurespiegel feststellen, haben wir die Pantothensäure-Pyridoxin-Therapie in einigen Fällen durch Verabreichung von Glutamin-

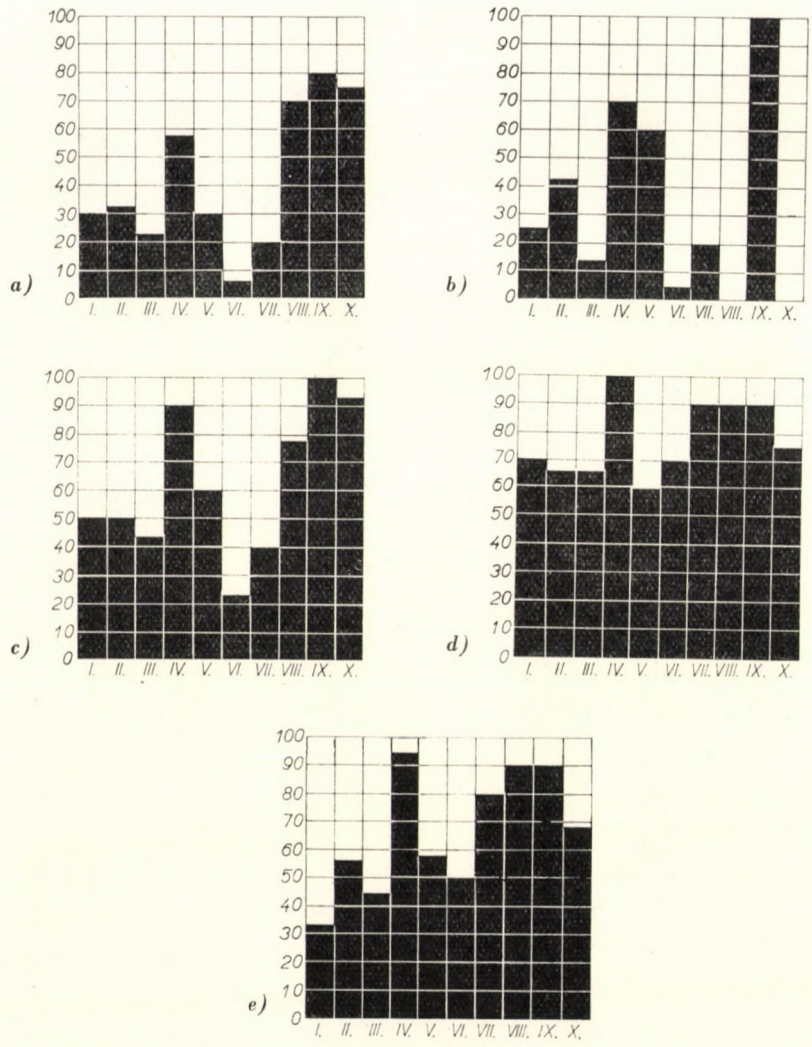


Abb. 14. Diagramm der psychologischen Leistungen eines an lymphogener Enzephalopathie leidenden Patienten. a) Bei der Aufnahme. b) Nach Panthenol-Pyridoxin-Therapie. c) Nach weiterer Panthenol-Pyridoxin-Therapie. d) Nach weiterer Panthenol Pyridoxin-Therapie. e) Nach einmonatiger medikationsfreier Periode. I. Erkennung von Ähnlichkeit und Unterschied (Kluver) zur Untersuchung des logischen Urteils- und Bestimmungsvermögens. II. Bildung von Analogien (Stern) zur Erkennung und Bildung von Begriffsrelationen. III. Telegrammschrift (Leipziger). Untersuchung der Fähigkeit zur Erfassung des Wesentlichen. IV. Textergänzung (Ebbinghaus). Gleichzeitige Erkennung des Bedeutungsmomentes und Bedeutungsganzen zur Untersuchung des Kombinations- und Assoziationsvermögens. V. Fortsetzung einer Bildreihe (Pieron) zur Untersuchung des Regelerkennungsvermögens. VI. Einfügung (Rybakoff). Verfahren zur Untersuchung der Raumbetrachtung, der Vorstellung des Zueinanderpassens von Gestalten in der Ebene. VII. Einkauf (Giese). Ausarbeitung eines Arbeitsplanes zur Untersuchung des Organisationsvermögens. VIII. Rechnen (Révész—Nagy) zur Untersuchung der Aufmerksamkeitskonzentration. IX. Untersuchung des akustischen Namen- und Zahlengedächtnisses. X. Untersuchung des optischen Namen- und Zahlengedächtnisses

säure ergänzt. Die Zahl unserer Beobachtungen reicht einstweilen nicht aus, um zu entscheiden, ob auf diese Weise bessere Ergebnisse erzielt werden können als allein mit Pantothensäure + Pyridoxin.

In denjenigen Fällen von lymphogener Enzephalopathie, die seit langer Zeit manifest sind und bei denen infolge ausgedehnter narbiger Obliteration der Halslymphgefäße zahlreiche Ganglienzellen zugrunde gegangen sind, ist eine Restitutio ad integrum von keiner Therapie zu erwarten. Anhand unserer Erfahrungen besteht die Möglichkeit, daß derartige Fälle neurologisch in das klinische Bild der genuinen Epilepsie übergehen, weshalb wir die Äußerung wagen, daß sich die lymphogene Enzephalopathie, für die ein pathologisches EEG und verstärkte Krampfbereitschaft kennzeichnend sind, in gewissen Fällen mit der Zeit zu einer manifesten Epilepsie entwickeln kann. Es ergibt sich daher die Frage, ob es nicht berechtigt ist, die lymphogene Enzephalopathie als einen präepileptischen Zustand anzusehen, dem bei der Entstehung eines Teiles der idiopathischen Epilepsien vielleicht eine Rolle zufällt.

Bei der elektrisch und klinisch manifesten Epilepsie ist die Pantothensäure-Pyridoxin-Therapie nach unseren Erfahrungen wirkungslos.

In ophthalmologischer Beziehung kann der Prozeß, wenn er chronisch wird, zu irreversiblen Veränderungen im hinteren Pol des Augenhintergrundes führen: man sieht von Bindegewebe umgebene enge Gefäße.

Schließlich sei noch erwähnt, daß beim Melkersson—Rosenthal—Miescher-Syndrom auch das Ödem der Weichteile auf die Pantothensäure-Pyridoxin-Therapie meist gut reagiert; im experimentellen Krankheitsbild hat die Vitaminbehandlung das Ödem der Weichteile abgewehrt

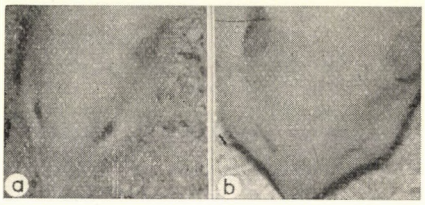


Abb. 15. Zwei Ratten nach zervikaler Lymphblockade. a) Nach Pantothensäure-Pyridoxin-Therapie; b) unbehandelt

(Abb. 15). Hat sich bereits Fibrose, Sklerose, Elephantiasis entwickelt, so ist naturgemäß ein Resultat nicht mehr zu erwarten.

Zusammenfassung

1. Im Tierversuch führt die zervikale Lymphblockade zu einer mit charakteristischen klinischen, biochemischen und morphologischen Erscheinungen einhergehenden Krankheit, der lymphogenen Enzephalopathie, die sich mit Pantothensäure + Pyridoxin erfolgreich beeinflussen läßt.

2. Im Anschluß an verschiedene, mit zervikaler Lymphadenitis einhergehende Erkrankungen entwickelt sich bisweilen auch am Menschen die lymphogene Enzephalopathie, deren Symptome und Therapie mit denen des experimentellen Krankheitsbildes übereinstimmen.

Literatur

1. Amsler, M., Brüchner, A., Francheschetti, A., Goldmann, H., Streiff, E. B.: Lehrbuch der Augenheilkunde, 2. Aufl. Karger, Basel 1954, S. 486.
2. Beecher, H. K.: Measurement of Subjective Responses. Quantitative effects of Drugs. Oxford, University Press, New York 1959.
3. Broser, F., Bender, R.-M.: Über zentral-nervöse Symptome bei Cheilitis granulomatosa. Miescher- bzw. Melkersson—Rosenthal-Syndrom. Nervenarzt **29,** 21 (1958).
4. Carmack, J. W.: The relation of increased intracranial pressure to disease in the pneumatic spaces. Ann. Otol. (St. Louis) **42,** 3641 (1933).
5. Csanda, E., Zoltán, Ö. T., Földi, M.: Elevation of cerebrospinal-fluid pressure in the dog after obstruction of cervical lymphatic channels. Lancet **1,** 832 (1963).
6. Csillik, B., Földi, M.: A nyirokpangás hisztokémiája és hisztofizikája. Akadémiai Kiadó, Budapest 1965.
7. Dandy, W. E.: Intracranial pressure without brain tumor. Diagnosis and treatment. Ann. Surg., **106,** 605 (1956).
8. Ferencz, P.: Újabb diagnosztikai lehetőségek a liquor cerebrospinalis vizsgálata alapján. Orv. Hetil. **99,** 689 (1958).
9. Foley, J.: Benign forms of intracranial hypertension — "toxic" and "otitic" hydrocephalus. Brain **78,** 1 (1955).
10. Földi, M.: Die Rolle der Lymphzirkulation im Säftekreislauf des Auges und des Zentralnervensystems. Arch. Kreisl.-Forsch. **41,** 186 (1963).
11. Földi, M., Csanda, E., Szeghy, G., Varga, L.: Histopathologische Veränderungen im Zentralnervensystem nach Unterbindung der Lymphgefäße und Lymphknoten des Halses beim Hunde. Klin. Wschr. **40,** 598 (1962).
12. Földi, M., Csanda, E., Obál, F., Madarász, I., Szeghy, G., Zoltán, Ö. T.: Über Wirkungen der Unterbindung der Lymphgefäße und Lymphknoten des Halses auf das Zentralnervensystem im Tierversuch. Z. ges. exp. Med. **137,** 483 (1963).
13. Földi, M., Csillik, B., Dobozi, A., Madarász, I., Obál, F., Zoltán, Ö. T.: erscheint demnächst.
14. Földi, M., Csanda, E., Csillik, B., Jáki, A., Madarász, I., Obál, F., Zoltán, Ö. T.: Verhütung der Symptome des "cerebralen Lymphoedems" mit einer Pantothensäure-Pyridoxinbehandlung. Angiologica **2,** 133 (1965).
15. Földi, M., Gellért, A., Kozma, M., Poberai, M., Zoltán, Ö. T., Csanda, E.: Acta anat. (Basel) Erscheint demnächst.
16. Földi, M., Csanda, E., Tóth, K., Obál, F., Madarász, I., Romhányi, Gy., Varga, L., Wagner, A.: Über das Melkersson—Rosenthal—Miescher-Syndrom. Münch. med. Wschr. **106,** 296 (1964).
17. Földi, M., Csillik, B., Joó, F., Zoltán, Ö. T.: Angiologica. Erscheint demnächst.
18. Földi, M., Csanda, E., Csillik, B., Madarász, I., Obál, F., Zoltán, Ö. T., Jáki, A.: A „lymphogen encephalopathia" tüneteinek kivédése pantothensav-pyridoxin kezeléssel. Magy. Tud. Akad., Biol. orv. Tud. Oszt. Közl. **17,** 101 (1966).
19. Földi, M., Rusznyák, I., Szabó, Gy.: The role of lymph circulation in the pathogenesis of oedema. Acta med. Acad. Sci. hung. **3,** 259 (1952).
20. Földi, M., Varga, L., Zoltán, Ö. T.: Unveröffentlichte Angaben.
21. Földi, M., Zoltán, Ö. T., Obál, F., Madarász, I., Lehotai, L.: Die Wirkung der Unterbindung der Lymphgefäße und Lymphknoten des Halses auf das Zentralnervensystem. Über den Mechanismus der erhöhten Barbituratempfindlichkeit. Z. ges. exp. Med. **138,** 185 (1964).
22. Frick, E.: "Pseudotumor cerebri" mit Stauungspapille. Münch. med. Wschr. **105,** 493 (1963).
23. Frimpter, G.: Cystathionuria, nature of the defect. Science **149,** 1095 (1965).
24. Gassler, H., Berthold, H.: Ein Beitrag zum Melkersson—Rosenthal-Syndrom aus ophthalmologischer Sicht. Klin. Mbl. Augenheilk. **139,** 44 (1961).
25. Gábor, M., Szórády, I., Antal, A., Dirner, Z.: Adatok a pantothensav pharmacologiai hatásaihoz. Kísérl. Orvostud. **18,** 7 (1966).
26. Gibbs, F. A., Gibbs, E. L., Carpenter, P. R.: EEG abnormality in "uncomplicated" childhood diseases. J. Amer. med. Ass., **171,** 1050 (1059).
27. Goodman, L. u. Gilman, A.: The Pharmacological Basis of Therapeutics. 3rd ed. Macmillan, New York, 1965.
28. Gozzano, M., Colombati, S., Sinisi, C.: Action des vitamines B sur l'EEG des épileptiques. Presse méd., **2,** 1072 (1949).

29. Haeley, A. F.: The effect of pyridoxin on tryptophan metabolism in phenylketonuria. Clin. Sci. **29,** 465 (1965).
30. Hofmann, A.: Beitrag zur Klinik des Melkersson—Rosenthal-Syndroms. Klin. Mbl. Augenheilk. **142,** 1039 (1963).
31. Holz, P., Palm., D.: Pharmacological aspects of vitamin B_6. Pharmacol. Rev. **16,** 113 (1964).
32. Kehrer, F. A.: Dtsch. Z. Nervenheilk. **160,** 1 (1949).
33. Kraft, H.-G., Fiebig, L., Hotovy, R.: Zur Pharmakologie des Vitamins B_6 und seiner Derivate. Arzneimittel-Forsch. **11,** 922 (1961).
34. Kunstadter, R. H.: Melkersson's syndrome. Brain **89,** 1 (1966).
35. Loo, Y. H., Ritman, P.: New metabolites of phenylalanine. Nature (Lond.) **203,** 1237 (1964).
36. Lyon, G., Doge, P. R., Adams, R. D.: Acute encephalopathies of obscure origin in infants and children. Brain **84,** 680 (1961).
37. Menseres, W.: Pantothensäure bei neurologischen Erkrankungen. Med. Klin. **46,** 915 (1951).
38. Miskolczy, D.: Orvosképzés, **41,** Suppl. 30 (1966).
39. Nicol, X.: Persönliche Mitteilung.
40. Nonne, M.: Dtsch. Z. Nervenheilk. **27,** 169 (1904).
41. Obál, F., Madarász, I., Zoltán, O. T., Csanda, E., Földi, M.: Die Wirkung der Unterbindung der Lymphgefäße und Lymphknoten des Halses auf das Zentralnervensystem. Die Erhöhung der Krampfbereitschaft des Zentralnervensystems auf Einwirkung einer cervicalen Lymphstauung bzw. einer experimentellen Hypoxie. Z. ges. exp. Med. **138,** 26 (1964).
42. Paton, D.: Melkersson—Rosenthal-Syndrom. Amer. J. Ophthal. **59,** 705 (1965).
43. Petersen, R., De Pasquale, N., Mann, C.: Pseudotumor cerebri. Medicine (Baltimore) **40,** 85 (1961).
44. Quincke, H.: Samml. Klin. Vortr. **67,** 1893; Inn. Med. **23,** 655.
45. Reese, A. B.: Tumors of the Eye· Cassell, London, 1951.
46. Rietschel, H.: Die Erkrankungen der Atmungsorgane VIII. In: Feer, E.: Lehrbuch der Kinderheilkunde. Fischer, Jena 1941.
47. Rusznyák, I., Földi, M., Szabó, Gy.: Lymphangiospasm. Acta med. scand. **137,** 37 (1950).
48. Schuermann, H.: Krankheiten der Mundschleimhaut und der Lippen. Urban und Schwarzenberg, München—Berlin 1958.
49. Steinworth, E.: Über das Auftreten einer Neuritis retrobulbaris und anderer Hirnnervenstörungen im Rahmen eines Melkersson–Rosenthal-Syndroms. Klin. Mbl. Augenheilk. **133,** 105 (1958).
50. Symonds, C. P.: Otitic hydrocephalus. Brain **54,** 55 (1931).
51. Szórády, I., Gábor, M., Madácsy, L.: Pantothenic acid: Its effect on capillary resistance in children. Acta pediat. Acad. Sci. hung. **6,** 95, 1965.
52. Szórády, I., Tóth, Gy., Gazdag, I.: A pantothensav sugárvédő hatására vonatkozó megfigyelések. Kísérl. Orvostud. **15,** 134 (1963).
53. Szórády, I., Vicsay, M., Obál, E., Pusztai, R., Tóth, J.: Adatok a pantothensav izolált bélre gyakorolt hatásához. Kísérl. Orvostud. **14,** 281 (1962).
54. Taillens, J.-P.: Acta med. belg. **5,** 435 (1958).
55. Van der Hoeve: Sehnerv und Nasennebenhöhlen. Klin. Mbl. Augenheilk. **68,** 691 (1922).
56. Van der Hoeve: Vergrößerung des blinden Fleckes, ein Frühsymptom für die Erkennung der Sehnervenerkrankung bei Erkrankungen der hinteren Nebenhöhlen der Nase. Arch. Augenheilk. **67,** 101 (1910).
57. Wallace, S., Jackson, J., Dodd, G. D., Greening, R. R.: Amer. J. Roentgenol. **91,** 1187 (1964).
58. Zoltán, Ö. T., Földi, M., Obál, F., Madarász, I.: Die Wirkung der Unterbindung der Lymphgefäße und Lymphknoten des Halses auf das Zentralnervensystem. Z. ges. exp. Med. **138,** 43 (1964).

Prof. Dr. M. Földi
II. Belklinika Szeged, Ungarn

Acta Paediatrica Academiae Scientiarum Hungaricae Vol. 8 (2), pp. 205—209 (1967)

Beeinflussung der Leukozytenemigration ins künstliche Entzündungsfeld

(Versuch einer regulationstheoretischen Deutung)

Von

O. Bílek, P. Jansa und M. Kučera

Forschungsinstitut für Pädiatrie, Brno, Tschechoslowakei

(Eingegangen am 25. Januar, 1967)

In einer vorherigen Mitteilung hatten wir eine Modifikation der klassischen Rebuckschen Hautfenstermethode beschrieben [1] und ihre Vorteile für das Studium der Reaktionsweise des kindlichen Organismus hervorgehoben. Das eigentliche Ziel, das wir verfolgten, war eine Feststellung der Beziehungen zweier Gesetzmäßigkeiten, welche die entzündliche Zellemigration beherrschen, und zwar: die lokalen Einflüsse im Entzündungsfeld und die Regulationen des Organismus.

Das Studium dieser Beziehungen wurde durch die hochgradige Standardisation der Hautläsion in der von uns ausgearbeiteten Modifikation der klassischen Methode ermöglicht. Im Gegensatz zu Rebuck ist die Läsion mit großer Genauigkeit reproduzierbar, und die Möglichkeit einer Kontamination der Deckgläser mit Zellen aus geöffneten Kapillarschlingen ist praktisch ausgeschlossen.

Zuerst versuchten wir, durch Beeinflussung des Organismus mit einem unspezifischen Proteinreiz den Zusammenhang zwischen lokalen Regulationsmechanismen und den größeren, den Organismus als Ganzheit umfassenden Regulationskreisen zu finden. Einen tieferen Einblick in den lokalen Regulationskreis versuchten wir zu gewinnen, indem wir Stoffe auf das Entzündungsfeld auftrugen, von denen eine theoretisch begründete Änderung der gewohnten Verlaufsweise der Zellemigration zu erwarten ist. Wir benutzten dazu Chloroform und Azeton wegen ihrer Wirkung auf die geweblichen Mediatoren in der Haut, ferner Gammaglobulin, das bekanntlicherweise eine leukotaktische und phagozytosefördernde Wirkung ausübt.

Material und Methoden

Unser Beobachtungsgut bildeten insgesamt 40 Kinder im Alter von 6—14 Jahren. Die erste Gruppe bestand aus 25 Kindern mit chronischer Mittelohrentzündung, die übrigen klinischen Befunde waren negativ. Bei jedem Kind wurden je 2 Hautfenster mit unserer Technik angelegt. Am Ende der Beobachtung der Emigration ins Entzündungsfeld (d. h. nach 24 Stunden) wurde den Kindern intramuskulär Milcheiweiß injiziert. Am Höhepunkt der generalisierten Reaktion auf diesen unspezifischen Proteinreiz, der sich in Fieber, Leukozytose und erhöhter Sedimentation äußerte, wurde ein zweites

Hautfenster angelegt. Die Deckgläser wurden nach 4, 8, 12 bzw. 24 Stunden gewechselt.

In der zweiten Gruppe waren 15 Kinder; 3 waren Rekonvaleszenten nach traumatischem Nasenbeinbruch, 12 litten an chronischer Mittelohrentzündung, die übrigen klinischen Befunde waren negativ. In dieser Versuchsreihe wurden bei jedem Kind je 4 Hautfenster angelegt, jeweils 2 und 2 auf jeden Vorarm in demselben Innervationsgebiet. Nachdem die Ablation der oberflächlichen Hautschichten vollendet war, wurde auf die verwundete Stelle unmittelbar vor Anlegen des Deckglases ein Tropfen Chloroform, Azeton oder 1% Gammaglobulin aufgetragen. Das vierte Hautfenster ohne chemischen Reiz diente als Kontrolle. Da wir hier nur die Initialphase erfassen wollten, tauschten wir die Gläser nach 2, 4 und 6 Stunden aus.

Unser Krankengut bildete also, mit Ausnahme der 3 eigentlich schon gesunden Kindern, Kranke mit einem chronischen Entzündungsprozeß. Der Prozeß war durchwegs in einer ruhigen Phase, d. h. mit normaler Sedimentation, normalem Blutbild und einem keine Beschwerden verursachenden lokalen Befund.

Ergebnisse

Die Behandlung mit artfremdem Eiweiß, das als unspezifischer Antigenreiz wirkt, führte bei den untersuchten Kindern zu einer Temperaturerhöhung durch 2—3 Tage, leichter Leukozytose mit Neutrophilie und Sedimentationserhöhung. Die Resultate der Hautfensteruntersuchung teilen wir in vier folgende Gruppen:

1. Bei 2 Fällen kam es zu keiner Veränderung in der Zellemigration vor und nach Proteinreiz.

2. Bei 4 Patienten kam es zu einer Verkürzung der Neutrophilendominante. Nach 8 Stunden waren im Entzündungsfeld die Monozyten deutlich vermehrt, nach 12 Stunden erfolgte ein zweiter Neutrophilenschub, der bis zum Ende der Beobachtungszeit dauerte.

3. Bei 5 Patienten dauerte die Monozytendominante die ganze Beobachtungszeit hindurch, d. h. sie wurde von einer Neutrophilendominante nicht abgelöst.

4. Bei 14 Kindern, also bei mehr als der Hälfte der Fälle war als Antwort auf den Proteinreiz das Reaktionsbild eindeutig von neutrophilen Granulozyten beherrscht. Diese Zellen emigrierten reichlich und blieben in Mehrzahl die ganze Beobachtungszeit hindurch. Die Monozyten erschienen im Entzündungsfeld erst später, beherrschten aber das Bild in keiner Phase des Versuches.

Bei 8 Kranken war dabei eine Eosinophilie bis zu 5% zu beobachten, entweder vor oder nach dem Proteinreiz; nur bei 3 Patienten kam die Eosinophilie sowohl vor wie nach dem Proteinreiz vor. Wir konnten diese Erscheinung in keinen kausalen Zusammenhang mit der Proteinbehandlung, dem Zeitfaktor oder einer der 4 Reaktionsweisen bringen.

Bei einer zweiten Gruppe von 15 Kindern versuchten wir die erste Phase der Emigration (Neutrophilendominante) mit lokal wirkenden Substanzen zu beeinflussen.

Ein Vergleich der Reaktion mit und ohne Chloroform zeigte keine qualitative Unterschiede, dagegen war die Emigration quantitativ gesteigert. Die Neutrophilen erschienen im Ent-

zündungsfeld früher. Diese Beobachtung machten wir schon früher und da sich die Resultate konstant erwiesen, bestanden wir auf der Benutzung von Chloroform in unserer standardisierten Hautfenstermethode. Azeton beeinflußte in keiner Weise den bekannten Umschlag der beiden Dominanten, doch waren diese Präparate extrem zellarm und auch der zeitliche Verlauf war verzögert, da es nur langsam zu einem zahlenmäßigen Anstieg der emigrierten Zellen kam. Eine morphologische Schädigung der ausgewanderten Leukozyten war dabei deutlich bemerkbar. Ein auffallender atypischer Befund war bei einem Drittel der Fälle eine ausgeprägte Eosinophilie während der Neutrophilendominante; die Eosinophilen waren in den Präparaten in lokalen Anhäufungen bis zu 20% zu finden.

Gammaglobulin förderte die Zellemigration nicht. Die Präparate waren zellarm, wenn auch nicht in dem Ausmaß, wie nach Azetonzugabe. In panoptisch gefärbten Präparaten haben wir viele amorphe nicht-zellige, sich tiefblau färbende Massen beobachtet. In Analogie zu Blutausstrichen z. B. bei Hyperglobulinämie halten wir sie für koaguliertes Eiweiß.

Besprechung

Unser Ziel war die Auswanderung der Leukozyten ins Entzündungsfeld regulationstheoretisch deuten zu können. Den ganzen Vorgang wollen wir als einen Fall einer Programmregelung ansehen, bei dem ein im voraus bestimmter Ablauf verwirklicht wird.

Da mit unserer Methode die Kapillarschlingen im Entzündungsfeld nicht beschädigt werden, müssen wir einen Mechanismus voraussetzen, der in den einzelnen Phasen die Auswanderung selektiv beeinflußt. Bei unseren theoretischen Überlegungen (s. Abb. 1) wollen wir diesen Mechanismus als Phasenfilter bezeichnen. Während der ersten Phase ist dieser Filter für Neutrophile durchlässig. In der zweiten Phase wird die Durchlässigkeit des Filters funktionsmäßig geändert, und es kommt im Entzündungsfeld zu einer Anhäufung von Monozyten. Die morphologisch faßbaren Änderungen der Neutrophilen am Anfang der Emigration [2, 3] dürften mit diesem Funktionswechsel im Zusammenhang stehen und regulationstheoretisch einen Feedbackmechanismus darstellen. Diese Regelung funktioniert weitgehend autonom und im peripheren Zellbild weitgehend unabhängig.

Ein aspezifischer Proteinreiz — in unseren Versuchen das Milcheiweiß — welcher eine Leukozytose mit Linksverschiebung, Temperaturanstieg usw., also eine vegetative Umschaltung hervorruft, modifiziert den üblichen Verlauf. Es kommt also zu einem Ineinandergreifen zweier Regulationskreise, wobei der lokale Regulationskreis seine sonst beträchtliche Autonomie einbüßt und das Resultat dieses Wirkungsgefüges ein Umschlag des Programmverhaltens des Filters ist. Dieses Verhalten konnten wir in der Mehrzahl der Fälle fest-

stellen. Daß der übrige Teil der untersuchten Fälle eine uneinheitliche Reaktion gab, ist nur ein Beweis dafür, daß die Verhaltungsweise des Filters

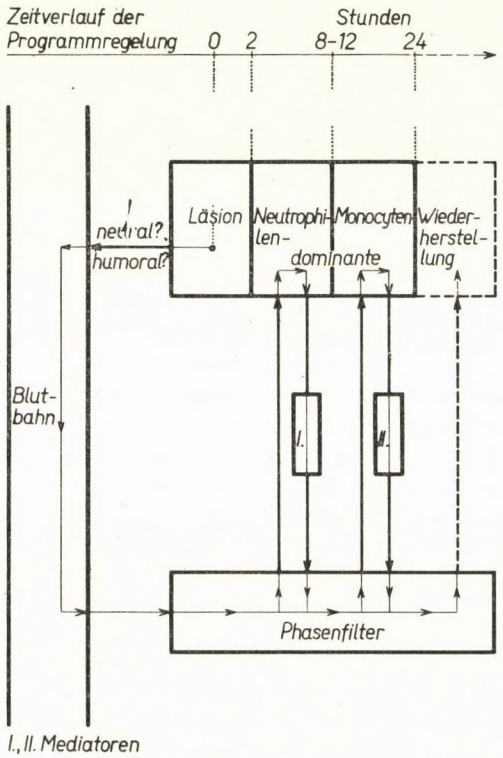


Abb. 1

noch anderen Regulationskreisen unterliegt. Die angeführten Vorstellungen versuchten wir in Abb. 1 schematisch darzustellen.

Über das Wesen dieses hypothetischen Filters wollten wir etwas näheres erfahren, indem wir die Emigration durch solche Stoffe zu beeinflussen versuchten, deren Wirkung auf die lokalen Gewebsmediatoren bekannt ist. Chloroform hebt die Blokkierungsmechanismen und führt daher zu einer Aktivierung der Mediatoren [4]. Azeton aktiviert dagegen das Bradykinin [5], welches wahrscheinlich die Entstehung einer parakeratösen Schicht über dem Entzündungsfeld fördert. Dies stimmt mit unseren Befunden überein. Zu einer Verlängerung und Potenzierung der Neutrophilendominante nach Gammaglobulin kam es nicht, trotz der wohlbekannten phagozytosefördernden und bewegungsbeschleunigenden Wirkung dieses Eiweißes [6]. Wir kamen also zum Schluß, daß die genannten Stoffe auf unseren hypothetischen Filter nur einen quantitativen Einfluß haben, in die eigene Programmfunktion aber nicht eingreifen.

Schließlich soll noch die Eosinophilie nach Azetonzugabe besprochen werden. Aus früheren Arbeiten über die Leukozytenauswanderung ist bekannt, daß es keine konstante Beziehung zwischen der Zahl der Eosinophilen im peripheren Blut und der Zahl der ausgewanderten Eosinophilen im Entzündungsfeld gibt [3, 6]. Der relativ hohe Prozentsatz (33%) der Fälle mit lokaler Eosinophilenanhäufung während der ersten Phase der Emigration läßt auf einen kausalen Zusammenhang zwischen Azetonwirkung und Eosinophilenemigration schließen. Wir sind aber der Meinung, daß das Azeton nicht unmittelbar wirkt, sondern zur eosinophilotaktischen Wirkung es noch einer oder mehrerer Bedingungen bedarf. Diese Bedingungen sind zur Zeit noch nicht geklärt, und eine Allergie auf Azeton kann auch nicht ausgeschlossen werden. Jedenfalls konnten wir keine Unterschiede zwischen den positiv und negativ reagierenden Kindern feststellen.

Zusammenfassung

1. Es wurde versucht, die Zellemigration ins künstliche Entzündungsfeld zu beeinflussen.

2. Bei 14 von 25 Kindern verursachte ein unspezifischer Proteinreiz eine Verlängerung und Potenzierung der Neutrophilenphase der Emigration.

3. Bei 15 Kindern wurde von 4 gleichzeitig angelegten Entzündungsfeldern je eins mit Chloroform, Azeton bzw. Gammaglobulin vorbehandelt. Chloroform führte zu einer zahlenmäßig gesteigerten Zellemigration. Gammaglobulin und Azeton hemmten die Auswanderung, Azeton führte außerdem noch bei einem Drittel der Fälle zu einer lokalen Eosinophilenanhäufung.

4. Zur Erläuterung der Zusammenhänge zwischen den einzelnen Teilvorgängen der Reparation wird ein Schema einer Programmregelung dieser Vorgänge vorgeschlagen.

Literatur

1. Bílek, O., Rovenský, J., Jansa, P., Pospíšil, R.: Eine Methode zur gleichzeitigen Analyse der zellulären und humoralen Komponente der Entzündung Acta paediat. Acad. Sci. Hung. **8**, 211 (1967).
2. Riis, P.: Cytology of inflammatory exudate. Munksgaard, Copenhagen 1959.
3. Rebuck, J. W., Crowley, J. H.: A method of studying leucocytic functions in vivo. Ann. N. Y. Acad. Sci. **59**, 757 (1955).
4. Christensen, L. R.: Activation of plasminogen by chloroform. J. gen. Phys. **30**, 149 (1946).
5. Eisen, V.: Fibrinolysis and formation of biologically active polypeptides. Brit. med. Bull. **20**, 205 (1964).
6. Robbins, J. B., Kenny, K., Suter, E.: Isolation and biological activities of rabbit γ M- and anti-Salmonella typhimurium antibodies. J. exp. Med. **122**, 385 (1965).

MUDr. O. Bílek
Černopolní 9
Brno, Tschechoslowakei

Acta Paediatrica Academiae Scientiarum Hungaricae Vol. 8 (2), pp. 211—216 (1967)

Eine Methode zur gleichzeitigen Analyse der zellulären und humoralen Komponente der Entzündung

Von

O. Bílek, J. Rovenský, P. Jansa und R. Pospíšil

Forschungsinstitut für Pädiatrie, Brno, Tschechoslowakei

(Eingegangen am 7. Oktober, 1966)

Als einfachste Methode zur Verfolgung des Zeitablaufes der Zellemigration in ein Entzündungsfeld wird die Hautfenstermethode von Rebuck und Crowley [3] angesehen. In den letzten Jahren wurde sie von einer Anzahl von Autoren zur Klärung einiger Probleme der entzündlichen Zellulation benützt. Die Methode ist einfach: mit Hilfe eines sterilen Skalpels oder einer Rasierklinge wird auf einer geeigneten Hautstelle, die vorher mit Äther gereinigt wurde, eine Ablation der oberflächlichen Schichten der Epidermis durchgeführt. Auf diese Läsion von einigen mm^2 wird ein Deckglas angelegt. In beliebigen Zeitabständen kann ein Deckglasaustausch erfolgen. Dieser Vorgang ermöglicht dann, den Zeitablauf der zellulären Emigration abzulesen.

Es konnte gezeigt werden, daß die Emigration in zwei Phasen, die wir je nach der überwiegenden Zellart Dominanten bezeichnen wollen, verläuft. Der Beginn wird von einer Neutrophilendominante gekennzeichnet, die 4 Stunden dauert. Diese wird nach 8—12 Stunden von einer anderen Dominante abgelöst: das Feld beherrschen mononukleäre Zellen. Rebuck und Crowley [3] halten sie für Lymphozyten, die hypertrophierten und sich in Makrophagen umgewandelt haben. Alle andere Autoren sind in dieser Hinsicht mehr zurückhaltend. Diese Dominante kann bis über 24 Stunden anhalten oder von einem zweiten Neutrophilenschub abgelöst werden.

Wir wollten die erwähnte Methode zum Studium der Reparationsvorgänge — die wir als Manifestation biologischer Rhythmen ansehen — benützen und die Verknüpfung einiger Regulationskreise analysieren. Es zeigte sich aber, daß die Originalmethode für diese Zwecke einige Nachteile hat. Auch bei sorgfältig durchgeführter Abrasionstechnik ist die Tiefe der Läsion verschieden. Wir suchten also eine Modifikation auszuarbeiten, welche die anatomische Läsion so weit wie möglich standardisiert.

Hinzu treten noch physiologische Aspekte, welche unserer Meinung nach nicht übersehen werden sollten und zwar, daß die Haut selbst als Träger des Entzündungsfeldes den

Vorgang auch aktiv modifizieren kann, und nicht nur ein passives Terrain darstellt, dessen Anteil an der Zellulation und Heilung unbedeutend ist. Eine Analyse des humoralen Exsudates erlaubt die Methode überhaupt nicht. Aus diesen Gründen mußten wir eine — wenn auch mikroskopische — Kapillarschädigung vermeiden. Auf eine Eröffnung der Kapillarschlingen bei der Originaltechnik weisen die Lymphozyten und Erythrozyten hin, die bestimmt durch einen passiven Vorgang, eine passive Ausschwemmung im Präparat erscheinen.

Methode

Zur Ablation des Stratum corneum benützen wir den Vorgang, den Szakall [6] in die Dermatologie eingeführt hat. Ein 1,5 × 3,5 cm großer Heftpflasterstreifen wird auf die gewählte Hautstelle angeklebt und heruntergerissen. Dieser Vorgang wird auf derselben Stelle 15—17mal wiederholt. Dadurch wird die oberflächliche Hautschicht bis auf die Zona lucida entfernt. Die Freilegung dieser Hautschicht kann daran erkannt werden, daß die Stelle feucht glänzt und das Pflaster nicht mehr haften bleibt. Auf das derartig hergestellte Entzündungsfeld werden 0,02 ml Chloroform p. a. aufgetragen und ein Deckglas aufgelegt und fixiert. Der Glasaustausch erfolgt nach 4, 8, 12 und 24 Stunden.

Das Entzündungsfeld wurde auf der volaren Seite des Vorderarms und ein Kontrollfeld an der entsprechenden Stelle des anderen Vorderarms mit der klassischen Methode hervorgerufen. Nach panoptischer Pappenheim-Färbung wurden in jedem Abdruckpräparat ungefähr 1000 Zellen durchgemustert.

Exsudat wurde durch wiederholtes Abspülen des Entzündungsfeldes mit 1 ml Kochsalzlösung gewonnen. Nach einigen Wiederholungen wurde die Flüssigkeit leicht opaleszent. Das Material wurde papierelektrophoretisch untersucht.

Ergebnisse

Die Untersuchungen wurden an 80 gesunden Kindern durchgeführt.

Die klassische Rebuck und Crowleysche Methode brachte Ergebnisse, die im vollem Einklang mit jenen in der Literatur stehen. Die von uns angegebene Modifikation führte zu folgenden Resultaten: Innerhalb der ersten 4 Stunden ist das Präparat fast ausschließlich aus Neutrophilen zusammengesetzt, Monozyten kommen höchstens in 5—6% vor. Eosinophile Granulozyten wie auch Lymphozyten erschienen zu diesem Zeitpunkt nur ausnahmsweise. Praktisch völlig fehlten die Erythrozyten. Nach 8 und 12 Stunden waren die Präparate sehr reich an Monozyten. Stellenweise fanden wir aus einigen hundert Zellen zusammengesetzte Monozytenteppiche (Abb. 1) so daß die neutrophilen Granulozyten in Minderheit erschienen. Diese Monozytenteppiche gingen in den Randzonen in ein gemischtes Zellfeld (Monozyten und neutrophile Granulozyten) über. Nach 24 Stunden konnten wir in der Mehrzahl der Fälle einen zweiten Anstieg der Neutrophilen beobachten. Nur selten dauerte die monozytäre Dominante 24 Stunden. Ein seltener Befund war eine monozytäre Dominante in den ersten Stunden, und eine nachfolgende neutrophile Dominante im späteren Ablauf. Dieser Befund wäre sozu-

sagen als eine Inversion des Zeitablaufes der reparativen Zellemigration anzusehen. Dieses Bild fanden wir in weniger als 10% der Fälle (Abb. 2). len die Tiefe der Hautläsion praktisch die gleiche war. Wir entfernten nur die verhornten Schichten der Epidermis und überschritten in keinem Fall

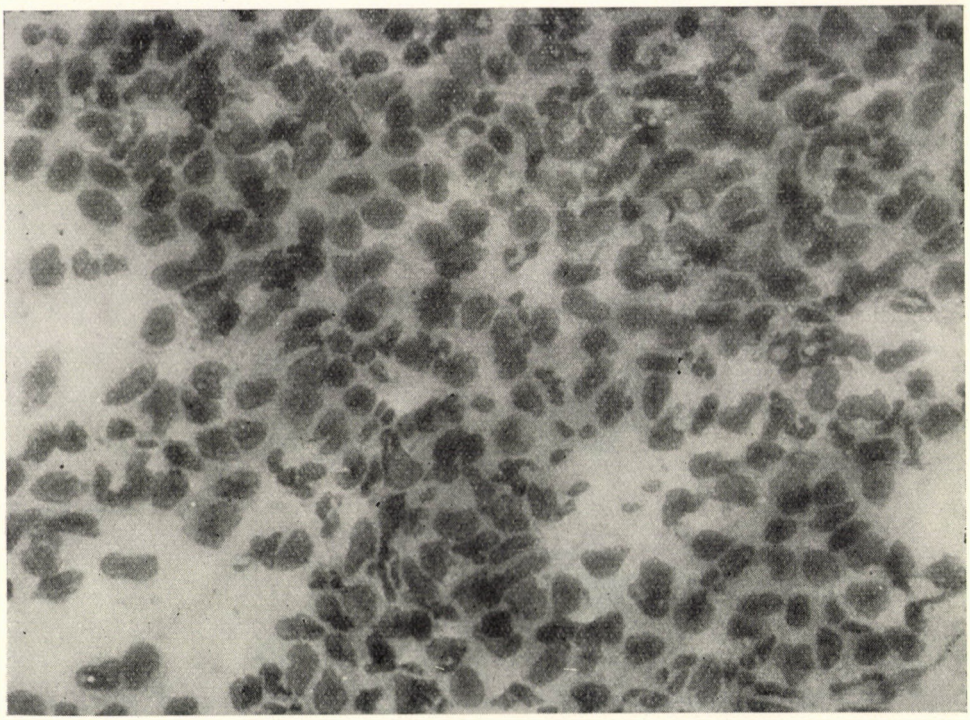


Abb. 1. Monozytenteppich während der Monozytendominante

Die elektrophoretische Untersuchung des Exsudats zeigte dessen große Ähnlichkeit mit den Serumeiweißkörpern. Abb. 3 demonstriert das Eiweißbild eines Exsudats, welches im Laufe der ersten 4 Stunden gesammelt wurde.

Besprechung

Wiederholte histologische Kontrollen zeigten, daß in den einzelnen Fäldie Zona lucida. Im Vergleich mit der Methode von Rebuck und Crowley waren unsere Präparate in den ersten Stunden zellärmer. Dagegen erbrachte die klassische Technik nur zwei Zellarten: Neutrophilen und Monozyten. Bei unserer Technik blieben die Kapillarschlingen der Hautpapillen intakt und waren von 2—3 Zellschichten bedeckt. Das war der Grund für die anfangs weniger reichliche und verzögerte Emigration der Zellen. Es

ist auch kaum zu bezweifeln, daß die Emigration als aktiver Vorgang der Zellen anzusehen ist.

biologischer Antigene nicht benützen, weil man dann eine anamnestische Immunreaktion nie mit Sicherheit

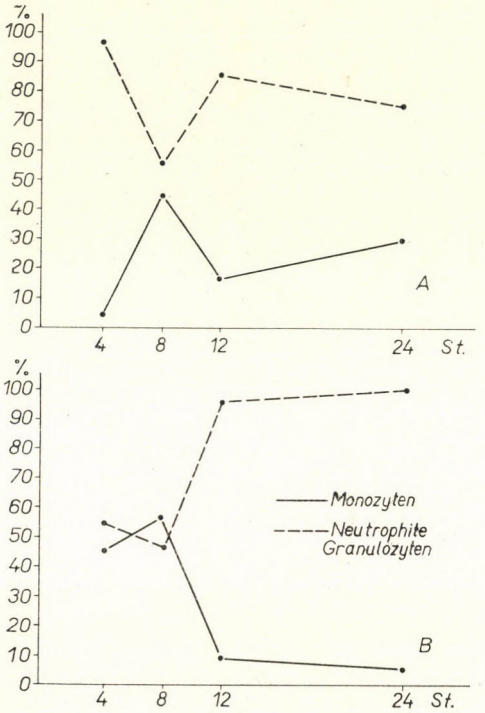


Abb. 2. Typischer Verlauf der Emigration (A) und Inversion in 10% der Fälle (B)

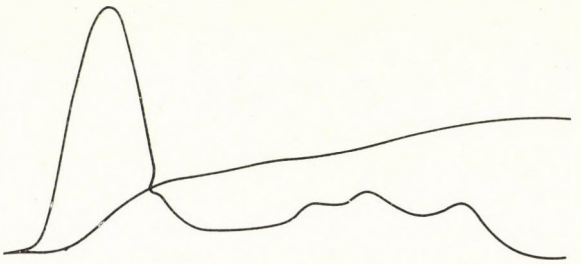


Abb. 3. (Erklärung im Text)

Zur Erhöhung der Emigration benützten Rebuck und Crowley [3] Antigenreize (Diphtherie-Toxoid, Alttuberkulin usw.); diese Stoffe wurden auf die Wunde aufgetragen. Wir wollten diese leukotaktische Wirkung ausschließen kann. Da es aber nötig ist, durch einen Reiz die Emigration zu erhöhen, benutzten wir Chloroform aus folgenden Bedenken: Der lokale, im Gewebe entstehende leukotaktische Reiz wird von einer Anzahl

verschiedener Mediatoren vermittelt. Die blockierenden Mechanismen werden durch Chloroform aufgehoben. Wir haben uns in Vorversuchen überzeugen können, daß das Chloroform als Akzelerationszeit wirkt, denn die Aktivierung erfolgt dann schneller, als der natürliche Verlauf im beschädigten Gewebe, angefangen von Dysionie und Dysosmie bis zu biologisch hochaktiven Substanzen wie z. B. Plasmin, Hagemanscher Faktor, Bradykinin usw. Die Folge ist dann eine früher beginnende und quantitativ größere Zellemigration.

Ein Unterschied von der Originalmethode ist allerdings zu verzeichnen. In den späteren Phasen der Entzündung ist in den meisten Fällen, doch nicht gesetzmäßig, ein zweiter Neutrophilenschub zu beobachten, wie das von allen Autoren festgestellt wurde. Eine kausale Erklärung können wir zur Zeit nicht geben. Eine sekundäre Infektion ist nicht auszuschließen. Die größere Fläche des Feldes ist eine günstige Voraussetzung für diesen Vorgang.

Es bietet sich noch eine andere hypothetische Erklärung. Bekanntlich kommt es in jedem beschädigten Gewebe zum Ausfall des Fibrins, als Voraussetzung der Reparation. Bei unserer Methode konnten wir bei der histologischen Untersuchung der Hautläsion am dritten Tag eine parakeratöse, aus Fibrin gebildete Schicht nachweisen. Da, wie Riddle und Barnhart bewiesen haben [4], die Neutrophilen ein fibrinolytisches Enzym enthalten, kann es angenommen werden, daß ein massiver Neutrophilenschub in den späteren Phasen, wenn schon eine Fibrinschicht ausgebildet ist, eine notwendige Bedingung für die definitive Epithelisation ist. Da wir diese Hypothese zur Zeit nicht beweisen können, beenden wir unsere Beobachtungen nach 24 Stunden.

Da Rebuck und Crowley, die Entdecker der Hautfenstermethode, die mononukleären Zellen in den späteren Entzündungsstadien für transformierte Lymphozyten halten und wir für diese Zellen ausschließlich die Benennung Monozyten im Sinne von Undritz [7, 8] benützen, möchten wir noch darauf hinweisen, daß die mononukleären Zellen in unseren Präparaten allen morphologischen Kriterien der Monozyten entsprechen. Ohne morphologische Dogmen anwenden zu wollen, stützten wir uns auf unsere Zellbilder, wo wir massive Monozytenteppiche, doch praktisch keine Lymphozyten sahen, von Übergangsformen gar nicht zu reden. Diese Ansicht wird auch durch die von Leder und Schomerus [2] durchgeführte Analyse des nukleolären Apparats bestärkt.

Zusammenfassung

Es wird eine neue Modifikation der Hautfenstermethode beschrieben. Die Vorteile im Vergleich zur klassischen Methode sind:

1. Die Läsion ist maximal standardisiert.

2. Bei dem angegebenen Vorgang ist die Zellemigration ein ausschließlich aktiver Prozeß.

3. Es wird kein Antigen zur Emigrationserhöhung benutzt.
4. Die zelluläre und die humorale Komponente kann bei der Reparation gleichzeitig analysiert werden.

Literatur

1. Christensen, L. R.: Activation of plasminogen by chloroform. J. gen. Phys. **30,** 149 (1946).
2. Leder, L. D., Schomerus, H.: Nucleolenuntersuchungen zur Genese der Makrophagen an Hautfensterpräparaten. Klin. Wschr. **41,** 87 (1963).
3. Rebuck, J. W., Crowley, J. H.: A method of studying leucocytic functions in vivo. Ann. N. Y. Acad. Sci. **59,** 757 (1955).
4. Riddle, J. M., Barnhart, M. I.: Ultrastructural study of fibrin dissolution via emigrated polymorphonuclear neutrophils. Amer. J. Path. **45,** 805 (1964).
5. Riis, P.: The cytology of inflammatory exudate, Munksgaard, Copenhagen 1959.
6. Szakáll: zit. Spruit, D., Malten, K. E.: Epidermal water-barrier formation after stripping of normal skin. J. invest. Dermat. **45,** 6 (1965).
7. Undritz, E.: Hämatologische Tafeln. Sandoz A. G., Basel 1952.
8. Undritz, E.: Die regionären Monocyten der Blutkörperchennester. Folia haemat. (Frankfurt) **70,** 32 (1950).

MUDr. O. Bílek
Černopolni 9
Brno, Tschechoslowakei

Acta Paediatrica Academiae Scientiarum Hungaricae Vol. 8 (2), pp. 217—223 (1967)

Effect of Cortisone on the Foetus of Pregnant Rats

An attempt at widening the concept of teratogenesis

By

G. Csaba, I. Törő and J. Fischer

Institute of Histology and Embryology, University Medical School, Budapest and Department of Biometry of the Mathematical Research Institute, Hungarian Academy of Sciences

(Received December 7, 1966)

Since the consequences of thalidomide treatment had become known, the possible teratogenic effects of drugs have been studied with especial care. New preparations are now carefully tested in animal experiments from a teratological angle. A number of methods [14] makes it possible to induce congenital malformations in certain animals by certain doses of certain drugs. Standards on the basis of which any given drug should be classified as teratogenic for human subjects have likewise been elaborated, but they are still unsatisfactory. Numerous problems have to be solved in this respect, for there is no animal whose placenta would select drugs in the same way as the human placenta does and also because the assimilation of the same drug may be different in humans and in animals [15] so that its effect on the foetus may vary accordingly.

In the knowledge of the current teratologic tests we feel that even the very definition of teratogenesis, i. e. the range covered by this term, requires further elucidation. The usual methods reveal only gross or microscopical congenital anomalies while biochemical changes and irregularities which manifest themselves later but are imperceptible at birth (e. g. enzymopathies) escape notice. There are institutions, e.g. the USA Food and Drug Administration, which require [3] that, after having been treated before or during pregnancy, the animals be kept under observation for a long time after having thrown their young and that the rate of growth of the offspring be registered: this kind of testing method is, however, not universally adopted. The present experiments were, therefore, designed to observe the postnatal life of animals whose mothers had been treated with cortisone during pregnancy and thus to contribute to a more precise definition of drug-induced teratogenesis.

This study forms part of experiments initiated by the Hungarian Pharmaceutical Research Institute for the elaboration of new teratological tests.

Material and Method

Wistar rats of our own stock were used. Adult, sexually mature females of about 200 g body weight were mated and the occurrence of pregnancy verified by controlling the vaginal smear every day. Pregnant animals were then separated and 13 of them given intramuscular injections of 15 mg cortisone acetate daily on the 12th 13th, 14th and 15th days of pregnancy. Treatment was tolerated well and littering occurred on the 21st day, similarly as with the controls. To facilitate comparison, the test animals and the controls were selected in pairs so that — as far as possible — each test and its control littered on the same day. This in fact occurred in all but three cases; three controls had no counterparts among the tests in two cases, and one control had two test counterparts in the third case.

The number of littermates and the individual weights of the newborn animals were registered and then all young animals weighed every third day. Disregarding deaths in the first three extrauterine days, the deaths were registered up to the 45th postnatal day when the survivors were killed, their thymus and spleen weighed, and both organs together with a lymph node fixed and embedded in paraffin for histological study. Sections were stained with haematoxylin-eosin, toluidine blue, methylgreen-pyronine and Giemsa's dye. Differences between test and control animals in the number of littermates, birth weight, growth and mortality rates, weight of thymus and spleen on the 45th day, were analysed mathematically.

Results

The organs removed on the 45th day of extrauterine life presented no uniform picture. In the test animals the medulla of the thymus was slightly enlarged, their lymph nodes were not as mature as those of the controls, and the number of secondary follicles was comparatively low. The spleen of prenatally treated animals had a rather embryonic character and contained few Malphigian corpuscles. However, there were essential differences between the corresponding organs of the test animals themselves, so that the histological picture did not permit of definite conclusions.

Mathematical Analysis of the Results

Comparing the numbers of animals per litter (approximate Poisson distribution) by means of Student's *t*-test after square-root transformation, it was found that cortisone treatment significantly reduced the number of littermate animals ($p < 5$ per cent). The difference amounted to nearly two animals (8.6 against 6.7).

Individual birth-weights were subjected to a two-stage analysis of variance. The variance component, indicative of the effect of treatment, significantly exceeded the fluctuations of body weights within litters, but was not essentially in excess of the maternal effect which proved significant ($p < 0.1$ per cent) itself.

It follows that the change in total litter weight, induced by the treatment, could also be considered significant statistically.

It was impossible to analyse the changes in average body weight per litter with reference to the entire curve. (Fig. 1 presents curves showing the average values for a test and a control group, which are typical of

the other pairs as well.) The question arose whether absolute or relative deviations should be examined, at what times, etc. The end of the 5th or 6th week (the 35th or 42nd day) seemed the most suitable for determining the effect of treatment because, in earlier stages the weight curves ran more or less close, or because inferior weights of the treated animals may have been due to their lower weights at birth. Our comparisons were based on an equal probability of the weight of the animals of any group being superior to those of the other ($p = q = 1/2$). Comparison of matched pairs of test and control groups always showed higher values for the controls although these litters were more populous.

Compared to all test groups there was only one outlier among the three surplus control groups: on the 35th day, body weight was lower than in any of the test groups, whereas on the 42nd day it was inferior to only one of the test figures. We therefore feel justified in accepting the combined results obtained in the corresponding groups, namely, that gain in body weight was significantly decreased by the effect of cortisone ($p \sim 1/2\,5$, i.—e. $p < 5$ per cent).

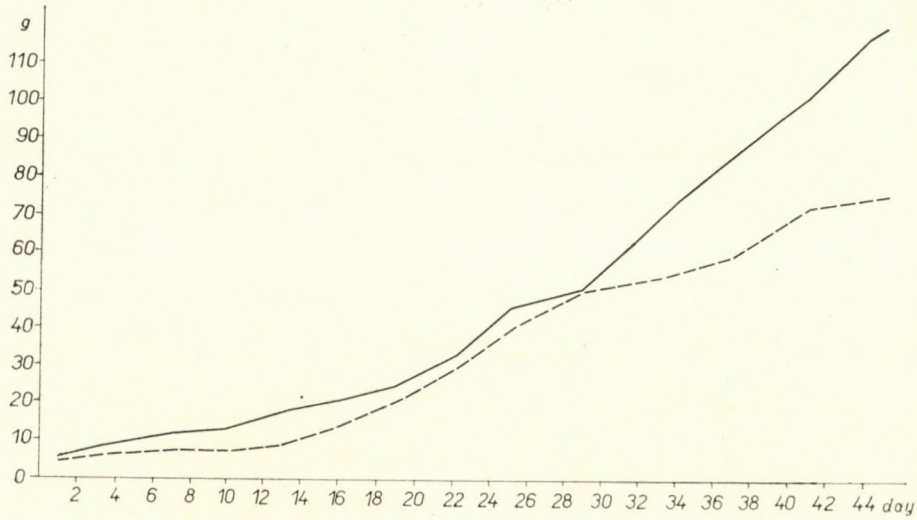


FIG. 1. Typical growth curves. Controls: ——— Tests: — — —

Percentage death rates, based on mortality up to the 45th day, were likewise analysed according to the above principle. Mortality among the test animals was significantly higher ($p < 5$ per cent). The difference was similar ($p < 5$ per cent) if we referred the death rates to the number of animals surviving until the third day; only one of the three surplus controls showed a value in excess of some test animals. As regards test animals, the number of deaths during the first

three days was significantly higher ($p < 5$ per cent), too. No difference was found between tests and controls in weight of the spleen on the 45th day ($p > 90$ per cent).

As to thymic weight, this was significantly lower in the offspring of cortisone-treated mothers ($p < 0.1$ per cent).

Absolute numerical values are listed in Table I.

placenta being impermeable to cortisone. This theory is, however, untenable since ANGERWALL and LUNDIN [1] have demonstrated the elevation of corticoid level in the foetuses of rats which had received cortisone during pregnancy.

Subsequent experiments [6, 10] confirmed the findings of FRASER et al. concerning palatoschisis in mice. Its incidence is, however, not the

TABLE I

Numerical results of the experiments

Statistical values	Number of litters		Birth weight		Weight of spleen		Weight of thymus		Percentage mortality	
	Test	Control	Test	Control	Test	Control	Test	Control	Test	Control
Number (n)	13	9	89	78	10	32	10	32	6*	8*
Average (*)	6.85	8.67	4.85	5.26	654	646	293	404	69.2	28.2
Deviation (s)	—	—	0.27		328	280	110	69	—	—
Significance (p%)	<5		<0.1		>90		<0.1		<5	

* Number of litters

DISCUSSION

According to a report of FRASER et al. [5], 2.5 mg doses of cortisone acetate administered to mice daily until the 11th to 14th day of pregnancy induced palatoschisis in 100 per cent of the foetuses. Cortisone has accordingly been classified as a teratogenic drug, although its teratogenic effect on human subjects has not been demonstrated reliably [11, 13]. Attempts at inducing deformities in rats by means of cortisone or prednisolone [1, 7] were unsuccessful. JOST [7] attributed this failure to the rat pla-

same in all mouse strains. While — according to FRASER's original report — cleft palate was registered in 100 per cent among members of strain A, the incidence amounted to 19 per cent in mice of the strain C57Bl.

It follows that, as regards teratogenesis, a drug may exert different effects in different species and even in different strains of the same species. Cortisone, as we have seen, has a 100 per cent effect in A mice and none in rats.

The very fact that cortisone is known as a strongly teratogenic drug

in certain cases, while — so far — it has not been proved to have such effect in rats, made it eminently suitable for our experiments. Its administration to pregnant rats was to show whether it would still remain harmless if the concept of teratogenesis was to cover a wider range.

There was one more reason for our choice of cortisone. According to certain experimental data, (i) cortisone, if administered to newborn rats, induces wasting disease, similar to that following thymectomy, which leads to marasmus and death [2, 4, 12]; (ii) cortisone, administered to pregnant rats, reduces the weight of the thymus and spleen of the offspring; (iii) the development of the rat thymus occurs between the 12th and 15th day following impregnation [9] so that cortisone administered at this time may influence all lymphatic organs and so the animal's development. On this basis it was justified to expect that — by observing the development of the offspring of mothers treated with cortisone during pregnancy, and by the choice of suitable parameters — we should be able to observe and register possible changes and anomalies.

It is clear from the present experiments that cortisone, administered during intrauterine life, may kill the foetus. This seemed to be proved by the significant difference (nearly two animals) between the respective numbers of littermates in the test and the control groups. Birth weight was, moreover, less in the litter of treated than in that of untreated mothers. Considering that death (absorption) of the foetus is one of the gravest teratological phenomena, there can be no doubt that cortisone has a teratogenic effect in the rat.

This effect does not, however, manifest itself in the form of deformities; therefore, teratogenesis may escape notice if individual newborn rats and not groups are compared. This applies to a certain extent to other phenomena as well. It is evident that the growth-inhibiting action of cortisone manifests itself most strikingly at the end of the 5th or 6th week, when the difference in the respective growth rates between tests and controls is already considerable, and when wasting already begins in the test animals. The importance of the experiments and of the relatively small but significant and persistent weight differences is borne out by the fact that the number of littermates was invariably smaller (and, hence, their conditions of nutrition were more favourable) in the test than in the control groups. Therefore, the test animals ought to have developed better than the controls so that their backwardness would have been still more striking if the respective numbers of littermates had been equal.

As regards mortality during the 45 days of observation, its rate amounted to 28.2 per cent among the controls against 69.2 per cent among the test animals. Since all other experimental conditions were identical in the two groups, increased mortality must have been due to the corti-

sone effect. The high mortality rate, like lagging in development, is a late manifestation of the drug's teratogenic action.

The two phenomena are reminiscent of the wasting disease [8, 9]. The microscopic picture seen in the present experiments was also suggestive of wasting disease, It should, of course, be remembered that histological information was scanty in the present study because only the tissues of animals were examined which had survived until the 45th day, i. e., of not more than 30.8 per cent of the total. It is known from MILLER's experiments [8] in which he induced wasting disease by thymectomy that not all members of a neonatally thymectomized litter develop the disease. We were presumably dealing with a similar phenomenon in the present case. This theory of the "wasting-disease mechanism", is supported by the fact that the thymus of the test animals, although these too had survived until the 45th day, weighed still less than the corresponding organ of equally old controls.

In conclusion, it may be stated that the teratogenic potency of a substance — drug or hormone — goes beyond the induction of malformations perceptible at birth. Teratogenic substances may induce submicroscopic, biochemical phenomena which retard postnatal growth and may at a later date even become fatal. This should serve as a warning, and it shows at the same time that the concept of drug-induced teratogenesis has to be extended and should be looked upon from a wider than a merely morphological angle.

Summary

Pregnant rats were treated with cortisone and the number of littermates, their body weight, development and the weight of their lymph organs have been studied. It has been shown that cortisone treatment destroys part of the foetuses, and that the surviving young animals are retarded in growth and development. The resistance of the litter of cortisone-treated animals was reduced and their mortality rate excessive. The weight of the thymus was significantly less than in the controls, a phenomenon suggesting the probability that cortisone acted by the wasting disease mechanism. It is suggested that teratological testing of pharmaceutical products should not exclusively be based on morphological evidence, since drugs may induce ultrastructural biochemical changes in the foetuses which manifest themselves at later postnatal times.

Acknowledgement

We are indebted to Miss A. KÁRPÁTI, mathematician, for valuable assistance in the mathematical analyses.

References

1. Angerwall, L., Lundin, T. M.: Corticosteroid action on the fetal thymus and spleen. Endocrinology. **74,** 986 (1964).
2. Csaba, G., Fischer, J.: Data regarding the mechanism of wasting disease in chemically thymectomized rats. Acta biol. Acad. Sci. hung. **17,** 75 (1966).
3. Ellenhorn, M. J.: The FDA and the prevention of drug embryopathy. Bull. N. Y. Acad. Med. **40,** 661 (1964).
4. Fachet, J., Palkovits, M., Vallent, K., Stark, E.: Effect of a single glycocorticoid injection on the first day of life in rats. Acta endocr. (Kbh.) **51,** 71 (1966).
5. Fraser, C., Walker, B. E., Trasler, D. G.: Experimental production of congenital cleft palate: genetic and environmental factors. Pediatrics **19,** 782 (1957).
6. Jacobs, R. M.: Effects of cortisone acetate (11-dehydro-17-hydroxy-corticosterone-21 acetate) on water binding capacity of embryonic palate on mice. J. Oral Ther. Pharmacol **1,** 161 (1964).
7. Jost, A.: Désordres hormonaux et téretogénese. Symposium über Teratogenesis. Schweiz. Akad. med. Wiss., Basel 1963.
8. Miller, J. F. A. P.: Immunological function of the thymus. Lancet. **2,** 784 (1961).
9. Miller, J. F. A. P., Dukor, P.: Die Biologie der Thymus nach dem heutigen Stande der Forschung. Karger, Basel 1964.
10. Pinsky, L., DiGeorge, A. M.: Cleft palate in the mouse: a teratogenic index of glucocorticoid potency. Science **147,** 402 (1965).
11. Pletscher, A.: Medikamente und Teratogenese. Schweiz. med. Wschr. **95,** 698 (1965).
12. Schlesinger, M., Mark, R.: Wasting disease induced in young mice by administration of cortisol acetate. Science **143,** 965 (1964).
13. Smitthels, R. W.: The problem of teratogenicity. Practitioner **194,** 104 (1965).
14. Wilson, J. G., Warkany, J.: Teratology. Principles and techniques. University of Chicago Press, Chicago 1965.
15. Törő, I., Csaba, G.: Az ember normális és patológiás fejlődése. Akadémiai Kiadó, Budapest 1964.

Dr. G. Csaba
Tűzoltó u. 58
Budapest IX., Hungary

Acta Paediatrica Academiae Scientiarum Hungaricae Vol. 8 (2), pp. 225—229 (1967)

The Blood Platelet Count in Prematures

By

G. Tóth and Piroska Fáy

Department of Paediatrics, University Medical School, Szeged

(Received December 23, 1966)

Clinical observations have shown that significant haemorrhages may occur in premature babies, especially in those with low birth weight. Since thrombocytopenia is regarded as one of the possible factors responsible for haemorrhages, a study of the platelet count in prematures seemed to be of interest. Values reported in the available literature cover a wide range [1, 3, 12, 13]. Since these investigations did not extend to a number of important factors (regular daily control, comparison of fatalities and survivals, continuous examinations), we have followed the thrombocyte count of prematures in the first postnatal week (during the first 48 hours in particular) and compared the results with post-mortem findings.

Material and Methods

Forty-nine infants from the premature ward were chosen at random; blood platelet counts were done at 12-hour intervals during the first 48 hours, and one count daily in the next 5 days. Bleeding time was also estimated in some instances.

The blood platelets were counted in a direct way, by the procaine method. A separate, specially marked pipette was used for each baby. At a predetermined time in the morning and in the evening blood was collected from the tip of the finger; the first drop was wiped off so that the second drop, obtained without squeezing, served as sample. Determinations in Buerker's chamber under the microscope were always performed by the same two persons. Mathematical analysis of the results was performed by the Wilcoxon Rank Sum Test [19].

Results

Thirty-two babies survived; 20 had birth weights above, 12 below, 1500 g. Bleeding time was normal or just slightly prolonged. As to the platelet count, it was only on the seventh day that a statistically significant difference between the two weight groups was noted (Fig. 1). Of the 17 babies who failed to survive, six had birth weights above, eleven below, 1500 g. We compared the platelet counts of subsequently deceased and of surviving infants separately for both weight groups. The platelet count among the non-surviving infants was, in the first two days, significantly less in both weight groups.

The difference in platelet counts was likewise significant between all

the non-survivors and all the survivors in the first 48 hours (Fig. 2). The difference ceased to be significant on the third or fourth day, and arithmetical means could only be computed on the 5th to 7th days. These were considerably higher among the surviving infants.

Statistical comparisons were furthermore performed in respect to thrombocyte count between the ten surviving babies suffering from respiratory distress syndrome (RDS) and the other surviving prematures. The count was lower (but not significantly so) in the RDS group in the first 7 days (Fig. 3). On the first postnatal day, there was a significant difference between the babies who had subsequently succumbed to RDS and the infants who survived the disease.

Discussion

Our observations are in harmony with those of Medoff [13] who found no significant difference between the two surviving weight groups. The present results point to the probability that, among prematures of equal age, the platelet count is lower in those who fail to survive. This tendency seems to be still more pronounced on the evidence of mean values. Although a low platelet count justifies prognostic inferences only if judged together with other clinical data, premature infants with a platelet count below 140,000 should nevertheless be regarded as threatened during the first extrauterine day. Symptoms of intracranial bleeding may appear on the second day in babies with a low or decreasing plate-

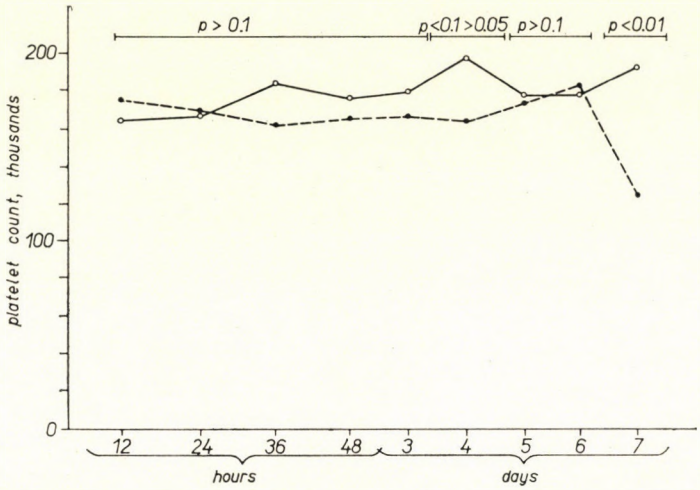


Fig. 1. Platelet count in premature infants in the first week of life. Solid line indicates babies with a birth weight above 1500 g. Broken line indicates babies with a birth weight below 1500 g

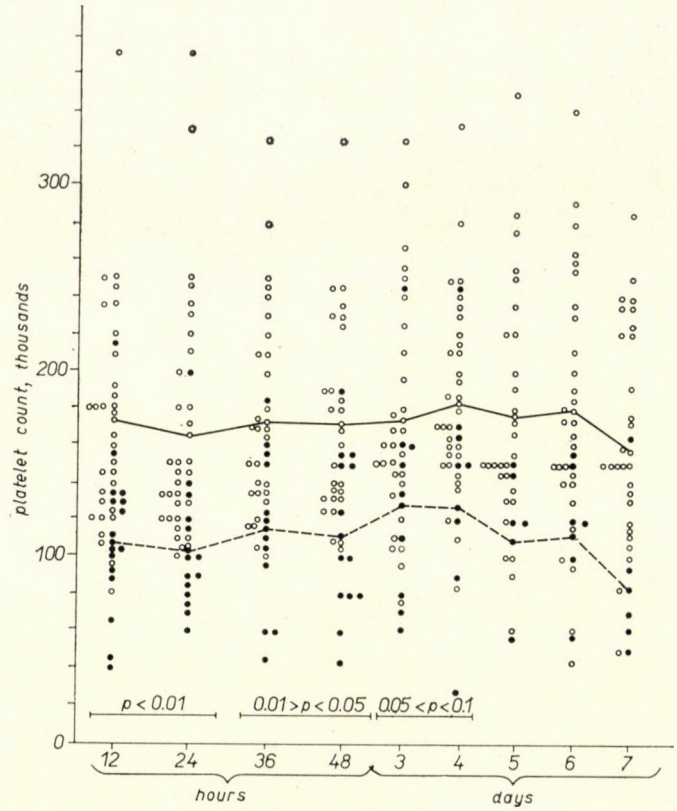


FIG. 2. Solid line indicates mean platelet count in all surviving premature infants. Circles show individual platelet counts. Broken line indicates mean platelet count in all dead prematures. Dots show individual platelet counts

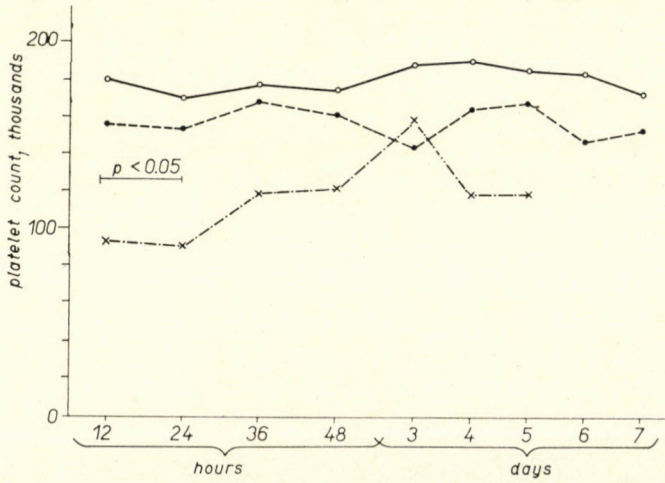


FIG. 3. Solid line indicates mean platelet count in premature infants not suffering from respiratory distress syndrome. Broken line indicates mean platelet count in prematures recovered from respiratory distress syndrome. Dot-dash line indicates mean platelet count in prematures who died with respiratory distress syndrome

let count, a phenomenon so frequently observed in our material as to justify the statement that it is a significant aetiological factor of intracranial haemorrhage.

The treatment of RDS with USHER's alkali-glucose solution [17] has changed the outcome of the disease. Earlier, most cases of hyaline membrane disease terminated fatally before the appearance of any form of haemorrhage. In cases of grave metabolic acidosis, when the enzyme systems become inadequate, haemorrhages of different kinds may occur with satisfactory platelet counts. Thrombocytes have a vigorous metabolism [4]. When breaking down, they release numerous biologically active substances, and it is quite conceivable that one of these, namely serotonin, is an important pathogenic factor in RDS. This possibility seems to be confirmed by the observation that chlorpromazine, a serotonin antagonist, has been found to promote the therapeutic effect of alkali-glucose [5, 7].

Post-mortem examination revealed intracranial haemorrhage in all of the 17 dead prematures. It was accompanied by pulmonary haemorrhagia in three, and abdominal haemorrhage in two cases.

No attempt was made in the present study at elucidating the causes of the low platelet counts. A number of pathogenic factors may be at play in this respect. There are reports on thrombocytopenia following stress, shock, and the administration of heparin [8, 9, 10]. ROBERTS et al. [14] observed after the intravenous administration of thromboplastin a rapid fall of the platelet count, grave hypofibrinogenaemia, hypoprothrombinaemia and a reduction of factor VIII. Thrombocytes play a predominant role in states of this kind. Fibrinolysis is promoted by the enhanced disintegration of thrombocytes that may reach a degree at which the entire stock of antiplasmin is neutralized [16]. Iso- and autoantibodies have also to be mentioned as factors of increased thrombocyte disintegration [2, 11, 15, 18]. All these possibilities, present in the newborn, may lead to haemorrhages.

A case of thrombocyte hypoproduction was reported by DJERASSI and ALVARADO [6]; in this patient, a hydrocephalic newborn, grave thrombocytopenia occurred, while the bone marrow contained just a few nonfunctioning megakaryocytes.

The first decisive factor is an enhanced disintegration of thrombocytes (Figs 2, 3). The theory of thrombocyte hypoproduction is supported by the observation that the platelet count is subnormal in small premature infants at about the age of seven days, a fact well borne out by MEDOFF's findings [13].

There are a number of open problems which require further investigation.

SUMMARY

In 49 premature infants the platelet count has been estimated at intervals of 12 hours during the first two

days, and once daily during the next five days. There was no essential difference between babies with a birth weight above, and those with a birth weight below, 1500 g. A comparison of infants who had survived with babies of the same age who had subsequently died revealed a statistically significant difference in platelet count. Prognosis was poor in premature infants whose thrombocyte count was below 140,000 in the first postnatal days, especially on the first day of extrauterine life. A low platelet count is an important factor in the pathogenesis of intracranial haemorrhage.

References

1. Arditi, E., Zeppegno, G.: Considerazioni sull' agglutinogramma piastrinico negli immaturi. Minerva pediat. **11,** 1059 (1959).
2. Aster, R. H.: Simplified complement fixation test for the detection of platelet antibodies in human sera. J. Lab. clin. Med. **63,** 161 (1964).
3. Beis, L.: The novocain method of counting thrombocytes in premature babies, in newborns and young children. Ann. paediat. (Basel) **194,** 365 (1960).
4. Dastugue, G., Bastide, P., Plat, P.: Les enzymes plaquettaires. Nouv. Rev. franç. Hémat. **6,** 265 (1966).
5. Diamond, E. F., De Young, V. R.: Pharmacology of Respiratory Distress. Pediatrics **36,** 453 (1965).
6. Djerassi, I., Alvarado, J.: Platelet transfusions in the surgical management of thrombocytopenic patients. Ann. N. Y. Acad. Sci. **115,** 366 (1964).
7. Fanchamps, A., Doepfner, W., Weidmann, H., Cerletti, A.: Pharmakologische Charakterisierung von Deseril, einem Serotonin-Antagonisten. Schweiz. med. Wschr. **90,** 1040 (1960).
8. Gollub, S.: Some variables affecting hemostasis in cardiopulmonary bypass. Ann. N. Y. Acad. Sci. **115,** 278 (1964).
9. Hardaway, R. M.: Blood coagulation after shock and transfusion of incompatible blood. Ann. N. Y. Acad. Sci. **115,** 151 (1964).
10. Jaques, L. B.: Stress and multiple-factor etiology of bleeding. Ann. N. Y. Acad. Sci. **115,** 78 (1964).
11. Lambert, P. H.: Détection des anticorps anti-plaquettes. Rev. belge Path. **31,** 110 (1965).
12. McLean, S., Caffey, J. P.: Blood platelet counts in infants and young children. Amer. J. Dis. Child. **30,** 810 (1925).
13. Medoff, H. S.: Platelet counts in premature infants. J. Pediat. **64,** 287 (1964).
14. Roberts, H. R., Penick, G. D., Webster, W. P., Brinkhous, K. M.: The prevention of hemorrhage with anticoagulants — an exploratory study of a paradox. Ann. N. Y. Acad. Sci. **115,** 67 (1964).
15. Shulman, N. R., Aster, R. H., Leitner, A., Hiller, M. C.: Immunoreactions involving platelets. J. clin. Invest. **40,** 1597 (1961).
16. Tocantins, L. M., Reid, W. O., Silver, J. M., Kazal, A. L.: Current problems in hemostasis. Ann. N. Y. Acad. Sci. **115,** 21 (1964).
17. Usher, R.: The respiratory distress syndrome of prematurity. Pediatrics **24,** 562 (1959).
18. Van Der Weerdt, M. Ch.: Iso-immunisation contre les plaquettes. Rev. belge Path. **31,** 118 (1965).
19. Wilcoxon, F., Katti, S. K., Wilcox, R. A.: Critical values and probability levels for the Wilcoxon Rank Sum test and the Wilcoxon signed Rank test. Florida State University, Miami 1963.

Dr. G. Tóth
Gyermekklinika
Szeged, Hungary

Acta Paediatrica Academiae Scientiarum Hungaricae Vol. 8 (2), pp. 231—239 (1967)

Strahlenschädigung und lege artis ausgeführte Röntgenuntersuchungen im Säuglings- und Kindesalter*

Gleichzeitig ein Vorschlag zur Fachausbildung

Von

K. Gefferth

I. Kinderklinik der Medizinischen Universität Budapest

(Eingegangen am 11. Januar, 1967)

Das Problem der Strahlenschädigung ist auch heute aktuell, was unter anderem dadurch bewiesen werden kann, daß in Italien im Jahre 1964 ein Präsidentendekret [44], in Deutschland im Jahre 1965 der Deutsche Strahlenschutzverein und in der Schweiz Schinz und Wideröe [50] es für notwendig hielten, in dieser Frage Stellung zu nehmen. Die Ursache dessen mag einerseits die Tatsache sein, daß in den letzten Jahren neue Arten der Strahlenschädigung manifest und erkannt wurden [6, 25, 29, 30, 31, 35, 43, 49, 54], anderseits aber der sich auf pädiatrischem Gebiet immer mehr bemerkbar machende, steigende Röntgenanspruch. Im Folgenden soll beantwortet werden, ob dieser Anspruch berechtigt ist und ob und wie wir diesem Anspruch nachkommen können, ohne unseren Patienten und der Nachkommenschaft Schaden zu verursachen.

Wie es aus einem Bericht von Meyer [37] erhellt, kommen aus Nachlässigkeit oder Unkenntnis akute Strahlenschäden auch heutzutage vor. Diese werden außer Acht gelassen. Vielmehr sollten diejenige erörtert werden, die sich nach den üblichen Röntgenuntersuchungen ereignen können. Es hat sich nämlich herausgestellt, daß unter Umständen selbst durch diagnostische Strahlendosen dem Patienten oder seiner Nachkommenschaft Schädigungen zugefügt werden können. So stellte Mackenzie [34] fest, daß unter seinen 50 an Mammakarzinom leidenden Patienten ein auffallend großer Teil, 40 Kranke, wegen chronischer Lungentuberkulose früher regelmäßig geröntgent wurde. Der Autor ist der Meinung, daß im Zustandekommen des Krebses die erlittene Strahlenwirkung eine ausschlaggebende Rolle gespielt hatte. Der Beweis fehlt jedoch, weil, wie es von Miller [38] behauptet wird, ähnliche Verhältnisse sich im Tierexperiment nicht nachahmen lassen, vor allem wegen der viel kürzeren Lebensdauer der Versuchstiere. Die verabreichte Dosis ließ sich nachträg-

* Nach einem Referat gehalten am 3. Ungarischen Radiologenkongreß, Budapest 1966.

lich nicht feststellen, es konnte sich jedoch bei manchen um große Dosen gehandelt haben, wie es sich von den Hautschädigungen ablesen ließ. Aus dem Bericht von VINCE [58] können wir uns jedoch ein Bild machen, wie große Strahlenmengen chronischkranken Patienten zugefügt werden. Dieser Forscher hatte bei seinen an kongenitalem Vitium leidenden Patienten die während der Untersuchungen an den Körper gelangte Strahlendosis gemessen. Es stellte sich heraus, daß die kleinste Dosis 7,5 R betrug, es waren aber 6 Patienten, bei denen die LD_{50} überschritten wurde. Ein Patient hatte sogar 585 R erhalten, was tödliche Folgen hätte auslösen können, wäre diese Strahlendosis in einer Sitzung verabreicht worden. Wie große Strahlenschäden im Laufe einer chronischen Erkrankung ausgelöst werden können, wird sofort klar, wenn man bedenkt, daß der jüngste Patient von VINCE 3 Monate und auch der älteste nicht mehr als 16 Jahre alt war.

Demnach ist es also gar nicht verwunderlich, wenn STEWART und Mitarb. [55] der Meinung sind, daß in England im Zustandekommen leukämischer Erkrankungen bei Erwachsenen die diagnostischen Röntgenuntersuchungen zu 8% beteiligt sind.

STEWART und Mitarb. [54] haben in England und Wales Nachforschungen auch an Kindern ausgeführt, deren Mütter am Ende der Schwangerschaft einer pelvimetrischen Röntgenuntersuchung unterzogen wurden. Es ließ sich feststellen, daß unter diesen Kindern fast zweimal so viele an Leukämie und bösartigen Geschwülsten bis zu ihrem 10. Lebensjahr starben als unter jenen Kindern, deren Mütter während dieser Zeit nicht geröntgent worden waren. Die Annahme, daß zwischen der Strahlenwirkung und den Spätfolgen ein kausaler Zusammenhang bestände, wurde nicht ohne weiteres angenommen, und eine lebhafte Debatte hat sich entwickelt, bis schließlich MCMAHON [35] aus den USA ein ähnliches Resultat an mehr als 730 000 Kindern vorführen konnte. In seinem Material konnte lediglich eine 40%ige Zunahme nachgewiesen werden, allerdings wurden die Nachforschungen nur bis zum 8. Lebensjahr ausgedehnt.

Obwohl diese Erkenntnisse neu und überraschend waren, schienen sie schließlich nicht unmöglich. Im ersten Falle handelte es sich nämlich um kleine, aber sich jahrelang wiederholende und sich summierende Strahleneinwirkungen, im zweiten Falle um eine Ganzkörperbestrahlung eines auf niedriger Entwicklungsstufe stehenden Organismus. Nach RUGH [47] ist z. B. das Embryo etwa 100mal empfindlicher als der reife Organismus.

Der gemeinsame Zug dieser bis jetzt erörterten Schädigungen ist, daß die Strahlen einen im ersten Falle reifen, im zweiten einen unreifen Organismus trafen, dort Veränderungen hervorriefen, die sich später als bösartige Geschwülste manifestierten. Aus den Ausführungen von COX [6] erfahren wir aber, daß selbst diagnostische Strahlenmengen in den Keimzellen, also noch vor der Be-

furchtung, Veränderungen hervorrufen können, die sich in der Nachkommenschaft nachteilig auswirken können. Diese Autorin stellte fest, daß unter den Kindern, deren Mütter wegen Hüftgelenkluxation als Kinder wiederholt geröntgent wurden, Entwicklungsanomalien in 21,9%, während in der Kontrollgruppe nur in 5,7% vorkamen. Auch das Geburtsgewicht war unter dem Durchschnitt, und Mißgeburten und Aborte kamen öfters vor.

Die somatischen Strahlenschädigungen wurden verständlicher als es Norman und Mitarb. [41, 42] und Warren und Meisner [59] gelang, nachzuweisen, daß die ionisierenden Strahlen in den Chromosomen Veränderungen verursachen. Diese kommen auch nach ganz geringen Strahlenmengen vor, und Bloom und Tjio [2] konnten bereits 30 Minuten nach Herzkatheterisierung abnorme Chromosomen nachweisen, wobei der Patient nicht mehr als 12 R erhielt. Seitdem nun Lejeune und Mitarb. [30] bei an Mongolismus leidenden Kindern ähnliche Chromosomenaberration gefunden haben, nehmen Fritz-Niggli [12], Uchida und Curtis [57] und auch andere Autoren [7, 59] an, daß im Zustandekommen dieser Krankheit die ionisierenden Strahlen eine hervorragende Rolle spielen. Andere Autoren [26] behaupten, daß die Eltern mongoloider Kinder öfters diagnostischer Strahlenwirkungen ausgesetzt waren als bei den Kontrollkindern. So konnte in Ungarn bei 9,7% der Mütter der Schüler einer Hilfsschule Röntgenuntersuchungen während der Schwangerschaft nachgewiesen werden [10a].

Die erörterten Strahlenschädigungen wurden nicht allgemein anerkannt und es wurde behauptet, daß sie nicht in jeder Hinsicht im Einklang mit den strahlenbiologischen Kenntnissen stehen. So bezweifelt z. B. Burch [4] den Zusammenhang zwischen Strahleneinwirkung und bösartigen Geschwülsten. Seiner Meinung nach ist die Latenzzeit im Verhältnis zu der geringen Strahlendosis viel zu kurz, da den Körper des Fötus bei einer pelvimetrischen Aufnahme nämlich nicht mehr als 2—5 R trifft. Bei den Säuglingen dagegen, bei denen nach wegen Thymushyperplasie verabreichten Bestrahlungen Schilddrüsenkrebs auftrat, mehrere hundert R verabreicht wurden und die Latenzzeit im Durchschnitt 10 Jahre war [9, 18, 22]. Saenger und Mitarb. [49] konnten nachweisen, daß Schilddrüsenkrebs nur bei Kindern auftrat, die wenigstens 200 R auf die Thymusgegend erhielten. Dementsprechend sollte die Latenzzeit nach 5 R viel länger sein. Deshalb vertreten außer den obengenannten Verfassern auch wir [15, 16] den Standpunkt, daß im Zustandekommen der Spätschäden auch andere Faktoren (Anlage?) mitbeteiligt sein müssen. Burch [4] meint, daß die Leukämiekinder auch schon vor der Strahlenwirkung in präleukämischer Phase waren. Bezüglich Entwicklungsanomalien der Kinder hüftgelenkdysplasiescher Mütter stellten Andrén und Borglin [1] fest, daß auch andere Mißbildungen

in diesen Familien häufiger vorkommen und verweisen auf die pathologische Östrogenauscheidung dieser Kinder als Beweis einer veränderten Anlage.

Die spätschadenauslösende Rolle der kleinen, sich wiederholenden Strahlenwirkungen scheint seitdem auch dadurch komplizierter zu sein, als LANGENDORF [28, 29], RUSSELL und Mitarb. [48] zu der Erkenntnis kamen, daß dieselbe Strahlendosis viel weniger, unter Umständen nur ein Viertel, Mutationen auszulösen imstande ist, wenn sie protrahiert und fraktioniert anstatt in einer Sitzung verabreicht wird. RUSSELL und Mitarb. [48] konnten außerdem feststellen, daß die Spermatogonien und Oozyten viel strahlenresistenter sind, als die reifen Keimzellen. Und weil man bis jetzt die Strahlenwirkung auf die reifen Keimzellen untersuchte, die in Kürze zugrundegehen und so zu keiner Akkumulation fähig sind [12, 22], können die bisherigen Ergebnisse die wahren, die zu erwartenden Strahlenschäden nicht widerspiegeln. Die an mehreren Generationen von Mäusen durchgeführten Versuche von CARTER und LYON [5] sowie BROWN und Mitarb. [3], wobei trotz der systematisch ausgeführten Bestrahlungen keine nennenswerte Zunahme der Entwicklungsanomalien nachgewiesen werden konnte, scheinen diese Annahme zu beweisen. Zu ähnlichen Feststellungen kamen NEEL und SCHULL [40] bei der Nachkommenschaft der durch Atomexplosion geschädigten in Japan. Daß unsere Kalkulationen bezüglich Ausmaß der zu erwartenden Strahlenschädigungen revisionsbedürftig sind, wird vor allem von SCHULTZ [51] befürwortet. Es stellte sich nämlich heraus, daß die Gonadenbelastung in der USA viel geringer ist, als man es bisher annahm. Zu ähnlichen Resultaten kamen die Adrian Kommission in England [56] und HAMMER-JACOBSON in Dänemark [19]. Auch andere [2a] äußern sich skeptisch der zu erwartenden Spätschädigungen, ja sogar der leukämogenen und teratogenen Wirkung der ionisierenden Strahlen gegenüber. Sie behaupten, eine solche Wirkung könne mit den heute üblichen statistischen Methoden überhaupt nicht geklärt werden.

Wie ersichtlich, ist die Frage der Strahlenschädigung noch gar nicht abgeschlossen. Das bedeutet aber nicht, daß wir an den Strahlenschutzregeln lockern könnten. Im Gegenteil, alles muß getan werden, um unnötige Strahlenbelastung zu vermeiden. Dieser Forderung entsprechend wurden Schutzgeräte und Schutzmaßnahmen von vielen Autoren ausgearbeitet. Nur einige neuere Errungenschaften sollen wegen ihrer praktischen Bedeutung erwähnt werden. So wird empfohlen, die Thoraxaufnahmen statt der üblichen p-a Richtung in a-p Richtung zu machen. FRANZEN [11] hat es nämlich beweisen können, daß dadurch die für die Bildung der roten Blutkörperchen wichtigen Wirbelkörper 60—70% weniger Strahlenbelastung ausgesetzt werden. Auch Meßkammern, die während der Durchleuchtung die Strahlendosis registrieren, verdienen Beachtung [10,

46]. Es wurde von MORGAN und CHANEY [39] angegeben, daß die bei Augenkontrolle ausgeführte Filmentwicklung der maschinellen überlegen ist, weil dadurch etwa 30%ige Expositionsunterschiede ausgeglichen werden können. Besonders in der pädiatrischen Radiologie sollte dies beachtet werden, wo infolge der unterschiedlichen Körpergröße über- und unterbelichtete Aufnahmen leicht vorkommen können. Eine weitere 20%ige Einsparung an Strahlenbelastung kann, wie es von JANKER [27] festgestellt wurde, durch eine Anwendung der 6-Ventil-Apparate erzielt werden. Eine weitere Schonung kann durch den Bildverstärker erreicht werden [9, 18].

Die sich von Jahr zu Jahr steigende Zahl der Röntgenuntersuchungen ist ein Weltsymptom. Es läßt sich nun fragen, ob es in jeder Beziehung berechtigt ist. Um einen Vergleich machen zu können, haben wir unsere an Hüftgelenkdysplasie leidenden Patienten mit denen von COX [6] verglichen. In den Jahren 1932 bis 1936 wurden in unserer Klinik 232 Kinder behandelt, bzw. reponiert. Von diesen wurde bei 27 keine einzige, bei 96 nur eine Röntgenaufnahme angefertigt, und es befand sich lediglich ein Kind, bei dem die Höchstzahl — 8 Aufnahmen — im Laufe der ganzen Krankheit notwendig wurden. Demgegenüber erhielten die Kinder, von denen COX [6] berichtet, im Durchschnitt 48,8 Aufnahmen, darunter etwa 11 durch den Gipsverband und wurden außerdem noch durchleuchtet. Bei unseren Kindern fand im Beckengebiet keine einzige Durchleuchtung statt. Angesichts dieser Tatsache müssen wir HARTUNG [21], SEELENTAG [52, 53], HRABOVSZKY und NIKL [24] und anderen Recht geben, daß eine strenge Indikation die beste Schutzmaßnahme ist.

Von den besten Fachleuten und angesehenen Vereinen wird behauptet, daß ein erfolgreicher Strahlenschutz nur auf Grund von gründlicher Ausbildung zu erwarten ist. Die Maßnahmen eines ausreichenden Strahlenschutzes sind nämlich genügend bekannt. Der Fehler liegt dort, daß diese, wie es u. a. von HARTUNG [21, 22], SEELENTAG [52, 53], ZSEBŐK [60, 61] und anderen festgestellt wird, nicht oder nicht sachgemäß angewandt werden, obwohl, wie es von SEELENTAG festgestellt wurde, bezüglich der Gonadenbelastung sich 100fache, nach GARN und Mitarb. [13, 14] sogar noch mehrfache Unterschiede ergeben können. Von den besten Kennern des Strahlenschutzes wird nämlich behauptet, daß die Strahlenbelastung vor allem von der Arbeitsmethode abhängig ist.

Diese Behauptung ist in erhöhtem Maße in der pädiatrischen Radiologie gültig, da hier oft ganz spezielle, von den bei Erwachsenen üblichen in so manchen Beziehungen abweichende Verfahren angewandt werden, und weil man mit speziellen anatomischen Gegebenheiten zu tun hat. Trotzdem wird in der Ausbildung der Fachärzte und der technischen Assistentinnen die pädiatrische Radiologie kaum beachtet, obwohl, wie von GLAUNER [17] darauf aufmerksam

gemacht wird, derjenige, der sich während seiner Ausbildung ein gründliches und sachgemäßes Strahlenschutzverfahren nicht angeeignet hat, es in der späteren Laufbahn kaum nachholen wird. Es wäre also schon wegen des Strahlenschutzes wünschenswert, daß Ärzte und technische Assistentinnen während ihrer Fachausbildung auch in der Kinderröntgenologie unterrichtet werden. Nur dann, wenn sie sich auf diesem Gebiet eine gewisse Übung angeeignet haben, kann man hoffen, daß sie sich nicht fremd und ratlos den Säuglingen und überhaupt den Kindern gegenüber verhalten, wie es heutzutage öfters der Fall ist. Aus diesen Gründen wäre es erwünscht, daß die Facharztkandidaten vor allem die in der Kinderradiologie nötigen Untersuchungsmethoden, die in so manchen Eigenschaften von den bei Erwachsenen üblichen abweichen (es genügt, wenn ich bloß an die Magen- oder Dickdarmuntersuchungen der Säuglinge und Kleinkinder erinnere), erlernen. Dann müßten sie sich an die nicht nur viel kleinere Körpermaße und dementsprechend an die viel kleineren Veränderungen bei den Untersuchungen und bei der Beurteilung der Aufnahmen gewöhnen, sondern sollten sich auch mit den wichtigsten und häufigsten Krankheitsbildern vertraut machen, ein Wunsch, der gar nicht so unerreichbar ist, wenn der nötige Kontakt zwischen Röntgenlabor und den Stationen aufrecht gehalten wird. Auf diese Weise gewinnt der Kandidat ein Vertrautsein, einen Einblick in die wichtigsten und häufigsten Krankheitsbilder und in die Probleme seiner Kollegen. Wenn er nun auch seine theoretischen Kenntnisse ergänzt, dann, und nur dann, kann der Radiologe dem Pädiater in der Beurteilung der schweren und zweifelhaften Fälle zur Seite stehen und ihm die nötige und erwartete Hilfe leisten. Denn schließlich ist ja das seine Hauptaufgabe.

Auch den technischen Assistentinnen gegenüber sind gewisse Forderungen zu stellen. Sie müssen Verstand und Sympathie für Kinder besitzen und müssen genug Geduld haben, um mit dem sich heftig widersprechenden Kinde umgehen zu können. Auch sie müssen sich unter mannigfaltigen Untersuchungsmethoden, unter den bei fast jedem einzelnen Kinde wechselnden Belichtungsverhältnissen zurechtfinden, um nicht das bereits längst Bekannte später in der Praxis durch viele unnötige Versuche zu erlernen. Es wäre auch wünschenswert, wenn sowohl die Ärzte, wie die technischen Assistentinnen nach ihrer Ausbildung über ihre diesbezüglichen Kenntnisse Rechnung geben und in die Prüfungskommission auch Kinderradiologen delegiert würden.

Wenn man die anfangs gestellte Frage über Röntgenanspruch und Strahlenschutz beantworten will, dann kann man mit Recht behaupten, daß sämtliche Untersuchungen auch im Kindesalter ausführbar sind, jedoch müssen drei Forderungen erfüllt werden: zeitgemäße Einrichtungen, strenge Indikation und sachgemäße Ausbildung.

Zusammenfassung

Es wurde in den letzten Jahren erkannt, daß auch die sachgemäß ausgeführten Röntgenuntersuchungen Spätschäden auszulösen imstande sind, wenn sie entweder zu oft oder im Zeitpunkt außerordentlicher Strahlensensibilität angewandt werden. Chronischkranke Patienten, das befruchtete Ei, der Embryo und der Fötus sind besonders gefährdet. Im ersten Falle kann man die Schäden am Applikationsort selbst, oder als Allgemeinreaktion in Form von bösartigen Geschwülsten, oder Herabsetzung der Lebensaussichten usw. erwarten. Im zweiten Falle können Absterben, Mißgeburten, Mißbildungen, Unterentwicklung oder sich nach mehreren Jahren manifestierende bösartige Geschwülste resultieren. Obwohl ruhende Zellen verhältnismäßig strahlenresistent sind, konnten nach in der Kindheit wiederholt erfolgten Beckenuntersuchungen Mißgeburten bei den Patienten und Mißbildungen und gestörte Entwicklung bei der Nachkommenschaft beobachtet werden. Diese Schäden werden durch Chromosomenveränderungen verständlicher, die auch nach diagnostischen Manipulationen nachgewiesen wurden und im Zustandekommen der Downschen Krankheit wahrscheinlich eine nicht zu unterschätzende Rolle spielen. Manche Fragen harren jedoch noch der Klärung. So ruft z. B. über die alleinige Rolle der Strahlen im Auslösen der bösartigen Geschwülste die kurze Latenzzeit nach Einwirkung relativ kleiner Dosen Bedenken hervor. Die Möglichkeit, daß auch andere, bis jetzt noch nicht genügend erforschte Faktoren mitbeteiligt sind, kann deshalb nicht verworfen werden. Daß durch Fraktionierung der Dosis wesentlich weniger Mutationen hervorgerufen werden, als wenn man sie in einer Sitzung anwendet, oder die an mehreren Generationen durchgeführten Bestrahlungen an Mäusen, in deren Nachkommenschaft die nach Kalkulationen zu erwartenden Erbschädigungen nicht gefunden wurden, scheinen diese Auffassung zu unterstützen.

Trotzdem, oder eben weil man mit so vielen ungelösten Fragen und Problemen zu tun hat, muß die größte Sorgfalt im Strahlenschutz angewandt werden. Dazu ist eine gründliche, auch die Aufgaben und speziellen Verhältnisse der pädiatrischen Radiologie beachtende Ausbildung notwendig. Facharztkandidaten und werdende Assistentinnen sollten auch bezüglich ihrer kinderradiologischen Kenntnisse geprüft werden.

Literatur

1. Andrén, L., Borglin, N. E.: Disturbed urinary excretion pattern of oestrogens in newborns with congenital dislocation of the hip. I. The excretion of oestrogen during the first few days of life. Acta endocr. (Kbh.) **37,** 423 (1961).
2. Bloom, A. D., Tjio, J. H.: In vivo effects of diagnostic x-irradiation on human chromosomes. New Engl. J. Med. **270,** 1341 (1964).

2a. Brill, A. B., Forgotson, E. H.: Radiation and congenital malformation. Amer. J. Obstet. Gynec. **90,** 1194 (1963).
3. Brown, S. O., Krise, G. M., Pace, H. B.: Continuous low-dose radiation effects on successive litters of the albino rat. Rad. Res. **19,** 270 (1963).
4. Burch, P. R. J.: Harmful effects of diagnostic irradiation. Lancet **1,** 441 (1963).
5. Carter, T. C., Lyon, M. P.: An attempt to estimate the induction by x-rays of recessive lethal and visible mutations in mice. Genet. Res. **2,** 296 (1961).
6. Cox, D. W.: An investigation of possible genetic damage in the offspring of women receiving multiple diagnostic pelvic X-rays. Amer. J. hum. Genet. **16,** 214 (1964).
7. Dekabon, A., Throm, R., Stusing, J. K.: Persisting clone of cells with an abnormal chromosome in a woman previously irradiated. Rad. Res. **27,** 50 (1966).
8. Erdélyi, M.: A radiológia helye és szerepe az orvosi gyakorlatban. Orv. Hetil. **104,** 893 (1963).
9. Fendel, H.: Probleme der Strahlenbelastung beim Röntgenfernsehen. Ärztl. Forsch. **18,** 486 (1964).
10. Fendel, H.: Patienten-Dosimetrie bei Röntgenuntersuchungen im Kindesalter. Mschr. Kinderheilk. **112,** 233 (1964).
10a. Fóti, J.: Értelmi fogyatékosok, budapesti adatfelvétel. Demográfia **5,** 82 (1962).
11. Franzen, J.: Die Strahlenexposition des Knochenmarkes bei Thoraxaufnahmen unter Berücksichtigung der Zellmarkverteilung. Fortschr. Röntgenstr. **99,** 393 (1963).
12. Fritz-Niggli, H.: Probleme bei der Beurteilung der genetischen Strahlengefährdung. Röntgen-Bl. **18,** 385 (1965).
13. Garn, S. M., Silverman, F. N., Davis, A. A.: Gonadal dosages in investigative radiography. Science **143,** 1039 (1964).
14. Garn, S. M., Silverman, F. N., Davis, A. A.: Skin and gonadal dosages during investigation radiography. Amer. J. phys. Anthrop. **21,** 561 (1963).
15. Gefferth, K.: Über die Röntgenuntersuchung in der Schwangerschaft und die kindliche Leukämie. Strahlentherapie **108,** 107 (1959).
16. Gefferth, K.: Strahlengefährdung und Strahlenschutz im Säuglings- und Kindesalter. Radiol. diagn. (Berl.) **3,** 561 (1962).
17. Glauner, R.: Strahlenschutzdebatten. Fortschr. Röntgenstr. **102,** 457 (1965).
18. Gorissen, A.: Estimating the radiation dose in various radiodiagnostic techniques. Medicamundi **10,** 112 (1965).
19. Hammer-Jacobsen, E.: Genetically significant radiation doses in diagnostic radiology. Acta radiol. (Stockh.) Suppl. **222,** (1963).
20. Hartung, K.: Strahlenbelastung und Strahlenschutz in der pädiatrischen Röntgendiagnostik. Thieme, Stuttgart 1959.
21. Hartung, K.: Optimaler Strahlenschutz in der pädiatrischen Röntgendiagnostik immer noch nicht generell verwirklicht. Röntgen-Bl. **15,** 157 (1963).
22. Hartung, K.: Strahlensensibilität des wachsenden Gewebes und andere Ursachen für die radiologische Sonderstellung des Kindesalters. In: Opitz, H., Schmid, E. (Herausg.) Handbuch der Kinderheilkunde, Bd. II. Springer, Berlin—Heidelberg 1966.
23. Hartung, K.: Strahlenschutzmaßnahmen in der pädiatrischen Röntgendiagnostik. In: Opitz, H., Schmid, E. (Herausg.) Handbuch der Kinderheilkunde Bd. 2. Springer, Berlin—Heidelberg 1966.
24. Hrabovszky, Z., Nikl, I.: A röntgenvizsgálatok és javallataiknak revíziója a gonádok veszélyeztetésének tükrében. Magy. Radiol. **16,** 65 und 195. (1964).
25. Hulse, E. V.: The effects of ionising radiation on the embryo and foetus: A review of experimental data. Clin. Radiol. **15,** 312 (1964).
26. Irradiation et mongolisme. Sem. Hôp. (Paris) **42,** 20 (1966).
27. Janker, R.: Die Strahlendosen in der Röntgendiagnostik. Röntgen-Bl. **9,** 137 (1956).
28. Langendorff, H.: Über die Wirkungen kleiner Strahlendosen und geringe Dosisleistungen. Strahlenther. **52,** 188 (1963).
29. Langendorff, H.: Zur Frage der minimalen Schädigungsdosis bei chronischer Einwirkung, kleiner Mengen von Röntgen- oder Gammastrahlen in höheren Organismen. Atomkernenergie **8,** 183 (1963).
30. Lejeune, J., Turpin, R. und Gautier, M.: Le diagnostic chromosomique du mongolism. Arch. franç. Pédiat. **16,** 962 (1959).
31. Lorenz, W.: Hat die Anwendung energiereicher Strahlen in der Medizin die Leukämiemorbidität erhöht? Dtsch. med. Wschr. **85,** 1409 (1960).

32. Macht, S. H., Laurence, P. S.: National survey of congenital malformations resulting from exposure to roentgen radiation. Amer. J. Roentgenol. **73,** 442 (1955).
33. Macintyre, M. N. Stonchever, M. A., Wolf, B. H., Hempel, J. M.: Effect of maternal antepartum exposure to X-rays on leukocyte chromosomes of newborn infants. Obstet. and Gynec. **25,** 650 (1965).
34. Mackenzie, I.: Breast cancer following multiple fluoroscopies. Brit. J. Cancer **19,** 1 (1965).
35. MacMahon, B.: Prenatal X-ray exposure and childhood cancer. J. Nat. Cancer Inst. **28.** 1173. 1962.
36. Melching, H. J.: Die Leukämie als strahlenbedingter Spätschaden. Hippokrates (Stuttg.) **34,** 96 (1963).
37. Meyer, E. G.: Lokale Strahlenschäden. Ursache und Folgen. Rad. austr. **14,** 3 (1963).
38. Miller, R. W.: Down's syndrome (mongolism), other congenital malformations and cancers among sibs of leukemic children. New Engl. J. Med. **268,** 393 (1963).
39. Morgan, R. H., Chaney, H. E.: Darkroom practice and unnecessary patient exposure. Amer. J. Roentgenol. **94,** 236 (1965).
40. Neel, J. V., Schull, W. J.: Zit. Schultz (51).
41. Norman, A., Ottoman, R. E., Veomatt, R. C.: Radiation breakage of human chromosomes in vivo and in vitro. Radiology **79,** 115 (1962).
42. Norman, A., Sasaki, M., Ottoman, R. E., Veomett, R. C.: Chromosome aberrations in radiation workers. Rad. Res. **23,** 282 (1964).
43. Pifer, J. W., Toyooka, E. T., Murray, R. W., Ames, W. R., Hempelmann, L. H.: Neoplasms in children treated with X-rays for thymic enlargement. I. Neoplasms and mortality. J. nat. Cancer Inst. **31,** 1333 (1963).
44. Polvani, C.: Il recente decreto presidenziale sulla sicurezza e la protezione sanitaria contro le rediazione. Radiol. med. **51,** 337 (1965).
45. Raventos, A., Winship, T.: The latent interval for thyroid cancer following irradiation. Radiology **83,** 501 (1964).
46. Rossmann, B.: Expositióérték — számítóeszköz (Robex) Magy. Radiol. **17,** 241 (1965).
47. Rugh, R.: Ionizing radiation and the mammalian embryo. Acta radiol. (Stockh.) **1,** 101 (1963).
48. Russell, W. L., Russell, L. B., Kelly, E. M.: Radiation dose rate and mutation frequency. Science **128,** 1546 (1958).
49. Saenger, E. L., Silverman, F. N., Sterling, Th. D., Turner, M. E.: Neoplasia following therapeutic irradiation for benign conditions in childhood. Radiology **74,** 889 (1960).
50. Schinz, H. R., Wideröe, L.: Strahlenschutz in der medizinischen Radiologie. Radiol. clin. (Basel) **34,** 82 (1965).
51. Schultz, E. H.: Genetic hazards of medical radiology. Radiol. Clin. North Amer. **3,** 243 (1965).
52. Seelentag, W.: Die Strahlenbelastung des Patienten in der Röntgendiagnostik, ihre Höhe, Variabilität und Bedeutung. Dtsch. med. Wschr. **86,** 2513 (1961).
53. Seelentag, W.: Strahlenschutz in Gesetzen, Vorschriften und Empfehlungen. Radiologe. **4,** 349 (1964).
54. Stewart, A., Webb., J., Hewitt, D.: Survey of childhood malignancies. Brit. med. J. **1,** 1495 (1958).
55. Stewart, A., Pennybaker, W., Barker, R.: Adult leukaemias and diagnostic X-rays. Brit. med. J. **2,** 882 (1962).
56. Symposion: The implications of the reports of the committee on radiological hazards to patients. Adrian Committee. Brit. J. Radiol. **36,** 230 (1963).
57. Uchida, I., Curtis, E. J.: A possible association between maternal radiation and mongolism. Lancet **2,** 848 (1961).
58. Vince, D. J.: Medical Radiation to Children with Congenital Heart Disease. Canad. med. Ass. J. **91,** 1345 (1964).
59. Warren, S., Meisner, L.: Chromosomal changes in leukocytes of patients receiving irradiation therapy. J. Amer. med. Ass. **193,** 311 (1965).
60. Zsebők, Z.: A sugárvédelem kérdéséről. Orv. Hetil. **96,** 1077 (1955).
61. Zsebők, Z.: A röntgensugárvédelem néhány aktuális kérdéséről. Tuberkulózis **11,** 49 (1958).

Dr. K. Gefferth
Bókay J. u. 53,
Budapest VIII., Ungarn

Acta Paediatrica Academiae Scientiarum Hungaricae Vol. 8 (2), pp. 241—257 (1967)

Neurofibromatose (Recklinghausensche Krankheit) im Kindesalter

Von

E. Cserháti und L. Schöngut

I. Kinderklinik der Medizinischen Universität Budapest

(Eingegangen am 19. Januar, 1967)

Die Neurofibromatose rechnet zu den Phakomatosen. In freier Übersetzung bedeutet der Ausdruck eine mit Flecken einhergehende geschwulstige Erkrankung. Zu dieser Gruppe zählen die Sclerosis tuberosa (Bourneville—Pringle), die retino-zerebellare Angiomatose (Hippel—Lindau), die enzephalo-trigeminale Angiomatose (Sturge—Weber) und die Neurofibromatosis multiplex (Recklinghausen). Die Einreihung dieser Erkrankungen in eine Gruppe erscheint gerechtfertigt, weil sie die kongenitale Gewebsentwicklungsstörung gemeinsam haben, weil sie in der Mehrzahl genetisch determiniert sind, weil ziemlich häufig Übergangsformen zwischen den verschiedenen Phakomatosen beobachtet werden können und bei einem Patienten oft auch mehrere Phakomatosen vorkommen.

Das klinische Bild der Neurofibromatosis multiplex ist durch die außerordentlich variablen Manifestationsformen gekennzeichnet. Ein französischer Ophthalmologe [5] schrieb in seiner Studie über die Neurofibromatosis: »Proteus selbst, der veränderliche, vielerlei Formen annehmende Meeresgott, könnte die Neurofibromatosis um die verblüffende Variabilität ihrer verschiedenen Erscheinungsformen beneiden. Denn diese Krankheit vermag gleicherweise das heitere Antlitz der Benignität oder das entsetzliche Bild der Malignität zu zeigen. Es steht in ihrer Macht, jedes Organ gleichzeitig mit beiden Waffen, mit der Malformation und der tumorösen Veränderung, anzugreifen.«

An unserer Klinik haben wir in den letzten Jahren 13 an Neurofibromatose leidende Patienten beobachtet, und zwar mit sehr variablem Krankheitsbild.

Eigene Fälle

Fall I. R. M., 13 Jahre alte ambulante Patientin. Die neurofibromatosebedingten Hautveränderungen wurden lediglich als kosmetische Fehler angesehen. Außer den 7 milchkaffeefarbigen Flecken am Körper sind keinerlei Beschwerden oder andere pathologische Veränderungen zu beobachten. Der Körper der 39 Jahre alten Mutter weist Café-au-lait-Flecke auf, sonst ist sie beschwerde- und symptomfrei. In der Familie weiß man von keiner ähnlichen Erkrankung, weder die Mutter noch das Kind hat Geschwister. Ermöglicht wurde die Diagnosestellung durch die Zahl der Flecke und das familiäre Vorkommen.

Fall II. H. F., 10 Jahre alter Knabe. Seit dem Alter von 6 Wochen hat man Pigmentflecke an der linken Gesichtshälfte und in der Nackengegend wahrgenommen. Im Vergleich zur rechten Seite ist die linke Gesichtshälfte kleiner, das Gesicht aus-

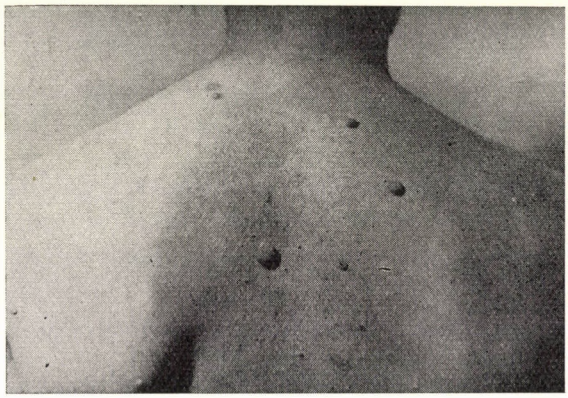


Abb. 1. (Vater der Patienten III und XI.) Knoten an der Rückenhaut

gesprochen asymmetrisch. Gegenüber den Altersgenossen ist das Kind im Gewicht und Längenwachstum mäßig zurückgeblieben. Aus diesem Grunde wurde es aufgenommen; die Pigmentation sahen die Eltern nicht als Erkrankung an.

Fall III. B. M., 14 Jahre alte ambulante Patientin. Schwester des unter XI angeführten Patienten. Seit Jahren beobachtet man die am ganzen Körper verstreuten zahlreichen Milchkaffeeflecke. Die Intelligenz erreicht kaum die dem Alter entsprechende untere Grenze, die dörfliche Grundschule vermag das Kind nur schwer, durch Wiederholung der Klasse zu absolvieren. Die Krankheit verursacht keine Beschwerden, die Hautveränderung hält man für einen kosmetischen Fehler. Der Vater weist Knoten und Milchkaffeeflecke auf, an seinem rechten Unterschenkel ist eine Jaffé-Lichtensteinsche Deformität vorhanden (monostotische fibröse Dysplasie).

Fall IV. Sz. Zs., 6 Jahre alter Knabe. Die frühere Anamnese und Familienverhältnisse des unter staatlicher Fürsorge stehenden Kindes kennen wir nicht. Neben den Milchkaffeeflecken am ganzen Körper finden wir Skaphozephalie sowie Femora und Coxa vara. Das Kind ist geistig ausgesprochen zurückgeblieben.

Fall V. J. J., 13 Jahre alter Knabe. Grundlage der Diagnose bilden die Milchkaffeeflecke am ganzen Körper sowie die sich aus der Haut erhebenden stecknadelkopf- bis linsengroßen Knoten. Die Veränderungen vermehren sich. Die mäßigen orthopädischen Veränderungen bereiten keine Beschwerden. Die psychologische Untersuchung ergibt bei normaler Intelligenz ein schweres Krankheitsbewußtsein und Todesangst. Die nach Exzision eines Hautknotens vorgenommene histologische Untersuchung deutete auf Fibrom. Die Spaltlampenuntersuchung zeigte links 2 neurofibromatöse Knoten in der Iris.

Fall VI. B. G., 3 Jahre altes Mädchen. Seit dem frühen Säuglingsalter hat man bei dem Kind braune Pigmentflecke am ganzen Körper wahrgenommen. Das Mädchen geht unsicher, fällt häufig hin, taumelt beim Gehen, schwankt nach rechts und links. Die neurologische Untersuchung ergab ausgeprägte Rumpfataxie sowie leichte linksseitige Hemiparese. Die geistige Entwicklung entspricht dem Alter.

Fall VII. Cs. T., 12 Jahre alter Knabe. Die Aufnahme erfolgte wegen Reizbarkeit, leichter Ermüdbarkeit und streitsüchtigen Verhaltens. Außer den am ganzen Körper befindlichen Milchkaffeeflecken fanden wir zahlreiche hirsekorn- bis bohnengroße subkutane Knoten, die längs der großen Nervenstämme an den Gliedmaßen in Form einer rosenkranzartigen Kette sitzen. Organisch-neurologische Abweichungen waren nicht feststellbar, dagegen zeigte das EEG hauptsächlich temporo-parietal verlangsamte Wellen. Die Intelligenz erreicht kaum das dem Alter entsprechende untere Niveau. Seit der Beobachtungszeit ist unter Wirkung eines Traumas (?) eine knöcherne Struktur aufweisende Gebietsvergrößerung an der rechten Tibia erschienen. Wir dachten an die Möglichkeit einer malignen Degeneration, indessen hat sich die Veränderung im Verlauf der weiteren Beobachtung langsam, in mehreren Monaten, zurückentwickelt. Auf dieser Grundlage halten wir den Prozeß für eine unspezifische starke periostale Reaktion. Die Spaltlampenuntersuchung ergab beidseitig neurofibromatöse Knoten in derIris.

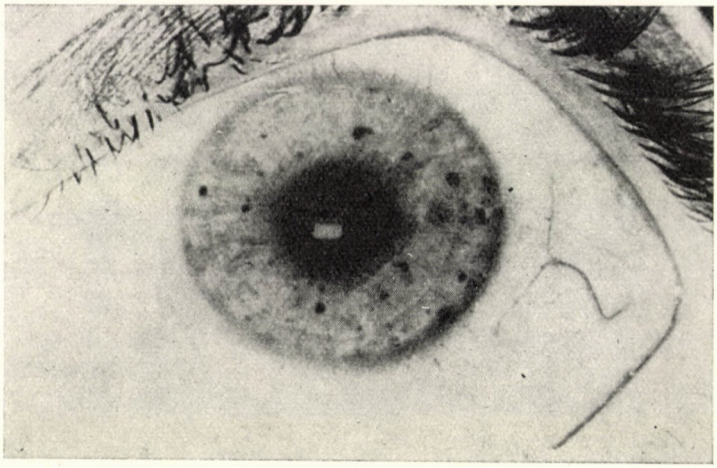


Abb. 2. (Fall Nr. VIII.) Neurofibromatöse Knoten in der Iris (Spaltlampenuntersuchung)

Fall VIII. B. I., 7 Jahre altes Mädchen wurde wegen eines kinderfaustgroßen Tumors in der linken Supraklavikulargrube aufgenommen. Am ganzen Körper waren Milchkaffeeflecke und kleine subkutane Knoten zu sehen. Das Kind erreichte kaum die dem Alter entsprechende unterste Intelligenzstufe. Der Tumor am Hals trat sehr ausgeprägt zutage und zeigte eine wachsende (?) Tendenz, so daß ungeachtet der angenommenen Grundkrankheit die operative Freilegung vorgenommen wurde. Wie sich intraoperativ ergab, war der Tumor von den benachbarten Nerven so eng umschlossen und so stark mit ihnen verflochten, daß die radikale Operation ohne die Gefahr einer Paralyse der ganzen linken oberen Extremität nicht ausgeführt werden konnte. Die histopathologische Untersuchung nach einer Probeexzision bestätigte die Neurofibromatose. Trotz der vorsichtigen Operationstechnik trat eine linksseitige Plexusläsion auf ($C_4 - T_1$), die sich nach physikotherapeutischer Behandlung wesentlich besserte. Die Iris enthielt beidseitig neurofibromatöse Knoten.

Fall IX. L. T., 14 Jahre alter Knabe wurde wegen einer umschriebenen, gut beweglichen Schwellung in der Halsmittellinie aufgenommen. Wie aus der Anamnese

hervorging, war die mütterliche Urgroßmutter voller brauner Flecken; die Mutter wies schon bei der Geburt braune Flecke auf; seither sind keine neuen erschienen; über der rechten Augenbraue sitzt ein mandelgroßes kavernöses Hämangiom.

Fall X. I. É., 9 Jahre altes Mädchen. Im Alter von 1 ½ Jahren fiel es auf, daß die linke obere Extremität dicker und



Abb. 3. (Fall Nr. X.) Die linke obere Extremität ist länger und größer, von ihrer Oberfläche ragen Knoten hervor; die Haut ist braun

Seit ihrem 16. Jahr beobachtet die Mutter subkutane Knoten an sich, die während und nach der Schwangerschaft wuchsen bzw. zunahmen. Zwei Knoten wurden entfernt, diese erwiesen sich histologisch als Neurofibromatose. Die Krankheit verursachte keine Beschwerden.

Am Kind hatte man schon bei der Geburt zahlreiche braune Flecke wahrgenommen, die sich nicht vermehrten. In der linken Glutäalregion befand sich ein 20 × 5 cm großer dunkelbrauner, behaarter Nävus. Neurologische Abweichungen waren nicht anzutreffen; das EEG zeigte eine zentrenzephale Funktionsstörung. Mit der Spaltlampe sah man pigmentierte Knoten in beiden Iris. Die Intelligenzstufe war um ein Jahr zurückgeblieben, das verunstaltete Äußere und das ausgeprägte Krankheitsbewußtsein verursachten ernsthafte Gefühlsprobleme. — Die in der Schilddrüse wahrgenommene Veränderung entsprach einem knotigen Struma. Bei der Operation (Prof. Dr. J. Stefanics) wurde der ganze Knoten beseitigt, histopathologisch entsprach er einem Kolloidadenom.

länger war als die rechte, ihre Haut sich bräunte und subkutan eine ständig zunehmende Zahl von Knoten erschien. Seit dem 5. Jahr treten am ganzen Körper kaffeebraune Flecke auf. Bei der Untersuchung der Veränderungen beobachteten wir, daß die Pigmentation dem Schultergürtel entsprechend mit scharfer Grenze endet. Die haselnußgroßen subkutanen Knoten sind an dieser Extremität überall anzutreffen, kommen aber an anderen Teilen der Körperoberfläche nicht vor. Röntgenuntersuchung: Im Vergleich zur anderen Seite, sind die Knochen der linken oberen Extremität länger und etwas dicker. An der hemihypertrophischen Extremität zeigen Hauttemperatur, venöse O_2-Sättigung und die oszillometrischen Abweichungen niedrigere Werte als an der anderen Seite. Die Phlebographie zeigt keine venöse Abflußstörung. Das Resultat der psychologischen Untersuchung deutet auf einwandfreie geistige Fähigkeiten und ein geordnetes Gefühlsleben. Die Biopsie

eines Knotens an der Handinnenfläche ergibt ein Neurofibrom.

Fall XI. B. H., 13 Jahre alter Knabe. Seit Jahren befinden sich am ganzen Körper Pigmentflecken und Hautknoten. Die rechte untere Extremität ist länger und dicker als die kontralaterale.

Der väterliche Großvater weiß seit Jahrzehnten von den an seinem Körper befindlichen braunen Flecken und Knoten. Der Vater beobachtete seit dem Kleinkindalter die auf den ganzen Körper verteilten braunen Flecke und Knoten; am rechten Unterschenkel ist im Alter von 4—5 Jahren allmählich und schmerzlos eine Krümmung zustande gekommen, die der JAFFÉ—LICHTENSTEINschen Deformität entspricht. Die Mutter ist beschwerde- und symptomfrei; eine Schwester ist in vorliegender Zusammenstellung unter III angeführt.

Wegen der Hypertrophie der rechten unteren Extremität geht das Kind etwas hinkend (die Längendifferenz beträgt 4 cm), es vermag nur orthopädische Schuhe zu tragen und ist leicht ermüdbar. Seine Intelligenz ist um 1—1 ½ Jahre zurückgeblieben; das EEG deutet auf eine aktive zentrenzephale Funktionsstörung. Bei der Spaltlampenuntersuchung sieht man beidseitig neurofibromatöse Knoten in der Iris.

Fall XII. K. J., 13 Jahre alter Knabe. Die Aufnahme erfolgte wegen einer seit 2 ½ Jahren zunehmenden Wirbelsäulendeformität. Milchkaffeeflecke an der Haut des ganzen Körpers. In beiden Achselgruben und dem Sulcus bicipitalis medialis entsprechend sind zahlreiche subkutane Knoten tastbar. Mäßiges Pectus excavatum, linksseitig hinten ein Rippenbuckel der nach links konvexen Skoliose entsprechend. In der Röntgenaufnahme von der dorsalen Wirbelsäule sieht man hochgradige Skoliose und in den Schichtaufnahmen den sich nach vorn verschmälernden Körper des VI. Rückenwirbels. Die Schlußplatten des IV. und V. Rückenwirbels sind ungleichmäßig. Organisch-neurologische Symptome sind nicht zu beobachten; im EEG geringe Erregungszeichen in der rechten Okzipitalregion. Der Knabe erreicht die untere Grenze der dem Alter entsprechenden Intelligenzstufe und hat ein schweres Krankheitsbewußtsein. Ophthalmologische Untersuchung: Mit der Spaltlampe sieht man beidseitig neurofibromatöse Knoten an der Iris. Das Kind muß ständig ein Korsett tragen.

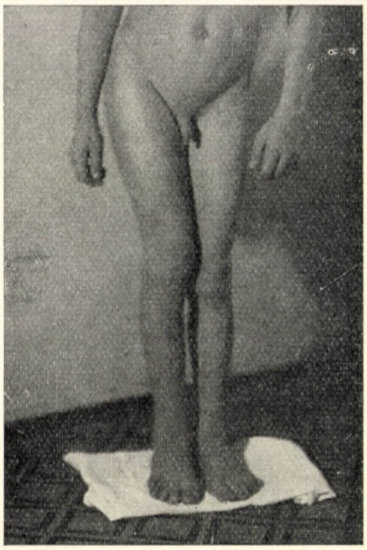
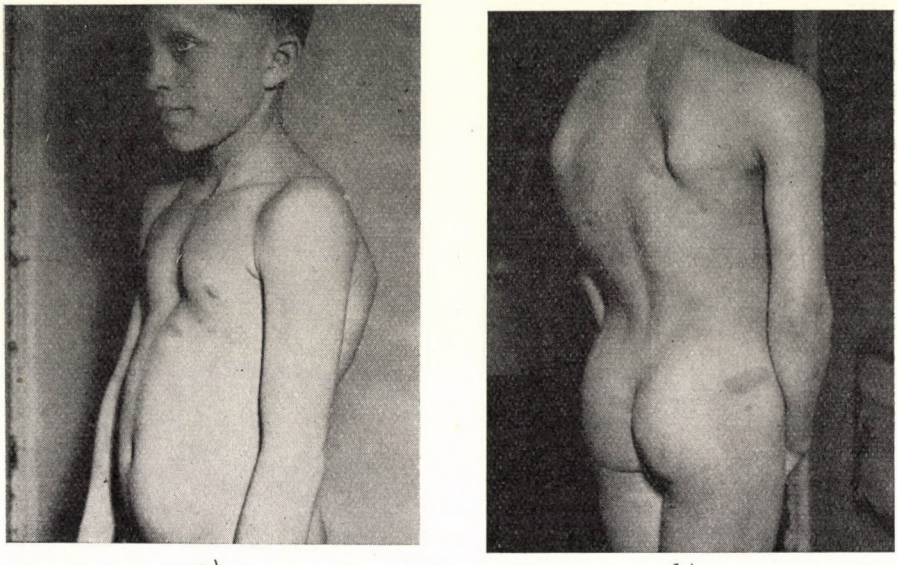


ABB. 4. (Fall Nr. XI.) Die rechte untere Extremität ist länger und dicker als die kontralaterale

Fall XIII. L. T., 13 Jahre alter Knabe, steht seit dem 7. Jahr unter unserer Beobachtung. An dem Haut befindet sich neben zahlreichen Milchkaffeeflecken eine umfangreiche Vitiligo an dem linken Hinterschenkel. Am ganzen Körper finden wir aus der Haut hervorragende Knoten. Über dem rechtsseitigen Sakroiliakalgelenk ist eine etwa walnußgroße, mit dem Knochen zusammenhängende, knochenharte Gebietsvergrößerung anzutreffen, die im Verlauf der sechsjährigen Beobachtungszeit auf die Größe von zwei Männerfäusten angewachsen ist. Die Eigenreflexe



a) b)

Abb. 5. (Fall Nr. XII.) Milchkaffeeflecke am ganzen Körper; deformierter Thorax, Gibbus und Skoliose

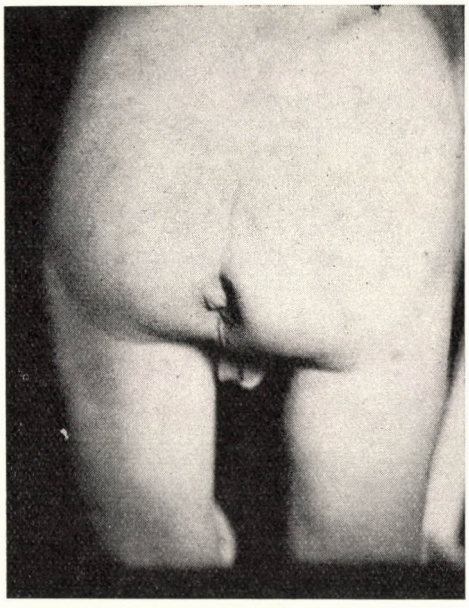


Abb. 6. (Fall Nr. XIII.) Milchkaffeeflecke, asymmetrisches Becken, ein Knoten neben dem Anus

Nr.	Name	Alter (Jahre)	Geschlecht	Familiäres Vorkommen	Geschwister	Flecke	Erscheinen der Flecken	Andere Hautsymptome	Knoten	Knochendeformität	Strukturelle Knochenveränderung	Orthopädische Abweichung	Neurologische Symptome	EEG-Veränderungen	Psychologische Abweichungen	Augen Symptome
I	R. M.	13	♀	Mutter weist zahlreiche Milchkaffeeflecke auf	keine	+	?	–	–	–	–	–	–	Keine Untersuchung	∅	–
II	H. F.	10	♂	–	1 gesund	+	Im Neugeborenenalter	–	–	Linke Gesichtshälfte kleiner	–	–	–	Keine Untersuchung	An der unteren Altersgrenze	∅
III	B. M.	14	♀	Großvater, Vater, Geschwister	1 neurofibromatös	+	?	–	–	–	–	–	–	Dem Alter entsprechend	Um 1–1 $^1/_2$ Jahre zurück	—
IV	S. Z.	6	♂	–	keine	+	?	–	–	Skaphozephalie	–	Femora et coxa vara	–	Dem Alter entsprechend	Um 1–1 $^1/_2$ Jahre zurück	∅
V	J. J.	13	♂	–	1 gesund	+	Im Alter von 5 Jahren	–	+	–	Unregelmäßige Struktur im Kniegelenk	Mäßige Dorsalkyphose	–	Dem Alter entsprechend	∅	Knoten in der Iris
VI	B. G.	3	♀	–	keine	+	Im Neugeborenenalter	–	–	–	Scharf begrenzte Rarefaktion im Os pubis		Linksseitige Hemiparese, Rumpf-Ataxie	Dem Alter entsprechend	∅	∅
VII	C. T.	12	♂	–	1 gesund	+	?	–	+	Tumor mit knöch. Struktur an der rechten Tibia	Unregelmäßige distale Ulna-Epiphyse	–	–	Mäßige zentrenzephale Störung	An der unteren Grenze des Alters	Knoten in der Iris
VIII	B. I.	7	♀	–	1 gesund	+	?	Naevus pigmentosus pilosus	+	fixierte Halslordosis	–	Postoperativ Schultergürtellähmung	Postoperativ C_4–T_1-Lähmung	Pathologische Kurve	An der unteren Grenze des Alters	Knoten in der Iris
IX	L. T.	14	♂	Urgroßmutter, Mutter	keine	+	Im Neugeborenenalter	Naevus pigmentosus pilosus	–	–	Calvarium mit ungleichmäßiger Struktur	–	–	Zentrenzephale Funktionsstörung	Um 1 Jahr zurück	Knoten in der Iris
X	I. É.	9	♀	–	keine	+	Im Alter von 2 Jahren	–	+	Knochen der 1. oberen Extremität hypertrophisch	–	Motorische Asymmetrie zwischen den Körperhälften	–	Zentrenzephale Funktionsstörung	∅	∅
XI	B. H.	13	♂	Großvater, Vater, Geschwister	1 neurofibromatös	+	?	–	+	Knochen der r. unteren Extremität hypertrophisch	Synostose des Lumbosakralwirbels	Hinkt	–	Zentrenzephale Funktionsstörung	Um 1–1 $^1/_2$ Jahre zurück	Knoten in der Iris
XII	K. J.	13	♂	–	4 gesund	+	?	–	+	dorsale Skoliose, Pectus cavus, Gibbus	Veränderungen am IV., V., VI. Dorsalwirbel	Deformierter Thorax, trägt Mieder	–	Geringe Erregungszeichen r. okzipital	An der unteren Grenze des Alters	Knoten in der Iris
XIII	L. T.	12	♂	–	1 gesund	+	?	Vitiligo an der linken Hinterbacke	+	Stark asymmetrisches Becken	Unregelmäßige Ulna-Epiphysen	Beschränkte Hüftabduktion, sitzt schwer	Lebhafte Eigenreflexe, Achilles polyklonisch	Dem Alter entsprechend	Um 1–1 $^1/_2$ Jahre zurück	Knoten in der Iris

der unteren Extremitäten sind lebhafter, der Achilles-Reflex zeigt polyklonische Tendenz. Die Röntgenaufnahme zeigt ein asymmetrisches Becken mit ausgeprägt einwärts gedrehter rechter Beckenschaufel. Die Hüftgelenkbewegungen sind im allgemeinen frei, aber die Abduktion ist besonders rechtsseitig beschränkt. Normales EEG; der Intellekt erreicht nicht die dem Alter entsprechende Stufe. Ophthalmologische Untersuchung: Neurofibromatöse Knoten an beiden Regenbogenhäuten. Ein Tumor am Thorax erweist sich histologisch als Neurofibrom. In der sechsjährigen Beobachtungszeit progredierte der Prozeß; die Veränderungen verursachten mehr und mehr Beschwerden, die Verkrüppelung nahm ständig zu.

Besprechung

Das Material (s. Tabelle I) umfaßt 8 Knaben und 5 Mädchen. Mehrere Mitglieder derselben Familie waren in 3 Fällen betroffen. Bei der Mutter des I. Patienten sahen wir zahlreiche Milchkaffeeflecke, ohne daß Beschwerden zutage traten. Die Patienten Nr. III und XI sind Geschwister; ihr Vater weist zahlreiche Milchkaffeeflecke und Hautknoten, überdies eine Jaffé—Lichtensteinsche Knochendeformität auf. Fernerhin hat der Vater des Vaters, den wir nicht untersuchen konnten, Flecke und Knoten. Die Mutter und mütterliche Urgroßmutter des IX. Patienten leiden an derselben Krankheit. Überblicken wir die auf die Geschwister der Patienten bezüglichen Angaben, so sehen wir, daß 5 Kinder keine Geschwister, während 6 Kinder insgesamt 9 gesunde Geschwister haben und 2 (III, XI) an Neurofibromatose leiden. In den Familien, die seit Generationen an Neurofibromatose leiden, haben wir keine gesunden Kinder angetroffen.

Die Milchkaffeeflecke, welche die Grundlage der Diagnose bilden, waren naturgemäß bei sämtlichen Patienten vorzufinden. Nach den uns zur Verfügung stehenden Angaben hat man die Flecke in 3 Fällen schon im Neugeborenenalter beobachtet; in einem Fall erschienen sie im Alter von 2, in einem Fall im Alter von 5 Jahren; von den anderen Patienten stehen genaue Beobachtungen nicht zur Verfügung. In mehreren Fällen konstatierten wir auch andere Hautveränderungen: Naevus pigmentosus pilosus (VIII, IX), Vitiligo (XIII), kavernöses Hämangiom (Mutter des Patienten IX). Neurofibromatöse Knoten fanden wir bei 7 Patienten, teils isoliert aus der Haut hervortretend oder subkutan tastbar (V, XI, XIII), teils kettenartig längs der großen Nervenstämme an den Extremitäten (VII, X, XII) und schließlich in Form eines tumorösen Gebildes (VIII).

Zum Krankheitsbild gesellen sich häufig morphologische und strukturelle Veränderungen des Knochensystems. Derartige Veränderungen fehlten lediglich in zwei Fällen (I, III). In den anderen Fällen handelte es sich um mäßige pathologische Veränderungen (II, IV, V, VI, VIII, IX), um lediglich röntgenologisch nachweisbare geringe Veränderungen der Knochenstruktur oder um unwesentliche Deformitäten. Bei 2 Patienten (X, XI) verursachte die hemihypertrophische obere bzw. untere Extre-

mität ein schweres funktionelles und psychologisches Problem. Bei den Patienten XII und XIII führten die schweren Deformitäten des Knochensystems zur Einschränkung des Bewegungsvermögens, zu großen Schmerzen und zu einem im wahren Sinne des Wortes verstandenen Krüppelzustand.

Die innerorganische und endokrine Manifestationsform der Krankheit kam in unserem Krankenmaterial nicht vor. Die histologische Untersuchung des beim Patienten Nr. IX operativ beseitigten knotigen Strumas ergab ein banales Kolloidadenom. Angaben, die auf einen Zusammenhang zwischen der in 2 Fällen (V, XII) beobachteten mäßigen Hepatomegalie und der Grundkrankheit hinweisen, stehen nicht zur Verfügung.

Die neurologische Untersuchung der Patienten hat im allgemeinen kein Herdsymptom ergeben. Im Fall VI kann die Hemiparese und Rumpfataxie mit der Manifestation der Neurofibromatosis im Zentralnervensystem zusammenhängen. Die bei den Patienten Nr. VIII und XIII angetroffenen Neurosymptome erscheinen als lokale Folgen der tumorösen Veränderung bzw. des operativen Eingriffs. Eine EEG-Untersuchung wurde bei 10 Patienten vorgenommen. In 6 Fällen konstatierten wir eine mäßige bzw. mittelschwere, im allgemeinen zentrenzephale Funktionsstörung. Mit einer Ausnahme (Patient Nr. XIII) waren die EEG-Veränderungen bei schwere Symptome anweisenden Patienten zu beobachten.

Schwere Oligophrenie oder Idiotie haben wir nicht angetroffen. Bei 4 Kindern überstieg der intellektuelle Rückstand ein Jahr; diese hatten im allgemeinen mit Schulproblemen zu kämpfen, sie blieben sitzen oder versäumten ein Jahr. Vier andere Kinder stehen an der untersten Grenze der dem Alter entsprechenden Intelligenzstufe. Bei 5 Patienten haben wir keinen intellektuellen Ausfall festgestellt. Häufig beleuchtete die psychologische Untersuchung die Anpassungsschwierigkeiten infolge der Verunstaltung, in anderen Fällen lenkte sie die Aufmerksamkeit auf die krankheitsbedingte Todesangst bzw. auf die Beklemmungszustände.

Einen Fall (III) ausgenommen, wurden die Patienten ophthalmologisch untersucht; bei der Spaltlampenuntersuchung wurden bei 7 Kindern winzige neurofibrimatöse Knoten in der Regenbogenhaut gefunden.

Eine otologische Abweichung bzw. Gehörsverminderung wurde nicht beobachtet.

Von 5 Fällen ergab die Biopsie der Hautknoten in 3 Fällen eine typische neurofibromatöse Struktur, in 2 Fällen das histologische Bild eines Fibroms. Bei der Mutter des Patienten Nr. IX wurde histologisch ebenfalls Neurofibromatose ermittelt.

Maligne Degeneration kam in dem Krankenmaterial nicht vor.

Besprechung des Krankheitsbildes

Pathomechanismus und Genetik

Im Hinblick auf das systematische Erscheinen und die Ausdehnung der pathologischen Veränderungen bei den Phakomatosen und auch der Neurofibromatose müssen wir die Hypothese akzeptieren, daß sich die die Krankheit determinierende Ursache bereits in der frühesten Phase des intrauterinen Lebens auswirkt, da ja die Organe nach der 5. intrauterinen Woche bereits differenziert sind und keine grundlegenden strukturellen Veränderungen mehr erleiden. Indessen bewahrt der sich auf diese Weise determinierende Prozeß sein evolutives Gepräge bis zum Erwachsenenalter. Dies gilt für sämtliche Erscheinungsformen der Krankheit und verleiht der Neurofibromatose den das ganze Leben hindurch anhaltenden Charakter. Bei Untersuchungen an umfangreichem Krankenmaterial ist das familiäre Vorkommen in einem Drittel bis zur Hälfte der Fälle beobachtet worden. Da es sich um eine verhältnismäßig seltene Erkrankung handelt, kann man im Falle des familiären Vorkommens den genetischen Ursprung nicht außer acht lassen. Crowe und Mitarb. [6] haben in der Familie von 71 an Neurofibromatose leidenden Patienten, in der ähnliche Erkrankungen noch nicht vorgekommen sind, 35 Kinder untersucht, von denen 18 an Neurofibromatose litten. Dies entspricht dem erwarteten theoretischen Verhältnis, wonach vorausgesetzt wird, daß sämtliche isolierten Fälle auf erblicher Genmutation beruhen. Die Neurofibromatose wird dominant vererbt, ihre Penetration, d. h. die Häufigkeit, mit der sich ein dominantes pathologisches Gen an einem Heterozygoten manifestiert, wird auf 95% geschätzt [6].

Es ergeben sich folgende Berechnungen [2, 7]:

a) Wenn die Eltern gesund sind und in der Familie bisher Neurofibromatose nicht vorgekommen ist, so ist R (das in Prozent ausgedrückte Risiko, daß das folgende Kind an Neurofibromatose leide) = Mutation = = 1 : 20 000.

b) Wenn einer der Eltern an der Krankheit leidet, aber keine Blutsverwandtschaft zwischen den Eltern besteht, so ist R = P/2 (P bedeutet die Penetration des Gens bei den Heterozygoten) (R = 95/2 = 47,5%).

c) Wenn einer der Eltern an Neurofibromatose leidet und die Eltern blutsverwandt sind, so ist R = P/2 + + 0,4. Das Risiko ist demnach nicht wesentlich größer. Es ist jedoch anzunehmen, daß betroffene — wahrscheinlich schwer betroffene — Homozygoten zur Welt kommen und ihre Krankheit viel schwerer sein wird als bei den Heterozygoten (R = = 95/2 + 0,4 = 47,9%).

d) Wenn beide Eltern krank sind, so ist R = 25% + P/2; (R = 25 + + 95/2 = 72,5%).

Was die Häufigkeit der Neurofibromatose betrifft, entfällt in den Vereinigten Staaten auf 2500—3300 Geburten eine Erkrankung [6]. Die an Neurofibromatose Leidenden brin-

gen weniger Kinder zur Welt als die normalen Menschen, weil

a) einzelne schon frühzeitig an Sarkomatose, Myelitis transversa usw. sterben oder

b) die Heirat der Überlebenden zeitweise auf Schwierigkeiten stößt bzw.

c) die eine Ehe eingegangenen Personen — eben wegen des bekannten Risikos — weniger Kinder haben als der normale Durchschnitt.

Symptomatologie

In den meisten Fällen lenken die *Hautsymptome* die Aufmerksamkeit auf die Kranken.

In nahezu 90% der Fälle ist die Milchkaffeefleck genannte Melaninablagerung zu beobachten. Diese Flecke sind im allgemeinen schon bei der Geburt vorhanden, sie können sich aber auch später entwickeln; ihre Zahl mehrt sich im Laufe des Lebens, insbesondere in der Pubertät und Gravidität [27]. Ihre Form und Größe ist sehr variabel; im Gegensatz zu den Sommersprossen sitzen sie eher an den von der Kleidung bedeckten Hautregionen. Einer Konvention gemäß werden bei der Diagnosestellung diejenigen Flecke berücksichtigt, deren Durchmesser mehr als 1,5 cm beträgt [6]. Die Flecke verursachen an und für sich keine Symptome, ihre maligne Degeneration hat man nicht beobachtet.

Es stellt sich die Frage, wie die an im übrigen beschwerde- und symptomfreien Personen wahrnehmbaren Milchkaffeeflecke von den ähnlichen Veränderungen bei der Forme-fruste-Erkrankung differenziert werden können. Zur Klarstellung der Frage haben Crowe und Mitarb. [6] annähernd 7000 normale Personen untersucht, bei denen sie nach Abrundung der Befunde feststellten, daß 90% keinen Fleck aufwiesen, während sie bei 9% einen Fleck fanden und schließlich bei den restlichen 1% 2—5 Milchkaffeeflecke wahrgenommen werden konnten. 6 oder mehr Flecke haben sie in keinem einzigen Fall angetroffen.

In 98 nachgewiesenen Fällen von Neurofibromatose überstieg die Zahl der Flecke 6 in 70% der Fälle (wieder abgerundet), und 90% der Patienten wiesen einen Milchkaffeefleck auf.

Aus den Beobachtungen lassen sich drei verschiedene Schlußfolgerungen ableiten:

1. Mehr als 6 Milchkaffeeflecke (mit einem Durchmesser von mindestens 1,5 cm) sind als Neurofibromatose zu betrachten.

2. Weniger als 6 Milchkaffeeflecke bedeuten im Falle negativer Familienanamnese, daß die Wahrscheinlichkeit der Erkrankung im Verhältnis zur Anzahl der vorhandenen Flecke steht, d. h. die Wahrscheinlichkeit der Krankheit z. B. bei 5 Flecken größer ist als bei 1 Fleck.

3. Sind weniger als 6 Flecke vorhanden, kommt aber die Krankheit in der Familie vor, so verhält es sich mit der Wahrscheinlichkeit einer Erkrankung ebenso wie in dem im vorigen Punkt erwähnten Fall, doch ist die Häufigkeit erheblich höher.

Bei diesen Kranken treten auch öfter andere Hautveränderungen, z. B. Angiome, Vitiligo und Nävus, auf. Zu den Hautsymptomen der Krankheit rechnen die in der Haut oder subkutan befindlichen *Knoten.*

Nachdem die wesentlichsten Veränderungen bei der Erkrankung im *Nervensystem* zutage treten, finden wir fast stets auch Neurosymptome. Die Proliferation der Nervenhüllen und -scheiden bringt Knoten im zentralen und peripheren Nervensystem zustande. Die proliferativen Veränderungen des Zentralnervensystems erscheinen bisweilen im Bilde eines Raumeinengungsprozesses; sie können zu Krampfanfällen führen, die sich mittels antikonvulsiver Behandlung kaum beeinflussen lassen: die Genopathie kann auch eine diffuse Schädigung zustande bringen, die sich in geistiger Zurückgebliebenheit, in Sprachstörungen und Verhaltensstörungen manifestiert. Die Schädigung des peripheren Nervensystems führt mitunter zu einem plexiformen Neurom, zu Knoten am Verlauf der großen Nervenstämme oder zu kleinen Knötchen, die an den peripheren Nervenendigungen sitzen. Bei diesen Veränderungen handelt es sich zuweilen um Tastbefunde, die keine Beschwerden verursachen, doch können sie sich auch in Form von Lähmungen, Sensibilitätsstörungen oder von Faktoren manifestieren, welche die lokale Durchblutung hemmen [4, 20].

Knochen veränderungen wurden mit unterschiedlicher Häufigkeit beobachtet, nach den verschiedenen Autoren in 7—45% der Fälle. Es gibt drei Formen von Knochensymptomen: 1. Skoliose, 2. Knochenwachstumsstörungen und Elephantiasis, 3. subperiostale Zysten. Nach der die Pathogenese berücksichtigenden Aufteilung kommen die Veränderungen folgendermaßen zustande: a) Periostal, intraosseal oder intramedullär proliferierende Neurofibrome, b) die sich im allgemeinen auf eine Extremität beschränkenden dysplastischen Knochenveränderungen, die Hypertrophie oder Hypoplasie herbeiführen, c) auf Osteoporose oder Osteomalazie beruhende generalisierte Knochenveränderungen [9, 12, 16, 29].

Insbesondere die Erkrankung der Wirbel kann zu schweren, auch lebensgefährdenden neurologischen Veränderungen führen [12, 14]. Die untere dorsale Kyphoskoliose kommt ebenfalls so häufig vor, daß wir bei einer derartigen, anders nicht zu erklärenden Veränderung nach sonstigen Symptomen der Neurofibromatose suchen müssen [1, 2, 12, 20].

Die Pathogenese des sich zu den Phakomatosen und insbesondere zur Recklinghausenschen Krankheit gesellenden partiellen Riesenwuchses ist keineswegs klargestellt. Einige Autoren betonen die Rolle neuraler Faktoren, andere meinen, der lokale Gigantismus sei teratologisch bedingt. Bezüglich der Herbeiführung von Riesenwuchs durch die neuralen Veränderungen gibt es verschiedene Hypothesen. Einerseits sollen die neurofibromatösen Veränderungen des sympathischen Nervensystems über vasomotorische, trophische und sudorale Wirkungen den Gigantismus hervor-

rufen. Nach der Auffassung von PARKES WEBER verursacht der Tumor periostale Hyperämie und Knochenhypertrophie, infolge der vaskulären Störung ändert sich die Länge der Extremität [12]. Nach einer anderen Hypothese wird die Wachstumsstörung von dem die Grundkrankheit hervorrufenden genetischen Faktor durch Hyperinduktion determiniert [15]. Was aber auch immer die Auslösungsursache sei: die Veränderung entspricht einer echten Hypertrophie, worunter wir verstehen, daß sämtliche Gewebe des fraglichen Körperteils betroffen sind [10].

Viszerale und endokrine Symptome der Neurofibromatose sind bei Kindern selten zu beobachten. Verhältnismäßig häufig treten Makroglossie verursachende tumoröse Veränderungen in Erscheinung. In den Harnwegen hat man hauptsächlich die Blase betreffende Erkrankungen wahrgenommen. Tumoren im Magen-Darmtrakt können ulzerieren und schwere Blutungen verursachen. Hierbei verhelfen neben den Blutungssymptomen die neurofibromatösen Erscheinungen zur Stellung der Diagnose [19, 20]. Es sind bereits neurofibromatöse Tumoren der allerverschiedensten Eingeweide beschrieben worden. Die im Herzen beobachteten Knoten verursachen Kardiomegalie. Die intrathorakalen Veränderungen komprimieren zuweilen die Atemwege, die in der Pharynx befindlichen können Atem- und Schluckbeschwerden verursachen.

Jede innersekretorische Drüse kann betroffen sein; am häufigsten ist es die Nebenniere [23], aber auch das Hypophysen-Hypothalamussystem wird bisweilen lädiert [1]. Die Veränderung infiltriert manchmal die ganze Drüse, ein andermal erscheint sie im Bilde eines umschriebenen Tumors. Die geschwulstigen Veränderungen der Nebenniere entsprechen histologisch einem Phäochromozytom [23].

Vaskulären Formen der Neurofibromatose. Die Erkrankung greift auch die kleinen Arterien an. Laut REUBI [21] zeigen die Gefäßveränderungen drei charakteristische histopathologische Formen: 1. Endotheliale Proliferation und konsekutive Verengerung. 2. Hyaline Degeneration der Intima und konsekutive Destruktion der elastischen Fasern sowie der Muskelschicht, wobei kleine Pseudoaneurysmen zustandekommen. 3. Knoten in der Adventitia. Alle diese Veränderungen führen schließlich zur Steigerung des peripheren Widerstands, zu Kreislaufstörungen und Thromboseneigung.

Die diffuse Erkrankung der Gefäße bringt nach einem ähnlichen Mechanismus wie bei der Arteriosklerose gelegentlich hohen Blutdruck zustande. Befinden sich die Veränderungen an der A. renalis, so kann die Hypertonie nach dem GOLDBLATTschen Mechanismus entstehen. Endlich kommen bekanntermaßen Neurofibromatose und Phäochromozytom auch gleichzeitig vor, und dies ist die dritte Möglichkeit für die Entwicklung des hohen Blutdrucks. Die gemeinsame Anwesenheit der beiden Erkrankungen läßt sich auch embryologisch

erklären. Etwa 5% der bisher diagnostizierten Phäochromozytome wurden bei neurofibromatösen Individuen beschrieben [3, 21].

Es kann hier nicht unsere Aufgabe sein, die *Augensymptome* der Neurofibromatose eingehend zu besprechen, da sich die Erkrankung auf sämtliche Teile des Auges zu erstrecken vermag. Eine besondere Krankheitsform stellt die bereits im Kindesalter wahrnehmbare Trias dar, die aus Exophthalmus, dem plexiformen Neurinom des Augenlides und aus der Hemihypertrophie des Gesichts besteht. Überdies können noch pulsierender Exophthalmus und eine schwere — zu Blindheit führende — N. opticus-Atrophie entstehen. Lediglich auf die Irisveränderungen wollen wir hier besonders hinweisen, die wir in 7 von 13 Fällen beobachtet haben. Obschon die Zahl unserer Fälle gering ist, haben wir doch den Eindruck, daß

1. diese Veränderungen, wenn man sie systematisch sucht, häufiger anzutreffen sind, als in der Literatur angegeben,

2. außerdem diese — zumindest in unseren Fällen — vor allem dann zu beobachten waren, wenn sich der Erkrankung Neurosymptome und geistige Retardation zugesellten.

Neurofibromatose im Neugeborenenalter. Bisher wurden nur 15 Fälle mitgeteilt. Im Neugeborenenalter gibt es im allgemeinen nur wenige Symptome: man findet lediglich Hautgeschwülste und Knochenerscheinungen. Außer den im späteren Alter bekannten Knochenveränderungen hat man bei diesen Säuglingen Spondylolisthesis und Melorheostose wahrgenommen. Im Gegensatz zu den im späteren Alter beobachteten Krankheitsbildern können sich diese Neugeborenenerkrankungen zurückentwickeln, und es wurden einige Fälle beschrieben, in denen die Kinder im Alter von 5—8 Jahren völlig symptomfrei geworden waren [17].

Das *histopathologische* Bild der Krankheit ist durch die Dysplasie des Nervensystems gekennzeichnet. Die Milchkaffeeflecke an der Haut zeigen Melaninvermehrung. Bei den tumorösen Veränderungen ist das Bindegewebe des Endo-, Epi- und Perineuriums vermehrt; es besteht aus spindelförmigen Zellen und bindegewebigen Fasern. Das Bindegewebe schiebt die Nervenfasern auseinander, die im Geschwulstparenchym nachgewiesen werden können. Bei der Nervenveränderung kann es sich auch um spindelförmige Verdickungen handeln, die als Drehungen um eine Achse in Erscheinung treten. Diese Veränderung ist das Neuroma plexiforme.

Prognose

Mitunter bleibt die Erkrankung das ganze Leben hindurch ein einfaches kosmetisches Problem, doch sind diese Kranken ständig von der Progression, der malignen Degeneration bedroht. Besonders häufig erscheinen oder progredieren die Symptome während der Pubertät oder Schwangerschaft [8].

In hohem Maße beeinträchtigen den Zustand der Kranken die Tumoren, die Schmerzen bzw. Druck-

symptome verursachen. Jene Knoen, die Drucksteigerung im Zentralnervensystem zustandebringen oder durch Knickung von Wirbeln zu einer Querläsion der Wirbelsäule führen, gefährden das Leben [12]. Die Veränderungen am Knochensystem bringen Verkrüppelung zustande.

Die schwerste Komplikation ist die bösartige, sarkomatöse Degeneration der Geschwülste [22, 28]. Es läßt sich nicht voraussagen, bei welchem Patienten die maligne Degeneration auftreten wird; die Zusammenhänge der klinischen Symptome mit der späteren Blastomatose kennen wir nicht. Im allgemeinen weist nur ein Knoten Degeneration auf, doch hat man auch die gleichzeitige Sarkomatose von 7 Knoten beschrieben [13]. Nach den verschiedenen Autoren kommen die bösartigen Degenerationen in 5,5—16% der Fälle vor [14, 18, 20, 30].

Prävention

Die Präventionsmöglichkeiten sind außerordentlich beschränkt. Dennoch müssen diese Kranken in Form genetischer Beratung auf den erblichen Charakter, auf die Möglichkeit mehrfachen Vorkommens innerhalb der Familie hingewiesen werden. Besondere Gefahr besteht bei dieser Erkrankung genetischer Herkunft, wenn ein an der Recklinghausenschen Krankheit leidendes Individuum eine an einer Phakomatose leidende Person heiratet. Siemens [26] berichtete über die Ehe eines neurofibromatösen Mannes mit einer von Epidermolysis bullosa dystrophica betroffenen Frau (letztere Erkrankung wird von einigen Autoren als eine degradierte Phakomatose angesehen). In dieser Ehe wurden 6 Kinder geboren, von denen 4 an Neurofibromatosis multiplex und auch an Epidermolysis bullosa dystrophica litten. Ein Kind war nur von Neurofibromatosis multiplex, eines nur von Epidermolyse befallen.

Therapie

Bei der Behandlung der Krankheit sind mehrere Gesichtspunkte zu berücksichtigen. Naturgemäß gibt es kein Verfahren, das imstande wäre, die multiplen, sich mitunter auf den Gesamtorganismus erstreckenden Veränderungen zu heilen oder den grundlegenden Gendefekt günstig zu beeinflussen. Dennoch gibt es Probleme in diesen Fällen, die ärztliche Aufsicht, Pflege und Unterstützung beanspruchen.

Die Pigmentstörungen der Haut verursachen keine Beschwerden und erfordern an sich keine Behandlung. Die tumorösen Veränderungen bedürfen im allgemeinen keines chirurgischen Eingriffs, besonders deshalb nicht, weil der inkomplette, nicht genügend radikale operative Eingriff die maligne Degeneration in Gang bringen kann. Ungeachtet dessen müssen die Knoten, die schwere lokale Beschwerden verursachen, beizeiten operativ beseitigt werden. Insbesondere die Anzeichen einer intrakranialen Drucksteigerung oder die im Canalis opticus sitzende Geschwulst erfordern einen radikalen operativen Eingriff oder eine palliative Dekom-

pression. Von der Strahlentherapie wird die vom Nervensystem ausgehende Neoformation naturgemäß nicht beeinflußt. Bei extremem Riesenwuchs kann die wiederholte Anbohrung des gewachsenen Knorpels zur Verhinderung des weiteren Längenwachstums in Frage kommen. Das im Falle einer Augenveränderung auftretende Glaukom beansprucht einen operativen Eingriff [24].

Sorgfältige Erwägungen sind auch bei den aus anderen Gründen vorzunehmenden Operationen an den an der Recklinghausenschen Krankheit Leidenden am Platze. Wir müssen in Betracht ziehen, daß bei diesen Patienten in erhöhtem Maße die Wahrscheinlichkeit eines latenten Phäochromozytoms besteht und intraoperativ hypertonische Krisen auftreten können, für deren Behandlung und Kontrolle man vorbereitet sein muß [11, 25].

Die Veränderungen an den Bewegungsorganen indizieren häufig einen orthopädischen Eingriff bzw. die Verordnung von Miedern oder Stützvorrichtungen.

Die viszeralen bzw. endokrinen Erkrankungen erfordern eine individuelle Beurteilung und die Behandlung der vorhandenen Symptome.

Noch wesentlicher aber ist die ständige ärztliche Betreuung der kranken Kinder. Wenn wir auch ihre fundamentalen Probleme nicht zu lösen vermögen, so sind wir doch in der Lage, ihnen beim Akzeptieren und Ertragen des Defektzustandes Hilfe zu leisten. An unserer Klinik stehen alle diese Kinder unter regelmäßiger psychologischer Kontrolle; die Eltern fordern wir auf, uns wiederholt aufzusuchen, um die aktuellen Probleme zu besprechen. Wir helfen ihnen bei der Wahl einer geeigneten Schule bzw. bieten Unterstützung bei der Befreiung von der Schule.

*

Für die ophthalmologischen Untersuchungen sei Herrn Chefarzt Dr. A. Medgyaszay bestens gedankt.

Zusammenfassung

Gestützt auf 13 eigene Fälle der Recklinghausenschen Krankheit (Neurofibromatosis multiplex) wird das Krankheitsbild eingehend besprochen. Im Zusammenhang mit 3 familiären Fällen werden die genetischen Beziehungen der Krankheit erörtert. Außer den in allen Fällen vorhandenen Milchkaffeeflecken wurden bei 7 Kindern auch Knoten angetroffen. In der Mehrzahl der Fälle war das Knochensystem betroffen; in 2 Fällen bestand Hemihypertrophie einer Extremität, in 2 Fällen lagen andere Knochenveränderungen vor, die zu einer schweren Deformität geführt hatten. Auffallend häufig (in 7 Fällen) wurden neurofibromatöse Knoten in der Iris festgestellt, weshalb empfohlen wird, bei Verdacht auf Neurofibromatosis multiplex stets auch eine Augenuntersuchung vorzunehmen. Bei 2/3 der Patienten erreichte die Intelligenzstufe nicht das dem Alter entsprechende Durchschnittsniveau. Häufig wurden — vor

allem zentrenzephale — EEG-Abweichungen registriert. Eine maligne Degeneration ist bisher nicht zutage getreten. In 5 Fällen erfolgte die histopathologische Untersuchung eines exzindierten Knotens; die Gewebsstruktur entsprach einem Fibrom bzw. Neurofibrom.

Literatur

1. Barta, L.: Neurofibromatose und hormonale Dysfunktion. Paediat. danub. **3,** 310 (1948).
2. Borberg, A.: Clinical and genetic investigations into tuberous sclerosis and Recklinghausen's neurofibromatosis. Munksgaard, Copenhagen 1951.
3. Cambier, J.: Neurofibromatose et hypertension artérielle. Presse méd. **70,** 84 (1962).
4. Chao, D. H. C.: Congenital neurocutaneous syndromes in childhood. I. Neurofibromatosis. J. Pediat. **55,** 189 (1959).
5. Charleux, J.: Les manifestations palpébrales et orbitaires de la neurofibromatose de Recklinghausen. Ann. Oculist. (Paris) **193,** 930 (1960).
6. Crowe, F. W., Schull, W. J., Neel, J. V.: Multiple Neurofibromatosis. Thomas, Springfield 1956.
7. Cuendet, J. F.: Les phacomatoses. Aspect génétique. XVIIIe Congrès Association des Pédiatres de Langue Française. Karger, Basel, 1961. S. 253.
8. Fairbank, H. A. T.: Neurofibromatosis. J. Bone Jt Surg. **32,** 266 (1950).
9. Friedman, M. M.: Neurofibromatosis of bone. Amer. J. Roentgenol. **51,** 623 (1944).
10. Gerlóczy, F., Pap, K.: A hemihypertrophiáról. Gyermekgyógy. **11,** 225 (1960).
11. Glushien, A. S., Mansuy, M. M., Littman, D. S.: Pheochromocytoma: its relationship to the neurocutaneous syndromes. Amer. J. Med. **14,** 318 (1953).
12. Heard, G. E., Holt, J. F., Naylor, B.: Cervical vertebral deformity in von Recklingshausen's disease of the nervous system. J. Bone Jt Surg. **44/B,** 880 (1962).
13. Herrmann, J.: Sarcomatous transformation in multiple neurofibromatosis. (Von Recklinghausen's disease). Ann. Surg. **131,** 206 (1950).
14. Holt, J. F., Wright, E. M.: The radiologic features of neurofibromatosis. Radiology **51,** 647 (1948).
15. Kissel, P., Tridon, P., Laxenaire, M.: Gigantismes partiels et phacomatoses chez l'enfant, XVIIIe Congrès Association des Pédiatres de Langue Française. Karger, Basel 1961, S. 292.
16. Lenson, N.: A case report of elephantiasis neuromatosa of the right low extremity with invasion of the popliteal artery. Arch. Surg. **73,** 279 (1956).
17. McCarrol, H. R.: Clinical manifestation of congenital neurofibromatosis. J. Bone Jt Surg. **32,** 601 (1950).
18. Monod, O., Paillas, P., Pesle, G.: Dégénération maligne de la neurofibromatose de Recklinghausen après intervention chirurgicale. J. franç. Méd. Chir. thor. **5,** 121 (1951).
19. Perea, V. D., Gregory, L. J.: Neurofibromatosis of the stomach. J. Amer. med. Ass. **182,** 259 (1962).
20. Preston, F. W., Walsh, W. S., Clarke, T. W.: Cutaneous neurofibromatosis (Von Recklinghausen's Disease). Arch. Surg. **64,** 813 (1952).
21. Reubi, F.: Nierenkrankheiten. Huber, Bern 1960. S. 663.
22. Richter, R., Rutkai, P.: Neurofibromatosisban kifejlődő malignus mediastinalis tumor. Orv. Hetil. **107,** 846 (1966).
23. Schmitt, J., Tridon, P., Kissel, P.: Les localisations viscérales et endocriniennes des phacomatoses chez l'enfant. XVIIIe Congrès Association des Pédiatres de Langue Française. Karger, Basel 1961. S. 272.
24. Schwab, F.: Einiges zur Klinik, Histologie und Therapie der Augenveränderungen bei Neurofibromatosis Recklinghausen. Wien. med. Wschr. **112,** 995 (1962).
25. Shocket, E., Teloh, H. A.: Aganglionic megacolon, pheochromocytoma, megaloureter and neurofibroma. Cooccurrence of several neural abnormalities. Amer. J. Dis. Child. **94,** 185 (1957).
26. Siemens, H. W.: Vererbungspathologie. In Jadassohn, J. J.: Handbuch der Haut- und Geschlechtskrankheiten. Springer, Berlin 1929. Bd. III.
27. Sima, A.: Morbus Recklinghausen und

Schwangerschaft. Zbl. Gynäk. **84,** 1051 (1962).
28. Simkó, I., Keszler, P., Kollár, L.: A gyermekkori neurofibromatosis malignus mediastinalis előfordulása. Orv. Hetil. **107,** 1975 (1966).
29. Végh, J.: A Recklinghausen-féle neurofibromatosis röntgen tünetei. Magy. Radiol. **11,** 241 (1959).
30. Vogel, E., Dorn, H.: Krankheiten der Haut und ihrer Anhanggebilde. In Becker, P. E.: Humangenetik. Thieme, Stuttgart 1964. Bd. IV. S. 356.

Dr. E. Cserháti
Bókay J. u. 53.
Budapest VIII., Ungarn

Recensiones

U. BAERTSCHI: *Unsere heutigen Kenntnisse über das Rubeolenvirus und die Embryopathia rubeolica.* S. Karger Verlag, Basel—New York 1966. 59 Seiten, 14 Tabellen, 13 Abbildungen. sFr. 27.50

Der erste Teil dieses Bandes der Bibliotheca Gynaecologica (in demselben Heft befassen sich H. BAUMGARTNER und H. STAMM mit den Mammatumoren) lenkt die Aufmerksamkeit auf die Tatsache, daß heute, wo es Mode ist, sich mit dem konnatalen Röteln zu befassen, gewisse Fragen des klassischen Krankheitsbildes der Embryopathia rubeolica noch der Klärung harren.

Der wertvollste Abschnitt ist die pathologische Bearbeitung (mit ausgezeichneten Mikrophotos) von 74 Embryonen, deren Mütter in den ersten 13 Wochen der Gestation nachweisbar Rubeolen erlitten. Ein Teil dieser Fälle (37 Kranke) wurde in der ganz ausgezeichneten Monographie von TÖNDURY bereits erörtert. In 50 Fällen wurde die Schädigung eines oder mehrerer Organe beobachtet, meistens am Herzen (39 Fälle) und an der Linse (32 Fälle); Läsionen des Innenohres, der Zahnanlagen und der Skelettmuskulatur waren etwas seltener.

Die zusammenfassende Übersicht der Originalbeobachtungen und der Fragen der Virusisolierung werden durch eine kritische statistische Analyse der Häufigkeit der Rubeolenembryopathie ergänzt. Für die genaueste prospektive Angaben bearbeitung wird MANSONS Bewertung akzeptiert, in der sich die Beobachtungszeit bis zu dem 7. Lebensjahr erstreckt. Dieser Bewertung gemäß trat Entwicklungsanomalie als Folge der im ersten Schwangerschaftstrimenon ablaufenden Rubeolen in 21,5% auf.

Die allgemeine Auswertung der Angaben der einzelnen Verfasser wird leider dadurch erschwert, daß der Nachweis der Krankheit oft mangehalft ist, daß Spontanaborte, Totgeburten nicht einheitlich beurteilt werden, daß die mit kleinem Gewicht Geborenen nicht bewertet und die relativ spät klärbaren Anomalien (Höruntersuchungen) nicht in Anbetracht gezogen werden.

J. ROSTA

Neuroblastomas: Biochemical Studies. Edited by C. BOHUON. 72 pages, 27 figures. Springer-Verlag. Berlin—Heidelberg—New York 1966. DM 16.—

Cet excellent petit livre qui est le second des monographies consacrées au »Progrès dans les recherches sur le cancer« éditées sous la direction de M. P. RENTCHNICK de Genève nous fait connaitre les communications présentées lors du Colloque sur la Biochimie des Neuroblastomes organisé à l'Institut Gustave Roussy (Villejuif) en 1964. Ces communications traitent les multiples problèmes biochimiques soulevés par ces tumeurs des ébauches sympathiques. Le but que se proposaient les participants de ce Colloque,

celui de se faire une idée sur la valeur des différantes déterminations des catécholamines et de leurs metabolites et de l'utilisation des résultats de ces examens dans la pratique oncologique — nous semble entièrement atteint.

Les lecteurs de ce journal seront particulièrement interessés par l'exposé de Mme. O. Schweisguth sur Intérêt pour le Pédiatre des Dosages d'acide Vanillylmandélique dans les Urines.

L. SCHÖNGUT

Neuere Gesichtspunkte zur Prophylaxe, Diagnose und Therapie des Morbus haemolyticus neonatorum. Herausg. F. KUBLI und W. SPIELMANN. 176 Seiten, 42 Abbildungen, 29 Tabellen. S. Karger Verlag, Basel—New York 1966. DM 38.—

Obwohl in der Mehrzahl der schweren Fälle des Morbus haemolyticus neonatorum noch immer die Austauschtransfusion die Methode der Wahl darstellt, weist die intrauterine Behandlung, in erster Reihe die Prophylaxe der Sensibilisierung mittels Anti-D-Serum und Anti-D-Globulin, auf neue Perspektiven hin. Dies wird auch durch dieses von Gynäkologen und Pädiatern verfaßte lehrreiche Heft veranschaulicht.

Die neueren, »liberalen« Ansichten in bezug auf die Indikation des orthodoxen Verfahrens der Austauschtransfusion werden von VEST erörtert. Die doktrinäre Beurteilung der Coombs-Positivität und des Bilirubinspiegels von 20 mg% ist überholt, doch kommen jetzt immer mehr hypoxische, azidotische Neu- und besonders Frühgeborene zur Austauschtransfusion. SALING propagiert die Zweikatheter-Methode (A. und V. umbilicalis). DAVID und Mitarbeiter bieten in ihrem Artikel über den Hydropsfoetus wiederum einen Beweis der vorzüglichen Beobachtungs- und Analysierungsfähigkeit der französischen Kliniker. Auch sind ihre therapeutischen Ergebnisse beachtenswert: von für eine intrauterine Behandlung ungeeigneten 51 Hydrops-Fällen konnten 17 ohne bleibende Symptome gerettet werden.

Über die intrauterine Transfusion berichtet LILEY, über die posthysterotomischen Eingriffsmöglichkeiten ADAMSONS. Nach Eröffnung des Uterus konnten bisher von 10 Föten nur 2 gerettet werden. Deshalb ist die in der Einleitung niedergelegte Meinung der Redakteure dieses Bandes gerechtfertigt: nämlich, daß dieses Verfahren vorläufig in das tierexperimentelle Laboratorium gehört.

Ermutigend sind hingegen die an der 1966 in Aspen, Colorado, abgehaltenen Ross Conference vorgelegten Ergebnisse der intrauterinen Transfusion: von 238 behandelten Föten blieben 73 (30,7%) über das Neugeborenenalter am Leben. Die spektrophotometrische Untersuchung der Amnionflüssigkeit ist unter adäquaten Kautelen ein verläßlicher Index des fötalen Zustandes (KUBLI). Für die Berechnung des Volumens der intrauterinen Transfusionen gibt, an Hand der minimalen notwendigen HB-Menge, LILEY konkrete Hinweise.

All diese Sorgen können aber durch die Verhinderung der Sensibilisierung ausgeschaltet werden. Eben deshalb werden die diesbezüglichen Experimente in England und am Kontinent, darunter die Ergebnisse von PREISLER und SCHNEIDER mit gespannter Aufmerksamkeit verfolgt. Wie bekannt, konnten diese Autoren bei 55 Fällen, in denen die fötomaternelle Transfusion die von ihnen als kritisch beurteilte 0,05 ml überschritt, die Sensibilisierung mittels intravenösem Anti-D-Serum verhindern. HINDEMANN lenkt im Zusammenhang mit Operationsentbindungen die Aufmerksamkeit auf die transperitoneale, durch die Lymphströmung erfolgende Sensibilisierung. Die serologischen Probleme der ABO-Inkompatibilität werden von FISCHER zusammengefaßt, der gleichzeitig eine neue, auf Immunfluoreszenz beruhende Technik erörtert. SPIELMANN schreibt über den diagnostischen und Indikationswert der Rhesus-Genotypen. Der nützliche und lehrreiche Band endet

mit der statistischen Zusammenfassung von DA RUGNA und NEUENSCHWANDER: die auf Rh-Inkompatibilität beruhende perinatale Mortalität beträgt 15% im Krankenmaterial der Basler Frauenklinik.

J. ROSTA

K. A. HÜTER: *Die medikamentöse und die psychosomatische Geburtsleitung. Vergleichende biometrische Untersuchungen.* S. Karger Verlag, Basel—New York 1966. 176 Seiten, 45 Abbildungen, 50 Tabellen. sFr. 39.—

Die psychosomatischen und medikamentösen Methoden zur Beschleunigung und Erleichterung der Entbindung, die physiologischen Grundlagen, günstige und eventuell schädliche Folgen der einzelnen Verfahren werden im Spiegel der Literatur und anhand eigener Erfahrungen erörtert. Unter den psychosomatischen Verfahren werden die Anwendung der Hypnose, das READsche Verfahren, das SCHULTZsche autogene Training, die JACOBSONsche progressive Relaxation und das in der Sowjetunion und Frankreich verbreitete psychoprophylaktische Verfahren besprochen.

Die Wirksamkeit der einzelnen Geburtsleitungsmethoden wird anhand der Zahl der einzelnen Wehenschmerzen, der Totaldauer der Entbindung und der Häufigkeit der Neugeborenenasphyxie ausgewertet. Die Ergebnisse bei natürlicher Entbindung werden mit denen der psychosomatischen Methode und des medikamentösen Schmerzstillens auf Grund von 1643 Entbindungen verglichen. Die statistische Analyse ergab, daß bei der psychosomatischen Geburtsleitung die Belastung am niedrigsten, die Entbindungsdauer am kürzesten und die Häufigkeit der Neugeborenenasphyxie am niedrigsten war.

Bei der Charakterisierung der Asphyxie wendet der Verfasser anstatt der APGARschen Methode die Einteilung von WULF und FLAGG an, da die erstere den Puls nicht in Betracht zieht.

Die vom Autor angewendete Methode der Aufklärung der Schwangeren steht dem LAMAZEschen psychoprophylaktischen Verfahren nahe, die Atmungs- und Entspannungsübungen und die Gymnastik beruhen auf den READschen Vorschriften. Von den mit psychosomatischem Verfahren behandelten 453 Fällen war das Ergebnis ohne jeglichem Pharmakon in 103 zufriedenstellend; in 86 Fällen wurde bei 4 cm Muttermund Pethidin verabreicht, — ebenfalls mit gutem Erfolg. 41 Frauen waren besonders unruhig und verlangten nach Analgetika, und bei 26 erwies sich die psychosomatische Methode als völlig erfolglos.

Den Feststellungen des Verfassers gemäß kann die psychosomatische Methode die Häufigkeit der Asphyxie in der Weise herabsetzen, daß sie das Optimum der Atmungstechnik der Mutter sichert, die Dauer der Entbindung herabsetzt und die Verabreichung von Analgetika vermindert oder überflüssig macht.

Die Ergebnisse sind jedoch trotz der Korrektheit der theoretischen Überlegungen nicht immer überzeugend und besonders vom pädiatrischen Standpunkt fraglich. Obwohl die Häufigkeit der Asphyxie in der auf die psychosomatische Behandlung gut reagierenden Gruppe 0 bzw. 8% war, erreichte sie bei den Versagern 26—36%. Diese letztere Häufigkeit überragt jene der natürlichen Entbindung bzw. der medikamentös behandelten Fälle (15 bzw. 20%).

P. VÁRDI

B. LEIBER, G. OLBRICH: *Die klinischen Syndrome.* 4. Auflage, Urban & Schwarzenberg Verlag, München—Berlin—Wien 1966. 2 Bände, VIII + 1133 Seiten, 320 Abbildungen in 582 Einzeldarstellungen. DM 120,—

Mit großer Freude begrüßen wir die neue Auflage dieses hervorragenden Werkes, dessen angewachsener Umfang und die Gliederung in zwei Bände bereits

wesentliche Erweiterungen verrät. Wenn man das Buch durchblättert, fragt man sich, ob es etwa nicht übertrieben ist, eine Reihe von Krankheiten und Zustände, wie Mucoviscidose, Leiner, Ritter, Ahornsirup, Nystagmus, Salzverlust usw. usw. als Syndrome zu qualifizieren und — wie geistreich es auch sei, den Ahasverus vom Baron Münchhausen zu unterscheiden, — die diversen Manifestationen der Frustration als selbständige Symptomenkomplexe anzusehen. Anderseits ist in dieser Weise aus dem ehemaligen Wörterbuch ein ausgezeichnetes nosologisches Nachschlagewerk entstanden, das mit den vielen diagnostischen Tabellen (z. B. Enzymopathien, Hämolyse, Keratosen) und instruktiven Skizzen (z. B. Myopathien) zur Zeit die brauchbarste Differentialdiagnostik darstellen dürfte. Auch die vielen gut ausgewählten charakteristischen Abbildungen muß man mit Lob erwähnen. Es ist leicht vorauszusehen, daß diese neue Ausgabe ebenso viel benutzt sein wird, wie ihre Vorfahren, deren Popularität durch ihre Zerlesenheit klar bewiesen wird, und wir erwarten mit viel antizipiertem Vertrauen das Erscheinen der im Vorwort versprochenen »Klinischen Eponyme«.

P. V. Véghelyi

W. Reinhard: *Die Tuberkulose der Knochen und Gelenke.* 309 Seiten, 91 Abbildungen. Springer-Verlag, Berlin—Heidelberg—New York 1966. DM. 78,—

Ein neues Buch über die Tuberkulose dürfte im ersten Augenblick als nicht aktuell erscheinen. Wenn man jedoch bedenkt, daß es noch immer 50 Millionen ansteckende Tuberkulöse gibt und sich die Mortalität um 3 Millionen bewegt, ferner, daß in vielen Ländern die spontane Tuberkulinpositivität im 14. Lebensjahr 70% erreicht, muß das Thema als keineswegs überflüssig betrachtet werden. Die günstigen Verhältnisse beschränken sich auf ein kleines Gebiet der Erde, und in den meisten Ländern steht man heute denselben Problemen gegenüber, die z. B. in Westeuropa vor 15—20 Jahren zu lösen waren.

Das Buch besteht aus einem allgemeinen und einem speziellen Teil. Aus dem ersten hebt sich die Bedeutung der Pathogenese hervor: die Skelett-Tuberkulose ist an das Vorhandensein eines Primärkomplexes gebunden, der meistens von pulmonaler Lokalisation ist. Von hier aus gelangt das Mycobacterium durch die Blutbahn in die verschiedenen Organe des Bewegungssystems. In den Knochen kommt die Erkrankung in der Umgebung der Wachstumszonen, in den Epi- und Metaphysen vor, in den Diaphysen wird sie nur ausnahmsweise beobachtet. Die Häufigkeit der Skelett-Tuberkulose beträgt etwa 3 bis 5%, doch wird ihre Bedeutung durch den chronischen Verlauf und die auffallenden Läsionen stark gehoben. Früher wurden die meisten Fälle im Pubertätsalter registriert, heute häufen sie sich aber im Erwachsenenalter. Der Grund dafür ist wahrscheinlich in der späteren Primärinfektion und in der Verbreitung der Schutzimpfungen zu suchen. Auffallend ist nicht nur, daß die Häufigkeit der Knochentuberkulose im Rückgang ist, sondern auch, daß die Erkrankung der kurzen Röhrenknochen (Spina ventosa), die früher an erster Stelle stand, praktisch verschwunden ist. Zur Zeit ist die Spondylitis die führende Krankheitsform. Auch wurde die Coxitis seltener, während man mehr Fälle von Kniegelenktuberkulose antrifft. Die frühere Erfahrung, daß Skelettläsionen öfters bei Kranken mit Pleuritis vorkommen, ist auch heute gültig. Aus dem allgemeinen Teil sollen noch die Kapitel über die konservative und chirurgische Behandlung hervorgehoben werden.

Im speziellen Teil werden Diagnose, Pathologie, Behandlung und Prognose eingehend erörtert.

Das Buch ist in erster Reihe für den Orthopäden und Chirurgen, aber auch für den Internisten und Pädiater von Interesse.

Z. Erdős

O. Bayer, F. Loogen, H. H. Wolter: *Die Herzkatheterisierung bei angeborenen und erworbenen Herzfehlern.* 2., neubearbeitete Auflage. 316 Seiten, 265 Abbildungen in 395 Einzeldarstellungen. Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1967. DM 90,—

Die erste Auflage dieses ausgezeichneten Werkes erschien 1954, als sich die Herzkatheterisierung auf die Bestimmung der Druckverhältnisse und der Oxygensaturation in den einzelnen Teilen des rechten Herzens beschränkte. Während der seither vergangenen 12 Jahre ergänzte sich die Herzkatheteruntersuchung mit einer ganzen Reihe von neuen Methoden, wie z. B. retrograde und transseptale Katheterisierung des linken Herzens, Punktion der linken Kammer und des linken Atriums, selektive Angiokardiographie, Indikationsverdünnungsmethode, intrakardiale Elektrokardiographie und Phonokardiographie. Die rasche Verbreitung der erwähnten Verfahren und deren Anwendung in der Diagnostik der angeborenen und erworbenen Vitien rechtfertigt diese neue Ausgabe des Buches. Die in allen Einzelheiten eingehende Erörterung des Themas wird durch den Umstand gesichert, daß sich das Werk auf die Resultate von drei großen Arbeitsgemeinschaften stützt: es wird darin das Riesenmaterial von 10 000 Herzkatheterisierungen und 3000 Angiographien des kardiologischen Teams der Universitäten von Berlin, Düsseldorf und Heidelberg aufgearbeitet.

Im allgemeinen Teil werden die in der Herzkatheterisierung angewendeten Instrumente, ferner die Katheterisierung des rechten und linken Herzens, die retrograde arterielle Katheterisierung und transthorakale Punktion erörtert. Außerdem wird die Bewertung von Druck- und Indikatorverdünnungskurven, Minutenvolumen, Shuntvolumen, Widerstand des pulmonalen und systemischen Kreislaufs, die Berechnung der Herzarbeit und des Diameters der Klappenöffnungsfläche besprochen.

Im speziellen Teil werden die angeborenen und erworbenen Herzfehler, ferner im Anhang die Pericarditis constrictiva und die Endokardfibrose, deren Hämodynamik, die von der Herzkatheterisierung zu erwartenden Ergebnisse und die eventuellen Fehlerquellen behandelt.

J. Kamarás

Müller—Seifert: *Taschenbuch der medizinisch-klinischen Diagnostik.* Herausgegeben von H. Kress. 69. neubearbeitete Auflage. Verlag J. F. Bergmann, München 1966. XVI + 1100 Seiten, 190 zum Teil farbige Abbildungen, 4 Farbtafeln. DM 54,—

Aus dem zerfetzten kleinen türkisfarbenen Taschenbüchlein meiner Studentenzeit ist ein stattliches Nachschlagewerk geworden, das seit der vorletzten Auflage den modernsten Anschauungen gemäß völlig und ganz vorzüglich überarbeitet und erweitert, und mit einem neuen Kapitel über die Neurologie und einem ganz hervorragenden kleinen Abschnitt über die Plasmodien versehen wurde. In einem solchen Buch ist es immer leicht, Mängel und Inkonsequenzien zu finden, und ich würde sie gerne verschweigen, wäre es gerade für den Kinderarzt nicht allzu bedauerlich, daß er gerade die Astrupsche Methodik, das Nomogramm von Siggaard—Andersen, Mikro- (z. B. Beckman-Spinco) und Mikromikrotechniken usw. uws. vermissen und auch auf manch gutbewährte Methode wie z. B. die Zuckerbestimmung nach Somogyi verzichten muß. Leider fehlen öfters (Farbstoffverdünnungskurven, Bestimmung der meisten Harnbestandteile usw.) die Literaturquellen, und es wirkt störend, daß dieselbe Einheit in den verschiedenen Kapiteln verschieden ausgedrückt (mval, mVal, m-Äquiv, mÄqu.) wird. Diese und ähnliche Einwände ändern jedoch wenig an der Tatsache, daß das Werk eines unserer nützlichsten Bücher ist, das mit vollem Recht 69 Ausgaben erlebt hat und bestimmt noch viele neue Ausgaben erleben wird.

P. V. Véghelyi

Klinische Röntgendiagnostik innerer Krankheiten. Band II. Abdomen. Herausg. R. HAUBRICH. Bearbeitet von H. ANACKER, R. HAUBRICH, W. HOEFFKEN, H. ST. STENDER. Springer-Verlag, Berlin—Heidelberg—New York 1966. XII + 731 Seiten, 721 Abbildungen in 1209 Einzeldarstellungen. DM 220,—

Das Buch gliedert sich in elf Kapitel. Fünf Kapitel behandeln die Magen-Darmkrankheiten und je eins die Krankheiten der Leber und Gallenwege, der Milz und des extrahepatischen Pfortaderkreislaufes, des Pankreas, der Harnorgane, der Nebenniere und das letzte die akuten Baucherkrankungen. Die einzelnen Kapitel beginnen mit einem allgemeinen Teil, in dem zuerst die Anatomie nach neuesten Gesichtspunkten und den Bedürfnissen des Radiologen angepaßt dargelegt wird. Dann werden die nötigen Röntgenuntersuchungsmethoden erklärt, wobei jedem Verfahren die ihm gebührende Bedeutung zugemessen wird. Es ist sehr erfreulich, daß die Verfasser das Hauptgewicht auf die einfacheren, altbewährten und jedem Radiologen bekannten Verfahren legen und mit diesen auszukommen versuchen und erst dann auf eine kompliziertere übergehen, wenn man sonst nicht weiterkommen kann. Ein großer Verdienst der Verfasser ist, daß sie nicht nur die Röntgensymptome, sondern auch das Klinikum treffend vorführen. Das ist für den beschäftigten Radiologen, der kaum Zeit für die klinische Diagnostik übrig hat, ein unschätzbarer Gewinn. In diesem Buch findet man all die Fortschritte und Kenntnisse der klinischen Medizin, die für die radiologische Arbeit unentbehrlich sind. So wird das Werk im wahren Sinne des Wortes eine klinische Radiologie.

Alle Kapitel erörtern die physiologischen Verhältnisse, die Entwicklungsanomalien, dann all die röntgenologisch in Frage kommenden Krankheitsbilder. Die einzelnen Röntgensymptome werden mit überraschend treffenden Aufnahmen illustriert.

Vom Standpunkt des Pädiaters muß jedoch mit Bedauern festgestellt werden, daß obwohl Entwicklungsanomalien nicht unberücksichtigt bleiben, den Kinderkrankheiten nur wenig Beachtung geschenkt wird. Es fehlen nicht nur die par excellence Kinderkrankheiten, sondern auch solche, die nicht nur im Kindes- sondern auch im Erwachsenenalter zu finden sind, wie z. B. die Anomalien des unteren Harntraktes.

Die Literaturangaben sind in der Mehrzahl treffend und ausführlich. Man kann es jedoch nicht unerwähnt lassen, daß von manchen Autoren fast ausschließlich nur deutsche Zeitschriften und Bücher zitiert werden. Obwohl seit einiger Zeit auf beiden Ufern der Atlantik in den meisten Mitteilungen nur einheimische Autoren erwähnt und zitiert werden, erscheint diese Selektion, diese Art des Insichwendens in einer wissenschaftlichen Schrift als verfehlt. Daß im Text auch ausländische Arbeiten erwähnt werden, bezeugt lediglich, daß dem Verfasser diese Arbeiten nicht unbekannt sind, kann aber kaum als Ersatz für die Anführung in der Literatur betrachtet werden.

Diese Bedenken können natürlich den außerordentlich großen Verdienst der Verfasser und des Herausgebers nicht im geringsten vermindern, denn sie haben ein Werk geschaffen, das unter den radiologischen Büchern ganz alleinstehend ist. Die Ausstattung des Buches, die Qualität der Abbildungen sind hervorragend.

K. GEFFERTH

H. U. FREHNER: *Diabetes-Fibel.* Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1966. XII + 120 Seiten, 4 farbige Abbildungen DM 15,—

Das Buch ist sowohl für den praktisierenden wie für den im Spital arbeitenden Arzt ein wertvoller Wegweiser. Es befaßt sich mit den Symptomen, mit der Bewertung der Laboruntersuchungen; hebt die Vorteile der Benedict-Probe hervor und

erörtert die Glukose »spezifischen« Proben, ferner die modernen Belastungsuntersuchungen (Cortison-Glukose-Toleranz, Tolbutamid usw.). Latenter Diabetes und prädiabetische Zustände werden eingehend behandelt. Im Zusammenhang mit der Therapie werden in bezug auf die Diät wertvolle Direktiven angeführt und die perorale Behandlung, ferner die Indikationen der Sulfonamid- und Biguanidinpräparate mit entsprechender Kritik erörtert. Auch wird auf die Frage eingegangen, welches Präparat vom behandelnden Arzt von den Charakteristika der Krankheit abhängig gewählt werden solle. Ohne eine Schablonbehandlung des Komas anzugeben, wird die folgende Standardlösung bei Infusionen empfohlen: 1/3 physiologische Kochsalzlösung, 1/3 physiologische Natriumcarbonatlösung (14 g pro Lit.) und 1/3 Aqua destillata. Auch finden wir eine in alle Einzelheiten eingehende Diskussion der übrigen Behandlungsweisen. Ein kleiner Mangel des Buches ist vielleicht, daß obwohl die Frage des Kaliums aufgeworfen wird, keine Direktive in bezug auf das einzuführende Quantum, ferner die bestbewährte Zusammenstellung der Lösung angegeben werden. Insulinschäden und die präoperativen Maßnahmen sowie die Probleme der Schwangerschaft und Entbindung, die Spätkomplikationen und die Frage der nichtspezifischen Therapie werden eingehend besprochen.

Der Zielsetzung gemäß sind in der Arbeit theoretische Überlegungen kaum angeführt. Die Besprechungsweise ist klar, der Standpunkt des Verfassers entschieden. Das Buch dürfte sein Ziel erreicht haben, weil es in allen Fragen des Diabetes dem nicht allzusehr bewanderten Arzt große Hilfe leistet. Nur ein in der Diabetologie hervorragend orientierter Verfasser ist imstande, so komplizierte und viel umstrittene Fragen so kurzgefaßt und ausgezeichnet zu erörtern.

L. Barta

D. Müller und Ch. Röhricht: *Die Suturenknochen des Schädels als Symptom intrakranieller Drucksteigerung.* Gustav Fischer Verlag, Jena 1967. 71 Seiten, 20 Abbildungen, 10 Tabellen. MDN 16,30

Der Name D. Müller ist mit wertvollen Arbeiten aus der Neuroradiologie verbunden. Jetzt hat er gemeinsam mit Ch. Röhricht wieder einen achtenswerten Beitrag auf diesem Gebiet geleistet.

Die Bedeutung der Suturen- oder Schaltknochen und der Grund ihres Entstehens ist unbekannt. Die Verfasser haben anhand von 873 Schädelröntgenaufnahmen von Kindern von 0 bis 14 Jahren die in der Lambdanaht vorkommenden Schaltknochen einer genauen Analyse unterzogen. Dabei haben sie mehrere interessante Beobachtungen gemacht und diese kritisch geordnet und verschiedenen Gesichtspunkten nach in zahlreichen Tabellen ausgewertet. Es hat sich herausgestellt, daß die Schaltknochen bereits in den ersten Lebensjahren auftreten und im Laufe der Entwicklung zahlenmäßig abnehmen. Man findet sie bei Langschädeln öfters als bei Rundschädeln. Auf Grund der Befunde wird gefolgert, daß die Schaltknochen infolge gesteigerten Hirndrucks, im Bestreben, die erweiterte Naht zu überbrücken, auftreten. Obwohl die Röntgensymptome sinnvoll und mit Kritik verwertet werden, erscheint es fraglich, ob man ohne andersartigen Untersuchungen, z. B. Liquormessungen, berechtigt ist, diesen Schluß zu ziehen. Auch der Umstand, daß die Schaltknochen in einem so hohen Prozentsatz (38,93% lediglich in der Lambdanaht) zu verzeichnen waren, erweckt Bedenken. Das würde ja bedeuten, daß ein gesteigerter Hirndruck im Säuglingsalter ein fast alltägliches Ereignis sei.

Das Büchlein ist mit lehrreichen Bildern, Kurven und Tabellen versehen und wird bald in der Kinderneurologie und -radiologie wegen der zahlreichen statistischen Daten als Nachschlagwerk unentbehrlich sein.

K. Gefferth

A NEW journal in Excerpta Medica's monthly abstracting series

HEMATOLOGY

containing 3,600 current abstracts a year

Excerpta Medica's monthly abstracting journals bring to your desk abstracts of current articles and reports of medical and bio-medical literature published throughout the world. These abstracts, prepared translated and edited by the Foundation's international team of more than 7,000 specialists, provide information which would, due to the language barrier or the unavailability of the original publication, otherwise be inaccessible to you. Monthly author and subject indices enable you to rapidly locate abstracts.

CLASSIFICATION

1. *General aspects*
2. *Erythrocytes, hemoglobin*
3. *Iron metabolism, hemosiderosis, hemochromatosis*
4. *Anemia*
5. *Polycythemia*
6. *Leukocytes*
7. *Leukemia*
8. *Thrombocytes*
9. *Coagulation, fibrinolysis*
10. *Bleeding disorders*
11. *Reticuloendothelial system*
12. *Reticuloendotheliosis*
13. *Immunology*
14. *Blood groups, serum groups*
15. *Transfusion*
16. *Transplantation, cell culture, tissue culture*
17. *Hematological aspects of general disease*
18. *Laboratory techniques*
19. *Miscellaneous*

Annual subscription rate: US $ 30.00 / £ 10.10.0 Sterling
For 1967 (April – December): $ 22.50 / £ 7.17.6



Excerpta medica foundation

119 – 123 Herengracht, Amsterdam-C, The Netherlands
New York Academy of Med. Bldg., 2 East 103 Street, New York, N.Y. 10029
Chandos House, 2 Queen Anne Street, London W. 1

ACTA PAEDIATRICA

ТОМ VIII—ВЫП. 2

РЕЗЮМЕ

ПЕРИНАТАЛЬНАЯ ЛЕЙКЕМИЯ

Э. ШТРАНСКИ

I. Наиболее подходящим названием лейкемии новорожденных является «перинатальная лейкемия», включающее в себя лейкемию живородившихся и мертворадившихся новорожденных.

II. Дается краткое изложение истории знаний о перинатальной лейкемии. До сих пор в литературе встречается описание 100 случаев, однако, в их значительной части диагноз очень сомнителен. Первые опубликованные случаи не были лейкемией, а представляли собой эритробластоз плода. Первое достоверное описание появилось в 1898 году. После этого до сообщения второго автентичного случая в 1921 году прошло много лет. До 1930 года были опубликованы лишь 2 дальнейших не вызывающих сомнения случая, один из них в 1925 году авторами настоящей статьи. После 1930 года число опубликованных случаев быстро возросло. Они подытожены в таблицах.

III. Дается описание симптоматологии и диагноза перинатальной лейкемии. Характерными симптомами являются: leukaemia cutis, подкожная опухолевидная инфильтрация с умеренной анемией или без таковой при быстром течении патологического процесса. В литературе встречаются описания трех различных процессов перинатальной лейкемии: 1. случаи с характерной лейкемией у новорожденных. Эти дети быстро умирают. 2. Случаи с диагнозом: вероятно перинатальная лейкемия. Это больные, у которых результаты обследования позволяют предполагать начало болезни. 3. Случаи, в которых перинатальная лейкемия возможна, но не совсем доказана. В многочисленных случаях вопреки диагнозу нельзя предполагать наличие перинатальной лейкемии. Около тридцати из описанных в литературе случаев относятся к этой группе. Доказать существование лейкемии можно лишь индивидуально и это наталкивается на большие трудности. Поэтому, относительно числа достоверных случаев мнения отдельных авторов в различных публикациях очень расходятся. До сих пор преобладающее большинство случаев было описано как острый миэлоз, но приводятся также немногочисленные случаи острого лимфаденоза, и даже болезни ди Гульельмо, как и все разновидности острой лейкемии.

IV. Что же касается различных болезней, напоминающих перинатальную лейкемию, следует упомянуть болезнь Леттерер—Сиве (алейкемический ретикуло-эндотелиоз) и болезнь Верлгофа новорожденных. Представляет интерес частота заболеваемости перинатальной лейкемией в связи с болезнью Доун—Ленглея. Причина этого явления еще невыяснена, однако, оно ни в коем случае не может быть связано с аномалией хромосом. С другой стороны, у авторов создалось впечатление, что перинатальная лейкемия часто сопряжена с другими аномалиями развития.

V. Перинатальная лейкемия никогда не связана с лейкемией матерей: 1. матери всегда совершенно здоровы, 2. у матерей, страдающих острой или хронической формой лейкемии, родились здоровые дети. Эти наблюдения имеют большое значение для этиологии лейкемии.

VI. Дается краткий обзор о перинатальной лейкемии одно- и двуяйцевых близнецов. Однако результаты исследований настолько расходятся, что на этой основе не представляется возможности высказать окончательного мнения.

VII. Существует и хроническая перинатальная лейкемия, однако, это трудно доказать, хотя авторы приводят несколько случаев. В связи с перинатальной лейкемией имеется еще множество невыяснен-

ных проблем. Авторы того мнения, что дальнейшее изучение перинатальной лейкемии окажет помощь при выяснении этиологии лейкемии.

СРАВНИТЕЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ ВЕЛИЧИН ЦИРКУЛИРУЮЩИХ СЫВОРОТОЧНЫХ БЕЛКОВ У ПРЕЖДЕВРЕМЕННО РОЖДЕННЫХ ДЕТЕЙ В ПЕРВЫЕ МЕСЯЦЫ ВНЕУТРОБНОЙ ЖИЗНИ

Ш. ЧОРБА

Автор определял у 31 здорового преждевременно рожденного объем плазмы на 1—2 день после рождения, а также в 3-х и 6-месячном возрасте. Одновременно были определены также г%-ые величины общего содержания белков и белковых фракций, и при помощи величин объема плазмы, величины общего содержания белков и белковых фракций были перечислены на величины циркулирующих сывороточных белков в г или мг.

Объем плазмы был определен методом разведения красителя эвансблау, а общее содержание белков — микрометодом Кьелдаля. Для анализа фракций сывороточных белков автор использовал метод электрофореза на бумаге.

В противоположность понижению г%-ных величин общего содержания белков, альбуминов и глобулинов, величины циркулирующих сывороточных белков в г-ах показали тенденцию к повышению. В случае гамма-глобулина, однако, не только мг%-ые, а также мг-ые величины общего количества, находящегося в кровообращении, как и величины циркулирующих гамма-глобулинов в мг/кг показали убывающую тенденцию, причем уменьшение циркулирующего количества в мг менее выраженное, чем уменьшение мг%-ых величин.

ИССЛЕДОВАНИЕ АНТИГЕННЫХ СВОЙСТВ МАКРОГЛОБУЛИНА 19 S ЧЕЛОВЕЧЕСКОЙ СЫВОРОТКИ У НОВОРОЖДЕННЫХ ДЕТЕЙ И ДЕТЕЙ ГРУДНОГО ВОЗРАСТА

М. САБОЛЬЧ и Ш. ЧОРБА

Фракционирование сыворотки новорожденных и трехмесячных детей проводилось при помощи Сефадекса G—200. Полученную фракцию макроглобулина авторы исследовали методом иммунного электрофореза.

ЛИМФОГЕННАЯ ЭНЦЕФАЛОПАТИЯ

Новый патологический процесс и его лечение

М. ФЁЛЬДИ. Ф. ОБАЛ, А. КАХАН, А. ВАГНЕР, Э. ЧАНДА и Э. БЁРЧЁК

1. В опытах на животных блокада шейного лимфообращения вызывает заболевание с характерной клинической, биохимической и морфологической картиной, лимфогенную энцефалопатию, на которую можно эффективно воздействовать введением пиридоксина и пантотеновой кислоты.

2. В связи с различными заболеваниями, связанными с воспалением шейных лимфоузлов, лимфогенная энцефалопатия может развиваться и у человека. Симптомы и терапия болезни те же, что и при экспериментальной лимфогенной энцефалопатии.

МЕТОД ДЛЯ ОДНОВРЕМЕННОГО ОПРЕДЕЛЕНИЯ КЛЕТОЧНОГО И ГУМОРАЛЬНОГО ФАКТОРА ВОСПАЛЕНИЯ

О. БИЛЕК. И. РОВЕНСКИ, П. ЯНСА и Р. ПОСПИШИЛ

Авторы модифицировали метод повреждения кожи, разработанный Ребукком. Новый метод имеет следующие преимущества:

1. Повреждение кожи можно максимально стандартизировать.

2. Наблюдается исключительно лишь активная эмиграция клеток.

3. Для стимулирования эмиграции не нужно вводить антигенов.

4. Предоставляется возможность для раздельного изучения клеточных и гуморальных факторов.

ИЗМЕНЕНИЕ ЭМИГРАЦИИ КЛЕТОК В ОБЛАСТЬ ИСКУССТВЕННО ВЫЗВАННОГО ВОСПАЛЕНИЯ

О. БИЛЕК, П. ЯНСА и М. КУЧЕРА

1. Проводились эксперименты по изменению эмиграции клеток в область искусственно вызванного воспаления.

2. У 14 из 25 детей неспецифическое протеиновое раздражение вызвало продление и потенцирование нейтрофильной фазы эмиграции.

3. У 15 детей были одновременно созданы 4 области воспаления, причем одна из них была предварительно обработана хлороформом, вторая — ацетоном и третья — гаммаглобулином. Хлороформ вызвал количественное повышение эмиграции клеток, в то время как гаммаглобулин и аце-

тон оказали торможение на диапедез. Помимо этого, действие ацетона вызвало в одной трети случаев местное накопление эозинофильных клеток.

4. Для объяснения связей между отдельными частичными процессами восстановления авторы сообщают схему регулирования последовательности этих процессов.

ПОПЫТКА РАСШИРЕНИЯ ПОНЯТИЯ О «ТЕРАТОГЕНИИ»

Действие введения кортизона беременным крысам на потомство

Г. ЧАБА, Ш. ТЁРЁ и Я. ФИШЕР

Авторы давали беременным крысам кортизон и регистрировали число детенышей, индивидуальный вес детенышей, их дальнейшее развитие и вес их лимфатических органов. С помощью подробного математического анализа было установлено, что дача кортизона, с одной стороны, вызывала гибель плодов, а с другой, новорожденные крысы были менее развитыми, их рост был замедленным. Сопротивляемость детенышей матерей, получавших кортизон, была меньшей, при очень высокой смертности. Вес зобной железы в существенной мере понизился. На основе этого явления можно полагать, что кортизон оказывает свое действие через механизм так наз. «wasting disease». Авторы считают, что лекарственную тератогению приходится исследовать не исключительно только с точки зрения морфологии, так как лекарства могут вызвать в потомстве такие ультраструктурные биохимические изменения, которые проявляются лишь позже и в первую очередь не в области морфологии, а в области биохимии.

НОВЫЕ ДАННЫЕ ОБ ИЗМЕНЕНИЯХ ЧИСЛА ТРОМБОЦИТОВ У ПРЕЖДЕВРЕМЕННО РОЖДЕННЫХ ДЕТЕЙ

Г. ТОТ и П. ФАЙ

Авторы проводили у 49 преждевременно рожденных детей систематические определения числа тромбоцитов, в первые два дня после рождения каждые 12 часов, а затем, до однонедельного возраста, ежедневно по одному разу.

Среди преждевременно рожденных детей с весом выше 1500 г и детей с весом ниже 1500 г в отношении числа тромбоцитов не удалось выявить значительной разницы.

Выраженная разница числа тромбоцитов была выявлена среди выживших и умерших детей одинакового возраста. По мнению авторов, в первые дни жизни, особенно в первые сутки, число тромбоцитов ниже 140 000 000 следует рассматривать как потенциально опасную величину, и что такие дети подвержены повышенной опасности.

Авторы считают, что наряду с другими факторами и низкое число тромбоцитов имеет большое значение в возникновении внутричерепного кровотечения.

СЛУЧАЙНЫЕ ПОВРЕЖДЕНИЯ ПРИ ПРАВИЛЬНОМ ПРОВЕДЕНИИ ДИАГНОСТИЧЕСКИХ РЕНТГЕНОВСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ В ДЕТСКОМ ВОЗРАСТЕ

К. ГЕФФЕРТ

В последние годы было доказано, что даже правильно проведенные рентгеновские исследования могут вызвать отдаленные повреждения, если они применяются слишком часто или в фазе исключительно большой чувствительности к облучению. Больные с хроническими заболеваниями, оплодотворенное яйцо, зародыш и плод подвержены особенно большой опасности. У хронических больных повреждения могут возникнуть или на месте применения облучения, или они проявляются в виде общей реакции, злокачественных опухолей и уменьшения продолжительности жизни. Облучение оплодотворенного яйца, зародыша или плода может привести к отмиранию, неудачным родам, уродству, аномалии развития или вызвать злокачественные опухоли, проявляющиеся через несколько лет после рождения. Покоющиеся клетки сравнительно устойчивы против облучения, но у больных, которым в детском возрасте повторно производили рентгеновские исследования таза, встречаются неудачные роды, и у их потомства — уродства и нарушения развития. Эти изменения до известной степени можно объяснить изменениями хромосом, наблюдаемыми и после диагностических рентгеновских исследований, играющими, предположительно, недооценимую роль в возникновении болезни Доуна. Однако несколько вопросов нуждаются еще в выяснении. Так напр., краткий скрытый период после применения относительно небольших доз вызывает сомнения в исключительной роли рентгеновых лучей в возникновении злокачественных опухолей. Нельзя исключить возможность участия и других, до сих пор еще недостаточно изученных факторов в этом процессе. Тот факт, что фрак-

ционированное применение рентгеновых лучей вызывает меньше мутаций, чем их однократное применение, или что после облучения нескольких поколений мышей у детенышей не было найдено ожидаемых наследственных повреждений, по-видимому подкрепляют вышеуказанное предположение.

Несмотря на это, или именно ввиду множества невыясненных вопросов и проблем, необходимо соблюдать максимальную осторожность в области защиты от излучения. Для этой цели приходится обеспечить основательную подготовку медицинского персонала, распространяющуюся и на задачи и специальные условия педиатрической радиологии. Специалисты-рентгенологи и ассистентки должны были бы сдать экзамен по педиатрической радиологии.

НЕЙРОФИБРОМАТОЗ (БОЛЕЗНЬ РЕКЛИНГАУЗЕНА) В ДЕТСКОМ ВОЗРАСТЕ

Э. ЧЕРХАТИ и Л. ШЁНГУТ

Болезнь Реклингаузена (генерализованный нейрофиброматоз) обсуждается на основе наблюдения 13 случаев. Сообщаются 3 случая семейной встречаемости и сведения о генетике болезни Реклингаузена. У семи детей, помимо пятен вида «кофе с молоком», обнаруживаемых у всех больных, были найдены также узлы. В большинстве случаев была поражена и костная система. У двух больных наблюдалась гемигипертрофия конечности, и у двух детей прочие изменения костей, причиняющие тяжелые деформации. В своем материале авторы поразительно часто (в 7 случаях) отмечали нейрофиброматозные узлы в радужной оболочке, поэтому они рекомендуют проводить это обследование во всех случаях, когда налицо подозрение на генерализованный нейрофиброматоз. В 2/3 части случаев умственное развитие детей отставало от среднего уровня, соответствующего их возрасту. Часто отмечались изменения ЭЭГ, в первую очередь центрального энцефалического типа. Злокачественного перерождения до сих пор не наблюдалось. В пяти случаях проводилось патогистологическое исследование удаленных узлов. Тканевая структура соответствовала фиброме или нейрофиброме.

В заключении сообщаются важнейшие литературные данные о генерализованном нейрофиброматозе.

ANNALES PAEDIATRIAE FENNIAE

The journal is published by the Finnish Medical Society DUODECIM

Annales Paediatriae Fenniae contains review articles, papers presenting original contributions in the field of experimental and clinical pediatrics and case reports. The articles are published in English, German or French.

Annales Paediatriae Fenniae is published four times a year. Each issue contains 40–80 pages, four issues forming a volume. In addition variable number of supplements containing larger individual reports are published in connection with Annales Paediatriae Fenniae.

Subscription price (including that for supplements) is U. S. $14. The address for subscription is: Annales Paediatriae Fenniae, Mikonkatu 8, Helsinki 10, Finland. The editorial correspondence should be addressed to the Editor, Lastenklinikka, Stenbäckinkatu 11, Helsinki 29 Finland.

Printed in Hungary

A kiadásért felel az Akadémiai Kiadó igazgatója — Műszaki szerkesztő: Farkas Sándor

A kézirat nyomdába érkezett: 1967. IV. 6. — Terjedelem: 12,75 (A/5) ív, 45 ábra, 1 melléklet

67.63682 Akadémiai Nyomda, Budapest — Felelős vezető: Bernát György

ACTA PAEDIATRICA
ACADEMIAE SCIENTIARUM HUNGARICAE

Editorial office Rédaction Редакция Redaktion

Bókay J. u. 53.
Budapest VIII.

Annual subscription (One volume) Abonnement par an (un volume) Подписная цена за год (один том) Jahresabonnement (ein Band)

Forint 165.—

KULTÚRA, Budapest 62, POB 149

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

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

Die Mitarbeiter erhalten von ihrer Arbeit 100 Sonderdrucke unentgeltlich.

Авторам получают бесплатно по 100 отдельных оттисков своей работы.

57,— Ft

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

ALBANIA
Ndermarja Shtetnore e Botimeve
Tirana

AUSTRALIA
A. Keesing
Box 4886, GPO
Sydney

AUSTRIA
Globus Buchvertrieb
Salzgries 16
Wien I

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

BULGARIA
Raznoiznos
1, Tzar Assen
Sofia

CANADA
Pannonia Books
2, Spadina Road
Toronto 4, Ont.

CHINA
Waiwen Shudian
Peking
P. O. B. 88

CZECHOSLOVAKIA
Artia
Ve Smečkách 30
Praha 2
Poštova Novinova Služba
Dovoz Tisku
Vinohradska 46
Praha 2
Madarská Kultura
Václavské nám. 2
Praha I
Poštova Novinova Služba
Dovoz Tlace
Leningradska 14
Bratislava

DENMARK
Ejnar Munksgaard
Nörregade 6
Copenhagen

FINLAND
Akateeminen Kirjakauppa
Keskuskatu 2
Helsinki

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

GERMAN DEMOCRATIC REPUBLIC
Deutscher Buch-Export und Import
Leninstraße 16
Leipzig 701
Zeitungsvertriebsamt
Clara Zetkin Straße 62
Berlin N. W.

GERMAN FEDERAL REPUBLIC
Kunst und Wissen
Erich Bieber
Postfach 46
7 Stuttgart S.

GREAT BRITAIN
Collet's Holdings Ltd.
Dennington Estate
London Rd.
Wellingborough, Northamps.
Robert Maxwell and Co. Ltd.
Waynflete Bldg. The Plain
Oxford

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

INDIA
Current Technical Literature
Co. Private Ltd.
India House OPP
GPO Post Box 1374
Bombay I

ITALY
Santo Vanasia
Via M. Macchi 71
Milano
Libreria Commissionaria Sansoni
Via La Marmora 45
Firenze

JAPAN
Nauka Ltd.
92, Ikebukur O-Higashi 1-chome
Toshima-ku
Tokyo
Maruzen and Co. Ltd.
P. O. Box 605
Tokyo-Central
Far Eastern Booksellers
Kanda P. O. Box 72
Tokyo

KOREA
Chulpanmul
Phenjan

NORWAY
Johan Grundt Tanum
Karl Johansgatan 43
Oslo

POLAND
RUCH
ul. Wronia 23
Warszawa

ROUMANIA
Cartimex
Str. Aristide Briand 14—18
Bucureşti

SOVIET UNION
Mezhdunarodnaja Kniga
Moscow G—200

SWEDEN
Almquist and Wiksell
Gamla Brogatan 26
Stockholm

USA
Stechert Hafner Inc.
31, East 10th Street
New York, N. Y. 10003
Walter J. Johnson
111, Fifth Avenue
New York, N. Y. 10003

VIETNAM
Xunhasaba
19, Tran Quoc Toan
Hanoi

YUGOSLAVIA
Forum
Vojvode Mišića broj 1
Novi Sad
Jugoslovenska Knjiga
Terazije 27
Beograd

ACTA PAEDIATRICA

ACADEMIAE SCIENTIARUM HUNGARICAE

VOLUMEN VIII * 1967 * FASCICULUS 3

ADIUVANTIBUS

D. BODA, F. GERLÓCZY, E. KERPEL-FRONIUS, L. KULIN, P. V. VÉGHELYI

REDIGIT

P. GEGESI KISS

PÉCS JUBILEE ISSUE

AKADÉMIAI KIADÓ, BUDAPEST

ACTA PAEDIAT. ACAD. SCI. HUNG.

INDEX

PÉCS JUBILEE ISSUE

Introduction 267

Kerpel Fronius, E.: Pathological Significance, Diagnosis and Treatment of Acidosis 269

Varga, F.: Energy Metabolism in Infantile Hypoxia 279

Mestyán, Gy.: Oxygen Consumption and Body Temperature of Newborn Rabbits during Recovery from Hypothermia Developed under Various Experimental Conditions 295

Fülöp, T., Farkas, G., Kaiser, É.: Die Wirkung der durch interstitielle plasmazelluläre Pneumonie verursachten anhaltenden Hypoxie auf die psychosomatische Entwicklung 305

Gyódi, Gy.: Über die Flüssigkeitstherapie des azetonämischen Erbrechens 313

Méhes, K., Csordás, J.: Catamnestic Evaluation of Sex Chromatin Results in Intersexuality 319

Sulyok, E., Cholnoky, P.: The Role of Erythrocyte Glucose-6-Phosphate Dehydrogenase Deficiency in Icterus gravis neonatorum 323

Kopcsányi, I., Bata, G., Varga, G.: Superior Mesenteric Artery Syndrome 327

Hutás, Z., Varga, F., Görög, I.: Pulmonary Changes in Acute Glomerulonephritis of Children 337

Bata, G., Kopcsányi, I.: Intrazerebrale Kalzifikation und familiäre Epilepsie. Diagnose der Sclerosis tuberosa im Kindesalter 343

Gálfi, I., Bata, G., Imhof, S.: Niemann-Picksche Krankheit bei einem 11 $\frac{1}{2}$ Jahre alten Knaben 355

Sebestyén, J., Cholnoky, P., Méhes, K.: Role of Orbital Dysostosis in the Inheritance and Pathogenesis of Strabismus 363

Sebestyén, J., Farkas, G., Szabó, M.: Neuropsychiatrische Beziehungen in der Klinik des juvenilen Strabismus 371

Recensiones 381

Introduction

In the life of every nation, its Universities always had an exceptional significance as the centres keeping up the spirit set by the ancient Academies and taking over the missions which the Greek Schools could fulfil in a manner never since surpassed. The Universities in the Middle Ages had the care of the universality of sciences and most of the universities still do so. Most of them, since in many a country the old universities had become specialized institutions of higher learning, having the care of only one branch of the sciences. All these are true for the University Medical School of Pécs which six centuries ago had been founded as an University with the aim of patronizing all the then existing sciences and which now has reduced its activities to the field of medicine, promoting research into all its theoretical and clinical branches, caring for the training of students and the education of physicians, surgeons and obstetricians at graduate and postgraduate levels.

This 600 year jubilee issue of the Acta paediatrica of our Academy of Sciences presents some recent results achieved by members of the staff of the Department of Paediatrics of the University Medical School of Pécs, in commemoration of the long history and the significant role in Hungarian scientific life of that centre of learning, with the wish of much further success to all its members.

P. Gegesi Kiss

Acta Paediatrica Academiae Scientiarum Hungaricae Vol. 8 (3), pp. 269—278 (1967)

Pathological Significance, Diagnosis and Treatment of Acidosis

By

E. KERPEL-FRONIUS

Department of Paediatrics, University Medical School, Pécs

(Received November 1, 1966)

Many aspects of the disorders of acid—base balance are being reinterpreted these last years. The main problems discussed are (i) the relation of clinical symptoms to the degree of acidosis; (ii) the terminology, involving also some basic principles; (iii) the parameters used for the evaluation of disorders; (iv) the treatment of choice of the various disturbances.

In this paper some aspects of the above problems will be discussed on the basis of the literature and of our own experience in the field of acidosis in some paediatric conditions.

(*i*) Relation of Clinical Symptoms to Degree of Acidosis

Knowledge about the symptomatology and the pathologic significance of acidosis dates back to more than ninety years when KUSSMAUL [12] described the "terminal" dyspnoea arising in diabetic coma. A few years later, in 1877 WALTER [25] studied acid intoxication in animals and discovered its relation to the blood bicarbonate, to dyspnoea and to the terminal circulatory collapse. STADELMANN [23] in 1883 first emphasized the analogy between experimental acid intoxication and diabetic coma, while CZERNY [4] in 1897 interpreted "alimentary toxicosis" of infants as an acidotic coma.

The extreme abnormal variations for plasma pH compatible with life ranges between 7 and 7.8 according to PETERS and VAN SLYKE [17]. More recent reports describe, however, survival at lower values. KETY's [11] patient exhibiting an arterial pH of 6.8 recovered, and so did our two patients with diabetic coma showing pH values of 6.86 and 6.89, respectively, and half of our prematures exhibiting pH values between 6.9 and 7 also survived. The lowest value recorded in our material was in a premature infant suffering from a mixed disturbance i.e. diarrhoeic and respiratory acidosis, who 3½ hours preceding death exhibited a pH of 6.46. The lowest pH compatible with survival in acute experiments of short duration in dogs appears to be 6.4 [3].

Were it not for the "respiratory compensation", the acid loads imposed on body buffers of the extent occurring in many pathologic conditions

would frequently depress the pH below the dangerous threshold value of 7. Fig. 1 visualizes the powerful effect on the pH of this defense mechanism in diabetic and in diarrhoeal acidosis of prematures.

pH values calculated under the assumption of an unchanged pCO_2 of 40 mm Hg, compared to the pH values measured directly, indicate a compensation of 0.4 and 0.29 units, respectively. In the lack of this adjustment all the pH values would have fallen below 6.8 i.e. the lowest value recorded in survivors of acidosis. With this state of affairs we are somewhat reluctant to join the opinion of SINGER and HASTINGS [21]: "there is no evidence to suggest that a state of normal pH and low pCO_2 is better tolerated by the body than one of low pH-s and normal pCO_2 and hence that one state should be called compensated and the other uncompensated." We feel that the time-honoured term of "respiratory compensation", though admittedly of teleological by-flavour, should not disappear from clinical medicine.

The greatest danger of metabolic acidosis is the superimposition of respiratory acidosis. Fig. 2. shows a case of the mixed type of acidosis, i.e. diarrhoeal acidosis complicated by CO_2 retention due to bronchiolitis.

When the case was first studied, the metabolic acidosis was compensated by a fall of pCO_2 to 18.4 mm Hg. Subsequently metabolic acidosis increased, and pCO_2 rose to 70 mm Hg resulting preterminally in a pH 6.46, the lowest pH recorded in our material. If pCO_2 could have been maintained at the previous level of 18.4 mm Hg, pH would have fallen only to 7.0.

The correlation of the clinical symptoms with the degree of acidosis is difficult since acidosis in most clinical cases is but one of the many simultaneous changes in body fluid homeostasis. The relationship between hyperpnoea and pH, although complex, appears to be the most convincing. Hyperventilation begins according to KETY [11] at a threshold of about pH 7.2, it has its maximum in the region of pH 7.0, and falls off at lower values. Following treatment, however, respiratory response lags behind the response of pH, and hyperpnoea may continue for a time after the correction of the pH.

Unconsciousness and decrease in cerebral O_2 consumption in diabetic coma appears to be in closer relation to the concentration of ketoacids than to pH [11]. In diarrhoeal dehydration of infants unconsciousness may arise at any pH value since it appears to be more dependent on the degree of cerebral hypoxia than on acidosis [10]. In our material contact could be established with patients exhibiting pH values down to 7.04, while below 7, all patients were unconscious.

In the electroencephalogram the potentials become depressed with the severity of acidosis. In the dog if the arterial pH falls to 6.6 the recordable potential falls to zero. No animal survived if the brain waves were absent for more than twenty minutes [3].

One important factor limiting survival seems to be myocardial failure:

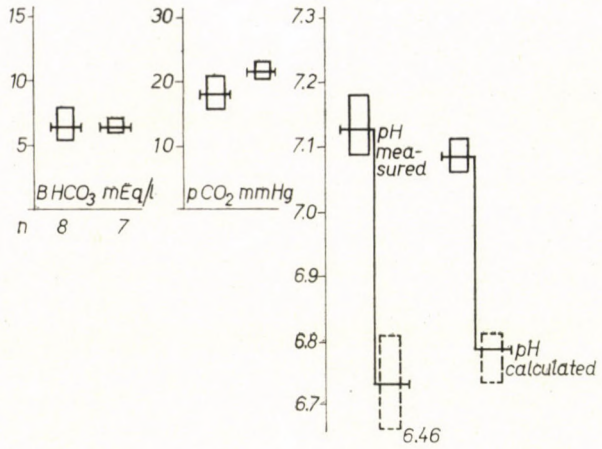


FIG. 1. The effect of respiratory compensation on pH in diabetic and in diarrhoeal acidosis. The left side of each pair of columns represents values found in diabetic, the right in diarrhoeal acidosis. The vertical line between "pH measured" and "pH calculated" represents the extent of respiratory compensation in pH-units

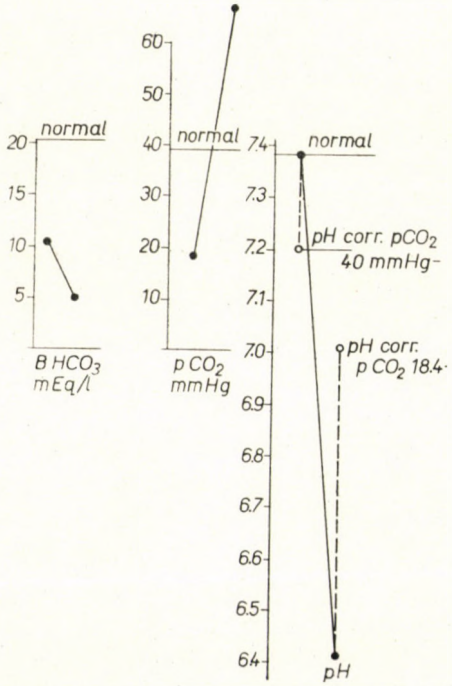


FIG. 2. Effect of the superimposition of respiratory acidosis on metabolic acidosis. Explanation in text

Using an isolated rat-heart preparation OPIE [15] found no detectable effects on the amplitude of left ventricular contraction, the ECG, and the glucose metabolism of the heart in the pH range 7.1 to 8.0. At pH 6.9, however, gross impairment of cardiac conraction set in. The human myocardium may, according to CLOWES [3] survive at a pH of 6.8.

In an important work on asphyxiated immature lambs DAWES [5] showed that anaerobic glycolysis results in the accumulation of lactic acid while the consequential fall in pH inhibits glycolysis. A high rate of glycolysis can, however, be maintained and survival prolonged by infusing glucose and base simultaneously. A further potential danger of acidosis is the rise in plasma potassium concentration.

Although immediate danger to life appears to arise only at pH values below 7, the activity of some enzymes may be affected by smaller changes. The duration of acidosis is also of obvious importance.

Chronic acidosis may interfere with growth and development, and seems to have an aetiologic role in the genesis of renal dwarfism [26].

(*ii*) TERMINOLOGY

The well-known diagram of GAMBLE [7] had for forty years an almost unparalleled influence on the teaching and the conceptions of clinical physiologists working in the field of acid—base disturbances. The basis of his conception was the principle of electrical neutrality. The value of bicarbonate, the "adjustable anion", emerges from his diagram as the result of the interplay of the sum of the cations versus the sum of anions of the blood plasma. The former he called "fixed bases", the latter, according to contemporary usage, "acid radicles" (= "Säurerest"). From the diagram it could be deduced that chloride excess can displace bicarbonate while hypochloraemia has an opposite effect. However, the diagram, this didactic masterpiece, was not constructed to imply directly acting biochemical mechanisms, i.e. a reduction or expansion of bicarbonate by chloride, but simply to indicate obligatory relationships in terms of electroneutrality.

This conception as part of GAMBLE's brilliant work on dehydration certainly was the starting point of great discoveries and also served as guide in the planning of the treatment of disturbances. His nomenclature, however, is not in keeping with actual biochemical terminology. It is now generally agreed that an acid should be defined according to BRONSTEDT [2] and LOWRY [13] as a substance that can lose a hydrogen ion, thus forming a base, while, conversely, a base is a substance which can gain a proton thus forming an acid. An acid (HA) dissociating in water forms the anion A, which as a proton acceptor is to be considered a base, while H_2OH^+ is to be considered a base, while H_2OH^+ is the proton donor or acid: $HA + H_2O \leftrightarrows H_2OH^+ + A^-$. Thus, sodium and potassium ions should not be called bases nor chloride an acid, but simply kations and anion, respec-

tively. Furthermore, it is clear that changes in acid—base parameters are the immediate effects of balances of H-ions, while changes of chloride concentration relative to sodium do not affect directly the value of bicarbonate. Loss of H- and Cl-ions in gastric juice is accompanied by a simultaneous "infusion" of HCO'_3 in the blood, while in diarrhoea loss of bicarbonate occurs with a simultaneous delivery of H-ions to the extracellular fluid.

While fully acknowledging the immediate and central role of H-ion in actuating changes in acidity, the description of these events exclusively in terms of hydrogen ion leaves us with an incomplete picture. The principle of electroneutrality still holds true. To quote Darrow, "sodium, chloride and bicarbonate of extracellular fluids have obligatory relationships that can be described in terms of volume and concentration".

The role of chloride, the leading structural anion of the extracellular fluid, which has almost been forgotten with the attention focussed now on the hydrogen ion, is being reestablished in a series of brilliant works by SCHWARTZ et al. [19, 8]. They have shown that chloride as well as other anions play an important role in acid — base regulation not by directly displacing or raising bicarbonate but by altering renal hydrogen ion secretion.

The mere fact that chloride plays a critical role in the correction of practically all types of hypochloraemic alkalosis [8] shows that to think in terms of hydrogen ions alone excluding the classical kations and anions does not satisfy the needs of either the clinician or the physiologist.

(*iii*) PARAMETERS USED IN THE EVALUATION OF DISTURBANCES

The ideal parameters for the evaluation of acid—base disturbances should comply with the following requirements.

1. Provide a clear separation of the respiratory and metabolic factors in complex clinical states, thus to distinguish "simple" disturbances in which there is a single primary aetiological factor with or without compensatory phenomena, from "mixed" disturbances in which two primary i.e. aetiological factors are present simultaneously.

2. Define or reflect the changes that occur in the whole body and thus serve as a quantitative basis of treatment.

3. Be technically simple, easily suitable for serial measurements to control in short intervals the results of treatment.

The classical parameters used in clinical physiology are the pCO_2, expressing the "respiratory", and HCO'_3 the "metabolic" component of acid—base balance, while pH reflects the combined influence of both factors. Since the accumulation of acids or bases elicits secondary "compensatory" changes in pCO_2 and HCO'_3 also varies with pCO_2, new parameters have been proposed in order to give a direct measure of the accumulation of acids or bases in the organism.

The whole blood buffer base of SINGER et al. [21, 22] is the sum of the

milliequivalents per liter blood of the buffer anions: bicarbonate, haemoglobin, protein and phosphate. The advantage of this parameter lies in the exclusion of the effects of changes in pCO_2. The same holds true for the "base excess" of ASTRUP [1], which gives directly in mEq/l of whole blood the pathologic surplus amount of fixed acids or bases. ASTRUP's "standard bicarbonate" again excludes the influence of varying pCO_2 on bicarbonate. It measures the concentration of bicarbonate in blood plasma after oxygenated whole blood has been equilibrated with CO_2 at the normal pCO_2 of 40 mm Hg.

The advantage of these newer parameters over the classical ones has been challenged by SCHWARTZ and RELMAN [18]. Firstly they are not convinced that titration curves of whole blood with varying pCO_2 *in vitro* would correspond to the conditions *in vivo*, in other words that they should be valid for the body as a whole. Secondly in chronic respiratory disturbances compensatory changes of HCO'_3 induce changes in base excess and in standard bicarbonate, exceeding values predictable from changes measured *in vitro*. Such phenomena lead to some confusion in terminology since the compensatory increase in bicarbonate occurring in respiratory acidosis is called by some authors a complicating "alkalosis", while decrease in bicarbonate in respiratory alkalosis was referred to as a secondary "metabolic" acidosis. Were this terminology accepted at its face value, it could lead to erroneous treatment of the compensatory changes. The situation would be even more complex if real "primary" metabolic disturbances were superimposed on chronic compensated "primary" respiratory disturbances. SCHWARTZ and RELMAN concluded that "diagnosis of a complex disturbance does not follow automatically from any one laboratory datum". Every parameter has to be appreciated and interpreted in the light of full knowledge of the patient and of the physiologic phenomena underlying the changes observed in the blood constants. This "physiologic approach" [18] requires a good deal of clinical experience and the knowledge of the physiological patterns of the various disturbances encountered in clinical situations.

The best parameters, no matter whether the new or the classical ones, are those with which the person in charge of the patient has gained the widest clinical experience. We now use ASTRUP's parameters since this method permits to follow and control the effects of the treatment with ease.

(*iv*) NOTES ON THE TREATMENT OF ACIDOSIS

Calculations of the amount of bicarbonate required to correct acidosis were already proposed by PALMER and VAN SLYKE [16] in 1917. They recommended that deficits should be corrected by giving per kg body weight an amount of acid or base, respectively, corresponding to $0.7 \times \triangle$ mEq total $-CO_2$ of plasma. In other words 0.7 mEq of bicarbonate should be infused to raise plasma bicarbonate by

one mEq/l. Using these amounts secondary alkalosis due to overcorrection is a frequent complication. MELLEMGAARD and ASTRUP [14] argue that calculations of the initial dose should be based on the size of deficits or surpluses only in the extracellular space. They suggest the formula, 0.3× base excess in mEq/l blood per kg body weight. The subsequent doses depend on the result of treatment as controlled by frequent analyses. This amount is about half of that used by PALMER and VAN SLYKE and is in keeping with the recommendations of SINGER et al. [22] who give an amount of 0.35 mEq of bicarbonate for each mEq of bicarbonate deficit in blood plasma.

In applying these recommendations we have again to emphasize the importance of the "physiological approach".

The amount of pathologio acids retained in the body may rapidly change with therapeutic procedures aimed at improving circulation, renal function and the oxydation of acids. In such cases less bicarbonate than calculated will ultimately suffice for neutralizing the negative base excess existing in the extracellular fluid. In other cases, more than the expected amounts of acid can be generated or retained. In young infants, especially in prematures, we must also consider that extracellular fluid occupies a larger proportion of the body than in adults.

Fig. 3 shows the amounts of bicarbonate needed in various acidotic conditions during the first 24 hours of treatment to raise plasma pH above 7.3 and to decrease base excess to moderate values.

The corresponding values for standard bicarbonate before treatment and at the end of the first 24 hours are shown in Table I.

In the acute emergency of diabetic coma the amount of bicarbonate administered in 24 hours is somewhat higher than the "initial" dose recommended by MELLEMGAARD and ASTRUP, while, owing to favourably progressing oxidation and renal elimination of acids, much less proved to be sufficient in severe diabetic acidosis. In the three hopeless cases of uraemia, exhibiting NPN values of about 200 mg per 100 ml, no renal elimination or oxidation of acids was possible. In this "closed system", infusion of the prescribed "initial dose" left us with a considerable base excess of 11.4 mEq/l, and the pH of 7.34 was in part due to persisting hyperventilation. In ketonaemic vomiting we used no bicarbonate at all since saline-glucose solution by promoting the oxidation of acids and by correcting dehydration proved to be sufficient for correcting the acidosis. It should be noted that in these conditions intensive bicarbonate treatment, as practised in France, frequently leads to considerable iatrogenic alkalosis and hypokalaemia [6, 9]. This effect can be predicted by the use of a half forgotten parameter, the "potential bicarbonate" [20], the amount of bicarbonate generated by the relative excess of sodium over chloride when the retained acids depressing the bicarbonate are burned.

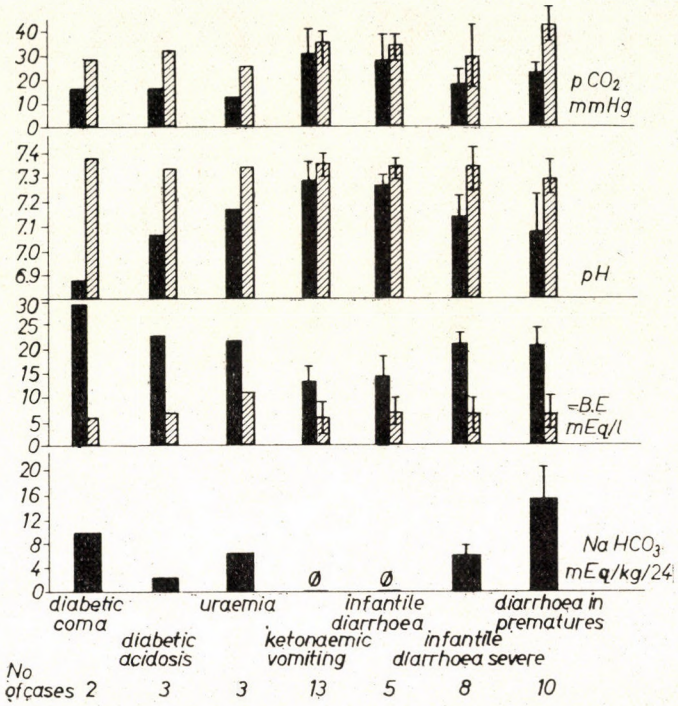


FIG. 3. Amounts of $NaHCO_3$ needed during the first 24 hours of treatment to raise the pH above 7.3 in various acidotic conditions. The left side of each pair of columns shows the pretreatment values, the right side the values measured at the end of the first 24 hours. For further details see text

TABLE I

	No. of cases	Standard bicarbonate mEq/l		Bicarbonate administered mEq/kg/24h
		initial	end of first 24 hours	
Diabetic coma	2	5.5	16.1	9.6
Diabetic acidosis	3	8.4	18.3	2.1
Uraemia	3	8.6	15.1	6.1
Acetonaemic vomiting	13	14.4±2.6	20.3±2.6	0
Diarrhoea in infants, moderate	5	13.5±2.6	18.4±2.5	0
Diarrhoea in infants, severe	8	8.6±2.3	16.6±3.4	5.8±1.4
Diarrhoea in prematures	10	9.7±2.4	18.2±3.0	15.0±5.8

In such situations bicarbonate administration inevitably leads to alkalosis and potassium loss since, to express events in modern terminology, low chloride relative to sodium should raise the renal threshold of bicarbonate [8, 9]. Bicarbonate treatment also proved to be superfluous in diarrhoeal

acidosis of moderate severity. Acidosis in diarrhoea is complex in origin; enteral loss of bicarbonate, generation of acids in the gut due to fermentation of non-absorbed carbohydrates [24], and renal retention of acids due to shock seem to be the main aetiologic factors. These processes may favourably be influenced by rehydration and withholding food. Since these inechanisms operate slowly, more severe cases require an immediate neutralization of acids. The "initial" dose recommended by MELLEMGAARD and ASTRUP proved to be sufficient for the first 24 hours in the majority of older infants. Prematures occupy a special position, requiring surprisingly high amounts of bicarbonate. The average dose was 15 mEq/kg, although base excess and standard bicarbonate were about the same as in severe diabetic acidosis or in severe diarrhoea of older infants. The maximal amount given in the first 24 hours was 24 mEq/kg, about four times the amount of the "initial dose" calculated from the negative base excess. The reasons for this high bicarbonate requirement are not quite clear. Larger extracellular space appears to be but one of the factors concerned. It should also be stressed that premature acidosis shows a conspicuous tendency to relapse. Some cases needed large doses of bicarbonate for ten or more days.

SUMMARY AND CONCLUSIONS

The correlation of the clinical symptoms with the degree of acidosis; the lowest values of pH compatible with survival; and the choice of the various parameters serving as the basis of treatment have been reviewed. The amounts of bicarbonate required to correct acidosis in various disturbances including diabetic coma and acidosis, uraemia, ketonaemic vomiting, diarrhoea in older children and in prematures, were reported. It has been pointed out that bicarbonate requirements depend on the peculiarities of the physiological basis of acidosis in the given case and not only on the extent of acid accumulation as measured by $\triangle$ plasma bicarbonate or the value of negative base excess. If there is a fair possibility that oxydation and/or diminution of acids can rapidly be enhanced by treating the primary disturbance leading to acidosis, bicarbonate treatment is superfluous, provided the base excess does not exceed 12 mEq/l. In ketonaemic vomiting it is even harmful for it may cause secondary alkalosis and hypopotassaemia. If the base excess does not exceed 20 mEq/l and pH is not lower than 7.1, the "initial doses" recommended by MELLEMGAARD and ASTRUP mostly prove to cover requirements for the first 24 hours in diarrhoeal as well as in diabetic acidosis. Premature infants should, however, never be treated without bicarbonate, and the doses should be three to four times higher than those needed in any other acidotic condition of comparable severity.

The fundamental requirement of a successful treatment of any acidotic condition is the frequent laboratory control of the sometimes unpredictable post-therapeutic developments.

References

1. Astrup, P., Siggaard Andersen, O., Jorgensen, K., Engel, K.: The acid-base metabolism. A new approach. Lancet, **1,** 1035 (1960).
2. Bronstedt, J. N.: The conception of acids and bases. Rec. Trav. chim. Pays-Bas **42,** 718 (1923).
3. Clowes, G. H. A., Hopkins, A. L., Simeone, F. A.: A comparison of the physiological effects of hypercapnia in the production of cardiac arrest. Ann. Surg. **142,** 459 (1955).
4. Czerny, A.: Zur Kenntnis der Gastroenteritis im Säuglingsalter. IV. Respirationsstörungen. Jahrb. Kinderheilk. **45,** 271 (1897).
5. Dawes, G. S., Mott, J. C., Shelley, H. J., Stafford, A.: The prolongation of survival time in asphyxiated immature foetal lambs. J. Physiol. (Lond.) **168,** 43 (1963).
6. Debré, R., Royer, P., Lestradet, H.: Metabolic significance of nervous symptoms due to attacks of vomiting with ketosis in children. J. Pediat. **48,** 409 (1956).
7. Gamble, J. L.: Chemical Anatomy, Physiology and Pathology of Extracellular Fluid. Harvard University Press, Cambridge, Mass. 1947.
8. Kassirer, J. P., Berkman, P. M., Lawrenz, D. R., Schwartz, W. B.: The critical role of chloride in the correction of hypokalemic alkalosis in man. Amer. J. Med. **38,** 172 (1965).
9. Kerpel-Fronius, E.: Iatrogenic damage in fluid replacement therapy. Triangle **6,** 217 (1964).
10. Kerpel-Fronius, E., Varga, F., Kovách, I., Kun, K.: Cerebral anoxia in infantile dehydration. Arch. Dis. Childh. **25,** 156 (1950).
11. Kety, S. S., Polis, B. D., Nadler, C. S., Schmidt, C. F.: The blood flow and oxygen consumption of the human brain in diabetic acidosis and coma. J. clin. Invest. **27,** 500 (1948).
12. Kussmaul, A.: Zur Lehre vom Diabetes mellitus. Über eine eigentümliche Todesart bei Diabetikern. Dtsch. Arch. klin. Med. **14,** 1 (1874).
13. Lowry, T. M.: The uniqueness of hydrogen. Chem. and Ind. **42,** 43 (1923).
14. Mellemgaard, K., Astrup, P.: The quantitative determination of surplus amounts of acid or base in the human body. Scand. J. clin. Invest. **12,** 187 (1960).
15. Opie, L. H., Kadas, Th. Gewers, W.: Effect of pH on the function and glucose metabolism of the heart. Lancet **2,** 553 (1963).
16. Palmer, W. E., Van Slyke, D. D.: Studies in alkalosis IX. Relationship between alkali retention and alkali reserve in normal and pathological individuals. J. biol. Chem. **32,** 499 (1917).
17. Peters, J. P., Van Slyke, D. D.: Quantitative Clinical Chemistry. Vol. I. Williams and Wilkins. Baltimore 1932.
18. Schwartz, W. B., Relman, A. S.: A critique of the parameters used in the evaluation of acid-base disorders. New Engl. J. Med. **268,** 1382 (1963).
19. Schwartz, W. B., Hays, R. M., Polak, A., Haynie, G. D.: Effects of chronic hypercapnia on electrolyte and acid-base equilibrium, II. Recovery, with special reference to the influence of chloride intake. J. clin. Invest. **40,** 1238 (1961).
20. Seldin, D. W., Tarail, R.: The metabolism of glucose and electrolytes in diabetic acidosis. J. clin. Invest. **29,** 552 (1950).
21. Singer, R. B., Hastings, B.: An improved clinical method for the estimation of disturbances of the acid-base balance of human blood. Medicine **27,** 223 (1948).
22. Singer, R. B., Clark, J. K., Barker, E. S., Crosley, A. P., Elkinton, J. R.: The acute effects in man of rapid intravenous infusion of hypertonic sodium bicarbonate solution. Medicine **34,** 51 (1955).
23. Stadelmann, R.: Über die Ursache der pathologischen Ammoniakausscheidung beim Diabetes mellitus. Naunyn-Schmiedebergs Arch. exp. Path. Pharmak. **17,** 419 (1883).
24. Torres-Pinedo, R., Lavastida, M., Rivera, C. L., Rodriguez, H., Ortiz, A.: Studies on infant diarrhea. I. A comparison of the effects of milk feeding and intravenous therapy upon the composition and volume of the stool and urine. J. clin. Invest. **45,** 469 (1966).
25. Walter, F.: Untersuchungen über die Wirkung der Säuren auf den thierischen Organismus. Naunyn-Schmiedebergs Arch. exp. Path. Pharmak. **7,** 148 (1877).
26. West, C. D., Smith, W. C.: An attempt to elucidate the cause of growth retardation in renal disease. Amer. J. Dis. Child. **91,** 460 (1956).

Prof. E. Kerpel-Fronius
Tüzoltó-u. 9
Budapest IX., Hungary

Acta Paediatrica Academiae Scientiarum Hungaricae Vol. 8 (3), pp. 279—294 (1967)

Energy Metabolism in Infantile Hypoxia

By

F. VARGA

Department of Paediatrics, University Medical School, Pécs

(Received October 1, 1966)

Hypoxia, especially in the newborn, has been recognized as an important factor of mortality. Extensive investigations have been carried out also in this department in order to elucidate certain aspects of the respiratory distress syndrome, the respiratory disorders of eutrophic infants and the plasma-cell pneumonia of premature and malnourished infants [23—28, 40]. In this paper we shall discuss the effect of the various types of hypoxia on O_2 consumption.

The three types of hypoxia as distinguished by BARCROFT are as follows.

I. Anoxic or arterial hypoxia, a condition in which arterial O_2 tension is reduced either because the O_2 content of inspired air is insufficient or because some pulmonary disturbance prevents the diffusion of O_2 into blood. O_2 supply, being a product of cardiac output and arterial O_2 content, remains inadequate if the latter value is low, in spite of circulation being normal. Babies with bronchopneumonia and plasma-cell pneumonia represented this type of hypoxia in our material.

II. Stagnant anoxia, when arterial O_2 tension is normal, but the O_2 supply to the tissues is deficient owing to a decreased rate of blood flow. O_2 supply is inadequate because cardiac output is low. Babies with diarrhoeal dehydration represented this type of hypoxia.

III. Anaemic hypoxia, when arterial O_2 tension is normal, but the total amount of O_2 is diminished owing to a reduction of the amount of free haemoglobin. This type of hypoxia was represented by methaemoglobinaemic babies.

Other types of hypoxia have not been examined.

MATERIAL AND METHODS

An open type Noyons diapherometer was used in room air, and Knipping's closed apparatus in pure O_2 atmosphere. In arterial hypoxia, it was first in room air and then in a 100 per cent O_2 atmosphere that O_2 consumption was estimated. In 15 normal infants the differences between the two results did not exceed ± 3 per cent so that they were accepted as being mutually comparable. Such parallel examinations were carried out in 16 infants suffering from bronchopneumonia, and in another 16 babies suffering from interstitial plasma-cell pneumonia. The infants with bronchopneumonia were eutrophic, those with plasma-cell pneumonia, premature

or malnourished. The measurements usually lasted one hour.

The effect of chronic hypoxia was studied in four blue babies.

As regards stagnant anoxia, O_2 consumption was determined in 12 severely dehydrated infants before and after the administration of 10 per cent glucose and physiological NaCl for 24 hours. This group included both eutrophic and malnourished babies.

The situation in anaemic anoxia was studied in 6 methaemoglobinaemic patients, before and after recovery.

The babies were asleep or quiet during the examination, and their temperature remained unchanged. Measurements were usually carried out 30 to 60 min. after meals.

VAN SLYKE's volumetric apparatus was employed for the determination of blood gases, ASTRUP's micromethod for that of blood pH and acid-base parameters, on the basis of SIGGAARD-ANDERSEN's nomogram [39]. Blood pO_2 was estimated by means of an O_2 electrode connected to ASTRUP's apparatus, pCO_2 by NUN's interpolation method, blood sugar according to HAGEDORN and JENSEN.

RESULTS AND DISCUSSION

I. Arterial hypoxia

As to O_2-consumption in conditions of arterial hypoxia, OGATA [34] found in the rabbit that O_2 consumption gradually diminished if the inspired air contained less than 14 per cent O_2. A 10 per cent O_2 atmosphere caused a 30 per cent reduction of O_2 consumption in the rat [11]. Mice reduce their O_2 consumption if the inspired air contains less than 20 per cent O_2. MOORE [30, 31] demonstrated the same phenomenon in newborn kittens, while in the rabbit the O_2 poor atmosphere provoked a precipitous diminution of O_2 consumption which ceased promptly in O_2 atmosphere.

Similar examinations on infants were first concerned with respiration. BEHRLE and SMULL [4] studied the effect of 10 to 12 per cent O_2 on the respiration of newly born and older infants. The latter became restless when arterial saturation dropped below 90 per cent; breathing rate was unchanged, but there was an increase in respiratory volume. On the other hand, 24-hour-old babies tolerated a saturation of even less than 80 per cent without increasing their activity.

CROSS et al. [10] found that O_2 consumption in the newborn diminished by about 20 per cent when the inspired air contained only 15 per cent O_2. Their subsequent investigations failed to confirm this finding, but revealed that at neutral temperature there was no difference in O_2 consumption whether the newborns were breathing air or 15 per cent O_2. It was concluded that a reduction of O_2 consumption requires an atmosphere containing less than 15 per cent O_2. OLIVER and KARLBERG [35] found in babies breathing air in a thermoneutral environment an O_2 consumption of 6.2 cu.cm per kg of body weight per minute and practically the same, 6.0 cu.cm, in 15 per cent O_2 atmosphere. On breathing air in a cooler environment (20 to 22 °C). O_2 consumption increased to 7.6 cu.cm while there was no such increase (6.3 cu.cm) on breathing 15 per cent O_2 for 40 minutes. Oesophageal temperature remained unchanged in the cold environment in spite of the lower O_2 consumption. BRODIE et al.

[6] obtained similar results, i.e. body temperature was not reduced on breathing 15 per cent O_2 for 50 minutes. HILL[19] showed that hypoxia induced a prompt reduction of O_2 consumption, while body temperature decreased from 38° to 34 °C, and suggested that the decrease was due to the reduced O_2 consumption. This is in contradiction to the view of GELLHORN [14], who considers the reduction of O_2 consumption a consequence of the decreased body temperature.

In the resting adult, acute arterial hypoxia does not affect O_2 consumption, but the situation becomes critical if O_2 concentration drops to about 9 per cent. In acclimated individuals even an atmosphere with less than 8 per cent O_2 does not affect O_2 consumption [20]. However, under hypoxic conditions maximum performance is considerably less, and peak O_2 consumption is decreased. According to MCCANCE and WIDDOWSON [29], adult animals of small body size in an O_2 poor atmosphere behaved like newborns of different species but the same body size. This phenomenon raised the problem as to whether the hypoxic changes in O_2 consumption depended on body size or maturity, but the quoted findings seem to be supported by results obtained in small adult animals (rabbit, rat, mouse), which reduced their O_2 consumption during hypoxia [34, 12]. According to HILL [19] the response of O_2 consumption to hypoxia is the same in the newborn and 40-day old kitten, and in the mature guinea pig. On the other hand, dogs died in a 6 per cent O_2 atmosphere but their O_2 consumption remained unchanged until death. As will be shown below, we have observed changes in O_2 consumption also in older infants under conditions of arterial hypoxia.

We examined normal infants suffering from bronchopneumonia, and premature and malnourished babies with interstitial plasma-cell pneumonia, led by the consideration that these conditions affect infants with different body size, and so it was hoped that we could study not merely the effect of infection and hypoxia but also that of body proportion on O_2 consumption.

A) A wide range of arterial O_2 saturation was observed in previously well-developing babies suffering from bronchopneumonia. In some, O_2 saturation was considerably less than 70 per cent, the prognostically dangerous limit for adults. Nevertheless, even in infancy, the lower the arterial O_2 saturation, the higher the mortality rate. The tolerance to anoxia of infants is undoubtedly higher than that of adults, and it has frequently been possible to save seemingly hopeless cases without permanent sequelae. There is, however an increasing number of clinical observations to show that children with such antecedents become mentally incompetent [2].

Results obtained in this group are listed in Table I.

The material was divided into two groups, one with an arterial O_2 saturation of more than 80 per cent, the other with less than 80 per cent. In 7 babies suffering from bronchopneumonia and breathing air, and with

more than 80 per cent arterial O_2 saturation, O_2 consumption was 9.0 cu.cm/kg body weight, a value 26.5 per cent higher than that measured under the same circumstances in healthy babies of the same age and body weight (7.1 cu.cm/kg body weight). On breathing 100 per cent O_2 the value was practically unchanged, 9.1 cu.cm/kg body weight. Infection, on the other hand, raised O_2 consumption considerably, in some cases by nearly 10 per cent. Mean arterio-venous O_2 difference was 5.95 per cent, i.e. normal, indicating that O_2 supply was adequate to the increase in O_2 consumption.

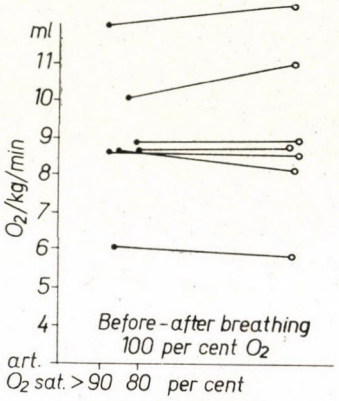


FIG. 1. O_2-consumption in bronchopneumonia. Arterial O_2-saturation $>$ 80 per cent O_2/kg/min.

It is evident from Fig. 1 that in cases of bronchopneumonia where arterial O_2 saturation did not fall below 80 per cent, hypoxia failed to affect O_2 consumption, while it was raised considerably, sometimes to double the initial value by the infection. Saturation always became normal on breathing 100 per cent O_2 for 2—3 minutes. The fact that the normalization of O_2 saturation left O_2 consumption unchanged shows that a decrease of O_2 saturation to 80 per cent does not yet affect O_2 consumption.

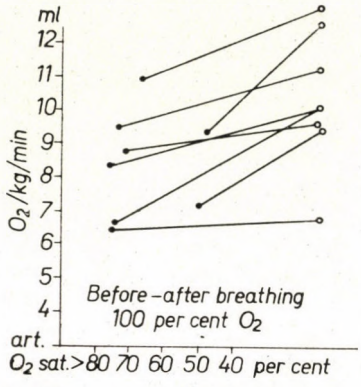


FIG. 2. O_2-consumption in bronchopneumonia. Arterial O_2-saturation $<$ 80 per cent O_2/kg/min.

At levels below 80 per cent, the situation was entirely different.

In this group some very low values for O_2 saturation (down to 48 per cent) occurred. In patients breathing air, mean O_2 consumption was 8.5 cu.cm/kg and rose to 10.1 cu.cm/kg on exposure to 100 per cent O_2 for 10 to 20 min. The increase was significant statistically ($p < 0.1$) On breathing 100 per cent O_2 saturation usually rose to or above 80 per cent. The arterio-venous O_2 difference was less than normal, between 2.5 and 4.5 vol. per cent, in babies whose bronchopneumonia was not associated with dehydration. It is by a rapid systemic circulation that adequate O_2 consumption is maintained in these infants. Since venous blood drawn from the sagittal sinus, narrowing of the arterio-venous O_2-difference

TABLE I

O_2 consumption in bronchopneumonia

No.	Age (months)	Weight (kg)	Length (cm)	Body surface (sq.m)	O_2 consumption cu.cm								Arterial O_2 saturation per c.	Arterio-venous O_2 difference, vol. per c.
					in air				in 100 per cent O_2					
					Absolute	per weight kg	per length cm	per body surface sq.m	absolute	per weight kg	per length cm	per body surface sq.m		
1	7.0	6.13	65	0.320	52.8	8.6	0.810	285	53.6	8.7	0.825	288	80	5.40
2	4.0	4.16	61	0.255	35.9	8.6	0.590	243	34.0	8.1	0.558	230	87	—
3	4.0	2.90	52	0.195	25.0	8.6	0.481	221	24.8	8.6	0.478	220	86	—
4	7.0	5.72	65	0.310	58.3	10.1	0.897	325	62.9	11.0	0.965	351	83	5.18
5	5.0	7.46	64	0.340	90.5	12.1	1.420	460	94.3	12.6	1.472	480	89	—
6	10.0	7.55	69	0.360	46.4	6.1	0.673	223	45.1	5.9	0.655	216	86	7.36
7	9.0	6.20	70	0.338	54.9	8.8	0.785	281	55.3	8.9	0.791	283	85	5.85
Mean	6.5	5.73	63	0.302		9.0	0.808	290		9.1	0.820	295	85	5.95
	±2.37	±4.14	±6.04	±0.057		±1.81	±0.304	±83.3		±2.37	±0.332	±93.5	±8.5	±0.98
1	4.0	3.68	57.5	0.235	34.5	9.3	0.600	254	44.5	12.5	0.775	330	48	2.55
2	12.0	8.00	76	0.400	68.9	6.6	0.910	298	80.5	10.1	1.062	346	75	3.85
3	4.0	4.84	62	0.280	52.8	10.9	0.852	326	63.1	13.0	1.018	390	66	7.09
4	6.2	7.97	66	0.360	75.5	9.5	1.140	362	89.4	11.2	1.350	430	73	6.65
5	3.2	3.0	54	0.205	26.5	8.8	0.492	224	28.8	9.6	0.719	239	71	4.50
6	12.0	6.70	70.5	0.350	51.0	7.6	0.723	253	58.0	8.7	0.824	290	66	5.37
7	3.0	4.09	53.5	0.230	33.5	8.3	0.625	252	38.0	9.6	0.710	288	76	4.53
8	2.0	2.75	46	0.176	17.6	6.4	0.382	173	21.4	6.8	0.466	236	75	9.90
9	3.5	2.75	52	0.194	19.5	7.1	0.356	175	22.0	9.4	0.424	200	50	3.09
Mean	5.5	4.86	60	0.270		8.5	0.675	257		10.1	0.816	305	66	5.28
	±3.8	±2.02	±8.9	±0.077		±1.96	±0.259	±63.6		±3.65	±0.276	±75.5	±33.8	±2.29

meant a rapid systemic flow rate or an increase in cerebral blood flow. In 3 dehydrated patients, arterio-venous O_2 difference was above normal.

These observations showed that the O_2 consumption reducing effect of

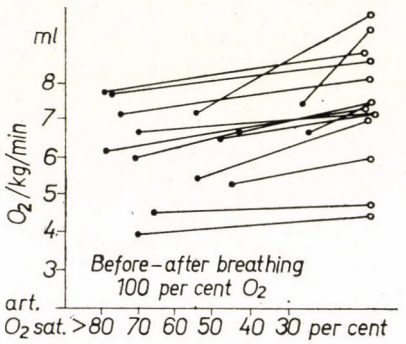


FIG. 3. O_2-consumption in plasma-cell pneumonia. Arterial O_2-saturation < 80 per cent. O_2/kg/min.

hypoxia asserts itself even in infected cases. Hypoxia thus diminishes O_2 comsumption not only in the newborn but also in the older infant. The statement of McCANCE and WIDDOWSON [29] that hypoxia reduces O_2 consumption not only in newborn but also in small adult animals applies to human infants but not to human adults. It would be interesting to determine the age at which hypoxia ceases to diminish O_2 consumption, as it might shed some light on the mechanism involved.

B) In prematures and malnourished infants suffering from plasma-cell pneumonia the effect on O_2 consumption of infection and hypoxia was studied. Such infants survived considerably graver hypoxic periods than normal infants suffering from bronchopneumonia.

Among the total of 16 there was only one infant whose arterial O_2 saturation exceeded 80 per cent (and even this was not more than 81 per cent) so that a division in two groups was not feasible. Mean O_2 saturation amounted to 57 per cent in the other babies of this group, in a fatal case it was 25 per cent. Arterio-venous O_2 difference decreased to 3.33 vol. per cent, but values of 0.45—1.6 vol. per cent were also observed; these latter babies did not survive.

Hypoxia caused in these infants O_2 consumption to decrease to 6.2 cu.cm/kg; it rose to 7.3 cu.cm/kg on breathing 100 per cent O_2; the difference was significant statistically ($p < 0.1$). Due to the changed body proportion of these malnourished infants, O_2 consumption amounted to 8.4 cu.cm/kg after recovery from the pneumonia; therefore, the real value of hypoxic reduction was about double the apparent one.

The fact that 100 per cent O_2 failed to raise O_2 consumption to normal was presumably due to that in several cases arterial O_2 saturation was less than 80 per cent.

Referred to body surface, O_2 consumption was low (154 cu.cm/1.73 sq.m) before, but became normal after breathing 100 per cent O_2. The difference amounted to 50 per cent, showing that hypoxia considerably reduced O_2 consumption as calculated for body surface. Accordingly, bronchopneumonia had a double effect in normal infants, as the infection increased, while hypoxia decreased, O_2 consumption, with the net result of a

Table II

O_2 consumption in plasma-cell pneumonia

No.	Age (months)	Weight (kg)	Length (cm)	Body surface (sq.m)	O_2 consumption cu.cm									Arterial O_2 saturation per cent	Arterio-venous O_2 difference, vol. per cent
					in air				Temp. °C	in 100 per cent O_2					
					Absolute	per weight kg	per length cm	per body surface sq.m		Absolute	per weight kg	per length cm	per body surf. sq.m		
1	3.0	2.88	52	0.195	19.2	6.6	0.370	171	36.4	22.5	7.2	0.430	199	81	7.30
1	2.0	2.2	46	0.162	—	—	—	—	—	—	—	—	—	27	0.46*
2	3.2	2.11	45	0.157	15.9	7.5	0.354	175	36.0	15.5	9.5	0.445	222	65	3.20
3	4.0	3.17	56	0.220	14.2	4.5	0.254	111	36.4	5.3	4.8	0.274	121	79	4.56
4	5.2	4.1	62	0.260	25.4	6.2	0.411	157	36.8	30.4	7.4	0.490	188	71	4.33
5	3.2	2.0	45	0.152	12.0	6.0	0.267	137	36.2	15.1	7.5	0.336	114	75	3.90
6	4.1	2.3	56.	0.189	16.5	7.2	0.295	151	35.6	18.6	8.1	0.332	170	45	1.60*
7	3.0	3.9	57	0.237	21.0	5.4	0.369	154	36.7	23.3	6.0	0.408	168	70	5.40
8	4.2	1.89	49	0.160	7.7	4.0	0.157	83	35.3	8.5	4.5	0.174	92	79	3.6
9	3.0	2.52	46.5	0.170	19.5	7.8	0.419	198	38	21.8	8.6	0.470	222	54	2.5
10	2.0	2.21	49	0.170	16.0	7.2	0.327	163	37	21.6	9.8	0.428	220	46	2.2
11	3.0	2.69	50.5	0.188	20.3	7.8	0.402	187	37.1	23.9	8.9	0.475	220	54	2.21
12	4.0	2.34	47	0.170	12.9	5.5	0.275	130	36.5	16.5	7.05	0.352	168	48	3.64
13	2.2	2.30	49.5	0.173	15.0	6.5	0.301	150	36.2	16.6	7.2	0.336	166	43	4.0*
14	3.0	2.65	47.5	0.173	17.7	6.7	0.373	178	36.5	19.6	7.4	0.413	196	25	1.61*
15	6.2	4.5	62	0.270	30.3	6.7	0.488	195	36.6	32.3	7.2	0.518	210	70	3.9
Mean	4.4 ±1.5	2.8 ±0.3	51.5 ±5.86	0.194 ±0.039		6.2 ±1.14	0.335 ±0.082	154 ±9.88	36.5 ±0.43		7.31 ±1.61	0.389 ±0.087	231 ±69.4	57 ±5.57	3.33 ±1.53

* fatal cases

rise above normal. This higher level did not, however, reach the one observed in non-hypoxic infants suffering from bronchopneumonia. Depending on the degree of undernutrition, infection had hardly any or no effect in malnourished infants; in these only the O_2 consumption decreasing action of hypoxia was operative.

to cause a significant reduction of the blood sugar level; the slight hyperpotassaemia was due to acidosis. The latter was pronounced in some cases, the lowest arterial pH was 7.1; its respiratory origin was shown by the moderate elevation of bicarbonate and pCO_2. Acidosis might play some role in the reduction of O_2 consump-

TABLE III

O^2 consumption after recovery from plasma-cell pneumonia

No.	Weight (kg)	Length (cm)	Body surface (sq.m)	Absolute O_2 consumption (cu.cm)	O_2/weight (cu.cm)	O_2/length (cu.cm)	O_2/body surface (sq.cm)
2	2.05	45	0.154	19.6	9.5	0.435	222
4	4.15	62	0.261	32.0	7.7	0.515	212
9	2.50	46.5	0.170	20.0	8.0	0.430	205
11	2.60	50.5	0.185	21.8	8.4	0.434	203
15	4.3	62	0.270	33.4	7.7	0.538	214
Mean	3.12 ±1.03	53.2 ±8.28	0.208 ±0.313		8.36 ±0.23	0.470 ±0.050	211 ±57

TABLE IV

	Number of cases	Blood sugar mg per 100 ml	K mEq/l	pH	HCO_3 mEq/l	pCO_2 mmHg
Plasma-cell pneumonia	7	70±17	5.5±0.69	7.25±0.11	22.5± 4.7	55 ±10
Range		57—94	4.7—6.0	7.1 —7.4	14.5—29.6	27 —80
Control	6	72±10	4.8±0.74	7.4 ±0.02	21.5± 0.02	37.5 ±0.1

Earlier we have studied the effect of hypoxia on O_2 consumption in cases of plasma-cell pneumonia [27, 28]. We were mainly interested in changes concerning blood sugar, serum potassium and bicarbonate, blood pH and pCO_2. These results are shown in Table IV.

In these infants with plasma-cell pneumonia even severe hypoxia failed

tion, but pH was near to normal in most cases, and the effect of hypoxia was not enhanced at low pH values. It is therefore improbable that respiratory acidosis should either directly or indirectly influence the effect of hypoxia on O_2 consumption.

The present investigations have failed to explain why O_2 consumption diminishes in arterial anoxia. Litera-

ture offers several theories in this respect. According to GIAJA and MARKOVIČ [16], O_2 consumption usually decreases below a pO_2 of 60 mm Hg because the difference between blood and tissue pO_2 is too small to maintain an adequate O_2 supply to the cells. Were this true, O_2 consumption would be lowest at the lowest arterial O_2 saturation. However, our results did not support this theory. GELLHORN's [14] suggestion that the reduction of O_2 consumption was due to low body temperature, a frequent sign in anoxia, has not been supported either. Some regulatory mechanism must be active in the reduction of O_2 consumption, as suggested also by the recent investigations of NAGY [33] who could show that no reduction of energy metabolism and body temperature occurred under the effect of arterial anoxia in rats with epithalamic lesion. It would follow that hypoxia acted *via* the epithalamus and the mechanism becomes promptly operative under the influence of hypoxia. A low pO_2 is presumably the triggering factor. The pO_2 values were between 40 and 80 mmHg in our cases of bronchopneumonia with arterial saturations below 80 per cent. In such cases a linear correlation between hypoxia and O_2 consumption was no longer observable, i.e. the lowest saturation did not coincide with lowest O_2 consumption.

C) As to O_2 consumption, in the four blue babies with congenital heart disease arterial O_2 saturation was below 80 per cent in these infants (with an extreme value of 19 per cent in one case). Arterio-venous O_2 difference was usually very low (1.8 to 2.3 vol. per cent); pO_2 in two cases amounted to 30 and 68 mmHg, respectively. O_2 consumption on the other hand was more or less normal in all cases; restlessness in one case raised it as it does in healthy infants. It has been concluded that, once the organism has adapted itself to chronic hypoxia, this ceases to reduce O_2 consumption (Table V).

II. Stagnant hypoxia

The condition is usually due to dehydration following vomiting and diarrhoea. Its characteristic symptoms are a circulatory disturbance, a comatose state, extrarenal kidney failure and acidotic breathing. As shown earlier [21, 23], all these symptoms are direct consequences of the anoxia caused by anhydraemic circulatory failure, i.e. a reduction of cardiac output. The effect of anhydraemic shock on O_2consumption is a controversial problem. MURLIN and GREER [32] observed as far back as 1914 that O_2 consumption did not change even on a 30 to 50 per cent reduction of the cardiac output, whereas GESELL et al. [15], further SCHLOMOWITZ et al. [38] found a diminution of O_2 consumption after blood losses exceeding 5 to 10 ml/kg body weight. These findings have been confirmed by subsequent reports. GELLHORN [13] suggested a correlation between reduced O_2 consumption and decrease of body temperature, while BLALOCK [5] assumed that the

TABLE V

O_2 consumption

No.	Age months	Weight kg	Length cm	Body surface sq.m	O_2 consumption cu. cm			
					Absolute	per weight kg	per length cm	per body surface sq.m
1	6.0	4.5	64	0.275	34.2	7.6	0.535	216
2	10.0	7.2	71	0.360	49.6	6.9	0.700	192
3	5.0	3.82	63	0.255	47.0	12.3	0.745	320
					40.0	10.5	0.638	277
4	6.0	4.5	56	0.250	32.4	7.2	0.580	224

reduction of O_2 consumption was due to the fall of arterial blood pressure. Several authors accepted this theory since they succeeded in normalizing O_2 consumption by preventing the fall of body temperature [42] or, else, by normalizing cardiac output by infusions of saline [11, 36] or transfusion of blood [15], whereas BRÜNER and BUTZENGEIGER [7] observed a normal O_2 consumption after restoring blood pressure to normal.

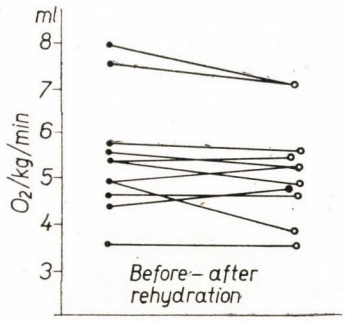


FIG. 4. O_2-consumption in stagnant hypoxia O_2/kg/min.

In 9 infants with severe dehydration, O_2 consumption was estimated before and after successful rehydration.

As is evident from Fig. 4, there was no significant difference between the respective values of O_2 consumption before and after rehydration; the initial scatter was due to the fact that our material included both normal and malnourished infants. But, whatever the initial value was, it remained unchanged after recovery from the condition. Thus anhydraemia in itself did not affect O_2 consumption.

In marasmic infants dehydration is known to be accompanied by hypoglycaemia which may be fatal. As shown by KERPEL-FRONIUS et al. [22], hypoglycaemia is characterized by a preterminal gasping respiration which promptly disappears on the infusion of glucose. It was therefore conceivable that hypoglycaemia might have influenced O_2 consumption in marasmic infants.

As can be seen from Table VII, blood sugar values as low as 19 mg per 100 ml sometimes occurred after a 2-hour fast. O_2 consumption was low as calculated both for body weight and body surface. On glucose infusion the blood sugar level became normal but O_2 consumption failed to

in blue babies

Temperature °C	Arterial O_2		Sinus O_2		Arterio-venous O_2 difference, vol. per cent	Art. pO_2 mmHg	Diagnosis
	Vol. %	Sat. %	Vol. %	Sat. %			
36.0	3.45	19	1.6	9	1.85	—	Fallot's tetralogy
36.6	6.12	53	4.10	35	2.0	—	Fallot's tetralogy
36.4	8.45	61	6.14	44	2.31	30.6	Ivemark syndrome, restless
36.4							quiet
36.6	11.9	79	6.3	42.4	4.7	68	patent ductus arteriosus; coarctation of aorta

change. This again shows that in marasmic infants O_2 consumption is unaffected by dehydration or hypoglycaemia.

III. Anaemic hypoxia

Methaemoglobinaemia, usually due to well-water containing nitrite or nitrate [7] was considered a suitable model for studying the effect of anaemic hypoxia on O_2 consumption, since the condition is promptly relieved on vitamin C or methylene blue treatment [3, 41]. In many of our cases half of the haemoglobin had been oxidized into methaemoglobin so that O_2 saturation fell to 50 per cent but pO_2 remained normal. Arterio-venous O_2 difference was somewhat below and cardiac output somewhat above normal, so that O_2 supply was adequate. The respective values of O_2 consumption during methaemoglobinaemia and after its correction showed no difference.

In the methaemoglobinaemic babies severe metabolic acidosis ensued, in some cases the pH was as low as 7.06 to 7.07. Most of the infants had no or insignificant diarrhoea so that the acidosis was not due to dehydration. Standard bicarbonate and pCO_2 were also low, the base excess was considerably negative, up to −22 mEq/l. Acidosis in these cases was evidently of metabolic origin and the fact that it persisted for a few days before subsiding gradually allowed the inference that metabolic acidosis, at least in infants, does not affect O_2 consumption (Table IX).

Summary

Among the various types of hypoxia, only arterial hypoxia is associated with a reduction of O_2 consumption. It is only at arterial O_2 saturations below 80 per cent that normal babies suffering from plasma-cell pneumonia reduce their O_2 consumption. The reduction may amount to 20 to 50 per cent depending on whether O_2 consumption is referred to body weight or body surface. Infection was found

Acta Paediatrica Academiae Scientiarum Hungaricae 8, 196

Table VI

O_2 consumption in stagnant anoxia

No.	Age month, week	Weight kg	Length cm	Body surface sq.m	O_2 consumption (cu.cm)									Arterio-venous O_2 difference	Temperature °C
					before infusion				after infusion						
					Absolute	per weight kg	per length m	per body surface sq.cm	Weight kg	Absolute	per weight kg	per length m	per body surface sq.cm		
1	1.0	2.74	52	0.190	10.2	3.7	0.197	91	3.05	11.1	3.65	0.213	97	7.40	36.5
2	1.2	3.00	52	0.200	24.1	8.0	0.465	209	3.17	22.1	7.1	0.425	194	10.87	37.2
3	1.2	2.1	47.5	0.160	10.6	5.0	0.224	115	2.52	10.0	3.9	0.211	100	7.00	361
4	1.0	3.7	58	0.238	19.9	5.5	0.344	145	3.94	21.4	5.5	0.370	155	9.31	36.0
5	1.2	3.06	59	0.222	15.4	5.0	0.262	120	3.50	18.7	5.35	0.318	139	7.24	37.3
6	12.0	6.60	73	0.358	50.2	7.6	0.690	248	6.95	52.0	7.2	0.710	250	11.02	36.8
7	3.5	3.06	56	0.215	15.6	5.0	0.279	120	3.18	15.5	4.8	0.277	126	8.01	36.9
8	1.7	3.09	55	0.210	17.3	5.6	0.314	142	3.30	17.5	5.3	0.318	141	9.04	36.2
9	1 0	2.08	47	0.160	11.4	5.5	0.242	128	2.33	11.4	4.9	0.242	129	8.51	36.1
10	5.0	3.0	57	0.212	17.4	5.8	0.308	142	3.25	18.5	5.7	0.324	151	8.1	36.4
11	1.5	1.88	47	0.151	8.8	4.7	0.187	101	2.00	9.4	4.7	0.200	108	7.5	36.1
12	2.5	2.41	49	0.175	10.6	4.4	0.217	106	2.62	12.5	4.8	0.256	124	8.3	36.0
Mean	2.6	3.06	54.3	0.207		5.1	0.310	139	3.3		5.24	0.322	143	8.52	36.3
	±3.17	±1.23	±7.4	±0.053		±1.29	±1.29	±0.098	±45.8		±1.07	±0.142	±41.3	±1.32	±0.5

TABLE VII

O_2 consumption in hypoglycaemia

Age months	Weight kg	Length cm	Body surface sq.m	Loss %	Blood sugar mg per 100 ml	O_2 consumption cu. cm								
						Before glucose infusion					After glucose infusion			
						Absolute	per weight kg	per length cm	per body surface sq.m	Blood sugar mg per 100 ml	Absolute	per weight kg	per length cm	per body surface sq.m
2	2.18	50	0.157	33	19	12.7	5.8	0.255	126	90	12.7	5.8	0.255	124
5	3.1	57	0.220	35	40	21.0	6.8	0.369	169	81	19.5	6.3	0.342	162
2	2.3	51	0.158	33	36	12.9	5.6	0.253	129	56	13.8	6.0	0.270	138
7	4.2	60	0.255	22	21	21.8	5.2	0.364	150	88	23.0	5.7	0.382	169
Mean	2.94	54	0.192	30	29		5.8	0.310	143	79		5.9	0.312	148
	±0.93	±4.8	±0.049	±5.9	±10.56		±0.68	±0.062	±16.4	±15.6		±0.27	±0.060	±20.92

TABLE VIII

O_2 consumption in methaemoglobinaemia

No.	Age month, week	Weight kg	Length cm	Body surface sq.m	O_2 consumption (cu.cm.) before treatment				O_2 consumption (cu.cm.) after treatment				Arterial O_2 saturation %	Arterio-venous O_2 difference, vol. %
					Absolute	per weight kg	per length cm	per body surface sq.m	Absolute	per weight kg	per length cm	per body surface sq. m		
1	1.0	3.50	52	0.212	24	6.8	0.462	195	20.7	5.8	0.398	188	59 96*	5.2
2	0.2	3.05	48	0.190	22	6.9	0.459	191	23.0	7.5	0.486	209	65 80*	5.7
3	2.2	4.70	59.5	0.265	31	6.5	0.520	200	29.5	6.2	0.494	192	50 90*	3.9
4	0.2	3.05	52	0.200	20.5	6.8	0.394	177	20.4	6.8	0.394	176	72 92*	9.04
5	7.0	6.30	71	0.341	36.5	5.8	0.515	186	38.0	6.0	0.525	193	62 95*	3.72
6	1.2	4.37	55	0.242	31.1	7.1	0.548	228	30.0	7.0	0.545	214	78 96*	4.00
Mean	2.0 ±0.63	4.16 ±1.0	56.2 ±8.2	0.241 ±0.055		6.65 ±0.15	0.483 ±0.056	196 ±5.52		6.65 ±0.67	0.473 ±0.054	195 ±4.42	64.3 ±3.26 91.5* ±6.28*	5.26 ±2.01

* O^2 saturation after treatment

to increase and hypoxia to decrease O_2 consumption in eutrophic infants with the net result of a rise above normal but to levels lower than those observed in cases of pneumonia not associated with hypoxia. In infantile atrophy, depending on the degree of malnutrition, infection hardly increased or even failed to increase O_2 consumption, while the decreasing action of hypoxia remained operative and was similar as in normal infants.

In stagnant hypoxia the anhydraemic decrease of cardiac output did not affect O_2 consumption.

In anaemic hypoxia, as observed in cases of methaemoglobinaemia, respiratory or metabolic acidosis failed to affect O_2 consumption.

TABLE IX
Blood pH in methaemoglobinaemia.

Number	Age (months)	pH	Stand. bicarbonate mEq/l	Base excess mEq/l	pO_2 mm Hg	Lactic acid, mg per 100 ml
1	1.5	7.06	6.8	—22	90	
2	2.0	7.13	10.5	—18.5	110	
3	2.0	7.17	12.6	—15	162	50
4	1.5	7.24	—	—	—	—
5	0.5	7.07	9.0	—20.8	118	
6	2.0	7.30	12.0	—17.0	110	41

REFERENCES

1. ADAMSONS, K., Jr.: Breathing and the thermal environment in young rabbits. J. Physiol. (Lond.) **149,** 64 (1958).
2. APGAR, V., GIRDAMY, B. R., MCINTOSH, R., TAYLOR, H. C.: Neonatal anoxia, I. A study of the relation of oxygenation at birth to intellectual development. Pediatrics **15,** 653 (1955).
3. BARCROFT, H., GIBSON, R. H., HARRISON, D. C., MCMURRAY, J.: Familial idiopathic methaemoglobinaemia and its treatment with ascorbic acid. Clin. Sci. **5,** 145 (1945).
4. BEHRLE, F. G., SMULL, N. W.: Differences of somatic and respiratory response to hypoxia in newly born and older infants. Pediatrics **20,** 601 (1957).
5. BLALOCK, A.: Shock following hemorrhage. Arch. Surg. **15,** 762 (1927).
6. BRODIE, H. R., CROSS, K. W., LOMER, T. R.: Heat production in newborn infants under normal and hypoxic conditions. J. Physiol. (Lond.) **138,** 156 (1957).
7. BRÜNER, H., BUTZENGEIGER, K. H.: Arch. Kreislaufforsch. **6,** 34 (1940).
8. COMBY, H. H.: Cyanosis in infants caused by nitrates in well-water. J. Amer. med. Ass. **129,** 112 (1945).
9. CROSS, K. W., TIZARD, J. P. M., TRYTHALL, D. A. H.: The gaseous metabolism of newborn infants breathing 15% oxygen. Acta paediat. (Uppsala) **47,** 217 (1958).
10. CROSS, W. W., FLYNN, D. M., HILL, J. R.: Oxygen consumption in normal newborn infants during moderate hypoxia in warm and cool environments. Pediatrics **37,** 565 (1966).
11. DAVIS, H. A.: Oxygen consumption in hemorrhage and shock. Arch. Surg. **43,** 1 (1941).
12. FLÜCHIGER, E.: Der Sauerstoffverbrauch der Ratte bei vermindertem Sauerstoffpartialdruck. Helv. physiol. Acta **14,** 369 (1956).
13. GELLHORN, E.: Surface heat loss and fall of temperature in shock. Amer. J. Physiol. **120,** 190 (1937).
14. GELLHORN, E.: Autonomic regulations· Interscience Publishers, New York 1943.
15. GESELL, R., FOOTE, F., CAPP, C. S.: Blood volume and oxygen consumption. Amer. Physiol. **63,** 32 (1922).
16. GIAJA, J. MARKOVIČ, L.: Sur l'asphyxie des nouveau-nés. C. R. Acad. Sci.

(Paris) **229,** 1365 (1949).
17. Green, H. D., Brofman, B. L.: Anoxia in shock. Fed. Proc. **2,** 4 (1943).
18. Hill, J. R.: The relation between oxygen consumption, hypoxia, and environmental temperature. J. Physiol. (Lond.) **143,** 64 (1958).
19. Hill, J. R.: The oxygen consumption of newborn and adult mammals. Its dependence on the oxygen tension in the inspired air and on the environmental temperature. J. Physiol. (Lond.) **149,** 346 (1959).
20. Huckabee, W. E.: Relationships of pyruvate and lactate during anaerobic metabolism. III. Effect of breathing low-oxygen gases. J. clin. Invest. **37,** 264 (1958).
21. Kerpel-Fronius, E., Varga, F., Vönöczky, J., Kun, K.: Anoxia in infantile dehydration. Acta paediat. (Uppsala) **40,** 10 (1951).
22. Kerpel-Fronius, E., Varga, F., Kun, K.: Pathogenese der Dekomposition. Mitteilung II. Die Bedeutung der Anoxie, Hypothermie und Hypoglykämie im Endzustand der Säuglingsatrophie. Ann. Pediat. (Basel) **183,** 1 (1954).
23. Kerpel-Fronius, E., Varga, F., Kun, K.: Anoxia in infantile dehydration. Arch. Dis. Childh. **25,** 122 (1958).
24. Kerpel-Fronius, E., Varga, F., Bata, G., Erdélyi, T.: Le problème de l'anoxie chez les prématurés. Med. et Hyg. **19,** 158 (1961).
25. Kerpel-Fronius, E., Varga, E., Mestyán, Gy., Bata, G.: Comparative study of somatic stability in severe malnutrition and prematurity. Acta paediat. Acad. Sci. hung. **4,** 367 (1961).
26. Kerpel-Fronius, E., Varga, F., Mestyán, Gy.: Clinical aspects of stability. Ciba Found. Symp. on Somatic Stability in the Newly Born. Churchill, London 1961, P. 324.
27. Kerpel-Fronius, E., Varga, F., Bata, G.: Blood gas and metabolic studies in plasma cell pneumonia and in newborn prematures with respiratory distress. Arch. Dis. Childh. **39,** 473 (1964).
28. Kerpel-Fronius, Ö., Varga, F., Bata, G.: Közvetlen halálokok koraszülöttek hypoxiájában. Magy. Tud. Akad. Biol. orv. Oszt. Közl. **15,** 45 (1964).
29. McCance, R. A., Widdowson, E. M.: Physiology of the newborn animal. Lancet **1,** 585 (1957).
30. Moore, R. E.: Hypoxia, oxygen consumption and body temperature in newborn kittens. J. Physiol. (Lond.) **133,** 69 (1956).
31. Moore, R. E.: Oxygen consumption and body temperature in newborn kittens subjected to hypoxia and reoxygenation. J. Physiol. (Lond.) **148,** 500 (1959).
32. Murlin, J. R., Greer, J. R.: Oxygen uptake after hemorrhage. Amer. J. Physiol. **33,** 253 (1914).
33. Nagy, L.: Hypoxia okozta energiaforgalom és testhőmérsékletcsökkenés mechanizmusa patkányban. Meeting of Hungarian Physiological Society, 1955.
34. Ogata, H.: Studies in anoxaemia. I. The influence of acute anoxic anaemia with oxygen poor air on respiration. J. Biophys. (Tokyo). **1,** 1 (1923).
35. Oliver, T. K. jr., Karlberg, P.: Gaseous metabolism in newly born human infants. Amer. J. Dis. Child. **105,** 427 (1963).
36. Price, P. B., Hanlon, C. R., Longmire, W. P., Metcalf, W.: Blood gases and oxygen consumption during hemorrhagic shock in dogs. Bull. Johns Hopkins Hosp. **69,** 327 (1941).
37. Pugh, L. G. C. E.: Muscular exercise on Mount Everest. J. Physiol. (Lond.) **141,** 233 (1958).
38. Schlomovitz, B. H., Rouzone, E., Schlomovitz, H. H.: Oxygen consumption during hemorrhage. Amer. J. Physiol. **69,** 465 (1924).
39. Siggaard-Anderson, O., Engel, K.: A new acid base nomogram. Scand. J. clin. Lab. Invest. **12,** 177 (1960).
40. Varga, F., Kerpel-Fronius, E.: Hypoxie und metabolische Störungen bei plasmacellulärer interstitieller Pneumonie der Frühgeburten und Unterernährten. Čs. Pediat. **20,** 317 (1965).
41. Wendell, W. B.: The control of methemoglobinemia with methylene blue. J. clin. Invest. **18,** 179 (1939).
42. Wright, R. D., Devine, J.: Body and surface temperature in shock. Med. J. Aust. **1,** 21 (1944).

Dr. F. Varga
Gyermekklinika
Pécs, Hungary

Acta Paediatrica Academiae Scientiarum Hungaricae Vol. 8 (3), pp. 295—304 (1967)

Oxygen Consumption and Body Temperature of Newborn Rabbits during Recovery from Hypothermia Developed under Various Experimental Conditions

By

GY. MESTYÁN

Department of Paediatrics, University Medical School, Pécs

(Received October 1, 1966)

In premature and full-term infants hypothermia does not alter the thermoneutral zone, which is identical with that of normothermic premature infants. This has convincingly been demonstrated by the observation that subnormal deep body temperature in infants kept at 34—36 °C is not accompanied by an increased O_2 consumption, which points to the important role of cutaneous thermoreceptors in regulation of heat production [3, 9, 10]. In the light of this observation the question arises whether the same relationship between O_2 consumption and body temperature exists at neutral temperature in newborn animals whose body temperature falls considerably on exposure to cold. The "immature" newborn rabbit appears to be a suitable model for studying the question. In earlier investigations [2] it was observed that in thermoneutral environment hypothermia was associated with an O_2 consumption higher than the minimal metabolic rate. Thus, in contrast to premature infants, in the newborn rabbit the thermal state of the core of the body seems to play some role in the control of heat production.

In addition to the relationship of body temperature and the metabolic response to cold, the relationship between minimal O_2 consumption and body temperature has been studied in newborn rabbits with severely impaired chemical thermoregulation. Anaesthesia, the administration of various drugs (hexamethonium, neuromuscular blocking agents) and various experimental procedures sometimes abolished the metabolic response to cold, which rendered the animal suitable for studying a possible direct relationship between body temperature and energy metabolism. The observations to be reported have undoubtedly confirmed the conclusion drawn from investigations performed on adult animals and premature and full-term infants that a fall in body temperature is not accompanied by a decrease in minimal metabolic rate as one would expect if the metabolic rate conformed with van't Hoff's law.

METHODS

Observations were made on unanaesthesized and anaesthesized newborn rabbits. The details of the method and its

modifications according to the various experimental procedures have been described previously [16].

The advantage of the apparatus used was that small modifications and, by attaching a tracheal cannula of small dead space to an external closed circuit of about 130 ml volume, tidal air and respiratory rate could also be recorded. In some cases respiration was paralyzed by means of d-tubocurarine or gallamine. In these experiments the partially immobilized animal was placed in a cylindrical transparent perspex chamber, and negative pressure ventilation was applied by means of a Starling pump. The perspex chamber containing the animal was suspended in a water-bath. When the temperature of the water-bath was abruptly altered the air temperature within the respiration chamber reached its new equilibrium in about 10 min.

Mean blood pressure was recorded from a carotid artery by means of a capacitance manometer. For general anaesthesia urethane was injected intraperitoneally or sometimes intravenously in a dose of 0.5 to 1.5 g/kg. Hexamethonium was given subcutaneously or intraperitoneally in a dose of 10—20 mg/kg, and in some cases intravenously in a dose of 10 mg/kg.

Results and Discussion

Body temperature and O_2 consumption of unanaesthesized newborn rabbits during recovery from hypothermia in a thermoneutral environment

At the beginning of the examinations concerning the regulation of respiratory metabolism of newborn rabbits, O_2 consumption at neutral temperatures was found to be considerably greater than the expected minimal metabolic rate. Continuous recording of rectal or colonic temperature revealed that the unusually high minimal O_2 consumption was always accompanied by a low core temperature. With rising body temperature O_2 consumption fell gradually to the minimal level. Fig. 1 shows O_2 consumption of a 2-day-old rabbit, in a neutral environment, at 2 minute intervals. Recording was started 10—15 minutes after the animal had been placed in the perspex chamber, when the new equilibrium was reached.

During a period of 15 minutes after the measurements had begun O_2 consumption was high and did not change appreciably, then it fell rapidly but further 20 minutes were necessary to reach the basal level.

Simultaneous recording of O_2 consumption, and rectal and colonic temperature undoubtedly showed that hypothermia was responsible for the increased energy metabolism at the neutral ambient temperature. The relation of changes in body temperature and O_2 consumption in 2 hypothermic newborn rabbits during rewarming at an environmental temperature of 35 °C is shown in Fig. 2. The close correlation of changes in the two parameters is quite obvious. During the first 15 minutes, respiratory metabolism was considerably above the minimal level (an increase of 100 to 150 per cent), while the low rectal temperature rose rapidly to 36—37 °C. The raised O_2 consumption approximately corresponded to the level obtainable on exposure to 25—27 °C of a newborn rabbit.

During the further course of recovery from cold exposure, when the rise in body temperature proceeded at a slower rate than before, it took 30 minutes for O_2 consumption to the cold environment to an ambient temperature of 35—37 °C. All rabbits showed a metabolic response to cold accompanied by a fall in rectal temperature. It is obvious from the dia-

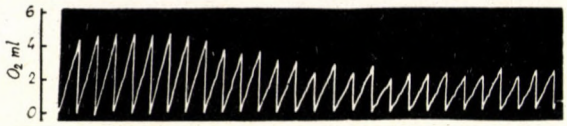


FIG. 1. O_2 consumption in a 2-day-old rabbit weighing 85 g at 2 minute intervals during recovery from hypothermia in a thermoneutral environment

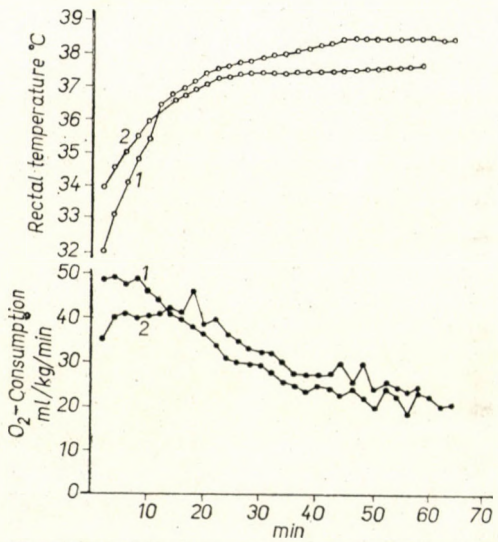


FIG. 2. 1) O_2 consumption (●) and body temperature (○) of a 2-day-old rabbit weighing 65 g. 2) O_2 consumption (●) and body temperature (○) of a 1-day-old rabbit weighing 55 g during rewarming at an ambient temperature of 35°C

reach the minimal value. In fact, metabolic rate at a rectal temperature of 37.3 °C in animal No. 2 and of 38 °C in animal No. 1 was still higher than the basal metabolism.

In Fig. 3, O_2 consumption of 10 rabbits less than 6-day-old is plotted against rectal temperature, showing the relationship of these two parameters after returning the animals from gram that the reduced body temperature exerted a metabolic effect in the warm environment. All animals maintained a raised O_2 consumption for periods of half an hour or more when returned in the neutral environment.

O_2 consumption did not even start to decline before rectal temperature had reached 36 °C or more.

There are two conclusions to be drawn from these observations. First, considerable care must be taken when determining minimal O_2 consumption in newborn animals, to ensure that they have really attained their temperature equilibrium in the neutral thermal environment; there is a danger that the metabolic rate may be overestimated. Second, it would seem that even the temperature gradient across the skin is reversed on placing a newborn rabbit with a rectal temperature of 32—34 °C in a chamber at 35 °C, the low body temperature constitutes an adequate stimulus to increase O_2 consumption. This is in contrast with the observations on premature and full term babies, in whom a reduced body temperature within the thermoneutral zone is not accompanied by an increased metabolic rate.

Minimal O_2 consumption and body temperature of newborn rabbits with severely impaired thermoregulation in a thermoneutral environment

Various experimental procedures (anaesthesia, artificial ventilation, hexamethonium treatment, immobilization) carried out in newborn rabbits often abolished the metabolic response to cold which resulted in a considerable fall of body temperature. The profound hypothermia unaccompanied by an increase in heat production allowed to study the relationship between body temperature and minimal O_2 consumption within wide body temperature ranges after exposure to

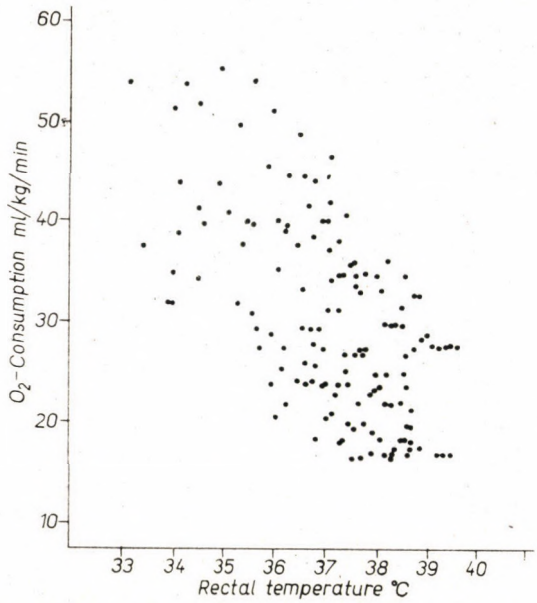


FIG. 3. O_2 consumption in ten rabbits aged 1 to 6 days, in relation to rectal temperature, during recovery from hypothermia at a neutral temperature

cold and during recovery from hypothermia in a thermoneutral environment.

Fig. 4 demonstrates results obtained in newborn rabbits which did not show a metabolic response to cold. It can be seen that over a temperature range from 32 to 38 °C at any given rectal temperature the rate of O_2 consumption was practically the same, and no significant changes occurred during cooling or rewarming. From

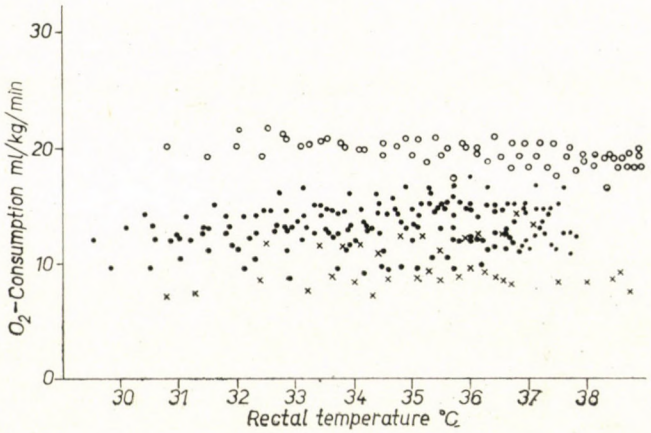


FIG. 4. O_2 consumption in 11 rabbits aged 1 to 11 days, in relation to rectal temperature in the course of rewarming in a thermoneutral environment. None of rabbits showed a metabolic response on exposure to cold. ○ = partial immobilization + tubocurarine, × = partial immobilization + hexamethonium, ● = partial immobilization + urethane

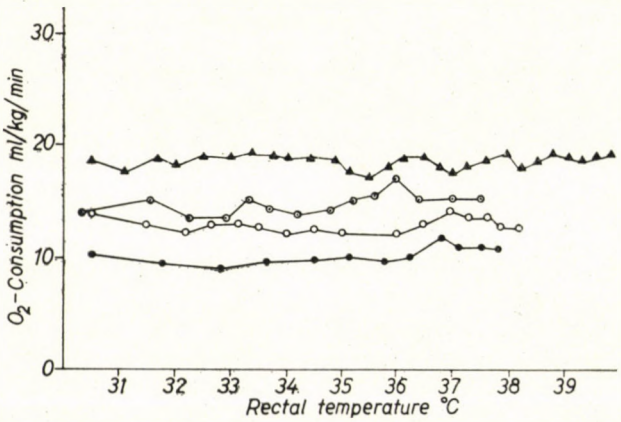


FIG. 5. O_2 consumption in 4 newborn rabbits with severely impaired chemical thermoregulation, as a function of body temperature. ▲ = age: 10 days; body weight: 130 g. Anaesthetized with urethane and paralyzed by tubocurarine, ⊙ = age: 4 days; body weight: 75 g. Immobilized, and anaesthetized with urethane, ● = age: 1 days; body weight: 65 g. Immobilized, and anaesthetized with urethane, ○ = age: 5 days; body weight: 63 g. Immobilized, and anaesthetized with urethane

these observations it follows that in the absence of chemical thermoregulation a change in body temperature does not affect minimal metabolism. It should be noted that the various experimental procedures and condi-

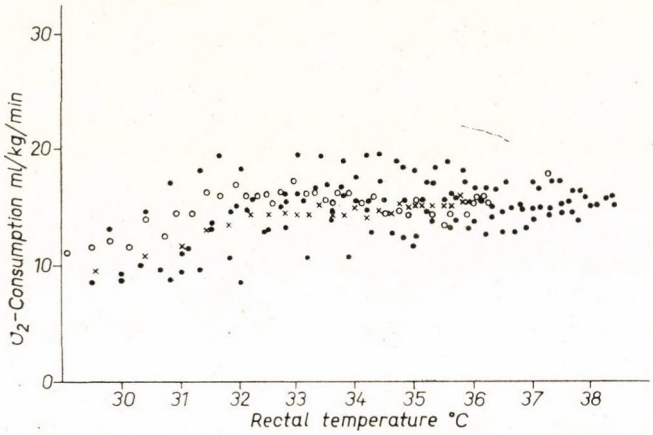


FIG. 6. O_2 consumption in 3 to 10-day-old rabbits in relation to their body temperature during recovery from hypothermia at an ambient temperature of 35°C . No increase in O_2 consumption occurred on exposure to cold. ○ = urethane + tubocurarine + immobilization, × = urethane + hexamethonium + immobilization, ● = urethane + immobilization

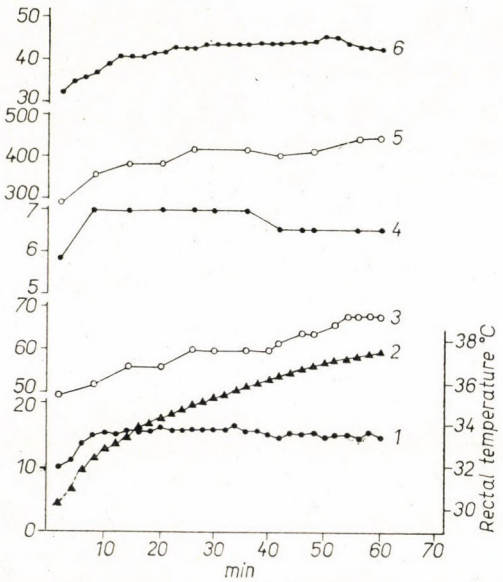


FIG. 7. Recovery from hypothermia in a 10-day-old rabbit weighing 115 g, anaesthetized with 1 g/kg urethane and immobilized. Ambient temperature, 35 °C. 1. = O_2 consumption ml/kg/min, 2. = body temperature, 3. = respiratory frequency min, 4. = respiratory volume ml/kg, 5. = respiratory minute volume/kg, 6. = mean blood pressure mmHg

tions may substantially decrease minimal O_2 consumption, but cooling or rewarming, despite the considerable changes in the thermal state of the body, does not alter the new level of the basal metabolic rate. These observations are consistent with those made in adult rats in which the metabolic response to cold had been abolished by bilateral hypothalamic lesion [12, 13, 14]. These animals were able to maintain a normal or subnormal basal metabolic rate over a wide range of body temperature, and thus no Q_{10} effect could be observed.

A body temperature lower than 32 °C was sometimes found to be associated with a low minimal metabolic rate (Fig. 6), and at the beginning of recovery at 35 °C ambient temperature, O_2 consumption increased gradually until a body temperature of 31.5 to 32 °C had been reached. During the further course of rewarming, O_2 consumption remained unchanged at that higher level. In such animals, as has previously been found in damaged premature infants, rewarming sometimes caused an abrupt rise in minimal metabolism at about the same body temperature (31 to 32 °C). The findings in such a newborn rabbit are shown in Fig. 7. In this experiment, in addition to O_2 consumption and body temperature, respiratory rate and volume and mean blood pressure were recorded. It can be seen that below a body temperature of 32 to 33 °C not only O_2 consumption but the other parameters were also reduced. While, on rewarming, metabolic rate, respiratory volume and blood pressure soon rose to a higher level, respiratory frequency and to a certain extent respiratory minute volume increased steadily throughout the recovery period. The close relationship and parallel changes of these physiological parameters occurred regularly under various experimental condition.

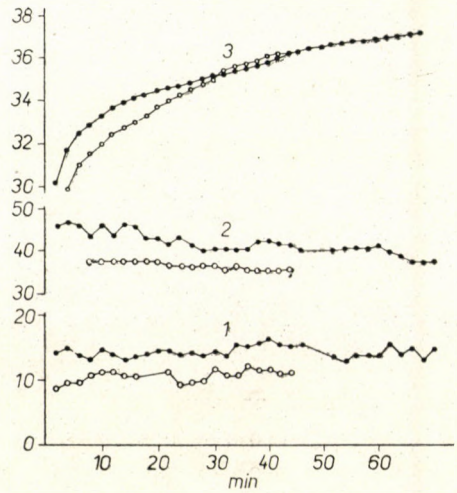


FIG. 8. O_2 consumption, colonic temperature and mean blood pressure during rewarming in a thermoneutral environment. The animals were anaesthetized with urethane (1g/kg) and immobilized. ● = 4-day-old rabbit weighing 75 g, O = 5-day-old rabbit weighing 80 g. 1) O_2 consumption ml/kg/min. 2) Mean blood pressure mmHg 3) Rectal temperature °C

In Fig. 8 two experiments are illustrated in which neither O_2 consumption nor mean blood pressure was reduced at a body temperature lower than 32 °C. On the contrary, in one animal rewarming caused a fall in mean blood pressure from 45 mm Hg to 37 mm Hg.

The rule of van't Hoff refers to the relationship between the change

in O_2 consumption rate and the change in temperature, which is expressed by the formula $Q_{10} = \frac{k\,(t+10)}{kt}$. A 10 °C rise in temperature has been found to cause a 2—3 fold increase in the reaction velocity. The formula has been used in describing the effect of temperature upon functions or processes of biological systems, and the same quantitative relationship has been found. The incorrect application of van't Hoff's prediction in living homoiotherm organisms led to the wide acceptance of a direct linear relation between body temperature and heat production. This concept does not take into consideration that even the Q_{10} of quite a number of simple biochemical processes does not conform with van't Hoff's rule, and its value may change substantially over wide temperature ranges. An even more complicated situation arises when one is attempting to attribute to van't Hoff phenomenon the changes in metabolism of a living organism recorded at different body temperatures.

It became apparent from a series of studies performed on adult rats by DONHOFFER et al. [6, 7, 8] that precaution should be taken in applying the Q_{10} effect to describe the parallel changes in body temperature and O_2 consumption as a cause and effect relationship in the homoiothermic animal. It has been shown, among others, that the increase in heat production associated with hypothermia is not a direct consequence of the rise in body temperature. Essentially the same conclusion has been reached concerning the relation of body temperature to O_2 consumption in hypothermia caused by exposure to cold after chemical thermoregulation had been abolished by bilateral hypothalamic lesions and local heating of the hypothalamus [11]. It follows that under certain conditions considerable changes in body temperature may occur without a notable change in minimal O_2 consumption. The rule of van't Hoff has in addition been applied to explain the changes in energy metabolism observed in newborns exposed to various temperatures. Thus the postnatal rise in minimal O_2 consumption has been partially or totally attributed to the simultaneous rise in body temperature [1, 4, 16, 17, 18]. Our own studies in premature infants revealed no correlation between colonic temperature and minimal O_2 consumption. This has been confirmed in full term infants by ADAMSONS et al. [2]. Recently, SCOPES [19] has reported on the occurrence of a Q_{10} effect in newborn infants aged less than 6 hours, but in babies older than 6 hours no such correlation was found. However, even the best correlation conforming with van't Hoff's prediction does not justify to infer that the observed changes in heat production are directly related to the changes in body temperature.

Observations in damaged newborn infants with severely impaired chemical thermoregulation have shown that not only a fall in body temperature of 2 to 3 °C but also one of 4 to 7 °C does not affect minimal O_2 consumption

[15]. In hypothermic damaged infants exhibiting a very low basal metabolic rate, rewarming to 32 to 32.5 °C occasionally caused an abrupt increase in O_2 consumption which thereafter persisted at this new level.

All these observations already suggested that the absence of the metabolic response to cold does not necessarily render the adult animal or the newborn infant poikilothermic in the sense that the metabolic rate would be dependent solely upon body temperature. The existence of additional control mechanisms by which minimal metabolism, either normal or subnormal, is maintained in spite of considerable changes in body temperature, has strongly been supported by the present observations in newborn rabbits whose metabolic response to cold has been abolished. Just as in the adult animal or the premature infant, in newborn rabbits with impaired thermoregulation, a change in body temperature of 8 to 10 °C, either during cooling or rewarming, has failed to exert a Q_{10} effect upon O_2 consumption. The maintenance of normal or subnormal basal metabolic rate within a surprisingly wide range of body temperature also points to a mechanism involved in the control of minimal metabolic rate whose nature and function remains to be elucidated.

Summary

The relationship of O_2 consumption and body temperature in unanaesthesized and anaesthesized newborn rabbits during recovery from hypothermia in a thermoneutral environment has been investigated.

(i) O_2 consumption of normal rabbits depended upon the thermal state of the body; a core temperature lower than 38 °C was accompanied by an increase in O_2 consumption. It appears that a reduced body temperature has some importance in eliciting an increase in heat production.

(ii) In rabbits with severely impaired chemical thermoregulation no Q_{10} effect upon O_2 consumption could be observed in the temperature range from 32 to 38 °C.

(iii) In addition to the severely impaired chemical thermoregulation, various experimental procedures and conditions may lower the level of minimal O_2 consumption, but neither a considerable rise nor a fall in body temperature caused such a change in the new level of metabolism as one would have expected on the basis of van't Hoff's law. The existence of a control mechanism is suggested by which minimal O_2 consumption, either normal or subnormal, is maintained in spite of considerable changes in the thermal state of the body.

References

1. Adams, F. H., Fujiwara, T., Spears, R., Hodgman, J.: Temperature regulation in premature infants. Pediatrics **33,** 487 (1964).

2. Adamsons, K., Gandy, G. M., James, L. I.: The influence of thermal factors upon O_2 consumption of the newborn infant. J. Pediat. **66,** 495 (1965).

3. Brück, K.: Temperature regulation in the newborn infant. Biol. Neonat. (Basel) **3,** 65 (1961).
4. Brück, K., Parmelee, A. H., Brück, M.: Neutral temperature range and range of "thermal comfort" in premature infants. Biol. Neonat. (Basel) **4,** 32 (1962).
5. Dawes, G. S., Mestyán, J.: Changes in the O_2 consumption of newborn guinea pigs and rabbits on exposure to cold. J. Physiol. (Lond.) **168,** 22 (1963).
6. Donhoffer, Sz., Mestyán, Gy., Obrincsák-Pap. E., Pap, T., Tóth, I.: The mechanism of the rise in O_2 consumption in hyperthermia. Acta physiol. Acad. Sci. hung. **4,** 63 (1953).
7. Donhoffer, Sz., Mestyán, Gy., Pap, T.: Effect of high environmental temperature on the O_2 consumption of thyroidectomized, hypophysectomized rats and related action of thyroxin. Nature (Lond.) **169,** 972 (1952).
8. Donhoffer, Sz., Mestyán, Gy., Szegvári, Gy., Járai, I.: Über den Mechanismus der hyperthermischen Steigerung und der hypoxischen Senkung des Energiewechsels. Acta neuroveg. (Wien) **16,** 390 (1957).
9. Mestyán, J., Fekete, M., Bata, G., Járai, I.: The basal metabolic rate of premature infants. Biol. Neonat. (Basel) **7,** 11 (1964).
10. Mestyán, J., Járai, J., Bata, G., Fekete, M.: Surface temperature versus deep body temperature and the metabolic response to cold of hypothermic premature infants. Biol. Neonat. (Basel) **7,** 230 (1964).
11. Mestyán, Gy., Járai, I., Szegvári, Gy., Farkas, M.: The effect of local heating in the hypothalamus of cats on heat production and body temperature. Acta physiol. Acad. Sci. hung. **17,** 69 (1960).
12. Mestyán, Gy., Mess, B., Szegvári, Gy., Donhoffer, Sz.: Über das Verhalten des Umsatzes der Ratte nach Hypothalamusläsionen in der Wärme und dessen Beziehungen zur Thermoregulation in kühler Umgebung. Acta physiol. Acad. Sci. hung. **15,** 89 (1959).
13. Mestyán, Gy., Mess, B., Szegvári, Gy., Donhoffer, Sz.: Über das Verhalten des Grundumsatzes und der Körpertemperatur der Ratte nach bilateralen elektrolytischen Hypothalamusläsionen. Acta neuroveg. (Wien) **19,** 250 (1959).
14. Mestyán, Gy., Szegvári, Gy., Járai, I., Donhoffer, Sz.: Über die Wirkung von Epithalamusläsionen auf Umsatz und Körpertemperatur der Ratten und deren Vergleich mit dem Verhalten nach Hypothalamusläsionen. Acta physiol. Acad. Sci. hung. **15,** 161 (1959).
15. Mestyán, Gy., Varga, F., Fohl, E., Heim, T.: O_2 consumption of hyper- and hypothermic premature infants. Arch. Dis. Childh. **37,** 466 (1962).
16. Miller, H. C., Behrle, F. C., Niemann J. L., Driver, R., Dudding, B. A.: O_2 consumption in newborn premature infants. Pediatrics **27,** 740 (1961).
17. Mount, L. E.: Metabolic rate and body temperature in the newly born. Ciba Foundation Symposium on Stability in the Newly Born. Ed. G. E. W. Wolstenholme and M.O'Connor, Churchill, London 1961.
18. Mount, L. E., Rowell, J. G.: Body size, body temperature and age in relation to the metabolic rate of the pig in the first five weeks after birth. J. Physiol. (Lond.) **154,** 408 (1960).
19. Scopes, J. W.: Metabolic rate and temperature control in the human body. Brit. med. Bull. **22,** 88 (1966).

Dr. Gy. Mestyán
Gyermekklinika
Pécs, Hungary

Acta Paediatrica Academiae Scientiarum Hungaricae Vol. 8 (3), pp. 305—312 (1967)

Die Wirkung der durch interstitielle plasmazelluläre Pneumonie verursachten anhaltenden Hypoxie auf die psychosomatische Entwicklung

Von

T. Fülöp, G. Farkas und Éva Kaiser

Kinderklinik der Medizinischen Universität, Pécs und Städtliche Kindernervenfürsorge, Pécs

(Eingegangen am 1. Oktober 1966)

Seit langer Zeit befaßt man sich mit der Frage der Folgen der Prämaturität, also mit der Wirkung der Unreife auf die spätere Entwicklung. Ritter [18] war 1849 der erste, der sich mit den Mentaldefekten der frühgeborenen Säuglinge befaßte. Die einschlägige klassische Arbeit von Ylppö [24] erschien 1919: beim Studium von 323 Fällen fand er zu 10% schwere neurale und psychische Störungen. Comberg [5] stellte aus der höheren sozialen Sphäre stammende Frühgeborene (73 Fälle) zusammen, konstatierte aber nur 2% Mentalstörungen. Extrem pessimistisch ist die Zusammenstellung von Capper [4] aus Österreich: unter 103 nachuntersuchten Frühgeborenen fand er 5% Epilepsie, 7% schwere Mentaldefekte und 67% »Debilitas psychica«. Zahlreiche und umfangreiche Ermittlungen mit Hilfe von Fragebogen, klinischen Untersuchungen, Schulstudien, Intelligenzquotienten, unter Anwendung von Kontrollgruppen, haben Sunde [19] in Norwegen und Alm [1] in Schweden durchgeführt.

Die Widersprüche in der Literatur beruhen, was die Häufigkeit der Spätbildung anbelangt, zum Teil auf der Wahl der Kontrollgruppe. Das Kriterium der Auswertbarkeit von Nachuntersuchungen ist in jeder Hinsicht die Untersuchung einer entsprechenden Kontrollgruppe. Diese Vorbedingung ist am besten in der Studie von Drillien [6, 7] aus Edinburgh sowie in der von Harper und Wiener [11] aus Baltimore gewährleistet.

Ein großes Problem bedeutet, welche innerhalb des Begriffes »Unreife« jene kausalen Faktoren sind, die letzten Endes zur Läsion führen. In Betracht kommt vor allem die Hypoxie sowie die Frage, ob die die Frühgeborenen befallenden, mit hypoxischen Schädigungen einhergehenden Erkrankungen die durch Unreife verursachten somatischen und psychischen Störungen beeinflussen bzw. verschlimmern können.

Was die perinatalen Schädigungen im Neugeborenenalter betrifft, so hat Walker [22] 41 asphyktische Frühgeborene 10—12 Jahre hindurch mit entsprechenden Kontrollen beobachtet, wonach er zu der Feststellung gelangte, daß lediglich die Häufigkeit der Verhaltensstörung einen signifikanten Unterschied zwischen den beiden Gruppen zu Lasten der asphyk-

tischen zeigt. UCKO [21] verglich asphyktische und nicht asphyktische Frühgeborene aus der Perspektive von 5 Jahren und sah weder in ihrer intellektuellen noch in ihrer somatischen Entwicklung eine Abweichung, stellte aber einen signifikanten Unterschied in der Hinsicht fest, daß unter den asphyktischen Kindern ungewöhnlich viele vorkamen, bei denen Empfindlichkeit, extreme Reaktivität und schon bei geringer Abweichung vom normalen Lebensverlauf ein ernsthaftes Dysequilibrium wahrgenommen werden kann.

In der ungarischen Fachliteratur, die sich mit der Nachuntersuchung der Prämaturität bzw. der Schädigungen im Neugeborenenalter befaßt, berufen wir uns auf die Arbeiten von MOLNÁR und ANDRÁSOFSZKY [17], BENEDIKT [3] sowie WOHLMUTH und FRÁTER [8, 23].

Da über die Erfassung der durch anhaltende Hypoxie verursachten Schädigungen im Säuglingsalter nur Teilbefunde zur Verfügung stehen, haben wir, um die etwaigen Folgen der prolongierten schweren Hypoxie im Säuglingsalter beurteilen zu können, 6—13 Jahre nach Ablauf der Krankheit Frühgeborene und Säuglinge untersucht, die eine langwierige »arterielle« Hypoxie verursachende interstitielle plasmazelluläre Pneumonie überstanden haben [12, 13, 14].

KRANKENMATERIAL und METHODIK

Von den auf unserer Klinik in den 7 Jahren zwischen 1951 und 1957 behandelten Patienten sind 36 zur Kontrolluntersuchung erschienen. Im Verlauf der gegenwärtigen Erfassung untersuchten wir nur diejenigen 31 Fälle, die bei der Geburt teils als Frühgeborene (23 Fälle) oder in geringerer Zahl (8 Fälle) als intakte Neugeborene in unserer Registratur vorkamen und bei denen die Geburtsanamnese negativ war bzw. peri- oder postnatale anhaltende Hypoxie, wiederholte Anfälle von Apnoe oder schwerer hämolytischer Ikterus ausgeschlossen werden konnten. Eine mittels einmaliger Schleimabsaugung behandelte, kurzwährende Asphyxie haben wir nicht als Ausschließungsgrund angesehen.

Bei unseren Fällen begann die interstitielle plasmazelluläre Pneumonie durchschnittlich im Alter von 70 Tagen und war durch eine sich allmählich entwickelnde schwere Hypoxie, Dyspnoe und Polypnoe, Kreislaufstörung sowie durch eine typische und anhaltende Röntgenveränderung gekennzeichnet.

Zu Vergleichszwecken haben wir 37 ehemalige Frühgeborene zur Nachuntersuchung bestellt. Die als Kontrollen dienenden Frühgeborenen wählten wir möglichst unter solchen aus, die im selben Jahr wie unsere an plasmazellulärer Pneumonie leidenden Patienten geboren waren. Diese wurden in den ersten Lebenstagen wegen ihres niedrigen Gewichtes oder wegen Ernährungsproblemen in die Klinik aufgenommen, litten aber weder perinatal noch später an einer respiratorische oder hypoxische Schädigung verursachenden Krankheit.

Innerhalb der zur Kontrolluntersuchung bestellten beiden Gruppen nahmen wir folgende Untersuchungen vor:

a) Familien- und Schulverhältnisse;

b) Feststellung des mit der allgemeinen Entwicklung des Kindes zusammenhängenden neuropsychiatrischen Zustandes;

c) Ermittlung der elektroenzephalographischen Veränderungen.

Bei der Untersuchung der beiden Gruppen wendeten wir die »double blind«-Methode an, d. h. der Untersucher wußte bei der neuropsychiatrischen und elektro-

enzephalographischen Prüfung nicht, ob es sich um eine Kontrollperson oder um ein Kind handelte, das eine Hypoxie überstanden hatte. Die Befunde wurden nach Durchführung der Untersuchungen in die entsprechende Gruppe eingeordnet.

Ergebnisse

Die Aufschlüsselung nach dem Alter zeigt Tabelle I, die in beiden Gruppen im wesentlichen übereinstimmt. In bezug auf das Geburtsgewicht tritt in der Gruppe der Patienten, welche die plasmazelluläre Pneumonie überlebten, eine gewisse Verschiebung zur höheren Gewichtsgruppe zutage, weil es sich bei 8 der mit normalem Gewicht geborenen 31 Patienten um Atrophiker handelte. Dieser Umstand vermindert aber eher die Möglichkeit von Schädigungen, als daß er sie erhöhen würde.

Tabelle I

Alter im Zeitpunkt der Untersuchung	Kontroll-Frühgeborene (37 Fälle)	Plasmazelluläre Pneumonie (31 Fälle)
6— 7 Jahre	12	14
8— 9 Jahre	12	8
10—11 Jahre	9	8
12—13 Jahre	4	1

Die Ermittlung des Familienmilieus (Tabelle II) erfolgte auf Grund von Umweltstudien, die wir von den Eltern und von den sich mit den Kindern beschäftigenden Pädagogen brieflich erbeten hatten. Die Aufteilung der Wohnorte interessierte uns wegen des Niveauunterschiedes zwischen den städtischen und dörflichen

Tabelle II

	Kontroll-Frühgeborene Prozent	Plasmazelluläre Pneumonie Prozent
Aufteilung nach Wohnort		
Stadt-Vorstadt	16	19
Großgemeinde, Dorf	65	62
Einzelgehöft	3	3
Keine Antwort	16	16
Beruf des Vaters		
Hochschul- oder Universitätsdiplom	3	—
Leitende Betriebsstellung, selbständiger Handwerker	22	16
Facharbeiter	32	52
Hilfs- oder Landarbeiter ..	27	16

Schulen. Viel Sorge bereitete die Aufteilung nach der sozialen Lage, anhand der Literaturangaben [1, 9, 20, 22] und eigener Erfahrungen hielten wir die Einreihung in 4 Gruppen für das Zweckmäßigste, und zwar unter Berücksichtigung der Beschäftigung des Vaters in den letzten Jahren. Wie aus Tabelle II ersichtlich, stimmt die Aufteilung nach dem Wohnort im wesentlichen mit der auf Grund der Beschäftigung des Vaters beurteilten sozialen Lage überein.

Verhalten und Fortschritte in der Schule beurteilten wir nach den von den Pädagogen eingegangenen Antwortbriefen. Aus den Umweltstudien ging hervor, daß die Eltern von 3 eine plasmazelluläre Pneumonie überstandenen Kindern, als Erzieher ungeeignet, d. h. grobe, verkommene, trunksüchtige Menschen waren. Da sich aus dieser Tatsache an und für sich

schwere Verhaltensstörungen ergeben können, haben wir diese 3 Fälle bei der Beurteilung des Schul- und psychischen Verhaltens unberücksichtigt gelassen, und zwar um so eher, als ähnliche Umstände innerhalb der Frühgeborenen-Kontrollgruppe nicht vorkamen. Die Ergebnisse sind in Tabelle III zusammengefaßt, aus der sich herausstellt, daß in der hypoxischen Gruppe doppelt soviel undisziplinierte, mit den Kameraden auffallend grobe Kinder (24%) als in der Frühgeborenen-Kontrollgruppe (11%) zu beobachten waren. Die Studienergebnisse spiegeln ein ähnliches Resultat: die Zahl der mehrmals sitzengebliebenen bzw. nur für die Heilpädagogik in Frage kommenden Kinder ist hoch. Die Fortschritte in den Fertigkeitsfächern (Zeichnen, Turnen, Handarbeit) sind in beiden Gruppen fast dieselben.

TABELLE III

	Kontroll-Frühgeborene Prozent (37 Fälle)	Plasmazelluläre Pneumonie Prozent (28 Fälle)
Verhalten in der Schule		
Aktiv, selbständig	8	11
Anpassungsfähig	30	43
Verschlossen	35	8
Undiszipliniert, grob	11	24
Keine Antwort eingegangen	16	14
Fortschritte in der Schule		
Sehr gut	5	4
Gut	5	21
Mittelmäßig	46	30
Genügend	20	13
Sitzengeblieben oder Heilpädagogik	8	18
In den Fertigkeitsfächern		
ungeschickt	35	41
sehr schwach	12	14

Bei den zur *klinischen Nachuntersuchung* erschienenen Kindern erfolgte eine physische Untersuchung, die Feststellung von Größe und Gewicht, weiterhin die neurologische und Intelligenzuntersuchung (Binet-Bobertag- und Bühler-Hetzer-Test). Die Angaben über die Größen- und Gewichtsentwicklung verglichen wir mit den von BÉDI und Mitarbeitern [2] in Pécs und im Komitat Baranya 1953—1956 gewonnenen Normalbefunden. Nach unseren Ergebnissen tritt zwar bei der hypoxischen Gruppe eine gewisse Unterentwicklung in Erscheinung, doch kann eine signifikante Abweichung von den Normalfällen nicht nachgewiesen werden.

Wie die neurologischen Untersuchungen ergaben, ist das prozentuale Verhältnis der schweren neuralen Schädigungen bei den Kindern, die an plasmazellulärer Pneumonie gelitten haben, höher (16%) als in der Kontrollgruppe (8,1%). Die einzelnen neurologischen Abweichungen sind in Tabelle IV angegeben.

Bei der Ermittlung der intellektuellen Schädigung, der funktionellen Persönlichkeitsstörungen und der Häufigkeit von Neurosen haben wir, um die von erziehungsunfähigen Eltern verursachten Unsicherheitsfaktoren auszumerzen, aus den zuvor schon erwähnten Gründen 3 Fälle unberücksichtigt gelassen. Was die intellektuelle Schädigung anbelangt

TABELLE IV

	Kontroll-Frühgeborene (37 Fälle)	Plasmazelluläre Pneumonie (31 Fälle)
Diplegia spastica	—	1
Diplegia spastica + Hydrozephalus	1	—
Hemiplegia spastica	1	1
Spastische Zeichen	1	1
Zentrale Fazialschwäche	—	1
Artikulationsfehler	—	2
Epilepsie	—	1

(Tabelle V), so waren 51% der Frühgeborenen und 68% der früher an plasmazellulärer Pneumonie Erkrankten in der mentalen Entwicklung zurückgeblieben. Auch die Schwachsinnigen zeigen keine proportionale Verteilung: Die Zahl der Kinder mit einem Intelligenzquotienten unter 80 beträgt in der plasmazellulären Gruppe 29%, in der Kontrollgruppe 13%.

TABELLE V

	Kontroll-Frühgeborene Prozent (37 Fälle)	Plasmazelluläre Pneumonie Prozent (28 Fälle)
Durchschnittsintellekt (IQ. = 91—120)	49	32
Unterdurchschnittlicher Intellekt (IQ. = 81—90)	38	39
Debilitas mentalis (IQ. = 61—80)	8	21
Imbecillitas (IQ. = 41—60)	—	4
Idiotie (IQ. = unter 40)	5	4

Funktionelle Persönlichkeitsstörungen (Tabelle VI), »Neurosen«, Verhaltensanomalien kommen unter den hypoxischen Kindern nahezu dreimal so häufig (28%) als in der Kontrollgruppe (10,8%) vor. Die durch Angstbeklemmungen gekennzeichneten Krankheitsformen befinden sich im Übergewicht, und auffallenderweise ist ein großer Teil der Kinder von langsamerer Psychomotilität, gehemmt, ängstlich, während unter den Frühgeborenen die lebhaften, beweglichen, weniger konzentrierten Kinder $^2/_3$ der Fälle ausmachen. Tabelle VI zeigt die sich auf die Persönlichkeit auswirkenden funktionellen Störungen:

TABELLE VI

	Kontroll-Frühgeborene (37 Fälle)	Plasmazelluläre Pneumonie (28 Fälle)
Angstbeklemmungen	1	3
Enuresis nocturna	2	—
Hypermotilität	1	1
Pavor nocturnus	—	1
Affektiver Atemkrampf	—	1
Stottern	—	1
Verlogenheit, Herumtreiben, Diebstahl	—	1

Die EEG-Befunde klassifizierten wir unter Benutzung der Angaben von GIBBS und GIBBS [10] sowie LESNY [16] und unter Berücksichtigung der für die einzelnen Altersgruppen charakteristischen Variationsmöglichkeiten. Die so gewonnenen Ergebnisse sind in Tabelle VII angeführt, welche keinen signifikanten Unterschied zwischen den beiden Gruppen zeigt.

TABELLE VII

	Kontroll-Frühgeborene Prozent	Plasmazelluläre Pneumonie Prozent
Normal- oder Grenzfall	28	29
Leichte Anomalie	36	29
Allgemeine Dysrhythmie	19	22
Krankhafte Hyperventilation	14	13
Fokale Anomalie	3	7

BESPRECHUNG

Unser Problem war, inwieweit der in den ersten 3 Monaten auftretende schwere, anhaltende Hypoxiezustand die somatische und psychische Entwicklung der Frühgeborenen und in geringerer Zahl der atrophischen Säuglinge beeinflußt. Obwohl die Zahl der nach. untersuchten Fälle sichere Schlüsse nicht erlaubt, gewannen wir den Eindruck, daß in der Gruppe mit plasmazellulärer Pneumonie mehr Schädigungen als unter den Frühgeborenen der Kontrollgruppe anzutreffen waren. Es kamen mehr neurologische Schädigungen sowie mehr »Neurosen« und Verhaltensanomalien vor, was auch aus den Äußerungen der Pädagogen und den psychologischen Untersuchungen eindeutig hervorgeht.

Anhand der Untersuchungsergebnisse glauben wir, daß die von der interstitiellen plasmazellulären Pneumonie hervorgerufene anhaltende Hypoxie die weitere psychosomatische Entwicklung des frühgeborenen oder atrophischen Säuglings beeinträchtigt und sich ihre schädliche Wirkung in erster Linie im gehäufteren Vorkommen von Verhaltensstörungen manifestiert.

ZUSAMMENFASSUNG

Frühgeborene, welche die interstitielle plasmazelluläre Pneumonie überlebten (23 Fälle) und einige atrophische Säuglinge (8 Fälle) wurden 6—13 Jahre nach überstandener Krankheit zur Nachuntersuchung bestellt, um zu ermitteln, inwieweit die durchschnittlich im Alter von 70 Tagen einsetzende schwere und anhaltende Hypoxie als erschwerender Faktor auf die Entwicklung wirkt.

Zur Kontrolle wurden »intakte« Frühgeborene ähnlichen Alters, die ungefähr denselben sozialen und Umweltwirkungen ausgesetzt waren, gleichzeitig untersucht.

Es ergab sich, daß bei den Kindern, welche eine plasmazelluläre Pneumonie überlebten, das prozentuale Vorkommen neuraler Schädigungen (16% : 8,1%), das Verhältnis von Verhaltensstörungen in der Schule (24% : 11%) und die Zahl der »Neurosen«, der funktionellen Persönlichkeitsstörungen (28% : 10,8%) höher ist als in der zur Kontrolle dienenden Frühgeborenengruppe.

LITERATUR

1. ALM, I.: The long-term prognosis for prematurely born children. Acta paediat. (Uppsala) Suppl. **94,** 1 (1953).
2. BÉDI, G., FEJÉR, S., KŐHEGYI, I., KUN, L., VÁRADY, B.: Vergleichsuntersuchungen über die Körperentwicklung. I. Z. ges. Hyg. **7,** 11 (1961).
3. BENEDIKT, A.: Über die Ergebnisse der Nachuntersuchung der in den

Jahren 1955—1959 im Krankenhaus für Frühgeburten und frühgeborene Kinder aufgezogenen Kinder nach der Entlassung bis zum Alter von 3 Jahren. Acta paediat. Acad. Sci. hung. **5**, 223 (1964).
4. Capper, A.: The fate and development of the immature and of the premature child. Amer. J. Dis. Child. **35**, 262, 443 (1928).
5. Comberg, M.: Über Schicksal und Entwicklung von Frühgeborenen bis zum Spiel- und frühen Schulalter. Z. Kinderheilk. **43**, 462 (1927).
6. Drillien, C. M.: Growth and development in a group of children of very low birth weight. Arch. Dis. Childh. **33**, 10 (1958).
7. Drillien, C. M.: The incidence of mental and physical handicaps in school age children of very low birth weight. Pediatrics **27**, 452 (1961).
8. Fráter, R., Wohlmuth, G.: Iskoláskort elért koraszülöttek EEG-vizsgálata. Gyermekgyógyászat **16**, 274(1965).
9. Frisk, M., Takkunen, R. L., Holmström, G.: Small prematures at 6—7 years of age. Ann. Paediat. Fenn. **9**, 197 (1963).
10. Gibbs, F. A., Gibbs, E. L.: Atlas of Electroencephalography I. Addison-Wesley, Boston 1958.
11. Harper, P. A., Wiener, G.: Sequelae of low birth weight. Ann. Rev. Med. **16**, 405 (1965).
12. Kerpel-Fronius, Ö.: Oxygenhiánynyal járó állapotok a csecsemőkorban. Magy. Tud. Akad., Biol. orv. Tud. Oszt. Közl. **3**, 249 (1952).
13. Kerpel-Fronius, Ö., Varga, F., Bata, G., Erdélyi, T.: Le problème de l'anoxie chez les prématurés. Méd. et Hyg. **19**, 158 (1961).
14. Kerpel-Fronius, Ö., Varga, F., Bata, G.: Közvetlen halálokok koraszülöttek hypoxiájában. Magy. Tud. Akad., Biol. orv. Tud. Oszt. Közl. **15**, 45 (1964).
15. Környey, St.: Histopathologie und klinische Symptomatologie der anoxisch-vasalen Hirnschädigungen. Akademie-Verlag, Budapest 1955.
16. Lesny, I.: Elektroenzephalographie im Kindesalter. VEB Verlag, Berlin, 1962.
17. Molnár, S., Andrásofszky, B.: Beobachtungen bei nachträglicher Untersuchung von 356 Frühgeborenen. Mschr. Kinderheilk. **106**, 317 (1958).
18. Ritter zit. (1).
19. Sunde, A.: Die Prognose der Frühgeborenen und die Prophylaxe des Geburtstraumas. Acta obstet. gynec. scand. **9**, 477 (1930).
20. Takkunen, R. I., Frisk, M., Holmström, G.: Small prematures at 6—7 years of age I. Ann. Paediat. Fenn. **9**, 184 (1963).
21. Ucko, L. E.: A comparative study of asphyxiated and nonasphyxiated boys from birth to five years. Develop. Med. and Child Neurol. **7**, 643 (1965).
22. Walker, W. L.: Premature Children with birth asphyxia. Develop. Med. and Child Neurol. **6**, 458 (1964).
23. Wohlmuth, G., Fráter, R.: A koraszülöttség késői következményeinek vizsgálata. Gyermekgyógyászat **16**, 265 (1965).
24. Ylppö, A.: Zur Physiologie, Klinik und zum Schicksal der Frühgeborenen. Z. Kinderheilk. **24**, 1 (1919).

Dr. T. Fülöp
Gyermekklinika
Pécs, Ungarn

Acta Paediatrica Academiae Scientiarum Hungaricae Vol. 8 (3), pp. 313—318 (1967)

Über die Flüssigkeitstherapie des azetonämischen Erbrechens

Von

Gy. Gyódi

Kinderklinik der Medizinischen Universität, Pécs

(Eingegangen am 1. Oktober 1966)

Im Kindesalter ist das azetonämische Erbrechen häufig mit Mattigkeit, Hinfälligkeit und manchmal sogar mit verschieden schweren neurologischen Symptomen verbunden. Wegen der schweren allgemeinen Symptome bezeichneten französische Autoren das Krankheitsbild, für deren Entstehung ihrer Ansicht nach die ketosebedingte Azidose verantwortlich ist, mit der Benennung »letargische, nicht diabetische Azidose«.

Debré und Mitarb. [5] fanden in 11 von 14 ähnlichen Fällen Bewußtseinstörung, Hypotonie und paralytischen Ileus. Auf Grund der in diesen Fällen beobachteten hochgradigen Hypokaliämie und der überzeugenden Wirkung der Kalium-Therapie, gelangten genannte Verfasser zur Folgerung, daß die Entstehung des schweren Krankheitsbildes auf Kaliummangel zurückzuführen ist. Das häufige Vorkommen von Kaliummangel bei azetonämischem Erbrechen haben auch Lelong [8], Chaptal [3] und andere Verfasser bestätigt.

Auf Grund dieser Beobachtungen wurde die These, daß in der Behandlung des azetonämischen Erbrechens der Kalium-Therapie eine wesentliche Bedeutung zukommt, auch in die Lehrbücher aufgenommen.

Unsere Erfahrungen sprechen dagegen dafür, daß diese These einer Revision bedarf. Auffallenderweise wird nämlich über schwere Hypokaliämie im Zusammenhang mit azetonämischen Erbrechen vornehmlich aus Frankreich berichtet, wo dieses Krankheitsbild — wegen der allgemein herrschenden Auffassung, laut der die ketosebedingte Azidose einen wesentlichen pathogenetischen Faktor darstellt — üblicherweise mit Alkalien behandelt wird. Die Patienten von Debré und Mitarb. [5] erhielten vor der Klinikaufnahme ebenfalls eine massive Alkalibehandlung, nach den erwähnten Verfassern ist in der Entstehung des Kaliummangels der auf diese Weise zustandekommenden hypochlorämischen Alkalose eine wesentliche Bedeutung beizumessen.

Auf Grund der Literaturangaben können die schweren Symptome des azetonämischen Erbrechens auf 3 Faktoren zurückgeführt werden:

1. ketosebedingte Azidose,
2. Störungen des Salz- und Wasserhaushalts, d. h. salzmangelbedingte Exsikkose,

3. Hypokaliämie.

Den verschiedenen pathogenetischen Auffassungen entsprechend ist in den verschiedenen Instituten auch die Behandlung unterschiedlich. Während in den Abteilungen, in denen als Hauptgefahr die Azidose betrachtet wird, im Vordergrund der Therapie die Alkali-Behandlung steht, hält eine andere Gruppe der Pädiater in erster Reihe die Normalisierung der Exsikkose bzw. den Ersatz des Kaliummangels für wichtig. Anhand des Gesagten erheben sich die Fragen, ob

1. die Alkalibehandlung berechtigt, notwendig oder etwa schädlich ist?

2. die Hypokaliämie eine unbedingte Folge des azetonämischen Erbrechens ist, oder ob es sich nicht eher um einen iatrogenen Schaden d. h. um eine Folgeerscheinung der Alkalibehandlung handelt?

In vorliegender Arbeit setzten wir uns das Ziel, die angeführten Fragen mit Hilfe von bei azetonämischen Kranken durchgeführten klinischen- und Laboratoriumsuntersuchungen zu beantworten.

Material und Methodik

Die Untersuchungen wurden bei 33, 2—10 Jahre alten azetonämischen Kindern in 2 Perioden durchgeführt. In der ersten Periode (1957—1962) wurden bei 20 azetonämischen Kranken Serum-Elektrolyt- und Van Slykesche Bikarbonatbestimmungen vorgenommen. In der zweiten Periode (1963—1965) wurden bei 13 Patienten außer den Serum-Elektrolyten pH, Standard-Bikarbonat, Base excess und pCO_2 des aterialisierten Kapillarblutes mit der Methode nach Astrup [1, 11] untersucht.

Nebst den angeführten Bestimmungen kam es in sämtlichen Fällen zur Harnuntersuchung und zu den üblichen klinischen Untersuchungen.

Therapeutisch wurden Antibiotika und $\overline{aa}$ NaCl-Dextrose-Infusionen (im allgemeinen 1000—1200 ml) angewandt. Weder Alkalien noch Kalium wurden verabfolgt. Fälle, in denen die Infusionstherapie nicht erforderlich war, wurden in dieses Material nicht aufgenommen. Vergleichshalber kam das Material von Debré [5] zur Anwendung.

Ergebnisse

Bei den 33 azetonämischen Kranken waren, von der sich zu Exsikkose stets gesellenden Mattigkeit und Hinfälligkeit abgesehen, weder neurologische Manifestationen noch auf Hypokaliämie weisende Zeichen zu beobachten. In Anbetracht, daß die wesentlichen Veränderungen bei azetonämischem Erbrechen unseres Erachtens Exsikkose und eine Verbrennungsstörung der Ketosäuren sind, bestrebten wir in erster Reihe die Korrektion dieser Erscheinungen.

Unsere Ergebnisse veranschaulicht Abbildung 1.

Wie darauf die Angaben der Abb. 1 hinweisen, war eine Azidose zwar in sämtlichen unbehandelten Fällen vorhanden, eine derartig schwere Form, die eine Alkalibehandlung beansprucht hätte, kam nur selten vor. Dies wurde durch die Tatsache unterstützt, daß in unseren Fällen der sogenannte potentiale Bikarbonatwert, trotz der Azidose hoch war. Unter potentialem Bikarbonat versteht man nach Seldin und Tarail [10] diejenige Bikarbonatmenge, die nach Ver-

brennung der Ketosäuren aus dem Plasmanatrium und dem stets anwesenden CO_2 neu gebildet wird.

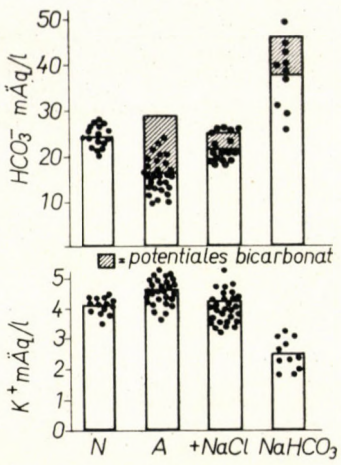


Abb. 1. N = gesunde Kontrolle, A = azetonämische Kranken vor der Behandlung. + NaCl = Nach NaCl-Dextrose-Behandlung. $NaHCO_3$ = mit Bikarbonat behandelte Kranken (Debrés Material)

Der potentiale Bikarbonatwert kann mit Hilfe der von uns auf das Kindesalter adaptierten Gleichung von Seldin und Tarail [10] errechnet werden:

$$\text{Pot } HCO_3 \text{ mÄq/l} = \\ = [\text{Na mÄq/l}] - [\text{Cl mÄq/l} + \\ + NaHCO_3 \text{ mÄq/l} + 14{,}7]$$

Wie auf Abb. 1 ersichtlich, war der Bikarbonatwert bei der Aufnahme mäßig vermindert, der potentiale Bikarbonatwert dagegen ziemlich hoch, d. h. daß es sich um eine Plasmaionkonstellation handelte, bei der im Falle der Verbrennung der Ketosäuren die Azidose unmittelbar in sekundäre Alkalose übergegangen wäre. Dementsprechend war mit einfacher NaCl-Dextrosebehandlung in sämtlichen Fällen die Normalisierung des Bikarbonats und das Verschwinden des potentialen Bikarbonats zu erzielen; sekundäre Alkalose oder Hypokaliämie war in keinem Fall zu beobachten.

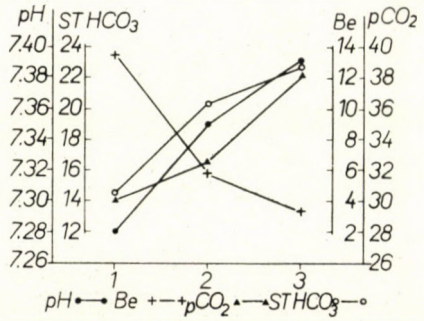


Abb. 2. Änderung des Säure-Basen-Gleichgewichts während der NaCl-Dextrose-Behandlung des azetonämischen Erbrechens. 1 = vor der Behandlung, 2 = nach der Infusion, 3 = 24 Stunden nach der Infusion

In den mit $NaHCO_3$ behandelten Fällen von Debré [5] lag dagegen ausnahmslos eine schwere Alkalose vor, der potentiale Bikarbonatwert blieb auch nach der Behandlung hoch, in manchen Fällen bestand außerdem eine hochgradige Hypokaliämie (Abb. 1).

Die bei unseren 13 azetonämischen Patienten ermittelten, den Säure-Basen-Zustand charakterisierenden Parameter veranschaulicht Abb. 2. Die vor der Behandlung beobachtete mittelschwere Azidose besserte sich unmittelbar nach der NaCl-Dextrose-Infusion und entsprach klinisch einer unbedeutenden, milden kompensierten Azidose (pH: 7,35; pCO_2: 32,7 mmHg). Die Mittelwerte der 24 Stunden nach der Infusion durchgeführten Untersuchungen zeigten bereits ein

normales Säure-Basen-Gleichgewicht. Alkalose war in keinem Fall zu beobachten.

Besprechung

Anläßlich unserer bei 33 mit NaCl-Dextrose-Infusion behandelten azetonämischen Kranken durchgeführten Elektrolyt- und Säure-Basenbestimmungen konnte festgestellt werden, daß die bei der Aufnahme vorliegende mittelschwere Azidose und mäßige Exsikkose während bzw. nach der erwähnten Behandlung aufhörten. Alkalose oder Hypokaliämie kamen in keinem der Fälle vor.

Bei der Feststellung des therapeutischen Plans des azetonämischen Erbrechens muß dem potentialen Bikarbonatwert eine wesentliche Bedeutung beigemessen werden. Dieser Wert ergibt sich im wesentlichen aus dem Verhältnis des Plasma-Natrium- und Chlor-Wertes. Bei azetonämischem Erbrechen ist der Cl-Verlust bedeutender als der Na-Verlust, worauf Hypochlorämie entsteht; wegen der Verbrennungsstörung der Ketosäuren ist aber die Säurevermehrung größer als die Hypochlorämie. In unbehandelten Fällen entstehen zwar Bikarbonatverminderung und manifeste Azidose, nach Verbrennung der Ketosäuren kann sich aber der Plasmabikarbonatspiegel — wie darauf der hohe Wert des potentialen Bikarbonats hinweist — auf einen alkalischen Wert erhöhen.

Wie aus den Angaben von Debré [5] hervorgeht, ist in diesen Fällen die Bikarbonatzufuhr überflüssig und sogar gefährlich. Debré's Patienten erhielten vor der Klinikaufnahme im Verlauf von 2—3 Tagen peroral 80—150 g $NaHCO_3$; diese Therapie hatte in sämtlichen Fällen schwere Alkalose und hochgradige Hypokaliämie zur Folge. Bei unseren unbehandelten Fällen war ein bedeutender Basisverlust d. h. eine Säureüberschwemmung (—13,5 mÄq/l) vorzufinden.

Hätte man dem Patienten demnach die auf Grund der Gleichung (0,3 × Körpergewicht kg × Basis excess mÄq/l) errechnete [9], zur Korrektion des Basisverlustes nötige Bikarbonatmenge zugeführt, so hätte dies angesichts des hohen potentialen Bikarbonats — das sich im Laufe der Heilung in Bikarbonat umwandeln würde — unzweifelhaft eine sekundäre Alkalose herbeigeführt. In diesen Fällen verbrennen nämlich bereits nach einer einfachen Glukosebehandlung die Ketosäuren, was Hypochlorämie und die Erhöhung des Bikarbonatwerts zur Folge hat.

Aus dem Gesagten folgt, daß sowohl die im Laufe der Bikarbonatbehandlung des azetonämischen Erbrechens auftretende Alkalose als auch die Hypokaliämie iatrogenen Ursprungs sind.

2—3 Tage hindurch anhaltendes Erbrechen allein verursacht nach unseren Erfahrungen nur einen mäßigen K-Verlust. In unserem Material war weder bei der Aufnahme noch nach der Rehydration eine erwähnenswerte Hypokaliämie vorzufinden. Bekanntlich entsteht aber bei Alkalose, besonders auf Wirkung von $NaHCO_3$-Zufuhr — ein schwerer renaler K-Verlust.

Corda [4] hat darauf hingewiesen, daß eine $NaHCO_3$-Gabe bei gesunden Kindern den Anstieg der renalen Kalium-Ausscheidung zur Folge hat. Zu ähnlichen Ergebnissen gelangten Leaf und Mitarb. [7] mit Na-Zitrat sowie Black und Millis [2] mit $NaHCO_3$. Kerpel-Fronius und Mitarb. [6]. führten in Tierexperimenten durch Peritonealdialyse mit Na-Laktat hypochlorämische Alkalose und schweren Kaliumverlust herbei.

Demnach vertreten wir die Ansicht, daß in der Behandlung des azetonämischen Erbrechens — von den mit außerordentlich schwerer Azidose einhergehenden Ausnahmsfällen abgesehen — die Alkalibehandlung überflüssig, ja sogar schädlich ist und auch die Kaliumverabfolgung sich erübrigt. Alkalibehandlung kann nämlich Schädigungen bzw. geführliche sekundäre Alkalose und Hypokaliämie verursachen. Mit einfacher NaCl-Dextrose-Infusion konnte die Azidose in sämtlichen unserer Fälle behoben werden, sekundäre Alkalose oder Hypokaliämie waren in keinem Fall zu beobachten.

In schweren, mit Kussmaulscher Atmung verbundenen Azidosefällen sollen ebenfalls nur kleine $NaHCO_3$-Dosen verabreicht werden, da nach der Glukosebehandlung und der Bekämpfung der Exsikkose sich die Menge der Ketosäuren rasch vermindert und der Bikarbonatspiegel normalisiert.

Zusammenfassung

Zwecks Klärung der Frage, ob bei der Behandlung des azetonämischen Erbrechens die Alkali- und Kaliumtherapie notwendig oder schädlich bzw. überflüssig ist, wurden bei 33 Patienten vor und nach NaCl-Glukose-Infusion verschiedene Untersuchungen (Ionogramm, pH, potentialer Bikarbonatwert, Astrupscher Base excess) durchgeführt.

Auf Wirkung einmaliger NaCl-Glukose-Behandlung war in sämtlichen Fällen die Normalisierung der bei der Aufnahme vorgefundenen mittelschweren Azidose und das Verschwinden des anfänglich hohen potentialen Bikarbonatwerts zu verzeichnen, während in der Literatur einige gleichfalls schwere Azidosefälle erörtert wurden, in denen sich nach der Bikarbonatbehandlung schwere sekundäre Alkalose und Hypokaliämie entwickelten. In den untersuchten 33 Fällen war weder Hypokaliämie noch Alkalose vorzufinden. Auf Grund der Ergebnisse wird betont, daß die bei azetonämischen Erbrechen beobachtete Hypokaliämie und sekundäre Alkalose zumeist iatrogenen Ursprungs sind bzw. als Folgen der fast stets überflüssigen oder sogar schädlichen Alkalibehandlung entstehen.

Literatur

1. Astrup, P., Jørgensen, K., Siggaard-Andersen, O., Engel, K.: Lancet **1**, 1035 (1960).
2. Black, D. A. K., Mills, J. N.: Clin. Sci. **13**, 211 (1954).
3. Chaptal, J., Campo, Cl., Paulet, C.: Soc. Sci. med. biol. Montpellier, 1953.
4. Corda, G.: Minerva pediat. **4**, 21 (1952).
5. Debré, R., Royer, P., Lestradet, H.:

J. Pediat. **48,** 904 (1956).
6. Kerpel-Fronius, E., Gáti, B., Dobák, E., Kelemen, I.: Acta med. Acad. Sci. hung. **15,** 207 (1960).
7. Leaf, A., Couter, W. T., Newburgh, L. H.: J. clin. Invest. **28,** 1082 (1949).
8. Lelong, M., Joseph, R.: 24ème Congrès des pédiatres de langue française. **2,** 124 (1953).
9. Mellemgaard, K., Astrup, P.: Scand. J. clin. Lab. Invest. **12,** 187 (1960).
10. Seldin, D. W., Tarail, R.: J. clin. Invest. **29,** 552 (1950).
11. Siggaard-Andersen, O.: Scand. J. clin. Lab. Invest. **14,** 598 (1962).

Dr. Gy. Gyódi
Gyermekklinika
Pécs, Ungarn

Acta Paediatrica Academiae Scientiarum Hungaricae Vol. 8 (3), pp. 319—322 (1967)

Catamnestic Evaluation of Sex Chromatin Results in Intersexuality

By

K. MÉHES and J. CSORDÁS

Department of Paediatrics and Institute of Pathology, University Medical School, Pécs

(Received October 1, 1966)

During the last 10 years, sex chromatin studies have been widely performed for the detection of intersexuality. This simple test has remained significant even in the present era of karyotype studies; still, data are scarce regarding its value in clinical practice, especially in doubtful cases of intersexuality. This has prompted us to carry out a catamnestic survey of earlier sex-chromatin examinations, to establish whether and how far it had contributed to correct diagnosis.

MATERIAL AND METHODS

In the period 1956 to 1965, 117 persons suspect of being sex intergrades were subjected to sex chromatin examination at the Institute of Pathology and, since 1964, in the Department of Paediatrics. The bulk of the material originated from the latter department. The sex chromatin pattern was studied mostly in both buccal and blood smears, and occasionally in skin specimens. In the first period, epithelial cells were stained with acid iron haematoxylin or toluidine blue, but since 1958 only thionine, as recommended by KLINGER and LUDWIG [3], was applied. Results were verified by the Feulgen reaction in about 50 per cent of the cases. Smears containing 20 per cent of sex chromatin were regarded as chromatin positive, those with less than 10 per cent as chromatin negative; if the incidence was between 10 and 20 per cent, fresh smears were examined. Initially, KOSENOW's method [4] was employed for the examination of leukocytes; after it had been shown that only the classic drumstick figures can be classified as sex-specific [6], we applied the original technique of DAVIDSON and SMITH [2] and considered the smear chromatin positive if at least 10 drumsticks per 500 neutrophils were present.

With a view to checking the method, in the years 1959 and 1964 we studied buccal and blood smears from 431 healthy persons of both sexes. Comparison of the results showed ten determinations, i.e. about 2 per cent, to have been erroneous, standard deviation.

RESULTS

Of the 117 examined persons the suspicion of intersexuality seemed to be confirmed in 33 cases on the strength of the first sex chromatin result and the simultaneous clinical findings, but only 24 of them could be kept under continuous observation. These persons have been followed up since the first examination, for a period of one to ten years, and it was possible to form a clear picture of their condition by means of chromo-

TABLE I

Clinical value of sex-chromatin determinations in cases of intersexuality

Nature of anomaly	Number of cases	Pathognomonic	In agreement with final diagnosis	Erroneous or misleading
Turner's syndrome	8	2	4	2
Klinefelter's syndrome	9	4	4	1
Testicular feminization	2	—	2	—
Pseudohermaphroditism (infants) ...	5	1	3	1
Total	24	7	13	4
		83%		17%

some studies, endocrinological tests, surgical exploration, histological and necropsy findings. Thus, the clinical value of earlier sex chromatin determinations could clearly be assessed. Results are shown in Table I.

It is seen from Table I that examination of the sex chromatin pattern was of pathognomonic value in 7 cases, i.e. in about 25 per cent of the patients. In all these cases it was the routine sex chromatin test which gave rise to a suspicion of intersexuality, so that further investigation was instituted in view of the disagreement between the nuclear and the phenotypic sex. A characteristic case in this group was that of a 6-year old girl who had been admitted for the surgical repair of her webbed neck. Sex chromatin determination in skin, buccal and blood smears revealed a negative chromatin pattern which, combined with the child's stature and the results of endocrine tests, justified a diagnosis of Turner's syndrome. The examination was repeated in 1965, when the patient was 12 years of age; a 45/XO pattern was revealed, characteristic of Turner's syndrome.

Another noteworthy finding was the negative chromatin pattern of a 6-week-old female baby in 1958, who was subsequently found to be suffering from the same syndrome.

Of especial significance was the sex-chromatin examination in the identification of four cases of Klinefelter's syndrome, investigated on account of slight gynaecomastia and, in one case, on that of homosexuality.

Determination of the chromatin pattern was useful in 13 cases (i.e. in more than 50 per cent) inasmuch as it confirmed the clinically suspected intersexuality; typical somatic signs and laboratory findings, combined with the result of sex chromatin examination, sufficed for reliable diagnoses.

The determination of sex chromatin was misleading in four cases, i.e. about 17 per cent. A positive chromatin pattern was erroneously registered in two cases of Turner's syndrome; and a baby, suspected of pseudohermaphroditism, was classified as a male genotype, although necropsy later revealed female internal genital organs with histologically intact ovaries. The fourth error was committed in connexion with a young man of eunuchoid appearance; although twice he was considered chromatin negative on the evidence of buccal smears, a subsequent study showed a 47/XXY pattern, indicative of Klinefelter's syndrome.

Chromosome studies from lymphocytes and the *post-mortem* findings showed the original results to have been false in these cases. It is, however, possible that we were dealing with instances of mosaicism, the elucidation whereof would have required further studies. This possibility has been supported by one of the cases of Turner's syndrome in which the leukocytes had drumsticks, while the buccal smear showed a negative chromatin pattern.

Discussion

Sex-chromatin determination was diagnostically useful in 20 of the 24 cases of intersexuality, while incorrect results retarded the diagnosis in four cases. These four cases should serve as a warning that knowledge of the chromatin pattern does not yet suffice for a reliable diagnosis, and chromosome studies have also to be made, especially if repeated chromatin examinations yield contradictory results. It should be remembered that a disagreement between nuclear and phenotypic sex is always indicative of some anomaly, while agreement does not exclude its possibility. Our observations in this respect are in harmony with the literary data. In the course of large-scale sex chromatin screening tests in newborns, MacLean et al. [5] performed simultaneous karyotype examinations. They identified 37 sex intergrades and concluded that, while sex chromatin determination in itself suffices for the identification of individuals with a surplus or deficient number of X chromosomes, it is not suitable for the recognition of XYY and XYYY patterns and is frequently misleading in cases of mosaicism. This has been confirmed by Boczkowski and Teter [1] in 13 cases of intersexuality of which 3 had mosaicism which the chromatin pattern failed to indicate.

The relatively high incidence of erroneous results in our cases may have been due to eventual mosaicisms and also to incorrect staining. The examiner should be ignorant of the material to be examined. Especially in cases of intersexuality where the percentage of sex chromatins is often near the limit value, the examiner may be influenced by the patient's first name. It is therefore advisable to mark the smears by numbers or symbols. A further safeguard against errors is the simultaneous study of several specimens and the examination of as many nuclei as possible.

The present results seem to justify the inference that determination of the chromatin pattern is a useful method for the identification of intersexuality.

Acknowledgement

We are indebted to Professor G. Romhányi and Dr. K. Jobst for useful advice and assistance in this study.

Summary

The chromatin pattern has been examined in 117 patients suspected of intersexuality. Out of this total, 24 individuals proved to be sex intergrades. Follow-up studies were made to establish the value of sex chromatin results in correct diagnosis. It was found that the original results were diagnostically useful in 20 and misleading in 4 cases.

References

1. Boczkowski, K., Teter, J.: Clinical, histologic and cytogenetic observations in intersexuality. Report of 13 cases. Obstet. and Gynec. **27,** 7 (1966).
2. Davidson, W. M., Smith, D. R.: A morphological sex difference in the polymorphonuclear neutrophil leucocytes. Brit. med. J. **2,** 6 (1954).
3. Klinger, H. P., Ludwig, K. S.: A universal stain for the sex chromatin body. Stain Techn. **32,** 235 (1957).
4. Kosenow, W., Scupin, R.: Geschlechtsbestimmung auf Grund morphologischer Leukocytenmerkmale. Klin. Wschr. **34,** 51 (1956).
5. MacLean, N., Harnden, D. G., Court Brown, W. M., Bond, J., Mantle, D. J.: Sex chromosome abnormalities in newborn babies. Lancet **1,** 286 (1964).
6. Méhes, K.: Nuclear projections in neutrophils. Blood **28,** 598 (1966).

Dr. K. Méhes
Gyermekklinika
Pécs, Hungary

Acta Paediatrica Academiae Scientiarum Hungaricae Vol. 8 (3), pp. 323—326 (1967)

The Role of Erythrocyte Glucose-6-Phosphate Dehyrogenase Deficiency in Icterus gravis neonatorum

By

E. SULYOK and P. CHOLNOKY

Department of Paediatrics, University Medical School, Pécs

(Received October 1, 1966)

Some drugs are known to induce haemolysis in sensitive persons [1, 9, 6, 23, 35, 29, 19]. In such cases the study of erythrocyte enzymes often revealed a deficiency of glucose-6-phosphate dehydrogenase (G-6-PD), the enzyme which catalyzes the first step of direct oxydation of glucose [1, 7]. In normal erythrocytes this process provides the cell with reduced nicotinamide adenine dinucleotide phosphate ($NADPH_2$), formerly called reduced triphosphopyridine nucleotide (TPNH), the compound necessary for maintenance of a normal level of reduced glutathion; this in turn plays an important role in the integrity of the red cell membrane. The deficiency is genetically determined and transmitted as a sex-linked gene with intermediate dominance [5, 8]. The deficiency occurs in most races, but with various frequencies [3, 8, 14, 17, 30, 36], the gene frequency is rather high in Negroes, while the defect is practically absent in Scandinavians. The clinical manifestations may be different in Negroes and non-Negroes [24].

SZABÓ and VIRÁG [28] reported on a case in Hungary and they performed a screening study involving 404 persons both healthy and with various diseases. They also gave a detailed description of the biochemical background of the disease.

The disorder sometimes leads to severe haemolytic jaundice during the early neonatal period [6, 10—15, 18, 21, 24—26, 32, 33]. We have attempted to assess the role of the defect in icterus gravis.

MATERIAL

The material consisted of all newborns with non-obstructive jaundice admitted to our department between January 1, 1959, and December 31, 1965. Patients with a birth-weight less than 2500 g were excluded; all neonates had had a maximal bilirubin level higher than 14 mg per 100 ml (determined by the method of JENDRASSIK and GRÓF). The enzyme determination took place between March 1, 1966 and April 10, 1966, thus the youngest patient was 4 months, the oldest one 7 years old at the time of investigation.

METHOD

We applied TÖNZ's qualitative method [31]. It is based on differential staining of haemoglobin and methaemoglobin in the erythrocyte. The normal red cell is able to reconvert methaemoglobin to haemoglobin by means of $NADPH_2$ sufficiently produced by the direct oxydation of glucose. G-6-PD deficient cells are not able to

do so, therefore they can be distinguished from the normal cells. In normal persons this procedure results in a film of haemoglobin-containing, well-stained erythrocytes (Fig. 1). In the hemizygous G-6-PD deficient male and in the homozygous deficient female there are only "empty" cells to be seen (Fig. 2). According to LYON's hypothesis [22] there are two different cell populations in the heterozygous female: enzyme activity in each cell depends on whether the paternal or maternal X-chromosome was genetically active in it.

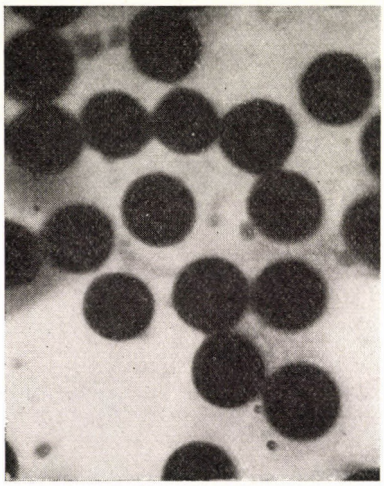


FIG. 1

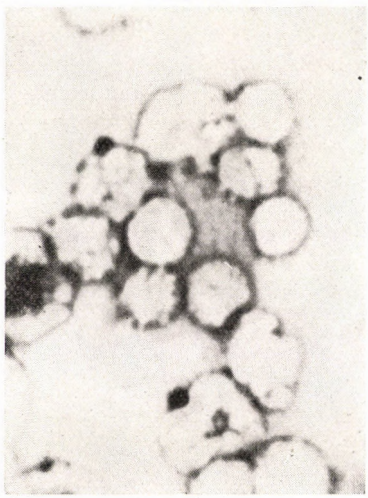


FIG. 2

Apart from this morphological approach, we determined the methaemoglobin reducing capacity in each blood sample in order to avoid possible subjective errors in the evaluation of blood films; after adding $NaNO_2$ the methaemoglobin — haemoglobin ratio was measured before and after incubation in the presence of methylene-blue and glucose.

RESULTS

118 cases have been examined. 41 had A-0, 5 B-0, 3 A-B, 29 Rh incompatibility, 13 had both types of incompatibility. In 23 cases (19.4 per cent) there was no blood group antagonism between mother and child (Table I). In none of these cases were we able to demonstrate a partial or complete deficiency of G-6-PD.

DISCUSSION

In populations where the defect is common, the enzymopathy plays an important role among the causes of neonatal jaundice. We do not exactly know how this deficiency leads to haemolysis in the newborn. It can be ascribed to drugs taken by the mother during late pregnancy, to unknown maternal factors passing the placenta, to the process of delivery (hypoxia, acidosis) or to drugs administered to the newborn (e.g. vitamin K).

The closest relation between neonatal jaundice and G-6-PD deficiency has been described in Greece. DOXIADIS et al. found the defect in 4.6 per cent of the newborns. Jaundice developed in 34 per cent of the affected newborns whereas in those with normal enzyme activity the incidence amounted to 9.1 per cent [12].

TABLE I

Incompatibility	Males	Females	Both sexes
A—0	22	19	41
B—0	3	2	5
A—B	3	0	3
Rh	16	13	29
Rh and AB0	8	5	13
None	21	3	24
Uncertain	3	0	3
Total	76	42	118

Although our material is not sufficient for drawing conclusions valid for the general population of Hungary, it still permits the exclusion of a gene frequency of 0.031 or higher at the 5 per cent level, and of 0.045 higher at the 2 per cent level, had the sample randomly been selected. Our material was, however, composed assortatively, it had been chosen from the general population by the presence of a frequent sign of the enzyme defect, namely neonatal jaundice. We may therefore assume that the gene frequency is much lower than that given above. In spite of this, we feel that the defect must be sought for in every case of neonatal jaundice of unknown origin.

SUMMARY

118 cases of previous Icterus gravis neonatorum were reinvestigated for G-6-PD deficiency. None of these exhibited the disorder. It has been concluded that the occurrence of this enzymopathy must be rather low in Hungary; the gene frequency is probably lower than 4.5 per cent.

Addendum. Since submitting this manuscript a similar survey has been published by *J. Rosta et al.* (Acta paediat. Acad. Sci. hung. **8,** 41, 1967.) Their examinations on 70 mature infants suffering from icterus gravis of unexplained origin also led to the conclusion that G-6-PD deficiency does not seem to be a frequent cause of neonatal jaundice in Hungary.

REFERENCES

1. BEUTLER, E., DERN, R. J., FLANAGAN, C. E., ALVING, A. S.: The hemolytic effect of primaquine. VII. Biochemical studies of drug-sensitive erythrocytes. J. Lab. clin. Med. **45,** 286 (1955).
2. BEUTLER, E., DERN, R. J., ALVING, A. S.: The hemolytic effect of primaquine. IV. The relationship of cell age to hemolysis. J. Lab. clin. Med. **44,** 439 (1954).
3. BEUTLER, E.: The glutathione instability of drug-sensitive red cells. A new method for the in vitro detection of drug sensitivity. J. Lab. clin. Med. **49,** 94 (1957).
4. BEUTLER, E., YEH, M. K. Y., NECHELES, T.: Incidence of the erythrocyte defect associated with drug-sensitivity among oriental subjects. Nature (Lond.) **183,** 684 (1959).
5. BROWNE, E. A.: The inheritance of an intrinsic abnormality of the red blood cell predisposing to drug-induced hemolytic anemia. Bull. Johns Hopkins Hosp. **101,** 115 (1957).
6. CAPPS, F. P., GILLES, H. M., JOLLY, H., WORLLEDGE, S. M.: G-6-PD deficiency and neonatal jaundice in Nigeria. Their relation to the use of prophylactic vitamin K. Lancet **2,** 379 (1963).
7. CARSON, P., FLANAGAN, C. L., ICKES, C. E., ALVING, A. S.: Enzymatic deficiency in primaquine-sensitive erythrocytes. Science **124,** 494 (1956).
8. CHILDS, B., ZINKHAM, W., BROWNE, E., KIMBRO, E., TORBERT, J. V.: A genetic study of a defect in glutathione metabolism of the erythrocyte. Bull. Johns Hopkins Hosp. **102,** 21 (1958).
9. DERN, R. J., BEUTLER, E., ALVING,

A. S.: The hemolytic effect of primaquine. II. The natural course of the hemolytic anemia and the mechanism of its self-limited character. J. Lab. clin. Med. **44,** 171 (1954).
10. Doxiadis, S. A., Fessas, P. H., Valaes, T.: Erythrocyte enzyme deficiency in unexplained kernicterus. Lancet **2,** 44 (1960).
11. Doxiadis, S. A.: A new aetiological factor of severe neonatal jaundice. Lancet **1,** 297 (1961).
12. Doxiadis, S. A., Valaes, T., Karakalis, A., Starrakalis, D.: Risk of severe jaundice in G-6-PD deficiency of the newborn. Differences in population groups. Lancet **2,** 1210 (1964).
13. Doxiadis, S. A., Valaes, T.: The clinical picture of G-6-PD deficiency in early infancy. Arch. Dis. Childh. **39,** 545 (1964).
14. Engelson, G., Kjelman, B.: Red cell G-6-PD and glutathione stability in neonatal hyperbilirubinaemia. Acta paediat. scand. **52,** 82 (1963).
15. Flatz, G., Thanangkul, O., Simarak, S., Manmontri, M.: G-6-PD deficiency and jaundice in newborn infants in Northern Tailand. Ann. paediat. (Basel) **203,** 39 (1964).
16. Gross, R. T., Hurwitz, R. E.: The pentose-phosphate pathway in human erythrocytes. Pediatrics **22,** 453 (1958).
17. Gross, R. T., Hurwitz, R. E., Marks, P. A.: An hereditary enzymatic defect in erythrocyte metabolism: G-6-PD deficiency. J. clin. Invest. **37,** 1176 (1958).
18. Gross, R. T.: G-6-PD activity in hemolytic disease of the newborn. Amer. J. Dis. Child. **102,** 591 (1961).
19. Kimbro, E.: The mechanism of hemolytic anemia induced by nitrofurantoin (Furadantin). Bull. Johns Hopkins Hosp. **101,** 118 (1957).
20. Kirkman, H. N., Riley, H. D.: Congenital non-spherocytic hemolytic anemia. Amer. J. Dis. Child. **102,** 313 (1961).
21. Levin, S. E., Freiman, I., Charlton, R. W.: G-6-PD deficiency and neonatal jaundice in South African Bantu infants. J. Pediat. **65,** 757 (1964).
22. Lyon, M. F.: Sex-chromatin and gene action in the mammalian X-chromosome. Amer. J. hum. Genet. **14,** 135 (1962).
23. Newton, V. A., Bass, J. C.: Glutathione sensitive chronic non-spherocytic hemolytic anemia. Amer. J. Dis. Child. **96,** 501 (1958).
24. O'Flynn, M. E. D., Hsia, D. Y.: Serum bilirubin levels and G-6-PD deficiency in newborn American Negroes. J. Pediat. **63,** 160 (1963).
25. Panzion, F.: L'ictère grave du nouveau-né associé à une deficience en G-6-PD. Biol. Neonat. (Basel) **2,** 167 (1960).
26. Shahidi, N. T., Diamond, L. K.: Enzyme deficiency in erythrocytes in congenital non-spherocytic anemia. Pediatrics **24,** 245 (1959).
27. Smith, G., Vella, F.: Erythrocyte enzyme deficiency in unexplained kernicterus. Lancet **1,** 1133 (1960).
28. Szabó, L., Virág, I.: A vörösvérsejtek glucose-6-phosphat dehydrogenase enzym-defektusa. Orv. Hetil. **105,** 2318 (1964).
29. Szeinberg, A., Sheba, C., Hirshorn, N., Bodonyi, E.: Studies on erythrocytes in cases with past history of favism and drug-induced acute hemolysis. Blood **12,** 603 (1957).
30. Szeinberg, A., Sheba, C., Adam, A.: Selective occurrence of glutathione instability in red blood corpuscles of the various Jewish tribes. Blood **13,** 1043 (1958).
31. Tönz, O.: Zur Problematik der Heterozygotie beim G-6-PD. Mangel. Ann. paediat. (Basel) **204,** 24 (1965).
32. Weatherall, D. J.: Enzyme deficiency in hemolytic disease of the newborn. Lancet **2,** 835 (1960).
33. Yue, P. C. K., Strickland, M.: G-6-PD deficiency and neonatal jaundice in Chinese male infants in Hong-Kong. Lancet **1,** 350 (1965).
34. Zinkham, W. H., Childs, B.: Effect of naphthalene derivates on glutathione metabolism of erythrocytes from patients with naphthalene hemolytic anemia. J. clin. Invest. **36,** 938 (1957).
35. Zinkham, W. H., Childs, B.: Effect of vitamin K and naphthalene metabolites on glutathion metabolism of erythrocytes from normal newborns and patients with naphthalene hemolytic anemia. Amer. J. Dis. Child. **94,** 420 (1957).
36. Zinkham, W. H., Lenkard, R. E., Childs, B.: A deficiency of G-6-PD activity in erythrocytes from patients with favism. Bull. Johns Hopkins Hosp. **102,** 169 (1958).

Dr. E. Sulyok
Gyermekklinika
Pécs, Hungary

Acta Paediatrica Academiae Scientiarum Hungaricae Vol. 8 (3), pp. 327—336 (1967)

Superior Mesenteric Artery Syndrome

By

I. Kopcsányi, G. Bata and G. Varga

Department of Radiology and Department of Paediatrics, University Medical School, Pécs

(Received October 1, 1966)

It is sometimes difficult to ascertain the cause of recurrent abdominal pains and vomiting in children. Radiographic studies often reveal anatomical abnormalities as the source of periodic chronic complaints of this nature, such as pyloric hypertrophic stenosis, peptic ulcer, annular pancreas, intraluminal duodenal diaphragm, aganglionosis, malrotation etc.

The present study deals with the superior mesenteric artery syndrome (SMAS), an insufficiently explored condition. Under physiological conditions, the lower horizontal portion of the duodenum runs behind the superior mesenteric artery and the accompanying vein. The aorta and the superior mesenteric artery form an acute angle. The duodeno-jejunal flexure is fixed by the mesentery, the transverse mesocolon and the ligament of Treitz. While the duodenum is slightly constricted by the mesenteric vessels even in healthy individuals, constriction may become pronounced under pathological conditions. Such increased compression of the duodenum, combined with the concomitant clinical manifestations, constitutes the syndrome in question.

Six cases will be reported in the following. Compression of the duodenum was due to organic factors in four cases (primary SMAS), while some other disorder was responsible in two cases (secondary SMAS).

Case Reports

Case No. 1. J. P., a boy of 11 years, was admitted on October 26, 1965; he had been suffering for 3 months from progressive van Bogaert encephalitis. The emaciated patient was having frequent convulsions, and displayed opisthotonos and grave lumbar lordosis. His condition continued to deteriorate, he became emaciated. Sudden violent abdominal pains, meteorism and recurrent bilious vomitings supervened on the seventh day of hospitalization. The X-ray picture revealed a markedly distended, air-filled stomach (Fig. 1a) which pushed the bowels downward.

Gastric distension was relieved by a gastric tube, and the loss of fluid as well as the electrolyte imbalance were corrected by drop infusions. The complaints and symptoms of duodenal obstruction recurred at 5 to 6-day intervals but could always be relieved by the said measures. The child was kept in the prone position during the major part of the day on account of the periodical attacks of vomiting and of bedsores in the scapular and sacral regions. Relief of distress was achieved in the said position.

During a period of temporary improvement, X-rays revealed a distended stomach with smooth contours; contrast material passed promptly into the widened duodenum through the open pylorus; a stricture was seen at the boundary between the lower horizontal and the ascending portion of the duodenum. The contrast medium passed through the jejunum without difficulty. (Fig. 1b)

The patient died on December 25, 1965; necropsy revealed no change in the gastro-intestinal tract.

The grave clinical manifestations, superposed on the primary disease, were primarily due to a narrowing of the aorto-mesenteric angle caused by the continuous supine position and marked lordosis.

Case No. 2. I. M., a girl of 11 years, was admitted on July, 1964, with abdominal pains and repeated bilious vomiting. The child was asthenic, dehydrated, and on her breath there was an odour of acetone The epigastrium was tender, and the urine contained acetone. The vomitings did not allow oral feeding. In spite of aimed treatment the condition was deteriorating and the patient became apathic and somnolent. Serum electrolyte values were, Na, 128 mEq; K, 2.8 mEq.; Cl, 78 mEq. In the CSF, the cell count was 12/3; sugar, 74 mg per 100 ml; NaCl, 596 mg per 100 ml; total protein, 15 mg; bacteriological examination was negative.

X-rays in the upright position revealed a large stomach filled with fluid and a horizontal fluid level in the projection of the duodenum. A considerable amount of secretion remained in the stomach despite gastric suction. The contrast material passed spontaneously through the open pylorus into the wide duodenum, and a sharply delineated stricture was seen at the boundary between the lower horizontal and the ascending limb of this organ. (Fig. 2)

Two hours later the contrast material still had not passed through the stenosis and emptying of the stomach was not enhanced in the knee-chest position.

After the correction of fluid and electrolyte losses, surgical exploration showed the duodenojejunal flexure to be attached at a high point to the posterior abdominal wall by a cicatricial band of peritoneum. While the initial portion of the oblique limb of the duodenum seemed to be tense in the aorto-mesenteric angle, the aboral segment was markedly distended causing the transverse mesocolon to protrude. Transaction of the strangulating peritoneal band resulted in free passage; air from the stomach escaped into the jejunum promptly without hindrance, and the bundle of mesenteric vessels could be lifted off the intestinal wall. At a follow-up two months later, the child had no complaints, had gained 6 kg and X-ray showed a normal gastro-duodenal passage.

Epicrisis. Chronic vomiting, refractory to usual treatment suggested the possibility of a high occlusion. X-rays revealed a typical SMAS. This was confirmed by surgical exploration. Division of the cicatricial peritoneal band restored normal passage.

Case No. 3. Z. H., female, 16 years of age, presented for examination on January 29, 1966. She had had repeated episodes of vomiting since early childhood, usually after larger meals or during tonsillitis. She had repeatedly been treated for acetonaemic vomiting. In the last two days she had had a cold, was suffering from epigastric pains, and had six or eight times vomited bile-stained material.

X-rays revealed gastric ptosis and a vertical impression on the antral part which latter had a steep upward and right course. The contrast material passed spontaneously into the dilated duodenum but after moving for a few minutes to and fro it stopped at the boundary of the lower horizontal and the ascending limb of the duodenum (Fig. 3a). Passage became free when the patient was brought into the prone position; the duodenojejunal flexure was at the height of the third lumbar vertebra, and the first jejunal loop ran in the right half of

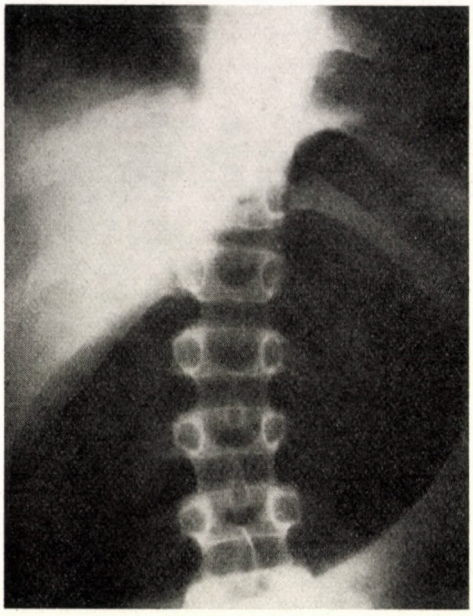


FIG. 1a



FIG. 1b

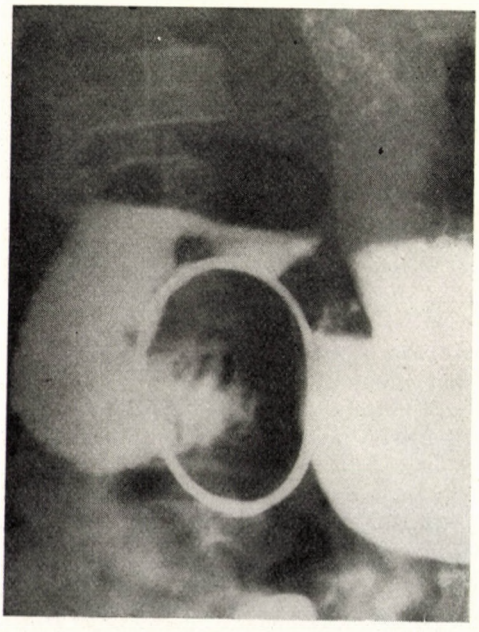


FIG. 2

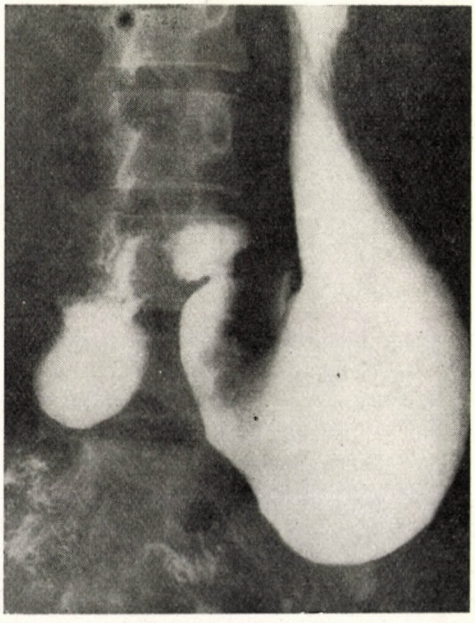


FIG. 3a

the abdominal cavity. The antrum was impressed by the abnormal position of the jejunal loop. (Fig. 3b) The ileocolic orifice and the colon were at their normal place.

Epicrisis. Narrowing of the aorto-mesenteric angle due to partial malrotation and gastro-pyloric ptosis, was responsible for the susceptibility to vomiting during infections.

Case No. 4. E. G., a girl of 12 years, was admitted on March 7, 1966, on account of anorexia and emaciation. She had eaten very little and had had a dainty appetite since early childhood. She had had neither headaches nor abdominal pains, nor was there a history of vomitings.

But for conspicuous leanness, physical examination revealed no change. Height was 5 cm less, the weight 9 kg less, than the average. Laboratory tests yielded negative results. The oral sugar tolerance curve was flat. X-rays revealed a distended stomach, open pylorus, and a garland-like course of the upper horizontal duodenal segment. The lower horizontal portion of this organ was dilated. The contrast material stopped in it, before a stricture in the ascending limb. Passage became free with the patient in the prone position. Forming a convex arch upwards and to the right and running along the mesenteric artery, the first jejunal loop crossed and slightly compressed the lower horizontal duodenal segment. (Fig. 4) Half of the contrast material was still in the stomach after four hours.

Epicrisis. All tests and findings having been negative it seems safe to suppose that the emaciation must have been due to the anatomical irregularity responsible for the intestinal obstruction. This case was a masked form of SMAS in which there is no emesis, manifests itself with anorexia and leanness, and can be diagnosed by X-rays only [4].

Case No. 5. M. C., a girl of 6 years, was admitted with pyrexia, acute abdominal pains and repeated vomitings. The child was pale. The periumbilical region was tender on palpation. She had acetonuria, and on her breath there was a smell of acetone. On drop infusions the symptoms soon subsided and oral feeding became possible. Then, X-rays showed a distended stomach and an open pylorus; the contrast material passed promptly into the wide duodenum, to stop before a stricture at the boundary of the lower horizontal and the ascending limb. Nearly the entire contrast material was still in the duodenum after four hours. With the patient in the prone position, the contrast material passed smoothly into the jejunum, but the impression of the mesenteric vessels was clearly perceptible. (Fig. 5) When discharged, the child had no complaints. She was to take frequent small meals, and to assume a prone or knee-chest position if vomiting should recur. At a follow-up six months later the girl was found to have gained 2 kg. She had a feeling of epigastric fullness and nausea in some instances but these complaints promptly subsided on assuming the recommended position.

Case No. 6. A. L., a well developed, 12 year old girl, appeared in the outpatient department on January 31, 1966, on account of gastric complaints that had persisted for 7 months and had recently become increasingly tormenting. On an empty stomach she had spastic pain, and occasionally vomited. The pain subsided on the consumption of milk. The patient had lost 5 kg during the last month.

X-rays revealed a stomach of diminished tonicity and a deformed duodenal cap. Fractionated test meal showed hyperacidity. Since on an appropriate diet the complaints failed to cease under the untoward domestic conditions, the patient was admitted on February 17, 1966. After dietary treatment, she was discharged in a satisfactory state on March 6.

On March 17 while at school, the child felt a sudden abdominal pain and vomited several times. On admission, the abdomen was distended and the epigastrium tender to palpation. X-rays two days later reveal-



FIG. 3b

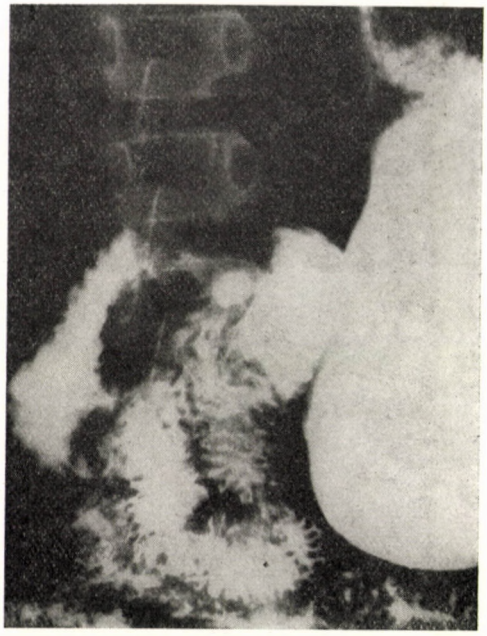


FIG. 4

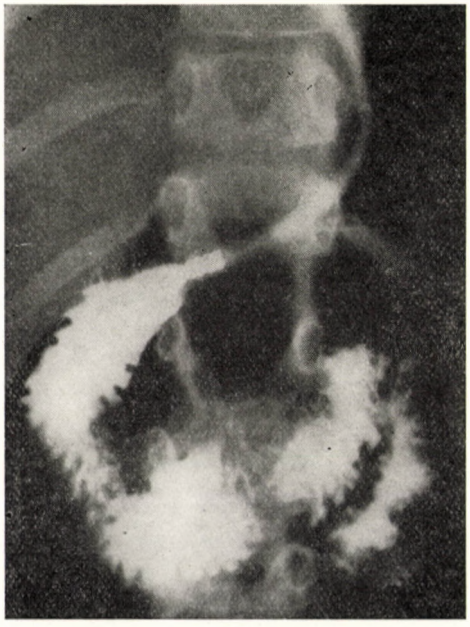


FIG. 5



FIG. 6

ed a scarred bulbar ulcer, distension of the lower horizontal duodenal segment, and a sharply defined stenosis at the duodeno-mesenteric angle. (Fig. 6)

Epicrisis. The patient suffering from duodenal ulcer presented a typical secondary SMAS, induced presumably by a viscero-visceral reflex elicited by the duodenal ulcer.

Discussion

SMAS may occur at any age, but reports on its occurrence in children are far from numerous [9, 14, 28, 36]. The majority of juvenile patients were asthenic girls [4, 14]. In the history, episodes of headache, vertigo, epigastric pain, gastro-intestinal distension, nausea and vomiting are usually mentioned. Sometimes, as in our case No. 4, the only conspicuous symptoms are nervous anorexia and a failure to gain weight [4].

The clinical picture is dominated by repeated vomitings which may be associated with acetonaemia. Children suffering from SMAS are frequently considered to have acetonaemic vomiting; it was on account of such a diagnosis that our cases Nos 2, 3 and 5 had been referred to us. In fact, acetonaemia may be a complication arising from, but not the cause of, SMAS.

Complaints and clinical manifestations are usually periodical. Adequate treatment of the vomiting makes the symptoms to disappear in a few days. It is rare that the syndrome should take a long course in childhood, although it has long been recognized that history often dates back to early childhood [14, 18, 22, 23, 29].

Whatever the origin of the vomiting, it does not empty the stomach completely; air and fluid keep accumulating therein so that stomach and duodenum become distended and then atonic; the duodenum becomes narrow at the mesenteric crossing; the intestines are pushed downward by the dilated stomach; the aorta-mesenteric angle is thus diminished and the strangulation enhanced, so that a vicious circle is started [15, 16, 23].

Primary constriction of the aorto-mesenteric angle gives rise to essentially similar phenomena.

Numerous authors regard the gastro-duodenal dilatation and its sequelae as of functional origin. Duodenal dilatation without concomitant characteristic clinical symptoms may be due to many a factor such as intraluminal diaphragm, aganglionosis, idiopathic duodenectasis, etc. [4, 6, 7]. Several authors have attributed the disturbance in duodenal passage to viscero-visceral reflexes originating from adjacent organs [3, 12, 13, 17, 23, 26, 31, 33, 36, 37], and claim that these reflexes induce the closure of the physiological sphincter (described by Hammer) at the duodeno-mesenteric crossing and cause the oral segment of the duodenum to distend. It is by a similar mechanism that others explain the development of extraabdominal and endocrine disease or SMAS associated with acetonaemia [1, 2, 4, 22].

The diagnosis rests on the characteristic X-ray finding [4, 11, 14, 15, 23, 26, 28] of a dilatation of the descending and the lower horizontal portions

of the duodenum, further a sharply delineated stricture at the boundary of the lower horizontal and ascending segments. To and fro peristalsis can be observed in the dilated segment, and passage is protracted.

It should be noted that duodenal compression is most pronounced in the upright and supine positions; in these positions, duodenal compression may be demonstrated in healthy individuals also [12, 17]. Except in cases with extreme gastric dilatation, duodenal compression subsides and duodeno-jejunal passage becomes normal if the patient assumes the prone or knee-chest position. It is the radiographic evidence which decides whether the arterio-mesenteric compression is primary or secondary, a circumstance of therapeutic importance. As is clear from the above cases Nos 1, 3, 5 and 6, duodenal compression and disturbed passage are relieved as soon as the patient assumes the adequate position, while, in cases of primary SMAS when the aorto-mesenteric angle is narrowed by a tumour or lymph nodes, or else, when the distal segment of the duodenum is immobilized in the aorto-mesenteric angle, a change of posture does not or only slightly promote duodeno-jejunal passage.

Even plain radiograms present a characteristic picture in cases of acute total duodenal obstruction. The distended stomach filled with air and fluid occupies nearly the entire abdominal cavity (as in Case No. 1); the collapsed large and small intestines are pushed into the lower abdomen. The plain shadow of the distended duodenum is clearly seen in the magenblase, while, in some cases, a fluid level below the air in the duodenal bulb points to dilatation.

The method of early treatment, as recommended by most authors, is based on the evidence of observations regarding the correlation between SMAS and the patient's posture. It is commonly known that abdominal pain and vomiting often cease in the prone or knee-chest position, as they did in three of the above cases. Should vomitings continue in spite of this measure, gastric distension must be relieved by an indwelling tube and by correcting the fluid and electrolyte loss. If there is no response to conservative treatment, the suspicion of the primary form of SMAS, i.e. one of organic origin, is justified and surgery is indicated. The operation should consist in the division of Treitz's segment or the peritoneal band at the root of the mesentery (as in our Case No. 2), or else, in removal of the occlusive stricture from the aorto-mesenteric angle. Strong [34] recommends duodeno-jejunostomy for the prevention of relapses.

Conclusions

(i) SMAS occurs also in children.

(ii) Periodic vomitings, even apparently typical acetonaemic vomiting, point to the possibility of SMAS; X-rays usually suffice to exclude or confirm such possibility.

(iii) Recognition of the syndrome makes it possible to prevent the re-

currence of simptoms, to institute adequate treatment in due time, and to dispense with unnecessary surgical intervention.

(iv) The syndrome arises under the combined effect of mechanical and functional factors, and on their elimination the complaints promptly cease. Functional disturbances need no surgical treatment and even the mechanical component does not invariably require intervention; if carried out when the vomitings first appear, assumption of the prone or knee-chest position may ensure full relief.

Summary

Six cases of the superior mesenteric artery syndrome have been reported. The syndrome may be primary or secondary, and its development results from the combined effect of mechanical and functional factors. Surgical intervention is necessary in certain cases of the primary form.

References

1. Bitner, W. P.: Arteriomesenteric occlusion of the duodenum. Amer. J. Roentgenol. **79,** 807 (1958).
2. Carstairs, L. S.: Headache and gastric emptying time. In: Year Book of Radiology, Year Book Publishers, Chicago, 1959—60, P. 186.
3. Chocholác, J.: Zur Funktion des Sphinkter Oddi und der Motilität des Dünndarms. Fortschr. Röntgenstr. **92,** 312 (1960).
4. Cimmino, C. V.: The status of the syndrome of arterio-mesenteric occlusion of the duodenum. A critical review. Virginia med. Mth. **88,** 192 (1961).
5. Dubarry, J. J.: Dyskinésie duodénale et vomissements neuropathiques. Cit. Cimmino (4).
6. Eek, S.: Congenital duodenal obstruction. A clinical, roentgenological, surgical and follow-up study in 29 cases. Amer. J. Roentgenol. **73,** 713 (1955).
7. Fischer, H. W.: The big duodenum. Amer. J. Roentgenol. **83,** 861 (1960).
8. Franzin, J.: Magen und Zwölffingerdarmlähmung als Begleitsymptom akuter Pankreatitis. Fortschr. Röntgenstr. **84,** 184 (1956).
9. Gergely, K., Kneiszl, F.: Gyomorrepedés 4 napos koraszülöttben. Gyermekgyógyászat **14,** 180 (1963).
10. Gergely, K., Sipos, P., Winer, K.: Cit. Jobst. (15)
11. Goin, L. S., Wilk, S. P.: Intermittent arteriomesenteric occlusion of the duodenum. Radiology **67,** 729 (1956).
12. Hammer, F.: Bedeutung der Dysfunktion der Duodenalschlinge. Wien. med. Wschr. **105,** 508 (1955).
13. Hülshoff, Th.: Arteriomesenteriale Duodenal-Kompression. Münch. med. Wschr. **100,** 1343 (1958).
14. Hyde, J. S., Swarts, Ch. L., Nicholas, E. E., Snead, Cl. R., Strasser, N. F.: Superior mesenteric artery syndrome. Amer. J. Dis. Child. 106, 25 (1963).
15. Jobst, K., Kasza, G.: Az arteriomesenterialis duodenum-elzáródásról. Orv. Hetil. **99,** 1129 (1958).
16. Kádas, I.: Congress of Internal Medicine, Győr, 1963.
17. Kamieth, A.: Funktionelle Störungen des Duodenums. Fortschr. Röntgenstr. **88,** 406 (1958).
18. Kaiser, G. C., McKain, J. M., Shummaker, H. B.: The superior mesenteric artery syndrome. Surg. Gynec. Obstet. **110,** 133 (1960).
19. Kelemen, E.: Heveny hasi kórképek fizikális diagnosztikája. Akadémiai Kiadó, Budapest 1965.
20. Law, D. H., Ten Eyck, E. A.: Familial megaduodenum and megacysts, Amer. J. Med. **33,** 911 (1962).
21. Lázár, D.: A postoperativ gyomoratonia kezelése és megelőzése. Magy. Seb. **10,** 313 (1957).
22. Licht de Fine, E.: Arteriomesenteric obstruction of the duodenum in adult life and adolescence. Acta radiol. (Stockh.) **45,** 441 (1956).
23. Lovász, L.: Műtét nélküli heveny gyomortágulatról Orv. Hetil. **101,** 918 (1962).
24. Lu, J. L., Cole, G. M.: Chronic duodenal ileus due to chronic arteriomesenteric occlusion. Arch. Surg. **73,** 1022 (1956).

25. Manson, G.: Anomalies of intestinal rotation and mesenteric fixation. J. Pediat. **45,** 214 (1954).
26. Mocsai, L., Jan, H., Halász, J.: Chronicus duodenumstenosis. Orv. Hetil. **103,** 559 (1962).
27. Peterson, D. E.: Duodenal and jejunal ileus associated with duodenal ulcer. Brit. J. Radiol. **31,** 332 (1958).
28. Prouty, M., Waskow, W. L.: Duodenal compression by the mesenteric artery. J. Pediat. **50,** 734 (1957).
29. Rabinovich, J., Pines, B., Felton, M.: Superior mesenteric artery syndrome. J. Amer. med. Ass. **179,** 257 (1962).
30. Rosenburg, S. A., Sampson, A.: The syndrome of mesenteric vascular compression of the duodenum. Report of eleven cases with operative correction. Arch. Surg. **73,** 296 (1956).
31. Schaaf, J., Wilhelm, G.: Die Niveaubildung im Bulbus als Sekundärzeichen von Nachbarschaftserkrankungen des Duodenums. Fortschr. Röntgenstr. **85,** 543 (1956).
32. Schnitzler, H.: Über mesenteriale Darminkarceration. Wien. klin. Wschr. 579, 1859 (1895).
33. Simon, M., Lerner, M.: Duodenal compression of the mesenteric root in acute pancreatitis and inflammatory condition of the bowel. Radiology **79,** 75 (1962).
34. Strong, E. K.: Mechanics of arteriomesenteric duodenal obstruction. Amer. Surg. **148,** 725 (1958).
35. Szőke, Sz., Ján, H., Mocsai, L.: Duodenalis diverticulumnak kórismézett arteriomesenterialis leszorítás. Magy. Seb. **16,** 381 (1963).
36. Taylor, M. T., Hollander, R. J.: Arteriomesenteric duodenal obstruction in the newborn infant. Pediatrics **31,** 1049 (1963).
37. Tapiovaara, J., Siurala, M.: Functional disturbances of the stomach and duodenum in gallbladder disease. Acta med. scand. **161,** 257 (1958).

Dr. I. Kopcsányi
Radiológiai Klinika
Pécs, Hungary

Acta Paediatrica Academiae Scientiarum Hungaricae Vol. 8 (3), pp 337—342 (1967)

Pulmonary Changes in Acute Glomerulonephritis of Children

By

Z. HUTÁS, F. VARGA and I. GÖRÖG

Department of Paediatrics, University Medical School, Pécs

(Received October 1, 1966)

Association of chronic nephritis with pulmonary oedema in uraemic adults has long been known and is termed in literature fluid lung, uraemic lung or uraemic pneumonia [1]. Acute glomerulonephritis of children may likewise be accompanied by pulmonary manifestations, e.g. atelectasis, infiltration, interlobar and parietal fluid effusions. Such changes are usually of small extent, and occur mostly around the hilum or in the area of the lower and middle lobe.

Pulmonary changes of this kind have been observed in this department for a number of years with a view to collecting data that would throw light on their pathogenesis.

A total of 92 children suffering from acute glomerulonephritis with ages between 2 and 15 years have been treated in the four years of this study. Table I shows the distribution of the material according to age and to radiologically positive and negative cases.

As seen in Table I, 26 patients of a total of 92 displayed X-ray changes. Two of the 4 children under the age of 3 years exhibited pulmonary changes, but this incidence is disregarded on account of the small number of cases.

TABLE I

Age (yrs)	X-ray positive	X-ray negative	Percentage of positive cases
Under 3	2	2	50
3— 6	8	17	32
6—10	10	25	29
10—15	6	22	21
Total	26	66	28

The frequency of pulmonary affection was about equal in the age groups 3 to 6 and 6 to 10 years, and became less in the higher age groups. Thus, although with different frequencies, radiologically demonstrable pulmonary disorders occurred in all age groups.

Table II shows the distribution of the material according to the NPN level.

TABLE II

NPN, mg per 100 ml	X-ray positive	X-ray negative	Percentage of positive cases
20—40	15	54	22
40—60	8	8	50
60—100	2	3	40
Above 100 ..	1	1	50
Total	26	66	28

As is evident from Table II, pulmonary changes were registered even in those cases in which the NPN level was within the normal limits of 20 and 40 mg per 100 ml, while the incidence of positive cases rose to double when the NPN value was above normal.

Correlations between pulmonary changes and systolic, diastolic and venous pressures are shown in Tables III, IV and V.

TABLE III

Systolic blood pressure, mm Hg	X-ray positive	X-ray negative	Percentage of positive cases
Under 100 ...	—	2	—
100—130	10	42	31
Above 130 ...	16	22	42
Total	26	66	28

TABLE IV

Diastolic blood pressure, mm Hg	X-ray positive	X-ray negative	Percentage of positive cases
Under 70	—	6	—
70—90	7	30	19
Above 90	19	30	39
Total	28	66	28

TABLE V

Venous pressure, mm H_2O	X-ray positive	X-ray negative	Percentage of positive cases
Under 60	—	—	—
60—100	3	11	21
Above 100	12	13	48
Total	15	24	38

The number of radiologically positive cases was quite considerable even at normal systolic pressure, but their frequency was highest at pressures above 130 mm Hg. Only two patients had a systolic pressure below 100 mm Hg, but both belonged to the radiologically negative group.

The connexion between pulmonary affection and diastolic pressure was more pronounced; 6 children showed values below 70 mm Hg, and all were radiologically negative. At diastolic pressures exceeding 90 mm Hg, the number of X-ray positive cases was higher than in the normal group, although the number of negative children was equal in both groups.

It was not possible to determine venous pressure in all cases. Its normal value is, according to NÁDAS [6], 40 mm H_2O between 3 and 5 years, and 58 mm H_2O between 5 and 10 years of age. In the present material there was no case with a normal venous pressure. Slightly increased venous pressure was accompanied by X-ray positivity in 3 cases only, while the incidence was about 50 per cent at venous pressures exceeding 100 mm H_2O.

Correlations between X-ray positive pulmonary changes and clinically demonstrable oedema are shown in Table VI.

TABLE VI

	Oedematous		Non-oedematous	
	X-ray positive	X-ray negative	X-ray positive	X-ray negative
Number of cases	23	26	3	36

Local or generalized oedema was present in 49 children; 23 of these displayed pulmonary symptoms, whereas only 3 of the non-oedematous 39 patients were X-ray positive.

The difference between the body weight at admission and that which had become stable after the onset of diuresis was considered to indicate the degree of oedema.

TABLE VII

Loss of weight (kg)	X-ray positive	X-ray negative	Percentage of positive cases
Under 1	2	30	6
1—2	9	20	31
2—3	8	13	38
Above 3	7	3	70
Total	26	66	28

It follows from Table VII that the incidence of pulmonary changes was proportional to the degree of oedema, and depended on the length of time elapsed since the appearance of symptoms.

TABLE VIII

Length of time from onset of disease to examination (days)	X-ray positive	X-ray negative	Percentage of positive cases
Under 3	20	31	35
3—7	6	20	23
Above 7	—	15	—

Pulmonary processes were registered in the first week only. None of the 15 patients who had been admitted more than seven days after onset of the disease displayed pulmonary lesions. Where such changes were demonstrated, they disappeared spontaneously after a few days.

Two X-ray pictures are presented. In Fig. 1, a fairly extensive patchy infiltration can be seen beside enlarged hila, on the right side in particular. The left heart is enlarged. In Fig. 2, a pleural fluid collection with a horizontal level above the right dia-

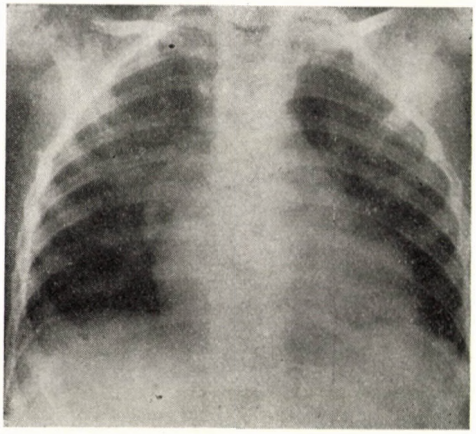


FIG. 1

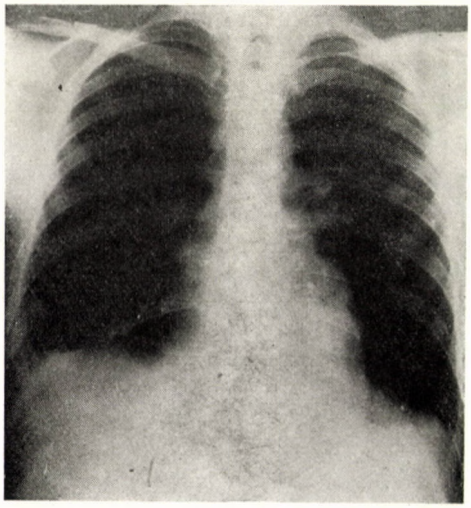


FIG. 2

phragm is visible. Neither of the two sinuses is free. This symptom disappeared after two days.

No connexion was observed between pulmonary changes on the one hand, and erythrocyte count, serum electrolyte levels and ESR, on the other.

Radiograms revealed pulmonary changes only at the first onset of the disease, and in none of the 8 cases of relapse.

Discussion

The observed pulmonary changes were presumably due to oedema. If the alveoli are filled with oedematous fluid, this appears in the form of infiltration; if the fluid accumulates in the interstitial spaces and invades the bronchioles, the picture is one of atelectasis, whereas an interlobar or pleural effusion is seen if the oedema fluid gains access to the pleural cavity. All these phenomena disappear after a few days, a fact indicative of their non-infectious character. Were they of infectious origin, they would take a longer time to disappear and even necessitate antibiotic therapy.

To explain the pulmonary changes, numerous theories have been put forward such as a high blood pressure, hypertrophy and failure of the left ventricle, increased pulmonary capillary pressure, increased capillary permeability due to the uraemia, etc., in other words, most authors accepted Starling's explanation of the mechanism involved.

According to earlier notions, pulmonary oedema was due to the high NPN level [1, 2, 3, 4, 7, 8]. Such theories were due to that in adults the frequency of pulmonary complications is high in connexion with chronic nephritis. However, such pulmonary processes are of a chronic character, as repeatedly demonstrated at necropsy. Although our observations revealed a certain connexion between the NPN level and the incidence of pulmonary complications, X-rays were often positive at normal or slightly increased NPN values [5]. As has repeatedly been mentioned, the observed pulmonary changes disappeared rapidly.

The connexion between pulmonary complication and blood pressure — especially diastolic and venous pressure — was more pronounced. X-rays were invariably negative with normal diastolic pressure; positive cases were encountered only at elevated values [5]. Venous tension was always above normal so that the increase in the pressure of the venous portion of Starling's mechanism was certainly involved in the arisal of oedema.

Rubin and Rapoport [9] claimed that the heart was often affected in acute glomerulonephritis. In fact, the left heart was enlarged in all oedematous children with positive X-rays. In none of the cases were, however, pathological ECG changes observed; occasional low voltage was due to oedema. The requirements of Starling's mechanism were undoubtedly satisfied in all the X-ray positive cases, and the development of pulmonary processes seemed to go hand in hand with that of the oedema. Pul-

monary symptoms subsided before the disappearance of oedema; it often preceded or was synchronous with the onset of diuresis.

The observed pulmonary changes were benign and had no prognostic significance; none of the 92 patients was lost.

Summary

In 26 of a total of 92 cases of acute glomerulonephritis, X-rays revealed pulmonary changes. These appeared at the very onset of the renal disease, usually together with other oedematous manifestations, presumably as a part of these phenomena. Pulmonary processes subsided in a few days; their disappearance preceded the onset of diuresis and the relief of oedema. This and the fact that no pulmonary process was demonstrable by X-rays after the 7th day from the onset of the primary disease, shows that they were not due to infection.

A close connexion was observed between the pulmonary changes and diastolic and venous pressure. Pulmonary affection was not present in any of the cases with a normal blood pressure, while the incidence of pulmonary complications grew in accordance with the elevation of blood pressure. X-rays showed an enlargement of the left heart in all oedematous cases. ECG records were normal throughout.

Pulmonary processes of the observed nature have no prognostic significance.

References

1. Alwall, N.: "Fluid lung" in anuria—oliguria. Pathogenesis and therapy in edema. Benno Schwabe, Basel 1960.
2. Bass, H. E., Singer, E.: Pulmonary changes in uremia. J. Amer. med. Ass. **144,** 819 (1950).
3. Doniach, I.: Uremic edema of the lung. Amer. J. Roentgenol. **58,** 620 (1947).
4. Doniach, I.: Uraemic oedema of the lung. Lancet **2,** 911 (1949).
5. Holzel, A., Fawcitt, I.: Pulmonary changes in acute glomerulonephritis in childhood. J. Pediat. **57,** 645 (1960).
6. Nádas, A. S.: Pediatric cardiology. Saunders, Philadelphia 1957.
7. Nemir, R. L., Beranbaum, S. L.: Pulmonary edema occurring during the course of renal azotemia. Amer. J. Dis. Child. **95,** 516 (1958).
8. Rendich, R. A., Levy, A. H., Cox, A. M.: Pulmonary manifestations of azotemia. Amer. J. Roentgenol. **46,** 802 (1941).
9. Rubin, H. P. H., Rapoport, M. B.: Cardiac complications of acute hemorrhagic nephritis. Amer. J. Dis. Child. **55,** 244 (1938).

Dr. Z. Hutás
Gyermekklinika
Pécs, Hungary

Acta Paediatrica Academiae Scientiarum Hungaricae Vol. 8 (3), pp. 343—354 (1967)

Intrazerebrale Kalzifikation und familiäre Epilepsie

Diagnose der Sclerosis tuberosa im Kindesalter

Von

G. Bata und I. Kopcsányi

Kinderklinik und Radiologische Klinik der Medizinischen Universität, Pécs

(Eingegangen am 1. Oktober 1966.)

Die intrazerebrale Kalzifikation ist ein wichtiges Symptom sowohl für den Kliniker und Röntgenologen wie für den Neurologen, weil ihre ausgedehnteren Erscheinungsformen auf schwere Veränderungen im Nervensystem deuten. Hauptsächlich im Erwachsenenalter ist intrakranielle Kalkablagerung auch ohne Beschwerden und Symptome zu beobachten. Kennzeichen dieser sog. physiologischen Kalzifikation sind, daß sie von geringem Umfang ist und als ihre Prädilektionsstellen das Corpus pineale, der Plexus chorioideus, die Pacchioni-Granula, das Ligamentum clinopetrosum und interclinoideum sowie die Falx cerebri in Frage kommen [5, 19].

Im Kindesalter ist die Kalzifikation immer die Folgeerscheinung eines pathologischen Prozesses, und im allgemeinen wird sie bei der wegen ausgeprägter Neurosymptome vorgenommenen Untersuchung entdeckt. Selten ist sie ohne Beschwerden und schwere Symptome zu beobachten.

Im Verlauf von Untersuchungen, die wir an zwei Kindern einer Familie wegen einer seit Jahren bestehenden Epilepsie durchgeführt haben, hatten wir ausgedehnte Kalkablagerung wahrgenommen. In vorliegender Mitteilung wollen wir die an diesen beiden Kindern sowie bei den Geschwistern und Eltern gemachten Beobachtungen bzw. die von ihnen gewonnenen Untersuchungsergebnisse beschreiben.

Beschreibung der Fälle

Die Eltern sind frei von Beschwerden; sie haben 9 Kinder, von denen 2 an Epilepsie leiden.

1. Patient. K. J., 10 Jahre alter Knabe, aus der VI. Schwangerschaft der Mutter. Gravidität, Geburt und Säuglingsalter verliefen beschwerdefrei. Nach dem 1. Lebensjahr beobachteten die Eltern täglich einzweimal einen wenige Sekunden anhaltenden, mit Bewußtseinsverlust verbundenen Anfall, in dessen Verlauf der Säugling Augen und Kopf zur Seite drehte. Nachdem diese Anfälle unter Wirkung der Behandlung nur wöchentlich oder monatlich auftraten, wurde das Kind nicht mehr zum Arzt gebracht. Einen Monat vor der Aufnahme in unsere Klinik häuften sich die Krampfanfälle, wonach das Kind im Status epilepticus in ein Krankenhaus aufgenommen und von dort 2 Tage später auf unsere Klinik eingewiesen wurde.

Bei der Aufnahme erweckte das Kind den Eindruck eines Schwerkranken, doch haben wir keine Krämpfe mehr beobachtet. Das Gesicht war larvenartig, er ging breitspurig, die Sprache war gedehnt, verschwommen, beim Romberg-Versuch ausgesprochenes Zurücklehnen. Der Zustand besserte sich rasch, und allmählich verschwanden obige Symptome.

Im Gesicht großkörnige Epheliden, im linken inneren Augenwinkel ein Fibrom von der Größe eines farbigen Stecknadelkopfes, je ein Vitiligo-Fleck am Bauch und an der Brust. Im rechten Augenhintergrund fanden wir unten etwas verstärkte Pigmentation. Beidseitig war ausgeprägte Dysdiadochokinese zu beobachten.

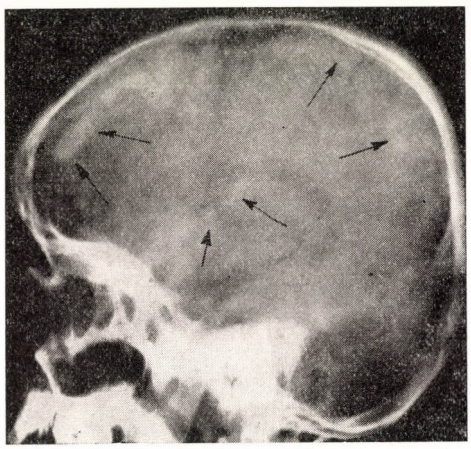


FIG. 1 (s. Text)

EEG-Untersuchung: Über dem ganzen Rindengebiet mit temporo-parietalem Maximum eine Periodizität von 2,5—3 c/sec Delta-Theta-Hochspannungs-Bursts von 1—2 sec Dauer. Zur langsamen Aktivität gesellt sich auch Spike-Aktivität. In mehreren Fällen sind der elektrischen Stille nahestehende Abflachungen zwischen die Hypersynchronismen eingekeilt. Bei Hyperventilation erscheint symmetrisch langsame Aktivität von hoher Spannung. Auf Grund des klinischen Bildes und EEG-Befundes nehmen wir Enzephalitis an.

Die Laboratoriumsuntersuchungen(Blutbild, Bks, Wassermann, Serum-Ca, -P, alkalische Phosphatase, Toxoplasma-Komplementbindungsreaktion, Aminosäurenausscheidung im Harn, Liquor-Gesamteiweiß, Zucker-Elektrophorese, Toxoplasmazüchtung, Untersuchung des bukkalen Schleimhautabstrichs auf Zytomegalie) ergaben keine pathologischen Abweichungen.

Schädel-Röntgenaufnahme: Im linken Frontallappen sieht man unter der Konvexität sowie in der Substanz des Thalamus und Nucleus caudatus winzige fleckige Verkalkungen. Im Pneumoenzephalogramm normales Kammersystem und normale subarachnoidale Füllung, im Bereich der Squama frontalis und parietalis ist fleckige Sklerose (Fig. 1).

Das Kind ist psychisch retardiert: IQ 74.

2. Patient. 12 Jahre altes Mädchen, aus der V. Schwangerschaft der Mutter geboren. Gravidität, Geburt und Säuglingsalter verliefen beschwerdefrei, der Säugling entwickelte sich gut. Vom 2. Jahr an beobachteten die Eltern wöchentlich oder monatlich 5—6 min. anhaltende Krämpfe. Nach einjähriger Pause traten die Krämpfe im Alter von 4 Jahren wieder auf. Während des Anfalls drehte das Mädchen Kopf und Augen nach rechts und verlor für 5—6 min das Bewußtsein. Nach der Attacke fühlte es sich müde, erschöpft und ruhte sich kurze Zeit aus. Später ging es häufig schwankend, stieß beim Gehen an Gegenstände, war in der Schule unaufmerksam, gab sinnlose Antworten und lachte wiederholt ohne Grund. Im Alter von 7 Jahren wurde das Mädchen wegen der Krämpfe in ein Krankenhaus aufgenommen, wo man dreimal eine typische Salaam-Attacke beobachtete. Nach zweiwöchiger Cortison- bzw. Prednisolonbehandlung traten die Krämpfe nicht mehr auf, der Zustand, die psychische Leistung und auch das EEG-Bild besserten sich wesentlich. Später kamen wieder Anfälle vor, die Behandlung mit Phenobarbital und Phenytoin zeitigte kein Resultat, weswegen das Kind unserer Klinik zugewiesen wurde.

Bei der Aufnahme fiel das ausdrucksarme Gesicht auf. An der Gesichtshaut, am Hals und an den Schultern grobkörnige Epheliden. Am linken Unterschenkel ein 2×2 cm großer café-au-lait-Fleck.

EEG: Frontal unregelmäßige, rasche Theta-Aktivität mit niedriger, temporal und okzipital mit mittelmäßiger Spannung.

Temporal unregelmäßige Thetawellen mit höherer Spannung. Über dem ganzen Rindengebiet ist eine sich regelmäßig wiederholende Spike-Aktivität zu beobachten.

Die Laboratoriumsuntersuchungen zeigten keine pathologischen Abweichungen.

Schädelaufnahmen von zwei Richtungen: In der Region des linken Tuber frontale breite Diploe-Venenfurchen. Beide Parietalkuschen sind kompakt, ihre Diploe-Struktur ist grob. Hauptsächlich in der linken Hemisphäre sieht man fleckige Kalzifikation. Das Pneumoenzephalogramm zeigt eine mäßige Erweiterung der Kammern und des Subarachnoidalraums, der Luftkontrast hebt den subkortikal im Fronto-Parietalgebiet anwesenden und den in den Basalkernen befindlichen Schatten der kalzifizierten Gebiete hervor (Fig. 2).

Das Kind ist psychisch retardiert, ja gegenüber den Ergebnissen der früheren Untersuchungen zeigt es einen wesentlichen Rückfall. IQ im Alter von 6 Jahren 62, im Alter von 7 Jahren 57, gegenwärtig, im Alter von 12 Jahren 48.

Während der klinischen Beobachtung sahen wir einen Krampfanfall. Das Kind drehte Kopf und Augen nach links, der rechte Mundwinkel zuckte, 4—5mal trat Flexion der Arme und Extension der Füße zutage. Unterdessen war es bewußtlos. Nach dem Anfall wurde das Sensorium klar, das Mädchen antwortete auf Fragen, vermochte sich aber der Geschehnisse nicht zu erinnern. Stuhl-, Harnentleerung, Salivation haben wir nicht wahrgenommen.

Besprechung

Nachdem intrazerebrale Kalkablagerung bei Epileptikern selten wahrgenommen werden kann, stellte sich vor allem die Frage, in welchen Zusammenhang die seit 10 Jahren ständig progredierende Epilepsie mit dieser groben neuralen Veränderung gebracht werden kann. Bekanntlich gesellt sich die intrazerebrale Kalzifikation zu sehr verschiedenen Erkrankungen bzw. Anomalien des Zentralnervensystems. Aus der Lokalisation und Ausdehnung der Verkalkung vermag man nur selten auf die Krankheitsursache bzw. Grundkrankheit zu schließen, weil derartige Veränderungen aus mehreren voneinander abweichenden Prozessen resultieren können.

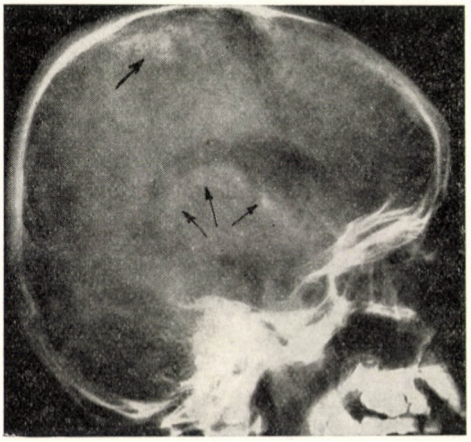


Fig. 2 (s. Text)

Unter den in Tabelle I angeführten Krankheitsursachen zogen wir, da in der Anamnese keine offensichtliche Erkrankung oder Schädigung vorkommt, vor allem Toxoplasmose, idiopathische Kalzifikation der Basalkerne, Hypoparathyreose und tuberöse Sklerose in Betracht.

Die konnatale Toxoplasmose bringt im Säuglingsalter Hydrozephalus, epileptische Krämpfe, Chorioretinitis, Kalzifikation und Idiotie zustande. Infolge der sich entwickelnden Immunität der Mutter kommt es bei einer neuen Gravidität nicht zur Infektion der Frucht. Der Befall von Kindern

TABELLE I

Kalzifikation herbeiführende Krankheitsprozesse und Veränderungen

Krankheitsursache	Lokalisation	Form und Größe
Toxoplasmose	kortikal, periventrikulär, Plexus chorioideus	diffuse kleine Herde
Geburtstrauma	lokalisiert oder diffus	wechselnd
Zytomegalie	kortikal	zuweilen perivaskulär, linienartig
Trichinose	diffus verstreut	wechselnd
Zystizerkose	diffus verstreut	wechselnd
Meningitis tuberculosa	basal und an der Konvexität	kurze perivaskuläre Linien mit Doppelkontur
Tuberkulom	solitär	größerer intensiver Schatten
Subdurales Hämatom	subdural, solitär	von größerer Muschelform
Tumoren	wechselnd	verschieden groß, solitär
Sturge-Weber	in der Rinde, oft okzipital	gewunden, wurmartig mit Doppelkontur (Familiarität)
Angiomatose	variabel	gewunden, mit Doppelkontur (Familiarität)
Kohlenmonoxyd-Vergiftung	Basalkerne	verstreute winzige Herde
Bleivergiftung	Basalkerne	verstreute winzige Herde
Idiopathische Kalzifikation (Fahr-Syndrom)	Basalkerne	größeres Gebiet, massiv (Familiarität)
Hypoparathyreose	Basalkerne	größeres Gebiet, massiv (Familiarität
Sclerosis tuberosa	Basalkerne und Cortex	größere zusammenhängende und kleine noduläre Herde (Familiarität)

und Erwachsenen führt in Abhängigkeit vom Alter zu einer leichteren oder schwereren Meningoenzephalitis oder Lymphadenitis. Je jünger das Kind, desto schwerer die Erkrankung. Bei Erwachsenen verläuft die Infektion häufig symptomlos und kann nur mit serologischen Proben nachgewiesen werden [22, 23].

Die von Toxoplasmose verursachte Kalkablagerung befindet sich bilateral, in den Basalkernen und in der Rinde, in Form kleiner Herde, die 1—2 mm, bei Erwachsenen mitunter auch 5—10 mm groß sind. Die Pacchioni-Granula sowie die Kalkherde in den Plexus chorioidei sind für die Toxoplasmose im Säuglings- und Kindesalter sehr bezeichnend [5, 22, 23, 1]. Nachdem beide Patienten im Säuglingsalter frei von Beschwerden waren, konnte die mit schweren Symptomen einhergehende konnatale Form ausgeschlossen werden.

Im Hinblick auf die negativen serologischen Proben, die Mäuseimpfung, den Augenhintergrundbefund sowie die Negativität des Liquors schien auch die erworbene Form unwahrscheinlich.

Die idiopathische Kalzifikation der Basalkerne [19, 17, 25] setzt häufig

im Kindesalter ein. Angesichts der langsamen Progression erstreckt sich der Prozeß bis ins Erwachsenenalter und wird zumeist erst dann erkannt. Charakteristische Symptome: Hyperkinese, Rigor, Di-Tetraplegie bei Läsion der Capsula interna. Epilepsie kommt ebenfalls vor. Typisch ist die einen massiv konfluierenden Röntgenschatten gebende symmetrische Kalzifikation der Gehirn- und Kleinhirnkerne. Die sich in den Rindenregionen entwickelnde Verkalkung ist bisweilen histologisch nachweisbar, gibt aber selten einen Röntgenschatten. Im Augenhintergrund sieht man den Kalk mitunter in Form schillernd-weißer Kristalle. Der Krankheitsprozeß geht mit wesentlichem geistigem und körperlichem Verfall einher. Sein familiäres Vorkommen ist gleichfalls beschrieben worden [19, 25].

Die von Hypoparathyreose herbeigeführten Kalzifikationen und Symptome gleichen den obigen, doch vermag man auch klinische und Laboratoriumszeichen der Hypokalzämie nachzuweisen. Der Prozeß kommt auch familiär vor [18].

Bei unseren Kranken trat die Kalzifikation subkortikal ausgedehnter zutage; die Veränderungen an den Basalkernen waren eher im Pneumoenzephalogramm ausgeprägt zu sehen; neurologische Symptome und Hypokalzämie haben wir nicht beobachtet.

Die tuberöse Sklerose ist eine familiäre, dominant zur Vererbung kommende Erkrankung. Ihre klassischen Symptome: Mentaldefekt, Epilepsie, Adenoma sebaceum, Chagrin-Flecke, Subungual- und Kopfhautfibrome, indessen können unter Beteiligung der Haut, des Nervensystems, der Augen, des Knochensystems und anderer Organe durch die verschiedenen Tumoren und sonstigen Veränderungen die variabelsten Symptomenkomplexe zustande kommen [6, 7, 8, 20, 26, 4].

Intrazerebrale Kalzifikation kommt sowohl in den kortikalen und subkortikalen Regionen als auch in den Basalkernen vor. Häufig liegt bei den Eltern nur eine leichte Erkrankung vor, die keine auffallenden Beschwerden verursacht, obschon der Prozeß auf Grund der typischen Hautsymptome gut zu erkennen wäre. Im Kindesalter fehlen mitunter die Hautsymptome, lange Zeit hindurch kann der Krampf das einzige Symptom sein, weshalb die Natur der Erkrankung zuweilen lange unerkannt bleibt.

Da wir bei unseren zwei Patienten anhand der Untersuchungen und Symptome keine sichere Diagnose zu stellen vermochten und auf Grund der innerhalb einer Familie beobachteten zwei Fälle von Epilepsie und intrazerebraler Verkalkung die Möglichkeit einer familiären, mehrere Familienmitglieder betreffenden Erkrankung in Frage kam, untersuchten wir auch die anderen 9 Mitglieder der Familie, bei denen wir folgendes feststellten:

K. I., 18jähriges Mädchen, mit Epheliden im Gesicht, bohnengroßer Vitiligo am Hals und handtellergroßer am Rücken. An der Haut der Lumbalgegend eine in der Färbung mit der der Haut übereinstimmende handtellergroße, höckrige, geriffelte Region (Chagrin-Fleck) (Fig. 3).

Liquor-Elektrophorese: Präalbumin und beta-Fraktion erhöht (12 bzw. 20%). Benzkolloid-Reaktion: schwacher Nieder-

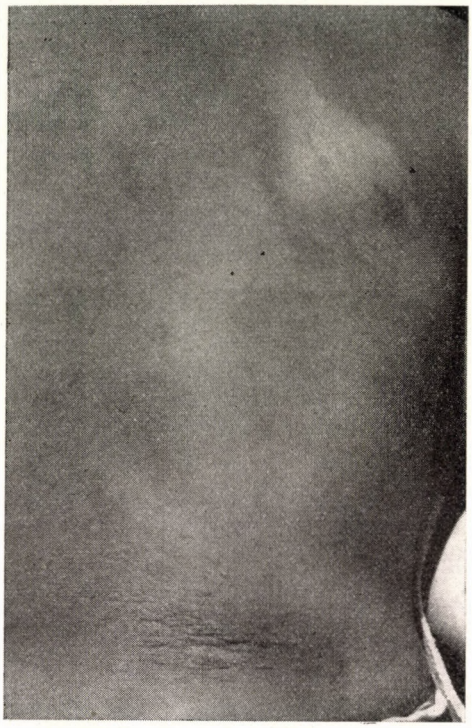


FIG. 3 (s. Text)

schlag in den vorderen Röhrchen (1, 1, 2, 2, 2, 0, 0, 0, 0, 0).

Schädelröntgenaufnahme: Fleckige Kalkablagerung in beiden Fronto-Parietalregionen und in den Basalkernen (Fig. 4).

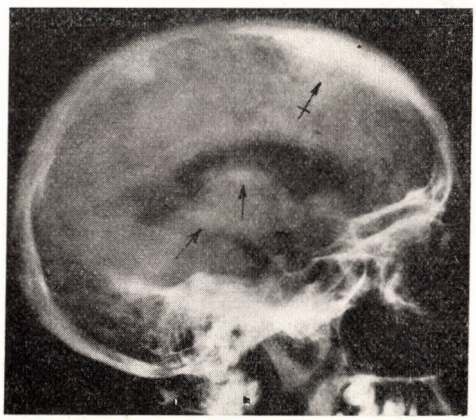


FIG. 4 (s. Text)

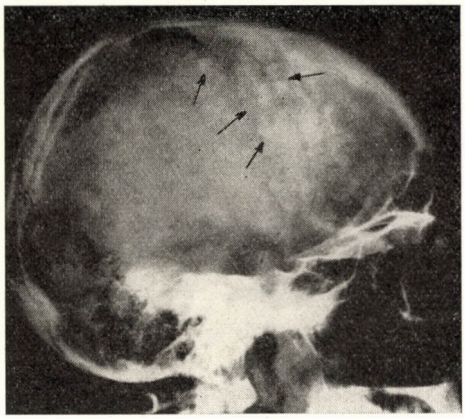


FIG. 5 (s. Text)

EEG: Keine pathologische Abweichung. IQ 47.

K. S., 21jähriger Mann. Im Gesicht, am Hals und an den Schultern grobkörnige Epheliden. Am Hals ein 4×1 cm großer lilaroter Naevus flammeus mit höckriger Oberfläche. Die Haut der Lumbalgegend ist auf einem handtellergroßen Bezirk höckrig und geriffelt, dessen Färbung stimmt mit der der Haut überein. Schädelröntgenaufnahme: In beiden Fronto-Parietalregionen erbsengroße, kalkige Fleckschatten mit unebenem Rand. Auffallend sind die weiten Sinus maxillaris und frontalis. Das innere Blatt der Squama frontalis ist im oberen Drittel verdickt (Fig. 5). IQ 45.

K. A., 45jähriger Mann, der Vater. An seinem Hals kragenartig zahlreiche stielige Fibrome von Linsengröße bis zur Größe eines farbigen Stecknadelkopfes (Fig. 6).

Die Haut der Lumbalgegend ist auf einem handtellergroßen Gebiet höckrig, geriffelt. Schädelröntgenaufnahme: Am Schädeldach ist neben der Sutura coronaria eine ausgedehnte Knochenverdickung zu sehen. Zu beiden Seiten des Sinus sagittalis befinden sich mehrere ovale Knochendefekte, zu denen etwas tiefere Gefäßfurchen verlaufen (Fig. 7 und 8).

In der Frontal- und Parietalregion sowie in den Basalkernen sind umrissene

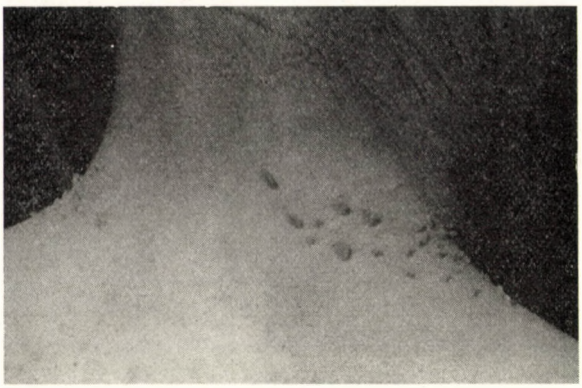


Fig. 6 (s. Text)

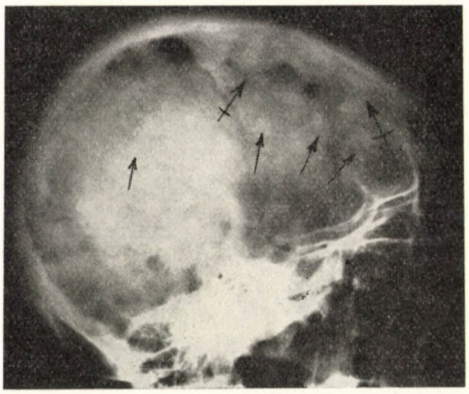


Fig. 7 (s. Text)

Kalkklümpchen zu beobachten. Auffallend weiter Sinus maxillaris und frontalis.

Auf Befragen teilt er mit, daß der Hals seiner Mutter ähnliche penduläre Fibrome aufweist.

Die Mutter ist vollständig symptom- und beschwerdefrei. (Ihr Vater ist im Alter von 43 Jahren an einer Geisteskrankheit gestorben.)

Bei den anderen Kindern stellten wir folgendes fest: Das 15jährige Mädchen, der 14jährige und der 9jährige Knabe hatten Epheliden im Gesicht; ihr IQ war 56, 57, 77. Gotischer Gaumen, unregelmäßige Bezahnung, grob-höckrige Zeichnung der Zähne. In ihren Schädelaufnahmen fanden wir keine Abweichungen. An der Haut, am Knochensystem bzw. in den Röntgenaufnahmen der beiden jüngsten Kinder, eines 6- und eines 3jährigen Mädchens, war nichts Pathologisches wahrnehmbar. Ihr IQ betrug 77 und 110.

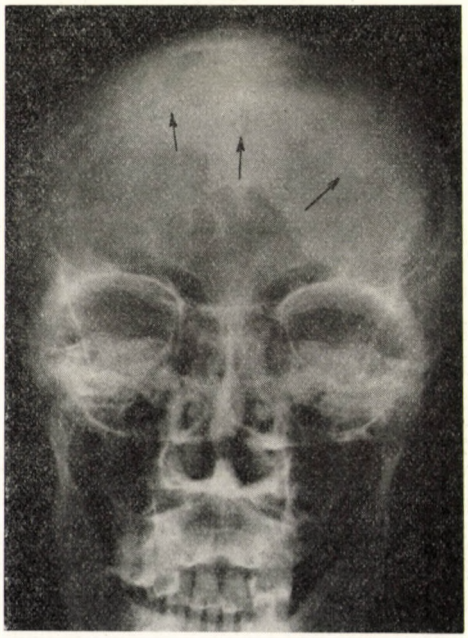


Fig. 8 (s. Text)

TABELLE II

Bei den Familienmitgliedern beobachtete Symptome

Alter (Jahre) Geschlecht	45 ♂	21 ♂	18 ♀	15 ♀	14 ♂	12 ♀	11* ♂	9 ♂	6 ♀	3 ♀
Neurosymptome:										
Epilepsie	—	—	—	—	—	+	+	—	—	—
Kalzifikation	+	+	+	—	—	+	+	—	—	—
Intelligenzquotient	nicht untersucht	45	47	56	57	47	74	77	77	110
Hautsymptome:										
Chagrinfleck	+	+	+	—	—	—	—	—	—	—
Fibroma colli	+	—	—	—	—	—	—	—	—	—
Vitiligo	—	—	+	—	—	—	+	—	—	—
Café-au-lait-Fleck	—	—	—	—	—	+	—	—	—	—
Naevus flammeus	—	+	—	—	—	—	—	—	—	—
Ephelides	+	+	+	+	+	+	+	+	—	—
Knochensymptome:	+	+	+	—	—	+	—	—	—	—

Die an den anderen Familienmitgliedern entdeckten Symptome erwiesen sich als wertvolle ergänzende Kettenglieder zu den Veränderungen unserer beiden Patienten, deren gemeinsame Auswertung die Möglichkeit der Sclerosis tuberosa sehr wahrscheinlich machte.

Bei den 2 Patienten standen die Veränderungen am Nervensystem im Vordergrund. Das zur Diagnosestellung führende Symptom war der Krampf, der im Alter von 1 bzw. 2 Jahren zuerst aufgetreten und in den letzten 10 Jahren progredienter geworden war bzw. auf die Behandlung nicht reagiert hatte.

Im Typus und in der Erscheinung standen die Krämpfe im Einklang mit den bei tuberöser Sklerose beschriebenen Manifestationen. Laut CHAO [11] wird der Krampf zu Beginn der Erkrankung in Form massiver Spasmen bzw. myoklonischer und akinetischer Attacken manifest (»infantiler Spasmus«), und geht später in Grand-mal-Attacken über. Anhand seiner infantilen Spasmusfälle weist GOLD [15] auf das häufige gleichzeitige Vorkommen von Neurosymptomen und Depigmentation hin. Ein wichtiger Umstand scheint zu sein, daß bei 8 unserer mit Vitiligo behafteten Patienten später sich auch die für tuberöse Sklerose bezeichnenden Hautsymptome entwickelten. Die Depigmentation ist daher als das früheste und häufigste Symptom der Sclerosis tu-

* Bei dem 12jährigen Mädchen und dem 11 jährigen Knaben handelt es sich um die beiden Patienten.

berosa zu betrachten. Es ist somit anzunehmen, daß in der Nosologie der im Säuglings- und Kindesalter auftretenden Krämpfe (infantile Spasmen, Blitz-Nick-Salaam, propulsives Petit-mal, Hypsarrhythmie) die symptomarme tuberöse Sklerose eine größere Rolle spielt, als bisher vermutet wurde. Hierfür sprechen die Beobachtungen von GIBBS [14], ZELLWEGER [27] und anderen, nach denen Hypsarrhythmie, infantile Spasmen und andere Krämpfe häufig innerhalb einer Familie vorkommen. Deswegen ist es im Falle von Krämpfen im Säuglings- und Kindesalter unerläßlich, die Hautsymptome sowohl bei den Kranken wie bei ihren Familienmitgliedern sorgfältig zu untersuchen.

Das zweite wichtige Symptom war die Kalzifikation, die wir außer bei den Patienten auch bei drei Angehörigen nachzuweisen vermochten. BALDINI und RONCORONI [3] reihen die Gehirn- und Schädel-Röntgenveränderungen in vier Gruppen: multiple kleinknotige, kortikal-subkortikale, paraventrikuläre, winzige multiple Herde in den Basalganglien sowie die Veränderungen der Tabula interna und Diploe der Calvaria. Bei den beiden Geschwistern und den Familienangehörigen waren drei intrazerebrale Verkalkungsformen zu beobachten. Die für tuberöse Sklerose charakteristischen Knochenveränderungen traten hauptsächlich bei den erwachsenen Familienmitgliedern ausgeprägt zutage. In den Schädelaufnahmen des Vaters und des 21jährigen Sohnes ist die Verdickung der Lamina interna und die Verbreiterung der Diploe sehr prägnant, bei beiden zeichnen sich tiefe Gefäßfurchen an der Calvaria ab. Im Zusammenhang mit diesen sind mehrere lochartige Defekte an den Knochen der Calvaria wahrnehmbar. Auffallend sind überdies die weiten und dünnwandigen Sinus maxillaris und frontalis.

Gleichfalls für eine schwere Betroffenheit des Nervensystems spricht die Intellektschädigung, die mit zunehmendem Alter ständig ausgeprägter in Erscheinung tritt. Erschwert wird die Auswertung der Resultate unserer Intelligenzuntersuchungen durch den Umstand, daß die Patienten unter primitiven Verhältnissen leben. Aus der Tatsache, daß die jüngsten Familienmitglieder eine normale oder nahezu normale Leistung boten, darf geschlossen werden, daß die Einengung der Intelligenz nicht auf die Umgebung, sondern auf die Grundkrankheit zurückzuführen ist. Die Schädigung steht nicht unbedingt im Verhältnis zum Alter. Dies zeigt der zweite Kranke, bei dem sich Imbezillität auf dem Boden neuraler Veränderungen entwickelt hat.

Für die Diagnosestellung der Krankheit bieten auch die modernen Laboratoriumsmethoden keine entsprechende Hilfe. CARPENTER und Mitarbeiter [9, 10] haben weder im Lipoid- noch im Mukopolysaccharid- oder im Aminosäurenstoffwechsel pathognostische Abweichungen gefunden. DELLA ROVERE und Mitarbeiter [13] weisen darauf hin, daß bei tuberöser Sklerose multifokale Entladungen, irreguläre Hochspannungswellen und langsame Wellen — bisweilen asym-

metrisch — im EEG vorkommen. Diese Veränderungen sind bei jüngeren Kindern prägnanter. Eine charakteristische Veränderung weist die Krankheit nicht auf.

Wichtig ist die sorgfältige Beobachtung der Hautveränderungen. NICKEL und REED [20] teilen die Hautsymptome in zwei Gruppen ein. Die Hauptsymptome sind von pathognostischem Wert: faziales Angiofibrom (Adenoma sebaceum), Chagrin-Fleck, unguale Fibrome, größere Fibrome der Stirn und Kopfhaut, die im Kindesalter seltener und meist erst nach dem 10—14. Jahr auftreten [11]. Die Nebensymptome sind nur zugleich mit anderen Erscheinungen, oft nur als Verdachtzeichen bewertbar: Vitiligo, partieller Albinismus, fibro-epitheliale Pendulen, Café-au-lait-Flecke, portweinfarbige Hämangiome. Unter diesen ist die Depigmentation am häufigsten zu beobachten, die mitunter schon bei der Geburt vorhanden ist, sich aber auch später entwickeln kann. Im Säuglings- und Kindesalter erleichtern die Nebensymptome die Stellung der Frühdiagnose [15].

Bei einem unserer Kranken kam Vitiligo, bei dem anderen ein Café-au-lait-Fleck vor, die wir in Ermanglung der Hauptsymptome nur als Verdachtzeichen bewerteten. Zu dem bei drei erwachsenen Familienmitgliedern festgestellten Chagrin-Fleck an der Lumbalgegend gesellten sich bei der 19-jährigen Tochter Vitiligo, beim 21-jährigen Sohn Naevus flammeus, beim Vater penduläre Fibrome der Halshaut. Von den Gesichtshautveränderungen der klassischen Trias, dem Adenoma sebaceum, haben wir weder die rote fibroangiomatöse noch die mit der Hautfarbe übereinstimmende und aus der Haut hervorragende noduläre Form wahrgenommen. Statt dessen war bei 8 Mitgliedern der Familie eine grobkörnige, ephelidenartige Pigmentation an der Gesichtshaut zu beobachten, die sich zuweilen auch auf die Haut des Halses und der Schultern erstreckte, aber an der Nase und an den Wangen am intensivsten in Erscheinung trat. Interessanterweise standen Intensität und Ausdehnung der Veränderung im Verhältnis zur Progression der neuralen Veränderungen. Deshalb zählen wir diese Hautveränderung zu den Hauterscheinungen der tuberösen Sklerose, als eine Variante des Adenoma sebaceum [12].

Die Behandlungsmöglichkeit hängt vom pathologischen Prozeß im Nervensystem ab. Laut PIAZZA und PENTEADO [21] und JACOB [16] ist das Wesentliche des Krankheitsprozesses die im Fötalen III. Monat eintretende Entwicklungsstörung, die zu einer Anomalie in der Differenzierung der Neuroblasten führt. Deswegen entwickeln sich später auch degenerative und entzündliche Veränderungen, die für die Weiterentwicklung der Symptome und für die Stoffwechselstörung im Nervensystem verantwortlich sind. Es entstehen Riesenzellen, in den Gliazellen ist Glykogen-, in den Nervenzellen Lipoidspeicherung zu beobachten [16].

Die Sclerosis tuberosa-Fälle im Säuglingsalter von GOLD [15] reagierten günstig auf die wegen infantilem

Spasmus bzw. Hypsarrhythmie angewendete ACTH-Behandlung und ketogene Diät: die Krämpfe verschwanden. Später trat indessen in sämtlichen Fällen Grandmal-Epilepsie auf.

Die antikonvulsive Therapie kann ebenfalls günstige Wirkungen zeitigen [11]. Bei 2 eigenen epileptischen Patienten verschwanden die Krämpfe nach Behandlung mit Primidon und Phenytoin.

Baird [2] wies bei seinen Kranken, die auf die Therapie nicht reagierten und bei denen konfluierende Anfälle auftraten, nach, daß die epileptischen Attacken von den verkalkten Regionen in den Basalkernen aktiviert werden. Im Falle medikamentös unbeeinflußbarer schwerer Krampfmanifestationen befürwortet er die Elektrokoagulation des Striatum, Pallidum bzw. der Amygdala, die mehrmals mit günstigem Ergebnis durchgeführt wurde [2, 24].

*

Auch an dieser Stelle sei Herrn Chefarzt Dr. G. Farkas für die Durchführung der neurologischen und psychologischen sowie Herrn Dr. J. Sebestyén für die der ophthalmologischen Untersuchungen gedankt.

Zusammenfassung

Bei 2 epileptischen Geschwistern und weiteren 3 Familienangehörigen wurde intrazerebrale Kalzifikation festgestellt. Neben der Epilepsie, intrazerebralen Verkalkung und dem Mentaldefekt konnte die Diagnose Sclerosis tuberosa auf Grund der an 3 erwachsenen Familienmitgliedern beobachteten Hautsymptome bei den an und für sich symptomarmen Patienten gestellt werden. Erörtert werden überdies die juvenilen Beziehungen der intrazerebralen Kalzifikation und Epilepsie sowie die Symptomatologie und diagnostischen Möglichkeiten der tuberösen Sklerose im Kindesalter.

Literatur

1. Artzt, G., Schad, N.: Röntgendiagnostischer Beitrag zu den intrakraniellen Verkalkungen im Kindesalter. Mschr. Kinderheilk. **103,** 501 (1955).
2. Baird, H. W. III., Wycis, H. T., Spiegel, E. A.: Convulsions in tuberous sclerosis controlled by elimination of impulses originating in the basal ganglia. J. Pediat. **49,** 165 (1956).
3. Baldini, G., Roncoroni, L.: Radiologia clinica della calcificazioni endocraniche. Ambrosiana, Milano, 1959.
4. Berg, J. M., Green, E. A., Ridler, M. A. C.: Epiloia (Tuberous Sclerosis): A report of a case with unusual tumours. J. med. Genet. **3,** 153 (1966).
5. Bergerhoff, W.: Intrakranielle Verkalkungen. In Handbuch der Medizinischen Radiologie I. Band, Springer, Berlin 1963.
6. Bourneville, D.: Contribution à l'étude de l'idiotie. Idiotie et épilepsie hémiplégique. Arch. neurol. (Paris) **1,** 81 (1880).
7. Ebendort **10,** 29 (1900).
8. Butterworth, T., Wilson, Mc, Jr.: Dermatologic aspect of tuberous sclerosis. Arch. Derm. Syph. (Chic.) **43,** 1 (1941).
9. Carpenter, D. G., Carter, C. H., Colombini, M. A.: Biochemical studies of tuberous sclerosis. II. Survey of serum lipids. J. Pediat. **65,** 778 (1965).
10. Carpenter, D. G., Carter, C. H., Brinson, E. M., McCarthy, D.: Biochemical studies of tuberous sclerosis. I. Survey of some protein-bound carbohydrates and aminoacids. J. Pediat. **65,** 124 (1964).
11. Chao, D. H.: Congenital neurocuta-

neous syndromes in childhood. II. Tuberous sclerosis. J. Pediat. **55,** 447 (1959).
12. Darier, J.: Précis de dermatologie. Masson, Paris 1928. S. 968.
13. Della Rovere, M., Hoare, R. D., Pampiglione, G.: Tuberous sclerosis in children: An EEG study. Develop. med. Child. Neurol. **6,** 149 (1964).
14. Gibbs, E. L.: Diagnosis and prognosis of hypsarrhythmia and infantile spasms. Pediatrics **13,** 66 (1954).
15. Gold, A., Freeman, J. M.: Depigmented nevi: The earliest sign of tuberous sclerosis. Pediatrics **35,** 1003 (1965).
16. Jacob, H.: Zentralnervöse Zell- und Gewebsdysfunktionen bei tuberöser Sklerose. Arch. Psychiat. Nervenkr. **206,** 208 (1964).
17. Környey, S., Mátyus, A.: Zur Kenntnis der vornehmlich striato-dental lokalisierten Kalkablagerung im Gehirn. Mschr. Psychiat. Neurol. **119,** 1 (1950).
18. Matthews, W. B.: Familial calcification of the basal ganglia with response to parathormone. J. Neurol. Neurosurg. Psychiat. **20,** 172 (1957).
19. Melichor, J. C., Benda, C. E., Yakovlev, P. I.: Familial idiopathic cerebral calcifications in childhood. Amer. J. Dis. Child. **99,** 787 (1960).
20. Nickel, W. R., Reed, W. B.: Tuberous sclerosis. Arch. Derm. **85,** 209 (1962).
21. Piazza, R., Penteado Bueno, M.: The pathogenesis of tuberous sclerosis. Acta neuropath. (Berl.) **3,** 588 (1964).
22. Sabin, A. B., Feldmann, H. A.: Chorioretinopathy associated with other evidence of cerebral damage in childhood. J. Pediat. **35,** 296 (1949).
23. Siim, J. C.: Human toxoplasmosis. VIII. Int. Congress of Pediatrics. Copenhagen 1956. Munksgaard Copenhagen, 1959.
24. Spiegel, E. A., Wycis, H. T., Baird, H. W. III.: Pallidotomy and pallidoamygdalotomy in certain types of convulsive disorders. Arch. Neurol. Psychiat. (Chic.) **80,** 714 (1958).
25. Strobos, R. R., De la Torre, E., Martin, J. F.: Symmetrical calcification of the basal ganglia with familial ataxia and pigmentary macular degeneration. Brain **80,** 313 (1957).
26. Wilson, G. C.: Tuberous sclerosis: A case with pulmonary and lymph node involvement. Med. J. Aust. **51,** 795 (1964).
27. Zellweger, H., Hess, R.: Familiäre Blitz-, Nick- und Salaamkrämpfe. Helv. paediat. Acta **5,** 85 (1950).

Dr. G. Bata
Gyermekklinika
Pécs, Ungarn

Acta Paediatrica Academiae Scientiarum Hungaricae Vol. 8 (3), pp. 355—362 (1967)

Niemann—Picksche Krankheit bei einem 11 ½ Jahre alten Knaben

Von

I. Gálfi, G. Bata und S. Imhof

Kinderklinik der Medizinischen Universität, Pécs

(Eingegangen am 1. Oktober 1966)

Im Jahre 1914 teilte Niemann den letal ausgegangenen Fall eines 18 Monate alten Säuglings mit, der in vielfacher Hinsicht an die Gaucher'sche Krankheit erinnerte, aber nicht ganz mit ihr übereinstimmte [9]. Die ausführliche pathologische Beschreibung dieses Krankheitsbildes gab Pick im Jahre 1922. Die nach den ersten Beschreibern genannte Niemann-Picksche Krankheit ist durch Hepatosplenomegalie, mentale Retardation und in etwa 60% der Fälle durch einen charakteristischen Augenhintergrundbefund gekennzeichnet. Bloom und Kern [2] stellten fest, daß sich eine extreme Phospholipoidmenge in den vergrößerten Organen anhäuft. Die Untersuchungen von Klenk [8] stellten klar, daß es sich bei dem gespeicherten Phospholipoid um Sphingomyelin handelt.

In der Literatur hat man bisher etwa 120 Fälle mitgeteilt. Nach den größeren Literaturübersichten [3, 4, 11] progrediert die Krankheit in der Mehrzahl der Fälle rasch und endet tödlich noch vor dem zweiten Lebensjahr.

Beschreibung eines Falles

Am 19. Februar 1966 wurde ein 11 ½ Jahre alter Knabe zwecks Untersuchung der Ursache seiner Hepatosplenomegalie aufgenommen. Von einer Erkrankung in der aufsteigenden Linie der mütterlichen Familie weiß man nichts. Der Großvater väterlicherseits starb an Koronarokklusion, die Todesursache von zwei Onkeln des Vaters ist unbekannt, zwei Tanten starben an Tuberkulose. Der Vater hat 6 gesunde Geschwister, 1 Schwester ist im Alter von einigen Stunden aus unbekannter Ursache gestorben. Eine Verwandtenheirat ist in den Familien der beiden Eltern nicht vorgekommen. Juden haben in die Familien nicht eingeheiratet. Der Patient ist das zweite, außerehelich geborene Kind seiner Mutter. Der Vater und die Mutter haben keine weiteren gemeinsamen Kinder. Die Mutter hat außer dem Patienten zwei gesunde Kinder von zwei anderen Vätern, der Vater ein gesundes Kind von einer anderen Mutter. Nach Angaben der Großmutter ist der kranke Knabe im normalen Zeitpunkt zur Welt gekommen. Im Hinblick auf die ungeordneten Lebensverhältnisse stehen keine genauen Angaben über sein Säuglingsalter zur Verfügung. Soweit sich die Großmutter erinnert, hat sich der Knabe schlecht entwickelt, litt wiederholt an Lungenentzündung, an seiner Haut traten mehrmals entzündliche Veränderungen auf, wegen seines vorgewölbten Bauches hielt man ihn für rachitisch. Im Alter von 5 Jahren ist er wegen des auffallend großen Bauches, der verdickten Haut, des geschwollenen Gesichtes und der groben Gesichtszüge auf der II. Kinderklinik in Budapest untersucht worden. Schon damals tauchte der Verdacht auf eine Speicherungskrankheit auf, indessen wurde das



Abb. 1. Das Gesicht des Patienten ist geschwollen, die Lidspalte verengt, am Rumpf befinden sich Pigmentflecke. Die Projektion von Leber und Milz ist am Bauch bezeichnet

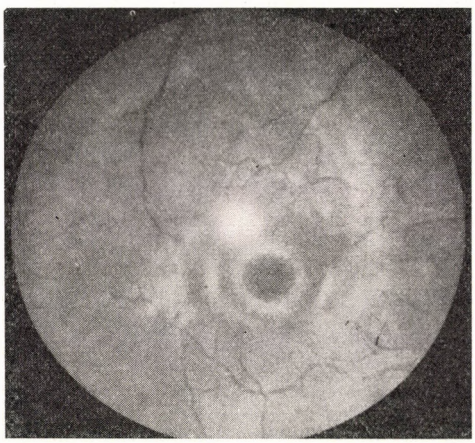


Abb. 2. Scharlachroter, scharf begrenzter, von einem schmalen grauen Hof umgebener Fleck in der Makula

Kind von den Eltern vor der genauen Diagnosestellung auf eigene Verantwortung nach Hause geholt. Der Junge lernt schwer, ist wiederholt sitzengeblieben. Er leidet häufig an Kopfschmerzen, klagt über ziehende Bauchschmerzen und bewegt sich schwerfällig.

Aufnahmestatus. Der Knabe ist 133 cm groß und wiegt 31 kg. Sein Brustkorb ist breit, der Körper gedrungen, der Bauch wölbt sich auffallend vor. Die blasse Haut ist am ganzen Körper besonders ausgeprägt am Gesicht verdickt, die Gesichtszüge sind grob, die Lidspalte ist eingeengt.

Die Thorax- und Bauchhaut weist mehrere linsengroße, bräunlich pigmentierte Flecke auf. Im Interskapularraum und lumbosakral sind unregelmäßige blaßblaue Gebiete zu sehen. Schleimhäute normal, kleine Lymphknoten, Lunge und Herz o. B. Leber reicht auf über den Rippenbogen, Milz kompakt, ihr unterer Pol reicht unter den Nabel.

In den Röntgenaufnahmen sind am Schädel und an den Röhrenknochen keine Veränderungen wahrnehmbar. Die Zahl der Verknöcherungskerne entspricht dem Alter. In beiden Lungenfeldern sieht man eine feine schneeflockenartige Miliarzeichnung, die Hiluslymphknoten sind gelappt vergrößert. Das etwas größere Herz zeigt eine normale Konfiguration. Nach dem Ergebnis der Schluckprobe sind keine Ösophagus-Varizen vorhanden.

Das EKG ist normal.

Die neurologische Untersuchung ergab, von einer geringfügigen Dysdiadochokinese abgesehen, nichts Pathologisches. Bei der psychologischen Untersuchung erwies sich die Intelligenz nach Binet-Bobertag um 3 Jahre und 3 Monate niedriger, als dem Alter des Patienten entspricht. Logische Zusammenhänge zwischen Ereignissen vermag er durch Hinweise zu erkennen, Zusammenhänge zwischen Mengen jedoch auch mit Hilfe nicht. Das Kombinationsvermögen ist schwach, das Gedächtnis mangelhaft, seine Schlußfolgerungen sind falsch. Er besucht die IV. Klasse, liest aber langsam, stockend, und den Inhalt des

gelesenen Textes vermag er nur zum Teil wiederzugeben. Er schreibt mit schweren orthographischen Fehlern. Die Zahlen beherrscht er nur bis 20. Seine mentale Retardation entspricht einer Debilität.

Bei der Augenhintergrunduntersuchung wurde in der Makulagegend ein scharf begrenzter scharlachroter Fleck von etwa

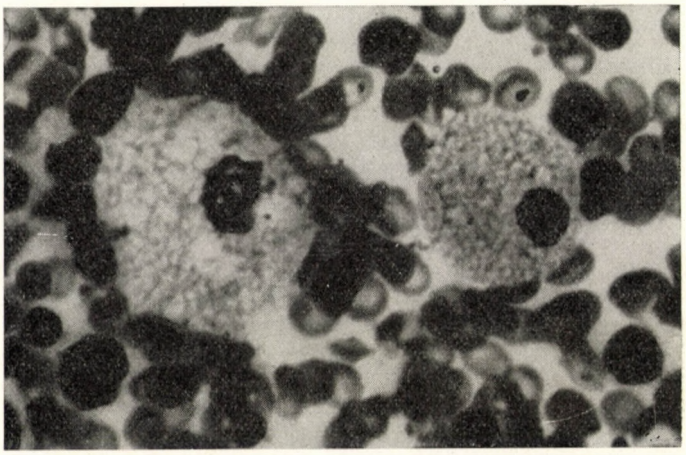


ABB. 3. Knochenmarkbild: Charakteristische NIEMANN-PICKsche Zellen mit stellenweise vakuolisiertem Plasma von schaumiger Struktur und exzentrischem, klei nem Zellkern MAY-GRÜNWALD—GIEMSA, 800×

1/4 PD festgestellt, der von einem grauen Hof umgeben ist.

Laboratoriumsbefunde: Blutsenkungsgeschwindigkeit 16 mm/h; Erythro 4 700 000, Hb 14,9 g%, Färbungsindex 0,97, Hämatokrit 37%, Erythrozyten-Volumen 78 μ^3, Leukozyten 6000; qualitatives Blutbild: Segmentkernige 30%, Eosinophile 2%, Monozyten 4%, Lymphozyten 64%. Im peripheren Blutausstrich waren vakuolisierte Lymphozyten auch bei wiederholter Untersuchung nicht anzutreffen. Thrombozytenzahl: 150 000.

Knochenmarkbefund: Zellreiches Mark mit normaler roter und weißer Blutzellbildung. In dem mit MAY—GRÜNWALD—GIEMSA-Lösung gefärbten Ausstrich sieht man zahlreiche stellenweise zwei, zumeist exzentrisch gelegene Kerne enthaltende blasse Riesenzellen mit schaumigem Plasma und einem Durchmesser von 40—60 μ, die morphologisch mit den NIEMANN—PICKschen Speicherungszellen übereinstimmen.

Serum-Lipoidwerte beim Hungern: Gesamtlipoid 1162 mg%, Cholesterin 249 mg%, Cholesterinester 159 mg%, Phospholipoid 200 mg%.

Die Leberfunktionsproben zeigten keine pathologische Abweichung. Elektrolytwerte: Plasma-Na 143 maeq/l, K 5 maeq/l, Cl 108 maeq/l.

Serum-Gesamteiweißwert 6,8 g%, Albumin 70,2%, alpha$_1$-Globulin 1,8%, alpha$_2$ + β-Globulin 16,1%, gamma-Globulin 11,9%. Harnuntersuchung, Tuberkulin-Proben und Wassermann-Reaktion fielen negativ aus.

Zwecks Behebung der mit der Splenomegalie zusammenhängenden subjektiven Beschwerden des Patienten wurde am 3. VI. die Splenektomie ausgeführt. Die exstirpierte Milz hatte ein Gewicht von 750 g, war massiv, ihre Kapsel fleckig verdickt, zuckerglasurartig, ihre Schnittfläche gelblichbraun. Von der eine ähnliche Konsi-

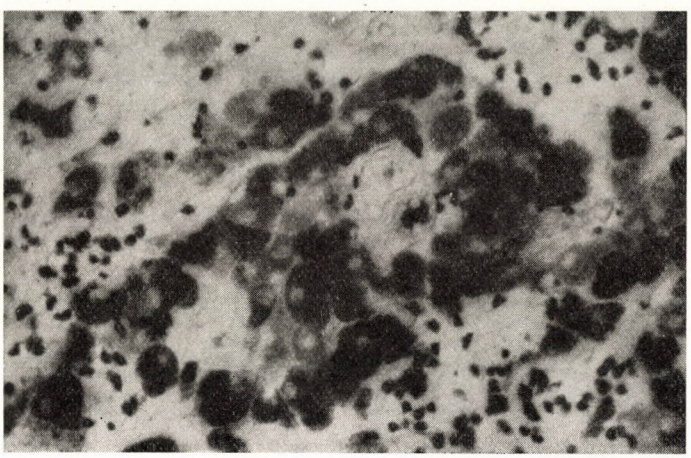


Abb. 4. Baker-positive Gruppe von Speicherungszellen in der Milz, 160×

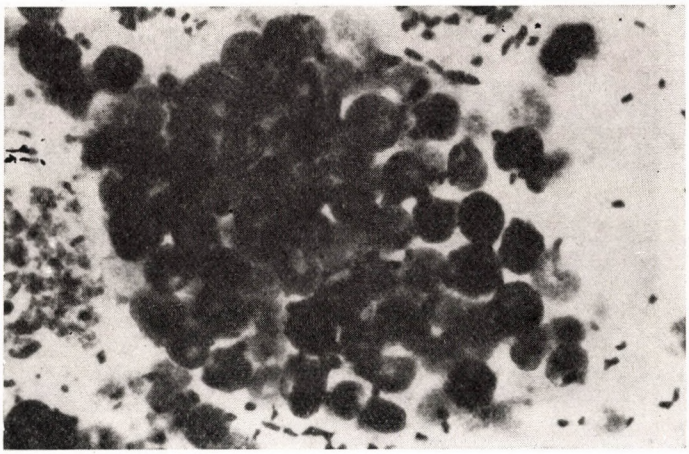


Abb. 5. Baker-positive Speicherungszellen im Lymphknoten, 160×

stenza ufweisen den, ungewöhnlich blassen Leber sowie von den bräunlich verfärbten mesenterialen Lymphknoten wurden Proben zur histologischen Untersuchung entnommen. Bei der Operation fiel die massive Wandstruktur und bräunliche Verfärbung der Därme auf.

In den mit Hämatoxylin-Eosin gefärbten Paraffinschnitten sind im ganzen Milzparenchym zusammenhängende Felder zu sehen, die aus großen Zellen mit vakuolisiertem Plasma bestehen. Eine ähnliche Veränderung sahen wir eher in fokaler Form auch in den Lymphknoten. Lymphfollikelreste waren lediglich stellenweise zu erkennen. In der Leber beobachteten wir auf vielen Gebieten den vakuolösen Umbau der Parenchymzellen neben einer mächtigen Schwellung und schaumartigen Umbildung der die Sinus auskleidenden Kupfferschen Zellen. In den Gefrierschnitten derselben Organe trat mit Sudanschwarz B und Scharlach R eine intensive Farbreaktion zutage.

Auf Grund dieser Resultate kann unzweifelhaft festgestellt werden, daß es sich um eine Lipoidspeicherungskrankheit handelt. Bei der histochemischen Analyse fiel die Bakersche Reaktion in der Leber und Milz als auch in den Lymphknoten ausgesprochen positiv aus, während die nach Pyridin-Extraktion vorgenommene Baker-Färbung negativ ausfiel. Eine intensive metachromatische Reaktion war den vakuolisierten Zellen entsprechend bei der Thionin-Färbung nach Feyrter [5], aber auch bei Anwendung von Toluidinblau zu beobachten. Die PAS-Reaktion war vor allem in der Leber positiv, während in der Milz und in den Lymphknoten Positivität nur verstreut in Form kleinerer Granula anzutreffen war. Die im Knochenmarkausstrich und in der Subcutis des Exzindates von den pigmentierten Hautbezirken des Patienten enthaltenen Riesenzellen ergaben mit den obigen übereinstimmende Färbungsresultate.

Unter Berücksichtigung des histologischen Bildes bzw. der histochemischen Reaktionen darf festgestellt werden, daß der gespeicherte Stoff zur Gruppe der Phospholipoide rechnet. Dagegen deutet die Negativität bzw. schwache Positivität der PAS-Reaktion auf einen Mangel bzw. lediglich auf eine diskrete Vermehrung der kohlenhydrathaltigen Lipoidkomponente. Das Gewebsbild kann dementsprechend als charakteristisch für die Niemann—Picksche Krankheit betrachtet bzw. die Gaucher'sche Krankheit ebenso wie andere Repräsentanten der Lipoidosen ausgeschlossen werden.

Besprechung der Untersuchungsergebnisse

Nach dem Übersichtsreferat von Videbaek [11] endeten von den bis 1949 zusammengestellten 73 Niemann—Pick-Fällen 33% bereits im ersten Lebensjahr, 43% im zweiten Lebensjahr letal, und nur einige Fälle erreichten ein Alter von über 2 Jahren. Crocker und Farber [4] erwähnen insgesamt 8 über 2 Jahre alte Fälle. Forsythe [6] teilte 1959 weitere 3 chronische Fälle mit. Terry, Sperry und Brodoff [10] referierten über den ältesten Patienten, der im Alter von 52 Jahren starb. Unter den erwähnten und den in den letzten Jahren beschriebenen Fällen der Niemann—Pickschen Krankheit gibt es ebenfalls nur etwa 10, die älter waren als 10 Jahre. Crocker und Farber [4] äußern sich über diese chronischen Formen dahingehend, daß wenn der Patient die kritische Frühphase der Krankheit überlebt, er mehrere Jahre in gutem Zustand bleiben kann, weil der Prozeß dann schon verhältnismäßig gutartig verläuft und langsamer progrediert.

Anhand der anamnestischen Angaben darf angenommen werden, daß die Erkrankung in unserem Fall bereits im Säuglingsalter begann. Die Befunde der im Alter von 5 Jahren vorgenommenen ärztlichen Untersuchung bestärken diese Hypothese. Bei den unserseits durchgeführten Untersuchungen konnten mehrere für die Niemann—Picksche Krankheit bezeichnende Symptome nachgewiesen werden. Ein sozusagen obligates Symptom ist die Hepatosplenomegalie. In akuten Fällen tritt eher die Vergrößerung der Leber, bei der chronischen Form eher die der Milz ausgeprägt in Erscheinung. Die an den Mongolenfleck erinnernde Verfärbung und die sich wiederholenden makulo-papulösen Hauteruptionen passen in das Bild der von Videbaek

beschriebenen charakteristischen Hauterscheinungen [11]. Schwere, zu Vernarbung führende Dermatitis bzw. ein maskenartiges Gesicht mit verdickter Haut sind auch von CROCKER und FARBER [4] bei einem 10- bzw. 15jährigen Patienten beschrieben worden.

Gleichfalls typisch für sämtliche Phasen der Krankheit ist das oben beschriebene Röntgenbild der Lungen. Im Falle derartiger Veränderungen kann histologisch die Infiltration der Lungen durch Riesenzellen mit schaumiger Struktur nachgewiesen werden [4].

Die bei einem großen Teil der in der Literatur mitgeteilten Fälle beschriebene mentale Retardation ist auch bei unserem Patienten offensichtlich vorhanden, ohne bewertbare neurologische Symptome.

Bei der NIEMANN—PICKschen Lipoidose ist wie bei der zerebro-makulären Erkrankung — wenn auch nur in 60% der Fälle [7] — der für die Idiotia amaurotica familiaris bezeichnende kirschrote Fleck in der Makula und um diesen der durch die Lipoidinfiltration verursachte graue Hof anzutreffen. Sehnervatrophie kommt selten vor. Bei der Spätform des Leidens ist der Makula-Fleck — wie auch in unserem Fall — eher rötlichbraun.

Die Serum-Lipoidwerte sind in Übereinstimmung mit den Befunden mehrerer Autoren, von einer schwachen Vermehrung der Gesamtlipoide abgesehen, nicht erhöht. Dagegen fanden wir in sämtlichen untersuchten Geweben und im Knochenmarkausstrich in großer Masse die charakteristischen Speicherungszellen, deren Lipoidnatur mit einfachen Fettfarbstoffen bestätigt werden konnte. Die Positivität der BAKERschen Reaktion, die spezifischer als das Verfahren von SMITH und DIETRICH [1] ist, beweist die Anwesenheit von Phospholipoid in diesen Zellen.

*

Auch an dieser Stelle sei den Mitarbeitern des Pathologisch-Anatomischen Instituts für die histologischen Untersuchungen, insbesondere Herrn Prof. GY. ROMHÁNYI für seine Unterstützung, weiterhin Herrn Prof. M. MELCZER für die Untersuchung der Hautveränderungen, Herrn Dr. J. SEBESTYÉN für die ophthalmologischen sowie Herrn Chefarzt Dr. G. FARKAS für die neurologischen Befunde bestens gedankt.

ZUSAMMENFASSUNG

Bei einem 11½ Jahre alten Knaben wurde die NIEMANN-PICKsche Krankheit festgestellt. Neben der Hepatosplenomegalie, der mentalen Retardation, dem positiven Augenhintergrundbefund und den charakteristischen Hautveränderungen konnte ein massenhaftes Vorkommen von phospholipoidspeichernden Riesenzellen in zahlreichen Organen nachgewiesen werden. Gegenwärtig ist der Patient beschwerdefrei.

Literatur

1. Baker, J. R.: The histochemical recognition of lipine. Quart. J. micr. Sci. **87,** 409 (1946).
2. Bloom, W., Kern R.: Spleens from Gaucher's disease and lipoid hystiocytosis; chemical analysis. Arch. intern. Med. **39,** 456 (1927).
3. Canmann, M. F.: Niemann—Pick disease. J. Pediat. **24,** 335 (1944).
4. Crocker, A. C., Farber, S.: Niemann-Pick disease: a review of eighteen patients. Medicine **37,** 1 (1958).
5. Feyrter, F.: Über ein sehr einfaches Verfahren der Markscheidenfärbung, zugleich eine neue Art der Färberei. Virchows Archiv, path. Anat. **296,** 645 (1926).
6. Forsythe, W. J., Mc Keown, E. F., Neill, D. W.: Three cases of Niemann-Pick's disease in children. Arch. Dis. Childh. **34,** 406 (1959).
7. François, J.: L'hérédité en ophtalmologie. Masson, Paris 1958.
8. Klenk, E.: Über die Natur der Phosphatide in der Milz in Niemann—Pickscher Krankheit. Z. physiol. Chem. **229,** 151 (1934).
9. Niemann, A.: Ein unbekanntes Krankheitsbild. Jb. Kinderheilk. **79,** 1 (1914).
10. Terry, R. D., Sperry, W. M., Brodoff, B.: Adult lipidosis resembling Niemann—Pick's disease. Amer. J. Path. **30,** 263 (1954).
11. Videbaek, A.: Niemann—Pick's disease. Acute and chronic type? Acta paediat. (Uppsala) **37,** 95 (1949).

Dr. I. Gálfi
Gyermekklinika
Pécs, Ungarn

Acta Paediatrica Academiae Scientiarum Hungaricae Vol. 8 (3), pp. 363—370 (1967)

Role of Orbital Dysostosis in the Inheritance and Pathogenesis of Strabismus

By

J. Sebestyén, P. Cholnoky and K. Méhes

Department of Ophthalmology and Department of Paediatrics, University Medical School, Pécs

(Received July 21, 1966)

The monohybrid inheritance of strabismus is improbable in view of the manyfold aetiology of the condition. Hypotheses concerning its origin and its hereditary transmission cannot sharply be distinguished; what is inherited are the factors responsible for the symptoms. Apart from neural involvement, some authors refer to sensorial disturbances (fusion, refraction, primary amblyopia and anomalous correspondence) in connexion with the origin and transmission of strabismus. Certain authors [4, 6] point moreover to the role played by mechanical factors. Others [16] postulate a mesodermal factor, referring to a faulty differentiation of the muscular and fascial tissues, although contraction depends to a great extent on the origin and course of the muscles in which the shape or malformation of the orbit may have a decisive part. Hyde [9] observed inherited depressions in the orbit of Siamese cats and regarded the phenomenon as a factor in the hereditary transmission of strabismus.

Imbalance of the eye muscle seems to be correlated with general skeletal malformations, e.g. with scoliosis [15]. Facial asymmetry, a frequent concomitant of strabismus, is undoubtedly of a causal nature [11]. The hereditary hypsiconchous or comaeconchous forms of the bony orbit certainly influence the development of refraction [14] which may then affect the balance of the eye muscles.

According to orbital measurements performed on submentovertical radiograms [18, 19], the angle formed by the temporal and the nasal walls of the orbit shows, in respect of the two eyes, measurable differences in cases of convergent, divergent, uni-ocular and alternating squint.

The squint occurring in certain dyscranial syndromes, is also of orbital origin [12]. For instance, Crouzon's craniofacial dysostosis, with strongly divergent and shallow orbits, is associated with divergent strabismus.

The factors responsible for the various forms of squint are obscure. Waardenburg [17] assumed the existence of a separate gene of divergent strabismus, while Jancke [10] observed no essential difference between the convergent and divergent forms in identical twins. Since strabismus still constitutes a problem from the genetic point of view, only case reports are available as to its different

aspects. In any case, it is only in 76 per cent of monozygotic twins that the point of fixation shows no deviation [5]. Our own investigations have likewise proved that in familial cases convergent, divergent and even vertical strabismus may occur in both the ascending and the descending line in an indiscriminate fashion.

The case of a father and his two children will be presented in the following, with the purpose of supplying data concerning the orbit's role in the transmission of strabismus, further the hereditary forms of squint, and, finally, the usefulness of genetic research methods.

Case Reports

Father and son have congenitally deformed skulls and congenital strabismus. The daughter started squinting at the age of 4 years without preceding illness. Pregnancy and delivery were normal. The father is mentally sound. The daughter is affected with speech defect, at the average level in her studies. The boy is a timid child, living at a detached farm, and it was not possible to establish contact with him. No other developmental irregularity or ophthalmic disorder is demonstrable in any member of the family. The mother's cranial X-rays and ophthalmological findings are normal.

J. S. (father), aged 43.

6/7 +3.0 D = + 2.5 D cyl. 90°

V.: corr Refr.

6/18 +2.0 D = + 3.5 D cyl. 90°

Asymmetric cranium, with hypoplasia of the left side (Fig. 1a). Cranial roentgenogram shows a deformed skull; the groove of both parietal bones is widened near the sagittal suture. The base of the skull is short. The left orbit and the left craniofacial bones are hypoplastic. A hazelnut-sized, sharp-edge shadow is visible in the right mandible immediately before the retromolar triangle: it pushes the roots of 8 forward, so that the tooth has a transverse sublingual position (Fig. 1b). Pupillary distance, 7.7 mm; exophthalmus, 1 mm downward dislocation, 5 mm. Intact eyeground.

Eye movements. Maddox-test (distance, 1 m): Right eye fixing at 24°; infravergence 8° divergent squint.

Left eye fixing at 24°; supravergence; 8° divergent squint. (Left eye fixes only when right eye is covered.)

Motility. Abduction to the right is inhibited by nystagmus. When looking upward, it is the left, when downward, it is the right eye which lags behind, the other being hyperactive. Bilateral fixation nystagmus, more pronounced on the left side. After-image:

Z. S. (daughter), aged 7.

6/12 + 7.0 D = + 0.5 D cyl. 80°

V.: corr. Refr.

6/12 + 7.5 D = + 2.0 D cyl. o10°

There is no conspicuous cranial or facial deformity (Fig. 2a). Cranial roentgenogram shows an asymmetrical skull; the right orbit and the right craniofacial bones are smaller (Fig. 2b). Pupillary distance, 57 mm. The eyes are normal.

Eye movements. Maddox-test (distance, 1 m): Alternating convergent squint of 25° which remains unchanged under the eyeglass. Synoptiscope, objective angle, 30° large anomaly angle. *Fixation*, bilaterally foveal.

T. S. (son), aged 5.

V. cannot be ascertained (the boy refusing to speak). Refraction: +1.5 D = = + 2.0 D cyl. 90°, bilaterally.

Asymmetrical skull with dextrolateral hypoplasia. Cranial and facial anomaly heterolaterally similar to that of father (mirror-image symmetry). No marked exophthal-

mus or dislocation (Fig. 3a). Cranial X-rays show short base of skull and high, projecting forehead. There is a strikingly deep impression on the calvaria. The right

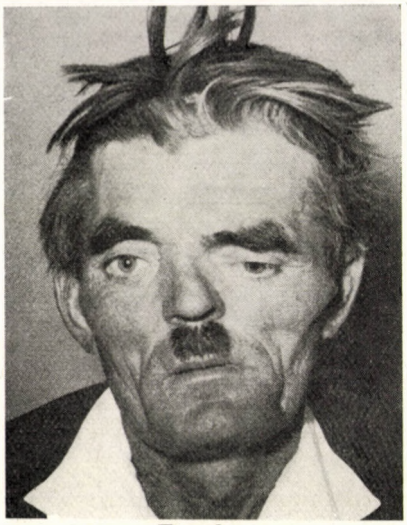


FIG. 1a

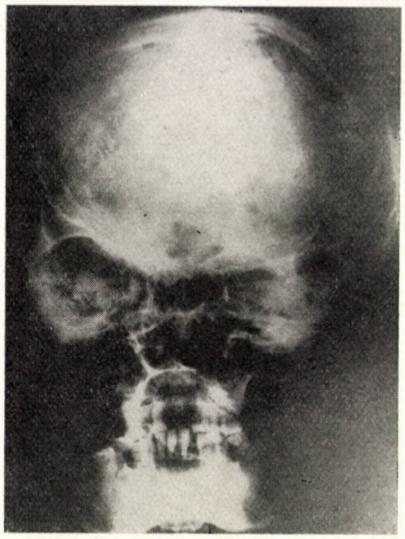


FIG. 1b

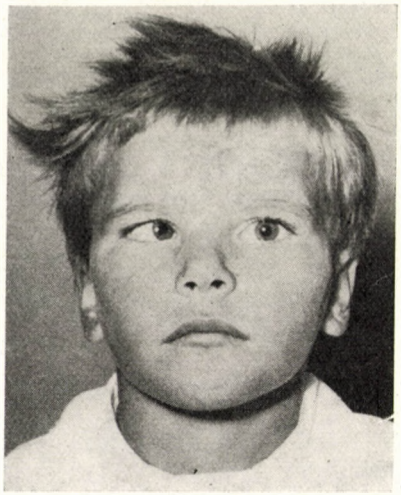


FIG. 2a



FIG. 2b

craniofacial bones are moderately hyperplastic (Fig. 3b). Pupillary distance, 62 mm. Normal eyegrounds.

Eye movements. Maddox-test (distance, 1 m): With the right eye fixing, the left eye shows from time to time a supravergence of 10° to 12° and turns into a slightly convergent squinting position. With the left eye fixing, there is no deviation even if the right eye is covered. Occasional disappearance of strabismus. Subjective examinations cannot be performed.

Motility. The right eye lags behind when looking upward, the left when look-

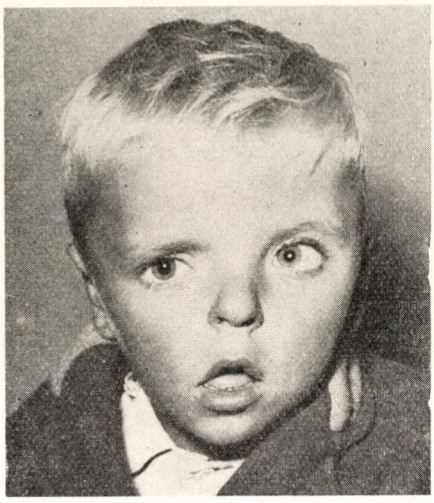


FIG. 3a

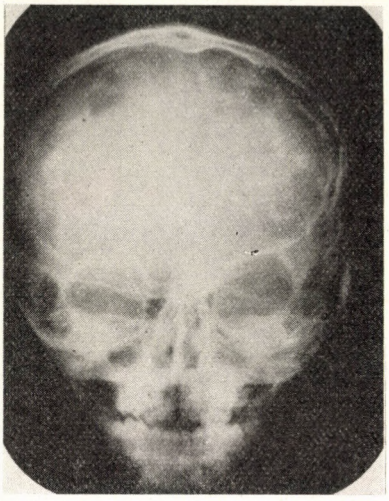


FIG. 3b

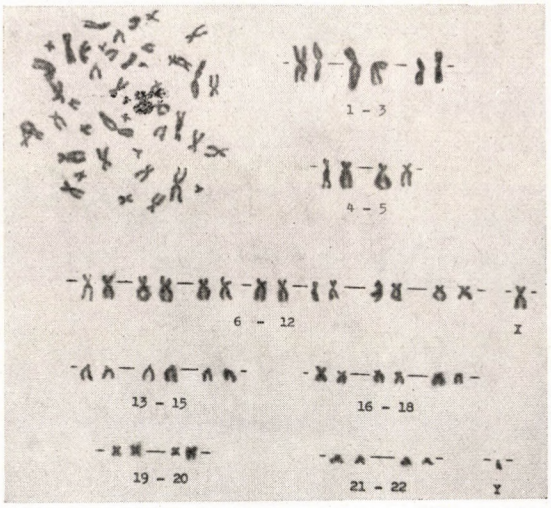


FIG. 4. J. S. (father): normal (46 XY) chromosomal set. Micromethod cultivation. Unna-blue staining

ing downward; hyperactivity of the contralateral organ. There is no irregularity in horizontal motility.

Fixation: bilaterally foveal.

Chromosomal examination

Chromosomes of the father and son were examined in lymphocytes cultured from peripheral blood. Using the technique of MOORHEAD et al. [13] as also our special version of HUNGERFORDS [8] micromethod, we observed 20 mitoses each. Both the father's and the son's chromosomal set was normal. They comprised 46 chromosomes, and no numerical or morpho-

logical abnormalities were registered (Fig. 4). The third pair of chromosomes was examined with particular care since it was here that GERLÓCZY et al. [7] observed deviations in a case of hemihypertrophy. No such anomaly was found in our cases.

Dermatoglyphic examinations

J. S. (father) Total number of ridges. 196; 9 whorls, 1 loop. ATD angle: right, 48°; left, 45°. Hypothenar triradiation on both palms.

Mrs. J. S. (mother). Total number of ridges, 196; 1 whorl, 8 loops, 1 arc. ATD angle: right, 47°; left, 48°. Hypothenar triradiation on both palms.

Z. S. (daughter). Total number of ridges, 110; 6 whorls, 4 loops. ATD angle: right, 48°; left, 47°.

T. S. (son). Total number of ridges, 99; 6 whorls, 2 loops, 1 arc. ATD angle: right, 49°; left, 51°. Hypothenar triradiation on both palms.

In themselves, these data are not particularly valuable, but may become useful as parts of a later larger material.

DISCUSSION

The vertical squint of father and son is evidently correlated with orbital deformity. CAPALBI and GUZZINATI [3] pointed out the hereditary nature of the vertical component.

In the son, the strabismus on the side opposite to the orbital deformity must have developed in the course of adaptation to the vertical paresis, which was followed by a weakening of the contralateral antagonist. It was in this way that the downward squint turned into a contralateral upward squint.

In the daughter, only X-rays revealed the cranial asymmetry. Her strabismus was horizontal. With the right side pathologic, strabismus was decidedly alternating; incomitance turned into concomitance. It follows that imbalance of the eye muscles may be due to hidden and not only to manifest cranial or orbital asymmetry.

Deviation was different in the three examined persons: downward in the father, upward in the son and convergent in the daughter. It was vertical (and, at the onset, probably identical) in the phenotypes (father and son), but had a different character in the daughter. Therefore, as regards the direction of deviation, inheritance of orbital dysostosis and strabismus does not seem to play a decisive role.

Hypermetropia combined with astigmatism — a familial feature in the examined persons and marked in the daughter — may likewise have contributed to the observed phenomena.

The so-called mirror image symmetry, referred to above and described also in squinting identical twins [2, 14, etc.], is noteworthy from a genetical point of view. In the examined family, it was observed on the skull and on the orbital deformity.

According to the chromosomal examinations, asymmetry in the brother and sister was restricted to certain

bones of the skull; within normal limits, the third, large mediocentral chromosomes were equal in size. Thus, in the present case the anomaly was inherited at a subchromosomal level, with the transmission of comparatively few genes. At least one of these genes was dominant against the normal allele, but the appearance of a developmental anomaly in two successive generations is, of course, far from being a conclusive proof.

Summary

Examination of three squinting members of a family (father, son, daughter) who had orbital dysostosis combined with mirror-image symmetry has led to the following conclusions.

Hidden orbital irregularity may constitute a significant factor in the development and hereditary transmission of strabismus. The direction of the deviation is not decisive from the point of view of heredity; readjustment of the muscles changes the form of squint even in cases displaying an orbital anomaly. Anomalies with significant dysostosis are also inherited at a subchromosomal level, with the transmission of but a few genes. Dermatoglyphic examinations have been carried out in order to create a basis for comparison.

References

1. Arakaki, D. T., Sparkes, R. S.: Microtechnique for culturing leucocytes from whole blood. Cytogenetics **2,** 57 (1963).
2. Badtke, G.: Über einen Fall von spiegelbildlichem Einwärtsschielen bei eineiigen Zwillingen. Klin. Mbl. Augenheilk. **105,** 231 (1940).
3. Capalbi, S., Guzzinati, G. C.: Ricerche sull' eredità della componente verticale nello strabismo concomitante. Ann. Ophthal. **80,** 511 (1954).
4. Clausen, W., Bauer, J.: Beiträge und Gedanken zur Lehre von der Vererbung des Strabismus concomitans. Z. Augenheilk. **50,** 313 (1923).
5. Chesnais, A.: Le strabisme chez les jumeaux univitellins. Ann. Oculist. (Paris) **193,** 501 (1960).
6. Dahlberg, G., Nordlöw, W.: Genetics of convergent strabismus. Acta genet. (Basel) **2,** 1 (1951).
7. Gerlóczy, F., Schuler, D., Letenyei, K., Kiss, S., Hervei, S.: Hemipertrophy: 10 years follow-up and chromosomal study. Acta pediat. Acad. Sci. hung. **6,** 423 (1965).
8. Hungerford, D. A.: Leucocytes cultured from small inocula of whole blood and the preparation of metaphase chromosomes by treatment with hypotonic KCl. Stain Techn. **40,** 333 (1965).
9. Hyde, J. E.: Cross-eyedness: A study in Siamese cats. Amer. J. Ophthal. **53,** 70 (1962).
10. Jancke, G.: Verschiedenartige Schielen und andere Verschiedenheiten des Augenbefundes bei einem eineiigen Zwillingspaar. Klin. Mbl. Augenheilk. **101,** 76 (1938).
11. Kohoutek, J., Kraus, H., Myska, V.: Entwicklungsanomalien des Gesichtes und Begleitschielen. Čs. Oftal. **19,** 14 (1963).
12. Lewis, A. L.: Facial deformity due to deficiency of malar bones and maxillae. Trans. ophthal. Soc. N. Z. **43,** (1954).
13. Moorhead, P. S., Nowell, P. C., Mellman, W. J., Battips, D. M., Hungerford, D. A.: Chromosome preparation of leucocytes cultured from peripheral blood. Exp. Cell Res. **20,** 613 (1960).
14. Münch, N.: Anisometrie bei eineiigen Zwillingen. Klin. Mbl. Augenheilk. **68,** 824 (1922).
15. Ravaglia, M., Borioni, D.: Scoliosis, Strabismus und Status dysgraphicus. Minerva med. **1,** 2982, (1957).
16. Schlossman, A., Priestley, B. S.: Role of heredity in etiology and treatment of strabismus. Arch. Ophthal. **47,** 1 (1952).

17. Waardenburg, P. J.: Squint and heredity. Docum. ophthal. (Den Haag) **7—8,** 422 (1954).
18. Zaki, H. A. A.: The bony orbital angles in non-paralytic non-accomodative horizontal strabismus. Bull. ophthal. Soc. Egypt **51,** 585 (1958).
19. Zaki, H. A. A., Keeney, A. H.: The bony orbital walls in horizontal strabismus. Arch. Ophthal. **57,** 418 (1957).

Dr. J. Sebestyén
Szemklinika
Pécs, Hungary

Acta Paediatrica Academiae Scientiarum Hungaricae Vol. 8 (3), pp. 371—380 (1967)

Neuropsychiatrische Beziehungen in der Klinik des juvenilen Strabismus

Von

J. Sebestyén, G. Farkas und M. Szabó

Augenklinik der Medizinischen Universität und Institut für Kinderpsychiatrie, Pécs

(Eingegangen am 9. August 1966)

Die Physiologie und Pathologie des Strabismus stehen in enger Beziehung zur Sehrinde, Sehbahn bzw. zum motorischen und vegetativen Nervensystem. Dies berechtigt zu der Hypothese, daß das Nervensystem an fast allen Formen des Schielens beteiligt ist. In vorliegender Arbeit befassen wir uns mit den Zusammenhängen zwischen dem Strabismus und den Schädigungen im Nervensystem.

Im Rhythmus der in der Sehrinde ablaufenden biologischen Prozesse, d. h. in der Dominanz des Impulses und der Hemmung, tritt eine individuelle Disposition zutage. Die perimetrischen, pupillomotorischen, simultanen Kontrast- und optokinetischen Nystagmusuntersuchungen [8] sowie die elektroenzephalographischen, elektroretinographischen Befunde im Zusammenhang mit dem Adaptations und Farbsehen [5, 14, 15, 17] geben zwar keine eindeutige Auskunft über die kortikoretinale Lokalisation der Hemmungsprozesse, doch steht deren neurologische Grundlage außer Frage. Ebenso ist die neurologische Komponente auch dann anwesend, wenn das Auftreten des Strabismus auf einer Apperzeptionsstörung beruht, bei der die pathologische Augenmuskeleinstellung — das Schielen — dem nicht genügend intensiven optognostisch-optomotorischen Reflex zugeschrieben wird [14]. Noch offensichtlicher ist diese Beziehung im Falle einer Läsion der motorischen Zentren und Bahnen.

Die topographische Identifizierung der Läsion des motorischen Apparates von den kortikalen Zentren bis zu den Muskeln bereitet auch theoretisch Schwierigkeiten. Die Beobachtungen über die Lokalisation der subkortikalen Zentren und motorischen Augenkerne (s. die Schemata von Bing, Bernheimer, Szentágothai bzw. Danis) führten zu abweichenden Ergebnissen. Die Richtung der Deviation ist ebenfalls nicht ausschlaggebend: der Formatio reticularis fällt sowohl bei den konvergenten wie divergenten Bewegungen eine Rolle zu [20]. In bedeutendem Maße beeinflußt wird die motorische Bahn auch vom posturalen Mechanismus, wenn dessen Rolle im Verlauf der phylogenetischen Entwicklung auch geringer wird.

Piper [14] hat darauf hingewiesen, daß im dynamischen Stadium des

Schielens die vegetativen Impulse die führende Rolle in der Stellung der Augen spielen. Die Bewegungen des Auges — als eines willkürlichen Organs — werden somit nicht nur von kortikalen Intentionen, sondern auch von subkortikalen vegetativen Funktionen beeinflußt.

Den neuralen Beziehungen des Strabismus kommt nicht nur theoretische, sondern auch klinische Bedeutung zu. Es würde zu weit führen, darauf einzugehen, inwiefern das Schielen lediglich vom symptomatischen Gesichtspunkt als identisches Symptom verschiedener Krankheitsursachen aufgefaßt werden könnte. Die Ähnlichkeit, ja häufige Identität der sensomotorischen Veränderungen gestattet es, die Deviationen verschiedener Herkunft nosologisch gemeinsam zu erörtern.

In neuropsychiatrisch-klinischer Beziehung kommen ebenfalls mehrere Gesichtspunkte in Frage. Einige Autoren gehen bei der Deutung der Entstehung des Strabismus vom psychischen Status des Kindes aus.

Laut Vancea und Mitarbeitern [22] handelt es sich bei einem großen Teil der schielenden Kinder um Neuropathen, die leicht ermüden, reizbar sind, paranoide Züge aufweisen und an einem Minderwertigkeitskomplex leiden. Sergiewskij [18] bezeichnet den Strabismus als »nervöse Krankheit«, und Duke-Elder [4] spricht von »psychopathischer Instabilität«. Sternberg und Raáb [19] messen, von der bedingten Reflexologie ausgehend, der neuralen Konstitution des schielenden Kranken auch in therapeutischer Beziehung Bedeutung bei. Sie meinen, die psychischen Störungen des schielenden Kindes wären von zwei Seiten her zu erklären: einerseits auf Grund der primären konstitutionellen Disposition, während anderseits auch denjenigen Faktoren eine Rolle zufällt, die sich auf dem Boden des kosmetischen und auf der Sehstörung beruhenden Körperdefektes entwickeln und als Neurosen funktionieren können, wobei sie sich auf die geistige, ja auch körperliche Entwicklung des Patienten auswirken. Nach Hartmann [9] führen diese wiederholten psychischen Traumen, vor allem vom 8. Lebensjahr an, bei 20% der Kranken zu einer Neurose. Die frühzeitige Operation soll auch dieser vorbeugen.

Ein anderer Gesichtspunkt bei der Beurteilung der neuralen Beziehungen des Strabismus geht von der Beobachtung aus, daß ein verhältnismäßig hoher Prozentsatz der schielenden Kinder auch mental geschädigt ist.

Laut Béqué und Mitarbeitern [1] schielen 10% der an der Littleschen Krankheit leidenden Kinder. Nach der dänischen Statistik von Frandsen [6] schielen im Schulalter 4,5% der geistig normal entwickelten, 10% der geistig zurückgebliebenen und 30% der schwer debilen Kinder. Dagegen teilen Doden und Protonotarios [3] in bezug auf andere neurologische Symptome mit, daß unter den Schielenden auch nicht mehr stotternde, bettnässende, linkshändige und ambidextrische Kinder vorkommen.

An den neuro-ophthalmologischen

Beziehungen des Strabismus sind mehrere Ursachen und Symptome beteiligt. Unter den Ursachen spielt aller Wahrscheinlichkeit nach die hereditär bedingte Konstitution eine Rolle. Nach den klinischen Konklusionen von SCHLOSSMANN und PRIESTLEY [16] sowie den experimentellen Schlußfolgerungen von HYDE [10] wirkt in der Heredität des Schielens auch ein »nervöser« bzw. »ektodermaler« Faktor mit, der dazu führt, daß sich das Zentralnervensystem mangelhafter differenziert und sich dies in anomalen Impulsen manifestiert. Hierfür sprechen auch die familiären Befunde, laut welchen genetische Beziehungen des Strabismus zu Nystagmus, Augenmuskellähmungen, Ataxien und schweren mental-somatischen neuralen Symptomen festgestellt wurden.

Laut UNGER [21], dessen Erfahrungen auch von anderen bestärkt wurden, sind die natalen Schädigungen, das Schädeltrauma und die Krankheiten des Kleinkindalters exogene Ursachen des Strabismus. Indessen entwickelt sich das von diesen herbeigeführte Schielen auf unterschiedlicher Grundlage.

Die natalen Schädigungen und Schädeltraumen können einesteils durch Veränderungen in den Hirnzentren und motorischen Nerven, andernteils durch die an der Retina zutage tretenden Veränderungen (Blutung, Opticus-Erkrankung usw.) Strabismus zustande bringen. Im letzteren Fall ist zumeist keine bewertbare Veränderung im Augenhintergrund vorhanden, lediglich die konsekutive Deviation im Erwachsenenalter zu beobachten.

Bei den Erkrankungen des Kleinkindalters handelt es sich hauptsächlich um infektiöse Schädigungen. Heutzutage kommt die ECONOMOsche Enzephalitis, die durch eine Störung der Augenbewegungen gekennzeichnet war, in ihrer charakteristischen Form nicht mehr vor. Wahrscheinlich führen jedoch abortive Formen der verschiedenen infektiösen bzw. parainfektiösen Enzephalitiden nicht selten zum Strabismus.

Es darf angenommen werden, daß die okulomotorischen Zentren nicht nur durch die entzündlichen Herde, sondern auch durch die toxische Wirkung infektiöser Prozesse geschädigt werden. Die Wirkung der exogenen Toxine auf die äußeren Augenmuskeln ist bekannt, wenn auch die einzelnen Gifte einen unterschiedlichen Angriffspunkt und Wirkungsmechanismus aufweisen. Am häufigsten kommt es zu einer Lähmung des N. abducens. Dies kann neben seinem Verlauf auf knöcherner Grundlage (Gehirnschwellung!) darauf zurückgeführt werden, daß er auf langer Strecke durch den Suprachorioidalraum geht (Toxinwirkung!). So kann man auch zu dem Schluß gelangen, daß das gewaltige zahlenmäßige Überwiegen des konvergenten Schielens nicht allein mit der DONDERSschen Theorie bzw. mit optischen und vegetativen Faktoren, sondern auch mit der Verletzlichkeit des N. abducens und seiner leichten Parese zu erklären ist.

Unter den neuro-ophthalmologischen Ursachen des Strabismus sind

noch verschiedene Entwicklungsanomalien zu erwähnen. Bei einem Teil der sich auf verschiedene Gewebe auswirkenden ophthalmologischen Symptomenkomplexe (Mongolismus, Bloch-Sulzberger-Syndrom, Dysostosen, Heredoataxien usw.) tritt häufig Strabismus in Erscheinung, nicht selten mit Lähmungscharakter.

Die Differentialdiagnostik bzw. Symptomatologie des Begleit- und Lähmungsschielens ergibt in den verschiedenen Altersstadien jeweils andere Probleme. Die Angaben in den Lehrbüchern, die bei Erwachsenen eine scharfe Grenze zwischen den beiden Formen ziehen, sind durchaus begründet. Im Kindesalter stehen aber die beiden Typen in kausaler und symptomatischer Beziehung nicht so weit voneinander, besonders nicht nach Ablauf einer gewissen Zeit. In motorischer Beziehung kann sich die Inkomitanz lösen und die Umordnung der Muskelgruppe das klinische Bild in Richtung der Konkomitanz verschieben. In sensorischer Beziehung ist die vom Gesichtspunkt der retinokortikalen Architektur bezeichnende Eigentümlichkeit des Zentralnervensystems im Kindesalter die Unstabilität sowie der Umstand, daß es durch den Ausbau neuer Reflexverbindungen ein modifiziertes, rudimentäres binokulares Sehen zustande bringen kann. Von der Ursache, ja auch vom Charakter der Deviation ist dieser Prozeß im wesentlichen unabhängig. Es ist demnach gleichgültig, ob die neuen sensorischen Verbindungen die disparate Lage der Retinae von paretischen oder aus anderen Gründen divergierenden Augen überbrücken müssen. Torticollis, anomale Korrespondenz, Hemmung bzw. Amblyopie sind im Grunde dazu berufen, dem Erwachsenenalter analoge Augenmuskellähmungsbeschwerden zu kompensieren. Dagegen kommt es zuweilen vor, daß der anfangs als Begleitschielen auftretende Strabismus — vor allem bei ausgeprägter Schwachsichtigkeit — wegen der sekundären Muskelkontraktur (bzw. der Hypofunktion des Antagonisten) die motorischen Charakteristika des paretischen Schielens aufweist.

In der Frage des Strabismus und seiner neuralen Beziehungen enthalten die Mitteilungen in der Regel allgemeine ophthalmologische Beobachtungen, obwohl sich dessen Eigentümlichkeiten neben den zumeist schablonenhaften Refraktions- und Augensymptomen vor allem im neuropsychiatrischen Status des Kindes manifestieren. Diese Tatsache wollen wir in vorliegender Mitteilung demonstrieren. Die Untersuchungen haben wir an 100 nicht ausgewählten kindlichen Patienten der Universitäts-Augenklinik Pécs vorgenommen.

Ophthalmologische Angaben

Art des Strabismus	%	Fixatio		Refractio	
		centr. %	excentr. %	hyperm. %	myop. %
Convergens ...	94	65	29	92	2
Divergens	5	3	2	3	2
Sursumvergens	1	1		1	
		69	31	96	4

Konvexe, konkave Refraktion über 6,0 D mit normaler geistiger Entwicklung in 8, mit verminderter geistiger Entwicklung in 4 Fällen.

Art des Strabismus	Fixatio	Oligophrenie %	Retardatio mentalis %	Charakteropathie %	Sonstiges %	Kein neurologisches Zeichen %
Convergens	centr.	9	5	4	4	40
	excentr.	5	5	2	1	19
Divergens	centr.		1		2	
	excentr.	1				1
Sursumvergens	centr.	1				
	excentr.					
		16	11	6	7	60
		40				

Wie aus obigen Befunden festgestellt werden kann, bedeutet die Exzentrizität der Fixierung und das damit zusammenhängende Schwachsichtigkeit klinisch eine Schädigung lediglich in den Funktionen der Retina sowie der retinokortikalen Bahnen und Felder bzw. in den Körperkoordinationen. Obschon die Elektroenzephalographie in der Gehirntätigkeit normaler und schielender Patienten einen signifikanten Unterschied zeigt, manifestiert sich dieser nicht in neurologischen Krankheitszeichen.

Bei geistig zurückgebliebenen Individuen sind größere Refraktionsfehler verhältnismäßig häufiger zu beobachten.

Neuropsychiatrische Untersuchungen an Kindern

Zwecks Feststellung des neuropsychischen Zustandes der Kinder haben wir neurologische und Intelligenzuntersuchungen vorgenommen und die Eigenheiten ihres Verhaltens sowie die anamnestischen Angaben ausgewertet.

Zur Untersuchung der Intellektentwicklung kam die BINET-BOBERTAG-sche Methode zur Anwendung. In Europa werden als Abstufungen des mentalen Leistungsvermögens im allgemeinen folgende I. Q.-Werte akzeptiert: Idiotie 0—40, Imbezillität 41—60, Debilität 61—80, unterdurchschnittlicher Intellekt 81—90, durchschnittliche geistige Entwicklung 91—120, überdurchschnittliches Mentalniveau: über 120.

Die die Affektivität, Initiative und das Anpassungsvermögen berührenden Folgeerscheinungen der leichten, den Intellekt nicht schädigenden neuralen Läsionen werden nach der neuerdings gebräuchlichen Terminologie als Charakteropathien bezeichnet. Diese gesellen sich oft zu neurologischen Mikrosymptomen und zur Schwäche einzelner gnostischer Funktionen. In Tabelle I sind die bei den schielenden Kindern festgestellten Krankheitsbilder zusammengefaßt.

TABELLE I

Diagnose	Anzahl der Fälle
Imbezillität	1
Mikrozephalie und Imbezillität	1
Debilitas mentalis	14
Unterdurchschnittlicher Intellekt	11
Charakteropathie	6
Vegetative Dystonie	4
Obesitas	1
Enuresis diurna	1
Enuresis nocturna	1
Insgesamt	40

Imbezillität kommt zu 16%, niedriger Intellekt in 11% der Fälle vor, so daß die mental Geschädigten bzw. in ihrer mentalen Entwicklung in geringem Maße Zurückgebliebenen 27% unseres Krankengutes ausmachen. Die Zahl der Kinder mit überdurchschnittlicher geistiger Entwicklung ist ebenfalls beträchtlich. Abb. 1 zeigt die Aufteilung nach dem I. Q.

Neben Strabismus konnte ein neurologisches Herdzeichen in 4% der Fälle wahrgenommen werden, und zwar in 2 Fällen zentrale Facialis-Schwäche, in 1 Fall Babinski-Zeichen und in 1 Fall Nystagmus.

Degenerationsstigmen bzw. eine partielle somatische Entwicklungsstörung haben wir in 12% der Fälle angetroffen, von denen 75% im mittleren Gesichtsdrittel lokalisiert waren (Tabelle II).

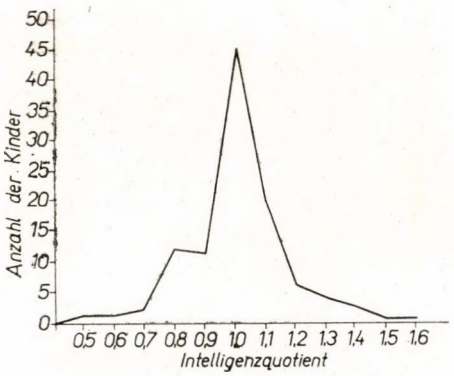


ABB. 1. Aufteilung der schielenden Kinder nach dem Intelligenzquotienten

Anamnestische Befunde, die als Ursache des Strabismus bzw. der neuralen Läsion angesehen werden können, haben wir in 71 Fällen ermittelt (Tabelle III).

Tabelle II

Entwicklungsstörung bzw. Degenerationsstigma	Zahl der Fälle
Hypertelorismus	1
Hypertelorismus und Prognathie	2
Hypertelorismus und Epicanthus	2
Epicanthus	2
Epicanthus und Lingua geographica	1
Milchkaffeefarbiger Naevus an den Augenlidern	1
Skaphozephalie und Foveola coccygea	1
Cutis verticis gyrata	1
Pectus excavatum	1
Insgesamt	12

Tabelle III

Noxe	Zahl	Prozen
Familiär	30	30
Pränatal		
Influenza	4	
Toxämie	4	8
Perinatal		
Frühgeburt	13	
Steißlage	3	
Zangengeburt	4	
Kaiserschnitt	1	21
Postnatal		
Kopfläsion	1	
Schielen tritt nach Scharlach auf	2	
Schielen tritt nach Masern auf	4	
Schielen tritt nach Pockenimpfung auf	1	
Schielen tritt im asthmatischen Zustand auf	1	
Febrile Konvulsionen in der Anamnese	3	12

Nach den Angaben in Tabelle III ist der familiär bedingte Strabismus am häufigsten zu beobachten. Unter den exogenen Noxen kommen die pränatalen in 8%, die perinatalen in 21% und die postnatalen in 12% der Fälle vor.

Bei 29 der 100 Kinder konnten wir außer dem Strabismus weder eine somatische noch eine psychische Anomalie feststellen bzw. waren keine anamnestischen Angaben vorhanden, die auf eine neurologische Schädigung hingewiesen hätten.

Besprechung

In unseren Fällen kann unter den kausalen Faktoren des Strabismus die Heredität in 30% der Fälle, eine exogene Schädigung in 41% der Fälle vorausgesetzt werden. Im Gesamtmaterial kamen 21% perinatale Schädigungen, wie Frühgeburt, Steißlage bzw. operative Geburten, vor. In den Fällen mit postnataler Ätiologie gesellte sich der Strabismus zu Infektionskrankheiten, zur Vakzination oder zu febrilen Konvulsionen bzw. hat er sich nach diesen entwickelt, und zwar als Folgeerscheinung einer leichten, symptomarmen, parainfektiösen Enzephalomyelitis. In 8 Fällen deuten die anamnestischen Angaben auf die Möglichkeit einer intrauterinen Schädigung. In den weiteren Fällen war keine ätiologische Erklärung zu ermitteln, indessen kann eine Neuroläsion, wie z. B. Strabismus, auch durch eine völlig normale Geburt hervorgerufen werden, worauf bereits Duke-Elder [4] hingewiesen hat.

Aus der Analyse der neuropsychiatrischen Symptome geht hervor, daß Oligophrene in hohem Verhältnis (16%) vorkommen; dieser Prozentsatz übertrifft wesentlich die bei Kindern beobachtete 3—4%ige Häufigkeit [12]. Angesichts dieser Beobachtung ist anzunehmen, daß dieselbe Krankheitsursache, die zur Störung der Augenbewegungen führte, auch die mentale Entwicklung hemmt, indem sie eine ausgedehnte Schädigung des Zentralnervensystems zustande bringt. Sofern sich der Strabismus nicht zu anderen Schädigungen gesellt, kann er kein Hindernis der Mentalentwicklung bilden, denn 76% unserer Kranken wiesen einen durchschnittlichen und 8% einen überdurchschnittlichen Intellekt auf.

Charakteropathie und vegetative Neurose waren zu 12% in unserem Krankengut vertreten. Diesen hohen Prozentsatz erklären die Arbeiten [2, 7], nach denen die Stimmungslabilität, extreme psychische Reaktionen, das schlechte Anpassungsvermögen und die mangelhaften sozialen Empfindungen der an einer leichten neuralen Schädigung leidenden Kinder auch in einem Milieu mit durchschnittlicher Belastung zu krankhaften seelischen Reaktionen und einer pathologischen Entwicklung führen können. Lempp [11] stellte unter neurotischen Kindern viermal so viele Gehirnnervenläsionen als bei seelisch gesunden Kindern fest. Wegen des Strabismus primär zur Entwicklung gekommene psychische Reaktionen haben wir in unserem Material nicht beobachtet, was darauf zurückzuführen sein dürfte, daß es sich um Kinder unter 10—12 Jahren handelte.

Auffallenderweise waren bei 8 schielenden Kindern im mittleren Gesichtsabschnitt Entwicklungsanomalien, wie Hypertelorismus, Epicanthus, Naevus an den Augenlidern usw., zu beobachten. Diese Wahrnehmungen lassen einen Zusammenhang zwischen einzelnen Entwicklungsstörungen und dem Strabismus vermuten, hauptsächlich dann, wenn sich die Entwicklungsstörung auf die Schädelbasis erstreckt.

Zusammenfassung

Zwecks Feststellung der Zusammenhänge des Strabismus mit dem neuropsychischen Zustand wurden 100 schielende Kinder ophthalmologisch und neuropsychisch untersucht. Für das Schielen waren bei 30% hereditäre, bei 41% exogene Ursachen verantwortlich zu machen. Diese erklären das 16%ige Vorkommen von Oligophrenie und auch die hohe Zahl der Charakteropathien. Es wird festgestellt, daß Strabismus nur dann mit gehemmter Mentalentwicklung einhergeht, wenn die schädigende Wirkung zu einer ausgedehnten Neuroläsion geführt hat. Neurotische Zustände, die auf ein durch den Strabismus ausgelöstes Minderwertigkeitsgefühl zurückzuführen gewesen wären, wurden nicht beobachtet. In 8% der Fälle war eine Entwicklungsanomalie im mittleren Gesichtsdrittel vorhanden, woraus auf einen Zusammenhang zwischen dem Strabismus und

Anomalien der Schädelbasis geschlossen werden darf. Die große Mehrzahl der konvergenten Strabismen beruht vermutlich auf der toxischen und mechanischen Verletzlichkeit des N. abducens.

Literatur

1. Béqué, H., Brissot, M., Maillefer, J.: Troubles oculaires dans le «syndrome de Little». Bull. Soc. Ophthal. Paris, *8*, 602 (1938).
2. Bradley, C.: Organic factors in the psychopathology of childhood in: Hoch, P. H., Zubin, J.: Psychopathology of childhood. Grune Stratton, New York *6*, 1955.
3. Doden, W., Protonotarios, P. N.: Über die Familienanamnese und die frühkindliche Entwicklung schielender Kinder. Zbl. ges. Ophthal. **81,** 33 (1960—61).
4. Duke-Elder, S.: Textbook of Ophthalmology. IV. Kimpton, London 1952.
5. Dyer, D., Bierman, E. O.: Cortical potential changes in suppression amblyopia. Amer. J. Ophthal. **35,** 66 (1952).
6. Frandsen, A., D.: Occurrence of squint. A clinical-statistical study on the prevalence of squint associated signs in different groups and ages of the Danish population. Acta ophthal. (Kbh.) Suppl. **62,** 9 (1960).
7. Göllnitz, G.: Die Bedeutung der frühkindlichen Hirnschädigung für die Kinderpsychiatrie. Thieme, Leipzig 1954.
8. Harms, H.: Art und Wesen der Bildhemmung bei Schielenden. Klin. Mbl. Augenheilk. **105,** 231 (1940).
9. Hartmann, E.: Effet du strabisme sur la psychologie de l'enfant. Ann. Oculist. (Paris) **189,** 65, (1956).
10. Hyde, J. E.: Cross-eyedness: A study in Siamese cats. Amer. J. Ophthal. **53,** 70, (1962).
11. Lempp, R.: Frühkindliche Hirnschädigung und Neurose. Huber, Bern 1964.
12. Lutz, J.: Kinderpsychiatrie. Rotapfel, Zürich 1964.
13. Oppel, O.: Über unsere gegenwärtigen Vorstellungen vom Wesen der funktionellen Schwachsichtigkeit (Amblyopie). Klin. Mbl. Augenheilk. **136,** 1 (1960).
14. Piper, H. F.: Augenhaltung und Akkomodationsimpulsus. Albrecht v. Graefes Arch. Ophthal. **152,** 719 (1951—52).
15. Pajor, R.: A strabismus convergens megelőzése és kezelése. These, Budapest 1965.
16. Schlossmann, A., Priestley, B. S.: Role of heredity in etiology and treatment of strabismus. Arch. Ophthal. **47,** 1 (1952).
17. Schmöger, E., Müller, W.: Das Elektroretinogramm und die corticale Überleitungszeit bei Schielamblyopien. Albrecht v. Graefes Arch. Ophthal. **167,** 299 (1964).
18. Sergiewskij, L. I.: Сергиевский, Л. И.: Функциональная теория содружественного косоглазия и ортоптическое лечение. Вест. офтал **28/4,** 26 (1949).
19. Sternberg, A., Raáb, K.: A kancsalsági amblyopia és a hibás correspondentia összefüggéséről. Szemészet **2,** 1 (1952).
20. Szentágothai, J.: The elementary vestibulo-ocular reflex arc. J. Neurophysiol. **13,** 395 (1950).
21. Unger, L.: Begleitschielen und frühkindlicher Hirnschaden. Klin. Mbl. Augenheilk. **130,** 642 (1952).
22. Vancea, P., Vancea, P. R., Vaighel, V.: L'effet de l'opération précoce du strabisme sur la psychologie de l'enfant. Ann. Oculist. (Paris) **118,** 364 (1959)

Dr. J. Sebestyén
Szemklinika
Pécs, Ungarn

Acta Paediatrica Academiae Scientiarum Hungaricae Vol. 8 (3), pp. 381—386 (1967)

Recensiones

Wachstumshormon und Wachstumsstörungen. Das Cushing-Syndrom. 11. Symposion der Deutschen Gesellschaft für Endokrinologie, Düsseldorf 1964. Schriftleitung E. KLEIN. Springer-Verlag, Berlin—Heidelberg—New York 1965. XII + 307 Seiten, 130 Abbildungen. DM 78,—

Die Vorträge dieses Symposions wurden in drei Gruppen geteilt: die erste enthielt Arbeiten über Wachstumshormon und Wachstumsstörungen; die zweite behandelte das Cushing-Syndrom; und die dritte bestand aus freien Vorträgen.

Das Referat von PAULSEN erörterte die Chemie des Somatotropins und die Frage der industriellen Herstellung; es wird empfohlen, größere Mengen von ovinem Prolactin herzustellen und statt des Human-STH anzuwenden. LARON befaßte sich mit der Immunologie des STH und TOUBER u. Mitarb. mit dessen radioimmunologischen Bestimmung laut dem Prinzip der Insulinbestimmung nach BERSON und YALOW. Die Methode soll entsprechender sein, als die passive Hämagglutination. PFEIFFER wies auf die Doppelwirkung hin, welche das STH auf den Blutzuckerspiegel ausübt; der sog. »sofort-Effekt« führt mittels der Aktivierung des in den Geweben vorhandenen Insulins zur Blutzuckersenkung, dem eine Erhöhung des Blutzuckers folgt. Was den zweiten Effekt anbelangt, muß der Antagonismus der vom Standpunkt der Fettsäure und Glukoseoxydation zwischen dem Wachstumshormon und dem Insulin besteht, in Anbetracht gezogen werden. Mit diesem Antagonismus steht auch LUFT und CERASIS Beobachtung im Zusammenhang, die bei einem an Panhypopituitarismus leidenden Kranken nach Anwendung von HGH trotz einer Erhöhung der zirkulierenden Insulinmenge die Senkung der peripheren Glukoseaufnahme feststellten. Dieses Phänomen wird der gleichzeitigen Erhöhung der FFA oder einer erhöhten Produktion der spezifischen Insulin-Antagonisten zugeschrieben. BIERICH erörterte die Ätiopathogenese und Klinik und PRADER die Behandlung des hypophysären Zwergwuchses. Er behandelt solche Kranken 4 Monate bis 3 Jahre lang; bei Kurztherapie ist die Dosis 2 mg/m²/Tag, bei längerer Behandlung, 2×5 mg/m²/Woche. In drei Fällen erschien Hormonresistenz, und bereits im ersten Behandlungsmonat waren spezifische Antikörper in hohem Titer nachzuweisen. F. BAHNER beschrieb einen interessanten Fall von hypophysärem Zwergwuchs, in dem eine tuberale Hinterlappendystrophie bestand. Diese Kasuistik bot eine ausgezeichnete Ergänzung zu BIERICHS Referat. Laut BAHNER besteht bei hypophysärem Zwergwuchs ein harmonischer Infantilismus, ohne daß gleichzeitig die funktionelle Insuffizienz der Schilddrüse oder Nebenniere feststellbar wäre; es dürfte eher eine Hypothalamus- als eine hypophysäre Schädigung angenommen werden.

Die mit dem Cushing-Syndrom verbundenen Vorträge wurden von J. TAMM eingeleitet, der unter anderen den Tages-

rhythmus der Cortisolreaktion, das Charakteristikum der Funktion der gesunden Nebenniere, hervorhob. In den meisten mit Nebennierenhyperplasie einhergehenden Fällen kann jedoch keine rhythmische Fluktuation des Plasma-17-OHCS-Spiegels wahrgenommen werden. H. ZIMMERMANN befaßte sich mit der Klinik und Differentialdiagnostik und betonte, daß ein Cushing auch mit der Geschwulst eines nicht-endokrinen Organs verbunden sein kann, falls sie eine ACTH-ähnliche Substanz erzeugt, wie z. B. bei Tumoren der Bronchien, des Thymus, Pankreas, der Prostata, der Ovarien und Hoden. Die Form der Obesität ist von diagnostischer Wichtigkeit: die sich auf den Rumpf lokalisierende Fettsucht nebst Magerkeit der Extremitäten kann als fast spezifisch betrachtet werden. J. M. BAYER besprach die Therapie und OVERZIER den Funktions-Cushing. BAHNER, BIERICH und BAYER waren sich darin einig, daß solche Zustände mit dem Cushing-Syndrom nicht in Verbindung gebracht werden sollten. (Diese Feststellung ist schon deshalb korrekt, da die im Pubertätsalter beobachtete Obesität unbegründeterweise mit dem Cushing-Syndrom oft in Zusammenhang gebracht wird.)

Wir haben uns nur mit denjenigen Vorträgen befaßt, die von pädiatrischem Interesse waren. Endokrinologen sollten das Buch gründlich durchstudieren.

L. BARTA

W. SINNER: *Röntgenatlas der Erkrankungen der oberen Harnwege bei Säuglingen und Kleinkindern*. Gustav Fischer Verlag, Jena 1966. 132 Seiten, 76 zum Teil farbige Abbildungen (177 Einzelbilder). MDN 56,—

Urologische Veränderungen im Säuglings- und Kleinkindesalter wurden bis vor einigen Jahren nur von Pathologen studiert, und als die pädiatrische Urologie überall in Gang gesetzt wurde, hat es sich herausgestellt, daß zur klinischen Erkennung dieser Veränderungen die nötigen diagnostischen Möglichkeiten fehlten. Heutzutage können jedoch urologische Untersuchungen bereits bei Neugeborenen und jungen Säuglingen durchgeführt werden. Die klinischen Symptome, welche die Aufmerksamkeit auf die Abweichungen lenken, sind die folgenden: Infektion, Fieber, Erbrechen, Atrophie, Wachstumsstörungen, abdominale Beschwerden. Die größte diagnostische Hilfe bieten jedoch die Röntgenuntersuchungen und zwar die Ausscheidungsurographie und die Zystographie.

Im vorliegenden Atlas werden 177 charakteristische Röntgenbilder und Skizzen von 76 Kranken vorgeführt. Diese Kranken wurden aus 2000 mit Pyurie und Hämaturie aufgenommenen Patienten ausgewählt. Das Material ist in sieben Kapitel geteilt: Entwicklungsanomalien der Niere, des Nierenbeckens und des Ureters; Entleerungsstörungen der oberen Harnwege, das Problem der Harnleitersteine. In einem separaten Kapitel werden die entzündlichen Veränderungen der oberen Harnwege und die zu Nierenzerstörung führenden Zustände und deren chirurgische Lösung besprochen. Schließlich werden die tuberkulotischen Veränderungen der Harnwege erörtert. Alle Kapitel beginnen mit einem kurzen Studium, dem die Zusammenfassung der Fälle mit den entsprechenden Röntgenbildern und Skizzen folgt. Der Text und die auch technisch einwandfreien Bilder bieten eine ausgezeichnete Übersicht über die wichtigsten urologischen Veränderungen im Säuglings- und Kleinkindesalter.

F. LÁNCOS

Lehrbuch der Pädiatrie. Herausg. J. DIECKHOFF. Zweite Auflage vom »Kurzgefaßtes Lehrbuch der Pädiatrie« Georg Thieme Verlag, Leipzig 1966. 1118 Seiten, 276 Abbildungen, 4 Farbtafeln. MDN 68,—

Dieses Buch ist die zweite, sozusagen in jeder Hinsicht umgearbeitete und erweiterte Ausgabe des wohlbekannten Dieckhoffschen Lehrbuchs. Nachdem das Werk dem Unterricht dient, mußten Kli-

nik, Therapie und Prävention der einzelnen Krankheitsbilder verhältnismäßig kurzgefaßt behandelt werden; dabei wurden jedoch die wichtigen neuen experimentellen Resultate keineswegs außer Acht gelassen.

Die riesige Entwicklung der Pädiatrie widerspiegelt sich am auffallendsten darin, daß wichtigen Krankheitsbildern und wesentlichen Symptomgruppen nur einige Zeilen gewidmet sind, doch kann man Studenten ein mehrbändiges Werk nicht in die Hand geben. Dabei konnten in den ausgezeichnet verfaßten Kapiteln praktisch alle neuesten Kenntnisse besprochen werden. Hervorzuheben sind z. B. die Kapitel über die Angiokardiopathien und den Respirationstrakt, die viele theoretische und praktische Angaben mit zahlreichen Abbildungen bzw. Röntgenbildern bieten; ferner der neurologische und psychopathologische Teil, der alles enthält, was der Arzt auf diesem Gebiet wissen muß. Schließlich ist der Abschnitt »Arzneimittel im Kindesalter« zu begrüßen, der einen nützlichen Leitfaden in der fast unübersichtlichen Menge der Arzneimittel bietet. Eine große Hilfe bedeuten hier die Tabellen z. B. über die Körperoberfläche der Kinder verschiedenen Alters und Gewichts, über die Dosen der verschiedenen Mittel in den verschiedenen Lebensaltern und auch über ihre Synonyme.

F. Gerlóczy

A. Bischoff: *Die diabetische Neuropathie.* Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1963. 122 Seiten, 22 Abbildungen. DM 19,80

Nach einer geschichtlichen Übersicht wird die Klinik eingehend erörtert. Der Verfasser hebt hervor, daß sich die charakteristischen Symptome durch die Funktionsstörung der peripheren und viszeralvegetativen Nerven ergeben. An Hand des eigenen sich auf 200 Kranke erstreckenden Krankenmaterials stellt der Autor fest, daß weder der Schweregrad der Krankheit, noch deren Dauer mit der Entfaltung der diabetischen Neuropathie im Zusammenhang steht. Mit dem Fortschreiten des Alters wird das Vorkommen einer Neuropathie jedoch häufiger (bei diabetischen Kindern ist sie verhältnismäßig selten). Auch ist ein Zusammenhang zwischen den übrigen auf Diabetes charakteristischen Komplikationen und der diabetischen Neuropathie selten zu beobachten. In Whites Material — wie dies vom Verfasser zitiert wird — war nach 30jährigem Bestehen des juvenilen Diabetes Retinopathie in 90%, röntgenologisch bestätigte vaskuläre Veränderung in 83% und Neuropathie nur in 48% zu verzeichnen.

Die Symptomatologie wird eingehend behandelt. Die Beobachtungen erstrecken sich sowohl auf die sensorischen wie auf die motorischen Nerven und die Sinnesorgane, und die Befunde werden mit den Literaturangaben verglichen. An Hand des Elektromyogramms wird die Möglichkeit in Erwägung gezogen, daß nebst der Schädigung der peripheren Nerven auch die Erkrankung des kontraktiblen Muskelbestandes im Vordergrund einer »Myopathie« stehen kann.

Die Faktoren, die die im peripheren- und Zentralnervensystem sich entwickelnden anatomischen Veränderungen hervorrufen, dürften mit vaskulären Veränderungen, Endokrinopathien und Stoffwechselstörungen im Zusammenhang stehen, so daß die Frage bei weitem nicht geklärt ist.

Für die Behandlung der diabetischen Neuropathie gibt es keine spezifische Therapie. Der Verfasser empfiehlt die übliche Behandlung mit Vitamin B_1 und B_{12}, Thioctsäure (alfa-Liponsäure). Die Prognose ist im Falle von Augenmuskel- und Fazialparese gut, bei Impotenz und Funktionsstörungen der Harnblase hingegen schlecht.

Unzweifelhaft weisen die Diabetiker eine Prädisposition für Neuropathien auf. Eine Frage, welche sich sowohl im Verfasser, wie auch im Leser erhebt, ist, inwiefern diese Neuropathien als spezifisch zu betrachten sind.

Die diabetische Neuropathie und die damit verbundenen Probleme werden

gründlichst behandelt. Die aufgeworfenen. Fragen spornen auch den Leser zum Nachdenken an.

L. BARTA

Lipoide. Bearbeitet von E. SCHÜTTE. 16. Colloquium der Gesellschaft für Physiologische Chemie, am 28.—30. April 1965 in Mosbach/Baden. Springer-Verlag, Berlin—Heidelberg—New York 1966. IV + 169 Seiten, 74 Abbildungen, DM 38,—

Die Fragen werden in erster Reihe vom biochemischen Standpunkt behandelt; eine Ausnahme bildet G. SCHETTLERS Mitteilung: Klinische Lipoidstoffwechselstörungen, welche diese Krankheitsbilder eingehend erörtert und ein gutes Beispiel dafür bietet, wie wichtig zur Erfassung des Wesens dieser Krankheiten die biochemischen Beziehungen sind. Es werden vor allem die seltenen Zustände besprochen, wie A—β-Lipoproteinämie, Tangier-Disease (Hypo-α-Lipoproteinämie), das Angiokeratoma corporis diffusum Fabry, die Leukodystrophien, das REFSUMsche Syndrom (Heredopathia atactica polyneuritiformis), ferner die symptomatischen Lipoidstoffwechselstörungen (auch jene, die bei hypothyreotischer Leberzirrhose und chronischer Hepatitis beobachtet werden) und Hypercholesterinämie.

Die Arbeit von FREDRICKSON und LEVI: A functional view of the plasma lipoproteins, befaßt sich eingehend mit der Rolle der alfa-pre-beta-, und beta-Lipoproteine der Triglyceride und der Chylomicrone im Lipoidstoffwechsel; sie bespricht die Relation der Lipoide zu den Proteinen und in diesem Sinne die Tangiersche Krankheit, in der der mangelhafte Ersatz der alfa-Lipoproteine im Vordergrund steht. W. STOFFEL beschäftigt sich mit dem Stoffwechsel der Polyensäuren, der Biosynthese der Polyenfettsäuren und der biologischen Oxydation der ungesättigten Fettsäuren. E. SCHWEIZER und Mitarb. erörtern den Mechanismus der Fettsäuresynthese. In seiner Mitteilung über die Sphingolipoidosen weist H. JATZKEWITZ darauf hin, wie bedeutend die Rolle des genetisch bedingten enzymatischen Blocks in der Entfaltung der Lipoidstoffwechselstörungen ist. E. H. AHRENS jr. gibt eine Methode zur Isolierung der in den Gallensäuren und Fäzes vorhandenen neutralen Steroide an, eine Frage, deren Wichtigkeit auch von L. W. KINSELL hervorgehoben wurde. Die übrigen Mitteilungen H. E. CARTER: The inosotol lipids of plants; H. DEBUCH: Neuere Kenntnisse über Glycerinphosphatide; R. J. ROSSITER und F. B. PALMER: Biosynthesis of phosphoinositides) bieten in erster Reihe biochemisches Wissen.

Obwohl im Vordergrund des Buches theoretische Beziehungen stehen, sollten alle Forscher, die für die Probleme des Lipoidstoffwechsels ein Interesse zeigen, die Arbeiten gründlich durchstudieren.

L. BARTA

P. ROYER, R. HABIB, H. MATHIEU: *Nephrologie im Kindesalter*. Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1967, 461 Seiten 34 + 55 Abbildungen, 124 Tabellen, DM 94,—

In den letzten 10 Jahren hat sich eine neue Disziplin, die pädiatrische Nephrologie entfaltet, und die Verfasser haben es unternommen, das ganze diesbezügliche Material zusammenzufassen. Das Buch ist die für die deutschsprachigen Leser adaptierte, ergänzte und umgearbeitete Version der 1963 erschienenen Originalarbeit.

ROYER befaßt sich seit mehreren Jahrzehnten mit den Nierenerkrankungen des Kindesalters. In dem vorliegenden Werk werden auf Grund der biochemischen, röntgenologischen, bioptischen und elektronmikroskopischen Befunde in erster Reihe die am Krankenbett gemachten klinischen Erfahrungen, und nur in zweiter Reihe die theoretischen Grundlagen erörtert. Nebst den häufigsten Nierenkrankheiten, wie Nephritis, Nephrose, Pyelonephritis und Entwicklungsanomalien, werden in 21 Kapiteln mit vielen Tabellen und Mikrophotos auch die seltenen Krankheits-

bilder, wie z. B. das Alport-Syndrom und die Nephronophthise besprochen. Das Buch widmet separate Kapitel den neueren diagnostischen Methoden und der in letzter Zeit so stürmisch diskutierten Frage der Diätetik. Es ist ein Werk, welches wirklich einem jeden Pädiater von Nutzen sein wird, und das eine gute Übersicht über das Thema bietet.

F. LÁNCOS

R. SACHSENWEGER: *Prophylaxe und Frühbehandlung der Schielschwachsichtigkeit.* Verlag Volk und Gesundheit, Berlin 1966. 90 Seiten, 30 Abbildungen, 2 Tabellen. MDN 17,50

Die Korrektion des Visus des amblyopen Auges ergibt in jenem Alter das beste Resultat, in dem die Makula funktionell einen höheren Wert erreicht, also so früh wie möglich, aber spätestens bis zum 6. Lebensjahr. Dem geistigen Entwicklungsgrades des Kindes entsprechend weichen die therapeutischen Möglichkeiten in diesem Alter von den später anzuwendenden Methoden ab. Der Verfasser hebt die Wichtigkeit und praktischen Vorteile der Frühbehandlung hervor: unter anderem ist das Kind vor der Schule zeitlich noch nicht eingeengt; die Behandlung ist nicht kostspielig; eine wesentliche Änderung in der Methodik ist nicht zu erwarten; keine methodischen Vorkenntnisse sind erforderlich usw. Der Verfasser nennt die Behandlung der Schielamblyopie nach dem 6. Lebensjahr apparative Pleoptik um dadurch die Tatsache hervorzuheben, daß die Korrektion nur mehr mit komplizierten und kostspieligen Instrumenten durchführbar ist.

Den Grundsätzen, den statistischen Angaben und einer kurzen historischen Übersicht folgend, werden die Normalentwicklung des Visus, die Sehschärfe, die Fixation, die Fragen der Richtungslokalisation und der Störungen erörtert. Die in dem Kleinkindesalter anwendbaren diagnostischen Methoden werden vorwiegend vom praktischen Gesichtspunkt besprochen. Die Möglichkeiten der Früherkennung der Amblyopie, in erster Reihe mit Hilfe des Abdecktestes, werden betont. Schielamblyopie kommt nämlich nur im Falle unilateralen Schielens vor. Ziel der Prophylaxe und Behandlung ist, die sensorische Gleichwertigkeit der beiden Augen zu erreichen. Zu diesem Zweck dienen verschiedene Methoden: Okklusion, Atrophisierung, Brillenkorrektur, Sehübungen, apparative Pleoptik, Operation. Im ersten Lebensjahr wird eine andere Technik empfohlen, als bei Kindern im 2—5. Lebensjahr. In Punkte gefaßt wird es eingehend bestimmt, was in den einzelnen Fällen zu tun ist, welche Methodik wann angewendet werden soll, wann die Okklusion gegenindiziert ist.

Die Ergebnisse der Prophylaxe und Frühbehandlung gestalten sich günstig, wenn sich das Schielen relativ spät entwickelt und wenn es früh diagnostiziert wird. Ungünstig sind die Aussichten, wenn das Kind prä- oder perinatal geschädigt wurde, wenn das Schielen seit langem besteht, wenn exzentrische Fixation auftritt, nach Schwangerschafts- oder Entbindungskomplikationen usw. Das Büchlein faßt die an der Leipziger Augenklinik seit 5 Jahren erworbenen Erfahrungen zusammen. Der vorherrschende Grundgedanke der Monographie ist, daß jede Amblyopie so früh wie möglich erkannt und behandelt werde. Nicht nur die Ophthalmologen, sondern auch jeder Kinderarzt sollte diese wichtige Ziele vor Augen halten.

J. GÁLL

V. v. RIEDERER: *Moderne Säuglings-Ernährung.* Zweite neubearbeitete Auflage. Verlag Hans Huber, Bern—Stuttgart 1967. 160 Seiten, 18 Abbildungen, DM 14,80

Das Buch befaßt sich mit der Ernährung und Ernährungsphysiologie des gesunden und kranken Säuglings und Kleinkindes. Eigentlich wurde es für Schwesterschulen verfaßt, doch eignet es sich auch als Lehrbuch für Studenten. Das Buch

gliedert sich in zwei Hauptteile. Der erste befaßt sich mit der allgemeinen Ernährungslehre. Es werden die einzelnen Nährstoffe, die Verdauung, die Stoffwechselprozesse und die Methoden zur Feststellung des Ernährungsgrades erörtert. Der zweite Teil umfaßt die spezielle Ernährungslehre, also die Ernährung des normalen Säuglings und Kleinkindes bis zum dritten Lebensjahr, ferner die des kranken Säuglings und Kleinkindes und erörtert die besonderen Kostformen.

Der Stil des Buches ist durchwegs leicht fließend, und die Gruppierung des Materials bietet eine gute Übersicht. Den Text ergänzen didaktische Abbildungen und zahlreiche übersichtliche Tabellen.

Die angegebenen Prinzipien hinsichtlich der Ernährung des gesunden Säuglings weichen von den in Ungarn, den Vereinigten Staaten und der Sowjetunion üblichen ab; sie folgen eher die klassische schweizerische Methode. Charakteristisch ist, daß Kohlenhydrate in jeder Lebensphase in großen Mengen verabreicht werden und die Zugabe von Gemüse und zusätzlichem tierischen Eiweiß nur später begonnen wird. Innerhalb des Bedarfes des Gesamteiweißes wird das Verhältnis der tierischen Proteine auf einem niedrigeren Niveau als das erwünschte angegeben. Es wird eine auffallend große Menge von Nährmitteln und Heilnährmitteln empfohlen, was wohl mit den Traditionen der berühmten schweizerischen Nährmittelindustrie zusammenhängen dürfte.

S. Kassai

DIE DEUTSCHE GESELLSCHAFT FÜR PERINATALE MEDIZIN

veranstaltet vom 28. bis zum 30. März 1968 in der Kongreßhalle Berlin einen

EUROPÄISCHEN KONGRESS FÜR PERINATALE MEDIZIN

Vorgesehene Themen:

Fruchtwasser und Früherkennung fetaler Hypoxien
Gegenwärtiger Stand der Rh-Sensibilisierungsprophylaxe
Antenatale Diagnostik und Therapie der Rh-Erythroblastose sowie Notfallbehandlung des hydropischen Neugeborenen
Klinische Bedeutung der apparativen Herzschlagüberwachung beim Feten
Mikroblutuntersuchungen beim Feten
Klinisch wichtige Wechselbeziehungen zwischen Mutter und Fetus unter der Geburt
Reanimation des Neugeborenen
Das erhöht gefährdete Neugeborene ("high risk baby")
Neuzeitliche Geburtshilfe in Zusammenarbeit mit der Pädiatrie, Maßnahmen zur Senkung der kindlichen Mortalität

Dem wissentschaftlichen Komitee gehören an:

P. HUNTINGFORD, London; L. S. PROD'HOM, Lausanne; V. VEDRA, Prag; K. FISCHER, Hamburg; E. SALING, Berlin.

Geplant sind nur Referate und Kommentare, zu denen 75 überwiegend europäische Fachleute aufgefordert werden. Freie Vorträge sind nicht vorgesehen. Diskussionsfragen sollen schriftlich erfolgen.

Kongreßsprachen: Deutsch, Englisch, Französisch und Russisch.

Teilnahmegebühren: DM 15,— pro Tag, oder 40,— DM für den gesamten Kongreß. Da mit einer größeren Teilnehmerzahl gerechnet wird, ist eine möglichst frühzeitige Anmeldung erforderlich. Die Anmeldungen sind zu richten an Herrn Priv.Doz.Dr.H. Lemtis, 1 Berlin 21, (Universitäts-Frauenklinik). Von dort aus erfolgt die Zusendung weiterer Unterlagen.

Printed in Hungary

A kiadásért felel az Akadémiai Kiadó igazgatója Műszaki szerkesztő: Farkas Sándor

A kézirat nyomdába érkezett: 1967. V. 16. — Terjedelem: 10,75 (A/5) ív, 51 ábra

67.63874 Akadémiai Nyomda, Budapest — Felelős vezető: Bernát György

ACTA PAEDIATRICA
VOL. VIII—FASC. 3—1967

РЕЗЮМЕ

КЛИНИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ, ДИАГНОЗ И ЛЕЧЕНИЕ АЦИДОЗА

Э. КЕРПЕЛЬ-ФРОНИУС

На основе литературных данных и собственного клинического материала автор дает критическое обсуждение связи между клиническими симптомами и тяжестью ацидоза. Сообщаются предельные величины pH, совместимые с жизнью и трактуются спорные вопросы терминологии кислотно-щелочного равновесия, применимости отдельных диагностических параметров, и собственные наблюдения автора. Ведущими симптомами тяжелого ацидоза с величиной pH в 7,2 являются выраженное большое дыхание, нарушение сознания, появляющееся около pH = 7 и сопровождающееся электроэнцефалографическими изменениями, и недостаточность миокарда. Хронический ацидоз замедляет развитие. В клинических случаях величину pH = = 6,8 можно рассматривать как предельную величину, совместимую с жизнью. Современные взгляды на терминологию и на биохимическое происхождение ацидоза можно и следует согласовать с понятиями, установленными в общеизвестной диаграмме Гембля. При составлении программы для лечения бикарбонатом можно пользоваться равным образом классическими (плазменный бикарбонат, pCO_2, pH) как и новыми, предложенным Аструпом параметрами (излишек оснований, стандартный бикарбонат). Очень важно, однако, знание патофизиологических свойств типа ацидоза, так как величина дозы бикарбоната зависит не только от размера скопления кислоты. Следует подчеркнуть, что при лечении ацидоза преждевременно рожденных детей необходимы очень большие дозы бикарбоната, в то время как при ацидозе от ацетонемической рвоты лечение бикарбонатом ненужное и оно даже может быть вредным.

ОБМЕН ЭНЕРГИИ ПРИ ГИПОКСИИ В ГРУДНОМ ВОЗРАСТЕ

Ф. ВАРГА

Среди различных типов гипоксии уменьшение потребления кислорода наблюдается лишь при артериальной форме. У нормальных доношенных детей с бронхопневмонией и у преждевременно родившихся, атрофических грудных детей с межуточной плазмоклеточной бронхопневмонией уменьшение потребления кислорода наблюдается при артериальной кислородной сатурации ниже 80%, в таком случае уменьшение может достигнуть 20—50%, в зависимости от того, исчисляется ли потребление кислорода на кг веса тела или на поверхность тела. У доношенных грудных детей легочная инфекция повышает потребление кислорода, гипоксия же уменьшает его, и, поэтому, у этих детей потребление кислорода, в результате действия указанных двух процессов, выше величин в норме, но не так высокое, как в случае инфекций, не сопровождающихся гипоксией. У атрофических детей повышающее потребление кислорода действие инфекции уменьшается по мере тяжести атрофии, или оно совершенно отсутствует и проявляется лишь уменьшающее гипоксию действие инфекции. Это понижающее действие, однако, одинаково с действием, установленным у нормальных детей.

В случае ангидремического расстройства кровообращения во время ангидремического состояния и после его прекращения длительной инфузией, авторы не отметили изменения величин потребления кислорода.

В случае метгемоглобинемии также не наблюдалось разницы в потреблении кислорода до и после лечения. Ни респираторный, ни метаболический ацидоз не оказывают действия на потребление кислорода.

ТЕМПЕРАТУРА ТЕ́ЛА И ПОТРЕБЛЕНИЕ КИСЛОРОДА У НОРМАЛЬНЫХ ИНФАНТИЛЬНЫХ КРОЛИКОВ И ПРИ ОТСУТСТВИИ ХИМИЧЕСКОЙ ТЕРМОРЕГУЛЯЦИИ В НЕЙТРАЛЬНОЙ СРЕДЕ

Дь. МЕШТЬЯН

В процессе повышения температуры тела инфантильных кроликов в нейтральной среде авторы проводили параллельные и непрерывные измерения температуры тела и потребления кислорода. Было установлено, что

1. у нормальных новорожденных кроликов потребление кислорода в нейтральной среде в значительной мере зависит от термального состояния тела: при температуре ниже 38° С следует считаться с потреблением кислорода выше минимального.

2. В случае тяжелого нарушения химической терморегуляции при повышении тела температуры в нейтральной среде температура может колебаться в широких пределах без значительно, соответствующего правилу вант Гоффа изменения минимального потребления кислорода.

3. Экспериментальные вмешательства, вызывающие тяжелые нарушения терморегуляции, могут привести к существенному изменению уровня основного обмена, причем, регуляция, соответствующая новому уровню, может сохраняться и при значительной гипотермии.

ДЕЙСТВИЕ ДЛИТЕЛЬНОЙ ГИПОКСИИ ОТ МЕЖУТОЧНОЙ ПЛАЗМОКЛЕТОЧНОЙ ПНЕВМОНИИ НА ПСИХОСОМАТИЧЕСКОЕ РАЗВИТИЕ

Т. ФЮЛЁП, Г. ФАРКАШ и Е. КАЙЗЕР

У 31 преждевременно родившегося и атрофического грудного ребенка, переболевшего межуточной плазмоклеточной пневмонией, авторы проводили через 6—13 лет после заболевания контрольные обследования в целях уяснения предположительного вредного действия начавшегося около 70-ого дня жизни тяжелого и длительного гипоксического состояния на развитие этих детей.

В качестве контроля они стремились проводить параллельные исследования на «интактных» преждевременно родившихся детях, подобного возраста и живущих в подобной социальной среде.

Хотя число исследовавшихся детей небольшое, на основании результатов кажется, что у детей, переболевших плазмоклеточной пневмонией, процентуальная встречаемость поражений нервной системы (16% : 8,1%), доля расстройств школьного поведения (24% : 11%) и частота неврозов, функциональных расстройств личности (28% : 10,8%) более высокие, чем в контрольной группе.

ЛЕЧЕНИЕ ВВЕДЕНИЕМ ЖИДКОСТИ ПРИ АЦЕТОНЕМИЧЕСКОЙ РВОТЕ В ДЕТСКОМ ВОЗРАСТЕ

Дь. ДЬОДИ

Для выяснения вопроса, на самом деле является ли нужным, вредным или излишним введение щелочей и калия при терапии ацетонемической рвоты, авторы исследовали на своих больных ионограммы, величины pH и потенциального бикарбоната, излишка оснований по Аструпу до и после введения растворов глюкозы и поваренной соли.

В наблюдавшихся авторами случаях после однократного введения растворов глюкозы и поваренной соли среднетяжелый ацидоз, установленный при поступлении больных, нормализовался и начальная высокая концентрация потенциального бикарбоната исчезла. Согласно литературным данным в подобных случаях тяжелого ацизода после лечения бикарбонатом развивались тяжелый вторичный алкалоз и гипокалиемия. В противоположность этому в 33 случаях авторов не было ни гипокалиемии ни алкалоза. По наблюдениям авторов при ацетонемической рвоте гипокалиемия и вторичный алкалоз в большинстве случаев ятрогенного происхождения, то есть они являются результатом почти всегда излишнего или часто даже вредного лечения щелочами.

КАТАМНЕСТИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ ПРАКТИЧЕСКОГО ЗНАЧЕНИЯ ОПРЕДЕЛЕНИЯ ПОЛОВОГО ХРОМАТИНА ДЛЯ ВЫЯВЛЕНИЯ ГЕРМАФРОДИТОВ

К. МЕХЕШ и Й. ЧОРДАШ

Авторы проводили с 1956 года по 1965 год на 117 больных с подозрением на межсексуальность определения полового хроматина. 24 из них на самом деле оказались гермафродитами. При добавочном обследовании этих больных в 1966 году, авторы

исследовали, какую помощь оказали результаты первоначальных определений полового хроматина при уяснении случая. Согласно результатам первоначальные исследования в 20 случаях (83%) оказались выраженно полезными при постановке диагноза, в то время как в 4 случаях (17%) ретроспективно можно установить, что они были неправильными.

РОЛЬ ГЛЮКОЗА-6-ДЕГИДРОГЕНАЗЫ В ТЯЖЕЛОЙ ЖЕЛТУХЕ НОВОРОЖДЕННЫХ

Э. ШУЙОК и П. ЧОЛНОКИ

Авторы исследовали у 118 грудных детей, переболевших в период новорожденности тяжелой желтухой, содержание глюкоза-6-дегидрогеназы. Ни в одном случае не было обнаружено отсутствия энзима. Авторы приходят к заключению, что в Венгрии эта энзимопатия довольно редкое явление.

СИНДРОМ ВЕРХНЕЙ БРЫЖЕЕЧНОЙ АРТЕРИИ В ДЕТСКОМ ВОЗРАСТЕ

И. КОПЧАНЬИ, Г. БАТА и Г. ВАРГА

Авторы дают описание 6 случаев синдрома верхней брыжеечной артерии. На основе своих собственных наблюдений и литературных данных они различают первичный и вторичный синдромы верхней брыжеечной артерии. По мнению авторов развитие синдрома является результатом совместного действия механических и функциональных факторов. Они считают операцию показанной лишь в небольшой части случаев первичного синдрома верхней брыжеечной артерии.

ИЗМЕНЕНИЯ В ЛЕГКИХ ПРИ ОСТРОМ ГЛОМЕРУЛОНЕФРИТЕ В ДЕТСКОМ ВОЗРАСТЕ

З. ХУТАШ, Ф. ВАРГА и И. ГЁРЁГ

На рентгенограммах 92 больных с острым гломерулонефритом в 26 случаях было обнаружено изменение в легких. Легочной симптом появляется немедленно, в начале болезни, как правило, одновременно с другими отечными явлениями, и, по всей вероятности, представляет собой частичное явление последних. По истечении нескольких дней, еще до начала диуреза и выведения отечной жидкости, изменение в легких исчезает.

В случае заболеваний, возникших более чем восемь дней тому назад, авторы уже не обнаружили изменения в легких, которое самопроизвольно прекращается, в знак того, что оно не инфекционного происхождения.

Тесная связь была установлена между диастолическим и венозным кровяным давлением и изменениями в легких. В случае низких или нормальных величин кровяного давления ни в одном случае не было найдено изменения в легких. С другой стороны, чем более высокими были величины кровяного давления, тем чаще наблюдались изменения в легких. У всех больных с отеками на рентгенограмме сердце было более полным и его левая сторона казалась немного большей, однако, ни в одном случае не удалось выявить изменения ЭКГ.

Изменение в легких само по себе не влияет на прогноз.

СЕМЕЙНАЯ ВСТРЕЧАЕМОСТЬ ВНУТРИЦЕРЕБРАЛЬНОЙ КАЛЬЦИФИКАЦИИ И ЭПИЛЕПСИИ

Г. БАТА и И. КОПЧАНЬИ

Авторы установили у двух детей, страдающих эпилепсией, и у трех дальнейших членов одной и той же семьи обширную внутрицеребральную кальцификацию. Помимо эпилепсии, внутрицеребрального обызвествления и умственного дефекта, на основе кожных симптомов трех взрослых членов семьи представилась возможность для постановки диагноза туберозного склероза у больных, впрочем, со скудными симптомами. Обсуждаются отношения внутрицеребральной кальцификации и эпилепсии в детском возрасте, а также симптоматология и диагностические возможности туберозного склероза в детском возрасте.

БОЛЕЗНЬ НИМАНА—ПИКА МАЛЬЧИКА 11 С ПОЛОВИНОЙ ГОДА

И. ГАЛФИ, Г. БАТА и Ш. ИМХОФ

Авторы установили у мальчика 11 с половиной года болезнь Нимана—Пика. Помимо гепатоспленомегалии, замедления умственного развития, положительного ре-

зультата исследования глазного дна, и характерных изменений кожи, в ряде органов выявлено массовое наличие гигантских клеток, накопляющих фосфорлипоиды. В период сообщения данных у больного не было жалоб.

РОЛЬ ДИСОСТОЗА ГЛАЗНИЦЫ В ПЕРЕДАЧЕ ПО НАСЛЕДСТВУ И В ВОЗНИКНОВЕНИИ КОСОГЛАЗИЯ

Й. ШЕБЕШТЬЕН, П. ЧОЛНОКИ и К. МЕХЕШ

Авторы обследовали трех членов семьи (отца и двух детей) с косоглазием, страдающих дисостозом глазницы, сопровождающемся зеркальной симметрией. Они установили, что скрытая аномалия глазницы также является важным фактором в развитии и наследственности страбизма. Направление отклонения не имеет решающего значения с точки зрения наследственности: перераспределением мышечных групп меняется тип косоглазия и в случае аномалии орбиты. Случаи значительной костной деформации унаследуются ниже хромосомного уровня путем передачи небольшого числа генов. В качестве основы для сравнения сообщаются также данные дерматоглифного исследования.

ПСИХИАТРИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ В КЛИНИКЕ КОСОГЛАЗИЯ В ДЕТСКОМ ВОЗРАСТЕ

Й. ШЕБЕШТЬЕН, Г. ФАРКАШ и М. САБО

Для выяснения связи между страбизмом и нейропсихическим состоянием авторы анализируют офтальмологическое и нейропсихическое состояние 100 детей с косоглазием. Страбизм в 30% случаев наследственное заболевание, а в 41% случаев вызывается экзогенными причинами. Быть может, этим объясняется также 16%-ная частота олигофрении и большое число характеропатий. Авторы устанавливают, что косоглазие сопровождается отставанием умственного развития лишь в том случае, если вредное действие вызывает более обширное повреждение нервной системы. Они не отметили невротических состояний, которых можно было бы объяснить чувством неполноценности, вызванным страбизмом. В 8% случаев авторы установили аномалию развития в серединной трети лица, и они подтверждают возможность связи между косоглазием и аномалиями основания черепа. Преобладающее большинство случаев сходящегося косоглазия авторы приводят в связь с токсической и механической поражаемостью отводящего нерва.

ACTA PAEDIATRICA

ACADEMIAE SCIENTIARUM HUNGARICAE

A MAGYAR TUDOMÁNYOS AKADÉMIA
GYERMEKGYÓGYÁSZATI FOLYÓIRATA

FŐSZERKESZTŐ

DR. GEGESI KISS PÁL
akadémikus

SZERKESZTŐ

DR. VÉGHELYI PÉTER
az orvostudományok doktora

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

Kéziratok az alábbi címre küldendők:

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

A szerzők közleményük honoráriumán felül költségmentesen 100 db különlenyomatot kapnak.

Az *Acta Paediatrica* előfizetési ára kötetenként belföldre 120,— Ft., külföldre 165,— Ft. Megrendelés belföldre: *Akadémiai Kiadó* (Budapest V., Alkotmány u. 21, bankszámla: 05-915-111-46), a külföld számára *Kultúra* (Budapest I., Fő utca 32, bankszámla: 43-790-057-181).

Editorial office	Rédaction	Редакция	Redaktion

Bókay J. u. 53.
Budapest VIII.

Annual subscription (One volume)	Abonnement par an (un volume)	Подписная цена за год (один том)	Jahresabonnement (ein Band)

Forint 165.—

KULTÚRA, Budapest 62, POB 149

Of each paper 100 reprints with cover will be supplied free of charge.
Il est remis gratuitement 100 tirages à part des articles originaux aux auteurs.
Die Mitarbeiter erhalten von ihrer Arbeit 100 Sonderdrucke unentgeltlich.
Авторы получают бесплатно по 100 отдельных оттисков своей работы.

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

ALBANIA

Ndermarja Shtetnore e Botimeve
Tirana

AUSTRALIA

A. Keesing
Box 4886, GPO
Sydney

AUSTRIA

Globus Buchvertrieb
Salzgries 16
Wien I

BELGIUM

Office International de Librairie
30, Avenue Marnix
Bruxelles 5

Du Monde Entier
5, Place St. Jean
Bruxelles

BULGARIA

Raznoiznos
1, Tzar Assen
Sofia

CANADA

Pannonia Books
2, Spadina Road
Toronto 4, Ont.

CHINA

Waiwen Shudian
Peking
P. O. B. 88

CZECHOSLOVAKIA

Artia
Ve Smečkách 30
Praha 2

Poštova Novinova Služba
Dovoz Tisku
Vinohradska 46
Praha 2

Madarská Kultura
Václavské nám. 2
Praha I

Poštova Novinova Služba
Dovoz Tlace
Leningradska 14
Bratislava

DENMARK

Ejnar Munksgaard
Nörregade 6
Copenhagen

FINLAND

Akateeminen Kirjakauppa
Keskuskatu 2
Helsinki

FRANCE

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

GERMAN DEMOCRATIC REPUBLIC

Deutscher Buch-Export und Import
Leninstraße 16
Leipzig 701

Zeitungsvertriebsamt
Clara Zetkin Straße 62
Berlin N. W.

GERMAN FEDERAL REPUBLIC

Kunst und Wissen
Erich Bieber
Postfach 46
7 Stuttgart S.

GREAT BRITAIN

Collet's Holdings Ltd.
Dennington Estate
London Rd.
Wellingborough, Northants.

Robert Maxwell and Co. Ltd.
Waynflete Bldg. The Plain
Oxford

HOLLAND

Swetz and Zeitlinger
Keizersgracht 471—487
Amsterdam C.

Martinus Nijhof
Lange Voorhout 9
The Hague

INDIA

Current Technical Literature
Co. Private Ltd.
India House OPP
GPO Post Box 1374
Bombay I

ITALY

Santo Vanasia
Via M. Macchi 71
Milano

Libreria Commissionaria Sansoni
Via La Marmora 45
Firenze

JAPAN

Nauka Ltd.
92, Ikebukur O-Higashi 1-chome
Toshima-ku
Tokyo

Maruzen and Co. Ltd.
P. O. Box 605
Tokyo-Central

Far Eastern Booksellers
Kanda P. O. Box 72
Tokyo

KOREA

Chulpanmul
Phenjan

NORWAY

Johan Grundt Tanum
Karl Johansgatan 43
Oslo

POLAND

RUCH
ul. Wronia 23
Warszawa

ROUMANIA

Cartimex
Str. Aristide Briand 14—18
Bucureşti

SOVIET UNION

Mezhdunarodnaja Kniga
Moscow G—200

SWEDEN

Almquist and Wiksell
Gamla Brogatan 26
Stockholm

USA

Stechert Hafner Inc.
31, East 10th Street
New York, N. Y. 10003

Walter J. Johnson
111, Fifth Avenue
New York, N. Y. 10003

VIETNAM

Xunhasaba
19, Tran Quoc Toan
Hanoi

YUGOSLAVIA

Forum
Vojvode Mišića broj 1
Novi Sad

Jugoslovenska Knjiga
Terazije 27
Beograd

ACTA PAEDIATRICA

ACADEMIAE SCIENTIARUM HUNGARICAE

VOLUMEN VIII * 1967 * FASCICULUS 4

ADIUVANTIBUS

D. BODA, F. GERLÓCZY, E. KERPEL-FRONIUS, L. KULIN, P. V. VÉGHELYI

REDIGIT

P. GEGESI KISS

INDEX

KARMAZSIN, L., MAKAY, A.: Protein-losing Enteropathy in Twins 387

KLEINBAUM, H.: Klinische Aspekte der Fetopathia diabetica 393

CSORBA, S., KÁVAI, M., KARMAZSIN, L.: Untersuchungen über die Immuneiweißstoffe bei reif- und frühgeborenen Säuglingen in den Monaten nach der Geburt .. 405

WOHLMUTH, G., FRÁTER, R.: Spätfolgen der Schwangerschaftstoxikose bei Frühgeborenen 423

KASZÁS, T.: Über die paroxysmale Tachykardie im Säuglings- und Kindesalter .. 435

Recensiones 453

AKADÉMIAI KIADÓ, BUDAPEST

ACTA PAEDIAT. ACAD. SCI. HUNG.

ACTA PAEDIATRICA

ACADEMIAE SCIENTIARUM HUNGARICAE

A MAGYAR TUDOMÁNYOS AKADÉMIA
GYERMEKGYÓGYÁSZATI FOLYÓIRATA

FŐSZERKESZTŐ

DR. GEGESI KISS PÁL
akadémikus

SZERKESZTŐ

DR. VÉGHELYI PÉTER
az orvostudományok doktora

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

Kéziratok az alábbi címre küldendők:

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

A szerzők közleményük honoráriumán felül költségmentesen 100 db különlenyomatot kapnak.

Az *Acta Paediatrica* előfizetési ára kötetenként belföldre 120,— Ft., külföldre 165,— Ft. Megrendelés belföldre: *Akadémiai Kiadó* (Budapest V., Alkotmány u. 21, bankszámla: 05-915-111-46), a külföld számára *Kultúra* (Budapest I., Fő utca 32, bankszámla: 43-790-057-181).

Editorial office	Rédaction	Редакция	Redaktion
	Bókay J. u. 53. *Budapest VIII.*		
Annual subscription (One volume)	Abonnement par an (un volume)	Подписная цена за год (один том)	Jahresabonnement (ein Band)
	Forint 165.—		

KULTÚRA, Budapest 62, POB 149

Of each paper 100 reprints with cover will be supplied free of charge.
Il est remis gratuitement 100 tirages à part des articles originaux aux auteurs.
Die Mitarbeiter erhalten von ihrer Arbeit 100 Sonderdrucke unentgeltlich.
Авторы получают бесплатно по 100 отдельных оттисков своих работ.

Acta Paediatrica Academiae Scientiarum Hungaricae Vol. 8 (4), pp. 387—392 (1967)

Protein-losing Enteropathy in Twins

By

L. KARMAZSIN and Anikó MAKAY

Department of Paediatrics, University Medical School, Debrecen

(Received December 20, 1966)

Exudative enteropathy is a condition characterized by loss of plasma protein through the gastrointestinal tract and the resulting hypoproteinaemia and oedema. Oedema is often the only symptom of the disease which seems to have been first described by CSÉPAY [6] in 1923. Various terms have been applied to the condition such as protein-losing enteropathy, essential or idiopathic hypoproteinaemia, oedema disease, nephrosis without albuminuria, etc., referring to some special characteristics. As to its cause, first some disturbance of protein synthesis had been assumed, but it became subsequently clear that the patients ingested and absorbed an adequate amount of protein and that they were synthesizing it in an adequate manner, so it was obscure how they developed hypoproteinaemia. While examining patients with "essential" hypoproteinaemia, ALBRIGHT et al. [1] observed the rapid disappearance from the circulation of intravenously introduced labelled albumin, a finding confirmed by other workers [11, 12, 26, etc.]. It was thus that the theory of hypercatabolism came into the foreground, and it was SCHWARTZ [26] who coined the term hypercatabolic essential hypoproteinaemia.

CITRIN et al. [5] then reported that in a case of hypertrophic gastritis they had failed to find a disturbance of protein synthesis or an increase in tissue metabolism and attributed the hypoproteinaemia to a loss of protein through the digestive tract. This new and unexpected finding gave impetus to further investigations.

Administration of ^{131}I labelled human serum albumin is a well-known method for the determination of protein in the digestive tract. In the intestines the albumin is split, the labelled amino acids are absorbed, returned to the circulation and excreted with urine. In protein-losing enteropathy, faecal radioactivity following the parenteral administration of labelled albumin is always higher than under physiological conditions, when the daily amount of faecal radioiodine is less than 0.04% [25] or, according to other authors, between 0 and 0.4% [21]. There is, however, no significant correlation between the serum albumin level and the faecal activity [11, 31], thus the method is not suitable

for the demonstration of albumin metabolism in the condition at issue [10]. Nevertheless, increased ^{131}I excretion is always indicative of a lesion of the digestive tract. To express the degree of excretion, SCOTT et al. [24] recommend to express the faecal ^{131}I output in percents of total ^{131}I excretion over the collection period, to which the radioactivity content of the faeces is referred.

Another method is to use ^{51}Cr labelled albumin which has the advantage of not being reabsorbed, and the limitation that the introduced protein is denatured during the procedure. To overcome this, GORDON [9] used ^{131}I labelled polyvinylpyrrolidone which is not affected by proteolytic enzymes so that after intravenous administration the whole amount of the polymer which has passed into the gastro-intestinal tract can be measured in the faeces.

A third method is to determine immune-chemically the amount of plasma proteins in the gastro-intestinal juice obtained through a tube. It was fund that not only albumin but also globulin, and even fractions of larger molecular weight may pass into the intestine (e.g. $beta_2M$ globulin of 900,000 molecular weight). The limitation of the immune-chemical method is that it shows only the momentary quantity of protein present in the intestine, as enzymatic decomposition proceeds at a rapid rate.

The fact that a certain amount of protein had been found in the intestinal tract of healthy individuals proved the passage of plasma protein into the alimentary canal to be a physiological process. The daily quantity of protein excreted by healthy persons is estimated at 8 to 10 g. It should be noted that the excretion of serum protein is uniform over the whole of the gastro-intestinal tract. It is therefore obvious that in pathological cases the rate of normal passage is increased and a loss of protein results. The process has been termed exudative enteropathy by GORDON [9], protein-losing gastro-enteropathy by SCHWARTZ and JARNUM [27] and protein diarrhoea by BARANDUN et al. [2]. Whatever the term, the loss of protein is but one of the symptoms of various gastro-intestinal diseases, like proteinuria of the nephropathies.

GORDON et al. prepared the following list of the diseases associated with enteric protein loss.

I. Inflammatory and ulcerative processes in the gastro-intestinal tract where the protein loss is due to heamorrhage.

A. Non-specific ulcerative colitis.

B. Oesophageal, gastric or intestinal cancer.

C. Acute infectious enteritis (Staphylococcus, Shigella, amoebiasis).

II. Diseases caused by gastro-intestinal lymphatic disturbances presumably owing to loss of lymph into the intestine.

A. Regional enteritis and other intestinal granulomatoses.

B. Whipple's intestinal lipodystrophy.

C. Congestive heart failure due to constrictive pericarditis.

D. Fistula between thoracic duct and small intestine.

E. Intestinal lymphangiectasis.

III. Excessive gastro-intestinal protein loss where the pathological process is proven but the mechanism of protein loss unknown.

A. Hyperplastic gastritis.

B. Atrophic gastritis.

C. Gluten-induced enteropathy (coeliac syndrome).

D. Tropical sprue.

E. Allergic gastroenteropathy.

F. Megacolon.

G. Blind loop syndrome.

H. Agammaglobulinaemia.

I. Amyloidosis

J. Parasitic infections of the gastro-intestinal tract.

Protein losing enteropathy is more frequent than originally supposed, especially if its possibility is borne in mind which should be done whenever the presence of hypoproteinaemia and its results cannot be explained.

Report of Cases

M. V. and D. V., female twins 3 years of age were referred to us with the diagnosis of enzymopathy (?), on November 27, 1965. The children, born with a body weight of 3,400 and 3,200, respectively, had developed normally until the age of 3 months. Since then, they had had repeated episodes of diarrhoea with copious undigested faeces several times daily. Repeated examinations had failed to ascertain the cause of enteritis. The patients displayed signs of pronounced somatic and mental retardation.

In M. V. the laboratory findings were, RBC 2.700,000; haemoglobin, 11.3 g per 100 ml; total serum protein, 5.94 g per 100 ml, with 44.6% albumin and 6.5%

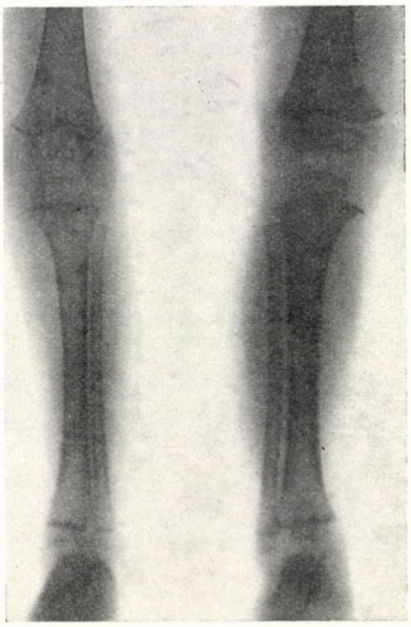


Fig. 1. V. M. Osteoporotic long bones compared with normal control

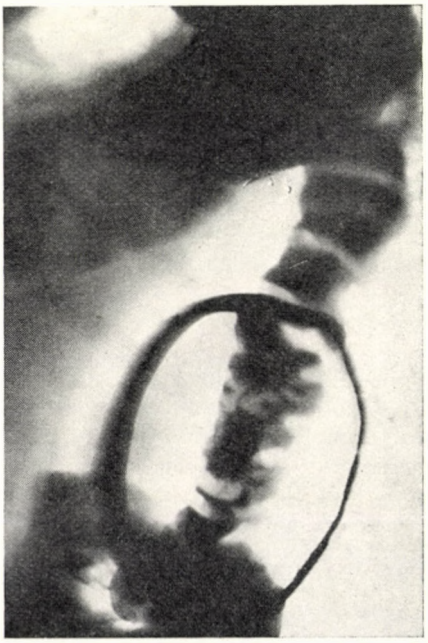


Fig. 2. V. M. Irrigoscopy reveals marked mucosal atrophy in descending colon



FIG. 3. V. O. Irrigoscopy reveals mucosal atrophy, with considerable elongation and dilatation of the sigmoid

alpha$_1$, 11.9% alpha$_2$, 13% beta. 24% gamma globulin.

In D. V., RBC was 2.500,000; haemoglobin, 7.6 g per 100 ml; total serum protein, 5.76 g per 100 ml with 42.1% albumin, and 7.1% alpha$_1$, 13.4 alpha$_2$, 14% beta and 23.4% gamma globulin.

Immune-electrophoresis against monovalent sera showed decreased albumin concentration in both cases. Tests for coeliac syndrome and other enzymopathies gave negative results. The biological age of the twins on the basis of the ossification centres was about one year, and X-rays then revealed a diffuse osteoporosis of the long bones (See Fig. 1). This finding raised the possibility of a disturbance of intestinal absorption. Irrigoscopy revealed in M. V. advanced atrophy of the mucosa in the descending colon (Fig. 2), while in D. V. mucosal atrophy was accompanied by a marked elongation and dilatation of the pelvic colon (Fig. 3).

After administering 2 drops of a 2% Lugol's solution daily, 2.0 μC of ^{131}I labelled human serum albumin was injected intravenously and the activity of faecal and urinary samples, collected in 48 hour portions, was determined and expressed in per cents of the total injected activity. In can be seen from Table I that faecal activity in D. V. was many times that of the control value, while in M. V. it was but slightly above the level of the controls of the same age.

TABLE I

Activity excretion in per cent of a 2.00 μC dose of ^{131}I-labelled human serum albumin

	Urine	Faeces
	0—48 hrs	0—48 hrs
Control	24.5	0.26
O. V,	36.6	0.81
M. V.	41.1	0.42

DISCUSSION

Numerous studies on the role of the digestive tract in protein metabolism have made it clear that the alimentary canal absorbs the azotized substances of the ingested food and excretes endogenous proteins. The latter are split by pancreatic enzymes and returned to the circulation via the veins of lymph vessels. The mechanism of the process is still somewhat obscure. It is in any case certain that the maintenance of normal biological and anatomical conditions depends, among others, on a physiological plasmoenteral protein circulation and that any disturbance of the process invariably results in protein diarrhoea, a phenomenon well illustrated by the diagram of MÄRKI and WUHRMANN [15] presented in Fig. 4.

Loss of protein is particularly dangerous in infancy since it cannot be compensated owing to protein synthesis being limited. In addition, other

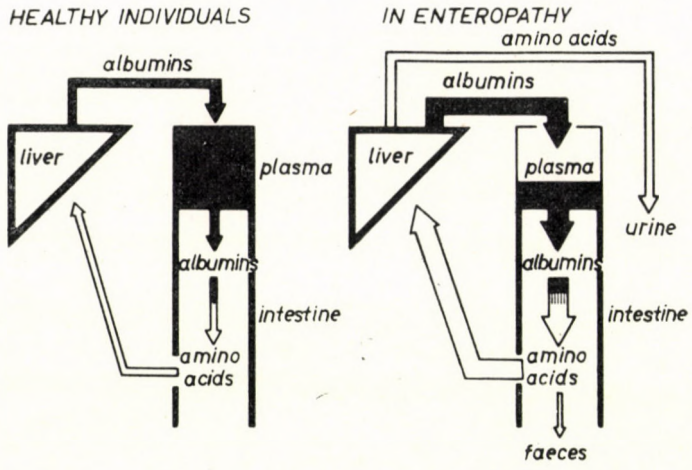


FIG. 4. Enterohepatic circulation of serum albumin and amino acids in healthy persons and patients with protein-losing enteropathy. After MÄRKI and WUHRMANN [15]

important plasma components are lost such as free and protein-bound calcium, fat, hormones. It should furthermore be remembered that loss of protein is often accompanied by iron-deficiency anaemia [29]. It is, thus, natural that protein-losing enteropathy is especially harmful in the young organism. To compensate the loss, protein is synthesized at an increased rate from the reabsorbed amino acids. The replacement of lost protein is limited by the restoration capacity so that at last, loss and synthesis find a new equilibrium and the serum protein level is stabilized at a value lower than normal. Once this phase of the disease has been reached, the complaints disappear and even growth may be satisfactory.

In our patients repeated episodes of acute enterocolitis must have caused the atrophy of the intestinal mucosa and the consequential exudative enteropathy. The fact that the process occurred in twin sisters, has raised the possibility of a genetic aberration.

SUMMARY

Exudative enteropathy with resulting somatic retardation has been observed in twin sisters.

REFERENCES

1. ALBRIGHT, F., BARTTER, F. C., FORBES, A. P.: The fate of human serum albumin administered intravenously to a patient with idiopathic hypoalbuminemia and hypoglobulinemia. Trans. Ass. Amer. Physiol. **62,** 204 (1949).
2. BARANDUN, S., AEBERSOLD, J., BIANCHI, R., KLUTHE, R., VON MURALT, G., PORETTI, G., RIVA, G.: "Proteindiarrhoe". Schweiz. med. Wschr. **90,** 1458 (1960).
3. BARANDUN, S., NUSSLÉ, D., WITSCHI, H. P., BUSER, F.: Untersuchungen über den Durchtritt von Plasmaproteinen in das Darmlumen bei gesunden Kindern. Schweiz. med. Wschr. **92,** 316 & 353 (1962).
4. BERSON, S. A., YALOW, R. S., SCHREIBER, S. S., POST, J.: Tracer experiments with ^{131}I labeled human serum albumin: distribution studies. J. clin. Invest. **32,** 746 (1953).

5. Citrin, Y., Sterling, K., Halsted, J. A.: The mechanism of hypoproteinemia associated with giant hypertrophy of the gastric mucosa. New Engl. J. Med. **257,** 906 (1957).
6. Csépai, K.: Über isolierte Störung des Salzstoffwechsels bei einem Fall von polyglandulärer Sklerose. Klin. Wschr. **2,** 1988 (1923).
7. Editorial. "Protein-losing gastroenteropathy" — Lancet **1,** 351 (1959).
8. Fanconi, G.: "Nephrose" ohne Albuminurie. — Arch. Kinderheilk. **112,** 202 (1937).
9. Gordon, R. S.: Exudative enteropathy. Abnormal permeability of gastrointestinal tract demonstrable with labelled polyvinylpyrrolidone. Lancet **1,** 325 (1959).
10. Gordon, R. S., Waldmann, Th., Laster, L.: Proteinlosing gastroenteropathy. DM August (Disease-a-Month). Year Book Publishers, Chicago 1966.
11. Jarnum, S.: Fecal ^{131}I output after intravenous injection of ^{131}I labelled human albumin in normo- and hypoproteinemic subjects. Scand. J. clin. Lab. Invest. **13,** 462 (1961).
12. Kinsell, L. W., Margan, S. H., Tarver, H., McFranty, J. B., Flanagan, E. K., Hutchin, M. E., Michaels, G. D., Mccollie, D. P.: Studies in methionine metabolism. III. J. clin Invest. **29,** 238 (1950).
13. Kluthe, R., Liem, H. H., Nussle, D., Barandun, S.: Enteraler Plasmaeiweißverlust (Proteindiarrhoe) beim nephrotischen Syndrom. Klin. Wschr. **41,** 15 (1963).
14. London, D. R., Bamforth, J., Creamer, B.: Steatorrhoea presenting with gastrointestinal protein loss. Lancet **2,** 18 (1961).
15. Märki, H. H., Wuhrmann, F.: Proteinverlustsyndrome. Zur Pathogenese der Hypoproteinämie beim nephrotischen Syndrom und beim enteralen Proteinverlust. Schweiz. med. Wschr. **91,** 1521 (1961).
16. McFarlane, A. S.: Efficient trace-labelling of proteins with iodine. Nature (Lond.) **182,** 53 (1958).
17. Naiman, J. L., Oski, F. A., Diamond, K. K., Vawater, G. F., Schwachman, H.: The gastrointestinal effects of iron-deficiency anemia. Pediatrics **33,** 83 (1964).
18. Neiman, N., Pierson, M., Rauber, G., Marchal, C.: Les gastroenteropathies exsudatives de l'enfant. Pédiatrie **21,** 5 (1966).
19. Nusslé, D., Barandun, S., Witschi, H. P., Käser, H., Bettex, M., Girardet, P.: Déperdition intestinale de protéines plasmatiques chez l'enfant. Aspects étiologiques et pathogéniques. Helv. paediat. Acta **16,** Suppl. X (1961).
20. Parkins, R. A., Long, M. B.: Protein-losing enteropathy in sprue syndrome. Lancet **2,** 1366 (1960).
21. Plauth, W. H. jr., Waldmann, Th. A., Wochner, R. D., Braunwald, N. S., Braunwald, E.: Protein-losing enteropathy secondary to constrictive pericarditis in childhood. Pediatrics **34,** 636 (1964).
22. Riva, V. G.: Proteinverlierende Gastroenteropathien. Helv. med. Acta **29,** 365 (1962).
23. Saxl, O.: Congo-red test for the diagnosis of protein loss through the gastrointestinal mucosa. Acta paediat. Acad. Sci. hung. **5,** 303 (1964).
24. Scott, P. J., Tasman Jones, C., Simcock, J. P.: Sites of iodide entry into and absorption from the gut lumen and their relevance to the resin- (^{131}I) human serum albumin techniques for investigation of protein-losing enteropathy. Clin. chim. Acta **13,** 292 (1966).
25. Steinfeld, J. L., Davidson, J. D., Gordon, R. S., Greene, F. E.: Mechanism of hypoproteinemia in patients wih regional enteritis and ulcerative colitis. Amer. J. Med. **29,** 405 (1960).
26. Schwartz, M., Thomsen, B.: Idiopathic or hypercatabolic hypoproteinemia. Brit. med. J. **1,** 14 (1957).
27. Schwartz, M., Jarnum, S.: Gastrointestinal protein loss in idiopathic (hypercatabolic) hypoproteinemia. Lancet **1,** 351 (1959).
28. Schönberg, H.: Essentielle Hypoproteinämie mit Tetanie. Ann. paediat. (Basel) **182,** 355 (1954).
29. Ulstrom, R. A., Krivit, W.: Exudative enteropathy, hypoproteinemia, edema and iron-deficiency anemia. Amer. J. Dis. Child. **100,** 509 (1960).
30. Waldmann, Th. A.: Gastrointestinal protein loss demonstrated by Cr^{51}-labelled albumin. Lancet **2,** 121. (1961).
31. Waldmann, Th. A., Steinfeld, J. L., Dutcher, T. F., Davidson, J. D., Gordon, R. S.: The role of the gastrointestinal system in "idiopathic hypoproteinaemia". Gastroenterology **41,** 197 (1961).
32. Waldmann, Th. A.: Protein-losing enteropathy. Gastroenterology **50,** 422 1966.

Dr. L. Karmazsin
Gyermekklinika
Debrecen, Hungary

Acta Paediatrica Academiae Scientiarum Hungaricae Vol. 8 (4), pp. 393—403 (1967)

Klinische Aspekte der Fetopathia diabetica

Von

H. KLEINBAUM

Kinderklinik der Ernst-Moritz-Arndt-Universität, Greifswald und Institut für Diabetes »Gerhard Katsch«, Karslburg, DDR

(Eingegangen am 21. Dezember 1966)

In der Vorinsulinära stellten Schwangerschaften bei Diabetikerinnen eine Seltenheit dar und die Frucht ging als Abort oder Totgeburt wieder verloren. Die Insulinära der Diabetestherapie brachte zunächst eine Normalisierung der Konzeptionsfähigkeit der Diabetikerin. Eine gut eingestellte Diabetikerin darf heute als normal fertil angesehen werden [29]. Nach MESTWERDT [20, 21] stieg die Fertilität von 2 auf 28,6%, während die Letalität schwangerer Diabetikerinnen von 50% bis heute auf unter 1% gesunken ist. Die Voraussetzung derartiger Therapieerfolge ist eine enge Zusammenarbeit zwischen Diabetologen, Geburtshelfern, Ophthalmologen und Pädiatern.

In den beiden ersten Schwangerschaftsmonaten kann der mütterliche Diabetes mellitus die Organogenese erheblich beeinträchtigen und die Manifestation einer Embryopathia diabetica verursachen. Unter Embryopathie verstehen wir nicht genbedingte — auf der Wirkung abnormer diaplacentarer Faktoren beruhende fetale Entwicklungsstörungen. Eine solche Embryopathie kann sich nach VAN BEEK [31] auch schon bei den Früchten von Frauen, die sich noch in der prädiabetischen Phase ihres Leidens befinden, entwickeln. Wesentlich mitbestimmend für die Ausprägung des Syndroms ist eine konstitutionsbedingte Regulationsstörung des endokrinen Systems der Mutter, die der Manifestation des Diabetes mellitus in vielen Fällen vorausgeht.

Die großen Statistiken von GELLIS und HSIA [8], PEDERSEN und Mitarb. [26] sowie die Teilstatistik unseres riesigen Karlsburger und Greifswalder Materials von HERRE und HORKY [9] weisen übereinstimmend auf eine mindestens dreimal so große Mißbildungsrate bei Kindern diabetischer Mütter hin, wie bei der übrigen Bevölkerung. Wenn man nur die zum Tode führenden Mißbildungen berücksichtigt, erreicht in unserem Material die Mißbildungsquote der Neugeborenen diabetischer Mütter das Sechsfache gegenüber der Bevölkerung im allgemeinen. Die im einzelnen vorkommenden Mißbildungen unterscheiden sich in ihrer Zusammensetzung nicht grundsätzlich von den bei der Gesamtbevölkerung vorkommenden. Herz- und Gefäßmißbildungen, in unserem

TABELLE I

Übersicht der in unserem Material gefundenen Mißbildungen

Anatomische Lokalisation der Mißbildung	Art der Mißbildung	Anzahl absolut	Anzahl in % bezogen auf alle Mißbildungen
Extremitäten	Fehlstellung der Füße	8	
	Fehlstellung der Hände	1	
	Syndaktylie	1	
	Polydaktylie	2	
	Dysplasie der Extremitäten	2	
	Zusammen	14	15,6
Knochen	Beckenmißbildung	2	
	Agenesie der Lumbalwirbel Kreuz	1	
	Zusammen	3	3,3
ZNS	Enzephalo-meningo-myelozele	1	
	Spina bifida	1	
	Anenzephalus	1	
	Mikrozephalus	1	
	Hydrozephalus	7	
	Sonstige	3	
	Zusammen	14	15,6
Eingeweideorgane	Herz und Gefäße	10	
	Respirationstrakt	1	
	Milz	2	
	Zusammen	13	14,4
Tractus digestivus	Ösophagusatresie und -fistel	3	
	Darmatresie	4	
	Analatresie	2	
	Situs viscerum inversus	2	
	Zusammen	11	12,2
Endokrine Organe	Pankreasdysplasie	1	
	Schilddrüsenhyperplasie	6	
	Ovarialzysten	1	
	Zusammen	8	8,9
Gesicht	Gaumenspalte	2	2,2
Sinnesorgane	Angeborene Katarakt	1	
	Ohren	2	
	Ohrmuschel	2	
	Zusammen	7	5,6
Urogenitaltrakt	Nierenmißbildung	6	6,7
	Kryptorchismus	1	
	Hypospadie, Epispadie	3	
	Uterus bicornis bicollis	1	
	Vagina subseptis	1	
	Kloakabildung	1	
	Blasenmißbildung	1	
	Zusammen	14	8,9
Mongolismus		1	1,1
Sonstige Mißbildungen		5	5,5
Alle Mißbildungen zusammen		90	
Anzahl der mißgebildeten Kinder		51	

eigenen Material besonders Aortenanomalien (vgl. Tab. I), überwiegen etwas. Jedoch reichen selbst unsere relativ großen Zahlen einstweilen noch nicht aus, hieraus verbindliche Schlüsse hinsichtlich des vorherrschenden Mißbildungstyps bei Embryopathia diabetica zu ziehen. In unserem Krankengut liegt die Mißbildungsfrequenz bei 6,8%, die der übrigen Bevölkerung bei 1,1%. Unter den harmloseren Anomalien kommen Mißbildungen der Ohrmuscheln und präauriculäre Anhänge besonders häufig vor. Über das teratogene Agens der Embryopathia diabetica kann noch nichts Verbindliches ausgesagt werden. Einzelbeobachtungen in unserem Material von schweren Insulinschocks im 2. Schwangerschaftsmonat bei den Müttern und anschließend schweren Mißbildungen bei den Kindern deuten auf die Möglichkeit eines Zusammenhangs zwischen schweren und gehäuften hypoglykämischen Schocks in der Frühschwangerschaft und der Manifestation von Mißbildungen bei den Feten dieser Mütter hin.

Mit Barthelheimer und Kloos [1] sowie Horky [11] und Herre et al. [10] vertreten wir die Meinung, daß der intrauterine Fruchttod im letzten Drittel der Gravidität der Diabetikerin vorwiegend eine Folge der unzureichenden Sauerstoffversorgung und Ernährung des Feten auf dem Boden einer mangelhaften »Fetalisierung« der Resorptionszotten der Placenta darstellt. Diese Feten weisen häufig den Befund einer »Erythroblastose ohne Anämie« in Gestalt einer Hyperplasie der blutbildenden

Tabelle II

Beziehung zwischen Diabetesdauer und Mißbildungsfrequenz
(Material des Instituts für Diabetes in Karlburg, Kr. Greifswald, der Univ.-Frauenklinik Greifswald und der Univ.-Kinderklinik Greifswald)

Diabetesdauer	Kinder ohne Mißbildungen, %	Kinder mit Mißbildungen, %
Manifestation in der Gravidität	10	19,6
1—5 Jahre	30	43,1
6—10 Jahre	35	15,7
11—15 Jahre	18	9,8
16—20 Jahre	5	9,8
über 20 Jahre	2	2,0

Gewebe auf. Hinzu treten Störungen der enchondralen Ossifikation als Folge der Einschränkung der osteoblastischen Funktionen des Primordialmarks zu gunsten einer vermehrten Blutbildung. Diesen Befunden entsprechen klinisch schwerste Leberfunktionsstörungen, die bis zu einem völligen Versagen dieses wichtigen Stoffwechselorgans führen können.

Das Aussehen der Neugeborenen diabetischer Mütter auch unter einer optimalen Einstellung des Diabes in der Gravidität mit Insulin, Diät und Bewegung ist sehr charakteristisch. Zwar sehen wir nicht mehr die eigentlichen Riesenkinder mit einem Geburtsgewicht über 6000 g, wie sie in der Vorinsulinära und auch noch in den ersten Jahren der Insulinära die Regel waren. Außer der ungewöhnlichen Länge und dem hohen Gewicht wirken die Neugeborenen diabetischer Mütter dick, aufgedunsen, haben eine blau-rote, mitunter tomatenrote Farbe [16], insbesondere

der Wangen, ein Doppelkinn und der Hals wird vom Fettgewebe des Kinns und der Brust völlig verdeckt. Die Verteilung des Fettpolsters ist ungleichmäßig, ein besonders stark entwickeltes Fettpolster findet sich in der Nuchalregion und den oberen Rückenpartien [12]. Die Augen sind meist klein und die Lider eingezogen. Der Haarwuchs ist übermäßig stark entwickelt. Besonders dicht ist die Kopfbehaarung, die häufig auf die Stirn- und Schläfengegend übergreift. In vielen Fällen besteht ein blaurotes Vollmondgesicht, das von vielen Autoren als Cushingoid bezeichnet wird. Dieses Aussehen sowie Veränderungen im Elektrolythaushalt dieser Kinder [13, 14] weisen auf einen vermehrten Einfluß corticoider Hormone hin. Über die Herkunft dieser Hormone — ob von der mütterlichen oder kindlichen Nebennierenrinde oder von der Placenta — kann noch nichts ausgesagt werden. Die Nebennieren dieser Kinder sind in vielen Fällen hypertroph.

Die Visceromegalie betrifft vor allem das Herz, das vermehrt Glykogen einlagert. Gewichtsmäßig macht diese Glykogenspeicherung allerdings nicht mehr als 10% des Herzgewichtes aus. Milz und Leber sind nicht in jedem Falle vergrößert. Im Pankreas fällt eine Hyperplasie der Langerhansschen Inseln und die Infiltration mit eosinophilen Granulozyten auf. Dem morphologisch faßbaren Befund der Glykogennephrose, d.h. einer reichlichen Deponierung von Glykogen in den Nierentubuli entspricht klinisch eine hochgradige glomeruläre Unreife. Die stärksten Grade erreicht dieses Syndrom bei den sog. »verwilderten Diabetikerinnen«, d.h. Frauen, die sich der planmäßigen Überwachung und Einstellung ihres Diabetes entzogen haben und erst im letzten Moment vor der Entbindung in die Klinik kommen.

Etwa 10% der Neugeborenen diabetischer Mütter weisen keine Makrosomie auf. FARQUHAR [3, 4] hat als erster darauf hingewiesen, daß besonders die Mütter mit einer Nephropathie oder solche, die ihren Diabetes schon länger als 15 Jahre haben, kleine Kinder zur Welt bringen. Diese kleinen Kinder diabetischer Müttern weisen eine höhere Sterblichkeit als Neugeborene von diabetischen Mütter ohne Nierenschädigung auf. Wir können diesen Befund anhand unseres riesigen Materials von 1220 Neugeborenen diabetischer Mütter bestätigen und führen die kleineren und anfälligeren Neugeborenen von Frauen mit einer »Mikroangiopathia diabetica« [22] nach den histologischen Untersuchungen, die HORKY [6] an einem Teil des gleichen Krankengutes durchgeführt hat, auf Reifestörungen der Placenta zurück.

Die Mikroangiopathia diabetica lokalisiert sich bevorzugt an den Gefäßen des Uvealtrakts der Augen in Form der Retinopathia diabetica und des glomerulären Anteils der Nieren als Nephropathia diabetica. Die Prognose eines Diabetes mellitus hängt heute nach MOHNIKE [22] im wesentlichen von seinen Blutgefäßkomplikationen ab. Dabei sind die Veränderungen der kleinen und kleinsten Gefäße der

TABELLE III

Quantitative Erfassung des Reifegrades nach »Reifepunkten« nach KLEINBAUM, JUTZI und HERRE [12]

Reifepunkte	0	1	2
Haut	sehr dünn und faltig	dünn und faltig	dick
Subkutanes Fettgewebe	kaum vorhanden	spärlich	reichlich
Lanugobehaarung	ausgedehnt und dichtstehend	ausgedehnt und spärlich	nur auf der Rückseite der Schultern und auf den Oberarmen vorhanden
Pupillarmembran	ausgeprägt	angedeutet	fehlend
Ohrmuschelknorpel	im Antitragus vorhanden	im Anthelix vorhanden	im Helix vollständig
Fingernägel	Fingerkuppen noch nicht erreicht	Fingerkuppen erreicht	Fingerkuppen überragt, distaler Nagelrand deutlich ausgebildet

Jedes Reifekriterium wird zunächst einzeln nach den in obenstehender Tabelle skizzierten Maßstäben nach Punkten bewertet und anschließend durch Addition der einzelnen Punkte die Gesamtreifepunktzahl ermittelt, wobei ein reifes Neugeborenes maximal 12 Reifepunkte erreichen kann.

Zuckerkrankheit enger korreliert als die größerer und großer Gefäße. Die Bedeutung eines solchenGefäßfaktors, der auf die kleinen Gefäße der Placenta einwirkt und die Mikrozirkulation hemmt, wird auch von FARQUHAR [3—5] anerkannt. Seit den grundlegenden Arbeiten von P. WHITE [32] wird dem gestörten hormonalen Gleichgewicht in der Pathogenese der Fetopathia diabetica die gebührende Beachtung geschenkt.

Eine entscheidend wichtige Besonderheit der lebend geborenen Kinder diabetischer Mütter besteht in ihrer Unreife. Über die Möglichkeiten einer quantitativen Erfassung des Reifegrades dieser Kinder haben wir erst kürzlich berichtet [12]. Das Neugeborene einer diabetischen Mutter erreicht nach unseren Ergebnissen bereits nach einer Tragzeit von etwa 35 Wochen die Längenmaße reifer und ausgetragener Neugeborener nichtdiabetischer Mütter. Von diesem Zeitpunkt an kann man mit der von uns vorgeschlagenen quantitativen Reifebeurteilung (vgl. Tab. III) anhand der dort genannten Kriterien das Reifemißverhältnis dieser Kinder recht gut erfassen. Im Ergebnis unserer Untersuchungen sind Neugeborene diabetischer Mütter 1. unreifer als das Geburtsgewicht und die Geburtslänge erwarten lassen, 2. aber auch unreifer als Neugeborene nichtdiabetischer Mütter bei gleichem Schwangerschaftsalter. Durch Kombination von Schwangerschaftsdauer, Geburtsgewicht, Geburtslänge und der quantitativ erfaßten Gesamtreifepunktzahl haben wir [12] ein Nomogramm entwickelt, das uns ermöglicht, das Reifemißverhältnis quantitativ abzulesen. Nach

unseren Erfahrungen wird der Reifegrad des Neugeborenen einer diabetischen Mutter in den letzten Schwangerschaftswochen nicht mehr wesentlich verändert. Die beste Korrelation des Reifegrades besteht zur Geburtslänge. Anhand von Röntgenuntersuchungen am Skelett vorzeitig entbundener Kinder diabetischer Mütter konnten MANNKOPF und WORM [15], ebenfalls an einem Teil des Karlsburger und Greifswalder Krankengutes, aus dem Vorhandensein und der Anzahl der Knochenkerne sowie aus der Breite und Länge der Röhrenknochen und der Epiphysenknochenkerne sowie aus Wachstumsveränderungen an der Metaphyse eindeutig Zeichen der Unreife dieser Kinder feststellen. Die Skelettreife von Neugeborenen diabetischer Frauen entspricht also ebenfalls nicht der tatsächlichen Länge und dem Gewicht der Kinder.

Durch die sowohl morphologisch als auch funktionell faßbare Unreife haben die Neugeborenen diabetischer Mütter die gleichen Anpassungsschwierigkeiten wie Frühgeborene. Da sie aber wegen ihrer Größe und Körperfülle nicht wie Frühgeborene wirken, ist dieses Verhalten auch für viele Ärzte überraschend. Um das bei diesen Kindern vorliegende Reifemißverhältnis zu betonen, prägte MESTWERDT [20] den Ausdruck »Fetus dysmaturus«. Die bereits erwähnte Erythroblastose ohne Anämie mit gesteigerter Erythropoese in Leber, Milz und Nieren [16,17, 18, 27] ist ebenfalls ein Ausdruck der Dysmaturität.

Besonders charakteristisch für die Neugeborenen diabetischer Mütter ist das gehäufte Auftreten und der Ablauf einer Hyperbilirubinämie. Sie tritt bei rund 1/3 dieser Kinder auf und zeigt eine Parallele zum Grad der Unreife. Der Bilirubingehalt steigt nicht so rasch wie bei den Blutgruppeninkompatibilitäten an und erreicht in unserem Krankengut sein Maximum am 8. Lebenstag. Die funktionell noch unreife Leber der Neugeborenen diabetischer Mütter ist dem hohen Bilirubinanfall noch nicht gewachsen. Es besteht ein vorübergehender Glucuronidasemangel, der keine ausreichende Kopplung von Bilirubin an Glucuronsäure ermöglicht. Im Vergleich zum gewöhnlichen Ikterus neonatorum ist der Ikterus der Neugeborenen diabetischer Mütter erheblich stärker ausgeprägt und hält länger an. Während bei Neugeborenen gesunder Mütter nur in 20% der Fälle ein Neugeborenenikterus auftritt, konnten wir in unserem riesigen Material bisher bei 86% der Kinder einen Neugeborenenikterus beobachten.

Ähnlich wie bei den Frühgeborenen kommt auch bei den Neugeborenen diabetischer Mütter nach der Geburt die Atmung häufig nicht richtig in Gang. Als Folgeerscheinung der respiratorischen Azidose und Hyperkapnie treten Permeabilitätsstörungen der Lungenkapillaren auf. Das akute Atemnotsyndrom stellt die gefürchtetste postnatale Komplikation bei unseren Neugeborenen diabetischer Mütter dar. Die Letalität des Atemnotsyndroms bei Neugeborenen diabetischer Mütter lag vor Einführung der Infusionsbehandlung in unserem Krankengut bei 55%. Seit der Ein-

führung der unmittelbar postportal beginnenden Infusionsbehandlung mit Trispuffer-, Glucose- und Calciumlösungen konnte die Letalität dieses Syndroms entscheidend gesenkt werden. Da unsere Erfahrungen auf diesem Gebiet erst wenige Jahre alt sind, möchten wir noch nicht mit prozentualen Zahlenangaben hierüber aufwarten. Über längere Zeitperioden mit 20 bis 30 derartigen schweren Atemnotsyndromen hatten wir unter der Infusionsbehandlung keinen einzigen Todesfall zu beklagen. Bei der Summation von Schäden, die bei den Neugeborenen diabetischer Mütter die Regel ist, treten dazwischen dann doch einige letale Ausgänge, die meist durch Kombination des Atemnotsyndroms mit einer hochgradigen Blutungsbereitschaft bedingt sind, auf. Rossier und Mitarb. [28] betonen die Bedeutung der Aspiration von Fruchtwasser bei diesen Kindern und fordern neben anderen Maßnahmen der Wiederbelebung eine baldmögliche exakte Bronchialtoilette. Gordon [7] berücksichtigt bei der Pathogenese des Atemnotsyndroms seiner 104 beobachteten Neugeborenen diabetischer Mütter eine große Reihe von Einzelfaktoren wie Unreife, dadurch bedingten insuffizienten Hustenreflex, schlechtes Schreien, verminderten Muskeltonus, unzureichende Entwicklung der Lungenkapillaren, der Medulla oblongata, ein Mangel an oberflächenaktivem Material in der Alveolarwand, hierdurch eine höhere Oberflächenspannung und Tendenz zur Atelektase, unregelmäßige Spontanatmung bei gewöhnlicher Zimmerluft und apnoischen Attacken, eine Störung der humoralen und nervalen Kontrolle der Atmung; ferner die Bedeutung der Sectio caesarea, die den depressorischen Effekt der präoperativen Medikation und der Anästhesie auf das Kind überträgt, eine unzureichende initiale Kompression des Brustkorbes und evtl. eine Herabsetzung der 17-Hydroxycorticosteroide im Plasma infolge des Fehlens der Wehentätigkeit und schließlich Faktoren, die durch den mütterlichen Diabetes mellitus bedingt sind, wie Azidose, Hyperkapnie, Anoxämie, vermehrte Glykogeneinlagerung in die Herzmuskulatur, Hirnödem, Ödem des Herzmuskels sowie Hypervolumämie des Kindes. Nach unseren Erfahrungen entspricht diese von Gordon [7] gegebene Aufstellung aller am klinischen Ablauf des Atemnotsyndroms bei Neugeborenen diabetischer Mütter beteiligten Faktoren am besten allen praktischen Bedürfnissen. Eine optimale Therapie steht damit vor einer Vielzahl von Aufgaben. Die Sectiofrequenz beträgt in unserem eigenen Material 36%.

Die den Kindern nichtdiabetischer Mütter oft zur Verfügung stehenden Kompensationsmechanismen, wie die Fähigkeit zur Tachypnoe, können von den meisten Neugeborenen diabetischer Mütter nicht in ausreichendem Maße in Gang gebracht werden. Ein weiteres erschwerendes Moment ist nach unseren Erfahrungen die Tatsache, daß die im Übermaß angehäuften Glykogenvorräte in den ersten Lebensstunden nur unzureichend und zögernd mobilisiert werden können.

Die Infusionsbehandlung, über deren Technik und Indikation wir an anderer Stelle ausführlich berichtet haben [13], besitzt bei diesen Kindern den Charakter eines lebensrettenden Eingriffs, durch den ein Unterschreiten der unteren pH-Grenze der Enzymaktivitäten bei gleichzeitiger Nichtverfügbarkeit der Glykogenreserven und damit der tödliche Ausgang verhindert werden kann.

Sehr wichtig ist auch der besonders von THOYER-ROZAT und Mitarb. [30] betonte erhöhte Venendruck bei Neugeborenen diabetischer Mütter. Hierdurch kommt es zu einer Herzüberlastung, die an der vorübergehenden starken Herzdilatation erkennbar wird. In diesen Fällen hat sich uns außer einem initialen Aderlass die Isolanidbehandlung — meist über 14 Tage — bestens bewährt.

Der Stoffwechsel der Kinder diabetischer Mütter ist auffallend labil, was wir auf die funktionelle Unreife zurückführen. Der Blutzuckergehalt weist im Nabelschnurblut noch meist niedrig-normale Werte auf, sinkt dann aber schnell ab und erreicht sein Minimum durchschnittlich 6 Stunden nach der Geburt [7, 8, 2, 33]. Meist werden Werte um 20 mg% erreicht, ohne daß hypoglykämische Krämpfe auftreten. Die Hypoglykämie stellt zwar bis zu einem gewissen Grade ein physiologisches Phänomen dar, sie überschreitet aber bei diesen Kindern nach unseren Erfahrungen die bei gesunden Neugeborenen gewohnten Grenzen [23]. Unter der Infusionsbehandlung, bei der zugleich mit Trispuffer Glucose zugeführt wird, gelingt es, die Kinder aus dem hypoglykämischen Bereich zu heben. Sie bedürfen aber laufender Kontrollen, weil es reaktiv zu einem erneuten Abfall des Blutzuckers kommen kann.

Praktisch bedeutungsvoll ist auch das Verhalten des Calciumgehaltes im Plasma, der etwa zur gleichen Zeit wie der Blutzucker von der Geburt an kontinuierlich absinkt und 6 bis 8 Stunden nach der Geburt sein Minimum erreicht. Bereits zwei Stunden nach der Geburt ist in 40% der Fälle unseres Materials eine Übererregbarkeit der peripheren Nerven auf mechanische Reize (positives Radialis- und Fibulariszeichen) feststellbar. Ohne Calciumzufuhr weisen 30% der Kinder nach 5 Stunden einen Tremor auf, der bald in eine hypocalcämische Tetanie übergeht. Diese Befunde stimmen gut mit den Beobachtungen anderer Autoren überein [7, 16, 3, 18, 8, 30, 33, 19]. Im Einzelfall superponieren sich häufig die Folgen des Traumas der Geburt, die Hypoglykämie und die Hypocalciämie.

Nach unseren eigenen Untersuchungen kommt bei Neugeborenen diabetischer Mütter das Krankheitsbild der Lipodystrophia neonatorum, früher auch Adiponecrosis subcutanea neonatorum genannt, gehäuft vor [14]. Am Ende der ersten oder im Verlauf der zweiten Lebenswoche entwickeln sich in der Subcutis einzelne oder mehrere umschriebene, bis zu pfenniggroße, indolente, derbe, scharf gegen die gesunde Haut abgegrenzte Infiltrate. Die darüberliegende Epidermis ist meist völlig unauffällig, seltener leicht gerötet und mit den Infiltraten fest

verwachsen. Prädilektionsstellen dieser Infiltrationen sind Wangen, Schultern, Rücken und Nates. Der Allgemeinzustand der Kinder wird während des Auftretens dieser Hauterscheinungen nicht im geringsten beeinträchtigt und das Leiden kann als absolut gutartig angesehen werden. Die beschriebenen Symptome schwinden im Verlauf von wenigen Monaten. Zeitweise kann man auf der Röntgenaufnahme im Weichteilbereich multiple kleinste, kalkdichte, spritzerartig verteilte Verschattungen erkennen, die erst im Verlaufe von Monaten spontan verschwinden.

Die genannten Symptome wie erschwertes Ingangkommen der Spontanatmung, Atelektasen mit pulmonalen hyalinen Membranen, Herzdilatation, Hyperbilirubinämie, Hypoglykämie und Hypocalcämie sind Anpassungsstörungen an das extrauterine Dasein. Sie können vorübergehend bedrohliche Ausmaße annehmen. Übereinstimmend mit den Erfahrungen von anderen Autoren [7, 8, 16, 18, 19, 33] ist auch in unserem Krankengut der weitaus überwiegende Teil aller ad exitum gekommenen Kinder innerhalb der ersten 48 Stunden verstorben. Die Sterblichkeit jenseits der ersten Lebenswoche betrifft ausschließlich Kinder mit schweren, mit dem Leben nicht vereinbaren Mißbildungen. Der Höhepunkt der Adaptationsstörungen wird innerhalb der ersten Lebenswoche überwunden. Die genannten Störungen sind bei den reiferen Kindern geringgradiger ausgeprägt. Wenn die Anpassungsstörungen erst einmal überwunden sind, und keine schweren Mißbildungen oder geburtstraumatischen Blutungen vorliegen, entwickeln sich Kinder diabetischer Mütter genauso gut wie reife ausgetragene Kinder nichtdiabetischer Frauen. Unter den genannten Maßnahmen gelang es, in unserem Krankengut die perinatale Sterblichkeit der Neugeborenen diabetischer Mütter von anfänglich 30% (vgl. [34]) auf 10% bei den letztgeborenen 440 Kindern zu senken.

Zusammenfassung

Es wird ein Bericht über eigene Erfahrungen bei Neugeborenen diabetischer Mütter vermittelt und mit Angaben aus der Literatur verglichen. Bei Neugeborenen diabetischer Mütter findet man eine sechsmal so hohe Mißbildungsrate wie bei der übrigen Bevölkerung. Die am Leben bleibenden Kinder weisen ein charakteristisches Aussehen, das als Cushingoid bezeichnet wird, Ödeme, eine Herzdilatation und morphologisch faßbare Zeichen der Unreife auf. Gut eingestellte Diabetikerinnen gebären weniger häufig makrosome Kinder als schlechteingestellte. Ein kleines Neugeborenes einer zuckerkranken Mutter wird vorwiegend auf die »Mikroangiopathia diabetica« der Mutter bezogen.

Unter den Besonderheiten des Stoffwechsels sind die Hypoglykämie, häufig mit Blutzuckerwerten unter 20 mg% und einem Minimum 6 Stunden nach der Geburt und die Hypocalcämie mit mit einem Minimum 6 bis 8 Stunden nach der Geburt zu erwähnen.

Von den perinatalen Anpassungsschwierigkeiten überwiegen bei diesen Kindern zunächst das Ausbleiben der spontanen Atemtätigkeit, die Fruchtwasseraspiration, das Atemnotsyndrom und die Hyperbilirubinopathie, die bei rund 20% dieser Kinder zwischen dem 5. und 9. Lebenstag einen Gipfel mit über 20 mg% Bilirubin im Plasma erreicht.

Literatur

1. Bartelheimer, H., Kloos, K.: Die Auswirkung des experimentellen Diabetes auf Gravidität und Nachkommenschaft Z. ges. esp. Med. **119,** 246 (1952).
2. Constam, G. R., Jost, L., Rust, Th., Willi, H.: Diabetes und Schwangerschaft. Schweiz. med. Wschr. **93,** 1611, 1647 (1963).
3. Farquhar, J. W.: The child of the diabetic woman. Arch. Dis. Childh. **34,** 76 (1959).
4. Farquhar, J. W.: Birth weight and the survival of babies of diabetic women. Arch. Dis. Childh. **37,** 321 (1962).
5. Farquhar, J. W., Sklaroff, S. A.: The postnatal weight loss of babies born to diabetic and non-diabetic women. Arch. Dis. Childh. **33,** 323 (1958).
6. Fischer, U., Horky, Z.: Vorläufige Untersuchungen zum Glykogengehalt sowie Sauerstoff- und Glukoseverbrauch der Plazenta in vitro bei Diabetes mellitus. Zbl. Gynäk **88,** 1427 (1966).
7. Gordon, H. H.: The infants of diabetic mothers. Amer. J. med. Sci. **244,** 129 (1962).
8. Gellis, S. S., Hsia, D. Y. Y.: The infant of diabetic mother. Amer. J. Dis. Child. **97,** 1 (1959).
9. Herre, H. D., Horky, Z.: Die Mißbildungsfrequenz bei Kindern diabetischer Mütter. Zbl. Gynäk. **86,** 758 (1964).
10. Herre, H. D., Horky, Z., Fischer, U.: Kritische Bewertung der Geburtsleitung bei 160 diabetischen Schwangeren. Zbl. Gynäkol. **87,** 244 (1965).
11. Horky, Z.: Die Reifungsstörungen der Plazenta bei Diabetes mellitus. Zbl. Gynäk. **87,** 1555 (1965).
12. Kleinbaum, H., Jutzi, E., Herre, H. D.: Untersuchungen zum Reifegrad von Neugeborenen diabetischer Mütter. Mschr. Kinderheilk. **114,** 419 (1966).
13. Kleinbaum, H., Herre, H. D., Fett, K. D., Jutzi, E.: Zur Reanimation Neugeborener diabetischer Mütter. Kinderärztl. Prax. **34,** 207 (1966).
14. Kleinbaum, H.: Lypodystrophia neonatorum und mütterlicher Diabetes mellitus. Kinderärztl. Prax. **31,** 381 (1963).
15. Mannkopf, H., Worm, M.: Über Röntgenbefunde am Skelett bei vorzeitig entbundenen Kindern diabetischer Mütter. Z. Kinderheilk. **83,** 341 (1960).
16. Mayer, J. B.: Kinder diabetischer Mütter. Ergebn. inn. Med. Kinderheilk. **4** (N. F.), 368 (1953).
17. Mayer, J. B.: Die Embryopathia diabetica. Z. Kinderheilk. **71,** 183 (1952).
18. Mayer, J. B.: Der Einfluß des mütterlichen Diabetes auf das werdende Kind. Bull. schweiz. Akad. med. Wiss. **20,** 470 (1964).
19. Mayer, J. B., Camara, J. J. R.: Die Auswirkungen der diabetischen Stoffwechsellage der Mutter auf das werdende Kind. Dtsch. med. Wschr. **89,** 974 (1964).
20. Mestwerdt, G.: Über den Fetus dysmaturus. Geburtsh. u. Frauenheilk. **20,** 595 (1960).
21. Mestwerdt, G.: Prädiabetes nach Früherfassung des Diabetes im Fortschritte der Diabetesforschung. 1. Symposium Diabetes Komitee, Düsseldorf 1962. S. 154—162 u. 173. Thieme, Stuttgart 1963.
22. Mohnike, G.: Diabetische Angiopathie. Dtsch. Z. Verdau.- u. Stoffwechselkr. **22,** 15 (1962).
23. Neligan, G. A.: Hypoglycaemia in the newborn infant in: Adaptation of the newborn infant to extra-uterine life. Nutricia Symp. Kroese, Leiden 1964. Pp. 42—53.
24. Osler, M.: Body water of newborn infant of diabetic mothers. Acta endocr. (Kbh.) **38,** 261 (1961).
25. Osler, M.: Renal function in newborn infants of diabetic mothers. Acta endocr. (Kbh.) **34,** 387 (1960).
26. Pedersen, L.M., Tygstrup, J., Pedersen, J.: Congenital malformations in newborn infants of diabetic women (correlation with maternal diabetic vascular complications). Lancet **1,** 1124 (1964).
27. Rath, F., Thalhammer, O.: Diabetogene Fetalkrankheit. Geburtsh. u. Frauenheilk. **24,** 1115 (1964).
28. Rossier, A., Pissarro, B., Pizzo, P.: Les accidents respiratoires des nou-

veau-nés de mère diabétique. Sem. Hôp. (Paris), **40,** 2813 (1964).
29. Rust, T.: Diabetes und Schwangerschaft Geburtshilfliche Aspekte. Gynaecologia (Basel) **159,** 215 (1965).
30. Thoyer-Rozat, J., Senèze, J., Brizard, J.: A propos de la conduite à tenir vis-à-vis des nouveau-nés de mère diabétique. Presse méd. **72,** 2541 (1964).
31. Van Beek, C.: Probleme der fetalen Endokrinologie. Springer, Berlin 1956.
32. White, P.: Pregnancy complicating diabetes. In: E.P. Joslin, H.F. Root, P. White and A. Marble: The treatment of diabetes mellitus. 10th ed. Lea & Febiger, Philadelphia 1959. P. 690—716.
33. Willi, H.: Kinder diabetischer Mütter. Gynaekologia (Basel) **159,** 234 (1965).
34. Worm, M.: Diabetes und Schwangerschaft. Akademie-Verlag Berlin 1959.

Doz. Dr. H. Kleinbaum
Soldtmannstr. 15
22 Greifswald, DDR

Acta Paediatrica Academiae Scientiarum Hungaricae Vol. 8 (4), pp. 405—422 (1967)

Untersuchungen über die Immuneiweiss-Stoffe (IgG-, IgA-, IgM-Globulin)* bei reif- und frühgeborenen Säuglingen in den Monaten nach der Geburt

Von

S. Csorba, Mária Kávai und L. Karmazsin

Kinderklinik und Pathophysiologisches Institut der Medizinischen Universität, Debrecen

(Eingegangen am 31. Januar 1967)

Die Einführung der Papierelektrophorese hat es ermöglicht, die vorübergehende Hypogammaglobulinämie zu untersuchen, aber erst seit Anwendung der immunelektrophoretischen und immunochemischen Methoden sind wir in der Lage, das Verhalten der $beta_2$-Immunglobuline zu verfolgen. Ungeachtet dessen, daß heute bereits eine umfangreiche Literatur über die mit den Immuneiweißstoffen der Neugeborenen zusammenhängenden Fragen zur Verfügung steht, hat sich in vielfacher Hinsicht noch kein einheitlicher Standpunkt entwickelt, wobei zweifellos auch die Verschiedenheit der untersuchten Stoffe und der angewendeten Methoden eine Rolle spielt. Besonders erschwert wird die einheitliche Bewertung durch den Umstand, daß sehr wenige wiederholte Untersuchungen an denselben Individuen durchgeführt worden sind, aus denen Schlüsse auf die individuelle Entwicklung gezogen werden könnten. Deshalb haben wir diesbezügliche Selbstkontrolluntersuchungen an reifem und frühgeborenem Material vorgenommen.

Material und Methoden

Wir haben das Serum von 31 reifgeborenen Säuglingen und 33 mit einem Gewicht von 1200—2500 g zur Welt gekommenen Frühgeborenen in den ersten 48 Stunden nach der Geburt sowie im Alter von 2 Wochen und 3 Monaten untersucht. Die Untersuchten haben keinerlei Behandlung erhalten, die den Serum-Immunglobulinspiegel hätte beeinflussen können. Die Frühgeborenen waren während der ganzen Untersuchungsdauer in konditionierten Zweibett-Boxen unserer Frühgeborenen-Abteilung untergebracht. Die reifen Säuglinge wurden für die 2. und 3. Untersuchung in die Klinik bestellt. Sämtliche untersuchten Säuglinge waren dem Alter und Reifezustand entsprechend entwickelt und gesund. Das Blut wurde in der Regel morgens aus einer Kopfvene entnommen und frisch aufgearbeitet.

Die Serumproben wurden in Parallelversuchen papier- und immunelektrophore-

* GammaG-, $Gamma_2$-, Gamma-Globulin, Gamma-ss-, 7 S-Gamma-Globulin, GammaA-, $Gamma_1$A-, $Beta_2$A-, 7 S-$Gamma_1$-Globulin, Gamma M-, $Gamma_1$ M-, $Beta_2$ M, Gamma-Makroglobulin, 19 S-Gamma-Globulin

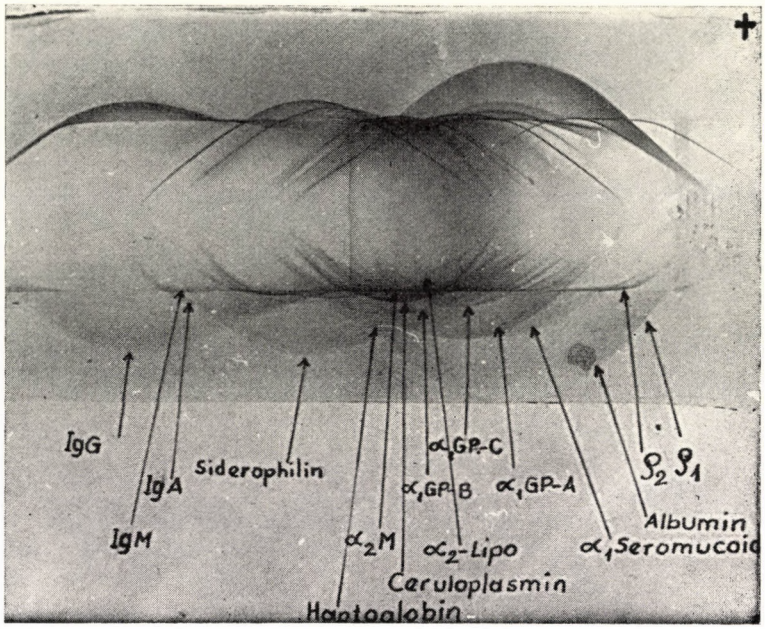


Abb. 1. Normales immunelektrophoretisches Bild

tisch analysiert; der Gesamteiweißwert wurde gleichzeitig kjeldahlometrisch bestimmt.

Die immunelektrophoretische Analyse der Serumproben erfolgte nach dem quantitativen Verfahren von Backhausz und Mitarb. [2]. Im Zusammenhang damit sei folgendes hervorgehoben:

Antigen: Serum der untersuchten Säuglinge und als Kontrolle das gemischte Serum von 10—12 Jahre alten gesunden Kindern, in den Verdünnungen 1 : 1, 1 : 2, 1 : 4 und 1 : 8.

Antikörper: Antihumanserum-Pferdeserum (Human, Budapest) in den Verdünnungen 1 : 2 und 1 : 8.

Elektrophorese des Antigens (0,08 ml) auf 5 × 10 cm großen Glasplatten in 1,5%-iger Agarlösung in Veronal-Na-HCl-Puffer pH = 8,2 mit der Ionenstärke 0,06, bei 12 mA.

Immunreaktion: Im mittleren Drittel der Glasplatte befand sich das elektrophorierte Serumantigen, im oberen Drittel die 1 : 2 verdünnten Antikörper, im unteren Drittel die 1 : 8 verdünnten Antikörper. Die Präzipitationsbogen entwickelten sich in der Feuchtkammer bei 22—24 °C innerhalb von 5 Tagen. Anschließend wurden die Platten in physiologischer NaCl-Lösung gewaschen und dann nach Grassmann-Hannig [22] mit Amidoschwarz 10B gefärbt.

Das so erhaltene immunelektrophoretische Bild zeigt Abb. 1.

Auswertung

Nach der quantitativen Methode von Backhausz steht das Ausmaß der dem Antikörper gegenüber entstandenen Antigenbogen, so auch der maximale Abstand vom Interfacium im Verhältnis zur Antigenkonzentration. Die zweierlei Antikörperkonzentrationen beeinflussen nicht nur das Ausmaß der Bogen, sondern ermöglichen zugleich die Entwicklung von

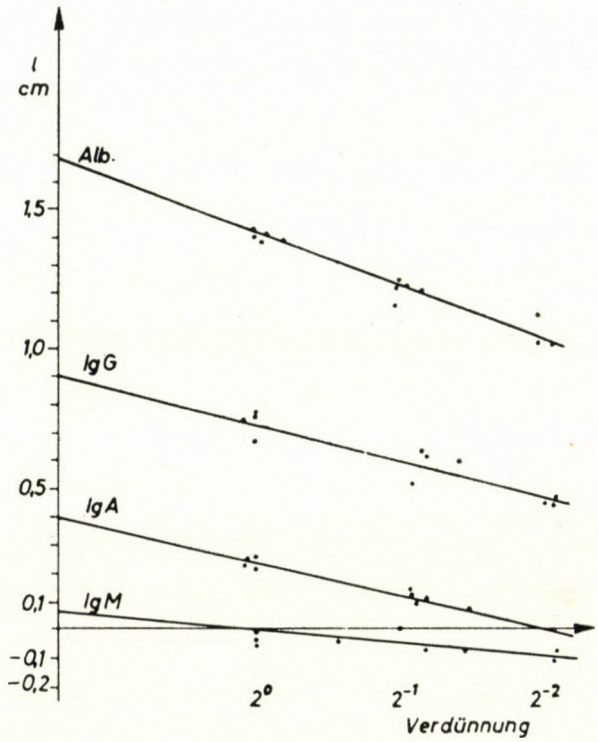


Abb. 2. Kalibrationskurve, an der 1 cm einer Verdünnung von $2^{-0,2}$ entspricht

zwei verschiedenen Antigen-Antikörper-Verhältnissen. Manche Bogen entwickeln sich optimal in der konzentrierteren, andere in der stärker verdünnten Antikörperzone. Den maximalen Abstand des IgG-Globulin-Bogens kann man in beiden Antikörperverdünnungen, die Bogen der IgA- und IgM-Globuline in der stärker verdünnten Antikörperzone messen.

In Abb. 2 ist die vom Interfacium gemessene maximale Entfernung der in der 1 : 8 verdünnten Antikörperzone zur Entwicklung gekommenen IgG-, IgA-, IgM-Globulin- und Albumin-Bogen in dem 1 : 1, 1 : 2, 1 : 4, 1 : 8 verdünnten Mischserum von der Verdünnung dargestellt. Die Verdünnung wurde auf log 2 Basis ausgedrückt.

Die Bogenausmaße werden neben der Antigen- und Antikörperkonzentration noch von zahlreichen unspezifischen Faktoren beeinflußt, z. B. von der Innentemperatur und vom Feuchtigkeitsgehalt, die schwer standardisiert werden können. Die Wirkung der unspezifischen Faktoren vermögen wir am einfachsten zu berücksichtigen, wenn sich unter den untersuchten Antigenbogen eines befindet, dessen Konzentration konstant oder bekannt ist, so daß das Ausmaß des Bogens nur von den unspezifischen Faktoren

abhängt. In unserem Fall war das der Albuminbogen der untersuchten Sera. Deswegen haben wir an der Kalibrationskurve auch die Konzentrationsabhängigkeit des Ausmaßes des Albuminbogens angegeben. Erleidet das Ausmaß der Antigenbogen der untersuchten Sera eine Veränderung unter Wirkung von unspezifischen Faktoren, so tritt diese Wirkung auch in der Veränderung des Albuminbogens zutage, die im übrigen der Verdünnung 2° der Kalibrationskurve entspräche. Deshalb verglichen wir die Antigenbogenmaße der Serumproben mit den Bogenmaßen der zu ihrem Albuminbogen gehörigen IgG-, IgA- und IgM-Globuline und drückten die Abweichung von diesen in cm aus.

Ergebnisse

In Tabelle I sind die bei der Geburt (I), im Alter von 2 Wochen (II) und im Alter von 3 Monaten (III) gemessenen individuellen Werte der Immunglobuline bei den reifgeborenen Säuglingen angegeben. Tabelle II enthält die entsprechenden Befunde der Frühgeborenen.

Die Gammaglobulin-Konzentration im Serum der reifen Neugeborenen stimmt zumeist mit der Kontrolle überein oder steht dieser nahe, zeigt aber im Alter von 2 Wochen bereits eine sinkende Tendenz, die zum Teil auch noch im Alter von 3 Monaten in Erscheinung tritt. Zum Teil ist in diesem Alter aber schon eine Erhöhung zu beobachten, ja es kommen bereits Normalwerte vor. Demgemäß folgen die mit der immunelektrophoretischen Methoden gewonnenen Werte der Tendenz, die in den papierelektrophoretisch ermittelten Werten zutage tritt (Abb. 3). — Die Gammaglobulinwerte der Frühgeborenen stimmen in den ersten 48 Stunden nur in einigen Fällen mit den Kontrollwerten überein; in den meisten Fällen bleiben sie wesentlich hinter diesen zurück. Später ist die Niveausenkung ausgeprägter als bei den reifen Säuglingen. Die Werte der einzelnen Altersklassen schwanken innerhalb ziemlich weiter Grenzen. Bei der Anfertigung der die Gammaglobulinkonzentration anzeigenden Kurven haben wir je zwei Resultate früherer Untersuchungen verwertet.

Der IgA-Globulin-Präzipitationsbogen war im immunelektrophoretischen Bild sowohl der reifen wie der frühgeborenen Säuglinge in etwa 2/3 der Fälle zu erkennen. Die Konzentration variiert sehr stark. Wir fanden nach dieser Methode sowohl gar nicht genau zu ermittelnde (in der Tabelle mit »vorhanden« bezeichnet) als auch nur einen sehr kleinen Bruchteil der Erwachsenenwerte ausmachende sowie annähernd mit den Kontrollen übereinstimmende Werte. Im Alter von 2 Wochen kommt es eher zu einer Steigerung der Werte, während diese in etwa 1/3 der Fälle zurückgehen. Wiederholt war in diesem Alter der Präzipitationsbogen von IgA-Globulin zum erstenmal zu erkennen. Im Alter von 3 Monaten konnte im allgemeinen eine weitere Spiegelerhöhung beobachtet werden, und die Werte der reifen Säuglinge stehen zumeist den Kontrollwerten nahe, ob-

TABELLE I

Die Immunglobulinwerte bei reifen Säuglingen
im Prozentsatz der Erwachsenen-Kontrollwerte

Nr.	Ig—G-Globulin			Ig—A-Globulin			Ig—M-Globulin		
	I.	II.	III.	I.	II.	III.	I.	II.	III.
1.	+1	—1.5	—3	vorhanden	Ø	—2	—6	+	—2
2.	—1	—3	—5	—1	vorhanden	—5	Ø	vorhanden	—5
3.	+2.5	—5.5	—10	—6	—4	—3	—9	—3	—3
4.	+	—5	—7	—6	—9	—2	vorhanden	—4	—3
5.	—1	—5	—6	Ø	vorhanden	—2	Ø	—2	—4
6.	—1	—2	—5.5	Ø	—4	—1	Ø	vorhanden	vorhanden
7.	—1	+	—8	vorhanden	vorhanden	—3	vorhanden	vorhanden	—8
8.	+1	—3	—2	—9	Ø	—5	—4	—1	+
9.	—2	—4	—5	—3	—1	—3	—3	+1	+
10.	—3.5	+	+1	—5	vorhanden	—10	—3	—1	—3
11.	—3	—6	—7	—3	—8	—1	—7	—8	—5
12.	+	—6	—1	—8	—6	—4	—3	+	+
13.	—2.5	—9	—5	—4	—7	—2	vorhanden	—4	—2
14.	+	+	—6	—5	vorhanden	—7	—2.5	+	—7
15.	—2	—4	—2	Ø	—6	+	vorhanden	—5	—5
16.	+	—3	+	vorhanden	vorhanden	—2	Ø	vorhanden	—6
17.	+	—2.5	—7	—9	—4	—3	Ø	—11	—5
18.	+	—3	—5	Ø	—5	—4	vorhanden	Ø	—3
19.	—2	—4	—3	Ø	Ø	—1	Ø	Ø	—4
20.	+1	—8	—8	vorhanden	Ø	—2	Ø	—5	—1
21.	—1	—5	+	—6	+	+	—8	—2	+
22.	—2	—4	—6	—4	—1	—2	—5	+	—2
23.	+	—3	—5	—6	—3.5	—2	Ø	—7.5	—3
24.	+	—6	—3	Ø	—5	—1	—5	+	—2
25.	—1.5	—1.5	—6	Ø	—2	—3	—3	—3	—1
26.	—2	—2	—4	vorhanden	—4	—1	—4	—6	—7
27.	—2	+	+	vorhanden	+	+	—3	+	—2
28.	+	—3	+	Ø	—6	—6	—1	—4	+
29.	—2	—8	—6	Ø	—3	—7.5	+	+	—5
30.	—1	—2	—5	Ø	—2	+	vorhanden	vorhanden	—4
31.	+2	—1	—4	—3	—7	—2	—9	—6	—3

(Das Zeichen + bedeutet eine mit dem Kontrollwert übereinstimmende Konzentration, während die Zahlen mit den Vorzeichen + und — die Richtung und Größe der Abweichung vom Kontrollwert anzeigen. *vorhanden* = Der Präzipitationsbogen ist vorhanden, seine Amplitude aber nicht meßbar.)

TABELLE II

Die Immunglobulinwerte bei Frühgeborenen

Nr.	Ig—G-Globulin			Ig—A-Globulin			Ig—M-Globulin		
	I.	II.	III.	I.	II.	III.	I.	II.	III.
1.	—8.5	—10	—5	Vorhanden	Ø	—3	—3	+	+
2.	—2	—5	—8.5	—2	—3	—5	+	—1	—3
3.	—2	—4.5	—7	—4	—6	—3	—7	—3	—5
4.	—5	—11	—9	Ø	—10	—4	Ø	—8	—2
5.	—10	—12	—13	Ø	Ø	—8	Ø	Vorhanden	—7
6.	—8	—9	—12	Ø	Ø	—7	Ø	—5	—1
7.	—2.5	—8	—10.5	Ø	—8	—5	—4	—2	+
8.	—7	—9	—5	Ø	—4	—6	—1	+	—2
9.	—7	—9	—12	—3	—8	—3	—6	—2	+
10.	+	—1	—3	—6	—3	—1	—2	+	—1
11.	—3	+	+	—8	—6	—7	—5	—3	—4
12.	—3	—5	—7	—9	—10	—2	Ø	Ø	Ø
13.	—5	—10	—14	Ø	—7	—9	Ø	Vorhanden	—6
14.	—2.5	—3.5	—5	—2	—5	—1	—3	—1	—3
15.	—1.5	—3	—8	—7	Ø	Ø	—2	—5	—2
16.	—4	—5	—6	—5	Ø	—8	—4	—3	—1
17.	—2	+	—3	Ø	Ø	Ø	—8	—6	—6
18.	—1.5	—3.5	—5	—6	—3	+	Vorhanden	—7	—4
19.	—8	—8.5	—5	—4	—5	—2	—5	—2	—4
20.	—5	—11	—8	Vorhanden	—9	Ø	Ø	—4	—5
21.	—1	—4	—6	Ø	—4	—3	—4	—6	—3
22.	—3	—7	—6	—4	—1	+	—2	—2	+
23.	+	—3	+	—3	+	—4	+	+	—1
24.	+	—5	—3	Ø	Ø	Ø	—6	—7	—4
25.	—8	—10	—7	Ø	Ø	—11	—7	—3	—5
26.	—2	+	+	Vorhanden	—8	—5	—2	—1	+
27.	—2	—7	—3	—1	+	+	—5	—3	—1
28.	—5	—13	—8	—6	—3	—1	—9	—5	—3
29.	—2.5	—4	—6	—2.5	—9	—6	—3	+	—4
30.	—9	—10	—5	—4	—7	—3	Ø	Vorhanden	—8
31.	—7	—9	—10	Ø	—10	—7	Ø	Ø	Vorhanden
32.	—4	—6	—8	—12	—4	—5	Ø	Ø	—6
33.	—3	—7	—5	—9	—3	—3	—2	+	—3

(Das Zeichen + bedeutet eine mit dem Kontrollwert übereinstimmende Konzentration, während die Zahlen mit den Vorzeichen + und — die Richtung und Größe der Abweichung vom Kontrollwert anzeigen. *Vorhanden* = Der Präzipitationsbogen ist vorhanden, seine Amplitude aber nicht meßbar.)

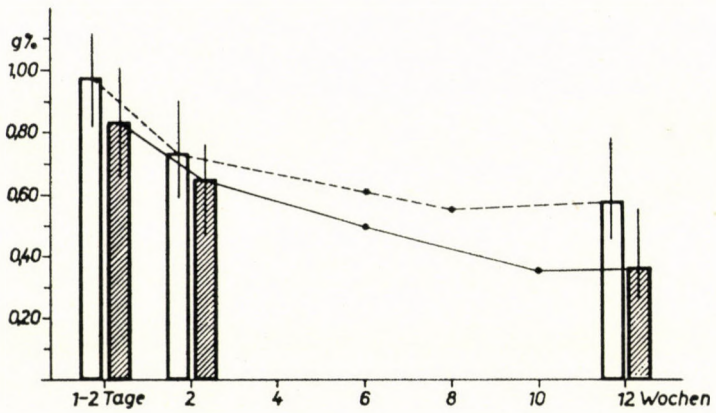


Abb. 3. Papierelektrophoretische Gammaglobulinwerte in verschiedenen Lebensaltern. (Die weißen Säulen zeigen die Werte der reifen Säuglinge, die punktierten Säulen die der Frühgeborenen an. Die mit schwarzen Kreisen markierten Werte stammen von früheren eigenen Untersuchungen. Die senkrechten Linien an den Säulen zeigen die extremen Werte an.)

schon auch in diesem Alter eine ziemlich große individuelle Streuung wahrzunehmen ist. Im Alter von 3 Monaten zeigen die Frühgeborenen — obgleich anläßlich der ersten und zweiten Untersuchung kein wesentlicher Unterschied in der Nachweisbarkeit und Konzentration von IgA-Globulin vorhanden war — etwas niedrigere Werte als die reifen Säuglinge, und in einigen Fällen fehlt auch so noch der Präzipitationsbogen von IgA-Globulin.

Der Präzipitationsbogen von IgM-Globulin ist in den ersten 48 Stunden bei den Neugeborenen etwas häufiger zu erkennen. Seine Konzentration schwankt sowohl bei reifen wie bei frühgeborenen Säuglingen innerhalb weiter Grenzen. Das Serum eines reifen Säuglings und von zwei Frühgeborenen ergab mit den Kontrollen übereinstimmende Werte. Im Alter von 2 Wochen steigen die Ausgangswerte, auch erscheinen die anläßlich der ersten Untersuchung noch fehlenden Präzipitationsbogen. Die Streuung der individuellen Werte ist aber auch dann groß, obgleich die Werte in diesem Alter nicht selten das Erwachsenenniveau erreichen oder diesem nahekommen. In der nachfolgenden Periode wird das Tempo der Spiegelerhöhung langsamer, ja in etwa 1/3 der Fälle tritt eine Senkung ein. So bleibt im Alter von 3 Monaten die IgM-Globulin-Konzentration — obzwar auch den Kontrollen entsprechende Werte vorkommen — sicher unter dem Spiegel der Erwachsenen. Bei der dritten Untersuchung haben wir den Präzipitationsbogen von IgM-Globulin bei einem Frühgeborenen nicht beobachten können, aber dessenungeachtet stimmen die Werte der beiden Gruppen und die Richtung der Konzentrationsveränderung im wesentlichen überein.

Besprechung

In der ersten Periode des extrauterinen Lebens gerät das Neugeborene unter den Einfluß zahlreicher exogener Wirkungen, denen es vor Beginn des selbständigen Lebens nicht ausgesetzt war. Die veränderten Lebensbedingungen beanspruchen eine hochgradige Adaptation. Der biologische Reifungsprozeß geht stufenweise bis zum Status des erwachsenen Individuums vor sich. Da die Funktionen sich in ständiger Reifung befinden, bilden hiervon auch die Serumeiweißstoffe — und unter diesen die über spezifische Antikörpereigenschaft verfügenden Immunglobuline — keine Ausnahme. Dementsprechend beweisen zahlreiche Untersuchungen, daß das Neugeborene nicht das für Erwachsene charakteristische Serumeiweißbild zeigt [1, 7, 12, 17, 24, 25, 26, 29, 32, 36, 37, 41, 50, 51, 52, 54, 59, 62, 63, 64]. Die Untersuchungen über die Verhältnisse bei den Frühgeborenen aber deuten darauf hin, daß die Abweichung im Serumeiweißbild noch prägnanter als bei reifen Säuglingen zutage tritt und der Reifungsprozeß erheblich mehr Zeit in Anspruch nimmt [7, 12, 17, 26, 32, 41, 42, 45, 47, 52, 58, 63, 64].

Unter den Immunglobulinen läßt sich auch heute die postnatale Gestaltung des Gammaglobulinwertes am besten verfolgen. Gammaglobulin erhält das Neugeborene bekanntlich — trotz einiger gegensätzlicher Meinungen [13, 14, 66, 67] — diaplazentar von der Mutter [3, 4, 6, 11, 23, 27, 38, 41, 60, 65]. Nachdem die das Gammaglobulin erzeugenden Plasmazellen frühestens in der 1.—2. Lebenswoche erscheinen [5, 53, 55, 56, 57], kann die eigene Synthese erst zu diesem Zeitpunkt einsetzen. Diese Produktion reicht aber noch wochenlang nicht aus, um die sich aus dem Abbau des mütterlichen Gammaglobulins und aus dem Wachstum des Plasmavolumens ergebende Konzentrationssenkung auszugleichen. Demzufolge entwickelt sich die von vielen beschriebene transitorische, physiologische Hypogammaglobulinämie, deren Ausmaß und Dauer wir auch heute noch nicht genau kennen [29]. Unsere Untersuchungen sprechen dafür, daß der durchschnittliche Serum-Gammaglobulinspiegel bei ausgetragenen Neugeborenen nicht unter 500 mg% sinkt, wenn auch individuell wesentlich niedrigere Werte vorkommen (Abb. 3), was in Ungarn von Koltay und Ébrey [33] sowie von Zimányi und Baranyai [68] gleichfalls beobachtet wurde. Den Tiefpunkt der physiologischen Hypogammaglobulinämie beobachtet man bei reifen Säuglingen in der 8.—10. Woche.

Beim Frühgeborenen geht der Gammaglobulinspiegel von einem tieferen Punkt aus als beim reifen Säugling. Die Senkung der Serumkonzentration zeigt ein größeres Ausmaß und erreicht den Tiefpunkt etwa im Alter von 10—12 Wochen. Indessen muß darauf hingewiesen werden, daß die auf Grund des g%-Wertes beobachtete Serum-Gammaglobulinkonzentration den Anschein erweckt, als ob das Frühgeborene lange Wochen hindurch nur über das passiv erworbene

Gammaglobulin verfügen würde und zur eigenen Gammaglobulinbildung in dieser Periode nicht imstande wäre. Eigene frühere Untersuchungen [7, 8, 9] sprechen gegen diese Annahme. Die unter Berücksichtigung des Plasmavolumens bestimmte zirkulierende Gammaglobulinmenge zeigt bereits von der 6. Woche an eine steigende Tendenz [9]. Infolgedessen bringt die ausgeprägte Senkung der Gammaglobulinkonzentration und der im Alter von 3 Monaten wahrnehmbare Tiefpunkt nicht das langdauernde Fehlen der Synthese zum Ausdruck, vielmehr stellen sie eine Folgeerscheinung der unzureichenden Synthese und der Dilution dar. Wie aus den Untersuchungen von mehreren Autoren [10, 35, 43, 44, 59, 61] sowie aus eigenen Beobachtungen [7] hervorgeht, ist die Fähigkeit zur Antikörperbildung schon im Neugeborenenalter vorhanden, doch manifestiert sie sich erst dann, wenn entsprechende Antigenreize auf das Retikulohistiozyten-System einwirken. Die Antigen-Stimulation kann auch schon bei Frühgeborenen effektiv sein. Aus dem Gesichtswinkel der Reifung des Retikulohistiozyten-Systems ist nämlich weniger das Gestationsalter als eher die extrauterin verbrachte Zeit wesentlich, in der die Antigenreize der Umwelt ständig auf das Kind einwirken. Damit erklärt sich die Beobachtung, daß das Frühgeborene im vorberechneten Geburtszeitpunkt immunbiologisch reifer ist als der rechtzeitig geborene Säugling, d. h. die vorzeitig geborenen Säuglinge verfügen bei Erreichung des normalen Geburtsgewichtes über ein besseres Antikörperbildungsvermögen als die ausgetragenen Säuglinge unmittelbar nach der Geburt. Wahrscheinlich handelt es sich darum, daß die Antigenreize der Umwelt eine um so größere Wirkung auf das Retikulohistiozyten-System ausüben, je tiefer der Titer der passiv erworbenen Antikörper gesunken ist. Den Einfluß der Interferenz der mütterlichen Antikörper auf die eigene aktive Immunglobulinbildung zeigen auch die Arbeiten von OSBORN und Mitarbeitern [10, 43, 44].

Es ist heute noch kaum möglich, die beiden Gammaglobulinarten, d. h. die von der Mutter stammenden und die selbst gebildeten, zu differenzieren und genau zu bestimmen. Die von mehreren Autoren [26, 29, 41, 50, 62] beschriebene und in einigen Fällen auch von uns wahrgenommene Verdopplung des Präzipitationsbogens ist nicht konsequent zu beobachten, so daß eher die Auffassung von GRABAR und BURTIN [21] als zutreffend erscheint, wonach diese elektrophoretische Erscheinung auf die Heterogenität von Gammaglobulin hinweist.

In bezug auf die $beta_2$-Immunglobuline war es sogar lange fraglich, ob sie im Nabelschnurblut bzw. im Serum des Neugeborenen überhaupt anwesend sind. In ihren ersten immunelektrophoretischen Arbeiten haben GRABAR und Mitarbeiter [19, 20, 39] auf den Mangel von $beta_2$-Globulin im Nabelschnurblut hingewiesen. Auch die nach Mitteilung der Mikromethode von SCHEIDEGGER [48] erschienenen sich mit den $beta_2$-Globulinen be-

schäftigenden Abhandlungen [40, 49, 50] deuteten klar darauf hin, daß diese Immuneiweißstoffe—im Gegensatz zu Gammaglobulin—im Nabelschnurblut nicht in der Konzentration vorhanden sind, die der mütterlichen Serumkonzentration entspräche. Es wurde auch festgestellt, daß die $beta_2$-Globuline vor der 4. Lebenswoche im Serum des Neugeborenen nicht nachgewiesen werden können.

Hitzig [26, 28] fand nach Vermehrung der Antiserummenge, daß diese beiden Globulinarten frühestens im Alter von 8 Wochen, spätestens im Alter von 1 Jahr nachgewiesen werden können. Muralt und Gugler [25, 41] konstatierten nach Vermehrung sowohl der Serum- wie der Antiserummenge im Serum von 9—10 Tage alten Säuglingen, daß IgA-Globulin in nahezu der Hälfte der Fälle, hingegen IgM-Globulin in fast allen Fällen nachzuweisen war. Ungefähr zur gleichen Zeit teilte Karte [31, 32] auf Grund umfangreicher Untersuchungen mit, im Nabelschnurblut sei kein $beta_2$-Globulin zu erkennen, dagegen im Alter von 4—18 Tagen — bei Verwendung einer grosen Immunserummenge — 37% IgM-Globulin und 59% IgA-Globulin wahrnehmbar. Demgegenüber fehlte im Serum der mit weniger als 2000 g zur Welt gekommenen Frühgeborenen im Alter von 30 Tagen der Präzipitationsbogen von $beta_2$-Globulin in 3/4 der Fälle. Vivell, Sick und Lips [62, 63] vermochten nach Einkonzentrierung der untersuchten Sera auf 1/5 in 11 von 12 Nabelschnurblutproben IgM-, in 9 Fällen IgA-Globulin nachzuweisen. Franklin und Kunkel [15, 16] haben durch Ultrazentrifugieren gewonnenes 19 S-Makroglobulin mittels Stärkeblock-Elektrophorese in seine Komponenten getrennt und im Serum von 14 Nabelschnurblutsera nur in einem Fall $beta_2$M-Globulin gefunden. Dasselbe gelang in 12 Fällen nach der Methode von Ouchterlony unter Verwendung von gereinigtem Antiserum; die Menge machte 1/10—1/20 des Erwachsenenwertes aus.

In seinen neueren Arbeiten [29, 30] stellte Hitzig bei Anwendung der Agardiffusionsmethode von Ouchterlony das Fehlen von IgA-Globulin im Nabelschnurblut fest, fand aber im Neugeborenenalter bereits eine geringe IgA-Globulinmenge, deren Konzentrationssteigerung er im ganzen I. Trimenon beobachtete. In meßbarer Konzentration fand er IgM-Globulin lediglich in 2 von 11 Nabelschnurblutproben, im Neugeborenenalter vermochte er es in niedriger Konzentration stets nachzuweisen. Bei den Frühgeborenen ermittelte er niedrigere Werte als bei den reifen Säuglingen. Roth [46] fand mit seiner semiquantitativen Methode sowohl im Nabelschnurblut als auch im Serum von Neugeborenen ausnahmslos IgM-Globulin, in den ersten 10 Tagen beobachtete er sogar eine bedeutende Konzentrationssteigerung. IgA-Globulin fand er weder im Nabelschnurblut noch im Serum der weniger als 20 Tage alten Säuglinge Nach dieser Zeit konstatierte er eine zunehmende Konzentrationserhöhung. Aus seinen Ergebnissen darf man schließen, daß kein wesentlicher Un-

terschied im beta$_2$-Globulinspiegel der Frühgeborenen und reifen Säuglinge besteht, obschon beim Vergleich der IgA-Globulinwerte eine größere Abweichung als bei den IgM-Globulinwerten in Erscheinung tritt. Dieselbe Feststellung machten SCHNEEGANS und Mitarbeiter [52].

WERDER-KIND [64] untersuchte zwei große Frühgeborenengruppen (unter und über 1500 g) und stellte fest, beta$_2$M-Globulin sei im Alter von 16—40 Tagen stets nachweisbar und ein Unterschied zwischen den beiden Gruppen weder in dieser Zeit noch im Alter von 41—70 Tagen vorhanden. Im Alter von 10 bis 26 Wochen trat aber bereits ein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen zutage. Der Autor vertritt die Meinung, daß die Frühgeborenen niedrigere Durchschnittswerte aufweisen. Er glaubt, daß der beta$_2$M-Globulinwert im Alter von 6—10 Wochen sinkt und danach rasch ansteigt, da dann die Durchschnittswerte mit denen der reifgeborenen Säuglinge annähernd übereinstimmen. KOLTAY und Mitarbeiter [34] ermittelten mit Hilfe der linearen direkten Diffusionsmethode, daß das IgM-Globulin im Serum von 92% der Neugeborenen 5—20% des Durchschnittswertes der Erwachsenen ausmacht, d. h. im ersten Lebensmonat den Erwachsenendurchschnitt fast erreicht und dann im Alter von $1^1/_2$—3 Monaten auf etwa $^1/_3$ dieses Wertes zurückfällt. Wir selbst konnten beide beta$_2$-Globuline in vielen Fällen schon unmittelbar nach der Geburt nachweisen.

Es darf festgestellt werden, daß die Untersuchungsergebnisse über den Zeitpunkt des Erscheinens der beta$_2$-Immunglobuline und über die Entwicklung ihrer Serumkonzentration kein eindeutiges Bild zeigen. Bei Frühgeborenen wird die Auswertung auch noch dadurch erschwert, daß ziemlich wenige an größerem Material gewonnene Resultate zur Verfügung stehen und die unmittelbar postnatale Periode bei diesen unberücksichtigt geblieben ist. Die abweichenden Meinungen stimmen am ehesten noch darin überein, daß sowohl im Nabelschnurblut wie im Serum von Neugeborenen IgM-Globulin häufiger nachgewiesen werden könne als IgA-Globulin, obschon KARTE [31, 32] letzteres im Serum von 4—18 Tage alten Neugeborenen häufiger beobachtet hat. Im eigenen Material war IgA- und IgM-Globulin ungefähr ebenso oft im Serum von reifen Säuglingen wie von Frühgeborenen vorhanden (Tabelle III). In denjenigen Fällen, in denen die Anwesenheit von beta$_2$-Globulin noch nicht festgestellt werden konnte, bezog sich das Fehlen der Präzipitationsbogen einmal auf IgA-, ein andermal auf IgM-Globulin oder auf beide (Abb. 4). Besonders auffallend ist das häufige Vorkommen von IgA-Globulin, das von anderen Autoren [25, 29, 30, 31, 32, 41] selbst in einer etwas späteren Periode seltener beobachtet wurde. ROTH [46] vermochte IgA-Globulin vor dem 20. Tage überhaupt nicht nachzuweisen.

Unsere Selbstkontrolluntersuchungen bieten auch eine semiquantitative Möglichkeit zur Beobachtung der zeit-

TABELLE III

Anwesenheit der Präzipitationsbogen von beta$_2$-Globulinen bei der Geburt sowie im Alter von 2 Wochen und 3 Monaten

Präzipitationsbogen		Ig—A Globulin			Ig—M Globulin		
Zeitpunkt der Untersuchung		I.	II.	III.	I.	II.	III.
Anzahl der positiven Fälle	reifgeboren	21	27	31	23	29	31
	frühgeboren	22	25	29	24	30	32
Prozentsatz im Verhältnis zur Gesamtzahl der Fälle	reifgeboren	67,7	87,1	100	74,2	93,5	100
	frühgeboren	66,6	75,8	87,9	72,7	90,9	97
Anzahl der untersuchten Fälle	reifgeboren	31	31	31	31	31	31
	frühgeboren	33	33	33	33	33	33

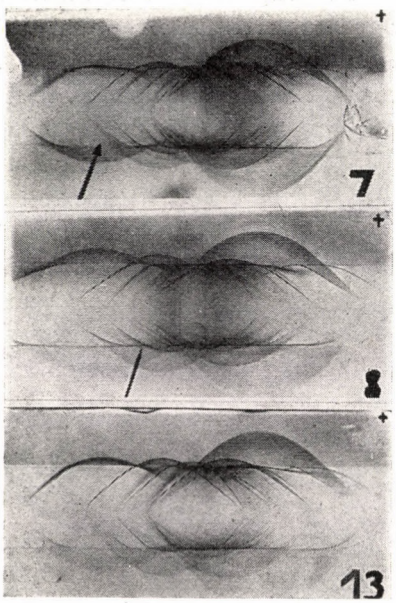


ABB. 4. Fehlen eines oder beider beta$_2$-Globuline. → = IgM-Globulin; — = IgA-Globulin

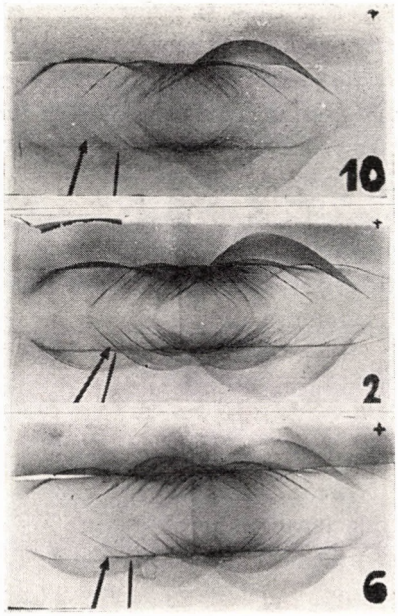


ABB. 5. Immunelektrophoretisches Bild eines Neugeborenen (I), eines 2 Wochen alten (II) und eines 3 Monate alten Säuglings (III). → = IgM-Globulin; — = IgA-Globulin

lichen Veränderungen der Serumkonzentration (Abb. 5). Während der Gammaglobulinspiegel im Serum sowohl der reifen Säuglinge wie der Frühgeborenen in den ersten Lebenswochen fast ausnahmslos gesunken ist, zeigten die $beta_2$-Globuline — insbesondere das $beta_2$M-Globulin — eine bedeutende Konzentrationssteigerung (Tabelle IV). Das Tempo der Spiegelerhöhung hält bei $beta_2$A-Globulin auch in der folgenden Periode gleichmäßig an, obwohl der durchschnittliche Erwachsenenwert, von einigen Ausnahmen abgesehen, selbst im Alter von 3 Monaten nicht erreicht wird. Die anfängliche rasche Steigerung der $beta_2$M-Globulinwerte verlangsamt sich später, ja in nicht wenigen Fällen kommt es zu einer Senkung.

Bis zu einem gewissen Maße deutet die postnatale Entwicklung der Serumkonzentration der $beta_2$-Globuline auf deren Herkunft. Das von dem des Gammaglobulins abweichende Verhalten weist darauf hin, daß diese Eiweißstoffe von der Frucht selbst gebildet werden. Obwohl IgA-Globulin angesichts seiner Molekülgröße durch die Plazenta zu gelangen vermag, geschieht dies im Hinblick auf die aktive, selektive Zellfunktion der Plazenta nur in verschwindend geringem Maße. Gleichwohl kann bisweilen eine größere Menge im Serum des Neugeborenen nachgewiesen werden, als aus dieser Quelle auf diese Weise stammen könnte. Der Durchtritt von IgM-Globulin mit seinem Molekulargewicht von ungefähr 1 000 000 ist noch unwahrscheinlicher, und dennoch kann es ebenso häufig wie das vorige, ja nach vielen Autoren noch häufiger im Serum von Neugeborenen gefunden werden. Die rasche Konzentrationssteigerung nach der Geburt spricht ebenfalls dafür, daß die Versorgung des Neugeborenen mit $beta_2$-Globulin durch das Faktum der Geburt nicht unterbrochen wird, d. h. anders als bei Gammaglobulin aus dem Verlust der »mütterlichen Quelle« nach der Geburt keine Konzentrationssenkung im Serum des Neugeborenen resultiert. Für die Wahrscheinlichkeit der eigenen Synthese zeugt auch der Umstand, daß die Frühgeborenen eine der der reifen Säuglinge ähnliche $beta_2$-Globulin-Konzentration aufweisen und bald nach der Geburt auch bei ihnen eine Konzentrationserhöhung beobachtet werden kann. Da die Entwicklung der individuellen Werte von den Antigenreizen der Umwelt und von der inzwischen eintretenden Dilution ebenfalls in hohem Maße beeinflußt wird, schließt die mitunter wahrnehmbare vorübergehende Konzentrationssenkung die Möglichkeit der selbständigen Synthese nicht aus.

Aus der Annahme des fetalen Ursprungs der $beta_2$-Globuline ergibt sich auch die Frage, ob die Frucht Zellen besitzt, die sich zur Synthese dieser Eiweißstoffe eignen, da ja die Gammaglobulin erzeugenden Plasmazellen erst 1—2 Wochen nach der Geburt erscheinen. In dieser Hinsicht sind die Untersuchungen von FURTH und Mitarbeitern [18] beachtenswert, die nach der Immunofluoreszenzmethode im Milzgewebe von mehr als 20

TABELLE IV

Die Richtung der Konzentrationsveränderungen der einzelnen Immunglobuline zwischen der ersten-zweiten sowie der zweiten und dritten Untersuchung

		Ig–G Globulin				Ig–A Globulin				Ig–M Globulin				Richtung der Veränderung
Periode		I–II		II–III		I–II		II–III		I–II		II–III		
		Fälle	%	Fälle	%	Fälle	%	Fälle	%	Fälle	%	Fälle	%	
Aufschlüsselung	reifgeboren	3	9,7	11	35,5	18	58,1	24	77,4	22	71,0	18	58,1	steigt
	frühgeboren	3	9,1	14	42,4	19	57,6	21	63,7	24	72,8	18	54,5	
	reifgeboren	25	80,6	18	58,1	10	32,2	4	12,9	4	12,9	9	29,0	sinkt
	frühgeboren	30	90,9	17	51,5	9	27,3	7	21,2	4	12,1	12	36,4	
	reifgeboren	3	9,7	2	6,4	3	9,7	3	9,7	5	16,1	4	12,9	unverändert
	frühgeboren	0	0	2	6,1	5	15,1	5	15,1	5	15,1	3	9,1	
	reifgeboren	31	100	31	100	31	100	31	100	31	100	31	100	Insgesamt
	frühgeboren	33	100	33	100	33	100	33	100	33	100	33	100	

Wochen alten Feten IgG- und IgM-Globulin produzierende plasmazellenartige große Lymphozyten und außerdem im Milzgewebe und im peripheren Blut ausschließlich IgM-Globulin enthaltende kleine Lymphozyten festgestellt haben. Die erwähnten Autoren sahen bei Feten kein auf die Produktion von IgA-Globulin deutendes Anzeichen, SCHNEEGANS und Mitarbeiter [52] teilten indessen mit, daß sie IgA-Globulin im Serum von Feten nachzuweisen vermochten. Aus dieser Tatsache sowie aus der Entwicklung der Serumkonzentration nach der Geburt schließen auch diese Autoren, daß beta$_2$-Immunglobuline nicht diaplazentar in die Frucht gelangen. Es scheint demnach, daß die frühzeitige selbständige Bildung dieser beiden Immunglobuline nicht an die Anwesenheit der Gammaglobulin erzeugenden vollentwickelten Plasmazellen gebunden ist. Nachdem aber diesbezügliche beweiskräftige Untersuchungsbefunde heute noch fehlen, sind unsere Kenntnisse über die Herkunft, den Zeitpunkt des Erscheinens und über die Gestaltung der Serumkonzentration der Immuneiweißstoffe bei Neugeborenen noch unvollständig. Aus unseren Untersuchungsresultaten geht hervor, daß die Frucht bzw. das Neugeborene im Gegensatz zur früheren Auffassung nicht lediglich als ein passiver Rezipient angesehen werden kann, weil zahlreiche Momente auf eine aktive Mitwirkung in der Entwicklung seines Immunstatus hinweisen. Diese aktive Mitwirkung kann selbst bei biologisch reifen Säuglingen von zahlreichen exogenen Wirkungen beeinflußt bzw. erschwert werden, woraus sich zugleich — insbesondere bei Frühgeborenen — eine Veränderung im physiologischen Reifungsprozeß der Immuneiweißstoffe ergibt. Es ist die Aufgabe der täglichen Praxis, die unerwünschten Effekte der exogenen Wirkungen und Eingriffe auj ein Mindestmaß zu beschränken.

* * *

Für das antihuman Pferdeserum bedanken wir uns auch an dieser Stelle dem Institut für Impfstoffforschung Human, Budapest.

ZUSAMMENFASSUNG

Die Entwicklung der Konzentration von Gammaglobulin und beta$_2$-Globulinen wurde in den ersten 48 Stunden nach der Geburt sowie im Alter von 2 Wochen und 3 Monaten im Serum von 31 reifgeborenen Säuglingen und 33 Frühgeborenen untersucht.

Die Selbstkontrolluntersuchungen gestatten folgende Schlußfolgerungen:

1. Im I. Trimenon folgt Gammaglobulin der Tendenz der papierelektrophoretisch gewonnenen Werte.

2. Die beta$_2$-Globuline können in etwa 2/3 der Fälle und IgM-Globulin etwas häufiger bereits anläßlich der ersten Untersuchung nachgewiesen werden.

3. In allen untersuchten Perioden schwankt die Konzentration innerhalb weiter Grenzen, dennoch ist die Erhöhung insbesondere des IgM-Globulinspiegels schon im Alter von 2 Wochen zu beobachten; indessen bleiben die Konzentrationen auch im

Alter von 3 Monaten unter dem Erwachsenenwert.

4. Die beta$_2$-Globulinwerte zeigen bei Frühgeborenen — im Gegensatz zu Gammaglobulin — im Vergleich zu den Werten der reifen Säuglinge nur geringe Unterschiede.

Literatur

1. Angelopoulos, B., Bechrakis, G.: Electrophoretic analysis of serum proteins, lipoproteins, and glycoproteins in healthy newborn infants, older infants, and children in Greece. J. Pediat. **57**, 66 (1960).
2. Backhausz, R., Veres, G., Vető, I.: Recherches immunologiques sur des gamma-globulines. Examen des antigènes et des anticorps à l'aide des méthodes d'immuno-électrophorése et d'hémagglutination. — C. R. Symposium International d'Immunologie, Opatija 1959. S. 415—430.
3. Boorman, K.E., Dodd, B.E., Gunther, M.: A consideration of colostrum and milk as sources of antibodies which may be transferred to the newborn baby. — Arch. Dis. Childh. **33**., 24 (1958).
4. Bowman, J.M.: Absorption of isohemagglutinins in the newborn. — Pediatrics **16**, 438 (1955).
5. Bridges, R.A., Condie, R.M., Zak, S.J., Good, R.A.: The morphologic basis of antibody formation development during the neonatal period. — J. Lab. clin. Med. **53**, 331 (1959).
6. Cohen, S.G.: The placental transmission of antibodies and serum gammaglobulins. — J. infect. Dis. **87**, 291 (1950).
7. Csorba, S., Jezerniczky, J.: Serum protein values in premature infants in the first three months of life. — Acta paediat. Acad. Sci. hung. **5**, 411 (1964).
8. Csorba, S., Jezerniczky, J.: Plasma- und Blutvolumen bei Frühgeborenen im I. Trimenon. — Acta paediat. Acad. Sci. hung. **7**, 65 (1966).
9. Csorba, S.: Durch Plasmavolumenbestimmung ermittelte Werte des zirkulierenden Serumeiweisses bei Frühgeborenen im ersten Trimenon. — Z. Kinderheilk. **99**, 263 (1967).
10. Dancis, J., Osborn, J.J., Kunz, H.W.: Studies of the immunology of the newborn infant. IV. Antibody formation in the premature infant. — Pediatrics **12**, 251 (1953).
11. Dancis, J., Braverman, N., Lind, J.: Plasma protein synthesis in the human fetus and placenta. —J. clin. Invest. **36**, 398 (1957).
12. Dietel, V., Lohmann, D.: Die Entwicklung der Serumeiweißkörper bei Frühgeborenen. — Z. Kinderheil. **84**, 560 (1960).
13. Ewerbeck, H., Levens, H.E.: Bildung der Serumeiweißkörper des kindlichen Organismus bis zur Geburt und ihre Beziehung zum mütterlichen Serumeiweiß-Spektrum während der Schwangerschaft. — Mschr. Kinderheilk. **98**, 436 (1950).
14. Ewerbeck, H., Levens, H.E.: Über die Bildung der Serumeiweißkörper und der Placenta sowie ihren Beitrag am Fettstoffwechsel des Feten. — Mschr. Kinderheilk. **99**, 297 (1951).
15. Franklin, E.C., Kunkel, H.G.: Immunology differences between the 19-S and 7-S components of normal human gammaglobulin. — J. Immunol. **78**, 11 (1957).
16. Franklin, E.C., Kunkel, H.G.: Comparative levels of high molecular weight (19-S) gamma globulin in maternal and umbilical cord sera. — J. Lab. clin. Med. **52**, 724 (1958).
17. Fellmann, K.: Studies on the behaviour of immunglobulins in the blood serum of premature, newborn and older infants, under normal and pathological conditions. — Pediat. pol. **39**, 153 (1964).
18. Furth, R., Schuit, H.R.E., Hijmans, W.: The immunological development of the human fetus. — J. exp. Med. **122**, 1173 (1965).
19. Grabar, P., Williams, C. A.: Méthode permettant l'étude conjuguée des propriétés électrophorétiques et immunochimiques d'un mélange de protéines. Application au serum sanguin. — Biochim. biophys. Acta **10**, 193 (1953).
20. Grabar, P., Williams, C. A.: Méthode immuno-électrophorétique d'analyse de mélanges de substances antigéniques. — Biochim. biophys. Acta **17**, 67 (1955).
21. Grabar, P., Burtin, P.: Analyse immuno-électrophorétique. — Masson, Paris 1960.

22. Grassmann, W., Hannig, K.: Ein quantitatives Verfahren zur Analyse der Serumproteine durch Papierelektrophorese. — Z. physiol. Chem. **290,** 1 (1952).
23. Greenbaum, D. S., Miller, L., Flemington, N. J.: Antibody in milk and its role in passive immunization. — J. Lab. clin. Med. **55,** 229 (1960).
24. Gugler, E., von Muralt, G., Bütler, R.: Die immunelektrophoretische Analyse der menschlichen Serumproteine. Schweiz. med. Wschr. **89,** 703 (1959).
25. Gugler, E., von Muralt, G.: Über immunelektrophoretische Untersuchungen an Frauenmilch-Proteinen. — Schweiz. med. Wschr. **89,** 925 (1959).
26. Hitzig, W. H.: Die physiologische Entwicklung der „Immunglobuline" (Gamma- und $Beta_2$-Globuline). — Helv. paediat. Acta **12,** 596 (1957).
27. Hitzig, W. H.: Über die transplazentare Übertragung von Antikörpern. — — Schweiz. med. Wschr. **89,** 1249 (1959).
28. Hitzig, W. H., Scheidegger, J. J. Bütler, R., Gugler, E., Hässig, A. Zur quantitativen Bestimmung der Immunglobuline. — Helv. med. Acta **26,** 142 (1959).
29. Hitzig, W. H.: Das Bluteiweißbild beim gesunden Säugling. — Helv. paediat. Acta **16,** 46 (1961).
30. Hitzig, W. H.: Die Plasmaproteine in der klinischen Medizin. — Springer, Berlin 1963.
31. Karte, H.: Die immunelektrophorese in der Pädiatrie. — Klin. Wschr. **37,** 571 (1959).
32. Karte, H.: Immunelektrophoretische Befunde bei Neugeborenen und Frühgeborenen. — Mschr. Kinderheilk. **107,** 108 (1959).
33. Koltay, M., Ébrey, B. P.: Frequency of hypogammaglobulinaemia and its significance in pediatrics. — Ann. paediat. (Basel) **201,** 296 (1963).
34. Koltay, M., Backhausz, R., Bátory, G., Virág, I.: Bestimmung der Beta-2M- (IgM)-Globuline in Seren von Neugeborenen und Säuglingen. — Z. Immun.-Forsch. **130,** 368 (1966).
35. Levy, F. M.: Evolution de l'immunité chez le nouveau-né et le nourrisson. — Rev. Immunol. (Paris) **24,** 31 (1960).
36. Martin Du Pan, R., Scheidegger, J. J., Roulet, H.: Étude électrophorétique des protéines sériques chez le prématuré pendant les 4 premières années de sa vie. — Arch. franç. Pédiat. **10,** 1013 (1953).
37. Martin Du Pan, R., Scheidegger, J. J.: Étude électrophorétique des protéines sériques du prématuré et du nouveau-né. — Ann. paediat. (Basel) **182,** 30 (1954).
38. Martin Du Pan, R., Scheidegger, J. J., Wenger, P., Koechli, B., Roux, J., Rabinowitz, J.: Le passage transplacentaire de la gammaglobuline chez la femme. — Étud. néo-natal. **7,** 71 (1958).
39. Martin, E., Scheidegger, J. J., Grabar, P., Williams, C. A.: L'analyse immuno-électrophorétique de sérum sanguin. — Bull. schweiz. Akad. med. Wiss. **10,** 193 (1954).
40. Martin, E., Scheidegger, J. J.: Aperçu des renseignements fournis par l'immuno-électrophorèse. — Bull. schweiz. Akad. med. Wiss. **13,** 526 (1957).
41. von Muralt, G., Gugler, E.: Die Reifung der Immunglobuline. — Helv. med. Acta **26,** 410 (1959).
42. Norton, P. M., Kunz, H., Pratt, E. L.: Electrophoretic analysis of serum proteins in premature infant. — Pediatrics **10,** 527 (1952).
43. Osborn, J. J.: Studies of the immunology of the newborn infant. I. Age and antibody production. — Pediatrics **9,** 736 (1952).
44. Osborn, J. J., Dancis, J., Julia, J. F.: Immunology of the newborn infant. II. Interference with active immunization by passive transplacental circulating antibody. — Pediatrics **10,** 328 (1952).
45. Pincus, J. B., Gittleman, I. F., Schmerzler, E., Brunetti, N.: Protein levels in serum of premature infants fed diets varying in protein concentration. — Pediatrics **30,** 622 (1962).
46. Roth, N.: Zur semiquantitativen Erfassung der beiden Serum-Immun-Globuline $Beta_2A$ und $Beta_2M$ im Neugeborenen- und Kindesalter. — Ann. paediat. (Basel) **199,** 548 (1962).
47. Saito, M., Gittleman, I. F., Pincus, J. B., Sobel, A. E.: Plasma protein pattern in premature infants of varying weights on the first day of life. — Pediatrics **17,** 657 (1956).
48. Scheidegger, J. J.: Une microméthode de l'immuno-électrophorèse. — Int. Arch. Allergy **7,** 103 (1955).
49. Scheidegger, J. J., Martin, E., Riotton, G.: L'apparition des diverses composantes antigéniques du sérum au cours du développement fétal. — Schweiz. med. Wschr. **86,** 224 (1956).
50. Scheidegger, J. J., Martin Du Pan, R.: Étude immuno-électrophorétique des protéines sériques du nouveau-né et du nourrisson. — Étud. néo-natal. **6,** 135 (1957).
51. Schmidt, G. W.: Über die Veränderun-

gen des Serumeiweißes im Säuglingsalter. — Med. Klin. **53,** 474 (1958).
52. Schneegans, E., von Muralt, G., Bütler, R., Heumann, G.: Immunologische Probleme bei Frühgeborenen. — Acta paediat. Acad. Sci. hung. **7,** 213 (1966).
53. Schultze, H. E.: The synthesis of antibodies and proteins. — Clin. chim. Acta **4,** 610 (1959).
54. Severi, F., Matteis, A.: Comportamento delle proteine seriche nel nato immaturo dal quarto mese al terzo anno di età. — Aggiorn. pediat. **10,** 351 (1959).
55. Silverstein, A. M., Lukes, R. J.: Fetal response to antigenic stimulus. I. Plasmacellular and lymphoid reactions in the human fetus to intrauterine infection. — Lab. Invest. **11,** 918 (1962).
56. Smith, R. T. in: Ciba Foundation Symposium on the Cellular basis of antibody formation. Churchill, London 1960.
57. Thorbecke, G. J., Keuning, F. J.: Antibody and gamma-globulin formation in vitro in haemopoetic organs. — J. infect. Dis. **63,** 157 (1956).
58. Tudvad, F., Birch-Andersen, A., Marner, I. L.: Serum protein values in premature infants. Paperelectrophoresis. — Acta paediat. (Uppsala) **46,** 329 (1957).
59. Vahlquist, B. C.: Immunity of full-term newborns and prematures. — Lancet **1,** 256 (1949).
60. Vahlquist, B. C.: The transfer of antibodies from mother to offspring. — Advanc. Pediat. **10,** 305 (1958).
61. Vahlquist, G.: Neonatal immunity. Amer. J. Dis. Child. **99,** 729 (1960).
62. Vivell, O., Sick, T.: Immunelektrophoretische Untersuchungen über die Entwicklung der Serumproteine beim Menschen. — Z. Kinderheilk. **84,** 349 (1960).
63. Vivell, O., Sick, T., Lips, G.: Nachweis von $Beta_2$-Fraktionen im Nabelschnurserum. — Klin. Wschr. **38,** 721 (1960).
64. Werder-Kind, H.: Das Serumeiweißbild beim Frühgeborenen. — Helv. paediat. Acta **18,** 450 (1963).
65. Zak, S. J., Good, R. A.: Immunochemical studies of human serum gamma globulins. — J. clin. Invest. **38,** 579 (1959).
66. Zapp, E.: Immunelektrophoretische Untersuchungen zur Herkunft des Gamma-Globulins beim Neugeborenen. — Mschr. Kinderheilk. **108,** 120 (1960).
67. Zapp, E., Keutel, H. J.: Vergleichende Untersuchungen über das Serumeiweißbild bei Mütter und Neugeborenen und über die Plazentaproteine. — Clin. chim. Acta **5,** 366 (1960).
68. Zimányi, I., Baranyai, P.: Hypoglobulinämisches Syndrom im Kleinkindesalter. — Ann. paediat. (Basel) **188,** 16 (1957).

Dr. S. Csorba
Gyermekklinika
Debrecen, Ungarn

Acta Paediatrica Academiae Scientiarum Hungaricae Vol. 8 (4), pp. 423—433 (1967)

Spätfolgen der Schwangerschaftstoxikose bei Frühgeborenen

Von

Gertrud WOHLMUTH und Rózsa FRÁTER

Frühgeborenen-Abteilung des Schöpf-Merei-Krankenhauses und Psychiatrische Klinik der Medizinischen Universität Budapest

(Eingegangen am 9. Februar 1967)

Es ist allgemein bekannt, daß ein hoher Anteil der Kinder, die als Frühgeborene zur Welt gekommen sind, organneurologische Schädigungen, Intelligenzdefekte, oder psychische Entwicklungsstörungen aufweist. Eine Prophylaxe der verschiedenen Spätschäden ist nur in genauer Kenntnis der Ätiopathogenese und des Pathomechanismus möglich. Diese Erkenntnis wird aber dadurch erschwert, daß die heutige Definition der Frühgeburt nicht zufriedenstellend ist. Infolge dieser mangelhaften, lediglich morphologischen Definition finden wir innerhalb des Sammelbegriffes »Frühgeborene« eine völlig heterogene Neugeborenenpopulation. Neben dem niedrigen Geburtsgewicht besteht ihr einziges, gemeinsames Charakteristikum darin, daß ein jeder dieser Säuglinge seine vorzeitige, nicht selten aber verspätete Geburt—ob im unreifen oder reifen Zustand—aber jedenfalls einem pathologischen Geschehen zu verdanken hat.

Es ist eine vielumstrittene Frage, in welchem Maße die Unreife und in welchem das niedrige Geburtsgewicht für die Spätfolgen verantwortlich gemacht werden kann.

Auf Grund unserer früheren Untersuchungen vertreten wir die Meinung, daß das Schicksal dieser Kinder grundlegend nicht vom Geburtsgewicht, sondern von der Ursache der Frühgeburt bestimmt wird [53]. MINKOWSKI [31] erklärt, die Mehrzahl der Frühgeborenen sei bereits längere Zeit vor der Geburt krank. Es handelt sich demnach nicht um ein der Gestationszeit entsprechend entwickeltes, nur eben früher zur Welt gekommenes Neugeborene, sondern um einen in pathologischer Gravidität geschädigten Fetus. Das niedrige Geburtsgewicht und die Unreife sind bloß eine Erscheinungsform, eine Variation desselben komplizierten Gewebes verschiedenster ätiologischer Faktoren, welches die Frühgeburt an und für sich herbeigeführt hat. Aus diesem Grunde vermag man über die zu erwartende Entwicklung Frühgeborener allein vom Geburtsgewicht oder der Gestationszeit ausgehend, keine Meinung zu äußern. Dies ist nur im Kenntniß der für die Prognose wichtigen Umstände: Familien-Anamnese, gynäkologische Anamnese der Mutter, Geburtsverlauf, psychischer Status und Lebensbedingungen der Mutter, genaue Da-

ten der Plazenta usw. möglich [8, 15, 19, 22, 33, 36, 37, 39, 40, 41].

Die Richtung der späteren Entwicklung der Frühgeborenen wird durch folgende Faktoren bestimmt:

a) Ursache der Frühgeburt:
Genetische Faktoren
Intrauterine Schädigungen

b) Grad der biologischen Reife der Frucht bei der Geburt

c) Perinatale Schädigungen

d) Spätere: Milieuwirkung, Krankheiten. (Persönlichkeit der Mutter)

Unter den, die Frühgeburt herbeiführenden intrauterinen Schädigungen kommt der Schwangerschaftstoxikose eine große Bedeutung zu [10, 19, 22, 35, 36, 38, 39, 40]. Daher haben wir versucht, ihre ätiologische Rolle bei den bleibenden Schädigungen Frühgeborener, zu bestimmen.

Wir setzten uns das Ziel, bei den aus toxämischer Gravidität stammenden Frühgeborenen

I. die Charakteristika *a)* im Neugeborenenalter, *b)* im Einschulungsalter zu bestimmen;

II. diese Kinder im Schulalter mit einer durchschnittlichen Frühgeborenenpopulation zu vergleichen;

III. die Zusammenhänge zwischen den Spätschäden und der Schwangerschaftstoxikose zu prüfen.

Methodik

Unter den auf unserer Abteilung behandelten und im Alter von 5—7 Jahren kontrollierten Frühgeborenen haben wir die, aus einer mit Toxikose belasteten Gravidität geborenen Kinder samt ihrer Familie einer eingehenden Analyse unterzogen. Unberücksichtigt blieben jedoch diejenigen, bei denen wir ein genetisch determiniertes Krankheitsbild, z.B. Morbus Down, beobachtet hatten, oder bei denen außer der Toxämie noch eine andere pränatale Schädigung vorausgesetzt werden konnte, wie im Falle von Morbus haemolyticus neonatorum, oder Blutungen während der Schwangerschaft [19, 25]. Zwillinge wurden jedoch unbedingt in Betracht gezogen, weil die Toxikose gerade bei Zwillingsschwangerschaften häufiger vorkommt.

Bei der Beurteilung der Toxikose stützten wir uns auf die geburtshilflichen Befunde. Auf dieser Grundlage unterschieden wir die frühzeitige, die späte, und die sich anderen Erkrankungen der Mutter anschließende (Tbc, Lues sanata, Vitium cordis usw.) Schwangerschaftstoxikose.

Im Neugeborenenalter registrierten wir neben dem Geburtsgewicht auch die Körpermaße, wobei wir nach Zusammenhängen dieser Befunde mit der Gestationszeit suchten. Nach Parmelee und Mitarbeitern [32] zeigt mit letzterer vor allem der Kopfumfang, nach eigenen Erfahrungen überdies auch die Sohlenlänge einen Zusammenhang. (Über diese Beobachtung und ihre statistische Auswertbarkeit werden wir demnächst berichten. Die Gruppierung der Kranken erfolgte teils anhand der angeführten Daten, teils auf Grund des Allgemeinzustandes der Neugeborenen, der etwaigen Adaptationssyndrome (Atmungs- und Kreislaufstörungen, Hyperbilirubinämie usw.) oder unter Berücksichtigung der im Neugeborenenalter aufgetretenen Erkrankungen.

Bei sämtlichen Neugeborenen wurde eine Fundus- und eine neurologische Untersuchung vorgenommen [54]. Wenn sich eine Abweichung zeigte, wurde auch das EEG registriert.

Im Alter von 5—7 Jahren wurden bei allen Kindern nach der pädiatrischen Untersuchung auch die neurologischen, EEG-, psychologischen, ophthalmologischen und die sonst noch als nötig erachteten Untersuchungen (z. b. audiologische, orthopädische usw.) durchgeführt.

Die psychologische Untersuchung geschah nach folgendem System (P. Harmat):

TABELLE I

Verteilung von 100 aus toxämischer Schwangerschaft stammenden Frühgeborenen nach

1) *Schwangerschaftsverlauf:*	Frühtoxikose	in 29 Fällen
	Spättoxikose	in 57 Fällen
	Toxikose + sonstige Krankheit der Mutter	in 14 Fällen
		100
2) *Geburtsverlauf:*	Sectio caesarea	in 13 Fällen
	Schädellage	in 73 Fällen
	Lagenanomalie	in 8 Fällen
	Sonstige Komplikation	in 6 Fällen
		100
3) *Status des Neugeborenen:*		
a. Adaptationsstörung		bei 62 Neugeborenen
b. Erkrankungen		
	Aspiration oder Pneumonie	in 17 Fällen
	Omphalitis	in 2 Fällen
	Otitis media	in 2 Fällen
		21
4) *Später aufgetretene*, die psychomotorische Entwicklung beeinflussende *Krankheiten*		bei 2 Kindern

I. Q.-Bestimmung nach BINET BOBERTAG (Beurteilung: Normal = 0,9 – 1,1; begabt = 1,1 – 1,2; retardiert = 0,8 – 0,9; Grenzfall = 0,7 – 0,8; debil = 0,5 – 0,7).

Beim Zeichnen verlangten wir von den Kindern eine Zeichnung nach freier Wahl, das Zeichnen eines Menschen und das eines Baumes. Die Zeichnungen wurden nur dem Inhalt nach ausgewertet.

Zur Untersuchung des Gefühlslebens verwendeten wir eine Fragenreihe (F. ILLYÉS), ferner fragten wir die Kinder, welche drei Wünsche sie hätten, wenn sie sich frei etwas wünschen könnten? Dabei wurde auch die sprachliche Entwicklung festgestellt. Bei der Beurteilung des Reifegrades und der Persönlichkeit wurden auch die beim freien Spiel gewonnenen Beobachtungen in Betracht gezogen.

KRANKENGUT

Unter Berücksichtigung der geschilderten Bedingungen stellten wir eine Gruppe von 100 Kindern zusammen; 16 von ihnen waren Zwillinge. Die gynäkologische Anamnese der Mutter und Angaben über die Gravidität, den Geburtsverlauf sowie die Gestationszeit, weiterhin über die Neugeborenen-Periode sowie über später aufgetretene Krankheiten sind in Tabelle I zusammengefaßt.

Als Kontrolle diente eine Gruppe von 100 aus nicht-toxämischer Gravidität stammenden Frühgeborenen, die im gleichen Alter mit denselben Methoden untersucht wurden.

ERGEBNISSE UND BESPRECHUNG

I. Die aus toxämischer Gravidität stammenden Neugeborenen tragen im allgemeinen die Anzeichen der Dysmaturität und neurologischer Schädigungen. Typische Symptome haben wir indessen nicht gefunden, bloß solche, die auf eine hypoxische Schädigung des Zentralnervensystems hinweisen [1, 4, 6, 17, 28, 29, 30, 42, 43, 44, 47, 48, 49].

TABELLE II

Untersuchungsergebnisse im Alter von 5—7 Jahren
I. bei den Frühgeborenen aus toxämischer Gravidität
II. bei der Kontrollgruppe

	I. Gruppe Prozent	II. Gruppe Prozent
a) *Neurologische, sinnesorganische oder psychische Abweichungen:*		
Schwere neurologische und/oder sinnesorganische Schädigung	21	6
Leichte neurologische und/oder sinnesorganische Schädigung	31	25
Ophthalmologische Abweichung	51	24
Psychosoziale Probleme	51	59
b) *I. Q.:*		
Normal oder begabt	68	64
Retardiert	16	17
Grenzfall	4	7
Debil	5	4
Nicht untersucht	7	8
c) *Schulreife:*		
Reif	66	71
Unreif	19	13
Ungeeignet	8	8
Nicht untersuchbar	7	8

Auffallend war die Häufigkeit der im Neugeborenenalter auftretenden Adaptationsprobleme, die wir bei 62% der Kinder wahrnehmen konnten. Unter diesen fanden wir 25 asphyktisch geborene und Wiederbelebung beanspruchende Frühgeborene und zwar hauptsächlich unter jenen mit höherem Geburtsgewicht und unter den »B« Zwillingen. Ein schwerer, den Blutaustausch indizierender Grad der Hyperbilirubinämie kam dagegen nur in 5 Fällen vor.

In der Kontrollgruppe ließ sich in 49% der Fälle ein Adaptationssyndrom nachweisen. 13 dieser Neugeborenen kamen asphyktisch zur Welt und waren auf Wiederbelebung angewiesen, wobei es sich vorwiegend um Frühgeborene mit niedrigem Geburtsgewicht handelte. Wegen Hyperbilirubinämie mußte in 11 Fällen ein Blutaustausch vollzogen werden.

II. Die Untersuchungsergebnisse der 5—7 Jahre alter Kinder faßt Tabelle II zusammen.

1. In beiden Gruppen fällt der gleicherweise hohe Prozentsatz der Verhaltensstörungen auf: 51% bzw. 59%. Hierbei handelt es sich um ein, die heranwachsenden Frühgeborenen kennzeichnendes Problem, welches bei den Kleineren im Gefühlsleben, bei den Älteren eher in verminderter Konzentrations-, und sozialen Anpassungsfähigkeit zum Ausdruck kommt [9, 18, 22, 23, 27, 30, 31, 50, 51].

2. Bei den neurologischen Schädigungen zeigt sich zwischen den beiden Gruppen ein bedeutender Unterschied.

Nach Ausmaß der Schädigung des Nervensystems oder der Sinnesorgane reihten wir die betroffenen Kinder in zwei Gruppen ein:

a) Schwere Schädigung des Nervensystems und/oder der Sinnesorgane, z. B. Diplegia spastica, Sacer, extrapyramidale Syndrome, Taubstummheit usw.

b) Leichte Schädigung des Nerwensystems und/oder der Sinnesorgane: durch minimale neurologische Symptome gekennzeichnete Gruppe, z. B. diskrete Seitendifferenz, Gehirnnerven- oder markierte Pyramidensymptome, Koordinationsstörungen neben pathologischem EEG usw. Anders als vorher [53] konnten wir die Gruppe der leichter Geschädigten nicht nur mit »psychomotorischer Retardation« charakterisieren, weil neben den psychischen Dysfunktionen oder der motorischen Retardation in jedem einzelnen Fall auch Symptome organneurologischer Schädigung, manchmal pathologische EEG-Zeichen oder sinnesorganische Abweichungen festzustellen waren. Die Beurteilung des EEG in Bezug auf die pathologischen Kriterien wurde in früheren Mitteilungen [12, 13] ausführlich erörtert.

Die Häufigkeit der schweren neurologischen und sinnesorganischen Schädigungen betrug in der toxämischen Gruppe 21%, war also signifikant höher als in der Kontrollgruppe (6%). Ebenso kamen auch die leichten neurologischen und sinnesorganischen Schädigungen häufiger vor: in 31% der Fälle, gegenüber 25% bei der Kontrollgruppe. Bemerkt sei, daß wir bloß diejenigen sinnesorganischen Abweichungen berücksichtigten, die die intellektuelle oder psychische Entwicklung der Kinder vermutlich beeinflußt haben. Neben jenen sinnesorganischen Schädigungen, welche sich auf die Entwicklung der Persönlichkeit auswirkten, konnten wir häufig auch geringere ophthalmologische Abweichungen beobachten, z. B. unbedeutende Entwicklungsanomalien, geringe Refraktionsfehler usw. Werden auch diese in Betracht gezogen, beträgt die Häufigkeit der ophthalmologischen Abweichungen bei der toxämischen Gruppe insgesamt 51% gegenüber 24% bei der Kontrollgruppe.

3. Die intellektuelle Retardation zeigte in den beiden Gruppen ein annähernd gleiches Verhältnis. Einen I. Q. unter 0,9 fanden wir bei der toxämischen Gruppe in 25%, bei der Kontrollgruppe in 28%.

4. In bezug auf die Schulreife war kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen festzustellen.

Bei der Erziehung von Frühgeborenen bedeuten die Verhaltensstörungen zweifellos das größte Problem. Von zahlreichen Autoren wurde in vergleichenden, sich auf mehrjährige Untersuchungen stützenden Studien [2, 7, 8, 9, 18, 22, 23, 27, 36, 37, 50] der Unterschied analysiert, welcher sich auf verschiedenen Gebieten und in verschiedenen Stadien der Entwicklung zwischen den Frühgeborenen und den reifen Neugeborenen zeigt.

Sämtliche Autoren sind sich darüber einig, daß die Frühgeborenen hinsichtlich der somatischen und intellektuellen Entwicklung, besonders aber ihrer psychosozialen Reifung, im Nachteil sind. Erschwert wird die Lage dadurch, daß die emotionellen Probleme und Verhaltensstörungen oft gerade die begabtesten Kinder oder jene mit einwandfreier

Intelligenz betreffen. Letzteres fanden LUBSCHENCO und Mitarb. bei 30% [27], wir bei 36,6% unserer durchschnittlichen Frühgeborenen-Population [53]. Diese Kinder zeigen eine beschränkte Adaptationsfähigkeit, so in den persönlichen wie auch in den sozialen Beziehungen. Neben altersentsprechender Intelligenz kämpfen sie mit psychischen Reifungsstörungen und es kommt zur Entwicklung einer dysharmonischen Persönlichkeit. Ihre geringere Konzentrations- und Leistungsfähigkeit kommt hauptsächlich in Kollektiven zur Geltung, wodurch ihr Schulleben und das ihrer Gefährten schwer belastet, oft unmöglich wird.

Über die Ursachen der psychosozialen Probleme sind die Meinungen verschieden. Neben den genetischen Gegebenheiten betonen HARPER und Mitarb. [18] die Wichtigkeit des Geburtsgewichtes, DRILLIEN [8] die der Intelligenz und Persönlichkeit der Mutter, DANN und Mitarb. [5] die Rolle der sozialökonomischen Faktoren, KANTERO und Mitarb. [23] und ROBINSON und ROBINSON [37] die des Familienmilieus sowie des mütterlichen Verhaltens (vom physischen Status der Mutter über ihre Erziehungsbereitschaft bis zum Grade ihrer Intelligenz). Neben den angeführten Faktoren messen wir auf Grund eigener Untersuchungen dem Verlauf der Schwangerschaft, der Geburt und der perinatalen Periode, d. h. den perinatalen Schädigungen eine ausschlaggebende Bedeutung bei. Nach LUBSCHENCO und Mitarb. [27], CLEMENTS und PETERS [3], POPELLA und WERNER [34] und INGRAM [20] beruht das geringere Leistungs- und Adaptationsvermögen auf einer leichten, mitunter kaum wahrnehmbaren, aber organischen Hirnschädigung, die vermutlich in der perinatalen Periode zustande gekommen ist [11, 14, 16, 19, 22, 36, 39, 40, 41, 50, 52]. Bei den von einer leichten Hirnschädigung betroffenen Kindern treten später unter negativen Umweltwirkungen leicht verschiedene Anomalien zutage [26].

Wie bekannt, kommt es in der Schwangerschaftstoxikose zur Verminderung der uteroplazentaren Durchblutung, in der Plazenta entstehen Blutungen und degenerative Veränderungen, die mit fortschreitender Gravidität progredieren und eine ständig zunehmende fetale Hypoxie herbeiführen [10, 17, 35, 39, 45, 46].

Die am Ende der Schwangerschaft zunehmende fetale Hypoxie kann *a)* direkt, in Form einer schweren Hirnschädigung [11, 24, 51], *b)* indirekt, indem sie Schwierigkeiten bei der Adaptation an das extrauterine Leben verursacht, zum Ausdruck kommen. Die so herbeigeführte Asphyxie, die wiederholten Atem- und Kreislaufstörungen [16, 19, 22] oder die Hyperbilirubinämie führen gleichfalls zu organ-neurologischen Schädigungen [14, 21, 52].

Bei der Forschung nach den Ursachen der psychosozialen Probleme dieser Kinder sind wir unter Berücksichtigung obiger Überlegungen zu folgenden Feststellungen gelangt:

III. In der toxämischen Gruppe besteht eine enge Korrelation zwischen der Verhaltensstörung und den orga-

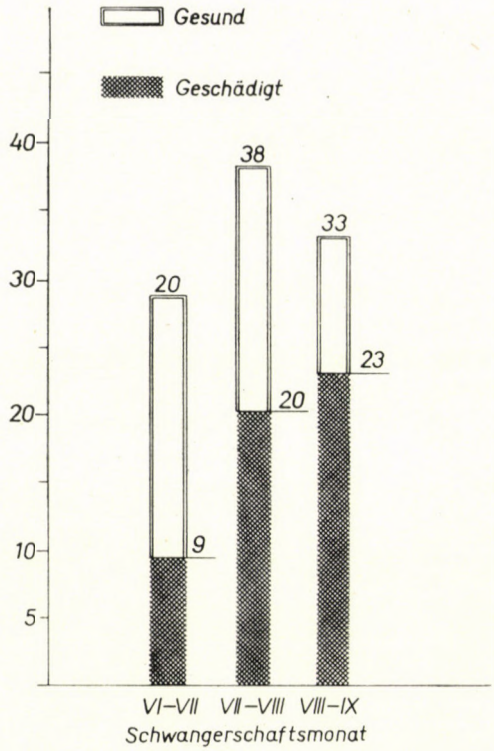


ABB. 1. Anteil der geschädigten Frühgeboren in den der Gestionszeit gemäß zusammengestellen Gruppen. 1) Gesund. 2) Geschädigt. 3) Schwangerschaftsmonat. 4) Gestationszeit errechnet auf Grund der Geburtsdaten und des Kopfumfanges

nisch bedingten Abweichungen. In der Kontrollgruppe sahen wir jedoch einen beträchtlichen Teil der Verhaltensstörungen, genau 51%, gerade unter jenen Kindern, bei denen weder eine sinnesorganische noch eine neurologische Schädigung festgestellt werden konnte. Bei der durchschnittlichen Frühgeborenenpopulation lassen sich demnach 51% der Erziehungsprobleme auf eine lediglich hypothetische, latente Schädigung des Zentralnervensystems oder auf die, auch im psychischen Bereich bekannt höhere Vulnerabilität der Frühgeborenen zurückführen. Demgegenüber liegen den Verhaltungsstörungen der Toxikose-Kinder stets organische Schädigungen zu Grunde, welche sich am Boden der Schwangerschaftstoxikose, der Plazentarinsuffizienz entwickelt haben.

Die Prüfung der Zusammenhänge zwischen den organischen Schädigungen der Frühgeborenen und der Schwangerschaftstoxikose führte zu folgenden Ergebnissen: Zahl und Grad der bleibenden Schädigungen hängen nicht mit dem Ausmaß der Toxikose — genauer nicht mit ihrem registrierbaren Ausmaß —, sondern eher mit der Gestationszeit zusammen. In Abb. 1 haben wir die organischen Schädi-

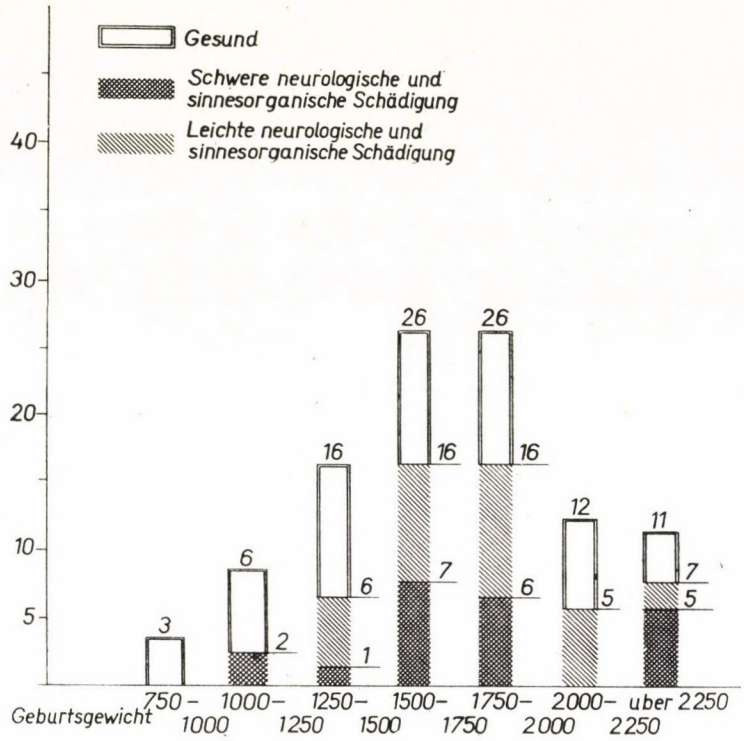


ABB. 1. Anteil der geschädigten Frühgeborenen in den verschiedenen Geburtsgewichts-Kategorien. 1) Gesund. 2) Schwere neurologische und sinnesorganische Schädiung. 3) Leichte neurologische und sinnesorganische Schädigung. 4) Geburtsgewicht

gungen in ihrer Beziehung zur Gestationszeit angeführt. Wie ersichtlich, steigt ihre Zahl im VIII.—IX. Schwangerschaftsmonat.

In bezug auf das Geburtsgewicht ist dieser Zusammenhang indirekt und besteht nur bis zu einer gewissen Grenze (Abb. 2.). Das ist verständlich, wenn man bedenkt, daß diese Neugeborenen bereits in utero geschädigt wurden und ihre Gewichtszunahme am Ende der Gravidität umso geringer oder ihre etwaige Gewichtsabnahme um so ausgeprägter war, je mehr der pathologische Charakter der Schwangerschaft und die Plazentarinsuffizienz zur Geltung kamen. Sinngemäß mußte demnach die größere Anzahl der Schädigungen eben in den Gewichtsgruppen über 1500 g in Erscheinung treten. Diese unsere Beobachtung stimmt mit der Feststellung von YERUSHALMY und Mitarb. [55] überein, wonach die nach längerer Schwangerschaftsdauer mit niedrigem Gewicht geborenen Kinder eine höhere Mortalität aufweisen und unter ihnen mehr schwere Anomalien vorkommen als bei den mit ähnlichem Gewicht nach kürzerer Gravidität geborenen.

Zu erwähnen bleiben noch jene 13 Kinder, die wegen des präeklampti-

schen oder eklamptischen Zustandes der Mutter durch Kaiserschnitt zur Welt gekommen sind. In 12 Fällen bedeutete diese Schnittentbindung gleichfalls eine vorzeitige Geburt. Diese Kinder sind in jeder Beziehung normal entwickelt. Gegebenenfalls kann die vorzeitige Beendigung der toxämischen Gravidität nicht nur im Interesse der Mutter, sondern auch zwecks Verringerung der fetalen Schädigung angezeigt sein.

Zusammenfassung

Bei 100 aus toxämischer Gravidität stammenden Frühgeborenen wurden die Spätfolgen der Schwangerschaftstoxikose in der Neugeborenenperiode und im Alter von 5—7 Jahren untersucht und mit den Befunden einer Kontrollgruppe verglichen. Hinsichtlich der organneurologischen und der sinnesorganischen Schädigungen sowie der psychosozialen Probleme trat ein quantitativer bzw. qualitativer Unterschied zwischen den beiden Gruppen zutage. Schwere neurologische und sinnesorganische Schädigungen wurden bei 21% gegenüber 6% in der Kontrollgruppe, leichte neurologische und sinnesorganische Schädigungen bei 31% gegenüber 25%, ophthalmologische Abweichungen bei 51% gegenüber 24% und psychosoziale Probleme bei 51% gegenüber 59% der Kontrollgruppe gefunden.

In der I. Gruppe waren die psychosozialen Probleme bei den neurologisch oder sinnesorganisch geschädigten Kinder anzutreffen, in der II. Gruppe waren 51% der psychosozialen Probleme gerade bei jenen Kindern zu beobachten, bei denen keine neurologische oder sinnesorganische Veränderungen vorlagen.

Hiernach können 51% der Erziehungsprobleme bei der durchschnittlichen Frühgeborenenpopulation nur mit latenten Zerebralschäden oder mit der auch im psychischen Bereich ausgeprägteren Vulnerabilität der Frühgeborenen erklärt werden. Demgegenüber liegen den psychischen Dysfunktionen der aus toxämischer Gravidität stammenden Frühgeborenen stets organische Schäden zu Grunde, welche sich am Boden der Plazentarinsuffizienz entwickelt haben.

Zahl und Ausmaß der organischen Schädigungen zeigten *a)* keinen Zusammenhang mit dem Ausmaß der Toxikose, *b)* im letzten Trimester eine, mit der Gestationszeit steigende Tendenz, *c)* höhere Werte bei den Kindern mit einem Geburtsgewicht über 1500 g als bei den niedrigsten Gewichtskategorien. Diese Erscheinung dürfte auf der prolongierten und ständig ausgeprägter zutage tretenden intrauterinen Schädigung beruhen. Deshalb kann die vorzeitige Beendigung einer toxämischen Schwangerschaft auch zwecks Herabsetzung der fetalen Schädigung angezeigt sein.

Literatur

1. Bazsó, J., Karmazsin, L., Gelei, K.: Observations on the physical and mental development in newborn infants of intra-uterine growth retardation. Int. Congr. Scientific Study of Mental Retardation, Copenhagen 1964.
2. Benedikt, A.: Über die Ergebnisse der Nachuntersuchung der in den Jahren 1955—1959 im Krankenhaus für Frühgeburten und frühgeborene Kinder aufgezogenen Kinder nach der Entlassung bis zum Alter von 3 Jahren. Acta paediat. Acad. Sci. hung. **5,** 223 (1964).
3. Clements, S. D., Peters, J. E.: Minimal brain dysfunction in the school-age child. Arch. gen. Psychiat. **6,** 185 (1962).
4. Clifford, S. H.: Postmaturity. Advanc. Pediat. **9,** 13 (1957).
5. Dann, M., Levine, S. C., New, E. V.: A longterm follow-up study of small premature infants. Pediatrics **33,** 945 (1964).
6. Doletalová, V.: Clinical differences between hypotrophic and premature infants in the first 4 weeks of life. Čs. Pediat. **20,** 504 (1965).
7. Dreyfus-Brisac, C., Lézine, J., Bergès, J.: Developpement du prématuré à partir de deux ans. Interrelations psychologiques, neurologiques et électro-encéphalographiques. Rev. Neuropsychiat. infant. **12,** 283 (1964).
8. Drillien, C. M.: A longitudinal study of the growth and development of prematurely and maturely born children. Arch. Dis. Child. **36,** 233 (1961).
9. Drillien, C. M.: Growth and development of the prematurely born infant. Livingstone, Edinburgh 1961.
10. Fekete, S.: A terhességi toxicosisok. Medicina, Budapest 1959.
11. Ford, F. R.: Diseases of the nervous system. Thomas, Springfield 1960.
12. Fráter, R., Wohlmuth, G.: Elektroenzephalographische Untersuchungen bei hypoxiebedingten Hirnschädigungen Frühgeborener. Acta paediat. Acad. Sci. hung. **3,** 151 (1962).
13. Fráter, R., Wohlmuth, G.: Electroencephalographic examinations of prematurely born school-age children. Acta paediat. Acad. Sci. hung. **6,** 305 (1965).
14. Freedmann, A. M., Wortis, H.: Effect of hyperbilirubinaemia on premature infants, Progr. Rep. U. S. Publ. Hlth Service, New York 1961.
15. Gergely, K., Wohlmuth, G.: Premature infant care in Hungary. Ther. hung. **10,** 34 (1962).
16. Graham, F. K., Ernhart, C. B., Thurston, D.: Relationship of neonatal apnea to development at three years. Ment. Retard. **39,** 159 (1962).
17. Gruenwald, P.: Infants of low birth weight among 5000 deliveries. Pediatrics **34,** 157 (1964).
18. Harper, P. A., Fisher, L. K., Rider, R. V.: Neurological and intellectual status of prematures at three to five years of age. J. Pediat. **55,** 679 (1959).
19. Heimer, C. B., Cutler, R., Freedmann, A. M.: Neurological sequelae of premature birth. Amer. J. Dis. Child. **108,** 122 (1964).
20. Ingram, T. S.: A characteristic form of observative behavior in brain damaged children. J. nerv. ment. Dis. **102,** 550 (1956).
21. Kaloud, H., Koch, J.: Katamnestische Untersuchungen nach Icterus gravis. Pädiat. u. Pädol. **1,** 4, 356 (1965).
22. Knobloch, H., Pasamanick, B.: Prematurity and development. J. Obstet. Gynaec. Brit. Emp. **66,** 726 (1959).
23. Kantero, R. L., Frisk, M., Holmström, G.: Small prematures at 6—7 years of age. Ann. Paediat. Fenn. **11,** 169 (1965).
24. Környey, I.: Histopathologie und klinische Symptomatologie der anoxisch-vasalen Hirnschädigungen. Akademischer Verlag, Budapest 1955.
25. Kremling, H.: Über die Entwicklung von Kindern nach Schwangerschaftsblutungen. Münch. med. Wschr. **105,** 2421 (1963).
26. Lemp, R.: Neurologisch-psychiatrisch-psychologische Folgen der Frühgeburt. Symposion Frühgeburt und Hirnschaden. Hollinek, Wien 1965.
27. Lubschenco, L. O., Horner, F. A., Reed, L. H., Hix, I. E., Metcalf, D., Cohig, R., Elliot, H. C., Denver, M. A.: Sequelae of premature birth. Amer. J. Dis. Child. **106,** 101 (1963).
28. Marsteranderr, A. J.: Den prognostiske verdi av neurologiske symptomer i spebarnsalderen. Sebtralinstitutet for Cerebral Parese, Copenhagen 1965.
29. Mezödy, K., Fath, E.: Die Auswirkung hypoxischer Zustände auf die psychosomatische Entwicklung von Säuglingen. Kinderärztl. Prax. **34,** 324. (1966).
30. Minkowski, A., Saint Anne-Dargassies, S.: Physiopathologie foetale et accidents neurologiques au cours de la post-maturité, Étud. Néo-natal. **3,** 225 (1954).

31. Minkowski, A.: L'avenir du prématuré. Méd. infant. 1964.
32. Parmelee, A. H., Stern, E., Chervin, G., Minkowski, A.: Gestational age and the size of premature infants Biol. Neonat. (Basel) **6,** 309 (1964).
33. Pasamanick, B., Lilienfeld, A. M.: Association of maternal and fetal factors with development of mental deficiency: I. Abnormality in prenatal and paranatal periods. J. Amer. med. Ass. **159,** 155 (1955).
34. Popella, E., Werner, R.: Zur Psychopathologie der Reifungsstörungen im ersten Gestaltwandel, unter Berücksichtigung elektroencephalographischer Befunde. Verh. II. int. Kongr. Psychische und Entwicklungsstörungen des Kindesalters, Wien 1961. Karger, Basel 1963. I. Teil, S. 255.
35. Potter, E.: Care of the premature infant, Saunders, Philadelphia 1954. S. 515.
36. Rett, A., Kohlmann, Th., Frühmann, E. M.: In: Symposion Frühgeburt und Hirnschaden. Hollinek, Wien 1965.
37. Robinson, N. M., Robinson, H. B.: A follow-up study of children of low birth weight and control children at school age. Pediatrics **35,** 1 (1965).
38. Sárkány, J.: Terhes- és csecsemőtanácsadás. Medicina, Budapest 1964.
39. Schmidt, H.: Untersuchungen zur Pathogenese und Ätiologie der geburtstraumatischen Hirnschädigungen Früh- und Reifgeborener. Fischer, Jena 1965.
40. Schulte, F. J., Michaelis, R., Filipp, E.: Neurologie des Neugeborenen. Z. Kinderheilk. **93,** 242 (1965).
41. Silverman, W. A.: Low birth weight, Pediatrics **32,** 791 (1963).
42. Sjöstedt, S., Engelson, G., Rooth, G.: Dysmaturity. Arch. Dis. Child. **33,** 123 (1958).
43. Söderling, B.: Pseudoprematurity. Acta paediat. (Uppsala) **42,** 520 (1953).
44. Stalay, G. C.: The newborn dysmature Infant. **64,** 776 (1964).
45. Szontágh, F.: Korszerű terhesgondozás anyai és magzati vonatkozásai. Magy. Nőorv. Lap. **28,** 129 (1965).
46. Tarján, Gy.: Plazentare Veränderung bei Toxämie. 35. Tagung Dtsch. Gynäk. Ges. München 1964.
47. Wagner, M. G.: Observations on the newborn dysmature infant and his development during the first 9 months. J. Pediat. **63,** 335 (1963).
48. Wagner, M. G.: An apidemiologic analysis of dysmaturity. Biol. Neonat. (Basel) **6,** 164 (1964).
49. Warkany, J., Monroe, B. B., Sutherland, B. S.: Intrauterine growth retardation. Amer. J. Dis. Child. **102,** 249 (1961).
50. Wiener, G., Rider, R. V., Wallace, C. O., Fischer, L. K., Harper, A.: Correlates of low birth weight: Psychological status at six to seven years of age. Pediatrics **35,** 434 (1965).
51. Windle, W. F.: Neurological and psychological deficits of asphyxia neonatorum. Thomas, Springfield 1958.
52. Wohlmuth, G., Fráter, R.: Katamnestische neurologische Untersuchungen bei Icterus gravis. Verh. II. int. Kongr. Psychiatrische und Entwicklungsstörungen des Kindesalters, Wien 1961. Karger, Basel 1963. I. Teil, S. 34.
53. Wohlmuth, G., Fráter, R.: Late Sequelae of prematurity. Acta paediat. Acad. Sci. hung. **6,** 297 (1965).
54. Wohlmuth, G., Pertorini, R.: Beiträge zur Neurologie der Frühgeborenen. Mschr. Kinderheilk. **106,** 334 (1958).
55. Yerushalmy, J., van den Berg, J. W., Ehrhardt, C. L., Jacobziner, H.: Birth weight and gestation as indices of "Immaturity". Amer. J. Dis. Child. **109,** 43 (1965).

Chefarzt Dr. G. Wohlmuth
Salgótarjáni út 47—49
Budapest X., Ungarn

Acta Paediatrica Academiae Scientiarum Hungaricae Vol. 8 (4), pp. 435—451 (1967)

Über die paroxysmale Tachykardie im Säuglings- und Kindesalter

Von

T. Kaszás

Kinderklinik der Medizinischen Universität, Debrecen

(Eingegangen am 1. März 1967)

Den ersten Fall von paroxysmaler Tachykardie (im weiteren p. T.) im Kindesalter hat 1892 Buckland [8], den ersten Fall im Säuglingsalter 1915 Lewis [46] mitgeteilt. Die erste zusammenfassende Arbeit über die p. T. im Kindesalter wurde von Koplik [38] im Jahre 1917 veröffentlicht. Seit Einführung der Elektrokardiographie sind anfangs nur über Einzelfälle, später über umfangreiches Material referierende Berichte erschienen [3, 19, 23, 27, 35, 47, 52, 58, 70, 83, 88, 92]. Auch nach diesen rechnet die p. T. im Kindesalter zu den selten beobachteten Erscheinungen. Laut Keith und Mitarbeitern [35] entfällt auf jeweils 25 000 Kinder ein Fall, Wolf [92] konstatierte 0,5% Fälle unter kardiologischen Kinderpatienten. Nach Nadas [59] kommen im Bostoner Children's Medical Center jährlich zwei neue Fälle zur Beobachtung, während der praktisierende Kinderarzt alle 5 Jahre einem Fall begegnet. Im übrigen ist es schwierig, genaue Angaben über die Häufigkeit der p. T. im Neugeborenen- und Säuglingsalter zu gewinnen, weil die kurzdauernden Anfälle oft unerkannt bleiben oder innerhalb kurzer Zeit auf Grund falscher Diagnose (Pneumonie, Sepsis usw.) letal ausgehen [52, 70].

Eigenes Material

Die unserseits beobachteten 18 Fälle entstammen dem in den letzten 10 Jahren (1. I. 1957—31. XII. 1966) untersuchten Säuglings- und Kinderkrankenmaterial von 8315 Patienten sowie von den — größtenteils schulpflichtigen — 26 300 Kindern, die in den letzten 8 Jahren in dem in unserer Klinik tätigen Fürsorgeinstitut für herzkranke Schulkinder untersucht wurden. Die wichtigsten Befunde unserer Patienten sind in Tabelle I angegeben.

Die Aufnahmen wurden mit dem 4-Röhrenapparat »Klinik 4«, dem 2-Röhrenapparat »Kardotester« sowie mit dem direktschreibenden Einröhrenapparat »Simpliscriptor« der Firma Hellige gemacht.

Inzidenz

Die p. T. kommt in jeder Phase des Kindesalters, verhältnismäßig häufiger im ersten Lebensjahr vor [35, 58, 92]. Nach Rossi [70] weist der Säugling auf Grund seiner neurovegetativen Labilität und im Hinblick auf das

optimale Funktionsvermögen seines Reizleitungssystems eine Disposition für p. T. auf. WOLF [92] meint, die Häufung der Fälle im Säuglingsalter könne auch damit zusammenhängen, daß die Säuglinge wegen ihrer p. T.-Attacken — da die Symptomatologie des Krankheitsbildes in dieser Altersgruppe ausgeprägter zutage tritt — öfter untersucht werden.

In der Literatur hat man mehrere Fälle von intrauterin wahrgenommener p. T. beschrieben [1, 18, 26, 36, 72, 84, 89]. Bei 6 der von LUNDBERG [47] mitgeteilten 54 Säuglingsfälle hat man die raschen und unregelmäßigen Herztöne schon in der Entbindungsanstalt bemerkt. Das eigene Material enthält keinen intrauterin beobachteten Fall.

Im Neugeborenenalter kommt die p. T. ebenfalls selten vor [23, 35]. Die 2 eigenen Neugeborenenfälle stammen aus den letzten Jahren, in denen wir bereits die Möglichkeit hatten, die Aufnahmen bei Schwerkranken — in den vorliegenden Fällen bei einem an Atelektasie und Intrakranialblutung bzw. an Aspirationspneumonie leidenden, im Oxygenzelt liegenden Neugeborenen — mit einer tragbaren EKG-Apparatur am Krankenbett herzustellen.

Es stehen auch Berichte zur Verfügung, in denen ein größeres Säuglingsmaterial aufgearbeitet wurde [3, 9, 35, 47, 54, 58, 70, 92]. Im eigenen Material hatten 7 von 18 Patienten bei Beobachtung des ersten Anfalls das 1. Lebensjahr noch nicht vollendet.

Nach mehreren Autoren sei das Krankheitsbild bei Knaben häufiger zu beobachten [6, 47, 58, 69, 70]. Ebenso wie WEBER [88], dessen Material 7 Knaben und 8 Mädchen umfaßte, vermochten wir keinen Unterschied zwischen den Geschlechtern wahrzunehmen.

PATHOMECHANISMUS

Der Entstehungsmechanismus der p. T. ist noch nicht zuverlässig geklärt. Die exrasystolische Form kommt wahrscheinlich so zustande, daß das primäre Zentrum und der die pathologische Reizleitung hemmende Mechanismus ihre drosselnde Wirkung auf die niedrigeren Zentren mit gesteigerter Reizbarkeit verlieren [19]. In einzelnen Fällen läßt sich die Entstehung der p. T. mit dem sog. »Umkehrmechanismus« erklären (Beschreibung s. SPANG, [81]). In einzelnen Fällen der sich zum WPW-Syndrom gesellenden p. T. kann z. B. angenommen werden, daß der über das HISSche Bündel in die Kammer gelangte Impuls über das vorausgesetzte KENT-PALADINOsche Bündel in die Vorhöfe zurückgeht und dort vorzeitig einen neuen Impuls auslöst [19, 92]. Nach der Theorie der pathologischen Reizbildung kann in einem umschriebenen Gebiet des Herzmuskels oder im Reizleitungssystem eine Stoffwechselstörung bzw. Entzündung oder infolge von pathologischer neurovegetativer Regulation das Vorhandensein eines »Herdes« angenommen werden, der sich elektrophysiologisch anomal verhält. Die rasche Herztätigkeit wird von einem akzessorischen Moment (»Drückermechanismus«, s. SPANG, [81]) hervorgerufen.

TABELLE I

Klinische Symptome

Nr.	Name.	Zeichen	Geschlecht	Alter	Grundkrankheit	Tachypnoe	Dyspnoe	Blässe	Zyanose	Ernährungsschwierigkeiten	Erbrechen	Durchfall	Schweißausbrüche	Kalte Extremitäten	Leberschwellung	Ödem	Sensoriumstörung	Krampfanfälle	Herz- -vergrößerung	Herz- -geräusche	Frequenz	Dauer	Entstehungsort	Akzessorischer EKG-Befund	Therapie	Ausgang
1.	L. Cs.	118/I. 1964.	♀	1 Tag	Intrakranialblutung; Atelektasie	+	+	+	+	+				+	+	+			+		204	10 Minuten	V.			Exitus im Alter von 10 Stunden
2.	B. I.	239/VI. 1964.	♀	3 Tage	Bronchopneumonie	+	+		+	+	+			+	+	+		+			142	1 Stunde	?	Repol.-Stör. vor der p. T.	Digitalis	Exitus
3.	D. F.	47/V. 1959.	♂	3 Wochen		+	+			+	+			+	+						294	Minuten	S. V.		Prostigmin	Noch zweimal aufgetreten
4.	O. E.	84/IX. 1960.	♀	2,5 Monate	Interstit. Pneumonie	+	+		+	+	+			+	+						286	Minuten	S. V.	Repol.-Stör. vor der p. T.	Digitalis	Noch dreimal aufgetreten
5.	S. E.	26/II. 1965.	♀	3 Monate	Methaemoglobinämie	+	+		+	+	+			+	+						210	Minuten	S. V.		Digitalis	Nicht wieder aufgetreten
6.	K. G.	245/X. 1966.	♀	6 Monate	Kombin. kongen. Herzfehler	+	+		++	+		+		+	++					+	194	30 Minuten	S. V.	Übergewicht der linken Herzhälfte vor der p. T.	Digitalis	Exitus
7.	P. R.	37/IV. 1958.	♀	7 Monate	Enzephalitis (PEG)	+		+			+	+	+	+							298	5 Stunden	S. V.		Coctail lytique	Nicht wieder aufgetreten
8.	H. E.	1/XII. 1966.	♀	2 Jahre	Myokarditis; Kardiomegalie	+	+	+	+	+				+	++	+	+		++	+	216	6 Stunden	?		Novocamid	Exitus
9.	M. A.	14/VII. 1962.	♂	5 Jahre	Kong. Vitium; Morbus Down; Epilepsie	+		+				+	+		++				++	+	224	Minuten	S. V.	Zeitweise einzelne ventr. Extrasystolen	Digitalis	Noch zweimal aufgetreten
10.	K. G.	35/XII. 1963.	♀	7 Jahre	Purpura Schönlein—Henoch	+					+		+		+					+	258	2 Stunden	S. V.		Atriphos, Digitalis	Nicht wieder aufgetreten
11.	T. Zs.	57—6—4.	♂	8 Jahre	Mitralinsuff.: Epilepsie	+	+	+					+	+			+			+	266	40 Minuten	S. V.		Coct. lytique, Digitalis	Noch dreimal aufgetreten
12.	B. S.	196/III. 1961.	♂	9 Jahre	Nephritis subacuta			+			+		+				+				194	3 Stunden	S. V.		Atriphos, Digitalis	Nicht wieder aufgetreten
13.	K. J.	50—10—4.	♂	11 Jahre	Febris rheumatica recid.			+					+	+	+				+	+	216	30 Minuten	S. V.	Repol-Stör. vor der p. T.	Digitalis	Nicht wieder aufgetreten
14.	V. K.	9/VIII. 1962.	♀	12 Jahre	Struma juvenilis	+							+	+	+						274	20 Minuten	S. V.			Nicht wieder aufgetreten
15.	K. Zs.	75/VI. 1962.	♂	13 Jahre	Chron. Nephritis; Urämie	+	+				+	+	+	+	+	+	+		+	+	116	30 Stunden	V.	Repol.-Stör. und Extrasystolen vor der p. T.	Novocamid	Exitus im urämischen Koma
16.	F. T.	47—1—8.	♂	14 Jahre	Vegetative Dystonie; Hypertonia juvenilis			+					+								142	Minuten	V.	Zeitweise einzelne Extrasystolen	Chinidin	Tritt noch zeitweise auf
17.	B. A.	49—1—5.	♂	14 Jahre	Vegetative Dystonie; Hypertonia juvenilis			+					+								254	Minuten	?	WPW.-Syndrom	Rausedyl	Tritt noch zeitweise auf
18.	G. M.	49—12—21.	♂	14 Jahre	Vegetative Dystonie; Hypertonia juvenilis																236	Minuten	S. V.	WPW.-Syndrom	Rausedyl	Tritt noch zeitweise auf

Die Tabelle enthält zweierlei »Bezeichnungen«: Die Bezeichnung wie im Fall Nr. 1 (118/I. 1964) gibt die Nr. der klinischen Krankengeschichte, die Bezeichnung wie im Fall Nr. 11 (57—6—4) die Register-Nr. des Fürsorgeinstituts für herzkranke Schulkinder an (Geburtsjahr, -monat und -tag des Patienten). In der Kolumne »Alter« ist das Alter des Patienten zur Zeit des unserseits beobachteten p.T.-Anfalls angegeben. In der Rubrik »Entstehungsort« bedeutet s.v. = supraventrikulären, v. = ventrikulären Ursprung. Das Zeichen »?« benutzen wir in den Fällen in denen der Entstehungsort nicht mit Sicherheit klargestellt werden konnte.

Die p. T. hat man bei zahlreichen — auch im Kindesalter vorkommenden — Krankheitsbildern beschrieben:

Kongenitaler und erworbener Herzfehler. Verschiedene Autoren haben p. T. bei 5—20% der mit kongenitalem Herzfehler behafteten Patienten beobachtet [9, 35, 42, 58, 92]. Von den unserseits beobachteten Kindern litten 2 an einem kongenitalen Herzfehler. Ein erworbenes Vitium (Mitralinsuffizienz) stellten wir gleichfalls bei 2 Patienten fest.

Entwicklungsanomalie der großen Gefäße [69, 70].

Myokarditis verschiedener Ätiologie [2, 40, 45, 47, 50, 65, 69, 92]. Bei einem zweijährigen, an Kardiomegalie leidenden Patienten (Fall Nr. 8) trat die p. T. im dekompensierten Zustand auf und ging in Kammerfibrillation über. Bei der histopathologischen Untersuchung waren auch Anzeichen einer akuten Myokarditis nachweisbar [33].

WPW-Syndrom. Seit langer Zeit weiß man, daß die p. T. beim WPW-Syndrom öfter wahrgenommen wird. Im Erwachsenenalter hat man die p. T. bei 50—70% der an WPW-Syndrom Leidenden beobachtet [43, 62, 81, 93]. Zugleich entwickeln sich 5—25% der p. T.-Fälle auf dem Boden des WPW-Syndroms [43]. Die Präexzitation nach dem p. T.-Anfall hat man im Kindesalter in 5—20% der Fälle konstatiert [1, 3, 9, 16, 58, 88]. Bei 2 unserer Kranken haben wir das WPW-Syndrom in der anfallsfreien Periode festgestellt. Nach Aufarbeitung von 24 Kinderfällen mit WPW-Syndrom fanden wir, die p. T. komme erheblich seltener vor (16,6%), als — zumeist auf Erwachsenenmaterial bezogen — in der Literatur angegeben wird [31]. In der seither erschienenen Mitteilung von Nitsch [60] erachtet es auch dieser Autor als bemerkenswert, daß p. T. bei seinen an WPW-Syndrom leidenden Kinderpatienten nicht zu beobachten war.

Infektionskrankheiten: Diphtherie [79], Enzephalitis [6, 73], Influenza [50, 91], interstitielle (plasmazelluläre) Pneumonie [32], Meningitis [64], Pertussis [51], Rubeola [65], Scharlach [80], Lungeninfektion [57].

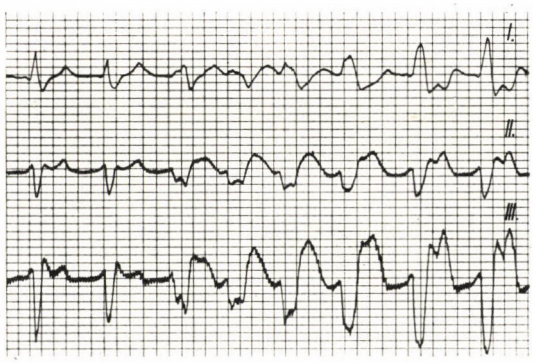
Vergiftungen: Adrenalin [75], Atropin [58], Chinidin [15], Digitalis [10, 53], Ephedrin [20], Methämoglobinämie [85].

In der zugänglichen Literatur haben wir keine Mitteilungen über die sich zu *Nephritis* gesellende p. T. gefunden. Nach Gegesi Kiss und Szutrély [19] sind Reizbildungs- und Reizleitungsstörungen bei Nephritis selten zu beobachten. Das eigene Material enthält 2 Nephritisfälle; der Krankheitsverlauf des einen sei kurz mitgeteilt:

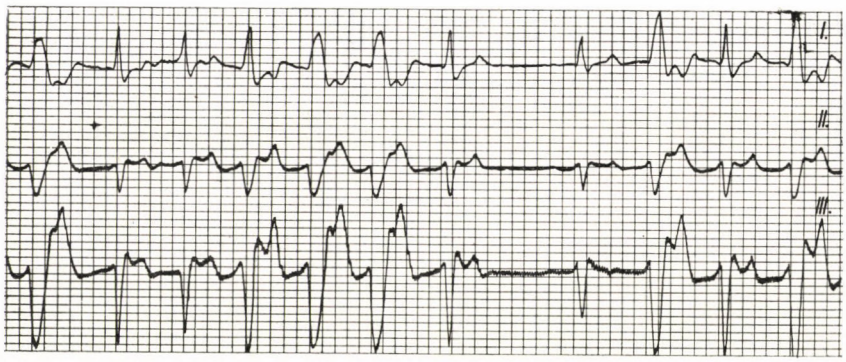
Die Nierenkrankheit des 13jährigen Knaben K. Zs. (Fall Nr. 15) hatte im Alter von 6 Jahren begonnen. Er war aus einem Provinzkrankenhaus mit Symptomen akuter Niereninsuffizienz auf unsere Klinik eingeliefert worden. Bei der Aufnahme: RR 240/150 mm Hg, RN 129,2 mg%, EKG: Sinusrhythmus-Frequenz: 86, PQ 0,17″, QRS 0,09″, QT-Dauer 0,35″. R-Achse deviiert nach links, Repolarisationsstörung der rechten Kammer (T-Welle in der II. Ableitung flach, in der III. Ableitung negativ). — Im weiteren blieb der Zustand des Knaben im wesentlichen unverändert: Der RN-Wert sank nicht, der Blutdruck schwankte zwischen 220—250/

/150—190 mm Hg, das spezifische Gewicht des Harnes betrug 1007—1008. Neben diätetischer und symptomatischer Behandlung versuchten wir die Urämie durch Blutentnahme bzw. partiellen Blutaustausch zu beeinflussen, jedoch ohne Erfolg. Am 20. Tage des Klinikaufenthalts traten Temperaturerhöhung, Rachenkatarrh, Hyperpnoe, Dyspnoe, Erbrechen auf, das EKG zeigte ventrikuläre p. T. (Abb. 1a). Wir versuchten die Attacke mit iv. verabreichter 15 mg/kg Procainamid zu kupieren, doch ohne Erfolg (Abb. 1b). Nach 3 Stunden wiederholten wir diese Dosis. 35 Minuten später veränderte sich das EKG: es erschien Kammerflimmern (Abb. 1c), und einige Minuten danach trat der Tod ein. Die letzten Herzaktionen veranschaulicht Abb. 1d. Die Obduktion ergab neben subchronischer Glomerulonephritis biventrikuläre Hypertrophie und hochgradige Dilatation der rechten Kammer.

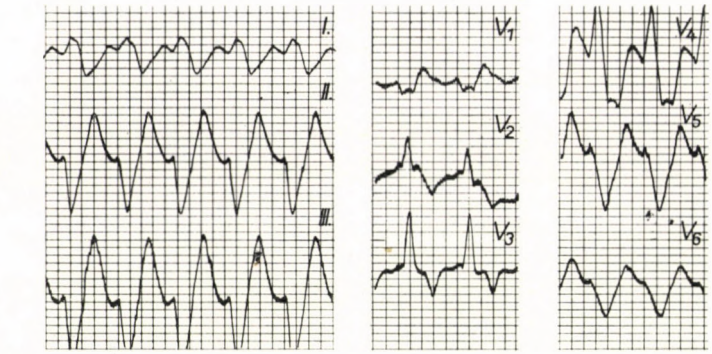
In denjenigen Fällen, in denen eine »organische Veränderung« nicht nachgewiesen werden kann, beruht die p. T. auf einer *Herzinnervationsstörung*. Haynal [22] meint, die p. T. entstehe auf dem Hintergrunde einer dienzephalen Erregung, die den die Steuerung des Sinusknotens unterdrückenden Rhythmus durch ihr sympathisches Übergewicht auslöst. Nach Gegesi Kiss und Szutrély [19] sei die p. T. im Kindesalter stets auf Übererregbarkeit zurückzuführen, die bei supraventrikulärer p. T. selbst



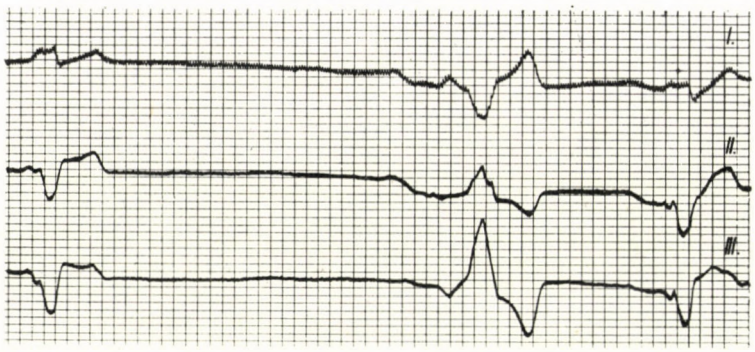
a



b



c



d

Abb. 1. EKG-Kurven von K. Zs. ♂, 13 Jahre (Fall Nr. 15): *a)* Zu Beginn der p. T.-Attacke *b)* Nach Verabreichung von Procainamid, *c)* 35 Minute nach wiederholter Procaminamid Gabe, *d)* Vor dem Exitus. Zeitzeichen: 0,02″ bzw. 0,10″

dann neural bedingt ist, wenn sie im Verlauf einer organischen Herzkrankheit auftritt. Ausgelöst und aufrechterhalten wird der Anfall nach ihrer Meinung von dem adrenergen Erregungszustand. Im eigenen Material konnten wir Anzeichen vegetativer Dystonie mit erhöhtem Blutdruckwert bei älteren Kindern beobachten.

Mehrere Forscher haben sich mit den Zusammenhängen zwischen der p. T. und *Epilepsie* befaßt. Vor dem epileptischen Anfall oder anstelle dessen kann nämlich eine p. T. auftreten, deren epileptischer Charakter — wie Nyirő [61] schreibt — mittels EEG-Untersuchungen bestätigt werden kann. Ringel [68] vermochte einen Zusammenhang zwischen diesen beiden Krankheitsbildern nicht zu beweisen. Die Diskussion über diese Frage ist noch nicht abgeschlossen. Die beiden epileptischen Kinder mit p. T. in unserem Material stehen auch weiterhin unter Kontrolle. Hier sei erwähnt, daß bei einem Patienten (Fall Nr. 7) nach der Pneumoenzephalographie ein supraventrikulärer p. T.-Anfall zu beobachten war, der durch Verabreichung von Cocktail

lytique behoben werden konnte und sich später nicht wiederholte.

Während oder nach *Herzkatheterismus* und *Herzoperationen* haben mehrere Autoren das Auftreten von p. T. beobachtet [5, 7, 23, 35, 69].

Nach Meinung einiger Verfasser wäre die Disposition zur p. T. hereditär [44, 48, 71]. Laut SPANG [81] handelt es sich in diesen Fällen um eine hereditäre organische Disposition für die »Anfallskrankheit« und um die Labilität des vegetativen Nervensystems, ähnlich der Disposition zur Migräne, zum Asthma und zu anderen allergischen Erkrankungen. LUNDBERG [47] bezeichnet die Rolle der hereditären Faktoren als verschwindend gering. Im eigenen Material haben wir weder einen hereditären Faktor noch familiäres Vorkommen beobachten können.

SYMPTOME

Die *klinischen Zeichen* unterscheiden sich je nach dem Alter. Bei der intrauterin beginnenden p. T. kommt das Neugeborene meistens zyanotisch zur Welt. Neben Tachykardie und Herzhypertrophie sind auch Tachypnoe und Dyspnoe wahrzunehmen. Da der Symptomenkomplex in diesem Alter oft zur Herzinsuffizienz führt, muß der Geburtshelfer mit den Symptomen und der Therapie vertraut sein. Im Neugeborenen- und Säuglingsalter tritt ein schweres und unspezifisches klinisches Bild in Erscheinung. Tachypnoe und Dyspnoe sind fast permanent anwesend. Die Ernährung gestaltet sich zumeist schwierig. Erbrechen kam häufig, Durchfall seltener vor. Die Haut des blassen, zuweilen grauzyanotischen Säuglings ist kühl; bei älteren Säuglingen treten auch Schweißausbrüche auf. Die länger andauernden oder mit Tachykardie einhergehenden Formen führen mitunter zur Herzinsuffizienz. Als Zeichen einer Insuffizienz der linken Herzhälfte sind über den Lungen diffuse blasig-feuchte Rasselgeräusche zu hören. Erstes Zeichen einer Insuffizienz der rechten Herzhälfte aber ist die Leberschwellung, die im eigenen Material — einen Fall ausgenommen — bei sämtlichen Säuglingen vorhanden war. Selten ist auch peripheres Ödem wahrnehmbar, indessen deutet meistens nur die plötzliche Gewichtssteigerung auf das latente Ödem [88]. Im Kindesalter treten die Allgemeinsymptome weniger prägnant zutage. Der Kranke wird plötzlich blaß, hört auf zu spielen und legt sich hin. Sein Gesichtsausdruck wird ängstlich, auf seiner Stirn erscheinen Schweißtropfen. In dieser Altersgruppe stellt die Tachypnoe ein selteneres Symptom dar, und Zyanose haben wir bei keinem einzigen Kind beobachtet. Derartige Kranke werden wegen Schwindelanfällen, Bauchschmerzen, Brechreiz oder Erbrechen zum Arzt gebracht [17]. Ältere Kinder zeigen Anfang und Ende der Attacke an; in anderen Fällen werden die Angehörigen auf die durch Vorhofstauung verursachte Pulsation der Halsvenen aufmerksam [92]. Mitunter kommt die p. T. zufällig zur Beobachtung. Bei 7 der 41 Patienten von NADAS und Mitarbeitern [58] lag keinerlei Symptom vor. Bei unserem

an WPW-Syndrom leidenden Patienten Nr. 18 hat die mehrmals auftretende, einige Minuten anhaltende extrasystolische supraventrikuläre p. T. keine Beschwerden verursacht.

Diagnose

Ausschlaggebend ist der Herzbefund. Wenn Allgemeinsymptome auftreten, liegt bereits hochgradige Tachykardie vor. Die Herztöne sind leise, embryokardartig, doch kommt auch Galopprhythmus vor [88]. Bei einer intraventrikulären Leitungsstörung kann der I. Ton gespalten sein. Eine Spaltung des II. Tons wird selten beobachtet. Als Folge der akuten Herzdilatation ist ein leises systolisches Geräusch hörbar, während die lauten Geräusche Verdacht auf einen Herzfehler erwecken [23]. Im eigenen Material beobachteten wir außer dem Geräusch der Grundkrankheit bei einem an Schönlein-Henochscher Purpura leidenden (Fall Nr. 10) und einem urämischen Patienten (Fall Nr. 15) ein mehr als die Hälfte der Systole ausfüllendes Geräusch während des Anfalls. Die Geräusche der angeborenen Herzanomalien verlieren während der Attacke an Intensität (Fall Nr. 9), ja sie können sogar ganz verschwinden [25, 92]. Sehr selten ist in der Attacke auch ein diastolisches Geräusch als Manifestation der funktionellen Trikuspidalstenose zu hören [92].

Bei der Röntgenuntersuchung zeigt das Herz weder in der Form noch in der Größe eine Abweichung. Im Falle einer langdauernden Attacke sind Herzhypertrophie, Lungenstauung und Fehlen der Herzpulsation zu beobachten. Liegt gleichzeitig ein Vitium vor, so ändert sich die Herzkonfiguration dementsprechend [16, 19, 88]. In manchen Fällen erkennt man die Herzhypertrophie erst nach dem Anfall, wenn sich das Lungenemphysem zurückentwickelt hat [70].

Im übrigen gehen die klinischen und Röntgensymptome der Herzinsuffizienz nach entsprechender Behandlung rasch zurück [12, 29, 58].

Das Sensorium des an p. T. leidenden Patienten ist zumeist klar, doch kann eine längere Zeit dauernde Attacke zu einer Gleichgewichtsstörung des Blutkreislaufs, die Gehirnhypoxie zum Bewußtseinsverlust, zu einem Krampfanfall führen [19, 25]. Die vom Gehirn tolerierte Anfallsdauer ist außer vom Zustand der Hirngefäße von der Herzfrequenz und vom Leistungsvermögen des Myokard abhängig [24]. Eine Sensoriumstörung haben wir in 4, einen Krampfanfall in 1 Fall beobachtet. Erwähnt sei, daß bei p. T. Temperaturerhöhung und Leukozytose auch ohne eine infektiöse Komponente auftreten können [23, 69, 70].

Die frequente heterotope Reizbildung kann von allen jenen Herzteilen ausgehen, in denen auch eine Extrasystole zu entstehen vermag. Die Bestimmung der Steuerungslokalisation am EKG erfolgt nach denselben Richtlinien wie die Klarstellung der Herkunft der Extrasystolie. Bei supraventrikulärer p. T. erstreckt sich die Frequenzsteigerung sowohl auf die Vorhöfe als auch auf die Kammern, d. h. jeder Vorhofimpuls geht in

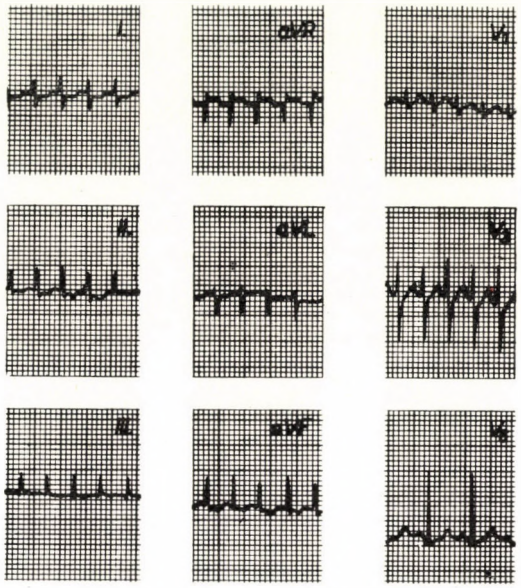


Abb. 2. EKG-Kurve von D. F. ♂, 3 Wochen (Fall Nr. 3): Essentielle supraventrikuläre p. T. mit einer Frequenz von 294. Zeitzeichen: 0,04″ bzw. 0,20″

die Kammer. Form und Richtung der P-Zacke kann völlig normal sein; im übrigen tritt die Veränderung — der pathologischen Reizbildung entsprechend — um so ausgeprägter zutage, je weiter der Ausgangspunkt des heterotopen Rhythmus vom Sinus ist. Die Länge der PQ-Strecke unterscheidet sich meistens vom PQ-Abstand im anfallsfreien EKG. Form und Richtung des QRS-Komplexes sind meistens normal bzw. entsprechen dem vor der Attacke beobachteten Komplex (Abb. 2).

Bei langdauernden Anfällen sieht man »Ermüdungszeichen«: Senkung der ST-Strecke, Abflachung der T-Welle, T-Inversion (Abb. 3), seltener kommt eine alternierende Form vor (Abb. 4). Einen funktionellen Schenkelblock beobachtet man bei Kindern selten [59].

Das heterotope Zentrum befindet sich bei ventrikulärer p. T. unter dem Hisschen Bündel, an irgendeinem Punkt der Kammermuskulatur. Die Sinustätigkeit ist im größeren Teil der Fälle unverändert bewahrt, mitunter funktionell blockiert. Wenn der Sinus funktioniert, so kommt von diesem her auf normalem Wege auch der Vorhof in Erregung. Die Vorhoferregung gelangt aber nicht mehr zu den Kammern, weil diese sich vom Gesichtspunkt des Sinusreizes fast permanent im refraktären Zustand befinden [86]. Die P-Welle ist nicht immer leicht zu erkennen, weil sie zumeist im Kammerkomplex verborgen ist. Hierbei kann die Ösophagus-Ableitung zur Erkennung der P-Welle verhelfen. Die Bestätigung des Vorhofrhythmus ist wichtig, weil die von der Kammer unabhängige regelrechte Vorhoftätig-

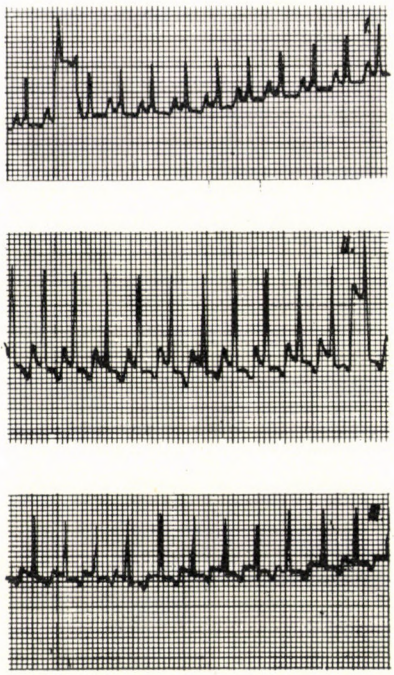


Abb. 3. EKG-Kurve von H. E. ♀, 2 Jahre (Fall Nr. 8): »Ermüdungszeichen«: Senkung der ST-Strecke, T-Inversion bei supraventrikulärer p. T. Zeitzeichen: 0,04″ bzw. 0,20″

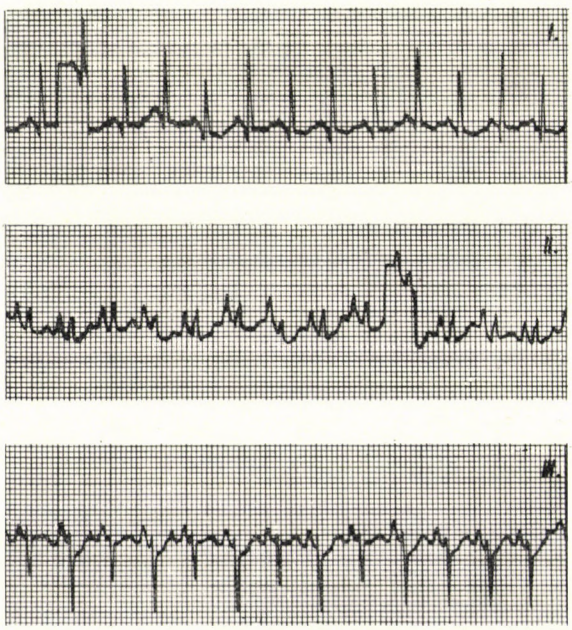


Abb. 4. EKG-Kurve von K. G. ♀, 6 Monate (Fall Nr. 6): Elektrisch alternierende supraventrikuläre p. T. Zeitzeichen: 0,04″ bzw. 0,20″

keit den entscheidensten Beweis für die ventrikuläre p. T. darstellt, einen zuverlässigeren als die Verbreiterung, die schenkelblockartige Deformation der Kammerkomplexe [25, 86].

Während der p. T. ist die Herzfrequenz höher als im Erwachsenenalter. Soweit uns bekannt, haben SILVERMAN und RACE [77] den höchsten Frequenzwert, nämlich 365/min bei einem 5 Wochen alten Mädchen beobachtet. Die höchste Frequenz im eigenen Material war 298/min. Bei ventrikulärer p. T. ist die Frequenz niedriger: 100—220/min.

Bei unseren Patienten dauerte der Anfall von einigen Sekunden bis zu mehreren Stunden. In der Literatur finden sich Hinweise auf Wochen oder Monate währende Attacken [13, 74, 76].

DIFFERENTIALDIAGNOSE

Die mit Dyspnoe und Zyanose einhergehenden respiratorischen Formen kommen mit der Diagnose Fruchtwasser-Aspiration, Asphyxie, Atelektasie, Pneumonie, die mit Erbrechen, Durchfall, Anorexie verbundenen digestiven Formen mit der Diagnose Ernährungsstörung, Dyspepsie, Toxikose ins Krankenhaus oder — nach dem Exitus — zur Obduktion. Die mit Fieber, Bewußtseinsverlust und Krampfanfällen einhergehenden Formen erwecken bisweilen Verdacht auf Infektion, Sepsis, Meningitis oder Enzephalitis [23, 88]. Am häufigsten verursacht die Differenzierung von den Tachykardien verschiedener Genese, vor allem von der akuten Koronarinsuffizienz Schwierigkeiten. Bei der Differentialdiagnose zwischen den beiden Krankheitsbildern bedeutet die Berücksichtigung der von GEGESI KISS und SZUTRÉLY [19] tabellarisch zusammengefaßten Gesichtspunkte eine große Hilfe. (Tab. II.)

Ein Problem stellt manchmal auch die Klarstellung des Ursprungs der p. T. dar. Innerhalb der supraventrikulären p. T. vermag man — wenn die Form der P-Welle nicht beurteilt werden kann oder wenn sie vom QRS-Komplex verdeckt wird — die aurikuläre von der nodalen Herkunft nur dann zu differenzieren, wenn es möglich war, den Anfang oder das Ende des Anfalls auf dem EKG zu beobachten oder die Ösophagus-Ableitung zu registrieren. Wenn bei der supraventrikulären p. T. sich der Kammerkomplex — als Zeichen der Ermüdung — schenkelblockartig deformiert hat, so bedeutet die Differenzierung von der ventrikulären p. T. eine Schwierigkeit. Klinisch ist die ventrikuläre p. T., insbesondere ihre extrasystolische Form, aus den unregelmäßigen Herzaktionen erkennbar: auskultiert man längere Zeit das Herz und tastet den Plus, so konstatiert man unregelmäßige Intervalle. Die Intensität der Herztöne ist ebenfalls nicht gleichartig: nach einigen gleichmäßigen Kontraktionen hört man einen erheblich lauteren, geradezu klopfenden I. Ton. Im Falle einer kürzeren PQ-Strecke ist der I. Ton besonders laut (»Kanonenton«, [25]). Für die supraventrikuläre p. T. ist hingegen die den Rhythmus bewahrende Herztätigkeit kennzeichnend, deren Frequenz weder von der At-

TABELLE II

Paroxysmale Tachykardie	Akute Koronardurchblutungs-insuffizienz
Kein Fieber	In der Regel hohes Fieber
Beginnt und endet plötzlich	Entwickelt sich einige Stunden nach Beginn der akuten Erkrankung und hört nach Behandlung allmählich auf, ohne daß die Grundkrankheit heilt
Selten sinusbedingt	Stets Sinus-Tachykardie
Gehäufte, aber gut erkennbare P- und T-Wellen	P- und T-Welle sowie ST-Strecke sind im EKG oft nicht genau analysierbar
Frequenz im allgemeinen über 220/min	Anfangs überschreitet die Zahl der Herzkontraktionen 220/min nicht
Sensorium klar, bei längerer Anfallsdauer gestört	Sensorium ist vom Beginn der Tachykardie an gestört

mung noch von mäßiger Bewegung beeinflußt wird. Die Pulsbeschleunigung ist derart konstant, daß sie auch diagnostisch verwertet werden kann [21, 49].

PROGNOSE

Außer der Ausgangsstelle, klinischen Erscheinungsform, Anfallsdauer und Frequenz müssen bei der Prognose der Zustand des Herzens und das Alter des Patienten berücksichtigt werden. Die supraventrikuläre p. T., vor allem die essentielle Form, tritt zumeist am gesunden Herzen auf und hat eine günstige Prognose. Die Mortalität während der Attacke wird von verschiedenen Autoren mit 2—17% angegeben [9, 35, 47, 58]. Die Prognose der ventrikulären p. T. ist ebenso wie im Erwachsenenalter ungünstiger. Im Krankenmaterial von FREYCON [17] starben 10 von 20 Kindern, im eigenen Material 2 von 3 Patienten.

Was die Anfallsdauer betrifft, so fand NADAS [59] keine Symptome einer Herzinsuffizienz, wenn die Attacke weniger als 24 Stunden anhielt; nach mehr als 48 Stunden waren sie in 50% der Fälle zu beobachten. Laut ROBINSON [69] sterben unbehandelte Säuglinge binnen 48—72 Stunden.

Vom Progressionszustand der Grundkrankheit, den man nur in einer anfallsfreien Periode zu beurteilen vermag, wird die Prognose zweifellos verschlechtert. Im eigenen Material ließ sich ebenfalls bei 4 von 5 verstorbenen Kindern (Fälle Nr. 1, 2, 8, 15) der Tod auf den schweren Zustand der Grundkrankheit zurückführen. Bei sämtlichen war die p. T. eine terminale Manifestation. Einzig bei dem Säugling Nr. 6, der an kombiniertem kongenitalem Vitium litt, dürfte die p. T. die direkte Todesursache gewesen sein.

Mit der Ansicht von ROSSI [70], wonach die Prognose der p. T. desto ernsthafter sei, je jünger das Kind, stimmen die meisten Autoren überein [58, 81]. Laut KÖTTGEN [41] beträgt die Mortalität im ersten Lebensjahr durchschnittlich 25%. Nach KALOUD und QUAISER [30] sowie BUKIET [9] hingegen sei die Prognose der die

Krise überlebenden Säuglingsfälle günstig, ja sogar — wenn keine Kardiopathie vorliegt — besser als die der Fälle im Schulalter.

Hinsichtlich der Fernprognose läßt sich weder auf Grund des EKG noch anhand des klinischen Typs der Attacke etwas voraussagen. Es ist nicht bewiesen, daß häufig auftretende Anfälle eine organische Veränderung zustande bringen. Unsere Patienten haben sich körperlich und geistig gut entwickelt, ihr Leistungsvermögen ist in der anfallsfreien Periode unbeschränkt. Gröbere — mit der p. T. zusammenhängende — neurologische Abweichungen haben wir in keinem einzigen Fall feststellen können.

Ein *Rezidiv* haben Opitz und de Rudder [63] in 1/3, andere [35, 58, 92] bei 3/4 der Fälle beobachtet. Bei Kindern kommen Rezidive häufiger vor als bei Säuglingen. In bezug auf den Zeitpunkt des Erscheinens von Rezidiven ist nur in den seltensten Fällen eine Regelmäßigkeit wahrnehmbar.

Behandlung

In einem Teil der Fälle hört die p. T. spontan auf. Die längere Zeit anhaltenden Paroxysmen bedürfen einer Behandlung. Der Eingriff bezweckt die Kupierung der Attacke und nachfolgende Heilung der Grundkrankheit. In denjenigen Fällen, in denen Grundkrankheit und Auslösungsursache sich nicht ermitteln oder beeinflussen lassen, kann die prophylaktische Behandlung eine Besserung herbeiführen. Zur Kupierung der Anfälle stehen grundsätzlich folgende Möglichkeiten zur Verfügung:

1. Herzglykoside, insbesondere auf Grund ihres leitungshemmenden Effektes.
2. Reflektorische oder medikamentöse Vagusreizung.
3. Die Reizbildung hemmende Mittel.

Für die Behandlung der supraventrikulären p. T. verwendet man seit langer Zeit Digitalis, die in Fällen von Herzinsuffizienz ausgesprochen zu bevorzugen ist. Zur Anfallskupierung sind die rasch wirkenden und verhältnismäßig weniger kumulierenden Präparate am geeignetsten. In der Literatur divergieren die Meinungen über die anzuwendenden Präparate und ihre Dosierung in hohem Maße.

Für Neugeborene empfiehlt Willi [90] im. $2 \times 0{,}1$ mg und peroral 3×3 Tropfen, insgesamt also 0,35 mg Lanatosid pro die. Nadas und Mitarbeiter [58] geben Säuglingen von diesem Präparat per os 0,06 mg, im. oder iv. 0,02 mg/kg pro die, während Wolf [92] Säuglingen iv. 0,2, Kleinkindern 0,3, Schulkindern 0,4, vom 12. Jahr an 0,6—0,8 mg verabreicht. Laut Weber [88] sei die iv. verabfolgte Dosis 0,08 mg/m^2/24^h bzw. 0,02—0,06 mg/kg/24^h. Die Behandlung leitet er mit 1/3—1/2 der Sättigungsdosis ein und gibt dann 2—4-stündlich 1/6 der Sättigungsdosis.

Wir verabreichen ebenso wie Gegesi Kiss und Szutrély [19] vom Lanatosid C Säuglingen iv. 0,15—0,30 mg, größeren Kindern 0,6 mg. Bei Erfolglosigkeit wird die Injektion in Abständen von 4 Stunden so oft wie-

derholt, daß die in 36 Stunden eingespritzte Menge nicht mehr als 0,06 mg je kg Körpergewicht ausmacht.

Von der *reflektorischen Vagusreizung* (Karotissinus-, Bulbusdruck, Valsalvascher Versuch usw.) ist im Säuglingsalter, in dem der Anfall wegen der nicht charakteristischen Symptome meistensspät zur Beobachtung kommt, selten das Aufhören der supraventrikulären p. T. zu erwarten [19, 88, 92]. Von den medikamentösen Vagusreizmitteln beschleunigen Azetylcholin und seine Derivate die Depolarisation der Muskelzellen und steigern die Ausströmung der K-Ionen, so daß die Repolarisation der Zellen ausbleibt und der ektopische Impuls unterbrochen wird [88]. Die Azetylcholin-Dosis beträgt sc. 1—4 mg [59. 70, 88]. Von den Cholinpräparaten ist die Darreichung von Methacholin im Kindesalter im Hinblick auf seine Nebenwirkungen nicht ratsam [94]; Carbachol wirkt weniger unangenehm und kann daher auch Kindern gegeben werden.

Den Parasympathikus kann man auch mit sc. 0,05—0,5 mg Neostigmin reizen [59], doch ist dies ebenfalls mit Risiko verknüpft: man hat letal ausgegangene Fälle beschrieben [56].

Szutrély und Voltay [82] empfehlen zur Lösung der supraventrikulären Anfälle den Cocktail lytique, zur Prophylaxe der häufigen Attacken das Reserpin. Vom Cocktail lytique injiziert man iv. 0,3 mg/kg, nötigenfalls zwei-dreimal in Intervallen von 20 Minuten wiederholt [19].

Sowohl nach Ansicht der Internisten [78] wie der Pädiater [39] reagiert die supraventrikuläre p. T. günstig auf Adenosintriphosphorsäure (ATP). Von ATP verabreicht man 5—10 mg im. oder iv., im letzteren Fall sehr vorsichtig (Asystolie !). Bei 2 unserer Patienten vermochten wir nach Digitalisbehandlung den Anfall mit diesem Präparat zu beheben.

Für die Behandlung der ventrikulären p. T. benutzte man früher Chinidin; heute sind eher Procainamid und Ajmalin gebräuchlich. Dem Vorschlag von Nadas [59] entsprechend geben wir das Mittel per os: Anfangsdosis 25—50 mg, sodann achtmal zweistündlich 100 mg, falls die Behandlung ergebnislos blieb, zweistündlich 200 mg, ebenfalls achtmal. Es ist uns zwar gelungen, die extrasystolische Form der ventrikulären p. T. bei unserem Patienten (Fall Nr. 16) mit Chinidin zu beeinflussen, doch sind auch seither zeitweise wieder Anfälle aufgetreten.

Procainamid hat ebenso wie Chinidin eine negativ chronotrope und dromotrope Wirkung [95]. Die maximale Blutkonzentration entwickelt sich bei im. Einspritzung nach 15—30 Minuten, bei iv. Zufuhr sofort, im Falle oraler Darreichung nach zwei Stunden [96]. Etwa 60% werden unverändert mit dem Harn ausgeschieden [34]. Dosierung: per os 15 mg/kg 2- bis 4stündlich; iv. 50—100 mg als Einzeldosis. Bei parenteraler Zufuhr darf man die Geschwindigkeit von 15 mg/min nicht überschreiten. Im Verlauf rascher iv. Einspritzung hat man Herzflimmern und Herzstillstand beobachtet [67]. Verney und Mitarbeiter [87] teilten einen Fall mit, in dem ein 10 Jahre altes, an p. T. leidendes Kind

nach iv. Injektion von 200 mg Procainamid verstarb. Wir haben das Mittel zwei Kindern verabreicht; in keinem der Fälle gelang es, die Attacke zu kupieren, dagegen ging die p. T. in beiden Fällen nach der Verabfolgung in Herzflimmern über, wonach es zum Exitus kam. Bei der Beurteilung dieser Fälle darf man nicht außer acht lassen, daß die p. T. bei beiden Kindern im dekompensierten Zustand als Terminalerscheinung aufgetreten ist.

Im Zusammenhang mit Ajmalin, das seit einigen Jahren zur Behandlung von Rhythmusstörungen benutzt wird, besitzen wir keine eigenen Erfahrungen. Die Einzeldosis beträgt bei parenteraler Verabreichung 1 mg/kg [55]. Da das Mittel rasch ausgeschieden wird — nach 30 Minuten sind nur 0,5% der zugeführten Menge im Serum anzutreffen [37] —, wird zwecks Sicherung eines konstanten Blutspiegels die Zufuhr in Form von Tropfinfusion empfohlen [92].

Einige der extrasystolischen Formen der ventrikulären p. T. verhalten sich obigen Mitteln gegenüber refraktär. Nach Bauer und Huber [4] soll man in diesem Fall einen Versuch mit Prednisolon machen.

Die elektrische Konversion der ventrikulären Tachykardie am geschlossenen Thorax ist erstmalig 1961 von Alexander und Mitarbeitern ausgeführt worden (zit. [14)]. Über die Anwendung dieses Behandlungsverfahrens im Kindesalter stehen nur wenige Angaben zur Verfügung [66]. Nach den bisherigen Mitteilungen kommt die elektrische Depolarisation in Frage, wenn mit den Medikamenten kein Resultat erzielt werden kann, wenn diesen Mitteln gegenüber Überempfindlichkeit besteht oder wenn sich der Patient im Kollaps befindet und nicht genügend Zeit vorhanden ist, die Arzneiwirkung abzuwarten [11, 92].

Zwecks Abwehr einer neuen Attacke ist die medikamentöse Behandlung auch nach Abklingen des Paroxysmus fortzusetzen. *Prophylaktisch* pflegt man bei supraventrikulärer p. T. Digitalis, bei ventrikulärer p. T. Procainamid in Form einer Erhaltungsdosis zu geben. Die Behandlung wird fallweise verschieden lange, im allgemeinen 6—8 Wochen durchgeführt, wenn aber ein ätiologischer Zusammenhang mit irgendeiner Grundkrankheit — z. B. Myokarditis — nachgewiesen werden kann, so ist es angezeigt, die Behandlung bis zu deren Heilung fortzusetzen [92]. Heck und Stoermer [23] empfehlen, die Prophylaxe bei Säuglingen im Hinblick auf die gesteigerte Rezidivneigung bis zum Ende des ersten Lebensjahres anzuwenden. Wir haben bei an supraventrikulärer p. T. leidenden Kindern eine 6wöchige, bei Säuglingen eine 6monatige prophylaktische Behandlung mit Isolanid durchgeführt.

Zusammenfassung

Unter 34 615 elektrokardiographisch untersuchten Kindern wurden 18 Fälle von paroxysmaler Tachykardie festgestellt. Von diesen waren 2 Neugeborene, 7 Säuglinge. In 12 Fällen war die paroxysmale Tachykardie supraventrikulär, in 3 Fällen ventri-

kulär bedingt, während der Entstehungsort in 3 Fällen nicht mit Sicherheit bestimmt werden konnte. 5 Patienten starben; in 4 dieser Fälle trat der Paroxysmus in der Terminalphase einer schweren Grundkrankheit auf. Nach dem Anfall wurde bei 2 Kindern ein WPW-Syndrom beobachtet. Anhand der eigenen Fälle und der Literaturangaben werden die diagnostischen Probleme, die Prognose beeinflussenden Faktoren, die therapeutischen Möglichkeiten sowie die Prophylaxe erörtert.

Literatur

1. Anderson, R. C., Adams, F. H.: Congenital paroxysmal tachycardia. — Pediatrics **43,** 668 (1953).
2. Apley, J., Corner, B. D., Gibson, Th. C.: Paroxysmal tachycardia in infancy. — Arch. Dis. Childh. **30,** 517 (1955).
3. Aussendou, A.: Les tachycardies paroxystiques du nourrisson et de l'enfant. — Thèse, Lyon 1957.
4. Bauer, H., Huber, M.: Prednison in Fällen schwer beeinflußbarer paroxysmaler Tachykardie. — Münch. med. Wschr. **102,** 1606 (1960).
5. Bayer, O., Loogen, F., Wolter, H. H.: Der Herzkatheterismus bei angeborenen und erworbenen Herzfehlern. — Thieme, Stuttgart 1954.
6. v. Bernuth, F., den Steinen, R.: Paroxysmale Tachykardie: ein Symptom von Encephalitis. — Z. Kinderheilk. **48,** 686 (1930).
7. Blösche, H.: Herzrhythmusstörungen nach Herzoperationen. — Z. ges. inn. Med. **19,** 125 (1964).
8. Buckland, F. O.: Case of a rapid heart. — Trans. clin. Soc. London **25,** 92 (1892).
9. Bukiet, V. R. D.: La tachycardie paroxystique du nourrisson. — Thèse, Paris 1954.
10. Burwell, W. B., Hendrix, J. P.: Digitalis Poisoning. — Amer. J. Med. **8,** 640 (1950).
11. Büchner, Ch.: Die Notfallstherapie akuter Herzrhythmusstörungen. — Landarzt **41,** 859 (1965).
12. Cammarella, C.: Contributo alla conoscenza della tachicardia parossistica nell'infanzia. — Riv. Clin. pediat. **39,** 489 (1941).
13. Cooke, W. T., White, P. D.: Prognosis in paroxysmal tachycardia and paroxysmal auricular fibrillation. — Brit. Heart J. **4,** 153 (1942).
14. De Sanctis, W.: Electrical conversion of ventricular tachycardia. — J. Amer. med. Ass. **191,** 632 (1965).
15. Diamondstone, A. H., Braveman, B. L., Baker, L. A.: Ventricular tachycardia and bilateral amaurosis produced by quinine poisoning. — Arch. intern. Med. **80,** 763 (1947).
16. Fanconi, G., Wallgren, A.: Lehrbuch der Pädiatrie. — Schwabe, Basel 1958.
17. Freycon, F.: Tachycardie paroxystique ventriculaire. — Pédiatrie **21,** 109 (1966).
18. Garvin, J. A., Kliene, E. M.: Congenital paroxysmal tachycardia. — Amer. Heart J. **33,** 362 (1947).
19. Gegesi Kiss P., Szutrély Gy.: Herz- und Kreislaufstörungen im Säuglings- und Kindesalter. — Akadémiai Kiadó, Budapest 1960.
20. Goldzier, S. E., Diamond, J.: Paroxysmal tachycardia due to ephedrine toxicity. — Pediatrics **47,** 599 (1955).
21. Gottsegen Gy.: Szívbetegségek. — Medicina, Budapest 1961.
22. Haynal, I., Matsch, J.: Supraventrikuläre paroxysmale Tachykardie bei hypopituitären Zuständen und deren Therapie durch Hypophysentransplantation.—Wien. Z. inn. Med. **37,** 76(1956).
23. Heck, W., Stoermer, J.: Zur Klinik und Behandlung der paroxysmalen Tachykardien im Säuglings- und Kindesalter. — Mschr. Kinderheilk. **106,** 361 (1958).
24. Heinecker, R.: Klinik und Therapie lebensbedrohlicher Herzrhythmusstörungen. — Z. inn. Med. **19,** 96 (1964).
25. Heintzen, P.: Differentialdiagnose des Symptoms: Herzrhythmusstörungen, in: Catel, W.: Differentialdiagnose von Krankheitssymptomen bei Kindern und Jugendlichen. — Bd. II. 26. Kap. — Thieme, Stuttgart 1963.
26. Hilrich, N. M., Evrard, J. R.: Supraventricular tachycardia in the newborn with onset in utero. — Amer. J. Obstet. Gynec. **70,** 1139 (1955).
27. Hubbard, J. P.: Paroxysmal tachycardia and its treatment in young infants. — Amer. J. Dis. Child. **61,** 687 (1941).

28. Ivády Gy., Dirner Z.: A gyermekgyógyászati pharmacotherapia alapvonalai. — Medicina, Budapest 1963.
29. Kahlstorf, A.: Das Verhalten der Herzgröße beim Herzjagen. — Klin. Wschr. **15,** 1028 (1936).
30. Kaloud, H., Quaiser, K.: Seltene Rhythmusstörungen im Kindesalter. — Öst. Z. Kinderheilk. **11,** 71 (1955).
31. Kaszás T., Beregszászi Gy.: A WPW-syndroma gyakorisága és megítélése gyermek- és fiatal felnőttkorban. — Orv. Hetil. **104,** 1441 (1963).
32. Kaszás, T.: Ekg-Untersuchungen bei interstitieller (plasmazellulärer) Pneumonie von Säuglingen. — Acta paediat. Acad. Sci. hung. **7,** 83 (1966).
33. Kaszás T., Kecskés J., Krasznai G.: Erscheint demnächst.
34. Kayden, H. J.: The current status of procaine amide in the management of cardiac arrhythmias. — Progr. Cardiovasc. Dis. **3,** 331 (1961).
35. Keith, N. D., Rowe, R. D., Vlad, P.: Heart Disease in Infancy and Childhood. — MacMillan, New York 1958.
36. Kesson, C. W.: Foetal paroxysmal auricular tachycardia. — Brit. Heart J. **20,** 552 (1958).
37. Kleinsorge, H., Gaida, P.: Das Verhalten des Serumspiegels nach intravenöser Injektion von Ajmalin. — Klin. Wschr. **40,** 149 (1962).
38. Koplik, H.: Paroxysmal tachycardia in children. — Amer. J. med. Sci. **154,** 834 (1917).
39. Korányi Gy.: Paroxysmalis tachycardia a gyermekkorban. — Orv. Hetil. **98,** 714 (1957).
40. Kostmann, R., Pehrson, M.: Spädbarnsmyocarditer. — Nord. Med. **50,** 1012 (1953).
41. Köttgen, U.: Kreislauf. — Mschr. Kinderheilk. **105,** 187 (1957).
42. Lang-Gauthier, M.: La tachycardie paroxystique chez l'enfant. — Thèse, Lyon 1956, S. 96.
43. Lepeschkin, E.: Das Elektrocardiogramm. — Steinkopff, Dresden 1957.
44. Leusser, J.: Über Anfälle von Herzjagen. — Münch. med. Wschr. 739 (1917).
45. Levander-Lindgren, M.: Paroxysmal ventricular tachycardia with subsequent myocardial lesion. — Acta paediat. (Uppsala) **37,** 179 (1949).
46. Lewis, T.: Lectures on the Heart. — Hoeber, New York 1915.
47. Lundberg, A.: Paroxysmal tachycardia in infancy. — Acta paediat. (Uppsala) Suppl. 143, 1963.
48. MacIntire, M. S., Freed, A. E.: The Wolff—Parkinson—White syndrome. Report of a case occurring in a mother and infant. — Amer. J. Dis. Child. **89,** 743 (1955).
49. Magyar I.: Belbetegségek elkülönítő diagnosisa. — Medicina, Budapest 1961.
50. Mahaim, I.: De la tachycardie paroxystique chez l'enfant et des causes de sa gravité. — Arch. Mal. Coeur **25,** 752 (1932).
51. Malossi, C.: Sulla tachicardia parossistica nell'infanzia. — Pediatria (Napoli) **39,** 801 (1931).
52. Mannheimer, E.: Paroxysmal tachycardia in infants. — Acta paediat. (Uppsala) **33,** 383 (1945—46).
53. Master, A. M.: Digitoxin intoxication. — J. Amer. med. Ass. **137,** 531 (1948).
54. Meagher, R. P.: Paroxysmal tachycardia in infants and children. — Dis. Chest **37,** 125 (1960).
55. Mehrpuyan, T.: Ajmalin (Gilurytmal)-Behandlung bei Herzrhythmusstörungen in der Pädiatrie. — Münch. med. Wschr. **108,** 1770 (1966).
56. Merril, G. G.: Neostigmine toxicity; report of fatality following diagnostic test for myasthenia gravis. — J. Amer. med. Ass. **137,** 362 (1948).
57. Mottu, T., Bamatter, F., Dayer, L., Mégevand, A.: Tachycardie paroxystique chez un nouveau-né. — Cardiologia (Basel) **35,** 269 (1959).
58. Nadas, A. S., Daeschner, C. W., Roth, A., Blumenthal, S. L.: Paroxysmal tachycardia in infants and children. Study of 41 cases. — Pediatrics **9,** 167 (1952).
59. Nadas, A. S.: Pediatric Cardiology. — Saunders, Philadelphia 1957.
60. Nitsch, K.: Das W. P. W.-Syndrom im Kindesalter. — Pädiat. Prax. **3,** 195 (1964).
61. Nyirő Gy.: A szívdobogásról a neuropsychiater szemével. — in: Határterületi differenciáldiagnosztika (szerk.: Mosonyi L.) — Medicina, Budapest 1966.
62. Öhnell, R. F.: Pre-excitation. A cardiac abnormality. — Acta med. scand. Suppl. 152 (1944).
63. Opitz, H., De Rudder, B.: Pädiatrie. — Springer, Berlin 1957.
64. Parenzan, L., Granata, G.: La tachicardia parossistica nell'infanzia. — Minerva pediat. **2,** 175 (1950).
65. Piotti, A.: Die paroxysmale Tachykardie, bedingt durch isolierte interstitielle Myocarditis des rechten Vorhofs. — Cardiologia (Basel) **9,** 121 (1945).
66. Pryor, R., Blount, S. G.: Refractory supraventricular tachycardia in infancy.

External countershock termination. — Amer. J. Dis. Child. **107,** 428 (1964).
67. Read, J. M.: Fatal ventricular fibrillation following procaine amide hydrochloride therapy. — J. Amer. med. Ass. **149,** 1330 (1952).
68. Ringel, J.: Je paroxysmální tachykardie viscerální formou epilepsie? — Čs. Pediat. **19,** 399 (1964).
69. Robinson, S. J.: Treatment of Cardiac Arrhythmias. — Pediat. Clin. N. Amer. **11,** 315 (1964).
70. Rossi, E.: Herzkrankheiten im Säuglingsalter. — Thieme, Stuttgart 1954.
71. Rywkin, I. A.: Beitrag zur Frage der Vererbung des Herzjagens. — Z. klin. Med. **129,** 1 (1935).
72. Sancetta, S. M., Redding, T. H., Haubrich, W. S.: Supraventricular tachycardia in the fetus, report of a case. — New Engl. J. Med. **247,** 943 (1952).
73. Scarizza, P. M.: Tachicardia parossistica e trauma cranico. — Minerva pediat. **5,** 768 (1953).
74. Schachnow, N., Spellman, St., Rubin, I.: Persistent supraventricular tachycardia. Case report with review of literature. — Circulation **10,** 232 (1954).
75. Scherf, D., Boyd, L. J.: Klinik und Therapie der Herzkrankheiten und Gefäßerkrankungen. — Springer, Wien 1955.
76. Sigler, L. H.: Cardiovascular disease. Fundamentals, differential diagnosis, prognosis and treatment. — New York 1949. cit. 81.
77. Silverman, J. J., Race, O. M.: Paroxysmal tachycardia with a ventricular rate of 365 per minute. — Amer. Heart J. **37,** 1139 (1949).
78. Somló, E.: A paroxysmalis tachycardiák atriphos-therapiájáról. — Orv. Hetil. **97,** 26 (1956).
79. Spang, K.: Das Elektrokardiogramm bei der Diphtherie. — Arch. Kreisl-Forsch. **12,** 343 (1943).
80. Spang, K., Welsch, A.: Das Herz beim Scharlach. — Arch. klin. Med. **193,** 88 (1948).
81. Spang, K.: Rhythmusstörungen des Herzens. — Thieme, Stuttgart 1957.
82. Szutrély, Gy., Voltay, B.: Die Behandlung des supraventrikularen paroxysmalen Tachykardie mittels Herabsetzung der Reizbarkeit des adrenergischen Nervensystems. — Schweiz. med Wschr. **87,** 465 (1957).
83. Tint, E. G., Zhukowa, J. K. (Тинт, Е. Г., Жукова, И. К.) О желудочковой форме пароксизмальной тахикардии у детей. Педиатрия **9,** 89, (1963).
84. Tollas, H.: Über einen Fall von intrauterin festgestellter paroxysmaler Tachykardie. — Zbl. Gynäk. **57,** 60 (1933).
85. Turay, P., B. Pintér, G., Gimesy, F.: Methaemoglobinaemiával társult paroxysmalis tachycardia csecsemőkori esete. — Gyermekgyógyászat **13,** 26 (1962).
86. Unghváry, L.: Klinikai és kísérleti elektrokardiográfia. — Medicina, Budapest 1958.
87. Verney, R. H., Perrin, A., Bethenod, M., Nieslas, A.: Syndrome de Stokes Adams observé au cours d'une myocardite aigue chez un enfant de 10 ans. — Pédiatrie **15,** 442 (1960).
88. Weber, J. W.: Die Behandlung der paroxysmalen Tachykardie im Kindesalter. — Praxis **52,** 843 (1963).
89. Wilburne, M., Mack, E.: Paroxysmal tachycardia in utero. — J. Amer. med. Ass. **154,** 1337 (1954).
90. Willi, H. Pathologie des Neugeborenen, in: Lehrbuch der Geburtshilfe. Herausg.: —Koller, Th.: Karger, Basel 1948.
91. Wilson, M. G., Lubschez, R.: Prognosis for children with congenital anomalies of the heart and central vessels. — J. Pediat. **21,** 23 (1942).
92. Wolf, D.: Herzrhytmus- und Reizleitungsstörungen, in: Handbuch der Kinderheilkunde. Herausg.: Opitz, H., Schmid, F. Springer, Berlin 1966. Band VII.
93. Wood, M.: Diseases of the Heart and Circulation. — Eyre and Spottiswoode, London 1956.
94. Young, D.: Paroxysmal supraventricular tachycardia in infancy: Report of a case treated with methacholine. — Amer. J. Dis. Child. **105,** 88 (1963).
95. Zapata-Diaz, J., Cabrera, E., Mendez, R.: An experimental and clinical study of the effects of procaine amide (pronestyl) on the heart. — Amer. Heart J. **43,** 854 (1952).
96. Zeh, E.: Über die Behandlung von Extrasystolen bei Herzinsuffizienz und Herzglykosidtherapie mit Novocamid. — Med. Klin. **49,** 409 (1954).

Dr. T. Kaszás
Gyermekklinika
Debrecen, Ungarn

Recensiones

Vasoaktive Amine—Schockbehandlung. Herausgegeben von J. L. SCHELLING und L. K. WIDMER. Bibliotheca Cardiologica Fasc. 17. S. Karger Verlag, Basel—New York 1966. VI + 136 Seiten, 13 Abbildungen. sFr. 41. —

Dieser Band, der die Vorträge und Diskussionen eines Symposiums der Schweizerischen Angiologischen und Kardiologischen Gesellschaften enthält, bietet viel Interessantes. Nach dem einleitenden Vortrag von LANGEMANN über die Katecholamine erwähnte HÜRLIMANN, daß das Noradrenalin der sympathischen Nervenendigungen auch durch Dopamin ersetzt werden kann, so daß durch Reize Dopamin freigesetzt wird. Das bedeutet, daß z. B. Metaraminol den Blutdruck nur solange hebt, bis es Noradrenalin freisetzt, und sobald im Nervenende ein Teil des Noradrenalins durch Metaraminol ersetzt wird, führt das Mittel zur Blutdrucksenkung. KÄSER berichtete über die Differenzierungsmöglichkeiten zwischen Phäochromocytom und anderen Tumoren durch Bestimmung einzelner vasoaktiver Amine im Urin. Nach dem Vortrag von GREENFIELD über die Wirkungen von Adrenalin und Noradrenalin auf den Extremitätenkreislauf widerlegte THÖNEN die Hypothese, wonach die Noradrenalin-Inaktivierung durch die Verbindung mit den Rezeptoren bedingt wäre; laut ihm sollen die Alphablocker die Inaktivierung des Noradrenalins verlangsamen, indem sie dessen Wiederaufnahme in die Nervenendigung hemmen. LASZT sprach dann über den Einfluß des Kaliums auf die vasopressorische Wirkung der Katecholamine.

Im zweiten Teil erörterten MORET und Mitarb. die Wirkung der Katecholamine auf das kardiovaskuläre System aufgrund von Hundeversuchen und besprachen dann die Behandlung des kardiogenen Schocks. Sie lehnen die Pressorbehandlung ab, da diese das sowieso schon herabgesetzte Minutenvolumen weiter vermindert und den sowieso erhöhten peripheren Widerstand noch weiter steigert. Statt Vasopressoren wird Isoprenalin empfohlen, das das Schlagvolumen erhöht und die periphere Zirkulation fördert. Doch ruft das Mittel manchmal eine Tachykardie oder Arrhythmie hervor; dann sinkt die periphere Durchblutung, und die Behandlung darf nicht fortgesetzt werden. Leider bricht hier der Gedankengang ab: »Il faut passer alors à un autre traitement, mais lequel? Peut-être que les bloqueurs du sympathique . . . vont apporter des nouveaux moyens thérapeutiques« — schreiben die Verfasser ohne auf die Ergebnisse der Depressorbehandlung einzugehen. Auch in der Diskussion findet man denselben Mangel, ja IMHOF behauptet, daß »keine Gründe bestehen, von der Pressortherapie abzuweichen, da bis jetzt einzig die Vasopressoren eine Abnahme der Mortalität von 90 auf 60% herbeiführen können«. Abgesehen davon, daß dies zur Zeit des Symposiums nicht mehr stichhaltig war, klingt der Satz etwas paradox, besonders da im Vortrag von der bekannten und damals zehnjährigen Binder-Agressschen Arbeit abgesehen nur solche

zitiert werden, die keine Verbesserung durch eine Pressorbehandlung registrieren konnten. Das geht übrigens auch aus REYMONDS Aussprache klar hervor: An der Medizinischen Klinik Lausanne wurden 1955–59 nur 7% der 220 Infarktfälle, dagegen 1960–65 schon 27% der 443 Fälle mit Vasopressoren behandelt; in der ersten Periode betrug die Mortalität 40%, in der zweiten 42%, eine Statistik, die Biörcks Stockholmer Beobachtungen völlig entspricht.

Der letzte Teil des Buches befaßt sich mit dem nicht-kardiogenen Schock. PERRET und ENRICO berichten über die Gefahren der Pressorbehandlung, die sie, außer bei anaphylaktischem Schock, schroff ablehnen. Zur Behandlung werden die Korrektion des zirkulierenden Blutvolumens (unter Registrierung des Zentralvenendruckes) und der Azidose, Sauerstoff, schließlich bei ungenügender Reaktion und beim septischen Schock hohe Dosen von Glykokortikoiden empfohlen. Bezüglich der sympatholytischen Therapie findet man keine Angaben, doch berufen sich die Verfasser auf die Resultate von Nickerson und anderen mit der Phenoxybenzaminbehandlung. Auffallend ist, daß Chlorpromazin und die mit diesem Mittel in den vergangenen 15 Jahren erreichten günstigen Resultate gar nicht erwähnt werden. Ebenso zurückhaltend waren die Diskussionsredner, da z. B. ROTHLIN beim postoperativen Blutdruckabfall Adrenalin, PARRAY beim Schock Angiotensin und WEBER Isoprenalin empfehlen.

P. V. VÉGHELYI

Säuglingssterblichkeit. Herausgegeben von W. HESSELBARTH, R. SCHORR, K. WINTER. Georg Thieme Verlag, Leipzig 1966. 326 Seiten, 102 Abbildungen. MDN 22.40

Der vorliegende Band veröffentlicht die an einem in Berlin 1963 organisierten Symposium gehaltenen Vorträge.

Das erste Kapitel befaßt sich mit dem Begriff und den Untersuchungsmethoden der Säuglingssterblichkeit. Das zweite Kapitel bietet eine weitgreifende und eingehende Übersicht über die Säuglingssterblichkeit in der DDR. Das fast 150 Seiten umfassende Kapitel erörtert die Organisationsfragen und die Aufschlüsselung der Säuglingssterblichkeit nach den verschiedensten Gesichtspunkten. Vom demographischen Standpunkt ist besonders der sich mit der mittleren Lebenserwartung beschäftigende Teil interessant. Ein spezielles Kapitel erörtert die Zustände der Säuglingssterblichkeit in der Umgebung von Halle, mit besonderer Hinsicht auf das Geburtsgewicht. Das letzte Referat dieses Kapitels wiedergibt die Synthese der Arbeitsbedingungen im Kampf gegen die Perinatale- und Säuglingssterblichkeit und die Aufgaben der Zukunft.

Das dritte Kapitel enthält Referate aus 9 Staaten über die Resultate des Kampfes zur Herabsetzung der Säuglingssterblichkeit, das vierte befaßt sich mit den sozialen und ärztlichen Beziehungen der perinatalen Sterblichkeit. Die Frage der Rh Inkompatibilität wurde auch erörtert. Das fünfte Kapitel analysiert die späte und frühkindliche Sterblichkeit, den plötzlichen Tod, die infektionsbedingte Mortalität und die Letalität der Pneumonien. Das nächste Kapitel versucht, auf Grund der bisherigen Ergebnisse die wahrscheinlichen Perspektiven zu schildern. Die Notwendigkeit internationaler Zusammenarbeit wurde betont.

Wie es im Vorwort behauptet wird, war es vor 30 Jahren tatsächlich unvorstellbar, daß eine Säuglingssterblichkeit von 15‰ in ganzen Ländern über Jahre hinans erreicht werden könne. Um die weiteren Ziele zu verwirklichen, ist eine enge internationale Kooperation zwischen Medizinern, Demographen, der biologischen und Sozialdisziplinen unerläßlich.

J. NEMESKÉRI

P. LUNDSGAARD–HANSEN: *Sauerstoffversorgung und Säure-Basenhaushalt in tiefer Hypothermie.* Springer-Verlag Berlin – Heidelberg – New York 1966. VIII + 91 Seiten mit 15 Abbildungen Preis DM 18.–

Obwohl sich diese Monographie der Serie Anaesthesiologie und Wiederbelebung mit der Hypoxie während der chirurgischen Hypothermie beschäftigt, sind die mitgeteilten Beobachtungen für die pädiatrische Unterkühlung voll gültig. Da die direkte Messung einer Sauerstoffschuld klinisch kaum möglich ist, wurde zu ihrer Charakterisierung das aufgrund zweier zeitlich getrennter Bestimmungen von Lactat und Pyruvat errechnete HUCKABEEsche excess lactate angewandt. Mit Hilfe dieser Systeme (d. h. des einfachen Lactat/Pyruvat Quotienten bzw. des excess lactate) konnte die hypoxiche von der nicht hypoxyschen metabolischen Azidose differenziert und ferner die Tatsachen festgestellt werden, daß bei 30°C Körpertemperatur (natürlich ohne Kreislaufunterbrechung oder Wiedererwärmungskrise) keine Hypoxie besteht, in tiefer Hypothermie der Sauerstoffbedarf eher mit der höheren Muskel- als mit der niedrigeren Bluttemperatur korreliert, und es konnte auch bestimmt werden, in welchem Maße die Hypothermie zum Basendefizit beiträgt. Da Milchsäure und Brenztraubensäure die Blutliquorschranke nur schwierig passieren, konnten die Vorgänge im Gehirn nicht beurteilt werden.

Das Büchlein, das eine ausgezeichnete Bibliographie enthält, bietet viel Wissenswertes für einen jeden, der sich mit hypoxischen Zuständen experimentell beschäftigt oder klinisch beschäftigen muß, und wird dazu beitragen, daß man GOLLANS Worte, die es als Motto zitiert, immer vor Augen hält: A large oxygen debt cannot be repaid to the patient but only to his survivors.

P. V. VÉGHELYI

Die Prophylaxe frühkindlicher Hirnschäden. Herausgegeben von R. ELERT und K. A. HÜTER. Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1966. VIII + 207 Seiten, 110 Abbildungen, 41 Tabellen. DM 28,—

In der Ätiologie der Hirnschäden kommt eine ganze Reihe solcher Faktoren vor, welche beim heutigen Stand unseres Wissens für die prophylaktische Tätigkeit unzugänglich sind. Der günstigen Gestaltung der Statistiken in bezug auf die perinatale Mortalität gegenüber steht jedoch die hartnäckige Beständigkeit der hohen Zahl der Hirnschäden als ein bestürzender Kontrast da, und es kann bei weitem nicht behauptet werden, daß wir in ihrer Prophylaxe alle Möglichkeiten ausgenützt hätten.

Dieser Band enthält die Referate und Diskussionen des Düsseldorfer Symposiums des Verbandes Deutscher Vereine zur Förderung und Betreuung spastisch gelähmter Kinder. Laut BICKEL gehört an Hand von optimistischen Schätzungen 30—40% der Bevölkerung der europäischen Länder in irgendeine Kategorie der Oligophrenie; innerhalb dieser beträgt die Häufigkeit der Imbezilen (mit einem I. Q. unter 50) 5% und jene der Idioten (I. Q. unter 20) 2,5%. Laut GROSS muß in der Bundesrepublik mit jährlich 1500—2000 solchen perinatalen Schäden gerechnet werden, deren Folge eine spastische Lähmung ist.

Gleichzeitig teilte ELERT mit, daß in der Bundesrepublik die Notwendigkeit der serologischen Schwangerenkontrolle noch immer nicht vollwertig anerkannt wird und aus sog. ökonomischen Gründen ein gewisser Widerstand gegen die systematische Untersuchung der Neugeborenen zu vermerken ist. Für fortschrittliche Ärzte und Staatsangestellte ist die Tatsache jedoch unbestreitbar, daß es nicht nur vom humanistischen, sondern auch vom ökonomischen Standpunkt unerläßlich ist, die Familie und den Staat vor jenen unermeßlichen Leiden zu schützen, welche die Erziehung, aber noch eher die Fürsorge, die Betreuung des mit Hirnschäden belasteten Kindes bedeutet.

Diese Ansicht widerspiegelte sich auf dem ganzen zweitägigen Symposion, an welchem 24 Vorträge gehalten und diskutiert wurden. Diese umfaßten sozusagen jeden Aspekt der Tätigkeit des Geburtshelfers und des Kinderarztes.

Den einleitenden Vorträgen von VEITH und HUTH, welche die pathologischen und klinischen Beziehungen der bereits entwickelten Schäden erörterten, folgte die

Besprechung der geburtshelferischen Aufgaben. Zur Charakterisierung der vielseitigen Erhellung genügt es, wenn wir jene Punkte erwähnen, deren Zusammenhänge mit den Hirnschäden untersucht wurden: Schwangerschaftsberatung (MEINRENKEN); Geburtsleitung (HÜTER); operative Geburtsleitung (BOLTE und STEINMANN); Anästhesie (BECK); und der in seiner Bedeutung immer mehr und mehr anerkannte pathogenetische Faktor, die Schwangerschaftstoxikose (FRIEDBERG).

Ein vornehmer Platz wurde der Erkennung der intrauterinen hypoxischen Zustände, der Amnioskopie und der Mikroblutuntersuchungen (SALING), dem intrauterinen EKG und der Tokographie (HAMMACHER) und den damit zusammenhängenden theoretischen Fragen (DEROM) eingeräumt. Nebst den klassischen Behandlungsweisen des Morbus haemolyticus (BERG, HÜTER, KÄSER, KUBLI), zu denen die neueren Möglichkeiten der intrauterinen Diagnose und der Transfusion gehören, wurden von SCHNEIDER und PREISLER die ersten vielversprechenden Ergebnisse der prophylaktischen Sensibilisierung mit anti-D-Gammaglobulin erörtert.

Ohne Anspruch auf Vollständigkeit sollen noch das in der Behandlung der Neugeborenenasphyxie einen großen Fortschritt bedeutende Reanimationszentrum (KOLLER und GAMP) erwähnt werden, ferner die Methoden zur Diagnose der angeborenen Stoffwechselstörungen (BICKEL), ein Gebiet wo die europäische Medizin leider sehr zurückgeblieben ist.

Am Symposium wurden viele interessante Fragen aufgeworfen, und Dank gebührt den Herausgebern und dem Verlag für die rasche Publikation des Materials.

J. ROSTA

W. HESS: *Die Erkrankungen der Gallenwege und des Pankreas.* Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1961. XXIV + 622 Seiten, 267 Abbildungen in 518 Einzeldarstellungen. DM 142,—

Der Verfasser betont im Vorwort, daß er sich das Ziel gesetzt hat, den praktizierenden Chirurgen mit den modernen diagnostischen Verfahren bekannt zu machen. Somit ist der Chirurg bereits vor dem Eingriff in der Lage, die genaue Diagnose zu stellen und dadurch die beste Operationslösung auch in seltenen und atypischen Fällen zu wählen. Dieses Ziel wurde in diesem leicht verständlichen Werk vollständig erreicht, welches selbst für den in der Gallenchirurgie weniger bewandten Chirurgen eine sichere Orientation bietet. Das Buch gliedert sich in sieben Kapitel, die die chirurgische Anatomie der Gallenwege und des Pankreas, ferner deren Physiologie, Pathologie, Klinik, Diagnostik enthalten; in einem separaten Kapitel werden intraoperative Diagnostik, Technik, Operationsvorbereitung und Anästhesie, postoperativer Ablauf und Komplikationen, und zuletzt die postoperativen Beschwerden erörtert. Ein großes Verdienst des Verfasser ist, daß er auch so seltene Krankheitsbilder wie z. B. die bronchobiliäre Fistel bespricht. Außerdem werden nicht nur die Ergebnisse der modernen Untersuchungsmethoden (Radiomanometrie, Pankreatographie), sondern auch deren genaue Technik beschrieben. Die Operationstechnik wird reichlich mit Bildern illustriert. Schließlich werden die fernen Komplikationen, so z. B. die Lungen- und Herzstörungen erörtert. Hier werden sowohl die Methoden zu ihrer Verhinderung wie auch jene zur Lösung der bereits entfalteten Komplikationen angeführt.

Das sechsjährige Werk ist bei weitem nicht veraltet und bietet viele nützliche Direktiven zur zeitgemäßen chirurgischen Behandlung von Gallenwegs- und Pankreas-Erkrankungen.

I. HITTNER

Pädiatrische Neurochirurgie. Herausgegeben von J. GERLACH, H. P. JENSEN, W. KOOS, H. KRAUS. Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1967. XIV + 875 Seiten, 635, teils farbige Abbildungen in 889 Einzeldarstellungen. DM 287.—

Die pädiatrische Neurochirurgie entstand als die Synthese der Neurochirurgie, der Kinderchirurgie, der Pädiatrie und Kinderneurologie. Zu ihrer Ausübung ist jedoch auch die Mitwirkung des Röntgenologen, des Ophthalmologen, Otoneurologen, Anästhesiologen, Laborspezialisten und Pathologen erforderlich. Es ist also wohlverständlich, daß der auf einem derart verzweigten Gebiet arbeitende Arzt nur in einem kleinen Teil des Faches gründliche Kenntnisse aufweisen kann und zur pädiatrischen Neurochirurgie also die Kooperation, Team-Arbeit mehrerer Fachleute nötig ist.

Das Resultat einer solchen Teamarbeit ist die vorliegende schöne und wertvolle erste deutschsprachige Monographie über die pädiatrische Neurochirurgie. Das Buch wurde von nicht weniger als 27 Spezialisten verfaßt und ist im Vergleich zu den wenigen bisher erschienenen Kinder-Neurochirurgien wesentlich bedeutender sowohl in bezug auf Umfang wie auch Inhalt; außerdem dokumentiert das Werk die Selbständigkeit der pädiatrischen Neurochirurgie.

Der Allgemeine Teil des vorliegenden Bandes faßt in drei, der Spezielle Teil in elf Kapiteln all das zusammen, was man über die pädiatrische Neurochirurgie wissen muß. Das erste Kapitel des Allgemeinen Teils behandelt die anatomischen, physiologischen und genetischen Verhältnisse des Säuglings- und Kindesalters. — Das zweite Kapitel befaßt sich eingehend mit neurologischer Untersuchung, Röntgen, Liquoranalyse, Kontrastverfahren, EEG, Elektromyographie, Isotopmethoden, Echo-Enzephalographie usw. Der zeitgemäße Text und das reiche und lehrreiche Abbildungsmaterial sind hervorragend. Das dritte Kapitel des Allgemeinen Teils befaßt sich mit der Narkose, und der prä-, intra- und postoperativen Behandlung.

Die umfangreichenen Kapitel des Speziellen Teils erörtern die Fragen mit monographischer Gründlichkeit. Über fast hundert Seiten sind den Entwicklungsanomalien gewidmet. Der Hydrozephalus wird in einem separaten Kapitel besprochen, dann werden die Operationsmöglichkeiten und deren Ergebnisse zusammengefaßt. — In dem die subduralen Ergüsse beprechenden Abschnitt werden Ätiologie, Pathogenese und Pathophysiologie besprochen und anschließend das klinische Bild und die verschiedenen Methoden zur Bestimmung der Größe des Ergusses erörtert. Nebst der Subdurographie werden wertvolle Angaben über die Echo- und Gamma-Enzephalographie angeführt, welche sich diagnostisch gut bewährten. Dieses praktisch so wichtige Kapitel wird mit eingehenden therapeutischen Hinweisen vervollständigt. — Das nächste Kapitel befaßt sich mit der Traumatologie. Verhältnismäßig wenig Platz wird den neurochirurgischen Möglichkeiten bei plastischen Operationen und spastischen Paresen gewidmet. Die Geschwülste, das klassische Problem der Neurochirurgie, werden auf mehr als 200 Seiten erörtert; dabei werden die diagnostischen und therapeutischen Fragen besonders gründlich besprochen. Ein kurzer Abschnitt befaßt sich mit den chemotherapeutischen Möglichkeiten der Tumoren. Die Gefäßanomalien und -krankheiten, welche bereits im Kindesalter eine Behandlung benötigen (Angiome, arteriovenöse und sakkuläre Aneurysmen, zerebrale Venethrombose usw.) werden in einem separaten Kapitel besprochen. Je ein Kapitel umfaßt die Fragen der infantilen Zerebralparese, der extrapyramidalen Motilitätsstörungen, der Entzündungskrankheiten des Nervensystems und die neurochirurgisch wichtigen und differentialdiagnostisch schweren Krankheitsbilder des Zentralnervensystems.

Die Herausgeber haben ihre Aufgabe ausgezeichnet gelöst, die Arbeit bildet trotz der vielen Mitarbeiter eine vollständige Einheit. Es ist in jedem einzelnen Kapitel gelungen, die Spezialfragen der pädiatrischen Neurochirurgie in den Vordergrund zu stellen. Es wäre vielleicht angebracht, bei der nächsten Ausgabe die Probleme der Säuglings-Neurochirurgie in einem separaten Kapitel zu erörtern.

Das Buch dürfte in keinem pädiatrischen Institut fehlen. J. SZÉNÁSY

Humangenetik. Band V/2. Psychiatrische Krankheiten. Herausgegeben von P. E. BECKER. Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1967. 613 Seiten, 105, zum Teil farbige Abbildungen, 60 Tabellen. DM 190,–

Jedes einzelne Kapitel dieses Bandes ist aufregend wie ein Roman von Simenon. Der Vergleich dürfte vielleicht in der Beziehung nicht treffend sein, daß im letzten Kapitel eines Kriminalromans jedes Problem gelöst wird, die Kapitel des vorliegenden Werkes jedoch mit der endgültigen Lösung notwendigerweise schuldig bleiben.

Obwohl wir vorläufig noch nicht in der Lage sind, zu den tiefsten Wurzeln der Pathogenese vorzudringen, bereicherten uns die letzten zehn Jahre mit unzähligen neuen Kenntnissen, von denen viele in eben diesem Band erörtert werden. Dieser Band faßt nämlich die Ergebnisse der molekularen Genetik und der Cytogenetik zusammen. Diese wurden aus dem Grund in diesen psychiatrischen Teil eingereiht, weil die molekularbedingten und mit metabolischen Störungen einhergehenden Embryopathien und die cytogenetisch erfaßbaren Chromosomenanomalien fast alle mit Schwachsinn einhergehen. Jene Erkrankungen, welche nicht mit Schwachsinn einhergehen, wie z. B. die Mucoviscidose, werden hier nicht besprochen.

Das musterhafte Kapitel über den metabolischen Schwachsinn wurde in einer glücklichen Kooperation von Repräsentanten der zwei am meisten beteiligten Disziplinen, dem Pädiater BICKEL und dem Humangenetiker CLEVE verfaßt. Es werden fast 50 Krankheitsbilder erörtert, die mit Hilfe der Molekulargenetik näher definiert und teilweise auch therapeutisch zugänglich gemacht wurden, so z. B. die Phenylketonurie, Galaktosämie, Wilsonsche Krankheit, der renale Diabetes insipidus, und die weniger geklärten Thesaurismosen (Niemann-Pick, Tay-Sachs usw.). Für die heute noch mit anderen Diagnosen versetzten Todesfälle im Neugeborenenalter dürften manche in der Pädiatrie noch wenig bekannte oder schwer erkennbare Enzymopathien verantwortlich sein. Von diesen seien die Pyridoxinabhängigkeit und die verschiedenen Aminacidurien, besonders die Zystinurie erwähnt.

Ein anderes aufregendes Kapitel stammt aus der Feder von LENZ. Es faßt die mit Schwachsinn einhergehenden autosomalen Anomalien (die Anomalien der Sex-Chromosomen enthält der I. Teil des III. Bandes) zusammen. Kurz, im ganzen auf 80 Seiten, wird eine ausgezeichnete, die nahezu vollständige Literatur kritisch zusammenfassende Übersicht der autosomalen Trisomie, der partiellen Monosomie, der Mosaiken, der Ringchromosomen und anderen speziellen Karyotypen und der damit einhergehenden Phänotypanomalien geboten. Das Leitprinzip ist die Besprechung der Anomalien des Karyotyps, wobei auch Krankheitsbilder ohne psychiatrische Beziehung behandelt werden.

Die beiden erwähnten Kapitel befaßen sich mit genetisch mehr oder weniger geklärten Krankheitsbildern. Im ersten finden wir die »ein Gen ein Enzym«-Krankheiten, welche in der Mehrzahl einem einfachen, meistens rezessiven Erbgang folgen. Die im zweiten Kapitel erwähnten Krankheiten weisen einen komplizierteren und weniger klaren Pathomechanismus auf, deren cytogenetische Grundlage jedoch bereits genügend bekannt ist.

In den übrigen Kapiteln ist die Lage schon anders. Hier sind die genetischen Zusammenhänge noch kaum übersehbar und zwar nicht nur im Vergleich mit den obigen, sondern auch mit den Krankheiten des Auges, oder der Knochen und Muskeln. Dies wird gleich klar, wenn wir die einzelnen Kapitel der Reihe nach betrachten.

Im ersten Kapitel beschäftigt sich KOCH mit der Epilepsie und deren von GOWER 1908 als *the borderline of epilepsy* bezeichneten Grenzgebieten. Letztere haben sich seither erweitert und umfassen heute die Migräne, die Synkope, die infektiösen Krämpfe des Kindesalters, viele Fälle der Enuresis, die psychischen Äquivalenten, die Narkolepsie. Ein ausgezeichnetes Bild wird über das familiäre Vorkommen der Krankheiten und der noch wenig ge-

klärten genetischen Zusammenhänge geboten. Die sich auf die Vererbung des EEG-Typs und auf die Zwillings- und Familienforschung stützende Diskussion ist besonders interessant und neuartig. In einem anderen Kapitel befaßt sich KOCH mit einigen mit Schwachsinn einhergehenden erblichen Syndromen, deren anderes führendes Symptom gewöhnlich eine Haut- oder Augenveränderung ist (Ichthyosis, Keratosis palmo-plantaris, Incontinentia pigmenti Bloch-Sulzberger usw.; Cataracta congenita, Mikrophthalmus, Retinitis pigmentosa, Aniridie usw.) und deren Erbgang mehr oder weniger geklärt ist.

Diejenigen Typen des Schwachsinns, die in keinem Zusammenhang mit einer Enzymopathie, Chromosomenanomalie oder einem Syndrom zu stehen scheinen, also der sog. »idiopathische« Schwachsinn, wurden der Psychiaterin ZERBIN-RÜDIN zugeteilt. Sie bespricht auch die in genetischer Beziehung ebenso ungeklärten hirnatrophischen Prozesse. Mit diesen Krankheiten befaßte sich die Genetik noch wenig. Doch wäre diese Aufgabe auch keine leichte, da wir bei den einzelnen Krankheiten — denken wir nur an den idiopathischen Schwachsinn oder die senile Demenz — ohne die Möglichkeit einer genauen Abgrenzung mit den genetischen Untersuchungsmethoden, also mit Familienuntersuchung, Zwillingsforschung und Populationsanalyse, schwerlich etwas erreichen könnten.

Nicht viel besser ist die Situation in bezug auf die Schizophrenie und die manisch-depressiven Psychosen, die ebenfalls von ZERBIN-RÜDIN behandelt werden. Die angeführten Schwierigkeiten bestehen auch hier, doch bietet die genetisch orientierte Literatur bereits viel mehr Information, an Hand welcher es der Autorin gelang, ein übersichtliches Bild über die bisherigen Ergebnisse und Feststellungen zu bieten.

Im letzten, kaum einen Bogen umfassenden Kapitel bespricht STÖRMGREN die genetischen Bezeihungen der Neurosen und Psychosen. Hier werden ganz kurz, sozusagen in Schlagworten, die Zwangsneurosen, ferner die genetischen Beziehungen der Enuretiker, der Homosexuellen und der Persönlichkeiten mit X und Y Chromosomenanomalie angeführt. Ein Nachtrag, der die 1966 beschriebene Frequenz der XYY Anomalie unter den aggressiven Kriminellen von übernormaler Körperhöhe erörtert, beweist am besten, daß das Buch die Literatur sozusagen bis zum Moment des Druckes verfolgt.

Inhalt und Ausstattung des Buches sind den bisher erschienen Bändern voll würdig. Der Kreis der Leser wird und soll sich aus Pädiatern, Internisten, Neurologen, Psychiatern und Anthropologen zusammenstellen, doch auch jene, die sich mit irgendeinem Teil der Genetik befassen, können vieles aus dem Werk profitieren.

GY. LENÁRT

R. J. CORBOZ: *Spätreife und bleibende Unreife*. Springer-Verlag, Berlin—Heidelberg—New York 1967. 123 Seiten mit 11 Abbildungen. DM 42.—

Die vorliegende Monographie beschäftigt sich mit einem relativ wenig geklärten Syndrom, dem psychischen Infantilismus. Nach einer historischen Übersicht wird der scheinbare Widerspruch erklärt, daß wir im Kindesalter von Infantilismus reden. Wenn eine Retardation der affektiven Entwicklung festgestellt wird, ist die nächste Frage, ob es sich um eine symptomatische Störung oder die Folge einer konstitutionellen Verspätung der Entwicklung handelt. Prognostisch muß im letzteren Fall festgesetzt werden, ob wir einer Spätreifung gegenüberstehen, oder dem Vorzeichen eines auch im Erwachsenenalter bleibenden Infantilismus. Zur Entscheidung dieser Frage fehlen die genauen Kriterien und so wurden vom Verfasser an 80 Probanden (62 Männer und 18 Frauen) katamnestische Untersuchungen durchgeführt und die Resultate ausführlich analysiert und mit adäquaten Kontrollen verglichen. Die psychologische Untersuchung bestand aus Studium der Anamnese, Explo-

ration und verschiedenen Testen (Baumzeichnung, Z-Test, schriftlicher Lebenslauf).

Eine weitere Zielsetzung war, die Bedeutung der affektiven Entwicklungsretardation bei der Einschulung und in der Periode der militärischen Rekrutierung festzustellen. Falls eine affektive Entwicklungsverzögerung symptomatisch ausgeschlossen werden kann, darf auf eine konstitutionelle Retardation geschlossen werden. Vom Standpunkt der weiteren Entwicklung werden zwei Kategorien unterschieden: *a)* Spätreife und *b)* bleibende Unreife. Beide Anomalien weisen eine familiäre Häufung auf. An Hand von Nachuntersuchungen wurde festgestellt, daß die Spätreife viel häufiger ist als die bleibende Unreife.

Vom psychologischen und kinderpsychiatrischen Standpunkt bietet das Werk neue Ausgangspunkte auf einem Gebiet, wo bisher relativ wenig geklärte Begriffe und Resultate zur Verfügung standen. Dabei lenkt es die Aufmerksamkeit auf die Wichtigkeit differentialdiagnostischer Forschungen im Zusammenhang mit der affektiven und konstitutionellen Retardation. Schließlich bietet das Büchlein dem Pädiater und dem Kinderpsychologen eine wesentliche Hilfe in den Fragen von Infantilismus und Retardation bei ihrer Kooperation mit Eltern und Pädagogen und zum besseren Verständnis der Probleme in der Einschulungsphase.

M. PÉTERFY

Comparative Aspects of Reproductive Failure. An International Conference at Dartmouth Medical School, Hannover, N. H., 1966. Edited by K. BENIRSCHKE. Springer-Verlag, Berlin—Heidelberg—New York 1967. 485 pages, DM 68,—

Twentyfive papers were presented at this symposion and, in addition, a round-table conference dealt with the pathology of the placenta. HAFEZ, in his introductory paper on comparative reproduction, presented data on breading, gestation and prenatal development of a number of mammals. HERTIG discussed general problems of reproductive failure, especially spontaneous abortion as the most frequent failure. He stated that the fate of the ovum following ovulation in women leading a regular sexual life was as follows. 15% are not fertilized; in 10 to 15%, segmentation sets in following fertilization, but the ovum does not become imbedded; 70 to 75% become implanted, but only 42% are delivered. Abortions in the earliest phase are usually not recognized. CARR carried out chromosomal investigations in 227 successfully cultured abortions and found chromosomal anomalies in 50 cases, i. e. 22%, which means a 50 times greater frequency than that observed in infants born at term. The incidence of trisomy amounted to 50%, that of polyploidy and X-monosomy to 25% each. None were found to display structural anomalies. HSIA, speaking of genetic and biochemical aspects, discussed some inborn errors of metabolism, homozygous lethals, the development of enzyme systems, and embryogenesis and organogenesis, with some illustrative examples. The chemo-mechanics of implantation was discussed by BÖVING, the role of steroids by RYAN, that of protein hormones by JOSIMOVICH. The interesting topics of experimental hybridization and sterility and fertility in interspecific mammalian hybrids were discussed by CHANG and HANCOCK, BENIRSCHKE and KING. Several papers dealt with reproductive failure due to infection. FERM showed that the behavior of the placental barrier varies with the various viruses. MEDEARIS discussed the effect on reproduction of viruses, FRENKEL emphasized that connatal toxoplasmosis develops only after fresh infection during pregnancy and since the developing immunity affords protection against future infection, a damage of this origin can occur in the course of one pregnancy only. BRIDGES demonstrated the frequency of mycotic infections in mammals and called attention to the lack of knowledge concerning this kind of infection in man. GAL-

TON discussed immunological interrelations between mother and foetus. SILVERSTEIN emphasized that the classical concept of the prenatal immunologic incompetence of the foetus has become obsolete. The possibility of intrauterine antibody production had been proved, for instance, in the case of adequate antigenic stimulation: the calf foetus is capable of reacting with antibody production on the 35th day of gestation.

The book offers an excellent survey of present knowledge in the field of reproductive failure, and it will serve as an excellent source of ideas for future research.

E. CZEIZEL

Die Anwendung radioaktiver Isotope in der Tuberkuloseforschung. Zweites internationales Symposium, Oktober 1965. Forschungsinstitut Borstel. Herausgegeben von J. MEISSNER und L. TRNKA. F. K. SCHATTAUER-Verlag, Stuttgart 1967. 215 Seiten, 100 Abbildungen in 417 Einzeldarstellungen, 44 Tabellen. DM 43,20.

Im Mittelpunkt des Symposiums stand die eingehende Besprechung methodischer Fragen, es wurden jedoch auch neue Probleme erörtert, wie die Wechselwirkung des Krankheitserregers und des Organismus, der Wirkungsmechanismus der Antibiotika, Lungenfunktionsverfahren. Die Teilnehmer waren Physiker, Chemiker, Biophysiker, Biochemiker, Mikrobiologen, Immunologen, Pathologen und Kliniker. Dank dieser Tatsache, überragten die Diskussionen das Gebiet der Tuberkulose, und der größte Teil der Themen berührte die experimentelle Biologie, ja die ganze Medizin.

Es ist ziemlich schwer, aus 17 Vorträgen und Diskussionen einzelne Themen hervorzuheben, trotzdem muß vom Standpunkt des Klinikers WINDERS Vortrag erwähnt werden, welcher die Anwendung von ^{14}C und den Wirkungsmechanismus des INH eingehend erörterte. Es wurde festgestellt, daß das INH die Synthese gewisser Lipoide verhindert. Der Vortrag von GHYS, dessen Gegenstand die Untersuchung des BCG-Metabolismus mittels Beta- und Gammaszintillation war, erweckte ebenfalls großes Interesse. Die Untersuchung der Krankheitserreger wurde bisher stets in vitro durchgeführt; über ihr Benehmen in vivo haben wir nur wenig gewußt. Die Einführung von markierten Substanzen ermöglichte es, die in vitro erkannten Stoffwechselreaktionen auch im infizierten Organismus zu beobachten. Dazu muß das Isotop stabil, durch die eingeführte Substanz inkorporiert, die spezifische Aktivität hoch, und die Halbierungszeit adäquat kurz sein. Zur Markierung des Mycobakteriums erwiesen sich die bisher gebräuchlichen ^{32}P, ^{35}S, ^{75}Se weniger geeignet als das ^{65}Zn. Interessant ist, daß das bisher häufig angewandte ^{39}Fe für die Markierung des BCG nicht vorteilhaft ist.

Für den Kliniker war die dritte Diskussion über die Radioisotopen in der Tuberkulose-Klinik ebenfalls von großem Interesse. Im allgemeinen werden die Untersuchungen der Durchblutung und der Ventilation mit ^{133}Xe durchgeführt. Das Verfahren ist gefahrlos, weil sich die Substanz binnen 7 Minuten aus der Lunge entleert. An eine Routineanwendung kann nur zu einem späteren Zeitpunkt gedacht werden.

Es müssen ferner die Vorträge über die radiometrische Messung der Tuberkulinreaktion (YAMAMURA u. Mitarb.) und die Anwendung radioaktiver Indikatoren in Immunitätsuntersuchungen (MURCZYNSKA) erwähnt werden.

Um ein vollständiges Bild über die Themen zu gewinnen, wird das eingehende Studium jedes einzelnen Vortrages und jeder einzelnen Diskussion empfohlen.

Z. ERDŐS

W. HARTENBACH und F. W. AHNEFELD: *Verbrennungsfibel.* Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1967. 149 Seiten, 63 Abbildungen, 8 Tabellen. DM 17,80

Im Rahmen der Fibel-Serie erschien dieses sich mit der Behandlung der Verbrennungen befassende Büchlein.

In der Einleitung des der Pathophysiologie gewidmeten Kapitels erörtern die Verfasser ihre Konzeption bezüglich der klassischen Stadien der Verbrennungskrankheit. Ihrer Ansicht nach beginnt die Intoxikationsphase nicht am 3. Tag, sondern unmittelbar nach dem Trauma, woraus gefolgert wird, daß — da die Verbrennungstoxämie im wesentlichen noch ungeklärt ist — die Problematik der Schockphase mit dem adäquaten Flüssigkeitsersatz allein nicht gelöst werden kann. Die Aufrechterhaltung des Flüssigkeitshaushalts ist aber auch in den späteren Phasen der Verbrennungskrankheit von ausschlaggebender Bedeutung.

Es wird betont, daß der wesentlichste pathophysiologische Faktor der Verbrennungskrankheit der Eiweißverlust (und dessen Konsequenzen) ist. Im Gegensatz zum hämorrhagischen Schock kann der Verbrennungsschock mit einmaliger Volumensubstitution nicht behoben werden, weil die Störung der Kapillarpermeabilität mindestens 50—60 Stunden hindurch besteht. Der sekundäre Schock wird durch das sich wegen der Hyperpyrexie zwischen der Peripherie und den lebenswichtigen Organen entwickelnde Mißverhältnis und die konsekutive kompensatorische Zentralisation ausgelöst. Falls sich die Kreislaufzentralisation auf Wirkung von Toxinen (Bakterien) entwickelt, bleibt die Hyperpyrexie weg.

Ein ausführliches Kapitel befaßt sich mit den therapeutischen Fragen. Am Unfallort werden als erste Hilfe eine Plasmaexpander-Infusion und die sterile Abdeckung der Wunde mit Tüchern empfohlen; eine örtliche Versorgung mit Trockenspray wird nur im Falle von Massenkatastrophen gebilligt.

Bei der klinischen Behandlung gibt der zentrale venöse Druckwert in bezug auf die erforderliche Flüssigkeitsmenge eine zuverläßliche Aufklärung. Das Körpergewicht darf den Ausgangswert nach 8 Stunden höchstens um 5—5,6% und nach 24 Stunden um 8—10% überschreiten.

In einem kurzen, recht nützlichen Kapitel werden die mit der Vorbereitung des Krankenzimmers sowie der klinischen und labormäßigen Überwachung des Verletzten verbundenen Fragen beschrieben.

Bei der Aufstellung des Infusionsplanes müssen — auch beim Grundflüssigkeitsersatz — Tiefe und Ausbreitung der Verbrennung berücksichtigt werden.

In den weiteren therapeutischen Abschnitten finden sich wichtige praktische Hinweise über die Behandlung der einzelnen Komplikationen und über die angewandten Medikamente und Methoden.

Die mit der Verbrennungskrankheit verbundenen komplizierten Fragen werden auf Grund der neuesten Ergebnissen der Pathophysiologie dargestellt.

Die mit instruktiven Abbildungen, Tabellen und Nomogrammen bereicherte Fibel darf mit Recht auf das Interesse sämtlicher Ärzte rechnen.

J. Novák

Anaesthesie und Notfallmedizin. Herausgegeben von K. Hutschenreuter. Springer-Verlag, Berlin—Heidelberg—New York, 1966. Anaesthesiologie und Wiederbelebung Bd. 15. 286 Seiten mit 94 Abbildungen. DM 48.—

Das Buch enthält das Material der Gemeinsamen Tagung der Österreichischen, Deutschen und Schweizerischen Gesellschaften für Anästhesie und Wiederbelebung, die vom 16. bis 19. 9. 1965 in Zürich stattfand. Die Referenten befaßten sich mit 2 Hauptthemen: Anästhesie in der Herz- und Gefäßchirurgie, Anästhesie und Notfallmedizin; in einigen Vorträgen wurden auch freie Themen behandelt.

Es kamen die verschiedensten, mit der Anästhesie verbundenen Fragen zur Besprechung: rechtliche Probleme der Anästhesietätigkeit, Komplikationen bei der Wiederbelebung, prognostische Bedeutung des EEG-Befundes nach Wiederbelebung, Notfallsituation bei Schädel-Hirnverletzungen und bei akuten Schlafmittelvergiftungen, Kritik und Wahl der verschiedenen Anästhesieverfahren bei Nierenstö-

rungen, Fluothananästhesie beim Schock, Überwachung des gefährdeten Kindes.

Eine ganze Reihe der Referenten befaßte sich mit technischen Problemen: die Intensivbehandlungsstation als Notfallzentrale; die Anwendung verschiedener Verdampfer und Inhalationsapparate; technische Ausrüstung des Notfallwagens. Über die sich auf dem Gebiet der Anästhesiologie ergebenden kardiovaskulären Probleme finden sich ebenfalls zahlreiche Vorträge: paarige Stimulation zur Verstärkung der Kontraktionskraft und Verlangsamung der Frequenz des Herzens, ventilatorische Notfallsituationen, Einfluß des intrapulmonalen Druckes auf die Bildung des Lungenödems, anästhesiologische Erfahrungen bei der Behandlung des akuten Lungenödems (Überdruckbeatmung), Nomenklatur der akuten Kreislaufinsuffizienz, Hirn- und Nierendurchblutung beim Schock bzw. bei massiver Blutung, Verhütung von Transfusionszwischenfällen, die Wirksamkeit verschiedener Infusionslösungen auf die Kreislaufstabilisierung nach experimentellem hämorrhagischem Schock.

Besonders interessant sind die Vorträge, in denen über die Wirkung der Osmotherapeutika auf das Blutvolumen, die Wirkung der Plasmaersatzstoffe auf den Säure-Basen Elektrolythaushalt und über die Spinalanästhesie berichtet wird. Von nicht minderer Bedeutung sind die Referate, die sich mit der Anästhesiologie der wegen akuter Katastrophen durchgeführten Eingriffe befassen. Die letzten 46 Seiten enthalten das Material der Panel-Diskussion, an der 10 hervorragende Spezialisten teilnahmen. In diesem Kapitel finden sich bezüglich der Fragen der Anästhesie und Notfallmedizin sowie der Besonderheiten der Anästhesiologie beim »akuten Abdomen« zahlreiche wertvolle, praktische Ratschläge.

E. Rosdy

K. Benirschke and S. G. Driscoll: *The Pathology of the Human Placenta*. Springer-Verlag. Berlin—Heidelberg—New York 1967. VIII + 512 pages. 321 figures. DM 152.—.

Some 10 years ago, Warkany called the pathology of the human foetus the no-man's-land between obstetrics and paediatrics. Since then the situation has basically changed and representatives of the two disciplines are making a joint effort at preventing and correcting pre- and perinatal damages. However, there still exists a greatly neglected field, that of placental pathology. The trouble begins immediately after delivery, when the obstetrician devotes little attention to the inspection of the placenta and very rarely sends it to the pathologist. This is why pathologists have such a poor experience in placental pathology and why the paediatrician receives little or no information concerning the plancenta and cannot make use of it in the child's treatment. Benirschke and Driscoll's book shows clearly, how much valuable information is lost by this negligence. To quote an example, let us glance at one of Driscoll's Tables, excellently illustrating the basic importance of placental examination.

Placental examination as part of perinatal autopsy

Total autopsies which included

placental examination	167
Placentas abnormal	154 (92%)
Findings diagnostic of "Cause of Death"	53 (32%)
Necessary to final diagnosis	26 (16%)
Findings contributory, but not diagnostic	46 (30%)
Abnormal, but not contributory to final diagnosis	46 (30%)
Placentas normal	13 (8%)

The authors have studied the pathology of the placenta for many years and, in addition to a detailed survey of the literature, they always report their personal experience in the question at issue. Let us only quote their observations in connection with the vascular anomalies of the umbilical cord. In 1% of the cases only one um-

bilical artery was found in the cord. Apart of this being, thus, one of the most frequent congenital anomalies, it was found that it is often associated with other disorders, so that this gross finding may draw attention to the presence of a general developmental disturbance.

After the detailed description of the technique of placental examination, special chapters deal with the normal structure of the amnion and chorion, the size and form of the normal and the anomalous placenta, the circulatory disturbances and infections of the placenta, cysts, placental septa and tumors, etc. They also discuss the placental hormones, the characteristic placental changes in haemolytic diseases, different kinds of abortions, and also the hydatidiform mole.

It is emphasized that the placenta should be investigated in every case of pre- and perinatal damage, since the organ may supply valuable information as to the cause and character of the damaging factor. In other instances it is some anomaly of the placenta which will direct attention to the presence of malformations.

The book is an excellent reference work for every obstetrician dealing with foetal pathology, every paediatrician, and every pathologist.

E. CZEIZEL

Notfalltherapie bei Kindern. Herausgegeben von E. ROSSI. 2., neu bearbeitete und erweiterte Auflage S. Karger, Basel—New York 1967. 224 Seiten, 63 Abbildungen, 46 Tabellen. DM 29.—

Dieser 3.—4. zusammengezogene Band, ein in der Serie Pädiatrische Fortbildungskurse für die Praxis erschienenes populäres Buch wurde jetzt völlig umgearbeitet und erweitert wieder herausgegeben. Die zwei ersten, wahrlich musterhaften Kapitel befassen sich mit der neonatalen Anoxie und dem Respiratory Distress und den wichtigen Notfallsituationen im Neugeborenenalter. Die akute Dehydration, Verbrennung, akute Blutungen und ophthalmologische Fragen werden in gesonderten Abschnitten erörtert, wie auch die Krämpfe, die kardialen Notfälle, die Erkrankungen der Luftwege, die Asphyxie, die Reanimation und der anaphylaktische Schock. Ein ausgezeichnetes Kapitel ist jenes über das akute Abdomen, welches die notwendigsten Kenntnisse kurz aber gut übersichtlich zusammenfaßt.

Die Bilder und Skizzen sind sehr instruktiv, doch müssen besonders die klar übersichtlichen zusammenfassenden Tabellen hervorgehoben werden, die eine wertvolle Hilfe bei der Differentialdiagnostik und Behandlung der einzelnen Zustände leisten. Ein Mangel des Buches ist, daß die Besprechung des klassischen Schockzustandes und ganz besonders die des toxischen Schocks eigentlich fehlt, und es ist recht fraglich, ob die im Kapitel über Reanimation angegebene Behandlung mit Effortil und Cortison den heutigen Prinzipien völlig entspricht. Bei der nächsten Auflage (die sicherlich bald benötigt wird) wäre es vielleicht angebracht, ein Kapitel den Vergiftungen zu widmen und die Erwachsene darstellenden Bilder auf pädiatrische Beispiele auszutauschen. Auch sind wir der Meinung, daß, wenn einer Person mit Insektenstich-Allergie geraten wird, ein Paket mit prophylaktischen Mitteln bei sich zu tragen, dann soll es auch Adrenalin und anstatt Tabletten, injizierbare Cortison- und Antihistaminpräparate enthalten.

Das Buch sollte in einer jeden Ambulanz bereitliegen und einem jeden diensttuenden Arzt bei der Hand sein.

F. LÁNCOS

H. RAMBACH: *Zur Ätiologie des kindlichen Kopf- und Körperwerfens (Jactatio capitis et corporis)*. Gustav Fischer Verlag, Jena 1967. 139 Seiten mit 20 Tabellen und 6 Abbildungen. MDN 15,60

Die Jactatio wird vom Verfasser als ein fixierter pathologischer Automatismus definiert, und von dem Tic, dem Spasmus mutans und von den postenzephalitischen und schizophrenen Stereotypen und anderen bei Zerebralschädigung auftretenden

Automatismen scharf differenziert. Die Häufigkeit der Jactatio wird mit einem Bevölkerungsdurchschnitt von 1,5% angegeben, wobei ein signifikanter Geschlechtsunterschied besteht, da die Inzidenz bei den männlichen Kindern doppelt so hoch ist als bei den weiblichen.

Im vom Verfasser untersuchten Material von 5437 Kindern waren 180 betroffen. Bei 146 von diesen waren die sozialen Beziehungen in der Familie erheblich gestört; der wichtigste pathogenetische Faktor war die gestörte Ehe der Eltern. Die Heredität schien keine Rolle zu spielen. Mit dem Hospitalismus soll gerechnet werden: 6,6% der 514 Pfleglinge von 9 Heimen waren Jactatio-Kinder. Laut RAMBACH verursachten das in Rekordzeit durchgeführte Füttern, das unpersönliche routinemäßige Windeln ohne ein freundliches Wort einen Stress-Zustand. Diese Monotonie unterbricht der Säugling mit der Ausschweifungsbewegung, der Jactatio. Für das Kind bedeutet auch die Hemmung der vitalen Befriedigung (Ernährung, Ruhe, Bewegung, Liebesanspruch), wie auch die chronische Störung der interpersönlichen Relationen eine Frustation, die dann zur Entfaltung einer prämorbiden Persönlichkeitsstörung führt. Es ist das zweite Kind, welches durch den schädigenden Einfluß der Familienumgebung am verletzbarsten ist und am meisten zur Jactatio neigt.

Das Kopfwerfen ist ein Zeichen der psychophysischen Labilität.

Die Persönlichkeitsstruktur der Jactatio-Kinder kann nicht als gesund betrachtet werden, sie können sich psychisch schwer adaptieren, sind sozial gehemmt und empfindlich; auffallende Trotzreaktionen sind häufig (66%); meistens ist ihr Schlaf gestört. Oft drücken sie mit monotonem Singen, Brummen ihre Stimmung, Angstgefühle und Aggression, das Wohlbefinden aus. Das Kopfwerfen ist kein Epilepsie-Äquivalent und weist weder auf konstitutionelle noch vegetative Abweichungen. Die Auffassung, daß Ohrenkrankheiten Jactatio auslösen, ist nicht stichhaltig. Es ist nicht das Kopfwerfen, viel eher der dieses hervorrufende Grund, der erschöpfend ist. Die Jactatio verursacht jedem Anschein nach weder Schmerzen noch körperliche oder intellektuelle Störungen. Das Jactatio-Kind hat oft ein Interesse für Musik.

Der Autor weist ASPERGERS und FITZHERBERTS analytische Ansicht in bezug auf die Ätiologie ab und hält das Kopfwerfen für eine Schädigung der Persönlichkeitsstruktur.

Die Therapie soll eine komplexe sein. Von Bedeutung ist Umstimmung der Erziehungsmethode der Eltern, die Besprechung der Tagesereignisse beim Einschlafen, damit das Kind die Traumen, die es während des Tages erlitten hat, vergißt. Der Erzieher soll bis zum Einschlafen des Kindes am Bett sitzen bleiben. Die Psychotherapie ist nicht nur für den Kranken, sondern auch für die Eltern wichtig. Mit Rezidiven muß gerechnet werden, die Jactatio kann sogar im Erwachsenenalter im Falle einer Vergiftung oder während eines Komas wiedererscheinen.

Das Büchlein ist eine interessante Lektüre für Kinderpsychologen und Pädiater.

L. CSÉPÁNY

F. GULLOTTA: *Das sogenannte Medulloblastom*. Springer-Verlag, Berlin—Heidelberg—New York 1967. 60 Seiten, 40 Abbildungen. DM 28,—

Von den im Kindesalter häufigen infratentorialen Hirngeschwülsten ist neben dem histologisch und klinisch gleich benignem Astrocytom das äußerst maligne Medulloblastom die andere häufig beobachtete Geschwulst. Das Medulloblastom rezidiviert selbst nach anscheinend völliger Entfernung, verursacht den Liquorräumen entlang Metastasen, und ein 3—4jähriges Überleben zählt zu den Seltenheiten.

Die vorliegende Arbeit befaßt sich mit der Pathomorphologie des Medulloblastoms und ist somit hauptsächlich für Neuropathologen von besonderem Wert und Interesse. Nach der eingehenden Unter-

suchung von 88 Fällen bei Kindern und Jugendlichen wird festgestellt, daß das zerebellare Medulloblastom der bisher allgemeinen Meinung gegenüber nicht ein neuroektodermaler, sondern ein ortspezifischer mesenchymaler Tumor ist. Zur Unterstützung dieser Behauptung werden unter anderen die folgenden Punkte angeführt. 1. Die für das Medulloblastom charakteristischen Zell- und Gewebseigenschaften sind nicht spezifisch und können auch in anderen kleinzelligen Geschwülsten vorgefunden werden. 2. Der neuroektodermale Ursprung des Medulloblastoms konnte mit elektronenmikroskopischen und histochemischen Untersuchungen ferner in der Gewebekultur nicht nachgewiesen werden.

Das mit einem wertvollen Bildmaterial ausgestattete Buch wird neben Neuropathologen auch Pädiatern und Neurochirurgen von Nutzen sein.

J. Szénásy

K. Bühlmeyer: *Die pulmonale Hypertension bei angeborenen Herzfehlern im Kindesalter.* Bibliotheca Paediatrica No 85. S. Karger, Basel—New York 1967. 89 Seiten, 31Abbildungen, 13 Tabellen. DM 22,—

Nach einer kurzen Übersicht der Literatur (Probleme der Physiologie des Pulmonalkreislaufs und der pulmonalen Hypertension) befaßt sich der Autor mit den mit Links-Rechts-Shunt einhergehenden Herzfehlern, dem offenen Ductus Botalli, der Klinik des Ventrikel-Septumdefektes, ferner mit Genese und Verlauf der pulmonalen Hypertension und den chirurgischen Möglichkeiten. Eingehend werden die bei 86 Kindern von 1—16 Jahren durchgeführten Katetheruntersuchungen beschrieben. Die ausführlichen Ergebnisse werden in Tabellen angeführt und im folgenden zusammengefaßt:

In den mit Links-Rechst-Shunt einhergehenden kongenitalen Vitien entsteht früher oder später eine pulmonale Hypertension, deren Hauptgrund die Vasokonstriktion ist. Diese ist eigentlich ein Schutzmechanismus gegen die Volumenbelastung, doch gleichzeitig auch der Erreger der anatomischen Gefäßveränderungen. Die mit Katetherisierung bei 100% Sauerstoffatmung erhobenen Befunde zeigten, daß in einigen mit schwerer, insbesondere aber in mit mittelschwerer pulmonaler Hypertonie einhergehenden Vitien die durch Vasokonstriktion verursachte Hypertonie von denen anderer Ätiologie differenziert werden kann. Diese Tatsache ist bei der Operationsindikation und Prognose von großer Bedeutung. In Fällen, in denen an Hand der Resistenzwerte der Eingriff kontraindiziert wäre, ist manchmal bei O_2-Atmung eine derartige Abnahme des Pulmonalgefäßwiderstandes zu beobachten, die darauf hinweist, daß es sich noch nicht um ein starres Gefäßsystem, sondern nur um Vasokonstriktion handelt, so daß die frühzeitige Operation angebracht ist. In Fällen, in denen auch nach O_2-Atmung keine Änderung registriert werden kann, wird die Müller-Dammannsche palliative Banding-Operation empfohlen, da im Tierexperiment diese Veränderungen noch reversibel sein können. Die Methode ist besonders bei mit mittelschwerem pulmonalem Hochdruck einhergehenden Vitien von Bedeutung, da die Abweichungen hier am signifikantesten sind. Da sich die pulmonale Hypertonie langsam entfaltet, ist der Autor der Meinung, daß die Operation mit extrakorporalem Kreislauf bis zum optimalen Zeitpunkt verschoben werden soll.

Die Methode ist einfach und gefahrlos und dürfte in der Lösung eines der schweren Probleme der Kinderkardiologie große Hilfe leisten.

L. Pataki

F. H. Caselitz: *Pseudomonas-Aeromonas und ihre humanmedizinische Bedeutung.* Gustav Fischer Verlag-Jena 1966. 243 Seiten mit 29, zum Teil farbigen Abbildungen und 23 Tabellen. MDN 42,60

Die morphologischen, biologischen, serologischen und pathologischen Eigenschaften der in die Pseudomonas-Aeromonas-

Gruppe gehörenden und in der Humanpathologie eine Rolle spielenden Bakterien *(Ps. aeruginosa, Ps. pseudomallei, Ae. hydrophila)* ferner die Prinzipien ihres Routinenachweises werden in diesem Buch erörtert. Obwohl die humanpathologische Bedeutung dieser Bakterien komplex und in vielen Beziehungen ungeklärt ist, ist es dem Autor gelungen, unsere diesbezüglichen Kenntnisse in einer klaren und übersichtlichen Form zusammenzufassen.

Das Vorkommen dieser Bakterien im Humanmaterial war seit langem bekannt, ihre primäre Pathogenität blieb jedoch fraglich, und erst seit der Verbreitung der Antibiotika wird dem Problem mehr Aufmerksamkeit gewidmet. Anfangs fielen diese Mikroorganismen nur durch ihre relative Resistenz gegenüber den Antibiotika auf, später stellte es sich jedoch heraus, daß sie nicht nur ubiquitär sind, sondern auch als potentielle Humanpathogene eine Rolle spielen und die durch sie verursachten Erkrankungen gar nicht selten sind. Einige *(Ps. aeruginosa)* sind besonders in Krankenhäusern verbreitet. Die durch diese Bakterien bedingte Infektion manifestiert sich besonders dann, wenn der natürliche Widerstand des Organismus unzureichend oder aus irgendeinem Grund herabgesetzt ist. Solche Pseudomonas-Aeromonas-Infektion begünstigende Zustände werden u. a. durch folgende Faktoren herbeigeführt: prolongierte Antibiotikumverabreichung, Strahlenbehandlung, Verabreichung von Chemotherapeutika oder cytotoxischer Substanzen, venöser und urologischer Verweilkatetherismus, extrakorporelle Zirkulation usw. Nachdem diese Verfahren in der modernen Therapie tagtäglich vorkommen, muß bei abgeschwächten Kranken für entsprechende Präventivmaßnahmen gesorgt werden.

Die Monographie bietet wertvolle Angaben und genaue Anweisungen nicht nur für den Bakteriologen, sondern für alle, die sich in diesen Fragen eingehend orientieren wollen.

Á. Székely

INVITATION

to the

1968 CONGRESS

of the

HUNGARIAN PAEDIATRIC ASSOCIATION

BUDAPEST, JUNE 12—15, 1968

SUBJECTS

June 5th: **Immunological Function: Development and Disturbances**

June 6th: **Obesity**

June 7th: **Malabsorption**

June 8th: **Miscellaneous subjects**

*

Application to present a paper with an abstract in duplicate should be sent before January 10th, 1968, to the Secretariat of the Congress,

BÓKAY J. U. 53. BUDAPEST VIII • HUNGARY

Printed in Hungary

A kiadásért felel az Akadémiai Kiadó igazgatója — Műszaki szerkesztő: Farkas Sándor

A kézirat nyomdába érkezett: 1967. IX. 15. — Terjedelem: 7,25 (A/5) ív, 18 ábra, 1 melléklet

67.64418 Akadémiai Nyomda, Budapest — Felelős vezető: Bernát György

ACTA PAEDIATRICA

ТОМ 8 — ВЫП. 4

РЕЗЮМЕ

ЭКССУДАТИВНАЯ ЭНТЕРОПАТИЯ У БЛИЗНЕЦОВ

Л. КАРМАЖИН и А. МАКАИ

При помощи HSA, меченого радиоактивным иодом (^{131}J), авторы выявили у близнецов экссудативную энтеропатию и доказали замедление соматического развития.

КЛИНИЧЕСКОЕ СИМПТОМЫ ДИАБЕТИЧЕСКОЙ ФЕТОПАТИИ

Х. КЛЕЙНБАУМ

Автор сообщает свои наблюдения и сопоставляет их с литературными данными. У новорожденных от диабетических матерей частота аномалий развития в шесть раз превышает их встречаемость в кругу всего населения. Для выживающих грудных детей характерны незрелость, кушингоидный тип, отеки, расширение сердца. У новорожденных от диабетических матерей с правильно установленной терапией явление макросомии встречается реже, чем у детей диабетических матерей с плохо установленной терапией. Микросомия детей по всей вероятности обуславливается диабетической ангиопатией матерей. Характерным для нарушений обмена веществ является, что величина содержания сахара в крови часто ниже 20 мг%, (она ниже всего через 6 часов после рождения) и гипокальцемия, которая тяжелее всего через 6—8 часов после рождения. Типичными для трудностей адаптации новорожденных являются: аспирация околоплодной жидкости, спонтанное дыхание не начинается, кислородное голодание и гипербилирубинемия, достигающая своего максимума, как правило, в период от 5-го до 9-го дня после рождения при 20 мг%-ной величине билирубина в плазме.

ИЗУЧЕНИЕ ИММУННЫХ БЕЛКОВ (IgG, IgA, IgM-ГЛОБУЛИНОВ) У ДОНОШЕННЫХ И ПРЕЖДЕВРЕМЕННО РОЖДЕННЫХ ГРУДНЫХ ДЕТЕЙ В ТЕЧЕНИЕ ТРЕХ МЕСЯЦЕВ ПОСЛЕ РОЖДЕНИЯ

Ш. ЧОРБА, М. КАВАИ и Л. КАРМАЖИН

Авторы исследовали изменения концентрации гамма-глобулина и бета$_2$-глобулинов в сыворотке 31 доношенного ребенка и 33 преждевременно рожденных детей в течение первых 48 часов после рождения, в двухнедельном и трехмесячном возрасте. Проводились бумажно-электрофоретические, иммунно-электрофоретические и кьелдалометрические исследования сыворотки. Для иммунного электрофореза авторы пользовались методом Бакгаус-Вереш-Ветё. Для оценки результатов была сконструирована калибрационная кривая на основе серии разведений смешанной сыворотки крови 10—12 летних здоровых детей, на которой размер антигенной дуги проб сыворотки можно сравнивать с размерами их IgG, IgA и IgM-глобулиновой дуги, относящимися к их альбуминовой дуге. Отклонения от этой дуги можно выражать в см-ах. Данные исследовавшихся сывороток приводятся, следовательно, в коэффициентах контрольных величин.

Серия автоконтрольных экспериментов предоставляет возможность сделать следующие заключения:

1. В течение первых трех месяцев жизни гамма-глобулин следует тенденции величин, полученных при помощи электрофореза на бумаге.

2. В около 2/3 случаев бета$_2$-глобулины можно выявить уже при первом исследовании, причем частота IgM-глобулина несколько превышает частоту прочих бета$_2$-глобулинов.

3. Концентрация глобулинов колеблется, во всех исследовавшихся сроках, в широких пределах, однако, повышение уровня IgM-глобулина бросается в глаза уже в двухнедельном возрасте; в трехмесячном возрасте концентрация глобулинов еще не достигает величины, выявляемой у взрослых.

4. В противоположность гамма-глобулину, величины бета-$_2$глобулинов показывают у недоношенных детей незначительные отклонения от величин, измеряемых у зрелых грудных детей.

ОТДАЛЕННЫЕ ПОСЛЕДСТВИЯ ТОКСИКОЗА БЕРЕМЕННЫХ У ПРЕЖДЕВРЕМЕННО РОЖДЕННЫХ ДЕТЕЙ

Г. ВОЛЬМУТ и Р. ФРАТЕР

Авторы исследовали отдаленные последствия токсикоза беременности у преждевременно рожденных детей.

1. Результаты исследований 100 преждевременно рожденных детей матерей с токсикозом беременных, проведенных в период новорожденности и в 5—7-летнем возрасте (группа I) сопоставляются с данными контрольной группы, составленной из преждевременно рожденных детей без выбора (группа II).

2. Между двумя группами в отношении остаточного повреждения удалось выявить количественную и качественную разницы.

а) Тяжелое нарушение нервной системы и органов чувств. Умеренное нарушение нервной системы и органов чувств. Офтальмологические отклонения.

Психосоциальные проблемы

б) В группе I психосоциальные проблемы были найдены у детей с нарушениями нервной системы или органов чувств.

В группе II психосоциальные проблемы были найдены именно у детей, у которых изменения нервной системы или органов чувств не были выявляемыми.

Следовательно, в средней популяции преждевременно рожденных детей большая доля психосоциальных проблем обуславливается повышенной ранимостью недоносков, проявляющейся и в области психики, тогда как у преждевременно рожденных детей матерей с токсикозом беременности за психическими дисфункциями кроются органические изменения, развившиеся на почве токсикоза беременности, недостаточности плаценты.

3. При анализе связи между органическими изменениями и токсикозом беременности было установлено, что число и размер органических изменений

а) не зависит от регистрируемой тяжести токсикоза;

б) в последние три месяца внутриутробной жизни они повышаются параллельно продолжительности беременности;

в) в группе детей с весом выше 1500 г при рождении эти величины выше, чем в группе наименьших категорий.

Это явление объясняется продолжительной и все более выраженной внутриутробной вредностью. Поэтому, в обоснованных случаях, преждевременное родоразрешение токсемической беременности может быть показанным не только в интересах матери, но и уменьшения вредного влияния, оказанного на плод.

ПАРОКСИЗМАЛЬНАЯ ТАХИКАРДИЯ У ДЕТЕЙ ГРУДНОГО И РАННЕГО ДЕТСКОГО ВОЗРАСТА

Т. КАСАШ

В связи с электрокардиографическим исследованием 34 615 детей автор в 18 случаях установил пароксизмальную тахикардию. Двое из них были новорожденными, а семь — грудными детьми. У 12 детей пароксизмальная тахикардия была наджелудочкового, у 3-желудочкового происхождения. У 3 больных место возникновения тахикардии не удалось выяснить с полной надежностью. Умерло 5, у четырех из них пароксизмальная тахикардия появилась в терминальной стадии тяжелой основной болезни. После приступа у двух детей был регистрирован синдром Уайта—Паркинсоня—Уайта. На основе этих наблюдений и литературных данных автор обсуждает проблемы диагностики пароксизмальной тахикардии, факторы, влияющие на прогноз, возможности лечения и профилактику.

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

ALBANIA

Ndermarja Shtetnore e Botimeve
Tirana

AUSTRALIA

A. Keesing
Box 4886, GPO
Sydney

AUSTRIA

Globus Buchvertrieb
Salzgries 16
Wien I

BELGIUM

Office International de Librairie
30, Avenue Marnix
Bruxelles 5

Du Monde Entier
5, Place St. Jean
Bruxelles

BULGARIA

Raznoiznos
1, Tzar Assen
Sofia

CANADA

Pannonia Books
2, Spadina Road
Toronto 4, Ont.

CHINA

Waiwen Shudian
Peking
P. O. B. 88

CZECHOSLOVAKIA

Artia
Ve Smečkách 30
Praha 2

Poštova Novinova Služba
Dovoz Tisku
Vinohradska 46
Praha 2

Madarská Kultura
Václavské nám. 2
Praha I

Poštova Novinova Služba
Dovoz Tlace
Leningradska 14
Bratislava

DENMARK

Ejnar Munksgaard
Nörregade 6
Copenhagen

FINLAND

Akateeminen Kirjakauppa
Keskuskatu 2
Helsinki

FRANCE

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

GERMAN DEMOCRATIC REPUBLIC

Deutscher Buch-Export und Import
Leninstraße 16
Leipzig 701

Zeitungsvertriebsamt
Clara Zetkin Straße 62
Berlin N. W.

GERMAN FEDERAL REPUBLIC

Kunst und Wissen
Erich Bieber
Postfach 46
7 Stuttgart S.

GREAT BRITAIN

Collet's Holdings Ltd.
Dennington Estate
London Rd.
Wellingborough, Northants.

Robert Maxwell and Co. Ltd.
Waynflete Bldg. The Plain
Oxford

HOLLAND

Swetz and Zeitlinger
Keizersgracht 471—487
Amsterdam C.

Martinus Nijhof
Lange Voorhout 9
The Hague

INDIA

Current Technical Literature
Co. Private Ltd.
India House OPP
GPO Post Box 1374
Bombay I

ITALY

Santo Vanasia
Via M. Macchi 71
Milano

Libreria Commissionaria Sansoni
Via La Marmora 45
Firenze

JAPAN

Nauka Ltd.
92, Ikebukur O-Higashi 1-chome
Toshima-ku
Tokyo

Maruzen and Co. Ltd.
P. O. Box 605
Tokyo-Central

Far Eastern Booksellers
Kanda P. O. Box 72
Tokyo

KOREA

Chulpanmul
Phenjan

NORWAY

Johan Grundt Tanum
Karl Johansgatan 43
Oslo

POLAND

RUCH
ul. Wronia 23
Warszawa

ROUMANIA

Cartimex
Str. Aristide Briand 14—18
Bucureşti

SOVIET UNION

Mezhdunarodnaja Kniga
Moscow G—200

SWEDEN

Almquist and Wiksell
Gamla Brogatan 26
Stockholm

USA

Stechert Hafner Inc.
31, East 10th Street
New York, N. Y. 10003

Walter J. Johnson
111, Fifth Avenue
New York, N. Y. 10003

VIETNAM

Xunhasaba
19, Tran Quoc Toan
Hanoi

YUGOSLAVIA

Forum
Vojvode Mišića broj 1
Novi Sad

Jugoslovenska Knjiga
Terazije 27
Beograd