5017

Acta CHIRURGICA

ACADEMIAE SCIENTIARUM HUNGARICAE

5017

ADIUVANTIBUS: A. GLAUBER, M. RADNÓT, F. RÉNYI-VÁMOS, P. RUBÁNYI, L. SURJÁN, I. ZOLTÁN

REDIGIT: A. BABICS

INDEX:

Tarsoly, E., Mateescu, P.: Histologische und enzymhistochemische Untersuchungen über die Wirkung von Testosteron auf die Knochenbruchheilung bei Ratten 3

Temes, Gy., Tóth, I., Róth, E, Török, B.: Mammary Artery Angiography in vivo for the Evaluation of Experimental Cardiac Revascularization by Grafting 15

Magasi, P., Hajós, E., Ruszinkó, B.: Über den Zusammenhang der Entwicklungsanomalien von Harntrakt und Wirbelsäule 27

Szücs, J.: Furosemidbelastung, ein neues Verfahren in der Diagnostik des funktionierenden Parathyreoid-Adenoms 35

Szontágh, F., Resch, B., Keserű, T., Zelenka, L.: Selective Puncture of Structures in the True Pelvis. Diagnostic and Therapeutic Significance 43

Mühlbach, R., Tarsoly, E., Trzenschik, K., Hirthe, D.: Zur Beeinflussung des Skelettstoffwechsels und der Knochenbruchheilung durch Wachstumshormon 53

Szendrői, Z., Rosdy, E., Rózsa, L.: Nephrogen-bakteriämischer Schock 67

Nemes, A., Balogh, Á., Sebestyén, M., Sótonyi, P., Imrei, L.: Untersuchung und chirurgische Anwendung neuer Gewebeklebstoffe 85

Bornemisza, Gy., Furka, I.: Use of Adhesives for Reimplantation and Autografting of the Renal Pole 87

Vargha, Gy., Miltényi, L., Szücs, L., Endes, P., Szilágyi, T.: Implantation of V×2 Carcinoma into the Rabbit Stomach 95

Recensiones 107

ACTA CHIR. HUNG. TOMUS XIII * FASCICULUS 1

AKADÉMIAI KIADÓ, BUDAPEST
1972

5017

ACTA CHIRURGICA

ACADEMIAE SCIENTIARUM HUNGARICAE

A MAGYAR TUDOMÁNYOS AKADÉMIA ORVOSTUDOMÁNYI FOLYÓIRATA

FŐSZERKESZTŐ:

Dr. BABICS ANTAL akadémikus

SZERKESZTŐ:

Dr. RÉNYI-VÁMOS FERENC, az orvostudományok doktora

A SZERKESZTŐSÉG CÍME: BUDAPEST VIII., ÜLLŐI ÚT 78/b, UROLÓGIAI KLINIKA
KIADJA AZ AKADÉMIAI KIADÓ, BUDAPEST V., ALKOTMÁNY U. 21.

Az *Acta Chirurgica* német, angol, francia, ill. orosz nyelven tudományos értekezéseket közöl a sebészet (általános sebészet, nőgyógyászat, urológia, rhino-oto-laryngológia, orthopaedia, szemészet, agy- és idegsebészet, tüdősebészet, szájsebészet, szív- és érsebészet stb.) tárgyköréből.

Az *Acta Chirurgica* évente 1 kötetben jelenik meg, mintegy 400 oldal terjedelemben. A kötet 4, negyedévenként megjelenő füzet formájában kerül kiadásra.

A közlésre szánt kéziratok, valamint a szerkesztőségi levelezés az alábbi címre küldendők:

Acta Chirurgica
Budapest VIII., Üllői út 78/b, Urológiai Klinika

Megrendelhető a belföld számára az *Akadémiai Kiadónál* (Budapest V., Alkotmány utca 21; bankszámla: 05-915-111-46), a külföld számára pedig a *Kultúra* Könyv és Hírlap Külkereskedelmi Vállalatnál (Budapest I., Fő utca 32., bankszámla: 43-790-057-181) vagy annak külföldi képviseleteinél és bizományosainál.

Die medizinwissenschaftliche Zeitschrift der Ungarischen Akademie der Wissenschaften *Acta Chirurgica* veröffentlicht Originalbeiträge ungarischer und ausländischer Wissenschaftler aus dem Themenkreis der Chirurgie und der verwandten Gebiete (allgemeine Chirurgie sowie die chirurgischen Beziehungen der Gynäkologie, Urologie, Oto-Rhino-Laryngologie, Orthopädie, Ophthalmologie usw., ferner Neurochirurgie, Gehirnchirurgie, Herz- und Gefäßchirurgie usw.) in deutscher, englischer, französischer oder russischer Sprache, mit kurzen anderssprachigen Zusammenfassungen.

Die *Acta Chirurgica* erscheinen jährlich in einem Band — im Umfang von etwa 400 Seiten — in vier, vierteljährlich erscheinenden Heften.

Die zur Veröffentlichung bestimmten Manuskripte sind an folgende Adresse zu senden:

Acta Chirurgica
Budapest VIII., Üllői út 78/b, Urológiai Klinika

Abonnementspreis pro Band: $ 16.00.

Zu beziehen durch *Kultúra*, Ungarisches Außenhandelsunternehmen für Bücher u. Zeitungen (Budapest 62, POB 149) oder bei den entsprechenden Auslandsvertretungen und Kommissionären.

Acta Chirurgica

ACADEMIAE SCIENTIARUM HUNGARICAE

ADIUVANTIBUS

A. GLAUBER, M. RADNÓT, F. RÉNYI-VÁMOS,
P. RUBÁNYI, L. SURJÁN, I. ZOLTÁN

REDIGIT

A. BABICS

TOMUS XIII

1972

INDEX

Tarsoly, E., Mateescu, P.: Histologische und enzymhistochemische Untersuchungen über die Wirkung von Testosteron auf die Knochenbruchheilung bei Ratten . 3

Temes, Gy., Tóth, I., Rőth, E., Török, B.: Mammary Artery Angiography for the Evaluation of Experimental Cardiac Revascularization by Grafting 15

Magasi, P., Hajós, E., Ruszinszkó, B.: Über den Zusammenhang der Entwicklungsanomalien von Harntrakt und Wirbelsäule 27

Szűcs, J.: Furosemidbelastung, ein neues Verfahren in der Diagnostik des funktionierenden Parathyreoid-Adenoms 35

Szontágh, F., Resch, B., Keserű, T., Zelenka, L.: Selective Puncture of Structures in the True Pelvis: Its Diagnostic and Therapeutic Significance 43

Mühlbach, R., Tarsoly, E., Trzenschik, K., Hirthe, D.: Zur Beeinflussung des Skelettstoffwechsels und der Knochenbruchheilung durch Wachstumshormon..... 53

Szendrői, Z., Rosdy, E., Rózsa, L.: Nephrogen-bakteriämischer Schock 67

Nemes, A., Balogh, Á., Sebestyén, M., Sótonyi, P., Imrei, L.: Untersuchung und chirurgische Anwendung neuer Gewebeklebstoffe 85

Bornemisza, Gy., Furka, I.: Use of Adhesives for Reimplantation and Autografting of the Renal Pole 87

Vargha, Gy., Miltényi, L., Szűcs, L., Endes, P., Szilágyi, T.: Implantation of V×2 Carcinoma into the Rabbit Stomach 95

Recensiones 107

Iván, Éva, Bíró, L., Lévai, O., Árr, Magdolna, Holland, R.: Experimentelle chronische Pyelonephritis 115

Pepó, J., Fazekas, S., Kovács, G.: Kanülierung der Aorta ascendens im Laufe der extrakorporalen Perfusion 123

Kéry, L.: Effect of Periosteal Stripping and Incision of Cortical Bone on the Longitudinal Growth of Long Bones 133

Karácsonyi, S., Faller, J., Simó, G., Szécsény, A., Zsigmond, Gy., Kerényi, I., Kokas, P.: Circulatory Changes in the Anhepatic Phase of Experimental Liver Transplantation 141

Gyurkó, Gy., Czehelnik, R.: Development of Collateral Circulation. II. Acute and Chronic Experiments 153

Pintér, J., Lénárt, Gy., Rischák, G.: Experimentelle Untersuchung einiger bei Knochenkompression auftretender Erscheinungen 165

Takács, L., Józsa, L., Szántó, G.: Effect of Procaine on the Vessels of the Ischaemic Kidney in the Dog 173

Nemes, A., Sebestyén, M., Sótonyi, P., Besznyák, I.: Verklebung von Geweben in der Thoraxchirurgie 181

Tóth, F., Csömör, S., Varga, J.: Clear-cell Adenocarcinoma of the Uterine Body and Neck 191

Frang, D., Korányi, E., Verebélyi, A.: Klinik und Therapie der Uretersteine 201

Szendrői, Z., Csontai, Á., Korányi, E.: Diagnostische und therapeutische Probleme im Zusammenhang mit dem gemeinsamen Vorkommen der sog. Prostatahypertrophie und des Karzinoms 211

Recensiones 221

Gyurkó, G., Szilasi, I., Pásztor, R., Gaál, I., Obadike, G., Grandon, G. C., Rák, Judith: Role of the Inflow and Outflow Tract in the Patency of Thrombendarterectomized Arterial Segments 229

Szemesi, I., Csépli, J., Zubek, L., Szanyi, L.: Aktive Leitung der Nachgeburtsperiode. 243

Frang, D., Berényi, M., Fürst, F., Tóth, J.: Über die Lösung der sekundären und der aus Ca-phosphat bestehenden Nierensteine 247

Rényi-Vámos, F. jr., Rényi-Vámos, F. sen.: Significance of Asymptomatic Bacteriuria in Cardiac Surgery 255

Kéry, L., Lénárt, Gy., Szász, I.: Effect of Diaphyseal Surgery on Radioactivity in the Zone of Growth of Long Bones 259

Varga, M., Jobbágyi, P., Heszberger, I.: Cryopexy for Retinal Detachment. An Experimental and Clinical Study 269

Ihász, M., Réfi, M., Koiss, I., Varga, L. (Technischer Mitarbeiter): Kann durch Obstruktion der Lymphwege des Ileums eine experimentelle Ileitis terminalis herbeigeführt werden? 283

Csató, Zsuzsa, Bende, Gy., Massányi, L.: Über das Osteoidosteum 291

Bornemisza, Gy., Furka, I.: End to End Anastomosis of Choledochal Stumps by Vessel Suturing Apparatus and Adhesives 303

Novák, J., Szolnoki, Gy.: Tierexperimentelle Angaben zur Dynamik der Änderungen des Plasmavolumens nach thermischem Trauma 309

Mester, E., Szende, B., Spiry, T., Scher, A.: Stimulation of Wound Healing by Laser Rays 315

Recensiones 325

Péterffy, P., Péterffy, P. jun., Kerekes, S.: Über die Magensegmente 337

Halmai, T., Mórocz, J.: Diagnostische und therapeutische Probleme der Niereneiterung aus pathophysiologischer Sicht 349

Mándi, B., Hadházy, Cs., Soltész, Katalin, Balázs, G.: Über die Heilung von Knochenwunden bei experimentellem Lathyrismus 357

Alánt, O., Bodnár, A.: Hyperinsulinismus; Einwirkung des Pankreasinsuloms und dessen Entfernung auf das Blutgerinnungssystem 367

Málnási, S., Lehrner, J., Schwarz, J.: Immune Reaction Manifesting with Anterior Uveitis and Urogenital Disease: Prostaglandins as Haptens 375

Bornemisza, Gy., Furka, I., Gyurkó, Gy., Czehelnik, R.: Experimental Heterotopic Liver Transplantation 385

Lénárt, G., Pintér, J., Kéry, L.: Callus: Physical and Biochemical Studies 395

Tarsoly, E., Mateescu, P.: Histologische und enzymhistochemische Untersuchungen über die Wirkung langdauernder Testosteronverabreichung auf den Epiphysenknorpel bei Ratten 403

Bornemisza, Gy., Czehelnik, R.: Closure of Experimental Hepatic Wounds with Adhesive and Absorbable Cellulose 413

Kudász, J., Husvéti, S., Besznyák, I.: Surgical Management of the Superior Vena Cava Syndrome 419

Recensiones 433

Acta Chirurgica Academiae Scientiarum Hungaricae, Tomus 13 (1), pp. 1—12 (1972)

Histologische und enzymhistochemische Untersuchungen über die Wirkung von Testosteron auf die Knochenbruchheilung bei Ratten

Von

E. TARSOLY und P. MATEESCU

Histologisch-Embryologisches Institut der Universität Lausanne
(Direktor: Prof. Dr. O. BUCHER)

(Eingegangen am 27. Juli 1971)

Die Wirkung von Testosteron auf die Knochenbruchheilung wurde mit histologischen und enzymhistochemischen Methoden bei männlichen Wistar-Ratten untersucht. Nach Entkalkung mit EDTA wurde an Kryostatschnitten eine gesteigerte Aktivität der untersuchten Enzyme (Laktat-, Malat-, Isozitrat-, Glukose-6-Phosphat-, Sukzinat-Dehydrogenasen, Zytochrom-Oxidase, alkalische Phosphatase) in den Zellen festgestellt, welche den Kallus bilden. Diese Aktivität — mit Ausnahme der der alkalischen Phosphatase — trat früher auf und dauerte weniger lang als bei den Kontrolltieren. Das Verhalten der PAS-Reaktion wies bei den mit Testosteron behandelten Tieren auf eine Abnahme des Mukopolysaccharidgehaltes des Kallus schon in einem früheren Stadium hin. All das spricht zugunsten eines schnelleren Ablaufes einzelner Phasen der Knochenregeneration — Knorpelbildung, Knorpelabbau, Knochenanbau — und erklärt die raschere Heilung des Knochenbruchs. In gleichem Sinne sind auch die an — mit Azan und Alziangrün-Pikrofuchsin gefärbten — histologischen Schnitten erhobenen Befunde zu deuten.

Unter den Faktoren, welche die normale Knochenentwicklung und die Knochenregeneration — die Kallusbildung — beeinflussen [19, 24, 47, 49, 91], nehmen die Hormone einen wichtigen Platz ein [45, 47]. Das verminderte oder erhöhte Vorkommen einzelner Hormone im Organismus verändert wesentlich den Verlauf der Knochenbruchheilung [43, 44, 93, 94]; daher tritt die Untersuchung der Hormonwirkungen in der Knochenregeneration immer mehr in den Vordergrund, nicht nur als theoretisches, sondern auch als praktisches Problem.

Die Knochenbruchheilung, ein sehr komplexer Vorgang, wurde an verschiedenen Tieren untersucht. Auch heute ist es noch eine umstrittene Frage, welches die Kriterien des Zustandekommens eines »guten Kallus« in Hinsicht auf die Fixierung bzw. die funktionelle Inanspruchnahme sind [32, 36, 37, 46, 47, 50, 51, 62, 78, 105]. Eine grundlegende Forderung ist die gute Ruhigstellung der Bruchenden, da sie die Ausbildung des knöchernen Kallus wesentlich beeinflußt [33, 36, 37]. Eine vollkommene Fixierung zu erzielen, besonders bei Untersuchungen an Ratten, ist infolge der fortwährenden mechanischen Einwirkungen (Druck, Torsion, Schub usw.) fast unmöglich. So folgen einander

bei der Kallusbildung die von KROMPECHER [48] beschriebenen 4 Stadien der chondralen Ossifikation: Knorpelbildung, Knorpelabbau, Knochenbildung und Knochenabbau. Die Bildung und eventuelle Vorherrschaft des knorpeligen Kallus hängt außerdem noch vom Alter sowie von anderen — wie z. B. hormonalen und pathologischen — Einwirkungen ab [95, 96]. Mit dem Alter verschlechtert sich die osteogenetische Fähigkeit [65, 66] und damit auch die Bildung des Kallus.

Die einfachste und sicherste Ruhigstellung der Bruchenden wird durch Knochenmarknagelung erreicht [33, 36, 37], die auch an Ratten verwirklicht werden kann. Wir haben deshalb in unseren Experimenten diese Methode angewandt.

Außer den traditionellen histologischen Untersuchungsmethoden gewinnen in der Knochenforschung die enzymhistochemischen Verfahren ebenfalls immer mehr an Bedeutung. Die Einzelheiten des Kallusbildungsprozesses und die damit verbundenen Stoffwechseländerungen können besser erfaßt und auch die kleineren Unterschiede in den verschiedenen Heilungsphasen leichter erkannt werden. Dies wurde ermöglicht durch die von BALOGH [3, 4, 5] beschriebene, modifizierte EDTA-Entkalkung, nach welcher die Enzyme an Schnitten dargestellt werden können [81].

Durch histologische Untersuchung verbunden mit enzymhistochemischen Methoden prüften wir die Wirkung der Dauerverabreichung von Testosteron auf die Knochenbruchheilung. In der vorliegenden Arbeit stützen wir uns natürlich auf frühere Forschungsergebnisse, welche die histologischen Veränderungen [9, 16, 20, 21, 22, 29, 34, 52, 55, 63, 82, 101], das Verhalten der Mukopolysaccharide [23, 27, 28, 51, 57, 59, 88, 92], den Enzymgehalt der einzelnen Zellenarten und deren Differenzierung [3, 4, 5, 6, 12, 13, 14, 15, 25, 31, 58, 61, 64, 71, 72, 73, 74, 81, 84, 85, 89, 102, 103] bei nicht experimentell beeinflußter Kallusbildung analysierten.

Die Wirkung von Testosteron auf das Knochensystem wird seit langem geprüft, und es wird sogar versucht, Testosteron als anaboles Hormon bei verschiedenen Knochenveränderungen therapeutisch zu verwenden [1, 18, 26, 35, 39, 53, 60, 77]. Die Untersuchungen der Knochenbruchheilung wurden hauptsächlich an kastrierten Tieren durchgeführt, wobei der Einfluß sowohl des Hormonmangels als auch des in solchen Fällen dosiert verabreichten Testosterons studiert wurde [10, 44, 45]. Nach der Arbeit von BERESFORD [10] ist die Bildung des knorpeligen Kallus und auch die Knorpelresorption an kastrierten Tieren nicht gestört, aber der Mangel an Androgenen erschwert die Bildung des knöchernen Kallus. Nach den autoradiographischen Untersuchungen von KOSKINEN [44] und UEHLINGER [100] fördert das Testosteron die Kallusbildung sowie die Mineralisation, und die Zahl der Präosteoblasten nimmt zu.

Natürlich handelt es sich bei den Experimenten mit Injektion von Testosteron nicht um die Wirkung eines einzigen Hormons, denn jenes bewirkt

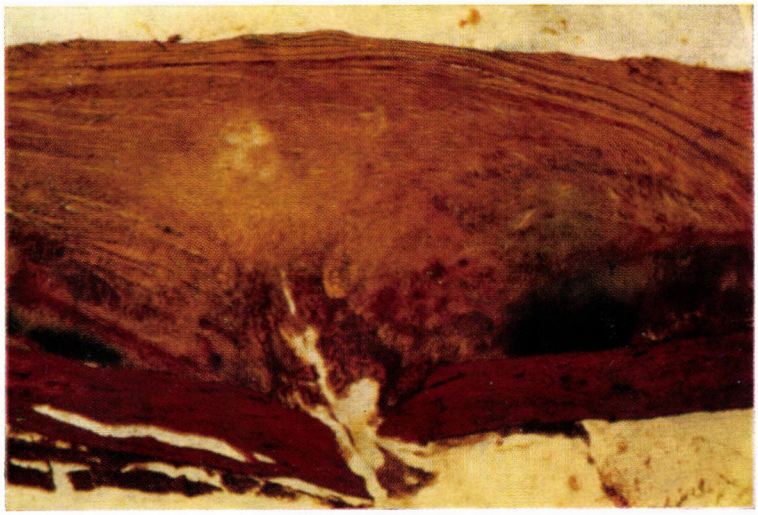


Abb. 1. Kallus eines mit Testosteron behandelten Tieres eine Woche nach dem Knochendurch. Von der Bruchlinie entfernt erscheinen schon Knorpelinseln und Osteophyten

Abb. 2. Einwöchiger Kallus eines Kontrolltieres. Im Granulationsgewebe ist kaum etwas Knorpelgewebe zu finden; am Randteil sind einige Osteophyten sichtbar

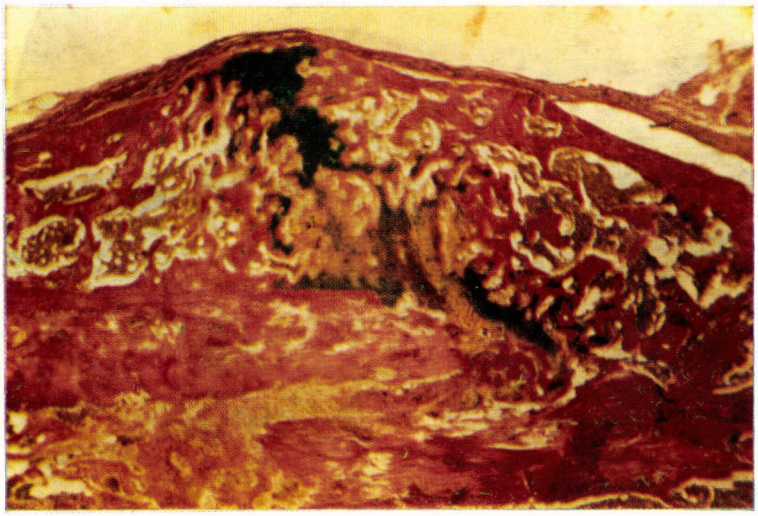


Abb. 3. 8wöchiger Kallus eines mit Testosteron behandelten Tieres. Die Bruchenden sind durch den knöchernen Kallus verbunden; in der Bruchlinie ist nur noch ein kleiner Knorpelrest sichtbar

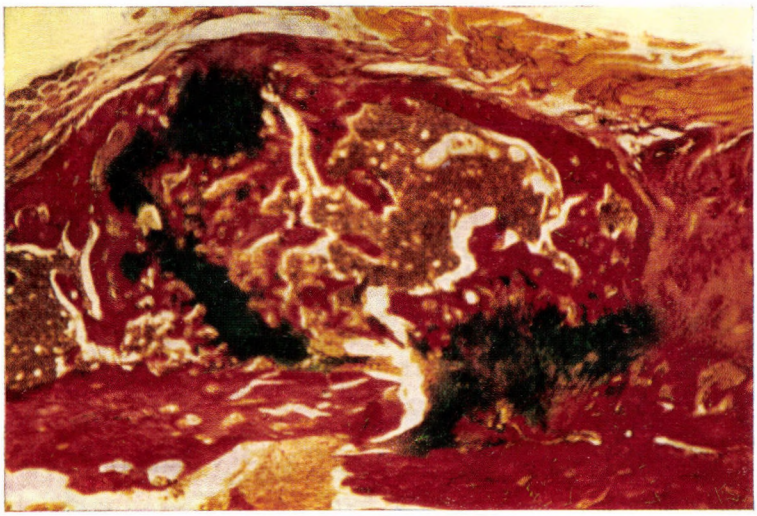


Abb. 4. Im 8wöchigen Kallus eines Kontrolltieres befinden sich noch größere Knorpelinseln

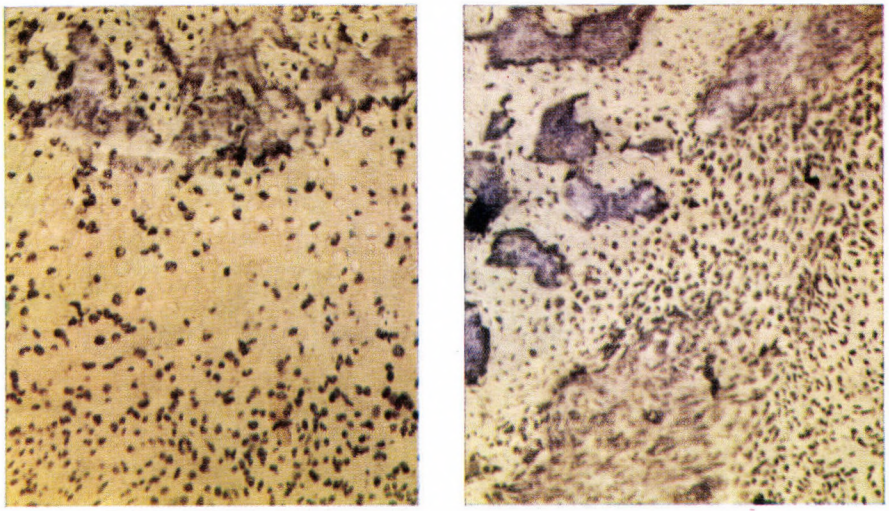


Abb. 5a. Laktat-Dehydrogenaseaktivität im 2wöchigen Kallus eines mit Testosteron behandelten Tieres. An der Knorpel-Knochen-Grenze liegen schon degenerierende Knorpelzellen, die eine negative Reaktion geben. b. Laktat-Dehydrogenaseaktivität im 2wöchigen Kallus eines Kontrolltieres. Die jungen, sich differenzierenden Knorpelzellen zeigen eine sehr stark positive Reaktion

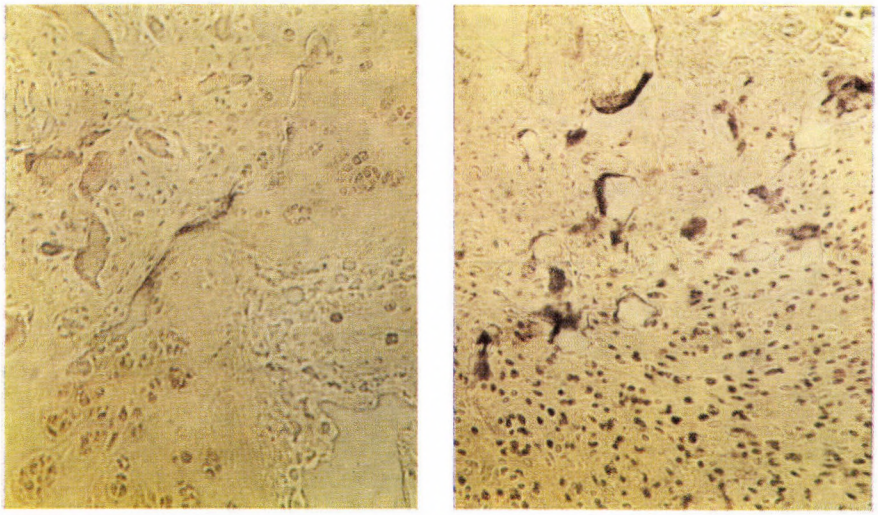


Abb. 6a. Bedeutend verminderte Isozitrat-Dehydrogenaseaktivität der Zellen im 8wöchigen Kallus eines mit Testosteron behandelten Tieres. b. Die Knorpelzellen im 8wöchigen Kallus eines Kontrolltieres zeigen eine zwar herabgesetzte, aber noch gut sichtbare Isozitrat-Dehydrogenaseaktivität

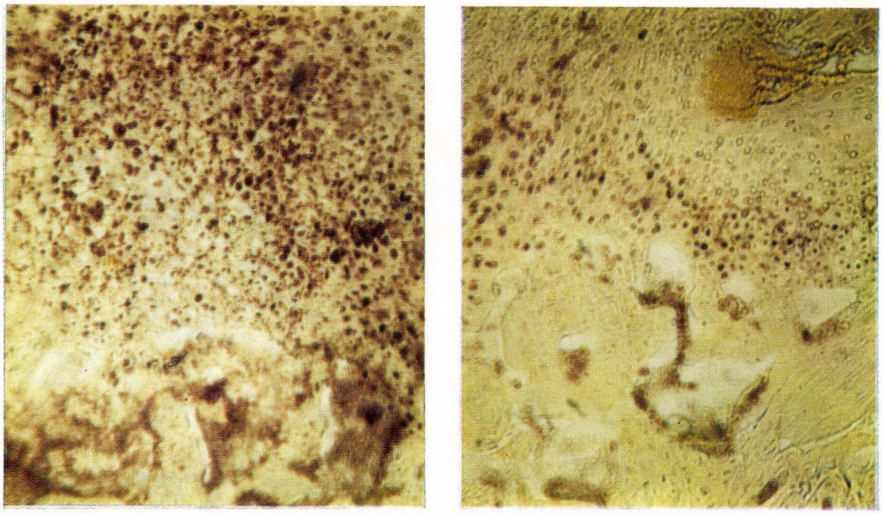


Abb. 7a. Im 4wöchigen Kallus eines mit Testosteron behandelten Tieres liegen in den Lakunen an der Knorpel-Knochen-Grenze Chondroklasten in großer Zahl, die eine positive Sukzinat-Dehydrogenasereaktion aufweisen. b. Im knöchernen Teil des 4wöchigen Kallus eines Kontrolltieres ist eine ganze Reihe von Osteoklasten zu sehen, die eine positive Sukzinat-Dehydrogenasereaktion zeigen

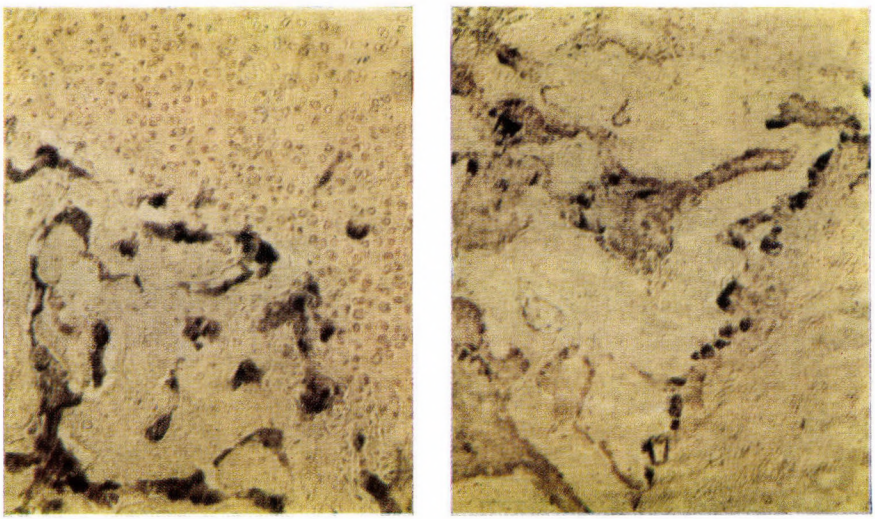


Abb. 8a. Im 2wöchigen Kallus eines mit Testosteron behandelten Tieres ist eine hochgradige alkalische Phosphataseaktivität in den Knorpelzellen, den Osteoblasten und den Retikulumzellen des zwischen den Knochenbalken vorhandenen Knochenmarks zu erkennen. b. Der 4wöchige Kallus eines Kontrolltieres zeigt nur in einem schmalen Streifen an der Knorpel-Knochen-Grenze sowie in den Osteoblasten auf den Knochenbalken eine alkalische Phosphataseaktivität

auch Änderungen in der Struktur und Funktion der Nebennieren [42, 56, 67, 70, 76, 106, 107], der Hypophyse [70, 77, 104] sowie der Schilddrüse [77, 79] und beeinflußt dadurch z. B. auch den Ca-, Mg- und P-Spiegel des Blutes [1, 8, 79]. OGATA und Mitarb. [79] erwähnten, daß das Testosteron den Serumphosphorspiegel erhöht und daß eine Phosphat-Verabreichung die hypokalzämische Wirkung des Thyrokalzitonins steigert. Wir selbst prüften die Wirkung von Testosteron auf die Kallusbildung an nicht kastrierten männlichen Ratten. Unseres Erachtens ist das nämlich die Methode, welche dem »physiologischen« Zustand am nächsten kommt, indem beim Menschen Knochenbrüche auch einmal bei Androgenhyperproduktion vorkommen können.

Versuchsmaterial und Methodik

Die Experimente wurden an 35 männlichen Wistar-Ratten von je 200 bis 250 g Körpergewicht vorgenommen. 20 Tiere bekamen täglich bis zum Schluß des Versuchs 1 mg Testosteronpropionat in 0,2 ml Sesamöl gelöst [38], subkutan unter die Rückenhaut gespritzt. 15 unbehandelte Tiere dienten als Kontrollen. Nach einmonatiger Versuchsdauer wurde in i. p. Pentobarbital-Narkose das rechte Femur aller 35 Tiere gebrochen; darauf wurden die Bruchenden durch Knochenmarknagelung wieder vereinigt. Die Tiere wurden 1, 2, 4, 6 und 8 Wochen nach der Operation getötet. Der Kallus des gebrochenen Femurs wurde histologisch und enzymhistochemisch untersucht.

Für die *enzymhistochemischen Methoden* wurden die unfixierten Knochen 4—5 Tage lang in 10%iger wäßriger EDTA-Lösung (pH = 7) bei +4 bis +10 °C entkalkt [3, 4, 5].

Anschließend wurden an 16 μ dicken Kryostatschnitten neben der alkalischen Phosphatase (mit Echtblau- und Echtrotsalz nach ARNOLD [2]) die folgenden Oxydo-Reduktasen nach den von NACHLAS [72, 73, 74], BARKA-ANDERSON [7], und PEARSE [80] beschriebenen Methoden untersucht: Laktat-Dehydrogenase, Malat-Dehydrogenase, Isozitrat-Dehydrogenase, Glukose-6-Phosphat-Dehydrogenase, Sukzinat-Dehydrogenase und Zytochrom-Oxidase. Die zu den Enzymuntersuchungen benutzten Stoffe sind Natrium-DH-Laktat (Fluka), Isozitronensäure-Trinatriumsalz (Fluka), Glukose-6-Phosphat-Dinatriumsalz (Fluka), Nitrotetrazolblau BTN (Chroma), DPN (Fluka), TPN-H_2Na (Fluka), 4-Amino-Diphenylamin (Fluka), 1-Hydroxy-2-Acetonaphthon (Eastman), 1-Naphthylphosphat-Mono-Natriumsalz (Fluka), Echtrotsalz TR (Chroma), Echtblausalz B (Fluka).

Zur *histologischen Untersuchung* wurde das Material in Susa fixiert und nach Entkalkung in Paraffin eingebettet. An 8—10 μ dicken Schnitten wurden Alziangrün-Pikrofuchsin- und Azan-Färbungen [68] und die PAS-Reaktion durchgeführt.

Ergebnisse

a) Alziangrün-Pikrofuchsin- und Azan-Färbungen

Nach einer Woche findet man zwischen den Bruchenden einen Bluterguß und ein Granulationsgewebe. Weiter entfernt von der Bruchlinie kann eine lebhafte periostale Reaktion beobachtet werden. Bei den mit Testosteron behandelten Tieren sind schon größere kollagenfaserige Knorpelinseln und Osteophytenbildung zu sehen (Abb. 1), während die Knorpelbildung bei den Kontrolltieren nur ganz gering ist und die Osteophyten viel weniger zahlreich sind (Abb. 2).

Nach 2 Wochen herrscht bei den mit Testosteron behandelten Tieren der knorpelige Kallus vor. Dieser verbindet die Bruchenden; zudem ist die Knochenbildung bereits sehr lebhaft. Nur wenig Granulationsgewebe ist in der Bruchlinie übrig geblieben. Im Kallus der Kontrolltiere überwiegt indessen noch das Granulationsgewebe, doch sind in den Randzonen ebenfalls schon Knorpelgewebe und Osteophyten zu sehen.

4 Wochen nach dem Knochenbruch ist die Bildung des knöcherigen Kallus bei den Tieren, denen Testosteron verabreicht wurde, schon weit fortgeschritten. In der Bruchlinie ist aber noch Faserknorpel zu finden, der reife Knorpelzellen enthält. Die äußere Oberfläche des Kallus ist von Periost bzw. Perichondrium bedeckt. Im inneren der jungen Knochenbalken in der Nähe der Knorpel-Knochen-Grenze sind geringe Knorpelreste sichtbar. Zwischen den Knochenbalken befindet sich ein zellenreiches hämoblastisches Knochenmark. Im Kallus der Kontrolltiere kann viel mehr Knorpel in der Bruchlinie gesehen werden; dieser enthält viele kollagene Fasern und junge Knorpelzellen. Im Inneren der Knochenbalken sind Knorpelreste auch von der Bruchlinie entfernt zu finden; das dazwischengelagerte Knochenmark ist zellarm.

Nach 6 Wochen zeigt bei den Tieren, die Testostoren bekamen, der knöcherne Kallus schon einen Umbau. An der Oberfläche bildet sich eine neue kortikale Substanz aus, und die massivere spongiöse Substanz ist nur an beiden Seiten des in der Bruchlinie liegenden Faserknorpelstreifens feststellbar. Bei den Kontrolltieren ist der Kallus größer. Er enthält mehr Faserknorpel, und zwischen den Bruchenden findet sich noch immer ein wenig faseriges Bindegewebe. Reife Knorpelzellen erscheinen nur in einem schmalen Streifen an der Knorpel-Knochen-Grenze; junge Knorpelzellen liegen im Faserknorpel. Mehr entfernt von der Bruchlinie entwickelt sich auch hier neue kortikale Knochensubstanz.

In der 8. Woche nach dem Bruch bildet sich bei den mit Testosteron behandelten Tieren der knöcherne Kallus aus, welcher die Knochenenden fest miteinander verbindet. Auch die Grundsubstanz des Faserknorpelstreifens in der Bruchlinie zeigt eine Ablagerung von Mineralsalzen (Abb. 3). Ein zellreiches hämoblastisches Knochenmark füllt den Raum zwischen den Knochenbalken überall aus. Bei den Kontrolltieren ist ein größerer Kallus ausgebildet als bei den Testosteron-Tieren. Ferner kann Faserknorpel immer noch in größerer Ausdehnung gefunden werden. Die Knorpelgrundsubstanz zeigt gleichfalls, wenn auch in kleinerem Ausmaß, eine Mineralsalzablagerung. Neugebildete kortikale Knochensubstanz ist, außer auf der Höhe der Bruchlinie, ebenfalls vorhanden (Abb. 4).

b) PAS-Reaktion

Das Auftreten und der Reifeprozeß des Knorpelgewebes können mit der PAS-Reaktion noch genauer verfolgt werden. In den Anfangsstadien zeigt

der Kallusknorpel bei den mit Testosteron behandelten Tieren eine viel stärkere positive PAS-Reaktion als bei den Kontrolltieren. Gegen Ende der 2. Woche und in den späteren Stadien nimmt die Intensität der PAS-Reaktion im Kallus der Testosteron-Tiere immer mehr ab. PAS-positiv bleibt nur ein schmaler Streifen in der Bruchlinie, während die Reaktion bei den Kontrolltieren nach 4 Wochen stärker geworden ist und in einer breiten Zone noch in der 8. Woche positiv ist.

c) Enzymhistochemische Untersuchungen

Eine Woche nach dem Knochenbruch zeigen die undifferenzierten Bindegewebszellen in dem vorwiegend aus Granulationsgewebe bestehenden Kallus eine sehr starke Aktivität der Laktat- und der Malat-Dehydrogenase, eine etwas schwächere Aktivität der Isozitrat- und der Glukose-6-Phosphat-Dehydrogenase. Diese Aktivität ist bei den mit Testosteron behandelten Tieren deutlicher als bei den Kontrolltieren. Im Kallus der erstgenannten weisen die schon inselartig auftretenden jungen Knorpelzellen und die um diese herumgelegenen sich differenzierenden Bindegewebszellen eine noch höhere Enzymaktivität auf. Gleichfalls geben die Knochenzellen und die Osteoblasten auf der Oberfläche der Osteophyten eine positive, die Bruchenden des Knochens und der dazwischen liegende Bluterguß dagegen eine negative Reaktion.

Nach 2 Wochen steigert sich — mit der Verstärkung der Knorpelbildung — die Dehydrogenaseaktivität infolge der Erscheinung vieler junger Knorpelzellen. Es zeigt sich nun auch ein grundlegender Aktivitätsunterschied der erwähnten Enzyme in den Zellen, welche den Kallus der mit Testosteron behandelten und den der zur Kontrolle dienenden Tiere bilden. Sozusagen im ganzen Kallus der Testosteron-Tiere ist eine Laktat- und Malat-, besonders aber eine Isozitrat- und Glukose-6-Phosphat-Dehydrogenaseaktivität zu beobachten. Auffallend ist indessen das negative Verhalten der auf der Knorpel-Knochen-Grenze in der Bruchlinie liegenden, angeschwollenen, degenerierenden Knorpelzellen (Abb. 5a). Ein derartiger Befund kann im Kallus der Kontrolltiere nicht gefunden werden (Abb. 5b); hier ist die Enzymaktivität der Zellen stärker als im Kallus der Testosteron-Tiere, weil inzwischen die Bildung von Knorpelzellen begonnen hat.

Die Dehydrogenaseaktivität nimmt in den späteren Stadien (4.—6.—8. Woche) in den Zellen, welche den Kallus der mit Testosteron behandelten Tiere bilden, immer mehr ab; ebenso zeigen auch die Knochenzellen eine geringere Aktivität. Nach 8 Wochen, wenn bei den Testosteron-Tieren ein fast vollständiger knöcherner Kallus mit neuer kortikaler Substanz ausgebildet ist und in der Bruchlinie nur wenige degenerierte Knorpelzellen gesehen werden können, ist die Laktat-, Malat-, Isozitrat- und Glukose-6-Phosphat-Dehydro-

genaseaktivität in den Zellen des Kallus fast ganz verschwunden. Eine positive Reaktion zeigen lediglich die Osteoblasten, Osteoklasten und, in geringerem Maße, die Osteozyten und die degenerierenden Knorpelzellen (Abb. 6a). Im Kallus der Kontrolltiere ist zur gleichen Zeit eine noch immer recht bedeutende Aktivität in den jungen Knorpelzellen zwischen den Bruchenden sichtbar, obwohl die Aktivität der Osteozyten und der degenerierenden Knorpelzellen auch hier nachläßt (Abb. 6b).

Die Sukzinat-Dehydrogenaseaktivität ist nach der ersten Woche in den undifferenzierten, kleinen Bindegewebszellen sehr lebhaft, später vermindert und nur in den Osteoklasten und Chondroklasten erkennbar. Nach 4 Wochen kann im Kallus der mit Testosteron behandelten Tiere an der Knorpel-Knochen-Grenze eine große Zahl von Chondroklasten mit starker Sukzinat-Dehydrogenase-aktivität gefunden werden; diese bedingen die Resorptionslakunen zwischen den degenerierenden Knorpelzellen (Abb. 7a). Gleichzeitig sind Osteoklasten auf den Knochenbalken des Kallus nur in geringer Anzahl vorhanden. Im Gegensatz dazu liegt auf der Oberfläche des Kallus der Kontrolltiere eine ganze Reihe von Osteoklasten, die eine aktive knochenauflösende Tätigkeit zeigen (Abb. 7b). Ein solches Bild ist bei den mit Testosteron behandelten Tieren nie gesehen worden.

Die Zytochrom-Oxidaseaktivität ist in der ersten Woche in den Zellen des Granulationsgewebes stark; später, wenn sich die Zellen in Knorpelzellen differenzieren, wird sie geringer. Die Aktivität der Zytochrom-Oxidase weist eine große Ähnlichkeit mit der Aktivität der Malat-Dehydrogenase der Zellen auf. Eine positive Reaktion geben im Laufe der ganzen Untersuchung die Osteoblasten, die Osteoklasten und die jungen Knochenzellen. Mit der Reifung des Knochengewebes sinkt die Enzymaktivität der Osteozyten.

Durch das Studium der alkalischen Phosphatase kann man einen noch auffallenderen Unterschied in der Heilung der Knochenbrüche bei Testosteron- und bei Kontrolltieren finden. In der ersten Woche zeigt das Periost in der Nähe der Bruchenden bei beiden Gruppen eine sehr stark positive Reaktion. Dazu sieht man an der Oberfläche der bei den Testosteron-Tieren schon auftretenden Knorpelinseln einen positiven Streifen, der sich auch auf die Osteophyten erstreckt. In dem vor allem aus Granulationsgewebe bestehenden Kallus der Kontrolltiere jedoch ist die alkalische Phosphatase nur in Spuren nachzuweisen.

Nach 2 Wochen ist im Kallus der Tiere, die Testosteron bekommen haben, fast in der ganzen Breite der Bruchlinie sowohl in den Knorpelzellen als auch in den Osteoblasten eine sehr starke Phosphataseaktivität erkennbar (Abb. 8a). Diese starke Reaktion ist auch noch in der 8. Woche zwischen den jungen Knochenbalken und in den noch vereinzelt vorhandenen Knorpelzellen sowie in der Knorpelgrundsubstanz zu sehen. Im Kallus der Kontrolltiere ist die Aktivität der alkalischen Phosphatase viel geringer. Diese kann nach 4 Wochen in einem

schmalen Streifen an der Knorpel-Knochen-Grenze nachgewiesen werden (Abb. 8b) und zeigt auch nach achtwöchiger Versuchsdauer noch ein ähnliches Verhalten.

Besprechung

Die Größe und die Struktur des Kallus ist bei den mit Testosteron behandelten und den zur gleichen Zeit getöteten Kontrolltieren sehr ähnlich. Dies beweist, daß die durch Knochenmarknagelung erreichte Fixierung der Bruchenden bei beiden Versuchsgruppen gleich gut war. Die in beiden Gruppen verhältnismäßig langsame knöcherne Kallusbildung ist durch das Alter der Tiere zu erklären (4—5 Monate bei Versuchsbeginn, der Knochen wurde nach einem weiteren Monat gebrochen). Zu früheren Untersuchungen haben wir jüngere Tiere benutzt, wo sich der knöcherige Kallus auch bei den Kontrolltieren früher bildete [94, 95, 96].

Die histologische Untersuchung beweist, daß die Bruchheilung bei den mit Testosteron behandelten Tieren beschleunigt ist. Der knorpelige Kallus bildet sich in kürzerer Zeit aus, und auch die Entwicklung der Knochenbalken vollzieht sich rascher. In den beim Brechen entstandenen Bluterguß wachsen die Gefäße in kürzerer Zeit hinein, was eine grundlegende Bedingung für die Bildung des Granulations- und später des Knochengewebes ist [21, 22, 29, 34, 51, 52, 63, 98, 99]. Infolge der mechanischen Einwirkungen vermindern sich der Gefäßgehalt und der Stoffwechsel des aus Granulationsgewebe bestehenden Kallus, was zur Bildung des Faserknorpels führt [51]. Dieser Prozeß geht bei den Tieren, denen Testosteron verabreicht wurde, schneller vonstatten; auch ihre Knochenbildungsfähigkeit ist größer. In der ersten Woche nach dem Knochenbruch kann eine sehr lebhafte periostale Reaktion — d. h. eine hochgradige Zellneubildung in der Nähe der Bruchenden — beobachtet werden, die bei den mit Testosteron behandelten Tieren deutlicher ist. Levin und Skelton [56] beobachteten eine die mitotische Aktivität der Zellen vermindernde Wirkung der Androgene in den Nebennieren; bei der Kallusbildung konnten wir jedoch keine Zellteilungshemmung bei den Tieren feststellen, denen Testosteron injiziert worden ist.

Der Mukopolysaccharidgehalt des Kallus ist, mit Ausnahme der ersten 2 Wochen, bei den Testosteron-Tieren kleiner als bei den entsprechenden Kontrollen. Das Knorpelgewebe tritt früher auf und verschwindet auch früher, indem es durch junges Knochengewebe ersetzt wird. Lindner und Freytag [57], Ruggeri [88] und Solheim [92] haben bei der normalen Knochenbruchheilung gefunden, daß der Mukopolysaccharidgehalt (Chondroitinsulfat, Hyaluronsäure) des Kallus in der 2. Woche am größten ist. In unserer Untersuchung nimmt der Mukopolysaccharidgehalt des Kallus schon nach 2 Wochen bei den mit Testosteron behandelten Tieren ab, während im Kallus der Kontroll-

tiere die PAS-Reaktion nach der 2. Woche erhöht ist. MÓDIS und Mitarb. [69] haben bei Untersuchung der Vasopressinwirkung auf die Kallusbildung ähnliche Ergebnisse erhalten wie wir bei der Testosteronverabreichung.

Die enzymhistochemischen Untersuchungen bestätigen unsere oben erwähnten Befunde. Sie ermöglichen die Untersuchung der einzelnen Phasen der Knochenbildung und der daran beteiligten Zellen. Nach dem Knochenbruch weisen die proliferierenden Zellen der Knochenhaut eine starke Malat- und Laktat-Dehydrogenaseaktivität auf. Bei der Differenzierung dieser Zellen in Chondrozyten steigert sich die Isozitrat- und Glukose-6-Phosphat-Dehydrogenaseaktivität, was mit der Beschreibung von BALOGH und Mitarb. [5, 6] übereinstimmt. Diese Aktivität ist stärker bei den mit Testosteron behandelten Tieren, aber sie nimmt auch in kürzerer Zeit ab als bei den Kontrollen. Eine unter Wirkung von Testosteron stärkere Glukose-6-Phosphat-Aktivität wurde auch in der Niere beobachtet [15].

Im allgemeinen haben wir charakteristisch gefunden, daß die Aktivität der untersuchten Oxydo-Reduktasen der Zellen im Kallus der Tiere, die Testosteron bekamen, früher und deutlicher erkennbar wird, aber auch früher abnimmt als im Kallus der Kontrolltiere. Dieses Verhalten hat einen schnelleren Ablauf der Differenzierungsprozesse zur Folge. Die Osteoblasten und die jungen Osteozyten zeigen eine sehr starke Enzymaktivität, die mit der »Reife« des Knochengewebes in den Osteozyten immer mehr abnimmt. Nach TONNA und PILLSBURG [97], KNESE und KNOOP [40, 41], DUDLEY und SPIRO [17] kann diese Abnahme der Enzymaktivität mit der stufenweisen Verminderung der Zellorganellen erklärt werden, die während der Umwandlung der Osteoblasten in Osteozyten vor sicht geht.

Eine Sukzinat-Dehydrogenaseaktivität ist im Anfangsstadium in den undifferenzierten Bindegewebszellen sowie den später erscheinenden Chondroklasten und Osteoklasten zu beobachten. Diese fallen auf, da die Knorpelzellen, Osteoblasten und Osteozyten eine sehr schwache Sukzinat-Dehydrogenaseaktivität zeigen. Zahlreiche Chondroklasten sind an der Knorpel-Knochen-Grenze des Kallus zu sehen. Die Zahl der Osteoklasten an den Knochenbalken des Kallus der mit Testosteron behandelten Tieren ist im Verhältnis zu denen der Kontrolltiere verschwindend gering.

Die Osteoklasten und Chondroklasten zeigen außer der Sukzinat-Dehydrogenase- auch eine Malat-, Laktat-, Glukose-6-Phosphat- und Isozitrat-Dehydrogenaseaktivität. Die festgestellte Isozitrat-Dehydrogenaseaktivität in den Osteoklasten stimmt, im Gegensatz zu WALKER [102], mit den Beobachtungen von BALOGH und DUDLEY [5], FULLMER [25] und weiterer Forscher [13, 31, 71, 85, 89] überein. Diese reiche Enzymaktivität hängt mit dem großen Mitochondriengehalt der Osteoklasten zusammen [30, 54, 83].

Das Verhalten der alkalischen Phosphatase während der Knochenregeneration ist seit langem [87] und oft [14, 58, 61, 84, 103] untersucht worden,

obwohl die Rolle dieses Enzyms bei der Verkalkung auch heute noch nicht ganz erklärt ist [6, 12]. RAEKALLIO und MÄKINEN [86] studierten das Auftreten der alkalischen Phosphatase im Frühstadium des Kallus. 4 Stunden nach dem Knochenbruch war sie schon im Hämatom bzw. in den im entzündlichen Exsudat erschienenen neutrophilen Granulozyten nachweisbar. Nach 10 Stunden nahm die Aktivität in den undifferenzierten Zellen des Periostes und in den Osteoblasten zu, zuerst entfernt von der Bruchlinie, dann — nach 24 Stunden — auch in der Nähe der Bruchlinie. Die positive Reaktion verringerte sich und erlöschte langsam in der zentralen Zone, was für den Beginn der Nekrose angesehen wird. Nach BOURNE [11, 12] kann bei Knochenheilungsprozessen die alkalische Phosphatase in den Osteoblasten und auch in den hypertrophierenden Knorpelzellen immer gefunden werden, sofern die letztgenannten von wenig Matrix umgeben sind. Die Aktivität der alkalischen Phosphatase ist nach MAJNO und ROUILLER [61] in den Osteoblasten des Periostes bis zum Schluß der Knochenheilung zu finden. SEMB und Mitarb. [90] fanden den alkalischen Phosphatasegehalt im Kallus am 14. Tage am größten.

Im Kallus der Kontrolltiere finden wir auch in der ersten Woche von der Bruchlinie entfernt eine gesteigerte alkalische Phosphatase-Reaktion im Periost und ferner in den Osteoblasten auf der Oberfläche der Osteophyten. Im Kallus der mit Testosteron behandelten Tiere kann aber eine alkalische Phosphatase-Aktivität auch auf der Oberfläche der schon erschienenen Knorpelinseln nachgewiesen werden.

Nach der Arbeit von DEIMLING [15] rief die Testosterongabe in den Nieren keine Aktivitätszunahme der alkalischen Phosphatase hervor; nach Dauerverabreichung konnte sogar eine Abnahme festgestellt werden. Im Laufe unserer Untersuchung steigert sich die Aktivität der alkalischen Phosphatase immer mehr, und sie ist im Kallus der Testosteron-Tiere nicht nur in den Osteoblasten und an der Knorpel-Knochen-Grenze zu finden, wie in dem der Kontrolltiere, sondern sozusagen im ganzen Kallus, d. h. auch in den degenerierenden Knorpelzellen und in dem zwischen den Knochenbalken auftretenden Knochenmarksretikulum. Diese starke Aktivität läßt sich auch noch in der 8. Woche feststellen, wenn Knorpelzellen nur in sehr geringer Menge in der Bruchlinie auffindbar sind. Demgegenüber ist im Osteoid der jungen Knochenbalken keine positive Reaktion zu sehen, was mit der Beschreibung von LÖE [58] sowie von WERGEDAL und BAYLINK [103] übereinstimmt.

Die enzymhistochemischen Befunde zeigen, daß unter Testosteron-Wirkung die Knorpelreifung zunimmt, wobei der Gehalt der Zellen an Oxido-Reduktasen sinkt und die Knorpelabbau- und Knochenaufbauvorgänge beschleunigt sind, indem das Osteoidgewebe durch die rege osteoblastische Tätigkeit in kürzerer Zeit gebildet wird. Die hohe alkalische Phosphatase-Aktivität scheint auch die Bildung des reifen Knochengewebes voranzutreiben.

Aufgrund unserer Untersuchung wirkt das Testosteron anscheinend durch Steigerung der Enzymaktivitäten und damit der Stoffwechselvorgänge, sowie durch Beschleunigung der Proliferations- und Reifeprozesse der an der Kallusbildung beteiligten Zellen auf die Knochenregeneration anregend, wobei jedoch auch die auf andere endokrine Organe ausgeübte Wirkung eine Rolle spielen dürfte. Hier scheint zunächst die auf die C-Zellen der Schilddrüse und die auf die Nebennierenrinde im Vordergrund zu stehen. Auf die Rolle der Thyrokalzitoninwirkung bei der Kallusbildung möchten wir in unseren folgenden Untersuchungen näher eingehen.

Literatur

1. Ackerman, P. G., Toro, D. G., Kountz, W. B., Kheim, T.: J. Geront. **9,** 450 (1954)
2. Arnold, M.: Histochemie. Springer, Berlin—Heidelberg—New York 1968.
3. Balogh, K. Jr.: J. Histochem. Cytochem. **10,** 232 (1962).
4. Balogh, K. Jr.: J. Histochem. Cytochem. **12,** 485 (1964).
5. Balogh, K. Jr., Dudley, H. R., Cohen, R. B.: Lab. Invest. **10,** 839 (1961).
6. Balogh, K. Jr., Hajek, J. V.: Amer. J. Anat. **116,** 429 (1965).
7. Barka, T., Anderson, P. J.: Histochemistry, Theory, Practice and Bibliography. Hoeber, New York 1963.
8. Bartter, F. C.: Amer. J. Med. **22,** 797 (1957).
9. Bassett, C. A. L.: In: Frost, H. M.: Bone Dynamics. Little Brown and Co., Boston 1964.
10. Beresford, W. A.: Anat. Rec. **16**ö, 277 (1971).
11. Bourne, G. H.: J. Anat. (Lond.) **82,** 81 (1948).
12. Bourne, G. H.: The Biochemistry and Physiology of Bone. Acad. Press, New York 1956.
13. Burstone, M. S.: Nature (Lond.) **185,** 866 (1960).
14. Cabrini, R. L., Gravina, O., Carranza, F. A.: Histochemie **8,** 332 (1967).
15. Deimling, O.: Progr. Histochem. Cytochem. **1,** 1 (1970).
16. Downs, W. G. Jr., Mckeown, R. M.: Arch. Surg. **25,** 94 (1932).
17. Dudley, R. H., Spiro, D.: J. Biophys. Biochem. Cytol. **11,** 627 (1961).
18. Dymiling, J. F., Isaksson, B., Sjogren, B.: In: Gross, J.: Protein Metabolism. Springer, Berlin 1962.
19. Eger, W.: Internist **3,** 267 (1962).
20. Enneking, W. F.: Anat. Rec. **101,** 515 (1948).
21. Földes, I., Fehér, J., Ráday, P.: Symp. biol. hung. **7,** 361 (1967).
22. Földes, I., Módis, L., Géhl, A.: Int. Rheumatologischer Kongreß. Budapest 1968.
23. Földes, I., Oláh, E. H., Tasnády, L.: Acta biol. Acad. Sci. hung. **15,** 1 (1964).
24. Fricsay, M., Schönholzer, G.: Pharm. Acta helv. **33,** 511 (1958).
25. Fullmer, H. M.: J. Histochem. Cytochem. **12,** 210 (1964).
26. Gordan, G. S., Eisenberg, E.: Proc. roy. Soc. Med. **56,** 1027 (1963).
27. Hadházy, Cs., Oláh, E. H., Krompecher, I.: Acta biol. Acad. Sci. hung. **14,** 67 (1963).
28. Hadházy, Cs., Oláh, E. H., László, M. B., Kostenszky, K.: Symp. biol. hung. **7,** 57 (1967).
29. Ham, A. W., Harris, W. R.: In: Bourne, G. H.: The Biochemistry and Physiology of Bone. Academic Press, New York 1956.
30. Hancox, N.: In: Bourne, G. H.: The Biochemistry and Physiology of Bone. Academic Press, New York 1956.
31. Handelman, C. S., Morse, A., Irving, J. T.: Amer. J. Anat. **115,** 363 (1964).
32. Hasche-Klünder, R.: Arch. orthop. Unfall-Chir. **45,** 355 (1952).
33. Hasche-Klünder, R., Gelbke, H.: Arch. klin. Chir. **274,** 62 (1952).
34. Hellstadius, A.: Acta orthop. scand. **20,** 89 (1951).
35. Henneman, P. H., Wallach, S.: A. Arch. intern. Med. **100,** 715 (1957).
36. Karlinger, T., Bartos, G., Török, B., Sas, J.: Acta chir. Acad. Sci. hung. **8,** 157 (1967).
37. Karlinger, T., Sas, J.: Bruns' Beitr. klin. Chir. **202,** 265 (1961).

38. Kazumasa, H., Lin, C. D.: Anat. Rec. **167,** 489 (1970).
39. Killinger, D. W.: Canad. med. Ass. J. **103,** 733 (1970).
40. Knese, K. H., Knoop, A. M.: Z. Zellforsch. **48,** 455 (1958).
41. Knese, K. H., Knoop, A. M.: Z. Zellforsch. **55,** 413 (1961).
42. Korenchevsky, V.: J. Path. Bacteriol. **33,** 607 (1930).
43. Koskinen, E. V. S.: Acta orthop. scand. Suppl. 62, (1963).
44. Koskinen, E. V. S.: Acta orthop. scand. Suppl. 80, (1965).
45. Koskinen, E. V. S.: Symp. biol. hung. **7,** 315 (1967).
46. Krompecher, St.: Die Knochenbildung. Fischer, Jena 1937.
47. Krompecher, St.: Langenbeck's Arch. klin. Chir. **281,** 472 (1956).
48. Krompecher, St.: Orthopädie **5,** 87 (1958).
49. Krompecher, St.: Die Grundlagen der Eierschalentherapie. Fischer, Jena 1958.
50. Krompecher, St.: Form und Funktion in der Biologie. Akad. Verl., Leipzig 1966.
51. Krompecher, St.: Symp. biol. hung. **7,** 275 (1967).
52. Ladányi, J., Hidvégi, E.: Acta morph. Acad. Sci. hung. **4,** 35 (1954).
53. Lafferty, F. W., Spencer, G. E., Pearson, O. H.: Amer. J. Med. **36,** 514 (1964).
54. Laskin, D. M., Engel, M. B.: Arch. Path. **62,** 296 (1956).
55. Lauche, A.: In: Lubarsch, O., Henke, F.: Handbuch der speziellen pathologischen Anatomie und Histologie. Springer, Berlin 1937.
56. Levine, A. J., Skelton, F. R.: Amer. J. Pathol. **51,** 831 (1967).
57. Lindner, J., Freytag, G.: Symp. biol. hung. **7,** 191 (1967).
58. Löe, H.: Acta odont. scand. **17,** 311 (1959).
59. Luedtke, W. E., Angevine, D. M.: Arch. Path. **49,** 474 (1950).
60. Lund, H.: Acta med. scand. **174,** 735 (1963).
61. Majno, G., Rouiller, C.: Virchows Arch. path. Anat. **321,** 1 (1951).
62. Matzen, P. F.: Bruns' Beitr. klin. Chir. **188,** 97 (1954).
63. McLean, F. C., Urist, M. R.: Bone. Fundamentals of the Physiology of Skeletal Tissue. 3rd ed. The University of Chicago Press, Chicago—London 1968.
64. Menzel, P., Gobbert, M., Oertel, G. W.: Hormone and Metab. Res. **2,** 225 (1970).
65. Merz, W. A., Schenk, R. K.: Acta anat. (Basel) **75,** 54 (1970).
66. Merz, W. A., Schenk, R. K.: Acta anat. (Basel) **76,** 1 (1970).
67. Mietkiewski, K., Malendowicz, L., Lukaszyk, A.: Acta histochem. (Jena) **38,** 163 (1970).
68. Módis, L., Földes, I., Nagy, Z.: Acta histochem. **35,** 411 (1970).
69. Módis, L., Gotzos, V., Spreca, A., Conti, G., Musy, J. P., Gotzos-Capelli, B.: Bull. Ass. Anat. **148,** 455 (1970).
70. Molteni, A., Brownie, A. C., Skelton, F. R.: Lab. Invest. **21,** 129 (1969).
71. Mori, M., Fukuda, H., Tsukamoto, S., Takeda, M., Arita, J., Morishita, M.: Oral Surg. **26,** 103 (1968).
72. Nachlas, M. M., Tsou, K. C., Souza, E. D., Cheng, C. S., Seligman, A. M.: J. Histochem. Cytochem. **5,** 420 (1957).
73. Nachlas, M. M., Walker, D. G., Seligman, A. M.: J. biophys. biochem. Cytol. **4,** 29 (1958).
74. Nachlas, M. M., Walker, D. G., Seligman, A. M.: J. biophys. biochem. Cytol. **4,** 467 (1958).
75. Nagra, K. L., Sauers, A. K., Wittmaier, H. N.: Gen. comp. Endocr. **5,** 69 (1965).
76. Nickerson, P. A., Skelton, F. R., Molteni, A.: J. Cell Biol. **47,** 277 (1970).
77. Nordin, B. E. C.: Calcified Tissues. Springer, Berlin—Heidelberg—New York 1965.
78. Oberdalhoff, H.: Dtsch. med. Wschr. **74,** 291 (1948).
79. Ogata, E., Shimazawa, E., Suzuki, H., Yoshitoshi, Y., Asano, H., Ando, H.: Endocrinology **87,** 421 (1970).
80. Pearse, A. G. E.: Histochemistry, theoretical and applied. 2nd ed. Churchill, London 1960.
81. Pearse, A. G. E.: Calcified Tissues. Excerpta med. Fond., Amsterdam 1966.
82. Pritchard, J. J.: J. Anat. **86,** 259 (1952).
83. Pritchard, J. J.: In: Bourne, G. H.: The Biochemistry and Physiology of Bone. Academic Press, New York 1956.
84. Pritchard, J. J., Ruzicka, A. J.: J. Anat. **84,** 236 (1950).
85. Raekallio, J.: Progr. Histochem. Cytochem. **1,** 51 (1970).
86. Raekallio, J., Mäkinen, P. L.: Acta path. microbiol. scand. **75,** 415 (1969).
87. Robison, R.: Biochem. J. **17,** 286 (1923).
88. Ruggeri, F.: Riv. Istoch. norm. pat. **14,** 503 (1968).

89. Schajowicz, F., Cabrini, R. L.: Science **131,** 1043 (1960).
90. Semb, T. H., Gudmundson, C. R., Westlin, N. E., Hallander, L. B.: Clin. chir. Acta **31,** 375 (1971).
91. Sherman, H. C., Pappenheimer, A. M.: J. exp. Med. **34,** 189 (1921).
92. Solheim, K.: Acta Univ. Lund II **28,** 1 (1965).
93. Tarsoly, E., Bak, Zs., Gulyás, K.: Acta chir. Acad. Sci. hung. **10,** 159 (1969).
94. Tarsoly, E., Hájer, Gy., Urbán, I.: Acta chir. Acad. Sci. hung. **6,** 435 (1965).
95. Tarsoly, E., Kiss, A., Balogh, B.: Acta chir. Acad. Sci. hung. **10,** 1 (1969).
96. Tarsoly, E., Kiss, A., Kenyeres, I.: Acta chir. Acad. Sci. hung. **8,** 267 (1967).
97. Tonna, E. A., Pillsburg, N.: Nature (Lond.) **183,** 337 (1959).
98. Trueta, J.: J. Bone Jt Surg. **45-B,** 402 (1963).
99. Trueta, J., Morgan, J. D.: J. Bone Jt Surg. **42-B,** 97 (1960).
100. Uehlinger, E.: Calcified Tissues. Springer, Berlin—Heidelberg—New York 1965.
101. Urist, M. R., McLean, F. C.: J. Bone Jt Surg. **23,** 1 (1941).
102. Walker, D. G.: Bull. Johns Hopkins Hosp. **106,** 80 (1961).
103. Wergedal, J. E., Baylink, D. J.: J. Histochem. Cytochem. **17,** 799 (1969).
104. Wynn, V.: In: Gardiner-Hill, H.: Modern Trends in Endocrinology. Vol. 3. Butterworth, London 1967.
105. Yamagischi, M., Yoshimura, Y.: J. Bone Jt Surg. **37**—*A*, 1035 (1955).
106. Zizine, L.: C. R. Soc. Biol. (Paris) **150,** 1333 (1956).
107. Zizine, L.: C. R. Soc. Biol. (Paris) **150,** 1901 (1956).

Histological and Enzyme Histochemical Examination of the Effect of Testosterone on the Healing of Bone Fractures in the Rat

E. Tarsoly and P. Mateescu

The effect of testosterone on the healing of bone fractures in male Wistar rats has been studied by histological and enzyme histochemical methods. Following decalcification by means of EDTA, the enzymes examined in cryostat sections (lactic, malic, isocitric, glucose-6-phosphate, succinic acid dehydrogenase, cytochrome oxidase, alkaline phosphatase) displayed an increased activity in the cells composing the callus. The activity of these enzymes — except that of alkaline phosphatase — appeared earlier and was of shorter duration in the treated than in the control animals. By PAS reaction it was revealed that a decrease in mucopolysaccharide content of the callus occurred earlier in testosterone-treated rats. These findings show an acceleration of the different phases of bone regeneration (chondrification, chondrolysis, ossification) in consequence of testosterone administration. This observation was confirmed in histological sections stained with azan and alcian green picrofuchsin.

Гистологическое и энзимгистохимическое исследование действия тестостерона на заживление костных переломов на крысах

Э. ТАРШОЙ и П. МАТЭЭСКУ

Авторы исследовали гистологическими и энзимгистохимическим методами действие тестостерона на заживление костных переломов у крыс-самцов штамма Вистар. После декальцинирования при помощи ЭДТА исследованные на криостатических срезах ферменты (лактатная, изоцитратная, глюкоза-6-фосфатная, сукциновая дегидрогеназы, цитохромная оксидаза, щелочная фосфатаза) показывали повышенную активность в образующих костную мозоль клетках и эта активность возникала скорее, но продолжалась более короткое время, за исключением щелочной фосфатазы, чему контрольных животных. Проводя реакцию Шифа (PAS) было установлено и понижение содержания мукополисахаридов в костной мозоли у животных, получавших тестостерон. Тестостерон вызывал более быстрое течение отдельных этапов регенерации костей — образование хряща, разрушение хряща, образование кости — более раннее заживление костного перелома, что было подтверждено также и гистологическими срезами, окрашенными по Азану или алцикановой зеленью — пикрофуксином.

Dr. Emil Tarsoly, Debrecen 12. Anatómiai, Szövet- és Fejlődéstani Intézet, Ungarn

Dr. Paul Mateescu, 1011 Lausanne, Institut d'Histologie, Suisse

Acta Chirurgica Academiae Scientiarum Hungaricae, Tomus 13 (1), pp. 13–23 (1972)

Mammary Artery Angiography in vivo for the Evaluation of Experimental Cardiac Revascularization by Grafting

By

GY. TEMES, I. TÓTH, E. RŐTH and B. TÖRÖK

Institute of Experimental Surgery (Director: B. TÖRÖK), University Medical School, Pécs

(Received October 22, 1970)

Evidence for the success of Vineberg's operation is provided by internal mammary artery angiography in vivo. The contrast material fills the implanted mammary artery of dogs slower and the angiographic picture is less distinct than is the case under physiological conditions. Several surgical models have been elaborated in order to analyse angiographic aspects in connection with each step of Vineberg's operation. Increased peripheral resistance was found to be responsible for the reduced intensity of the angiogram of implanted vessels. Experiments carried out in this connection allowed to compare selective (positive pressure) with indirect (physiological pressure) angiograms. The operation is successful if the implant is completely filled at physiological injection pressure.

Introduction

It is difficult to prove in vivo the efficiency of the internal mammary artery implanted into the heart muscle, and arteriography would seem to be the only objective method for a partial function assessment of the vascular graft. Although expensive and intricate technical equipment (cineangiograph), special catheters and familiarity with the method are necessary for reliably evaluable results [10, 12], mammary artery angiograms made by simple X-ray apparatuses suffice for experimental purposes. Among others, such angiograms were used in our Institute for the evaluation of grafts implanted according to the Vineberg–Sewell procedure. Our aim was to achieve a correct interpretation of mammary arteriograms in order to determine the interrelation between the vascular pattern as seen in the picture and the conditions of mammary arterial blood flow. A further aim was to find the factors responsible for the significant difference between the filling of the intact vessel and that of the implanted artery. To this end, we compared arteriograms taken after the Vineberg–Sewell operation with those of normal and differently prepared or implanted mammary arteries.

Materials and methods

After intramuscular premedication with promethazine, pethidine and dihydroergotoxine adult mongrel dogs of 15 to 20 kg body weight were intravenously anaesthetized with 0.02—0.03 g/kg of barbiturate. Intratracheal ventilation was maintained with a mixture of oxygen and ether. The chest was entered under sterile conditions through the fourth intercostal space; this was followed by subtotal pericardiectomy and epicardiectomy. Operations performed thereafter were as follows.

Group I. Mobilization of the internal mammary artery

Lifting the internal mammary artery from its muscular bed on the inner surface of the thoracic wall together with its vein and the adjacent connective tissue, we laid it free from the origin to the level of the 7th intercostal space. The side branches of both the artery and the vein were divided between two ligatures. After having thus mobilized the vessel we closed the thoracic wall in layers.

Group II. Anchoring of the mammary artery and vein to the surface of the heart

Mobilization of the vessels was performed as in Group I, then the mammary vessels were placed on the left ventricular surface and anchored there by sutures applied to the left pericardial border and the extrapericardial adipose tissue. The continuity of the vessels was thus maintained, and they were just tugged by the heart.

Group III. Anchoring of the pedicle containing the mammary artery and vein to the surface of the heart

After dividing the mobilized vessels between two ligatures at the level of the 7th intercostal space, we placed the closed pedicle on the left ventricular surface of the heart parallel with the anterior descending branch and fixed it there by a few stitches.

Group IV. Burying of the mammary artery and vein in the myocardium

After having mobilized the vessels we inserted two rows of superficial sutures into the myocardium, parallel with the descending ramus; each row contained 4 sutures at 1 cm intervals. An incision, about 5 mm deep and 3—4 cm long, was then made between the two rows. The right lip of the wound was then lifted and the mammary artery and vein were placed underneath. We transected the previously tied-up side branches along that segment of the artery which was lying in the wound. When the divided branches were profusely bleeding we knotted together the free threads of the opposite stitches so that the vessels were now covered and their continuity was preserved.

Group V. Interruption of the continuity of the vessels lodged in the myocardium

The mammary artery and vein were ligated in the midportion of the wound and the side branches were left tied up. We obtained thus pedicles closed in both directions.

Group VI. The Vineberg-Sewell operation

After having mobilized the vessels we ligated and then divided the mammary artery and vein at the level of the 7th intercostal space. The ligatures of the distal side branches were cut, and the profusely bleeding graft was then pulled into and fixed in the myocardial tunnel which measured 4—5 cm in length and ran parallel with the anterior descending branch.

In other experiments, in addition to Vineberg's operation, a delayed ligation of the descending ramus was performed.

The first angiogram was made 1—2 months after the operation. Angiography was followed by the delayed ligation of the descending ramus and a few weeks later a second mammary arteriogram was carried out.

The technique was as follows. The animals received intravenously 1 mg/kg of heparin. The medial aspect of the left foreleg was then incised in a length of 2 cm and the brachial artery was exposed. Controlling the manoeuvre fluoroscopically, a heart catheter was inserted into the exposed vessel up to the origin of the subclavian artery. After making sure of the correct position of the catheter 20 ml of 75% iodamide was injected in about 12 sec. and three X-rays made in the first right oblique position, 3—5 sec., 6—8 sec. and 10—12 sec., rescpectively, after the injection.

After sacrifice of the animals, the internal mammary artery removed with the heart was injected with contrast matter (minium solution) at a pressure of 120 mm Hg, then the circumflex branch of the left coronary was filled. Both vessels were X-rayed laterally and antero-posteriorly.

Results

A. Unoperated controls

15 dogs were subjected to mammary arteriography. The purpose was to study the intrathoracic course and ramifications of the intact mammary artery.

The left internal mammary artery of the dog originates from the subclavian opposite to the vertebral artery; after describing an arch it runs forward and mediad, reaches the thoracic wall at the level of the second sternal costal cartilage and continues its parasternal course distally. It emits side branches in the intercostal spaces. Sometimes, the artery divides in the 6th or 7th intercostal space into two almost equally thick branches and can be followed toward the abdominal wall. The proximal segment sometimes emits a well distinguishable branch, the pericardiacophrenic artery.

B. Surgically managed groups

Group I. This group comprised 5 animals. In contrast to the controls, here the initial segment of the mammary artery was not arched but emerged at right angles from the subclavian artery. It resumed its normal course at the level of the 7th rib without ramification (Fig. 1). Intensity and rate of filling were almost normal. Angiograms made after ligation of the descending ramus showed normal conditions.

Group II contained likewise 5 animals. The first and the second arteriogram showed an orthogonal origin of the mammary artery. Without emitting side branches, it appeared to be projected on the heart shadow, and, following a slightly curved route, it resumed its normal course in the 6th or 7th intercostal space (Fig. 2). Intensity of the shadow was as in Group I.

Postmortem X-rays revealed in two members of this group a connection between the mammary artery and the vessels contained in the pericardial adipose layer. In the other three dogs there were anastomoses between the

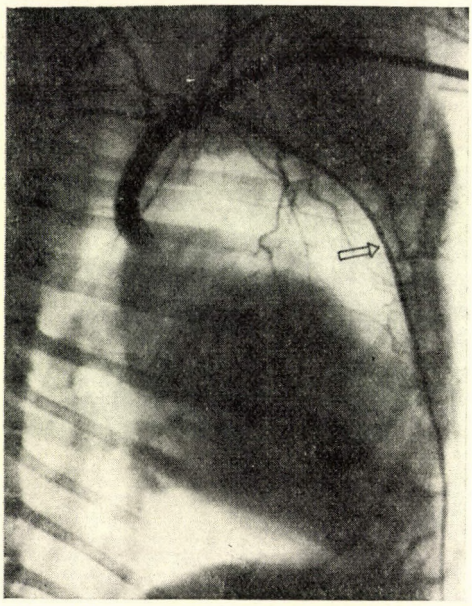


FIG. 1. Angiogram of internal mammary artery freed from its origin to the level of the 6th intercostal space. The mobilized artery, left in the thoracic cavity, is indicated by a black arrow. The vascular pattern, projected on the shadow of the heart, results from the filling of branches of the subclavian and axillary arteries. In nearly all angiograms, the vessels have no communication with the coronary bed

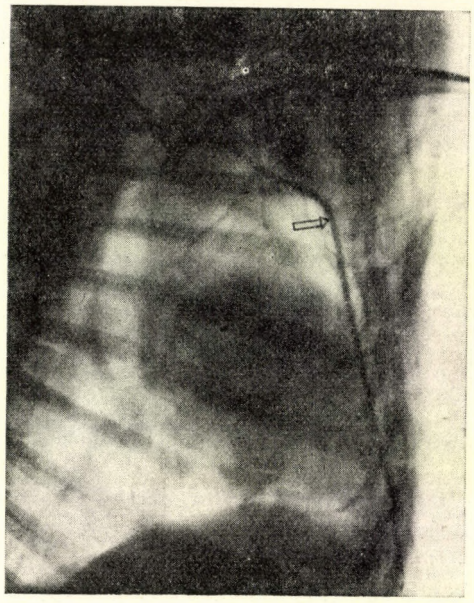


FIG. 2. Angiogram of mobilized mammary artery fixed to the surface of the heart

mammary artery and the descending ramus. In one of these cases the anastomoses involved the circumflex branch.

Group III consisted of 9 dogs. The first in-vivo arteriograms showed that, except one completely filled vessel, the contrast material filled only short proximal segments of the arteries. The second X-rays revealed no change in three animals but showed considerably better conditions of filling in the other six cases. Not only was the mammary artery completely filled but a communication with the coronary branches also seemed to exist (Fig. 3). The communication was then confirmed post mortem. Postmortem injection of contrast material into the vessels of the heart via the mammary artery proved to be impossible in all those cases in which in vivo the angiograms had shown no mammary-coronary anastomosis.

Group IV. This group comprised 6 dogs. In the first angiogram the mammary artery of four animals could be followed after a short curving also distal to the heart shadow. The second angiogram, made after the ligation of the descending ramus, showed somewhat more favourable conditions of filling.

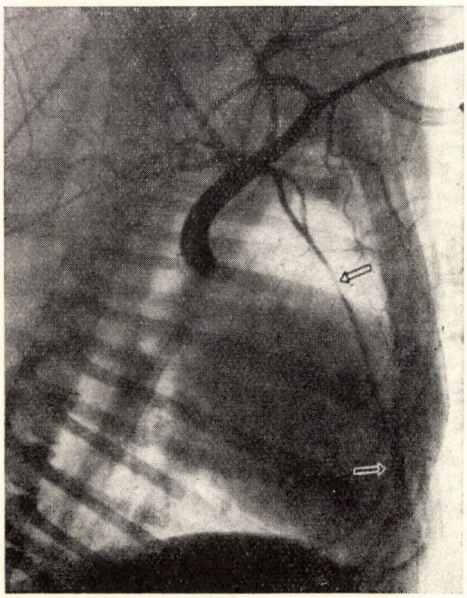


FIG. 3. Arteriogram of a closed vascular pedicle placed on the surface of the heart. White arrow points to coronary branch anastomosing with the distal segment of the mammary artery

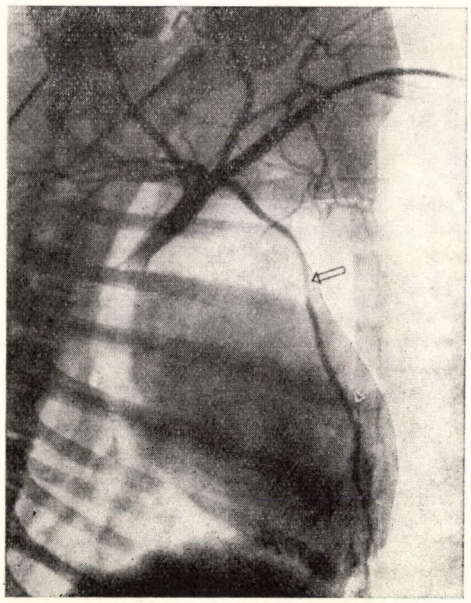


FIG. 4. X-ray of mammary artery which, buried in the myocardium, has not lost its continuity. The curved segment, projected on the shadow of the sternal vertebrae, represents the intramyocardial portion of the mammary artery; postmortem examination proved the vessel running above it (white arrow) to be the descending ramus

In 5 cases the contrast material passed through the myocardium, and the existence of mammary-coronary communications seemed to be probable in two of these cases (Fig. 4). Post mortem angiograms revealed anastomoses between the mammary artery and the descending ramus, in an additional case, while only the vessels of the pericardial adipose tissue were filled in the other three animals.

Group V. Six dogs constituted this group. It was only in a single case that the first angiogram showed the mammary artery to be filled as far as the ligature, the shadows of the others were indistinct and disappeared after a few cm. On the second X-rays the central segment of all grafts was filled completely (Fig. 5); they revealed moreover a coronary communication in the majority of the cases which was then confirmed post mortem.

Group VI. In vivo mammary angiograms were performed in 28 dogs of this group. Eleven of these animals were subjected to direct angiography by means of an intrathoracic cannula, while repeated indirect filling through an axillary catheter, i.e., with the thorax closed, was performed in the other 17 cases.

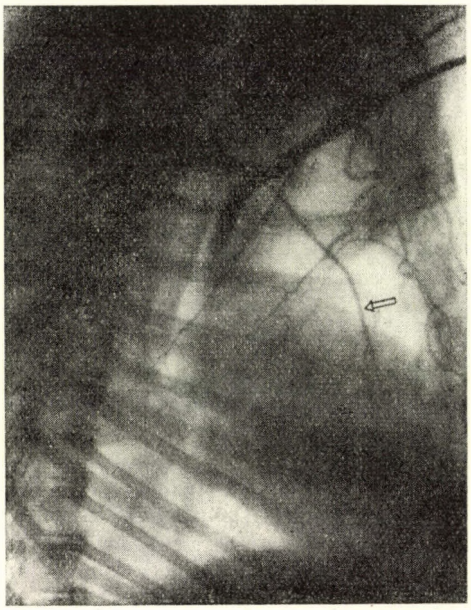


FIG. 5. Angiogram of ligated vessel placed under myocardial flap. There is no communication between the mammary artery and the coronary vessels; the misleading vascular network represents the shadows of arterial branches in the chest wall projected on the shadow of the heart

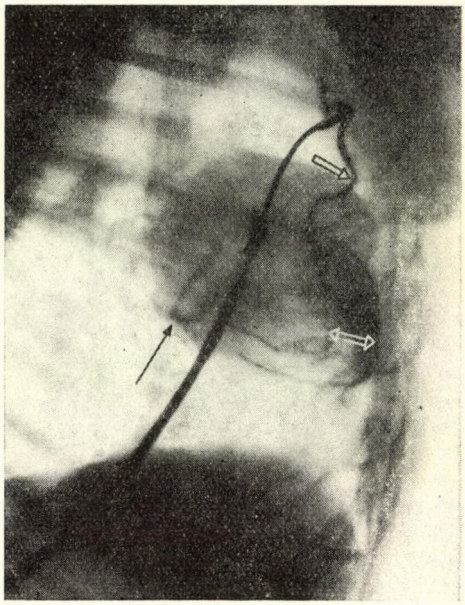


FIG. 6. X-ray of mammary artery divided and cannulated in the thoracic cavity. Black arrow points to the artery, white double arrow to the coronary branches; the thin black arrow indicates filling of the coronary sinus

(1) *Filling of the mammary artery in the open chest dog*

The artery was patent along its whole length including the intramyocardial portion in all 11 dogs. In nine the side branches were also outlined, and the contrast material had reached the coronaries. Even the shadow of the coronary sinus was visible in five animals (Fig. 6).

While in vivo angiograms indicated coronary filling in 9 cases, only in about a half of them did we succeed in filling the coronaries via the mammary artery after death. We propose to interpret this apparent contradiction further below.

(2) *Angiography in closed chest dogs*

In 6 dogs the mammary artery was filled along its angiogram. X-rays made more than a hundred days later showed slightly improved conditions of filling: the contrast material reached the heart shadow in all animals; in 12 of them the artery appeared to be filled along its whole length. Of these,

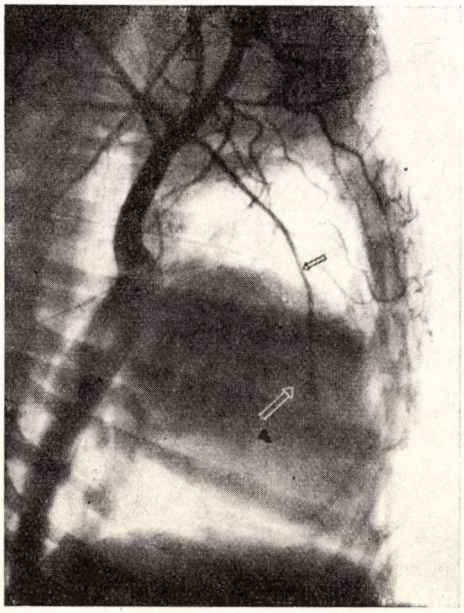


FIG. 7. X-ray of animal after Vineberg—Sewell's operation. Black arrow points to the mammary artery, white arrow to the communicating descending ramus

it was in five that coronary communications had formed (Fig. 7). On the other hand, the shadow of the coronary sinus failed to appear both in the first and the second angiogram.

Discussion

The intensity of the shadow of vessels visible in in vivo angiograms depends on the concentration of the contrast material. All factors reducing its concentration tend to impair the clarity of the picture [5]. We introduced the contrast material into the subclavian artery through a catheter inserted in the brachial artery, and the injected substance was then carried by the blood stream to the mammary artery. Concentration of the contrast material in the mammary artery depended on the volume of blood perfusing it; in other words, the amount of contrast material entering the artery at its proximal end cannot exceed that leaving it at the distal end. The respective arteriograms of intact and implanted vessels showed therefore significant differences in intensity and rate of filling. There are a few reports on experimental studies of this kind. Investigators obtained their data rather by means of intraoperative direct cannulization or selective mammary arteriography [1, 6, 7, 9, 13].

There are several theories to explain why the arteries implanted according to Vineberg–Sewell, show a pale shadow in the angiogram. The most obvious interpretation would seem to be that the peripheral resistance of the vessel

increases owing to the operation so that only a smaller volume of blood is perfusing it. With a view to elucidating this matter we prepared a model which represented all phases of Vineberg—Sewell's operation. We studied first the effect of vascular mobilization and found it to have changed the angle at which the mammary artery emerged: this may well have diminished the volume of influx, while ligation of the side branches reduced the volume of blood flowing through the vessel. Although these factors undoubtedly weaken the shadow of the mammary artery, they are not decisive in this respect.

Visualization is further impaired by attachment to the heart of the artery, its torsion and continued movement. Accordingly, the shadow of the mammary vessels in Group II appeared to be pale. Still more striking was the slowing down of the rate at which the artery was filled. Complete filling was seen in the second arteriogram only, i.e., 6 to 8 sec. after the beginning of the injection. Postmortem examinations revealed the interesting phenomenon that the mammary artery of all animals of this group was in communication with the mediastinal and coronary vessels, although no such anastomoses had been observed during life. This may have been due to a difference between the two methods of evaluation. The mammary artery was distally open at the time of the examination in vivo, whereas we tied up the most distal portion of the artery which was removed together with the heart after the animal's death so that the only paths for the outflow of the contrast medium were those provided by the anastomoses.

The possibility of filling the artery was considerably reduced in the animals in which a closed pedicle was fixed to the surface of the heart (Group III). However, while only a few cm of the artery were visible in the first angiogram, subsequent pictures showed an increased influx of blood and contrast medium. This must have been due to that, as a consequence of the ligation of the descending ramus, and the lapse of time between the two arteriograms, communications between the mammary artery and the coronary bed had become more numerous. The mammary pedicle, initially blind, opened distally mainly toward the network of the descending ramus. Postmortem mammary arteriography outlined these vascular connections quite clearly.

Blood flow in the peripheral vessels implanted in the heart muscle may undergo a further change by their "coronarisation": myocardial contractions compress the implanted vessels coincidentally with the systolic wave and so impede the influx of blood. As in the coronaries, the blood flow in the implanted vessels toward the myocardium is restricted to the short time when there is still some systolic pressure, while myocardial dilatation is just beginning. The more central the origin of the implanted artery the shorter the duration of blood flow in the favourable direction [2, 3]. Flow in the implant may take an opposite direction during the isometric contraction of the ventricles [4, 8].

The manipulations to which the dogs in Group IV were subjected had the aim to prove the antiflow effect of that compression. The angiograms showed that, except a torsion and constriction of the intramyocardial segment, the picture was the same as that made of similarly coursing vessels fixed to the surface of the heart. We failed, thus, to show that myocardial compression decreases blood flow in the implanted vessel; some effect of this kind may exist but it cannot decisively influence the volume of blood perfusing the myocardial mammary artery graft. There was practically no difference between the pictures presented by the first and the subsequent in vivo angiograms made in this group, although there was an interval of nearly two months between the X-rays and the ligature of the descending branch. The phenomenon must have been due to that the graft placed between two rows of sutures, came to lie in an ischaemic milieu of low pressure at the time of the operation, and that, consequently, the subsequent occlusion of the descending ramus had not made much of a difference. Postmortem angiograms showed all these arteries to be patent, and half of them displayed even coronary communications.

Differences between the first and the subsequent in vivo angiograms were most pronounced in Group V. While the first one showed short and weak shadow of the implanted blind vessel, the next pictures revealed a considerably increased blood flow in the artery, a result of the meanwhile increased number of anastomoses between the graft and the descending ramus.

As regards now the dogs subjected to Vineberg—Sewell's operation, conditions of blood flow in the mammary artery were more favourable at the time of the first angiography than either in the case of arteries fixed onto the cardiac surface or in that of blind arteries buried in the myocardium. The enhanced perfusion might have been due to that the distal end of the mammary artery was left open so that through the side branches blood was free to stream into the myocardium. Immediately after grafting, the blood flow in the mammary artery depends on the efferent capacity of the myocardial sinuses opening into the tunnel. Mammary-coronary anastomoses developing under the effect of myocardial ischaemia subsequently increase the volume of blood flowing in the vessel, a phenomenon made visible by corresponding changes in the X-rays.

The following principles should govern the functional evaluation of mammary artery grafts filled through the subclavian artery.

(1) Mammary shadow, if not more than a few cm in length, indicates a modest blood flow, one approximately corresponding to the efferent capacity of the myocardial sinuses. The X-rays show no anastomoses, the implanted artery is functionally insufficient.

(2) Arteries filled along their whole length indicate an intensive blood flow. Postmortem angiograms performed in such animals reveal anastomoses which ensure sufficient function.

(3) If, in addition, coronary shadows become visible in the angiogram, the conditions of blood flow are highly satisfactory. Mammary arterial function is excellent, and postmortem pictures reveal a wide network of anastomoses.

Evaluation should be governed by different principles in the case of selective mammary arteriography because conditions of filling are then incomparably more favourable. It is not by means of physiological blood flow but by a high injection pressure that the contrast medium passes into the artery. SEWELL [10, 11, 12] holds that if filling is done through a catheter inserted in the brachial artery nothing less than the visualization of the coronary network should be accepted as surgical success. Although numerous authors regard the patency of the mammary artery as the indirect proof of revascularization, therapeutic success remains doubtful if between the graft and the coronary bed no communication is demonstrable. Our selective mammary angiograms have supported this statement. We obtained in some cases intensive shadows after filling the vessel through a catheter that had reached the mammary artery, whereas filling repeated a few minutes later through the catheter that had been pulled back into the subclavian artery, was much poorer and involved a much shorter portion of the mammary artery. Conditions of filling are still more favourable if it is performed by direct cannulization of the internal mammary artery. Contrast matter injected for several seconds at uncontrolled high pressure cannot enter but the mammary artery in such cases. Accordingly, mammary-coronary filling will in most cases exceed even the degree of postmortem filling. (It should be noted that we performed the postmortem injection at an undoubtedly lower controlled pressure of 120 mm Hg.) It follows from the foregoing that, in cases of selective mammary angiography, especially if the catheter is wedged into the vessel, the appearance of communications between graft and coronary bed should only be accepted as indicative of successful revascularization.

Thus, mammary arteriography in vivo offers reliable information about the anatomical arrangement and patency of the implanted artery as also about its connection with the coronary bed. By means of differences in the method permits moreover of approximative conclusions to the volume of blood flowing through the graft and makes an indirect functional evaluation possible.

References

1. AHLBERG, N. E., SEEMAN, T., AHRÉN, CH.: Scand. J. thorac. cardiovasc. Surg. **2,** 159 (1968).
2. BAIRD, R. J., COHOON, W. J., SPRATT, E. H., WILLIAMS, W. G.: Arch. Surg. **95,** 724 (1967).
3. BAIRD, R. J., MANKTELOW, R. T., COHOON, W. J., WILLIAMS, W. G., SPRATT, E. H.: Ann. Surg. **168,** 736 (1968).

4. Blesovsky, A., Deal, C. W., Kerth, W. J., Gerbode, F.: J. thorac. cardiovasc. Surg. **54,** 103 (1967).
5. Gensini, G. G.: Progr. cardiovasc. Dis. **6,** 155 (1963).
6. Malette, W. G., Schneider, B., Tait, I. B.: Circulation Suppl. I. **35—36** (1967).
7. Maruyama, Y., Warren, R., Belko, J. S.: Arch. Surg. **94,** 747 (1967).
8. Provan, J. L., Hammond, G. L., Austen, W. G.: J. thorac. cardiovasc. Surg. **52,** 820 (1966).
9. Sewell, W. H., Sealy, W. C.: Surgery **55,** 99 (1964).
10. Sewell, W. H.: Ann. thorac. Surg. **2,** 17 (1966).
11. Sewell, W. H.: Ann. thorac. Surg. **3,** 439 (1967).
12. Sewell, W. H.: Surgery for Acquired Coronary Disease. Charles C. Thomas, Springfield, Ill. 1967.
13. Vineberg, A., Mahanti, B. C.: Surgery **47,** 748 (1960).

Über die Anwendung der Mammaria-Angiographie in vivo zur Bewertung von experimenteller Implantations-Herzrevaskularisation

Gy. Temes, I. Tóth, E. Rőth und B. Török

Den Beweis des Erfolgs der Vinebergschen Operation liefern die in vivo angiographischen Befunde der A. mammaria int. Nach bei Hunden vorgenommenen Mammaria-Implantationen kann das implantierte Gefäß mit derselben Methode — im Vergleich zur angiographischen Zeichnung der intakten A. mammaria — langsamer und dürftiger aufgefüllt werden. Um die angiographischen Folgen der einzelnen Faktoren der Vineberg-schen Operation und die Ursachen der Unterschiede analysieren zu können, sind mehrere chirurgische Modelle ausgearbeitet worden. Die Forschungen führten zur Feststellung, daß für die Verminderung der Intensität des Gefäßschattens der gesteigerte periphere Widerstand des Gefäßes verantwortlich ist. Die Experimente eigneten sich ferner zum Vergleich der selektiv (mit Überdruck) und indirekt (bei physiologischem Druck) durchgeführten Angiographien. Das sich bei physiologischem Druck vollkommen füllende Implantat ist als Beweis der erfolgreichen Operation zu betrachten

Применение ангиографии артерии молочной железы in vivo для оценки имплантационных операций по реваскуляризации сердца в опытах на животных

Д. Темеш, И. Тот, Э. Рёт и Б. Тёрёк

Данные ангиографического исследования внутренней артерии молочной железы in vivo могут предоставить доказательство успешного произведения операции по Винеберг у. После экспериментальных имплантаций артерии молочной железы собакам при одинаковом способе введения контрастного вещества имплантированный кровеносный сосуд заполняется в меньшей мере и медленнее, чем при ангиографическом изображении невредимой артерии молочной железы. Для уяснений причины этих отклонений авторами были разработаны хирургические модели с целью более удобного анализа ангиографических последствий отдельных факторов операции Винеберга. На основе проведенных исследований было установлено, что уменьшение интенсивности сосудистой тени вызывается повышенным периферическим сопротивлением сосуда. Эксперименты оказались пригодными также для сравнения результатов селективных (проводимых при повышенном давлении) и непосредственных (проводимых при физиологическом давлении) ангиографических исследований. Безупречное заполнение имплантата контрастом при физиологическом давлении служит доказательством успешного произведения операции.

Dr. Gyula Temes
Dr. Imre Tóth
Dr. Erzsébet Rőth
Dr. Béla Török

Pécs, Kodály Z. u. 20, Sebészeti Műtéttani Intézet, Hungary

Acta Chirurgica Academiae Scientiarum Hungaricae, Tomus 13 (1), pp. 25-31 (1972)

Über den Zusammenhang der Entwicklungsanomalien von Harntrakt und Wirbelsäule

Von

P. Magasi, E. Hajós und B. Ruszinkó

Urologische Klinik (Direktor: Prof. Dr. A. Babics)
der Semmelweis Medizinischen Universität Budapest

(Eingegangen am 12. November 1970)

Ein Überblick des 7jährigen Krankenmaterials der Klinik zeigte, daß die Entwicklungsanomalien des Harntrakts und die der Wirbelsäule häufig gemeinsam vorzufinden sind; die klinische Bedeutung dieser Erscheinung wird erörtert.

Laut statistischer Angaben kann zwischen den Entwicklungsanomalien des Harntrakts und der Wirbelsäule bzw. des Zentralnervensystems eine Korrelation nachgewiesen werden. Den Feststellungen von Wilcock und Emery [6] gemäß, kommen etwa 1/4 der Neugeborenen mit Meningomyelozele und gleichzeitigem Bestehen gewisser Harntraktanomalien auf die Welt. Die überwiegende Mehrzahl dieser Kinder starb im Alter zwischen 3 und 5 Jahren, die Sektion ergab, daß in 50% dieser Fälle auch eine schwere Nierenanomalie vorlag. Die häufigsten Todesursachen waren schwere, Lebensunfähigkeit bedeutende Schädigungen des Zentralnervensystems (z. B. Exencephalus, Mikrozephalie, usw.), während in 0,14% der perinatalen Todesfälle eine Harntraktschädigung in Erscheinung trat. Nebst diesen schweren Veränderungen waren zahlreiche Varianten der weniger bedeutenden Schädigungen — Spina bifida, Meningozele, usw. — anzutreffen. Rubenstein und Mitarb. [4] überprüften ein aus mehr als 2000 Fällen bestehendes Sektionsmaterial mit besonderer Rücksicht auf die Nervensystemveränderungen. Nebst diesen Schädigungen war in 15% der Fälle auch eine Anomalie des Harntrakts vorzufinden. Nach Kirkland [2] betrug die Prozentzahl der Fälle, in denen — unter Berücksichtigung auch der kleinsten Läsionen — eine Harntraktanomalie in Kombination mit einer Nervensystemschädigung zu registrieren war, 15%. Campbell [1] hielt es für wahrscheinlich, daß bei mehr als 10% der Neugeborenen eine Entwicklungsanomalie des Harntrakts vorliegt. Wilcock [6] fand bei 718 von 4500 obduzierten Kindern eine Entwicklungsanomalie des Zentralnervensystems. In 151 dieser Fälle ließ sich gleichzeitig auch eine Entwicklungsanomalie des Harntrakts beobachten, während sich diese Veränderung nur in 201 (5,3%) der zurückgebliebenen 3782 Fälle meldete. Dies bedeutet, daß in

Kombination mit den Anomalien des Zentralnervensystems Harntraktanomalien viermal häufiger vorkommen, als bei den an der ersterwähnten Veränderungen nicht leidenden Kindern.

Im späteren Kindesalter sind am häufigsten die mit Meningomyelozele gemeinsam vorkommenden Harntraktanomalien zu beobachten. Da nach der Ansicht mehrerer Verfasser zwischen den Schädigungen des Zentralnervensystems, der Wirbelsäure und den Anomalien des Harnstrakts ein enger Zusammenhang besteht, haben wir unser erwachsenes Krankengut mit besonderer Rücksicht auf diese Erscheinung überprüft.

Vor allem wurden aus unserem klinischen Material jene Fälle hervorgehoben, in denen Entwicklungsanomalien bzw. Innervationsstörungen der Nieren, des Ureters bzw. der Harnblase vorlagen. Die sich zu den Wirbelsäulenveränderungen vermutlich sekundär gesellenden Krankheiten (z. B. Blaseninnervationsstörungen) bilden eine separate Gruppe, über die wir bereits berichtet haben [5]. Das Ziel vorliegender Arbeit war die Untersuchung der Frage, ob zwischen den Entwicklungsanomalien der Wirbelsäule und denen des Harntrakts irgendwelche Korrelation besteht. Bei den erwachsenen Patienten mußten offensichtlich wesentlich geringere Wirbelsäulenabweichungen

Tabelle I

Verteilung der Fälle

Entwicklungsanomalien	1964	65	66	67	68	69	1970	Insgesamt
Nierenzyste	8	9	9	7	—	13	17	63
Multiple Nierenzysten	2	—	3	2	1	—	—	8
Polyzystische Niere	9	9	7	11	6	11	9	62
Ren duplex	17	23	15	28	25	21	35	161
Nierenaplasie	6	2	3	—	2	4	—	17
Nierendystopie	3	3	2	4	4	2	9	27
Nierenhypoplasie	3	7	12	6	10	5	10	53
Nierenagenesie	2	3	2	6	2	4	3	22
Ren informis	1	—	—	—	—	—	1	2
Kongenitale Hydronephrose	—	1	—	2	—	—	—	3
Schräge Insertion	—	—	1	1	—	1	—	3
Hufeisenniere	—	2	6	3	3	2	3	19
Nierentorsion	—	2	1	—	2	4	—	9
Megaureter	1	3	1	2	1	—	3	11
Ureterozele	—	1	2	3	3	2	3	14
Blasenektopie	3	3	4	4	3	1	3	21
Insgesamt	55	68	68	79	62	70	96	498

TABELLE II

Entwicklungsanomalien des Harntrakts

Entwicklungsanomalien	Anzahl der Fälle	Gesamtmaterial	Prozentuale Verteilung (%)
Zystenniere	49	71	69
Polyzystische Niere	43	62	69
Ren duplex	96	165	58
Aplasie + Agenesie	27	39	44
Nierendystopie	21	27	76
Hufeisenniere + Ren informis	15	21	71
Kongenitale Hydronephrose + Torsion + Schräge Insertion	10	15	66
Megaureter	7	11	61
Ureterozele	9	14	63
Nierenhypoplasie	39	53	72
Blasenektopie	14	21	65
Insgesamt	330	499	64

TABELLE III

Entwicklungsanomalien der Wirbelsäule

Entwicklungsanomalien	Anzahl der Fälle	% des Gesamtmaterials	Kontrollgruppe	
			Anzahl der Fälle	%
Torsion, Skoliose, rudimentäre Rippe	9	2,8	—	—
Lumbalisierter Sakralwirbel$_1$	68	21	11	25
Offener Bogen des Sakralwirbels$_1$	61	19	12	28
Sakralisierter Lumbalwirbel$_5$	39	12	6	14
Nicht vollkommener Verschluß des Bogens des Sakralwirbels$_1$	72	22,5	8	18,5
Rudimentäre Rippe auf dem Lumbalwirbel$_1$	6	1,8	2	4,6
Isolierter Processus transversus des Lumbalwirbels$_1$	6	1,8	1	2,3
Spina bifida L_4-S_1	18	5,6	1	2,3
Rudimentäre XII. Rippe	22	6,8	1	2,3
Multiple Blockwirbel, Keilwirbel, offene Symphyse	3	0,9	—	—
Hypoplastischer Sakrumbogen	16	5	1	2,3
Insgesamt	320		43	

nachgewiesen werden, da ja die an bedeutenderen Schädigungen leidenden Kranken im späten Kindes- bzw. Erwachsenenalter bereits nicht mehr am Leben sind.

In unserem klinischen Material befanden sich in der zwischen 1964 und 1970 liegenden Periode 498 Fälle, in denen es sich um eine Entwicklungsanomalie des Harntrakts handelte. Die Verteilung unserer Fälle veranschaulicht Tabelle I.

In 320 unserer 498 Fälle (64%) lag gleichzeitig auch irgendeine Entwicklungsanomalie der Wirbelsäule vor. Diese Fälle sind in Tabelle II dargestellt.

Die einzelnen Typen der Wirbelsäulen-Entwicklungsanomalien sind in Tabelle III angeführt. Es stellte sich heraus, daß bei Erwachsenen kleinere oder größere Wirbelsäulenanomalien häufig sind. Trotzdem besteht zwischen den beiden untersuchten Patientengruppen ein wesentlicher Unterschied: Während nämlich in der Kontrollgruppe (Patienten ohne Harntraktanomalie, z. B. tuberkulotische und tumoröse Fälle) eine Entwicklungsanomalie der Wirbelsäule in 43 von 100 Fällen vorzufinden war, betrug die Prozentzahl jener Fälle, in denen sich zu dieser Veränderung eine Harntraktanomalie gesellte 64%.

Nächstfolgend wollen wir einige unserer interessanten Fälle kurz darstellen:

Fall Nr. 1. D. U. 21jährige Patientin (9.—15. 12. 1965) Diagnose: Ren arcuatus, Ren duplex l. u. Bei der Aufnahme klagt sie über sich besonders beim Rückwärtsbeugen meldende Lendenschmerzen und seit 2 Jahren bestehenden häufigen Harndrang. Pyurie wird festgestellt und nach antibiotischer Behandlung wurde Patientin entlassen. Im linken unteren Kelchstiel negativer Steinverdacht. Röntgenbefund: Zwischen den Knochenbogen des Sakralwirbels$_1$ ein 10 mm großer Defekt. Ausgeprägte Verlängerung des Hiatus sacralis (Abb. 1).

Fall Nr. 2. 7jähriges Mädchen (3.4.—25.5. 1966). Diagnose: Harnblasenextrophie, Myelodysplasie. Incontinentia alvi. Infolge der Inkontinenz wurde die COFFEYsche Operation nicht indiziert. Im weiteren wurde bloß konservative Behandlung empfohlen. Intakte Innervation der unteren Extremitäten. Röntgenbefund: multiple Blocks der Lumbalwirbel, Keilwirbel, Hypoplasie der klaffenden Symphyse sowie des Scham- und Sitzbeins (Abb. 2).

Fall Nr. 3. J. D. 17jähriger Patient (8.1.—19. 1. 1970). Diagnose: rechtsseitige Nierenhypoplasie, linksseitige Hydronephrose. Die Entwicklungsanomalie der rechten Niere wurde in einem Landeskrankenhaus mittels rechtsseitiger retrograder Pyelographie festgestellt. Angesichts der bilateralen Veränderung wurde Patient an unsere Klinik aufgenommen. Negativer Harnbefund, normaler Blutdruck. Links kein Abflußhindernis, neurologischer Befund: o. B. Röntgenbefund: Der Bogen des Sakralwirbels$_1$ ist nicht verschlossen (Abb. 3).

Fall Nr. 4. K. N. 29jährige Patientin (7.—30. 4. 1970). Diagnose: Ren soleiformis. Calculus pyeli et ureteris l. d. Patientin wird in anurischem, urämischem Zustand aufgenommen. Operation: Entfernung von 3 Steinen aus dem Hohlsystem der rechten, kinderkopfgroßen, spastischen Kuchenniere. Wegen psychischer Depression wird Patientin in einer entsprechenden Abteilung untergebracht. Intakter Reflexkreis. Röntgenbefund: Der Lumbalwirbel$_5$ und der Bogen des Sakralwirbels$_1$ sind nicht verschlossen (Abb. 4).

Fall Nr. 5. L. M. 41jährige Patientin (2.—5. 9. 1970). Diagnose: Ren et Ureter duplex l. s., akute Pyelonephritis. Die Aufnahme wurde durch Fieber, Pyurie und linksseitige Lendenschmerzen indiziert. Nach antibiotischer Behandlung wurde Patientin entlassen. Keine neurologische Abweichung. Röntgenbefund: Der Bogen des Sakralwirbels$_1$ ist offen (Abb. 5).

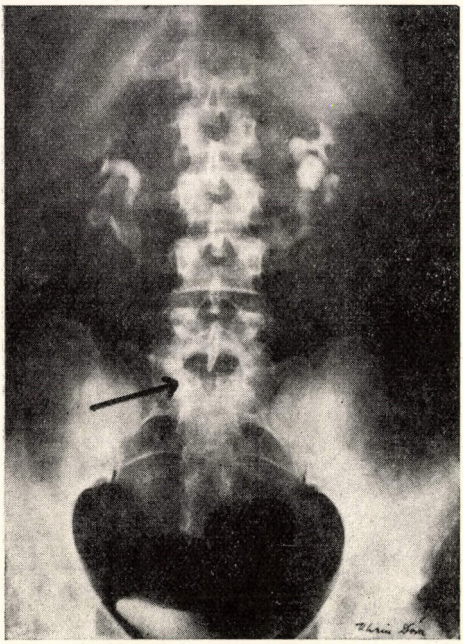


Abb. 1

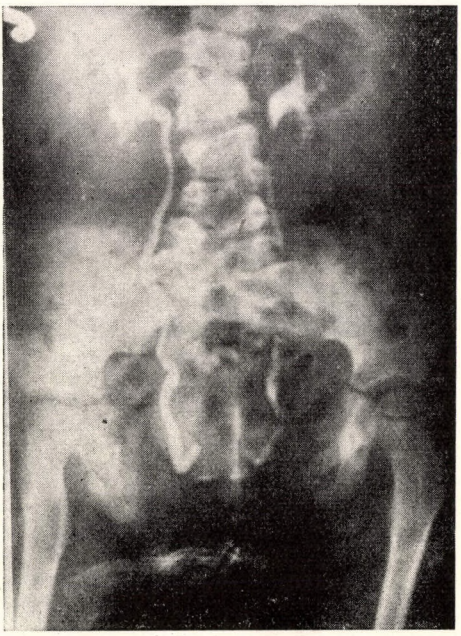


Abb. 2

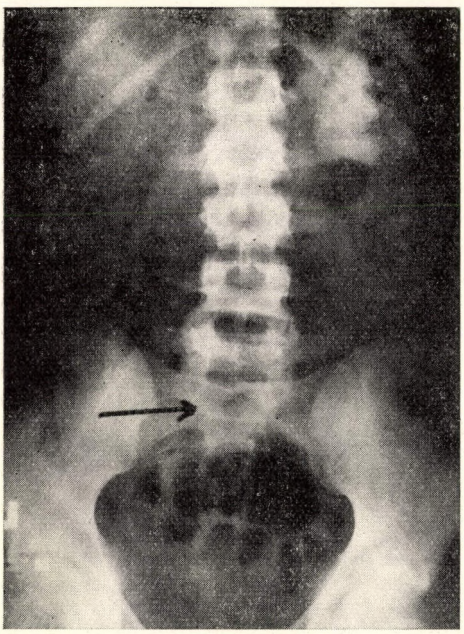


Abb. 3

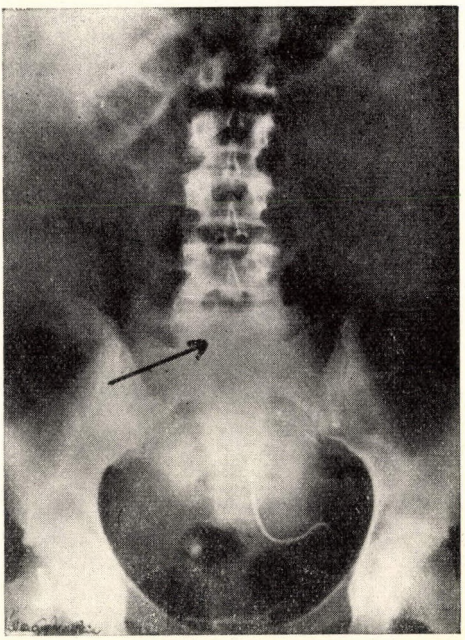


Abb. 4

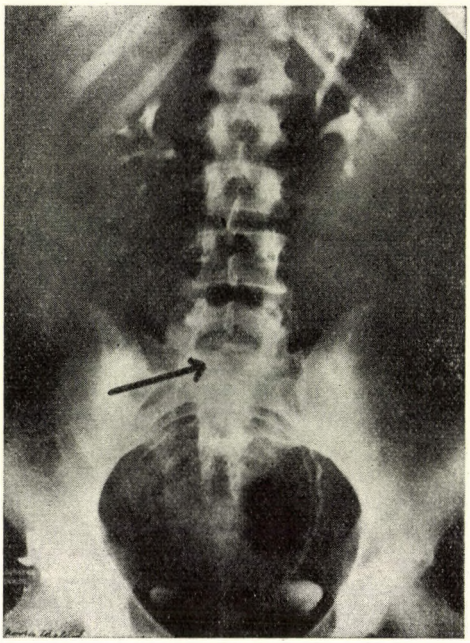


ABB. 5

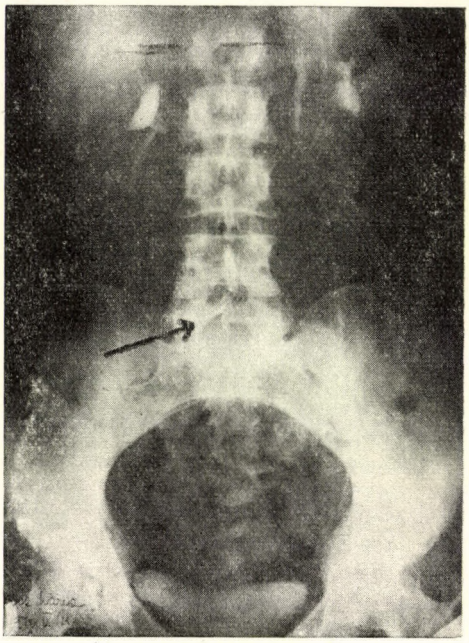


ABB. 6

Fall Nr. 6. M. H. 41jährige Patientin (11.—16. 6. 1970). Diagnose: links Doppelniere und chronische Pyelonephritis. Aufnahme wegen linksseitiger Lendenschmerzen, Pyurie und Subfebrilität. Es erhob sich der Verdacht einer spezifischen Veränderung. Nach antibiotischer Behandlung wurde Patientin entlassen. Keine neurologische Abweichung. Röntgenbefund: offener Bogen des lumbalisierten Sakralwirbels$_1$ (Abb. 6).

Besprechung

Die Überprüfung unseres klinischen Krankenmaterials führte zur Feststellung, daß die Entwicklungsanomalien der Wirbelsäule in Kombination mit Harntraktanomalien häufiger vorkommen als im Falle eines normalen Harntraktsystems. Abgesehen von den die Wirbelsäulenveränderungen begleitenden sekundären funktionellen Läsionen (z. B. Blaseninnervationsstörung) vermochten wir in diesen Fällen praktisch keine nennenswerten neurologischen Veränderungen nachzuweisen. Die Tatsache, daß sich die Entwicklungsanomalien zur gleichen Zeit in zwei Organen melden, spricht dafür, daß diese Gebiete im Laufe der embryonalen Entwicklung eine gemeinsame Schädigung erlitten hatten. Hierauf weisen auch die bei Rattenembryonen vorgenommenen embryologischen Forschungen von LENDON [3], in denen in den mesenchymalen Geweben, in der Umgebung der Nerven-Uranlagen degenerative Erscheinungen zu beobachten waren. In Anbetracht dessen, daß die mesenchymalen Schädigungen vor der Differenzierung des Metanephros entstehen,

dürfte angenommen werden, daß durch diese Läsionen der Entwicklungsgang der nephrogenen Uranlage beeinträchtigt wird. Diese Hypothese erklärt aber das gemeinsame Vorkommen der Wirbelsäulen- und Harntrakt-Entwicklungsanomalien nicht. Vom klinischen Standpunkt aus ist die Erscheinung ebenfalls nicht deshalb von Bedeutung, als ob sich infolge der Wirbelsäulenanomalie eine Funktionsstörung entwickeln würde, wenn aber auf der einfachen Röntgenaufnahme eine Entwicklungsanomalie der Wirbelsäule zu beobachten ist, so empfiehlt es sich — anhand der angeführten Angaben — auch den Harntrakt sorgfältig in Richtung eventueller Entwicklungsanomalien zu untersuchen.

Literatur

1. Campbell, M. F.: Urology. Vol. II. Saunders, Philadelphia 1954.
2. Kirkland, I.: Develop. Med. Child Neurol. **4,** 314 (1962).
3. Lendon, R. G.: Develop. Med. Child Neurol. **10,** 50 (1968).
4. Rubenstein, M., Meyer, R., Bernstein, J.: J. Pediat. **58,** 356 (1961).
5. Ruszinkó, B., Magasi, P.: Urologia (Treviso) **34,** 1 (1967).
6. Wilcock, A. R., Emery, J. L.: Brit. J. Urol. **42,** 152 (1970).

Correlation between the Developmental Anomalies of the Urinary Tract and the Spinal Column

P. Magasi, E. Hajós and B. Ruszinkó

Scrutiny of the cases treated at the Department of Urology of Budapest University Medical School showed that developmental anomalies of the urinary tract are often associated with those of the vertebral column. The clinical significance of the phenomenon is emphasized.

О связи между аномалиями развития мочевого аппарата и позвоночного столба

П. МАГАШИ, Э. ХАЙОШ и Б. РУСИНЬО

Авторами был изучен семилетний больничный материал Будапештской урологической клиники. Они нашли, что аномалии развития мочевого аппарата и позвоночного столба очень часто обнаруживаются совместно. Обращается внимание на клиническое значение этого наблюдения.

Dr. Péter Magasi
Dr. Barnabás Ruszinkó
Orvostovábbképző Intézet, Urológiai Tanszék, Budapest XIII, Szabolcs u. 33, Ungarn

Dr. Endre Hajós
Urológiai Klinika, Budapest VIII, Üllői út 78/b, Ungarn

Acta Chirurgica Academiae Scientiarum Hungaricae, Tomus 13 (1), pp. 33-39 (1972)

Furosemidbelastung, ein neues Verfahren in der Diagnostik des funktionierenden Parathyreoid-Adenoms

Von

J. Szücs

I. Medizinische Klinik (Direktor: Prof. Dr. I. Magyar)
der Semmelweis Medizinischen Universität Budapest

(Eingegangen am 24. November 1970)

Bei an autonomer Hyperparathyreose leidenden Patienten hat sich eine Stunde nach intravenöser Verabreichung von 20 mg Furosemid der Serum-Kalziumgehalt erhöht, während bei Normalpersonen keine Änderung der Serum-Kalziumkonzentration zu verzeichnen war.

Die Hyperparathyreose ist keine allzu seltene Krankheit. In typischen Fällen ist die Diagnose anhand der Knochenveränderungen sowie der charakteristischen Serum-Kalzium- und -Phosphorwerte einfach, die Erkennung der anfänglichen bzw. ohne Knochenveränderungen einhergehenden autonomen Hyperparathyreose bildet indessen eine schwierigere Aufgabe. Zum Nachweis der pathognostischen Erhöhung des Serum-Parathormonspiegels sind nur einige Laboratorien fähig, im allgemeinen kann man deshalb auf das Bestehen des Krankheitsbildes anhand der durch das im gesteigerten Maße produzierte Parathyroid-Hormon herbeigeführten biochemischen Änderungen folgern. Angesichts dieses Umstandes besteht laufend der Anspruch zur Ausarbeitung neuer, einfacher, sich zur Diagnostizierung mäßiger, ohne Knochenveränderungen einhergehender Fälle eignender Laboratoriumsverfahren. In vorliegender Arbeit wollen wir unsere eigene Methode erläutern, der die den Serum-Kalziumgehalt betreffende Wirkung von Furosemid (Lasix Hoechst) zugrunde liegt.

Durch die Saluretika werden bekanntlich nicht nur die mit dem Harn ausgeschiedene Natrium- und Kaliummenge, sondern auch die Harn-Kalziumkonzentration beeinflußt [2, 6, 9, 10, 11, 12]; auch was den die Serum-Kalziumkonzentration betreffenden Effekt der Saluretika — in erster Linie den der Thiazidpräparate — anbelangt, wurden manche Angaben publiziert [1, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9]. Während sich unsere Untersuchungen im Gange befanden, erschienen einige Mitteilungen, aus denen zu entnehmen war, daß hinsichtlich des den Serum-Kalziumspiegel betreffenden Effekts der Thiazide zwischen Normalpersonen und an Hyperparathyreose leidenden Patienten ein Unterschied besteht [7, 8, 12].

Unter Berücksichtigung dieser Angaben hielten wir es für lohnhaft, die Frage zu untersuchen, obwohl vom Standpunkt der den Serum-Kalziumgehalt betreffenden Wirkung des rasch wirkenden Furosemid aus zwischen Normalpersonen und an autonomer Hyperparathyreose leidenden Patienten irgendwelcher Unterschied besteht.

Material und Methodik

Unsere Untersuchungen fanden bei insgesamt 5 Patienten statt: 4 dieser Kranken litten an primärer und 1 an tertiärer Hyperparathyreose. Als Kontrolle dienten 8, sich im guten Allgemeinzustand befindlichen Patienten, bei denen weder Knochen-, noch Nieren- oder irgendwelche endokrine Krankheiten vorlagen. Die Kalziumaufnahme unserer Patienten wurde mindestens 3 Tage vor Untersuchungsbeginn sowie während der Versuchsperiode auf 180 mg/Tag beschränkt. In jedem Fall wurde der Nüchtern-Serumkalziumwert mit der komplexometrischen Methode von NORDIN und SMITH [13] (Normalwerte: 9—11mg%) und auch die Serum-Phosphat-Konzentration mit der Methode von FISKE und SUBBAROW zumindest dreimal bestimmt. Unsere Untersuchungen erstreckten sich ferner auf die Bestimmung der prozentuellen tubulären Phosphatreabsorption im 12stündigen Harn, alkalische Phosphataseaktivität im Serum (mit der Methode

TABELLE I

Diagnostische Ergebnisse der hyperparathyreotischen Patienten

Name	Se-Kalzium mg%	Se-Phosphor mg%	Tubuläre Phosphatresorption %	Alkalische Phosphatase KAE	Harn		Kalzium-Infusionsprobe	Prednisolonprobe	Röntgenbefund	
					Kalzium mg/24	Phosphor St.			spezifisch	nicht spezifisch
G. B.	10,2	2,3	79	9	229	830	+	+	—	—
	11,3	2,8	85	0	0	0				
E. K.	10,4	2,1	74	8	426	500	+	0	—	+
	11,4	3,2	75		505	510				
E. V.	14,6	2,0	67	12	764	985	0	+	+	+
	15,0	2,3	72	16	855	1180				
F. P.	15,4	1,9	67	16	0	0	0	0	—	+
	15,6	1,9	0	18						
G. M.*	11,6	1,9	76	12	196	184	0	0	—	—
	12,8	2,7	0	0	235					

* = tertiäre Hyperparathyreose

Zeichen »+« bedeutet die die Diagnose bekräftigenden, zahlenmäßig aber nicht ausdrückbaren Ergebnisse; Zeichen »—« bedeutet die Diagnose nicht unterstützenden Ergebnisse. Mit »0« sind Fälle bezeichnet, in denen die betreffende Untersuchung nicht stattfand.

In der Röntgenrubrik weist die Bezeichnung »spez.« auf die Anwesenheit der spezifisch charakteristischen Röntgensymptome der Hyperparathyreose, während die Bezeichnung »nicht spez.« auf Knochenveränderungen deutende, aber nicht spezifische Symptome bedeutet.

nach KING und ARMSTRONG), Menge der 24stündigen Kalzium- und Phosphorausscheidung im Harn; nötigenfalls wurden auch die Kalzium-Infusionsprobe sowie der Cortisontest vorgenommen [14, 15]. Die chemischen Bestimmungen wurden mit der Röntgenuntersuchung des Knochensystems ergänzt und die klinische Diagnose der autonomen Hyperparathyreose anhand sämtlicher Befunde gestellt. Durch die in einem späteren Zeitpunkt durchgeführte Operation und die nach der Adenomentfernung eintretende Heilung wurde die Diagnose verifiziert. Die die Grundlage der klinischen Diagnose bildenden Ergebnisse sind in Tabelle I zusammengefaßt.

Im Interesse der Ausschließung der Möglichkeit einer Kalzium-Stoffwechselstörung wurden bei den 8 Kontrollpersonen Serum-Kalzium-, -Phosphor-, alkalische Phosphatase- sowie tubuläre Phosphatresorptionsuntersuchungen vorgenommen.

Verlauf der Furosemid-Belastung:

Am Morgen des Untersuchungstages wurde von den seit 12 Stunden hungernden Patienten, zwecks Kalzium- und Hämatokritbestimmung Blut entnommen, sodann intravenös, langsam 20 mg Furosemid verabreicht. Die Serum-Kalzium- und Hämatokritbestimmungen wurden nach 1, 2, 3, 6, und 12 Stunden wiederholt. Im Laufe der ersten 3 Stunden der Untersuchung bekamen die Patienten keine Nahrung, im Interesse der Vermeidung der Exsikkose war aber die Flüssigkeitsaufnahme nicht beschränkt. Während der Belastung stiegen die Hämatokritwerte in beiden Gruppen höchstens um 1—2% an.

Ergebnisse

Die bei den hyperparathyreotischen Patienten nach Furosemidverabreichung ermittelten Serum-Kalziumwerte sind in Tabelle II dargestellt. Eine Stunde nach der Belastung kam es in sämtlichen Fällen zu einem bewertbaren Anstieg der Serum-Kalziumkonzentration; die Zeitspanne bis zum Wiedererscheinen der Ausgangswerte schwankte zwischen 1 und 6 Stunden.

TABELLE II

Serum-Kalziumkonzentration (mg%) nach i.v. Furosemidinjektion (20 mg)
(Autonome Hyperparathyreose)

Name	0	1	2	3	6	12 Stunden
G. B.	10,9	11,4	10,9	10,9	11,2	10,7
E. K.	11,9	12,4	11,9	11,9	11,9	11,9
E. V.	14,6	15,4	14,4	14,4	14,6	14,6
F. P.	15,6	17,9	16,8	17,2	16,9	16,4
G. M.*	12,0	12,8	12,7	12,7	11,9	12,0

* = tertiäre Hyperparathyreose

Die Serum-Kalziumwerte der zur Kontrollgruppe gehörenden Patienten veranschaulicht Tabelle III. Wie daraus hervorgeht, haben sich die Werte in einigen Fällen etwas vermindert, größtenteils blieben sie jedoch im Rahmen der Fehlergrenzen unserer Methodik, unverändert. Ein kleingradiger Anstieg des Serum-Kalziumspiegels konnte nur in einem Fall verzeichnet werden, aber auch dieser Wert blieb innerhalb der Normalgrenze.

Tabelle III

Serum-Kalziumkonzentration (mg%) nach i.v. Furosemidinjektion (20 mg) bei normalen Personen

Nr.	0	1	2	3	6	12 Stunden
1.	10,0	10,0	9,4	9,6	10,6	9,8
2.	10,5	8,8	10,5	9,8	10,0	10,5
3.	10,0	10,2	10,0	10,4	9,1	10,0
4.	10,2	10,3	9,7	9,7	9,7	9,7
5.	9,5	9,4	9,4	9,8	9,6	9,6
6.	9,3	9,5	9,3	9,3	9,0	9,7
7.	9,2	9,4	9,2	9,4	9,4	9,4
8.	9,8	10,4	10,1	10,2	9,5	9,5

Besprechung

Von ätiopathologischem Standpunkt aus unterscheidet man primäre, sekundäre und tertiäre Hyperparathyreosen [16, 17]. Bei der sekundären Hyperparathyreose ist für die Hyperfunktion die einer anderen Krankheit oder Läsion zufolge entstandene Verringerung des Serum-Kalziumgehalts verantwortlich. Beim primären bzw. tertiären Typ ist aber die gesteigerte Hormonsekretion eine, von der Serum-Kalziumkonzentration unabhängige, autonome Erscheinung, weshalb diese Formen auch autonome Hyperparathyreosen genannt werden. Die Ursache der primären Hyperparathyreose ist in der Mehrzahl der Fälle ein Adenom — oder seltener Karzinom — der einen Nebenschilddrüse, es sind aber auch Fälle anzutreffen, in denen mehrere Nebenschilddrüsen Adenome enthalten oder aber es sich um eine diffuse Hyperplasie der Nebenschilddrüsen handelt. Insofern die wegen Regulationsstörungen sekundär hyperfunktionierende Nebenschilddrüse autonom wird — entwickelt sich die tertiäre Form der Krankheit. Während beim sekundären Typ die Heilung der Grundkrankheit zur Heilung der Hyperparathyreose führt, kann in autonomen Fällen nur von der Entfernung der hyperfunktionierenden Nebenschilddrüse eine Genesung erwartet werden.

Zur Diagnostizierung der autonomen Hyperparathyreose liefert die Untersuchung der Serum-Kalzium- und Phosphatkonzentration eine zuverläßliche Hilfe: angesichts der stark gesteigerten Kalzium- und verminderten Phosphatwerte, erübrigen sich fast die weiteren Untersuchungen. Im Falle weniger eindeutiger Abweichungen ist die Diagnose wesentlich schwieriger. Die Steigerung des Serum-Kalziumgehalts kann nämlich auch durch einige andere Ursachen — Vitamin-D-Intoxikation, Boecksches Sarkoid, multiples Myelom, maligner Tumor — herbeigeführt werden. Die Differentialdiagnostik

wird durch die Tatsache unterstützt, daß in den angeführten Fällen zumeist kein herabgesetzter Serum-Phosphatspiegel vorzufinden ist. Im Falle einer gleichzeitig bestehenden Nierenkrankheit — die sich bei Hyperparathyreose früher oder später unbedingt entwickelt — kann dieses wichtige diagnostische Zeichen nicht bewertet werden. Die sich zur Hyperparathyreose gesellende Nierenkrankheit erschwert auch die Beurteilung des Ausmaßes der Kalziumausscheidung mit dem Harn. Als spezifische diagnostische Zeichen sind weder die auf gesteigerte Osteomalazie weisende Erhöhung der alkalischen Phosphatase-Aktivität des Serums, noch die ebenfalls häufig beobachtbare Azidose bzw. Hyperchlorämie zu betrachten. Die Bestimmung des Serum-Parathormonspiegels ist — ob mit immunologischen Methoden, oder mittels Radio-Immunoassay — keineswegs einfach.

Die selbst in atypischen Fällen zur Diagnose verhelfenden Laboratoriumsverfahren sind bekanntlich nicht gering an der Zahl; hierher gehören Phosphat-Clearance-, prozentuelle tubuläre Phosphat-Reabsorptionsbestimmung, Untersuchung des Kalzium- und Phosphorgehalts im Tagesharn nebst entsprechender Diät, Kalzium-Infusionsprobe und die Cortisonprobe. Obwohl aufgrund der Ergebnisse dieser Untersuchungsmethoden und der charakteristischen Röntgensymptome die Diagnostizierung des Prozesses auch ohne chirurgische Exploration in der Mehrzahl der Fälle einfach ist, schien uns die Ausarbeitung eines neuen, sich von der bisher bekannten vollkommen unterscheidenden Verfahrens als lohnhaft. Unsere Untersuchungen führten zur Feststellung, daß 1 Stunde nach intravenöser Verabreichung von 20 mg Furosemid der Serum-Kalziumspiegel bei den an autonomer Hyperparathyreose leidenden Patienten im Vergleich zum Ausgangswert ansteigt, bei Normalpersonen dagegen unverändert bleibt. In einem unserer Fälle (G. B.) lag der Nüchtern-Serum-Kalziumwert innerhalb der Normalgrenzen, während sich auf Wirkung der Belastung Hyperkalzämie entwickelte. In 4 Fällen (E. V., F. P., G. M., E. K.) blieben die Nüchternwerte der Serum-Kalziumkonzentration anläßlich der mehrmals wiederholten Untersuchungen, stets auf einem niedrigeren Niveau als die 1 Stunde nach der Belastung ermittelten Werte. Bei einem unserer Patienten (G. B.) war die Serum-Kalziumkonzentration bereits dann erhöht, als die übrigen Befunde noch nicht eindeutig auf Hyperparathyreose hinwiesen. Nach einem Jahr, sobald auf ausgeprägtere Abweichungen zeigende Befunde zur Verfügung standen, erfolgte bereits die chirurgische Exploration bzw. die Entfernung des Adenoms.

Während sich unsere Untersuchungen im Gang befanden, erschienen einige Mitteilungen, in denen über die unterschiedliche Wirkung der Thiazid-Diuretika bei Normalpersonen und Hyperparathyreotikern berichtet wird. Durch diese Angaben werden unsere Beobachtungen in gewissem Maße bekräftigt.

Aufgrund unserer 5 Fälle vertreten wir die Ansicht, daß die 1 Stunde

nach intravenöser Zufuhr von Furosemid erfolgte Erhöhung des Serum-Kalziumspiegels als ein diagnostisches Zeichen des Parathyreoid-Adenoms zu betrachten ist. Unsere Untersuchungen erlauben ferner die Feststellung, daß sich in der Routinediagnostik die laufende Registrierung des Serum-Kalziumspiegels 12 Stunden hindurch erübrigt und nur die Bestimmung des Nüchternwerts (nach 12stündigem Hungern) sowie die 1 bzw. 2 Stunden nach Verabfolgung des Diuretikums ermittelten Serum-Kalziumwerte erforderlich sind. Wichtig ist dagegen, daß der im Laufe der Untersuchung hungernde Patient — um einer Exsikkose vorzubeugen — genügend Flüssigkeit erhalte. Die Vorteile unseres Verfahrens sind die einfache Technik, die geringe Belastung des Patienten sowie der Umstand, daß zur Bewertung insgesamt drei Serum-Kalziumbestimmungen genügen.

Unsere Untersuchungen sprechen dafür, daß durch Furosemid die bestehende Hyperkalzämie weiter gesteigert wird. Dieses Verhalten des Serum-Kalziumspiegels scheint ein charakteristisches Zeichen des Parathyreoid-Adenoms zu sein. Die endgültige Beurteilung des Tests wird aber nur dann möglich sein, wenn sich uns auch zur Untersuchung des den Serum-Kalziumgehalt betreffenden Effekts von Furosemid bei nicht hyperparathyreotischen hyperkalzämischen Patienten eine Gelegenheit bieten wird.

Literatur

1. Adams, P., Chalmers, T. M., Hill, L. F., Truscott, B. M.: Brit. med. J. **4,** 582 (1970).
2. Harrison, A. R., Rose, G. A.: Clin. Sci. **34,** 343 (1968).
3. Kleeman, Ch. R., Massry, S. G., Coburn, J. W., Popovtzer, M. M.: Clin. Orthop. **68,** 210 (1970).
4. Koppel, M. H., Massry, S. G., Shinaberger, J. H., Hartenbower, D. L., Coburn, J. W.: Ann. intern. Med. **72,** 894 (1970).
5. Koppel, M. H., Shinaberger, J. H., Massry, S. G., Popovtzer, M. M., Coburn, J. W.: Clin. Res. **17,** 435 (1969).
6. Lichtwitz, A., Parlier, R., de Séze, S. Hioco, D., Miravet, L.: Sem. hôp. Paris. **37,** 2350 (1961).
7. Paloyan, E., Forland, M., Kickleman, Jr.: J. Amer. med. Ass. **210,** 1243 (1969).
8. Parfith, A. N.: New Engl. J. Med. **281,** 55 (1969).
9. Seitz, H., Jaworski, Z. F.: Canad. med. Ass. J. **90,** 414 (1964).
10. Tambyah, J. A., Lim, M. K. L.: Brit. med. J. **1,** 751 (1969).
11. Torsti, P., Lamberg, B. A.: Acta med. scand. Suppl. **412,** 181 (1964).
12. Yendt, E. R., Gagné, R. J. A., Cohanim, M.: Amer. J. med. Sci. **251,** 449 (1966).
13. Nordin, B. E. C., Smith, D. A.: Diagnostic Procedures in Disorders of Calcium Metabolism. Churchill, London 1965.
14. Howard, J. E., Hopkins, T. R., Connor, T. B.: J. clin. Endocr. **13,** 1 (1953).
15. Dent, C. E.: Brit. med. J. **1,** 230 (1956).
16. Varieties of Hyperparathyroidism. Editorial Brit. med. J. **3,** 389 (1968).
17. Davies, D. R., Dent, C. E., Watson, L.: Brit. med. J. **3,** 395 (1968).

Furosemide Loading: A New Method for the Diagnosis of Parathyroid Adenoma

J. Szücs

Intravenous administration of 20 mg of furosemide to patients suffering from autonomic hyperparathyroidism was followed in one hour by an increase in the blood calcium level, while no such phenomenon could be observed in healthy individuals.

Нагрузка Фиросемидом, новый диагностический метод для распознавания функционирующей аденомы паращитовидной железы

Я. СЮЧ

Согласно исследованиям автора через час после внутривенного введения 20 мг Фиросемида у больных с автономным гиперпаратиреозом повышается содержание кальция в сыворотке. В то же время у здоровых лиц не наблюдается изменения концентрации кальция.

Dr. János Szücs; Budapest VIII., Korányi S. u. 2/a. I. Belklinika, Ungarn

Acta Chirurgica Academiae Scientiarum Hungaricae, Tomus 13 (1), pp. 41—49 (1972)

Selective Puncture of Structures in the True Pelvis

Diagnostic and Therapeutic Significance

By

F. Szontágh, B. Resch, T. Keserű and L. Zelenka

Department of Obstetrics and Gynaecology (Director: Prof. F. Szontágh), University Medical School, Szeged

(Received January 7, 1971)

In the last 10 years, 1942 patients have been treated with the method of selective pelvic puncture. Indications and technique of the intervention are discussed. The results of follow-up examinations carried out 5 years after the intervention are described in order to show the efficacy of the method.

The method of selective (or target) puncture (to be called SP in the following), performed through the posterior and lateral fornices of the vagina, first applied by us in the late 1950s has become increasingly frequent since 1960 and the number of patients who received this treatment between 1960 and 1970 totalled 1942. SP has thus become the most frequent gynaecological intervention after curettage, and it is therefore surprising that literature is rather reticent in this respect.

Data regarding the treatment of adnexal inflammations by puncture are comparatively most numerous in the German literature. Heynemann [5] recommended the method in the twenties: he performed the puncture through the posterior fornix. The type of puncture practised by us was first described by Zondek and Knorr in 1927 [19]. They were the first to suggest that the puncture be made through the lateral fornix. The next report on SP, in which Schultz [15] described the successful treatment of 301 patients, appeared in 1939, and not less than 20 years elapsed before the appearance of the next publications on the subject [9, 14]. How little popularity the method has achieved despite its high efficiency, is well illustrated by the fact that recently edited German textbooks make no mention of the puncture of adnexal tumours, while a recent textbook of gynaecology [7] refers only to Heynemann's method and indications.

While the local treatment of adnexal inflammations via Douglas' pouch has been described by Soviet authors in recent years [3, 13], there seems to be no reference to SP in the papers of Anglo-American, French and Scandinavian authors.

In contrast, since the fifties, several papers have been written on the subject by Hungarian authors [2, 10, 11, 12, 16, 17, 18]. The method is now routinely employed in a number of Hungarian gynaecological institutes. It would seem on the evidence of the publications that SP is employed in Hungary only for the treatment of adnexal inflammations and adnexal tumours. However, the method has also been used for the aspiration of ovarian retention cysts [15, 19]. We, too, have obtained satisfactory results in this respect, but feel justified in recommending SP also for other conditions.

The present study was designed to present a precise definition of the surgical indications of the method at issue and to discuss some technical details. We wanted moreover to estimate the efficacy of our method. To this end, the patients treated in 1964 (i.e. 5 years before) have been reexamined; special regard was paid to possible gynaecological interventions and pregnancies that might have occurred in the meantime.

Indications of SP

(1) *Adnexal inflammation*, provided there is a palpable circumscribed structure, no matter whether the process is acute, subacute or chronic, or of tuberculous origin.

(2) *Ovarian retention cysts*, provided their size admits of puncture. Since it is often account of haemorrhage that such patients solicit medical aid, SP is usually accompanied by curettage.

(3) *Suspicion of intact Fallopian pregnancy*, provided the distended uterine tube is well palpable and if previously no blood was aspirable from Douglas' pouch. Culdocentesis should always be carried out first lest blood pass into the pouch after an unsuccessful attempt of SP which might lead to a false positive result.

(4) *Encapsulated peritoneal exudates* following gynaecological intervention and postoperative exudates.

(5) *Inflammatory infiltrations and abscesses of the parametrium.*

(6) SP is sometimes performed for purely *diagnostic purposes* in order to determine the nature of *minor ovarian cysts.*

Technique

Patients are anaesthetized by intravenous administration of some short-acting barbiturate or propanidid. Anaesthesia, apart from making the operation painless, ensures good abdominal relaxation and facilitates the palpation and immobilization of the mass to be punctured.

The needle used for puncture should be short bevelled, relatively wide and sufficiently rigid so as not to bend if abscesses with scarred walls are punctured.

In contrast to culdocentesis, SP is done without vaginal exposure, like a simple digital examination. While no vaginal disinfection is necessary, the bladder must be voided before the intervention.

The mass to be punctured is palpated by the surgeon through the lateral fornix, and immobilized by an assistant through the abdominal wall. A mobile cyst with a taut wall may still elude the tip of the needle. The operation is facilitated if immobilization is done by the two hands of the surgeon, while the needle is pushed forward by the assistant. Penetration of the outer layer of the mass is usually indicated by a slight jolt. The contents of the punctured mass are as a rule aspirated by a syringe and can be used for immediate bacteriological and cytological examination. Evacuation of the punctured structure is facilitated if it is compressed by the fingers. It is sometimes difficult to withdraw thickened pus; if so, it should be diluted by saline.

The distribution of our 10-year material treated with SP is shown in Table I.

TABLE I

Cases treated with SP between 1960 and 1970

Disease	Number of patients	per cent
Salpingo-oophoritis (adnexal tumour)		
acute 76		
subacute 343		
chronic 845	1264	65.0
Ovarian retention cyst	543	28.0
Intact ectopic pregnancy	20	1.1
Encapsulated peritoneal exudate, postoperative exudate	24	1.2
Inflammatory infiltration of parametrium	15	0.7
Diagnostic exploration of ovarian cysts	76	4.0

Our principles regarding the treatment of inflammations of the true pelvis and the adnexa are in harmony with those laid down by ZOLTÁN [18] and other eminent Hungarian experts [2, 11, 16, 17]. These anomalies offer the widest field for SP. Withdrawal of the contents of sactosalpinges, tube-ovarian cysts and ovarian abscesses causes a rapid improvement of clinical signs (fever, pain, leucocytosis, high ESR); besides, the introduction of antibiotics to the inflammatory focus through the needle is a mighty weapon

against the infection. Bacteriological analysis of the aspirate helps in determining the pathogen and instituting the most suitable antibiotic treatment.

SP, applied in acute and subacute cases, yielded a slightly sanguineous or purulent serum in 62, clear serum in 78, and pus in 279 cases. Of course, in cases of bilateral involvement SP was performed on both sides. The amount of aspirated fluid varied between 2 and 15 ml. In a number of cases the fluid originated from the perimetritic exudate and not from the distended tube. (Several papers have mistakenly referred to parametritis in this connection.) Cases in which a well-developed abscess in Douglas' pouch was found at admission and in which puncture of the pouch was followed by immediate colpotomy have not been included in this series, nor have those in which SP yielded no aspirate.

In 1958, Szemesi et al. [17] still regarded SP as contraindicated in the case of acute processes. We have, however, found that the risk of perforating an acute pyosalpinx or a tubo-ovarian abscess is not significantly increased by SP; on the contrary, reduction of internal pressure by the puncture may prevent a perforation. SP performed in acute adnexal inflammations has the great advantage of making in most cases unnecessary the otherwise frequently unavoidable emergency operation.

If the adnexal structure refills after a few days, SP has to be repeated. The purulent content of abscesses becomes more and more serous with repeated punctures. It was only exceptionally that a patient had to be punctured more than three times.

Bacteriological examination is important in the acute and subacute phase only, in chronic cases we resort to it only if the substance withdrawn is purulent. Table II shows the bacteriological results obtained in acute and subacute cases.

Molnár and Nyiri [10] obtained a positive culture in 56.9% of their cases, and the most frequent bacteria were non-haemolytic alpha and beta

Table II

Bacteriological findings in acute and subacute cases

Pathogen	Number of cases	per cent
Staphylococcus albus	76	18.1
Staphylococcus aureus	64	15.2
Streptococci, alpha and beta	54	12.9
Anaerobic streptococci	23	5.4
E. coli	60	14.4
Gonococci	26	6.2
Diverse (Proteus, Ps. pyocyanea)	21	5.0
No growth	96	22.8

streptococci while gonococci were isolated in 3.9% of the cases. That positive cultures (with a comparatively high percentage of gonococci) were frequent in our material must have been due to the fact that we performed SP in the acute and subacute phase of the process.

A single SP, applied in chronic cases, ensures anatomical (and also clinical) improvement equal to that achieved by conservative absorption treatment in many weeks or months.

The significance of shorter hospitalization, reduction in the number of nursing days and quicker rehabilitation of the patient need not be emphasized.

The fluid withdrawn by SP in cases of successfully managed chronic adnexal inflammation was

clear serum in	421	cases,
slightly turbid, sanguinopurulent serum in	220	,,
pus in	204	,,

The amount of aspirated fluid varied from 2 to 350 ml.

Since chronic adnexal inflammation (adnexal tumour) is prone to exacerbation, it may require repeated hospitalization, continued absorption therapy (microwave, baths, pelotherapy, etc.). If a case is found to be of tuberculous origin, the therapy has to be modified accordingly. Surgical management may become imperative if, over a shorter or longer period following complex treatment, the complaints and anatomical changes still persist.

The number of patients treated with SP in 1964 totalled 178 of whom 161 were called in for a re-examination at the end of 1969. The number of cases treated on account of adnexal inflammation was 89. Table III shows the 71 successfully treated cases according to age and the size of the adnexal tumour; it shows further the number of cases in which SP (combined with

TABLE III

Cases of adnexal inflammation successfully treated with SP

Age (yrs)	Size of adnexal mass						Subsequent pregnancy
	Egg		Apple		Fist		
	SP	Operation	SP	Operation	SP	Operation	
—20	5	1	—	1	—	1	2
21—25	21	2	1	—	—	—	2
26—30	10	3	6	—	—	—	3
31—35	2	2	2	—	—	—	—
36—40	5	—	10	2	—	—	—
40—	4	3	3	2	2	1	—

absorption therapy) yielded a definitive remission, and those who has to be subjected to surgery in the course of 5 years. As can be seen, SP brought success in 71 cases; 10 patients below the age of 36 years were subsequently operated upon (the uterus and at least one ovary having been saved in all cases); 8 patients, older than 36, had to be subjected to more radical surgery.

The ratio 89 : 18 is more or less in harmony with the figure of 20% quoted in the literature [11, 16, 17]. Subsequent operation had to be performed in 47 (15.6%) out of the 301 cases of puncture described by SCHULTZ in 1939 [15]. It was only in 8 cases in our material that patients below the age of 30 had to be operated upon in the five years following SP. One patient underwent surgery in another institute, in another case inflammation was associated with ovarian endometriosis, while a third case was one of tuberculosis; operation in the other cases was indicated by a rapidly recurring sactosalpinx, the development of ovarian abscess, or the gravity of complaints. Adnexal inflammation of the 43 patients below the age of 30 years healed completely on SP with the usual absorptive-antibiotic treatment. We have now for some time successfully supplemented conservative treatment by the administration of gestagens which temporarily arrest the menstrual cycle [4].

The elevated frequency of surgical interventions was due to that the SP has considerably lessened the operative risk. While the saying, "Adnexal inflammation is not a danger to life unless rendered so by surgery" [1] may have been to the point in the past, we are nowadays much more willing to resort to a surgical intervention in cases which keep recurring and give rise to steady complaints. It is a great advantage of SP that it often allows to postpone surgery for a considerable length of time, further, that it is frequently followed by the development of anatomical conditions which simplify subsequent intervention.

Being less important, the other indications of SP are discussed here briefly, and we propose to content ourselves with presenting the results of follow-up examinations. Table IV shows data in respect of 49 patients treated with SP on account of ovarian retention cysts. Repeated recrudescence required subsequent operation only in four cases, and several young patients achieved pregnancy after the puncture. It should be noted that corpora lutea of early pregnancy may attain a considerable size but become smaller in the 12th week so that there is no point in performing the puncture earlier. The possibility of a neoplastic growth should, of course, always be borne in mind. Luteal cysts accompanying molar pregnancy reach sometimes an extreme size and are eminently amenable to puncture. The walls of corpora lutea and follicular cysts are often so thin as to rupture during examination or on coming into contact with the point of the needle. Their content may become inaspirable in such cases. We are convinced that SP is unrivalled in the treatment of ovarian retention cysts.

TABLE IV

Cases of ovarian retention cyst treated with SP

Age (yrs)	Size of cyst						Subsequent pregnancy
	Egg		Apple		Fist		
	SP	Operation	SP	Operation	SP	Operation	
20	3	—	1	—	—	—	3
21—25	9	—	5	—	1	—	9
26—30	8	—	5	—	1	—	5
31—35	3	1	6	1	1	—	4
36—40	3	—	1	1	—	—	—
40—	1	1	1	—	—	—	—

It was in three cases that we succeeded in detecting tubal pregnancy following unsuccessful culdocentesis.

A postoperative exudate may form above the cervical stump, sometimes in the area of the infundibulopelvic ligament and in any isolated pouch formed by peritoneal adhesions over the lesser pelvis. We had a case in which some 700 ml of serum was aspirated from an exudate formed three months after radical surgery necessitated by genital tuberculosis. None of our six patients who had been punctured on account of postoperative exudate had complaints or exhibited pathologic signs at the follow-up examination.

For inflammatory parametric infiltration, only a single patient was treated. Puncture yielded no aspirate, but the possibility of local antibiotic treatment was of higher significance in this case. No pathologic symptoms were found at the follow-up examination.

For diagnostic purposes, ten patients were subjected to SP. The puncture yielded a thick, chocolate-like substance, characteristic of endometriosis, in five cases; an oily substance, characteristic of dermoid cysts, in two cases; and clear serum in three cases. Diagnosis is fairly difficult in such cases because the pathologic structure has to be differentiated from inflammatory adnexal tumours (history, symptoms, Rivalta's test, cytological examination) as also from retention cysts. Apart from the negative result of Rivalta's test, the chief characteristic of proliferative cysts is their refilling in a few weeks after evacuation. Endometriosis or the aspiration of pseudomucin or sebaceous material makes immediate surgical intervention imperative not only because one is evidently dealing with a process that cannot be remedied by puncture but mainly in order to prevent the cyst from being infected. This applies quite particularly to dermoid cysts since, passing through the pierced wall of the cyst, sebaceous fluid inundates the lesser pelvis and may give rise to peritonitis by way of chemical irritation or infection. We had one early case of dermoid

cyst in which the postponement of operation had serious consequences; fortunately, the patient could then be saved. This was the only noteworthy complication we have had in connection with SP.

In sum, we feel safe to state that in our practice SP has become an almost indispensable diagnostic and therapeutic intervention. This may explain the reason why we have felt no need for laparoscopy or culdoscopy. SP is a simple method, carries no risk, its effect is prompt and its diagnostic value considerable so that its wider acceptance among gynaecologists would be beneficial.

References

1. Dech, H.: Geburtsh. u. Frauenheilk. **16,** 241 (1956).
2. Ferkó, S.: A függelékek és a méhkörüli kötőszövet gyulladásos betegségei. Medicina, Budapest 1958.
3. Foy, A. A.: Soviet. Med. **4,** 124 (1963).
4. Győry, G., László, I.: Med. Klin. **62,** 1059 (1967).
5. Heynemann: cit. by Schubert [14].
6. Käser, O., Iklé, F. A.: Atlas der gynäkologischen Operationen. G. Thieme, Stuttgart 1965.
7. Kyank, H., Sommer, K. H.: Lehrbuch der Gynäkologie. G. Thieme, Leipzig 1969.
8. Mikulicz-Radecki, F.: Gynäkologische Operationen. 2nd ed., Barth, Leipzig 1962.
9. Molitor, K.: Zbl. Gynäk. **82,** 1913 (1960).
10. Molnár, Gy., Nyiri, I.: Zbl. Gynäk. **80,** 954 (1958).
11. Müller, J. M.: Magy. Nőorv. Lap. **30,** 529 (1967).
12. Nagy, D., Gáti, I.: Gynaecologia (Basel) **143,** 15 (1957).
13. Novikov, J. I.: Akus. i Ginek. (Moscow) **5,** 93 (1960).
14. Schubert, E.: Geburtsh. u. Frauenheilk. **20,** 106 (1960).
15. Schultz, W.: Zbl. Gynäk. **63,** 213 (1939).
16. Szemesi, I., Terstyánszky, K.: Magy. Nőorv. Lap. **15,** 12 (1952).
17. Szemesi, I., Varga K., Bélay, M.: Magy. Nőorv. Lap. **21,** 135 (1958).
18. Zoltán, I.: Orv. Hetil. **93,** 46 (1952).
19. Zondek, B., Knorr, W.: Zbl. Gynäk. **51,** 2842 (1927).

Diagnostische und therapeutische Bedeutung der gezielten Punktion der Gebilde im kleinen Becken

F. Szontágh, B. Resch, T. Keserű und L. Zelenka

Im Laufe der vergangenen 10 Jahre kam eine gezielte pelvische Punktion b e 1942 Patienten zur Anwendung. Es werden Indikationen sowie Technik des Eingriffs erläutert und die Brauchbarkeit der gezielten Punktion anhand der bei der 5jährigen Nachuntersuchung der Patienten ermittelten Erfahrungen dargelegt.

Диагностическое и терапевтическое значение прицельной пункции образований малого таза

Ф. СОНТАГ, Б. РЕШ, Т. КЕШЕРЮ и Л. ЗЕЛЕНКА

В акушерской и гинекологической клинике Сегедского медицинского университета в течение последних десяти лет прицельную пункцию проводили у 1942 больных. Авторы сообщают показания к проведению вмешательства, излагают технику его осуществления, и на основе результатов отдаленного контрольного обследования больных, лечившихся пять лет тому назад, стараются выяснить пригодность прицельной пункции.

Dr. Ferenc Szontágh
Dr. Béla Resch
Dr. Tamás Keserű
Dr. Lajos Zelenka

Szülészeti és Nőgyógyászati Klinika, Szeged, Hungary

Acta Chirurgica Academiae Scientiarum Hungaricae, Tomus 13 (1), pp. 51—63 (1972)

Zur Beeinflussung des Skelettstoffwechsels und der Knochenbruchheilung durch Wachstumshormon

Von

R. MÜHLBACH, E. TARSOLY, K. TRZENSCHIK und D. HIRTHE

Orthopädische Klinik (Direktor: Prof. Dr. G. KAISER) des Bereichs Medizin (Charité) der Humboldt-Universität Berlin, und Institut für Anatomie, Histologie und Embryologie (Direktor: Prof. Dr. St. KROMPECHER) der Medizinischen Universität Debrecen

(Eingegangen am 11. Januar 1971)

Nachdem es gelungen ist, hochgereinigte Wachstumshormonpräparate aus menschlichen Hypophysen herzustellen, ist es möglich, die Vielfalt der Wirkungen dieses Hormones zu untersuchen. Auf die verschiedenen Effekte des Somatotropins (STH) auf den Bindegewebs- und Skelettstoffwechsel wird hingewiesen.

Bei mehreren Gruppen hypophysektomierter und STH-substituierter männlicher Ratten untersuchten wir den Einfluß des STH auf Metaboliten des Skelettstoffwechsels und konnten den knochenanabolen Effekt des verwendeten Präparates nachweisen. Bei 24 fünf Monate alten Ratten wurde die Wirkung des STH auf die Kallusbildung von Femurfrakturen untersucht und die histologischen Ergebnisse mit denen von Kontrollgruppen verglichen. Wir fanden eine rasche und ausgeprägte periostale und endostale Knochenneubildung bei den STH-behandelten Tieren. Unterschiede in der Zeitdauer der Konsolidierung konnten nicht nachgewiesen werden. Auf therapeutische Möglichkeiten zur klinischen Anwendung von STH wird kurz eingegangen.

Nachdem es gelungen ist, hochgereinigte Wachstumshormonpräparate aus menschlichen Hypophysen herzustellen, ist die klinische Anwendung von menschlichem Somatotropin von besonderer Aktualität. Bisher beschriebene unterschiedliche Untersuchungsergebnisse über STH-Wirkungen können durch Verunreinigungen der Präparate, einer Nichtbeachtung der Artspezifität oder der Verwendung pharmakologischer statt physiologischer Dosen bedingt sein [24, 47, 49]. Der VEB Arzneimittelwerk Dresden stellt ein hochgereinigtes homologes STH-Präparat (Sotropin H^R) her, welches sich im Laufe einer mehrjährigen klinischen Erprobung hinsichtlich seiner Wirksamkeit bei hypophysärem Minderwuchs und seiner Verträglichkeit ausgezeichnet bewährt hat [29, 40]. Dieses von SCHÄFER [51] entwickelte STH stand uns als Forschungspräparat zur Verfügung. Während aus tierischen Hypophysen gewonnenes STH beim Menschen nur partielle Stoffwechselveränderungen hervorruft, ist menschliches Wachstumshormon bei Tieren wirksam, sodaß Tierversuche zur Untersuchung der metabolischen Effekte des STH möglich sind.

Im Vordergrund der Wachstumshormonwirkungen steht die Förderung der Proteinsynthese. STH steigert den Aminosäurentransport in die Zellen und die Synthese sowohl der extraribosomalen als auch der Messenger-RNS

[31, 55]. Der anabole Effekt des STH findet seinen Ausdruck in einem Abfall der Stickstoff-, Harnstoff- und Kreatininausscheidung. Unter dieser Wirkung kommt es außerdem zu einer verminderten Ausscheidung von Natrium, Kalium, Magnesium, Phosphat, Sulfat und Chlorid im Harn. Als Resultat der verschiedenen Stoffwechseleffekte des STH auf den Eiweiß-, Kohlenhydrat- und Fettstoffwechsel wird das Wachstum gefördert, wobei hinsichtlich der Aminosäuren-Einschleusung in die Zellen ein Synergismus mit Insulin besteht. Im Gegensatz zu anderen Hypophysenvorderlappenhormonen hat STH kein spezifisches Erfolgsorgan.

Zur Wirkung von Wachstumshormonen auf den Skelettstoffwechsel

Obwohl Präparate verschiedenster Herkunft und Herstellung in unterschiedlicher Dosierung angewendet wurden, wird übereinstimmend darauf hingewiesen, daß STH die Chondro- und Osteogenese fördert [5, 8, 24, 43], wobei sowohl die enchondrale als auch periostale Knochenneubildung angeregt wird. Die Beobachtung von retardiertem Skelettalter bei Kindern mit genetischem hypophysären Zwergwuchs, bei denen allein das STH fehlt, sowie die Zunahme der Knochenreifung nach Verabreichung von STH führte zu der Schlußfolgerung, daß STH auch für die physiologische Entwicklung und Differenzierung des Knochens erforderlich ist [8]. Hinsichtlich der Wirkung auf den Knorpel- und Knochenaufbau ist weiterhin bedeutsam, daß ein Synergismus von STH mit den Schilddrüsenhormonen besteht [3, 5, 8, 10, 32, 46, 52]. Kettunen [28] setzte bei Kaninchen lokalisierte Knorpelläsionen an den Kniegelenken und beobachtete beim Vergleich mit Kontrollgruppen nach TSH- und STH-Verabreichung eine verbesserte Reparatur der Defekte.

Die Auffassungen über die Wirkungen des STH auf die Kalziumbilanz beim Menschen sind nicht einheitlich [4, 24, 25, 30, 43]. Während diejenigen Autoren, die eine negative Kalziumbilanz beobachteten, auf eine gesteigerte Kalziurie besonders nach hoher STH-Dosierung hinweisen, führt die Mehrzahl der Autoren, die eine positive Bilanz fanden, diese insbesondere auf eine drastische Reduktion der fäkalen Kalziumausscheidung zurück. Inwieweit die von Fraser u. Harrison [20] diskutierte Nebenschilddrüsenreaktion durch initiale Kalzium- und Phosphatveränderungen im Serum nach STH oder Beziehungen zum Thyreocalcitonin eine Rolle spielen, ist ungeklärt. Das unter der Wachstumshormonwirkung vermindert ausgeschiedene Phosphat wird besonders im Bindegewebe und Knochen und weniger in der Extrazellularflüssigkeit retiniert [18]. In zahlreichen Untersuchungen wurde belegt, daß STH die Kollagenneubildung und Chondroitinsulphatsynthese fördert [1, 2, 3, 10, 15, 46, 53]. Nach den Untersuchungen von Daughaday u. Mariz [15] liegen Hinweise dafür vor, daß die Förderung der Chondroitinsulfat- und Kollagensynthese durch STH von einem Serumfaktor, dem sog. »sulfation-factor« abhängig ist.

Durch eine verstärkte Kollagenfaserbildung in der Matrix stimuliert STH nach SILBERBERG u. Mitarb. [53] die Alternsprozesse des Knorpels.

Die Wirkung des STH auf den Kollagenstoffwechsel läßt sich auch anhand einer vermehrten Oxyprolinurie nachweisen. In Übereinstimmung mit anderen Autoren [17, 26, 27, 45] fanden wir [42] eine Steigerung der Hydroxyprolinausscheidung nach STH-Injektionen, beim hypophysären Minderwuchs erniedrigte Harnhydroxyprolinwerte, die sich durch STH steigern ließen, bei Patienten mit Akromegalie erhöhte Harnhydroxyprolinwerte und beim wachsenden Organismus eine vermehrte Hydroxyprolin- und Prolinurie.

Versuchsmaterial und Methodik

Die Wirkungen des Präparates Sotropin HR auf Metaboliten, die enge Beziehungen zum Skelettstoffwechsel haben (Kalzium, Hydroxyprolin, Pyrophosphat, Zitrat), untersuchten wir bei mehreren Gruppen männlicher Wistar-Ratten. Wir verglichen die Ergebnisse der Knochenanalysen von Femora und Tibiae von hypophysektomierten und hypophysektomierten-STH-substituierten Tieren mit Kontrollgruppen von Normaltieren ohne und mit STH in verschiedenen Zeitabständen. Zu den Untersuchungen wurden 40 acht Wochen alte auf parapharyngealem Wege hypophysektomierte Ratten ausgewählt, die eine Woche post operationem einen eindeutigen Gewichtsabfall zeigten. Die Vollständigkeit der Hypophysektomie wurde bei der Autopsie überprüft. Eine Gruppe Tiere erhielt vom achten Tage nach der Hypophysektomie täglich eine USP STH, während bei den hypophysektomierten Tieren physiologische Kochsalzlösung injiziert wurde. Bei einer weiteren Gruppe von 20 Tieren wurde bereits am Tage der Hypophysektomie mit der STH-Gabe begonnen und die Ergebnisse der Knochenanalysen mit der entsprechenden Zahl von hypophysektomierten Tieren, normalen Kontrollen und STH-injizierten Normaltieren verglichen. Die Gesamthydroxyprolinbestimmung im Knochen erfolgte nach STEGEMANN [54], die Zitratbestimmung nach einer von LINDENHAYN und HIRTHE angegebenen Methode [36], Kalzium wurde komplexometrisch mit Chelaplex und Fluorexon als Indikator nachgewiesen, anorganisches Pyrophosphat wurde in einer Modifikation [50] der säulenchromatographischen Methode von FLEISCH und BISAZ [19] bestimmt. Das proximale Tibiaende einiger Tiergruppen wurde nach Entkalkung und Paraffineinbettung histologisch untersucht.

Ergebnisse

Die Wirksamkeit des angewendeten STH konnten wir anhand des Gewichtsverhaltens der Tiere und der Veränderungen an der proximalen Tibiaepiphysenfuge nachweisen. Die hypophysektomierten Tiere zeigten einen deutlichen Gewichtsverlust, während bei den hypophysektomierten Ratten, die vom achten Tage an mit STH behandelt worden waren, ein langsamer Anstieg des anfänglichen Gewichtsabfalls zu verzeichnen war (Abb. 1). Vierzehn Tage nach der Hypophysektomie beobachteten wir eine Verschmälerung des Epiphysenknorpels und eine Kalksalzeinlagerung in der Matrix der Maturationszone (Abb. 2). Letzteres stellt den Beginn eines Prozesses dar, der von BECKS und Mitarb. [5] als »sealing off« bezeichnet wurde. Nach STH-Gabe konnte das Auftreten dieser Veränderungen verhindert werden und eine große Aktivität im Bereich der Eröffnungszone beobachtet werden (Abb. 3). Auch

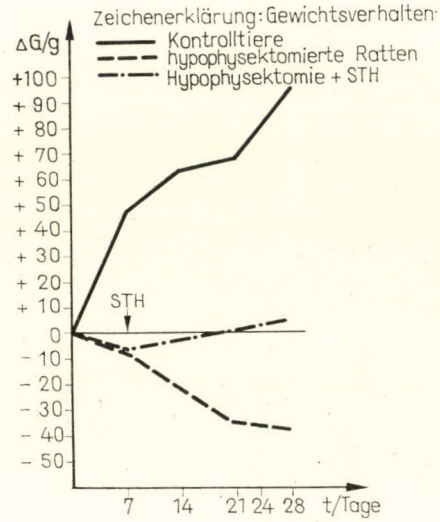


ABB. 1. Gewichtsverhalten der untersuchten Ratten. Abnahme des Körpergewichtes nach der Hypophysektomie. Nach STH-Gabe deutlicher Wiederanstieg

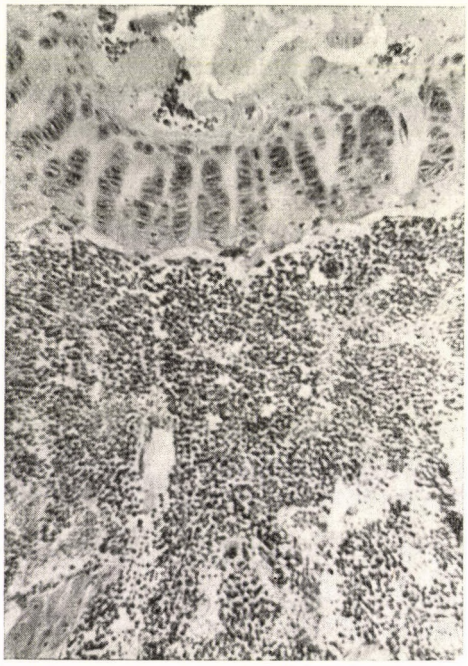


ABB. 2. Epiphysenplatte einer Ratte 2 Wochen nach der Hypophysektomie. Verschmälerung der Epiphysenfuge, besonders auf Kosten der hypertrophischen Knorpelzone. Inaktivität der Kapillaren. Knorpelmatrix grenzt nicht an primäre Knochentrabekel, sondern direkt an Knochenmark. Beginn des »sealing off«-Prozesses

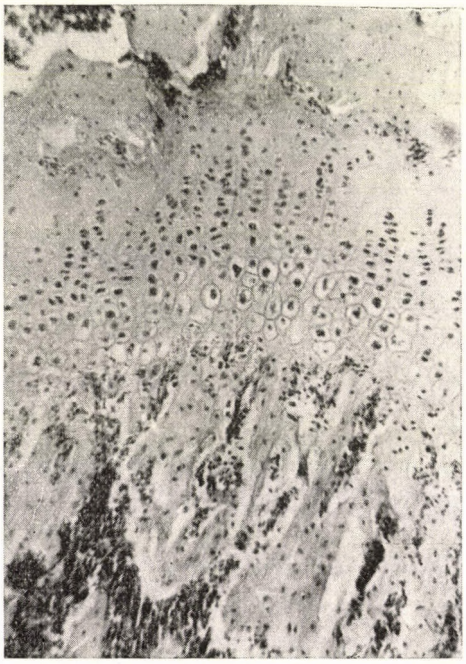


ABB. 3. Epiphysenplatte einer Ratte 2 Wochen nach der Hypophysektomie und Behandlung mit STH (1 USP/die). Die Epiphysenfuge ist breiter als normal. Breite Zone des hypertrophischen Knorpels. Sehr aktive enchondrale Ossifikation

röntgenologisch sahen wir bei den STH-substituierten Tieren eine normal weite Epiphysenfuge, während bei den hypophysektomierten Ratten bei gleichzeitiger Höhenminderung des Tibiakopfes und einer verminderten Kortikalisdicke kein Epiphysenspalt mehr zu erkennen war.

Nach der Hypophysektomie fanden wir in der Tibiaspongiose bei vermindertem Hydroxyprolingehalt die Kalziumkonzentration erhöht (Abb. 4). In den Diaphysen dagegen war vierzehn Tage nach der Hypophysektomie der

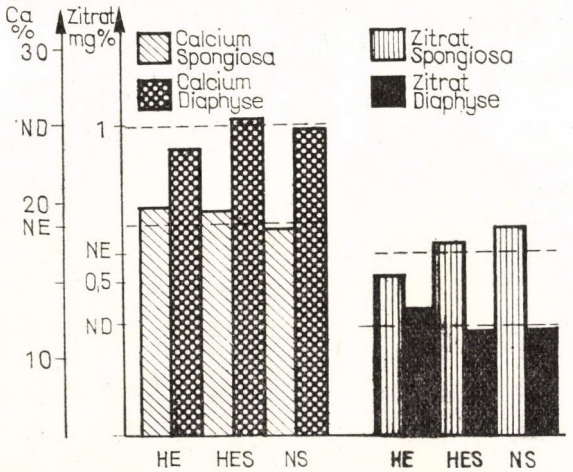


ABB. 4. Verhalten von Kalzium und Zitrat in spongiösen und kompakten Knochenabschnitten bei hypophysektomierten (HE), STH-substituierten hypophysektomierten (HES) Ratten sowie STH-behandelten Normaltieren (NS)

Kalziumgehalt vermindert. Gegenüber den Werten bei dieser hypophysektomierten Gruppe war das Kalzium der Diaphysen bei den STH-substituierten Tieren signifikant höher. Diese Ergebnisse stehen in Übereinstimmung mit den mit ^{45}Ca erhobenen Befunden [2, 3], daß die verminderte Aufnahme von ^{45}Ca durch den Knochen hypophysektomierter Ratten durch STH normalisiert werden kann.

Im spongiösen Tibiaknochen fanden wir 14 Tage nach der Hypophysektomie einen signifikanten Abfall des Zitrats. Demgegenüber war bei den STH-behandelten Tieren ein signifikanter Anstieg zu verzeichnen. Bei den über einen gleichen Zeitraum mit STH-behandelten Normaltieren war der Zitratgehalt am höchsten. Der diaphysäre Zitratgehalt war bei den einzelnen Gruppen nicht signifikant verändert. Über die Beziehungen des Zitrats zur Ossifikation bestehen unterschiedliche Auffassungen [16]. Der erhöhte Zitratgehalt in den Verknöcherungszonen kommt wahrscheinlich dadurch zustande, daß Zitronensäure dem gesteigerten Stoffwechsel entsprechend vermehrt gebildet wird.

Die Gesamthydroxyprolinkonzentration, die als Maß für den Kollagengehalt gilt, war in den spongiösen Knochenabschnitten bei den hypophysek-

tomierten Ratten vermindert, bei den STH-substituierten Tieren normal. In früheren Versuchen [41] hatten wir nachgewiesen, daß der Hydroxyprolingehalt der epiphysären Tibiaabschnitte bei Gabe von STH an Normaltiere gesteigert werden kann.

Des weiteren fanden wir, daß der Pyrophosphatgehalt im Gesamtknochen der hypophysektomierten Tiere, bei denen acht Tage nach der Hypophysektomie mit der STH-Gabe begonnen worden war, im Vergleich zu den hypophysektomierten Tieren nach drei Wochen signifikant vermindert war. Wenn auch hinsichtlich einzelner Vorgänge bei der Ossifikation verschiedene Mechanismen diskutiert werden, so spricht doch vieles dafür, daß die Nukleation nur dann in Gang kommt, wenn Inhibitoren der Verkalkung wie anorganisches Pyrophosphat durch enzymatische Prozesse gespalten werden [19]. Unsere bei anderen Untersuchungen erhobenen Befunde der erhöhten alkalischen und Pyrophosphataseaktivität in normalen wachsenden Knochenabschnitten kann in Übereinstimmung mit dem verminderten anorganischen Pyrophosphatgehalt nach STH als Hinweis auf eine Förderung der Mineralisation durch STH gewertet werden. Obwohl sich das Wirkungsbild eines Hormones erst aus der Bestimmung verschiedener Stoffwechselgrößen, wie z. B der turnover rate ergibt [11], weisen unsere Untersuchungen der Gesamtkonzentration von Metaboliten, die im Zusammenhang mit der Ossifikation stehen, darauf hin, daß die normale Osteogenese durch das STH im positiven Sinn beeinflußt wird.

Beeinflussung der Knochenbruchheilung durch STH

Bei der Frakturheilung spielen zahlreiche örtliche und allgemeine Faktoren eine Rolle und die hormonelle Steuerung stellt nur einen Mosaikstein in diesem Gefüge dar. Um die Knochenbruchheilung zu fördern, hat bereits 1939 Bourde [9] Hypophysenextrakt an die Frakturstellen injiziert. Es traten jedoch lokale Reizerscheinungen auf, die auf Verunreinigungen des Präparates zurückgeführt wurden [13]. Umfangreiche Untersuchungen über die Beeinflussung der Frakturheilung und insbesondere der verzögerten Bruchheilung durch TSH und STH liegen von Koskinen [32] vor. Er konnte bei 62 von 64 Patienten mit verzögerter Knochenbruchheilung und Pseudarthrosen durch gleichzeitige Gabe von bovinen STH und TSH eine komplette knöcherne Fixation erreichen. Angeregt durch diese Untersuchungen haben wir ebenfalls bei einigen Fällen von Pseudarthrose die kombinierte TSH—STH-Gabe zusätzlich zur operativen Behandlung angewendet [40]. Eine Indikation für eine TSH—STH-Behandlung nach der chirurgischen Therapie scheint uns bei den Patienten mit Pseudarthrose gegeben zu sein, bei denen Störungen des Eiweißstoffwechsels anzunehmen sind. Es handelt sich hierbei um diejenigen Patienten, bei denen es trotz mehrfach durchgeführter ordnungsgemäßer

chirurgischer Behandlung zu keiner knöchernen Konsolidierung kam. Im Gegensatz zu KOSKINEN empfehlen wir den Beginn der STH-Medikation sofort nach der Operation, um den positiven anabolen Effekt des STH auf die postoperative Phase mit ausnützen zu können.

Als Modell zum Nachweis des STH-Effektes auf die verschiedenen Komponenten des Bindegewebsstoffwechsels bei der Knochenbruchheilung erschien uns die STH-Anwendung im Tierexperiment geeignet, weshalb wir die im folgenden Abschnitt beschriebenen Untersuchungen vornahmen.

Versuchsmaterial und Methodik

Für die Untersuchungen wurden 50 fünf Monate alte, gleichschwere männliche Wistar-Ratten ausgewählt. Von den bisher mitgeteilten Beobachtungen ausgehend [24, 56], daß erst nach Unterbrechung der STH-Injektionen eine starke Kalziumretention mit aktiver Osteogenese auftritt, gaben wir Sotropin H^R (1 USP täglich) vom Tag der Fraktur an für 13 Tage, um den genannten Effekt auf die Knochenbruchheilung ausnutzen zu können. Außerdem wurde diese Dosierung gewählt, da STH wegen des Auftretens von Antikörpern nur eine begrenzte Zeitdauer wirkt [38] und normale Tiere gegenüber hohen Belastungen mit STH relativ unempfindlich sind [2].

Die einseitig vorgenommenen Femurfrakturen wurden locker mit einem Kirschner-Draht stabilisiert. In Abb. 5 ist das methodische Vorgehen röntgenologisch demonstriert. Nach 8 und 14 Tagen sowie 4 und 6 Wochen wurden von den Kontrollen und der STH-Serie jeweils 6 Tiere getötet. Nach Entkalkung wurden die Präparate mit Hämalaun-Chromotrop und Azan gefärbt (Einzelheiten s. 57).

Ergebnisse

Unsere histologischen Untersuchungen über die Knochenbruchheilung bei Ratten unter dem Einfluß von STH ergaben folgendes: Gegenüber den Kontrolltieren war bei den STH-behandelten Ratten der Kallus ausgedehnter und bereits acht Tage nach der Fraktur periostal ausgeprägter knöcherner Kallus nachweisbar. Nach vierzehn Tagen war bei den Kontrollen typischer fibrokartilaginärer Kallus vorhanden, bei den Tieren der STH-Gruppe domi-

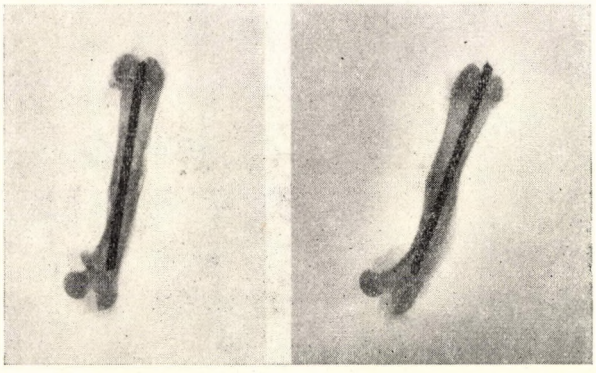


ABB. 5. Röntgenologische Darstellung des angewendeten Verfahrens. Die Femurfraktur wurde mit einem Kirschner-Draht fixiert

nierten vor allem periostal neue Knochenbalken (Abb. 6 u. 7). Vier Wochen nach der Femurfraktur sahen wir bei den Kontrolltieren das normale Bild der Knochenbruchheilung mit noch nachweisbarem Knorpel. Dagegen waren

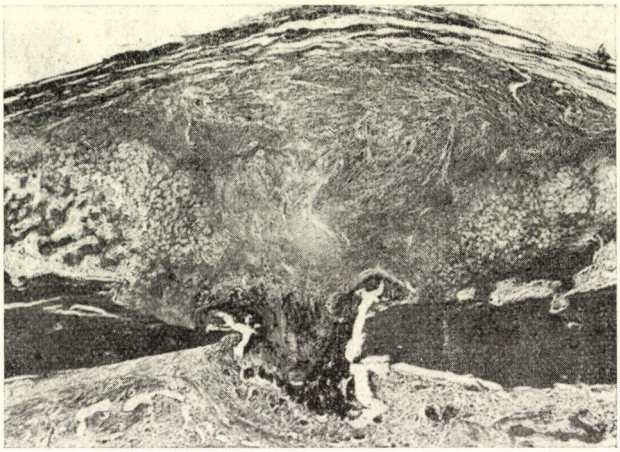


Abb. 6. 2 Wochen nach der Femurfraktur ohne STH-Behandlung. Größtenteils bindegewebiger Kallus. Am Rande Knorpelkallus und Ansätze von neugebildeten Knochentrabekeln

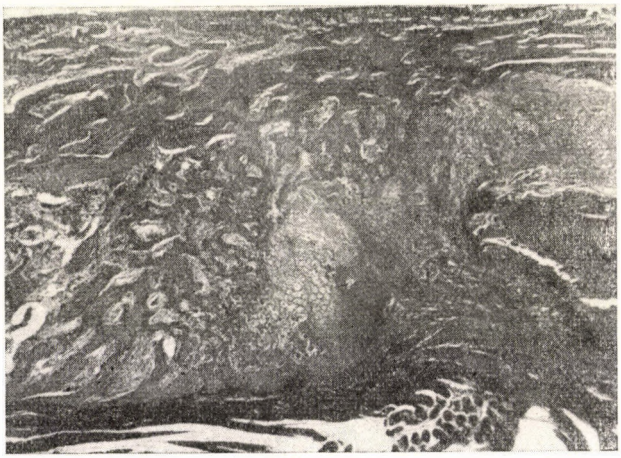


Abb. 7. 2 Wochen nach der Femurfraktur, mit STH-Behandlung. Ausgeprägte periostale Neubildung von Knochentrabekeln, die den Bruchspalt aber noch nicht völlig überbrücken. Bindegewebe und Knorpelkallus im Bruchspalt

bei den STH-behandelten Tieren nur noch vereinzelt Knorpelinseln vorhanden (Abb. 8 u. 9). Abb. 10, sechs Wochen nach der Fraktur, zeigt knöchernen Kallus und den Beginn der Ausbildung einer neuen Kortikalis bei normaler Periostreaktion. Bei den STH-behandelten Tieren fanden wir zu diesem Zeit-

punkt dichte Knochenbalken aus bereits ausgereiftem Knochengewebe (Abb. 11 und 12). Auffallend war bei den Tieren der STH-Serie ein besonders zellreiches Knochenmark.

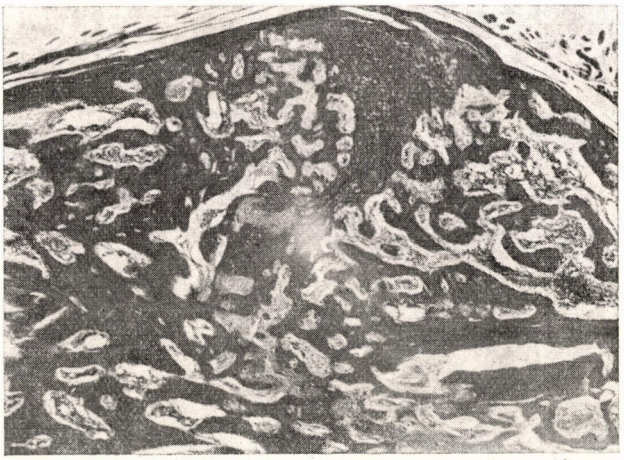


ABB. 8. 4 Wochen nach der Femurfraktur ohne STH-Behandlung. In der Mitte des bereits überbrückten Bruchspaltes noch Knorpelkallus

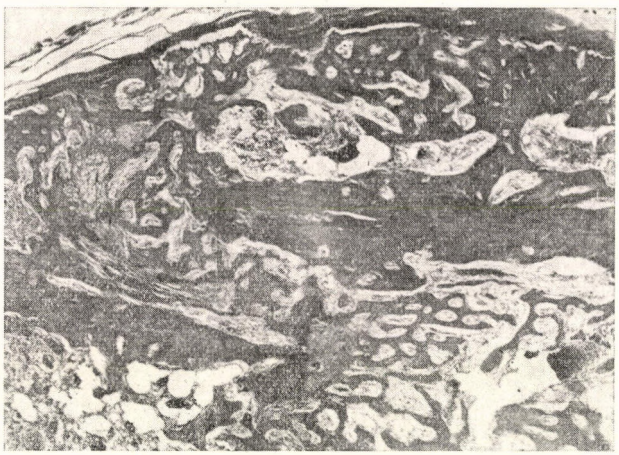


ABB. 9. 4 Wochen nach der Femurfraktur mit STH-Behandlung. Bruchspalt knöchern überbrückt. Nur noch Reste von Knorpelkallus in der Mitte des Frakturspaltes

Die alkalische Serumphosphatase stieg bei beiden Gruppen nach 14 Tagen an, jedoch war der Anstieg nur bei den STH-injizierten Ratten signifikant.

Zusammenfassend ist zu den Untersuchungen der STH-Wirkung auf die Knochenbruchheilung bei der Ratte zu sagen, daß eine beschleunigte Reifung

des Kallus sowie besonders periostal eine verstärkte Knochenneubildung auftraten. Unsere Ergebnisse bestätigen die Befunde von KOSKINEN [32], der ebenfalls durch STH eine Stimulierung der Differenzierung des Knorpels und

ABB. 10. 6 Wochen nach der Femurfraktur ohne STH-Behandlung. Bruchspalt knöchern überbrückt

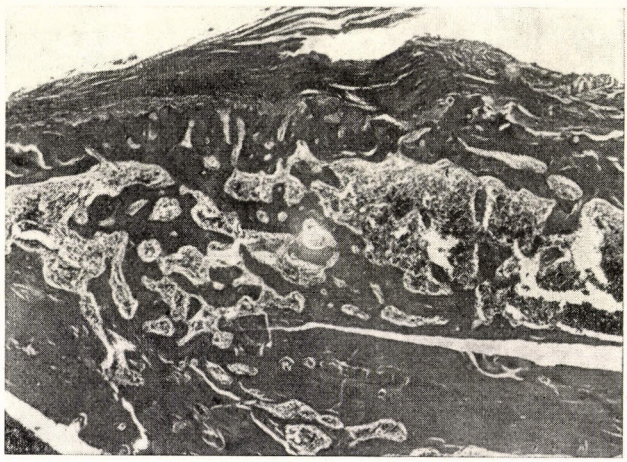


ABB. 11. 6 Wochen nach der Femurfraktur mit STH-Behandlung. Bruchspalt knöchern überbrückt

Knochens aus dem bindegewebigen Kallus nachweisen konnte. Unsere Beobachtung, daß die Ausbildung des knorpeligen Kallus bei den STH-behandelten Tieren insgesamt geringer war, könnte auch die Folge des gesteigerten Stoffwechsels durch STH sein [3, 49]. Diese Befunde stehen auch in Übereinstim-

ABB. 12. 6 Wochen nach der Femurfraktur mit STH-Behandlung Bruchspalt durch kompakten Knochen überbrückt. Kein Knorpel- oder Bindegewebe im ehemaligen Frakturspalt

mung mit den Untersuchungen von KROMPECHER [34], der enge Beziehungen zwischen der Knorpelbildung und hypoxybiotischen Stoffwechselsituationen nachwies.

Besprechung

Da von den zahlreichen Wirkungen des STH nur einige genannt werden konnten, soll abschließend die Tatsache, daß STH eine ausgesprochen fördernde Wirkung auf die Aktivität des Bindegewebs- und Skelettstoffwechsels ausübt, nochmals betont werden. Anhand unserer Untersuchungen kann festgestellt werden, daß das angewendete Wachstumshormonpräparat Sotropin H^R wirksam war sowohl bei Versuchen mit hypophysektomierten Ratten als auch bei der Knochenbruchheilung und ein positiver Effekt auf die Osteogenese nachgewiesen werden konnte.

Die Schwierigkeit der Beschaffung von Ausgangsmaterial für die Herstellung eines homologen STH-Präparates ist der Hauptgrund dafür, daß bisher nicht im entferntesten alle Möglichkeiten für einen therapeutischen Einsatz von Wachstumshormon in der klinischen Medizin genutzt werden konnten. Während nach der erfolgreichen Anwendung von STH bei Patienten mit hypophysärem Minderwuchs die STH-Behandlung als physiologische Substitutionstherapie empfohlen wird [7, 8, 29, 43, 44, 58], ist eine präzise Indikationsstellung bei katabolen Stoffwechselsituationen heute noch nicht möglich. Vereinzelt liegen Berichte über günstige Erfahrungen bei schweren Verbrennungen [21, 48], Hautplastiken [35], Sehnennähten [10], Ulcus cruris [13], Hypalbuminämie [22] und chronischer Osteomyelitis vor. Unser Wissen über die Stoffwechselbeeinflussung durch STH unter pathologischen Bedingungen

ist lückenhaft. Die Arbeitsgruppe »Osteoporose« des Forschungsprojektes Gerontologie der Charité Berlin beschäftigt sich derzeitig mit den Problemen der Anwendung von STH bei sekundären Osteoporosen wie der Steroid- und Heparinosteopathie.

Für die Unterstützung bei der Durchführung der Versuche danken wir Herrn Dr. rer. nat. K. LINDENHAYN und den technischen Assistentinnen der Laboratorien der Orthopädischen Universitätsklinik (Charité) Berlin und des Anatomischen Institutes der Universität Debrecen (Fräulein HERM, Frau NADOLNY, Frau ERHARDT, Fräulein KECZELI und Frau SZABÓ).

Literatur

1. AER, J., HALME, J., KIVIRIKKO, K. J., LAITINEN, O.: Biochem. Pharmacol. **17,** 1173 (1968).
2. ASBOE-HANSEN, G.: Hormones and Connective Tissue. Munksgaard, Kopenhagen 1966.
3. ASTWOOD, E. B.: Growth Hormone and Corticotropin. In: The Hormones. Ed. Pincus, G., Academic Press, New York 1955.
4. BECK, J. C., MCGARRY, E. E.: Metabolism **9,** 699 (1960).
5. BECKS, H., SIMPSON, M. E., EVANS, H. M., RAY, R. D., LI, C. H., ASLING, C. W.: Anat. Rec. **92,** 631 (1945).
6. BERGENSTAL, D. M., LIPSETT, M. B.: J. clin. Endocr. **20,** 1427 (1960).
7. BLIZZARD, R. M.: Amer. J. Dis. Child. **106,** 439 (1963).
8. BIERICH, J. R.: Mschr. Kinderheilk. **114,** 444 (1966).
9. BOURDE, G.: zit. 13.
10. BRUMMER, H.: Acta orthop. scand. **89** (1966).
11. BUDDECKE, E.: Beitr. Silikose-Forsch. **4** (1960).
12. CHARVAT, J., PACOVSKY, V. DUBOVSKY, J.: Wien. Z. inn. Med. **45,** 81 (1964).
13. CORDEBAR, R., GUILLEMAN, R.: Press. mèd. **64,** 363 (1956).
14. CORVILAIN, J.: J. clin. Invest. **41,** 1230 (1962).
15. DAUGHADAY, W. H., MARIZ, K.: J. Lab. clin. med. **59,** 741 (1962).
16. DULCE, H. J.: Hoppe-Seylers Z. physiol. Chem. **319,** 272 (1960).
17. DULL, T. A., HENNEMAN, P. H.: New Engl. J. Med. 268, **132** (1963).
18. FINKEL, M. J.: Amer. J. Med. **32,** 588 (1962).
19. FLEISCH, H., BISAZ, S.: Amer. J. Physiol. **203,** 671 (1962).
20. FRASER, R., HARRISON, M.: Ciba Found. Coll. Endocr. **13,** 135 (1960).
21. GEMZELL, C.: in: Ciba Symp. on Protein Metabolism. Ed. Gross, F. Springer, Berlin 1962.
22. GERSHBERG, H.: Fed. Proc. **18,** 51 (1959).
23. HARRIS, W. R.: J. Bone Jt Surg. **32***B*, 5 (1950).
24. HENNEMAN, D. H., HENNEMAN, P. H.: J. clin. Invest. **39,** 1239 (1960).
25. IKKOS, D., LUFT, R.: Acta endocr. (Kbh) **32,** 341 (1959).
26. JASIN, H. E., FINK, C. W., WISE, W., ZIFF, M.: J. clin. Invest. **41,** 198 (1962).
27. JONES, R. CH., BERGMAN, M. W., KITTNER, P. J., PIGMAN, W. W.: Proc. Soc. exp. Biol. (N. Y.) **115,** 85 (1964).
28. KETTUNEN, K.: Ann. Chir. Gynaec. Fenn. **52,** 627 (1962).
29. KNAPPE, G.: Medicamentum **11,** 207 (1970).
30. KNOBIL, E., WOLF, R. C., GREEP, R. O.: J. clin. Endocr. **16,** 916 (1956).
31. KORNER, A.: in: Ciba Symp. on Protein Metabolism. Ed. Gross, F. Springer, Berlin 1962.
32. KOSKINEN, E. V. S.: Acta orthop. scand. suppl. **62** (1963).
33. KOSYTO, J. L.: Endocrinology **71,** 513 (1962).
34. KROMPECHER, ST.: Die Knochenbildung. Fischer, Jena 1937.
35. LABORIT, H.: Presse méd. **61,** 1085 (1953).
36. LINDENHAYN, K., HIRTHE, D.: Clin. chim. Acta **17,** 149 (1967).
37. MARSH, B.: Endocrinology **71,** 516 (1962).
38. MONDGAL, N. R., LI, C. H.: Endocrinology **68,** 704 (1961).
39. MORRIS, G. H., JORGENSEN, J. R., JENKINS, S. A.: J. clin. Invest. **47,** 427 (1968).

40. Mühlbach, R., Hirthe, D.: Beitr. Orthop. Traum. **14,** 44 (1967).
41. Mühlbach, R., Trzenschik, K.: Beitr. Orthop. Traum. **15,** 46 (1968).
42. Mühlbach, R., Hirthe, D., Lindenhayn, K.: Z. inn. Med. **67,** 367 (1961).
43. Pfeiffer, E. F.: Verh. dtsch. Ges. inn. Med. **67,** 367 (1961).
44. Prader, A., Illig, R.: Acta endocr. (Kbh.) Suppl. **67** (1962).
45. Prockop, D. J., Sjoerdsma, A.: J. clin. Invest. **40,** 843 (1961).
46. Raben, M. S., Hollenberg, C. H.: J. clin. Invest. **38,** 484 (1959).
47. Rabinowitz, P., Klassen, G.: J. clin. Invest. **44,** 51 (1965).
48. Roe, F., Kinney, J. M.: Surg. Forum **13,** 369 (1962).
49. Rohde, W., Dörner, G.: Ber. dtsch. Ges. inn. med. **5,** 248 (1967).
50. Sawitzki, D., Rohde, R.: Zur Wirkung des Somatotropins auf den Knochenstoffwechsel. Inauguraldiss. Humboldt Universität, Berlin 1969.
51. Schäfer, G.: Dtsch. Gesundh.-Wes. **19,** 1604 (1964).
52. Scow, R. O.: Amer. J. Physiol. **196,** 859 (1959).
53. Silberberg, M., Silberberg, R., Hasler, M.: J. Bone Jt Surg. **46***A*, 766 (1964).
54. Stegemann, H.: Hoppe-Seylers Z. physiol. Chem. **311,** 41 (1958).
55. Talwar, G. P.: in: Proc. II. Int. Congr. Endocrinology. Excerpta med. Congr. Ser. No. **83** (1964).
56. Tapp, E.: J. Bone Jt Surg. **48***B*, 525 (1966).
57. Tarsoly, E., Hajer, G., Urban, I.: Acta chir. Acad. Sci. hung. **6,** 435 (1965).
58. Vest, M., Bühler, U., Girard J.: Ann. Paediat. (Basel) **19,** 206 (1962).

Effect of Growth Hormone on the Metabolism of Bones and the Healing of Fractures

R. Mühlbach, E. Tarsoly, K. Trzenschik and D. Hirthe

Preparation of growth hormone (STH) of high purity from the human pituitary has made it possible to study the manifold effect of the substance. Its effect on the metabolism of connective and supporting tissues are pointed out. Observations made in hypophysectomized and STH-treated rats concerning the effect of STH on the metabolites of the bone revealed the osteogenic action of the hormone. Its effect on callus formation after femoral fracture was studied in five-month-old rats. Compared to the controls, the microscopic picture of the callus of STH-treated rats showed quicker and more pronounced periosteal and endosteal ossification, while there was no difference in the time of consolidation. The therapeutic possibilities of STH are briefly discussed.

Данные о возможности влияния на обмен веществ и на заживление переломов костей при помощи гормона роста

Р. МЮЛЬБАХ, Э. ТАРШОЙ, К. ТРЗЕНШИК и Д. ХИРТЕ

После того, как удалось получить гормон роста значительной чистоты из человеческого гипофиза, представилась возможность для изучения многостороннего действия этого гормона. Авторы указывают на различные эффекты соматотропина (СТГ), оказанные на обмен веществ соединительных и опорных тканей. Было проведено изучение действия СТГ на продукты обмена веществ костей у гипофизектомированных крыс-самцов и у крыс, получавших СТГ, и действия этого гормона на образование мозоли после перелома большеберцовой кости у пятимесячных крыс. Гистологическая картина мозоли, полученной от крыс после введения СТГ, показала по сравнению с контролями быстрое и выраженное периостальное и эндоостальное костеобразование. В отношении подолжительности консолидации не наблюдалось разницы. Авторы указывают на возможность терапевтического применения соматотропина в клинике.

Dr. R. Mühlbach
Dr. K. Trzenschik
Dr. D. Hirthe
104 Berlin, Scharnhorststr. 3. Orthopädische Klinik, DDR

Dr. E. Tarsoly
Debrecen 12, Anatómiai, Szövet- és Fejlődéstani Intézet, Ungarn

Acta Chirurgica Academiae Scientiarum Hungaricae, Tomus 13 (1), pp. 65—72 (1972)

Nephrogen-bakteriämischer Schock

Von

Z. Szendrői, E. Rosdy und L. Rózsa

Urologische Klinik (Direktor: Prof. Dr. A. Babics)
der Medizinischen Semmelweis Universität Budapest

(Eingegangen am 19. Januar 1971)

Aufgrund des dreijährigen Krankenmaterials der Klinik und der einschlägigen Literaturangaben wird auf die Bedeutung des sich nach eitriger Nierenentzündung entwickelnden bakteriämischen Schocks hingewiesen. Pathomechanismus, Häufigkeit des Krankheitsbildes sowie die Problematik der Komplextherapie, die auch heute noch keine befriedigenden Ergebnisse liefert, finden eine ausführliche Besprechung.

Die sich zum akuten Nierenverschluß gesellende eitrige Nierenentzündung ist ein ziemlich häufig vorkommendes, jedem Urologen wohlbekanntes, besonders wegen seiner Konsequenzen gefürchtetes Krankheitsbild.

Die in Kombination mit Nierenverschluß auftretende Infektion bedeutet den Beginn eines Prozesses: Die erste Phase spielt sich innerhalb des Organs ab (interstitielle eitrige Pyelonephritis oder pyelovenöser Reflux und Nierenthrombose), hierauf folgt die Generalisation (Septikämie, Endotoxämie), zu der sich unter Umständen die Schädigung der kontralateralen Niere und schließlich als schwerste Folge ein bakteriämisch-septischer Schock gesellt.

Die auslösende Ursache ist zumeist ein kalkulöser Ureterverschluß innerhalb des infizierten Harnsystems, mitunter wird aber die Krankheit durch einen iatrogenen Schaden (Ureterenkatheterisierung, retrograde Pyelographie, einfache Urethrakatheterisierung oder nach Operationen der ableitenden Harnwege, wie z. B. transurethrale Resektion, Prostatektomie) herbeigeführt; in diesen Fällen spielt im Pathomechanismus nebst der kürzer oder länger anhaltenden Stauung auch die aszendierende Infektion stets eine Rolle.

Obwohl sich unsere auf den septikämischen Schock beziehenden Kenntnisse — einer Krankheit, die sich, was klinischen Verlauf und pathologische Charakteristika anbelangt, von den Schockzuständen anderen Ursprungs unterscheidet — erweitert haben und uns zu ihrer Bekämpfung hochwirksame Medikamente zur Verfügung stehen, können unsere therapeutischen Ergebnisse keineswegs als beruhigend bezeichnet werden [1, 2].

Was die im geschilderten Krankheitsprozeß teilnehmenden Bakterien betrifft, haben mehrere Verfasser darauf hingewiesen, daß sich in der letzten Zeit auf dem Gebiet der Chirurgie — und so auch auf dem Gebiet der urologischen Chirurgie — die Zahl der gramnegativen Septikämien im Vergleich zu

den durch grampositive Krankheitserreger verursachten Infektionen erhöht hat [5, 7]. Die akuten Symptome der zur ersterwähnten Gruppe gehörenden Krankheiten sind Schüttelfrost, hohes Fieber, schlechter peripherer Kreislauf (verminderter peripherer Widerstand, Blässe, kalte Extremitäten), Oligurie, Tachypnoe bzw. ausgeprägte Hyperventilation die zur respiratorischen Alkalose führt. Nach der Ansicht einiger Verfasser kann die Anwesenheit der gramnegativen Bakteriämie, insofern die angeführten Symptome als Begleiterscheinungen eines Schocks auftreten, auch dann mit Sicherheit festgestellt werden, wenn die übrigen klinischen Zeichen fehlen. Während die grampositive Septikämie eher durch eine periphere Vasodilatation charakterisiert wird, läßt sich bei der seltenen Clostridium-Sepsis nebst den obenstehenden schweren Symptomen auch Myonekrose beobachten (das Krankheitsbild wurde nach großen plastischen Eingriffen, falls sich auch das Darmsystem eröffnete, beschrieben). In der Praxis sind reine, durch einen einzigen Bakterienstamm verursachte Krankheitsbilder selten, es kommen eher gemischte Formen vor.

Im Mittelpunkt der Geschehnisse steht bei diesem pathologischen Prozeß jene sich dynamisch ändernde Wechselwirkung, die sich einerseits zwischen den Krankheitserregern und der anläßlich ihrer Lyse freiwerdenden Endotoxinen, anderseits zwischen den Krankheitserregern und dem Organismus abspielt. Der innerhalb des Organs ablaufende Prozeß ist der primäre Faktor in der Entwicklung der akuten purulenten Pyelonephritis, was seine Folgen anbelangt, ist er aber von nur sekundärer Bedeutung, da vom Standpunkt des ganzen Organismus aus als schädigende Faktoren in erster Linie die sich wiederholenden oder langdauernden Bakterieninvasionen in Frage kommen. In Anwesenheit prädisponierender Zustände — schlechter Allgemeinzustand, postoperativ heruntergekommene Kranken, Diabetes, Atherosklerose, Zirrhose bzw. hohes Alter — kann sich nach vorangehenden chronischen Eiterungen zur Niereninfektion oder zum plötzlichen Nierenverschluß bald ein schwerer bakteriämischer Schock gesellen, dessen prägnantes, wenn auch nicht zentrales Syndrom die Hypotonie ist.

Der bakteriämische Schock verdient eine intensive Aufmerksamkeit und zwar einerseits wegen seines häufigen Vorkommens (seine im Vergleich zu sämtlichen Bakteriämien gerechnete Prozentzahl betrug im Material von Smith 25% und bei unserem Krankengut 33%, es erhöht sich aber auch die absolute Häufigkeit des Prozesses, annehmbar wegen der nicht zweckdienlichen Anwendung der Antibiotika) und anderseits wegen seiner Mortalitätsziffern, die sich sogar auf 60—90% belaufen [9, 10, 11, 12, 14].

Eigene Beobachtungen

An unserer Klinik standen im Laufe der vergangenen 3 Jahre 77 an akuter eitriger Nierenentzündung leidende Patienten unter Behandlung. Die wichtigsten Charakteristika dieses Materials sind wie folgt: 57% der Patienten waren älter als 50 Jahre; in der überwiegenden Mehrzhal der der Fälle kam vorangehend eine — nicht immer adäquate — antibiotische Behandlung zur Anwendung, durch die die therapeutischen Ergebnisse erfahrungsgemäß mitunter nicht vorteilhaft beeinflußt worden waren. Septische Komplikationen kamen häufig vor (74%), nicht selten gesellte sich dazu eine Niereninsuffizienz (32%). In 18 Fällen (23%) trat ferner auch ein nephrogener septikämischer Schock auf (Tab. I).

TABELLE I

Eitrige Nierenentzündung und deren Komplikationen

	Anzahl der Fälle	%
Akut-eitrige Nephritiden	77	
Patienten über 50 Jahre	44	57
Vorherige antibiotische Behandlung	55	71
Septische Komplikationen	57	74
Urämische Komplikationen	25	32
Septikämischer Schock	18	23

Die Gesamtmortalität betrug 31% (24 Fälle) während unter den 18 an Schock leidenden Patienten nur 3 am Leben blieben und 15 starben (83%); die Verstorbenen waren größtenteils älter als 50 Jahre. 6 Patienten befanden sich bei der Aufnahme in einem derartig schweren Zustand, genauer gesagt im Endstadium des septischen Prozesses, so daß eine Operation nicht mehr in Frage kam.

Diese mit den Literaturangaben übereinstimmenden Angaben unserer Klinik sprechen eindeutig dafür, daß der nephrogen-septische Schock eine ungelöste Frage darstellt, mit der wir uns intensiv befassen müssen.

Die sich auf die Klärung der Pathophysiologie des Schocks gerichteten Forschungen haben im Laufe der vergangenen Jahre zur Lösung mancher Fragen geführt, einige blieben aber ungelöst. Betreffs der Antwortreaktionen der Nebenniere und des Nervensystems und der sich in den Lungen, den parenchymatösen Organen und so auch in den Nieren abspielenden Veränderungen stehen uns bereits gewisse Kentnisse zur Verfügung. Nach HARDAWAY [4] und anderen Verfassern gewann die periphere Kreislaufstörung eine entscheidende Bedeutung, da sich in diesen Fällen außer dem funktionellen Gefäßspasmus Kreislaufstörungen verursachende morphologische Veränderungen (disseminierte Mikrothromben in den Kapillären lebenswichtiger

Organe) nachweisen lassen, welche unter Umständen zu Nierenrinden- und Lebernekrose führen können. Nach Ansicht der Verfasser, ist für die Thrombusbildung — die zwar disseminiert, im wesentlichen aber in großer Anzahl entstehen — das Endotoxin des Bakteriums verantwortlich; wie das bewiesen werden konnte, vermindert sich im Laufe dieses Prozesses die intravaskuläre Konzentration der aktiven Gerinnungsfaktoren (Verringerung der Thrombozytenzahl, des Fibrinogen- und Prothrombinspiegels). Durch die Autoregulation des Organismus wird auf sekundäre Weise die — eventuell zu einer Blutung führende — Steigerung der Fibrinolyse in Gang gesetzt.

Nebst den sich auf die Schockzustände verschiedenen Ursprungs beziehenden allgemeinen Gesetzmäßigkeiten sind auch gewisse, auf die einzelnen Formen — und so auch auf den nephrogen-septikämischen Schock — charakteristischen Veränderungen geklärt worden, obschon die sich mit dem nach akut purulenter Pyelonephritis auftretenden septischen Schock befassenden Mitteilungen verhältnismäßig gering an der Zahl sind.

Die auf dem fraglichen Gebiet tätigen Forscher fanden, daß der Effekt des Endotoxins bei den verschiedenen Spezies in mancher Hinsicht der beim Menschen beobachteten Wirkung ähnlich ist, die ausgelösten Reaktionen sich aber nicht identisch sind; im Gegensatz zu den klinischen Beobachtungen waren Leukopenie, Fieber, periphere Stase, Hypotonie sowie die Steigerung des portalen Drucks und die Verringerung der in das rechte Herz zurückströmenden Blutmenge zu verzeichnen. In den gegenüber das Endotoxin gerichteten Reaktionen spielt das RES eine wichtige Rolle, worauf auch die Tatsache hinweist, daß nach Lähmung des RES die letale Dosis kleiner ist.

Beim Menschen verläuft der Endotoxinschock — was klinische Symptome und pathologische Geschehnisse anbelangt — in zwei Phasen. Die charakteristischen Symptome der ersten Phase sind Schüttelfrost, Fieber, warme trockene Haut, Leukopenie, Tachypnoe, respiratorische Alkalose, Hypotonie, periphere Kreislaufstörung, Akrozyanose und dem Freiwerden von Histamin zufolge entstandene Tachykardie.

Nach gramnegativen Infektionen entwickelt sich auf Wirkung von Katecholamin in den verschiedenen Organen eine Konstriktion der postkapillaren Gefäßabschnitte mit Verlangsamung des peripheren Kreislaufs. Die betroffenen Gewebe sind hypoxisch und es melden sich Azidose, Ischämie sowie interstitielles Ödem. Diese spätere Phase entspricht dem dekompensierten oder refraktärem Schockstadium. Die charakteristischen klinischen Symptome sind die nur ein einziges Mal auftretenden Schüttelfrost und der sich danach entwickelnde Zustand — niedriger Blutdruck, gestörtes Sensorium, feuchte und kalte Haut; von pathologischem Standpunkt aus dominieren die sich in den Kleingefäßen gebildeten Erythrozyten- bzw. Thrombozytenagglutination, Mikrothromben (disseminierte intravaskuläre Koagulation) und der Verwertung der Gerinnungsfaktoren zufolge entstandene Spontanblutungen.

In den einzelnen Organen manifestieren sich diese im wesentlichen identischen Faktoren auf verschiedene Weisen. In der Lunge werden durch die vaskuläre Störung interstitielles Ödem und intraalvoläre Exsudate verursacht. In der an der intakten Seite liegenden Niere sind in der Initialphase ebenfalls interstitielles Ödem, Zellinfiltrationen, Gefäßveränderungen verschiedenen Grades, Stauung und Koagulumbildung zu beobachten. MERRILL hat auch eine prägnante Veränderung der Blutversorgung, nämlich die Umleitung des kortikalen Kreislaufs in Richtung der Medulla, beschrieben; als Zeichen dieser Erscheinung meldet sich fleckige Rindenischämie. Im Falle eines septischen Schocks können histologisch sämtliche Grade der Nierenveränderungen — von den minimalen Läsionen bis zur schweren irreversiblen tubulären Nekrose — nachgewiesen werden; dementsprechend erstrecken sich auch die Folgen von der milden Proteinurie bis zur Anurie.

Die Prognose des sich zur Niereneiterung gesellenden septikämischen Schocks hängt von der frühen und zeitgemäßen Behandlung ab, wozu jedoch bemerkt werden muß, daß sich betreffs einiger Fragen auch heute noch keine einheitliche Stellungnahme entwickelt hat.

Das Ziel der therapeutischen Aufgaben ist zweifach: 1. Entfernung oder zumindest zuverläßlige Drainage der Infektionsquelle und 2. Normalisierung der lebenswichtigen Funktionen des Organismus.

ad 1. Die Entfernung der den septischen Herd bildenden Niere oder die Drainage (Dekapsulation + transrenaler Drain) des eitrigen Prozesses nebst Sicherung des Harnabflusses sind Maßnahmen, welche die Aussichten des sich im Schockzustand befindlichen Patienten unbedingt bessern — die Feststellung der optimalen Operationszeit und -methode ist aber eine äußerst schwierige Aufgabe. Während einige Verfasser die Durchführung des Eingriffs nach Behebung der hämodynamischen Störungen empfehlen, vertreten manche Urologen die Ansicht, daß die Operation ein Teil der komplexen hämodynamischen Resuszitation darstellt [3]. Die Frage, ob im gegebenen Fall die Nephrektomie oder eine konservative Operation vorgenommen werde, muß individuell und unter Berücksichtigung des akuten Zustands entschieden werden.

ad 2. Nach der gegenwärtig allgemein angenommenen Auffassung lassen sich die bei septischem Schock erforderlichen wichtigsten therapeutischen Aufgaben in folgendem zusammenfassen:

a) Der als allgemeine Reaktion des Organismus auftretende, die Initialphase charakterisierende Schüttelfrost bedeutet dem Patienten eine erhebliche Belastung und muß somit medikamentös beeinflußt werden.

b) Wiederherstellung des Plasmavolumens (Bluttransfusion, oder Plasma bzw. Dextran-, Plasmodex- oder andere Lösungen enthaltende Infusionen).

c) Sicherung der Blutversorgung der lebenswichtigen Organe (was mit der Aufrechterhaltung des arteriellen Blutdrucks mittels Vasopressoren nicht

identisch ist). Ausgleichung der auch ansonsten vorhandenen postkapillaren Konstriktion mit Alphablocken (Hydergin, Dehydrobenzperidol), Verabreichung von betaminetischen Mittel (Isoproterenol) zwecks Steigerung des Herzminutenvolumens und des arteriellen Drucks. Manche Verfasser empfehlen auch eine Kortikosteroidtherapie.

d) Verabfolgung von Kardiaka.

e) Sicherung der entsprechenden Oxygenisation bzw. Ventilation (nasotrachealer Tubus, nötigenfalls Tracheotomie, maschinelle Beatmung).

f) Behebung der Azidose (Na-hydrocarbonat).

g) Ingangsetzen bzw. Aufrechterhaltung der Harnausscheidung durch Verabreichung von Mannitlösung; dieses Präparat wirkt einerseits als ein osmotisches Diuretikum, anderseits bewirkt es durch Vermittlung der Reninproduktion die Erweiterung der Vasa afferentia, worauf sich auch die renale Durchblutung steigert.

h) Antiinfektiöse Therapie (richtig gewählte und dosierte Antibiotika).

Betreffs der in der Frühphase empfohlenen Heparinbehandlung hat sich, angesichts der kapillaren Thromben noch keine einheitliche Stellungnahme entwickelt. In der späteren Phase (im Falle eines refraktären Schocks) kann wegen der disseminierten kapillaren Thromben die Heparin- bzw. fibrinolytische Behandlung in Frage kommen.

Um die geschilderte Komplexbehandlung verwirklichen zu können, ist es notwendig, daß gewisse Parameter laufend kontrolliert werden: Die Messung des zentralen venösen Drucks erfolgt mit Hilfe eines in die V. cava sup. eingeführten Katheters, der direkte-arterielle Druck wird durch eine in die A. radialis eingeführte Kanüle gemessen, zwecks Verabreichung von Infusionen und Medikamente muß eine Vene zur Verfügung stehen, wichtig ist die Sicherung der ständigen EKG-Kontrolle und die stündliche Messung der entleerten Harnmenge mit Hilfe eines Blasenkatheters. Von entscheidender Bedeutung ist, daß ein Laboratorium zur Verfügung stehe und die Behandlung unter der Leitung eines in der Resuszitationsarbeit gewandten Arztes durch geschulte Pflegerinnen durchgeführt werde [6]. Zur Behandlung von Kranken mit septischem Schock ist somit eine entsprechend ausgerüstete Intensivabteilung erforderlich, zumal nach Normalisierung des akuten Zustandes zwar keine Lebensgefahr mehr besteht, die Intensivpflege aber noch für lange Zeit notwendig ist.

Was die Problematik der parenteralen Ernährung anbelangt, wollen wir uns damit nur kurz und hauptsächlich mit gewissen Einzelheiten befassen, mit denen im Zusammenhang mancherorts irrtümliche Anschauungen herrschen. Die sich im schweren, erschöpften Zustand befindlichen Patienten sind nicht imstande, die erforderlichen Flüssigkeits- und Kaloriemengen zu sich zu nehmen, so daß der adäquaten Infusionstherapie eine gesteigerte Bedeutung zukommt. Es wäre aber unrichtig, wenn man den Energiebedarf des zur oralen

Ernährung unfähigen Patienten als zweitrangig betrachten und nur den Flüssigkeitsverlust ersetzen würde. Im Falle einer mangelhaften Kalorieaufnahme greift der Organismus zu den Reserv-Energiespeichern (der Bedarf eines Individuums mit einem Körpergewicht von etwa 70 kg beträgt 2000 Kalorien/Tag, welche Menge sich mit der Erhöhung der Körpertemperatur von 1 °C um etwa 10% erhöht). Sobald die verhältnismäßig geringe Glykogenreserve erschöpft ist, verwendet der Organismus als Energieersatz nicht mehr Fett sondern die Körpereiweiße.

Die ausschließlich aus Zuckerinfusionen bestehende parenterale Ernährung ist unzulänglich, zumeist erweist sich auch ein Eiweißersatz als erforderlich. Zu diesem Zweck eignen sich am besten die Aminosäurepräparate. Angesichts der bei Endotoxinschock bestehenden RES-Blockade, kommt die kalorienreiche, auch intravenös verabreichbare Fettemulsion, zumindest nach der akuten Phase nicht in Frage.

Schließlich ergibt sich aus den Literaturangaben und unserer gleichfalls ungünstigen Ergebnissen die Folgerung, daß die sich auf die Weiterentwicklung der Komplextherapie des, als Komplikation der eitrigen Nierenentzündung auftretenden septikämischen Schocks gerichteten Bestrebungen dringend notwendig sind. Noch wichtiger ist aber die Prophylaxe und zwar einerseits die Eliminierung der iatrogenen Schäden (aszendierende instrumentelle Infektionen, inadäquate medikamentöse Behandlung usw.) anderseits eine sorgfältige Beobachtung der eitrigen Nierenentzündung und ihrer Konsequenzen im Interesse der rechtzeitigen Drainage bzw. Entfernung des septischen Herdes.

Literatur

1. Ahnefeld, F. W., Halmágyi, M.: Intensivtherapie beim septischen Schock. Springer Verlag, Berlin—Heidelberg—New York 1970.
2. Barnett, J. A., Sanford, J. P.: J. amer. Med. Ass. **209,** 1514 (1969).
3. Figdor, P. P., Todoroff, K.: Z. Urol. Nephrol. **62,** 601 (1969).
4. Hardaway, R. M.: Syndromes of Disseminated Intravascular Coagulation with Special Reference to Shock and Hemorrhage. Charles C. Tomas, Springfield, Ill. 1966.
5. Hooper, J. W., Hare, R. B.: J. Urol. **83,** 742 (1960).
6. Lawin, P.: Praxis der Intensivbehandlung. G. Thieme Verlag, Stuttgart 1971.
7. Melnick, I., Litvak, A. S.: J. Urol. **96,** 257 (1966).
8. Merrill, J. P.: Renal Failure in Shock. Grune and Stratton, New York 1965.
9. Morgan, A. P., Bailey, G. L., Campbell, M. F., Harrison, J. H.: Urology. Vol. 5 W. B. Saunders, Philadelphia 1970.
10. Pytel, Ju. A.: Sowj. Med. (Moskau). **8,** 66 (1967).
11. Shubin, W., Weil, M. H.: J. amer. med. Ass. **185,** 850 (1963).
12. Simon, V.: J. Urol. Nephrol. **62,** 321 (1969).
13. Smith, D. R.: Allgemeine Urologie. Urban und Schwarzenberg, München 1968.

Nephrogenic Bacteriaemic Shock

Z. Szendrői, E. Rosdy and L. Rózsa

Relying on literary data and on observations made in the course of three years at the Department of Urology of Semmelweis University Medical School, the significance of bacteriaemic shock induced by purulent nephritis is pointed out. The paper discusses the pathomechanism of the disease, its frequency and finally its complex treatment the results whereof are still unsatisfactory.

Нефрогенный бактериемический шок

З. СЕНДРЕИ, Э. РОШДИ и Л. РОЖА

На основе анализа трехлетнего больничного материала Урологической клиники Медицинского университета им. Земмельвейса и литературных данных обращается внимание на значение бактериемического шока, развивающегося на фоне гнойного воспаления почечной лоханки. Обсуждаются патомеханизм патологического процесса, частота его встречаемости и, наконец, его комплексная терапия, результаты которой еще неблагоприятны.

Dr. Zoltán Szendrői
Dr. Ernő Rosdy
Dr. László Rózsa

Budapest VIII., Üllői út 78/b. Urologische Klinik, Ungarn

Acta Chirurgica Academiae Scientiarum Hungaricae, Tomus 13 (1), pp. 73—83 (1972)

Untersuchung und chirugische Anwendung neuer Gewebeklebstoffe

Von

A. Nemes, Á. Balogh, M. Sebestyén, P. Sótonyi und L. Imrei

IV. Chirurgische Klinik, Herz- und Gefäßchirurgie (Direktor: Prof. Dr. J. Kudász) und Gerichtsmedizinisches Institut (Direktor: Prof. Dr. E. Somogyi) der Medizinischen Semmelweis Universität Budapest

(Eingegangen am 19. Januar 1971)

Die Eigenschaften von zwei neuen Klebstoffen wurden in 30 Tierexperimenten und 5 klinischen Fällen analysiert. Die vorgenommenen bakteriologischen, histologischen und sich auf die Prüfung der Zugfestigkeit gerichteten Untersuchungen führten zur Feststellung, daß sich die neuen Klebstoffe von den bisher zur Verfügung gestandenen, im wesentlichen nicht unterscheiden.

Die erste Mitteilung betreffs der Gewebevereinigung mit Klebstoffen erschien im Jahre 1960. Die Kriterien der chirurgischen Brauchbarkeit des Klebstoffs Eastman 910 haben auch wir untersucht [16]. Gyurkó [6] berichtete über seine Erfahrungen mit Aron-α S—1, mehrere Verfasser gaben ihre Beobachtungen im Zusammenhang mit der Anwendung von Histoacryl-N bekannt [2, 7, 10, 16] (Abb. 1).

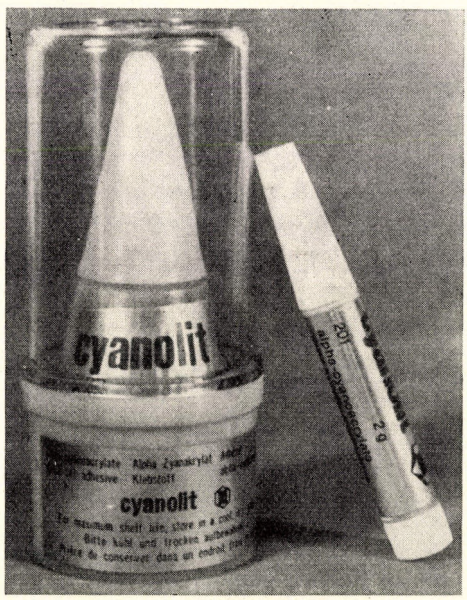


Abb. 1. Cyanolit N und T Ampullen

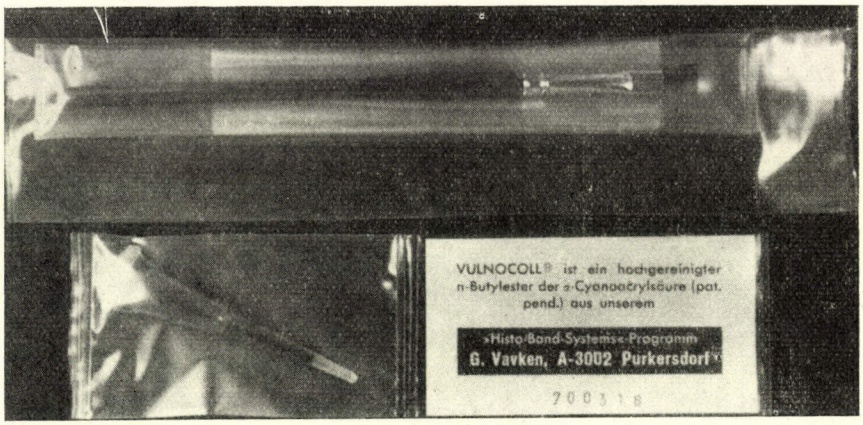


Abb. 2. Vulnocoll mit beiliegendem sterilem Pinsel

Das Kleben der Gewebe bietet dem Chirurgen mannigfaltige Möglichkeiten. Leider entsprachen die gegenwärtig im Handel befindlichen Stoffe den Erwartungen nicht in jeder Hinsicht. Diese Tatsache und die bereits erreichten Ergebnisse regen deshalb zur Herstellung stets neuerer Substanzen an. In der vorliegenden Arbeit wollen wir über unsere, anläßlich der chirurgischen Anwendung von 2 neuen Klebstoffen gewonnenen Erfahrungen berichten. Unseres Erachtens läßt sich die Brauchbarkeit eines neuen Gewebeklebstoffs anhand folgender Untersuchungen beurteilen:

1. Zugfestigkeitsprobe,
2. bakteriologische und
3. histologische Untersuchung
4. Tierexperimente zur Entscheidung der spezifischen Anwendbarkeit.

Die analysierten Präparate waren Cyanolit* und Vulnocoll.** Was ihre chemische Zusammensetzung anbelangt ist das ersterwähnte Präparat α-Äthylcyanoacrylat und das zweite n-Butylester-α-cyanoacrylat (Abb. 2).

Zugfestigkeit

Nach der Methode von Heiss [3] wurde die laparotomische Narbe von Ratten einer stufenweisen Zugwirkung ausgesetzt. Während die Bauchwandwunde der 15 Versuchsratten mittels Kleben vereinigt wurde, kam bei der aus ebenfalls 15 Tieren bestehenden Kontrollgruppe eine Nahtvereinigung zur Anwendung. Das kleinste Zuggewicht, welches bereits eine Wundzertrennung herbeiführte, stellten wir als den Vektor der postoperativen Tage dar. Die Zugfestigkeit der zwei neuen Klebstoffe stimmte mit der der bereits bekannten

* Bostik GmbH, ** G Vavken A—3 003 Purkersdorf

Klebemitteln überein. Zwischen dem 4. und 6. Tag zeigten die geklebten Wunden ein gewisses Festigkeitsminimum (Abb. 3, 4).

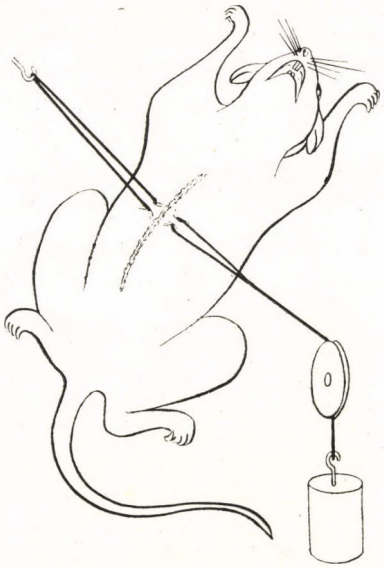


Abb. 3. Zugfestigkeitsprobe nach Heiss

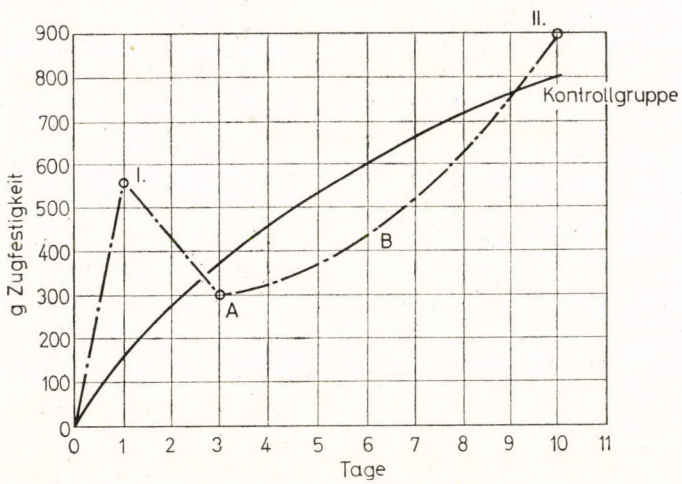


Abb. 4. Diagramm der Zugfestigkeitsprobe (nach Heiss). Zugfestigkeitsmaximum I.—II. Zugfestigkeitsminimum A—B (kritische Periode)

Bakteriologische Beobachtungen

Zu unseren Untersuchungen wurden die in der chirurgischen Praxis am häufigsten vorkommenden und Komplikationen verursachenden Bakterienstämme ausgewählt. Die Standardstämme wurden unter Laboratoriums-

verhältnissen gezüchtet und auf Blutagar ausgebreitet. Die untersuchten Stämme waren:

Pyozyaneus (Stammbuchnummer: 27 002), Staphylococcus albus (Stammbuchnummer 142), E. coli (Stammbuchnummer 30 007), Staphylococcus aureus (Stammbuchnummer 542), B. proteus (Stammbuchnummer 20 006).

Sämtliche Untersuchungen wurden parallel mit einer Kontrollserie durchgeführt. Auf die Nährböden wurden vorerst 6 Bakterienstämme geimpft, sodann wurden die Klebstoffe Histoacryl-N und Cyanolyt-N darauf getröpfelt. Kontrollhalber wurden auf dieselben Nährböden Neomycin- und Oxytetrazyklin-Testscheiben gelegt. In einer Serie kamen als Kontrollsubstanzen Cetylpyridinium und Hexachlorophen zur Anwendung. Das Ergebnis wurde nach 24stündiger Inkubation anhand der Hemmungszone der Bakterienkolonien abgemessen. Nach 36 Stunden wurden auf die Kultur nach der Methode von Balogh [1] dem Maß des Nährbodens entsprechende Filterpapierscheiben gelegt und diese sobald sie durchfeuchtet waren auf einen neuen sterilen Blutagar-Nährboden gelegt.

Die Methode ermöglichte den Nachweis der bakteriostatischen und bakteriziden Wirkung der Substanzen.

Falls die Hemmungszone der primären Kultur auch auf der durchgewaschenen Kultur erscheint, ist das ein Zeichen dafür, daß dort die bakterizide Wirkung zur Geltung kommt. Insofern jedoch auf der mit der Filterpapierscheibe auf den sterilen Nährboden gewaschenen Kultur die Hemmungszone kleiner geworden ist oder etwa verschwand, konnte daraus gefolgert werden, daß nur die Vermehrung der Bakterien gehemmt war, d. h. daß sie keine Kolonien bilden konnten, aber nicht abstarben, so daß die untersuchte Substanz nur über einen bakteriostatischen Effekt verfügte.

Die Versuche demonstrierten es deutlich, daß die bakteriostatische Wirkung der Klebstoffe mittelmäßig, d. h. schwächer als der entsprechende Effekt von Neomycin bzw. Tetrazyklin war. Im Laufe der Experimente erhob sich der Verdacht, ob für die den Klebstofftropfen umgebende breite Hemmungszone der durch den Klebstoff denaturierte, den Bakterien ungünstige Lebensverhältnisse bedeutende Nährboden verantwortlich ist. Damit könnten vielleicht auch die in der Literatur vorfindbaren äußerst unterschiedlichen Ergebnisse erklärt werden. Im Interesse der Klärung der Frage haben wir unsere Untersuchungen mit der Modifikation wiederholt, daß der Klebstoff nach der Inkubation auf die ausgebreiteten Bakterienkolonien getröpfelt wurde: In diesen Fällen war bereits keine ausdrückliche Auslöschzone zu beobachten. Zunächst wurden die fest gewordenen Klebstofftropfen von der Kultur abgehoben und mit einer sterilen Öse auf einen Nährboden geimpft. Die Impfung erwies sich nicht als steril. Rund um den Klebstofftropfen entwickelten sich somit keine Bakterienkolonien, die Bakterien waren aber anwesend, d. h. daß sie nicht zerstört worden. Durch diese Beobachtungen

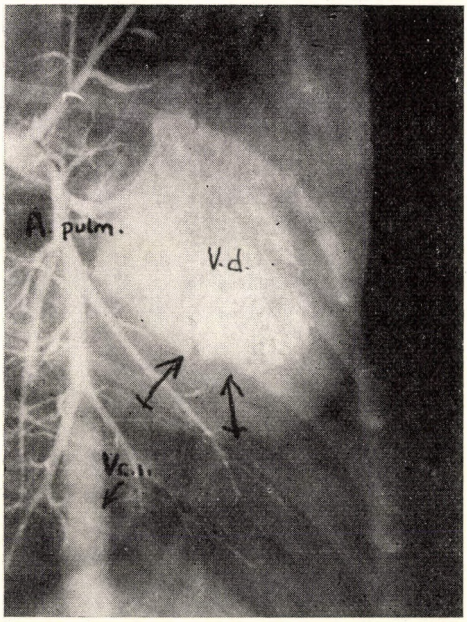


ABB. 5. Angiogramm beim Hund nach Kleben der rechten Kammer (die Pfeile zeigen die Stelle des Klebens.) A. pulm.: Arteria pulmonalis; V. d.: rechte Kammer; Vci.: Vena cava inferior

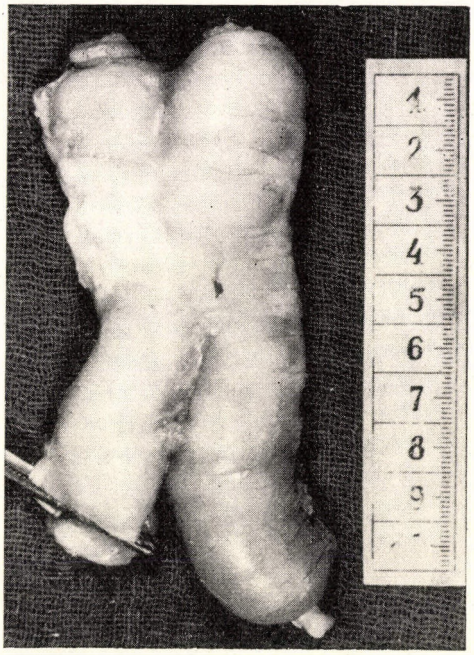


ABB. 6. Durch Kleben vereinigte Seit-zu-Seit-Darmanastomose 3 Wochen nach dem Eingriff (Hundeexperiment)

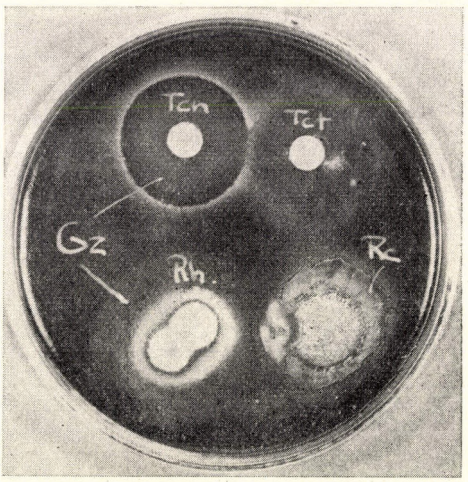


ABB. 7. Bakteriologische Untersuchung. Blutagar nach 24stündiger Inkubation. Gleichmäßig ausgebreitete B. proteus-Kultur. In der Umgebung des Klebstoffs läßt sich ebenso wie beim Kontroll-Antibiotikum eine Hemmungszone beobachten, welche anläßlich der Anwendung von Histoacryl breiter ist, als auf den mit Cyanolit behandelten Nährböden

werden somit die des aus Umdrehung der Papierscheibe bestehenden Verfahrens ermittelten Angaben unterstützt. In der nächsten Versuchsserie wurden schließlich die in der beschriebenen Weise gezüchteten Bakterienstämme auf den Nährboden linienartig geimpft. Die beiden Klebstoffe wurden auf die Impfungslinie getröpfelt: Nach 24 und 48stündiger Inkubation war es deutlich zu beobachten, daß der Klebstoff auch an jenen Stellen eine Auslöschzone produziert hat, wo sich keine Bakterienkolonien befanden. Der Klebstoff hat somit den Nährboden auf breiter Zone denaturiert.

Die Versuche führten zur Feststellung, daß die bakteriostatische Wirkung von Cyanolit etwas weniger intensiv als die von Histoacryl-N ist. Die Fabrikverpackung kann als steril betrachtet werden (Abb. 5, 6, 7, 8, 9).

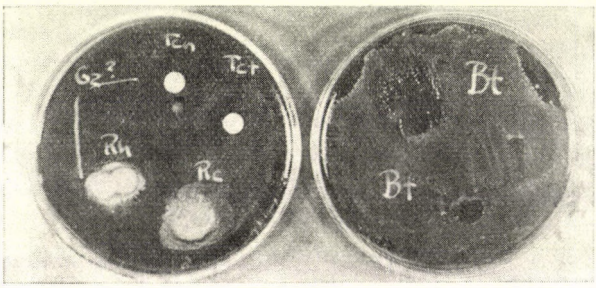


Abb. 8. Übertragene gehemmte Bakterienkultur nach der Methode von Balogh [1]. Über eine bakterizide Wirkung verfügt ausschließlich Neomycin

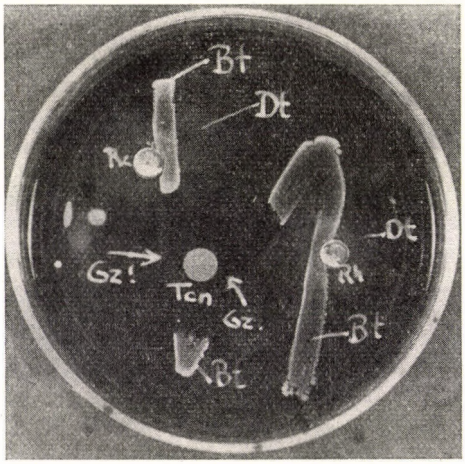


Abb. 9. Trotz der linienförmig geimpften Bakterienkulturen hat sich um den Klebstoff eine Hemmungszone entwickelt. Durch das Klebemittel wird somit der Nährboden denaturiert. Rc: Cyanolit-Klebstoff; Rh: Histoacryl-Klebstoff; Bt: Bakterienkultur; Gz.: Hemmungszone; Dt: denaturierter Nährboden; Tcn: Neomycin-Testscheibe; Tct. Tetrazyklin Testscheibe

Histologische Untersuchungen

Die aus den Tierexperimenten stammenden Gewebeteilchen wurden nach Formalinfixation in Paraffin eingebettet, sodann die 5—7 μ dicken Schnitte mit Hämatoxylin-Eosin und nach Mallory bzw. van Gieson gefärbt. Von der ausführlichen Erläuterung der anläßlich der Aufarbeitung der verschiedenen Klebstofftype bzw. Versuchsgruppen ermittelten Ergebnisse wollen wir absehen und anstatt dessen nur gewisse, in jedem Fall vorgefundene Charakteristika beschreiben. In der Umgebung des Klebstoffs erschienen vorerst Zeichen einer entzündlichen Reaktion, sodann Bindegewebezellen. In einigen Fällen entwickelte sich auch eine chronisch-entzündliche Reaktion, während fast in sämtlichen Präparaten bindegewebige Faserbildung und riesenzellige Gewebereaktion in Erscheinung traten. Was die histologischen Ergebnisse anbelangt, ließ sich unter den gegenwärtig gebräuchlichen und von uns erprobten Klebstofftypen kein nenneswerter Unterschied feststellen. Anläßlich der Anwendung von Vulnocoll war die anfängliche entzündliche Reaktion, im Vergleich zu den Fällen, in denen Cyanolit eine Verwendung fand, etwas weniger ausgeprägt (Abb. 10, 11).

Abb. 10. Einwölbung der neugebildeten Intima in die Vereinigungslinie (Hämatoxylin-Eosin-Färbung, Vergr.: 650×)

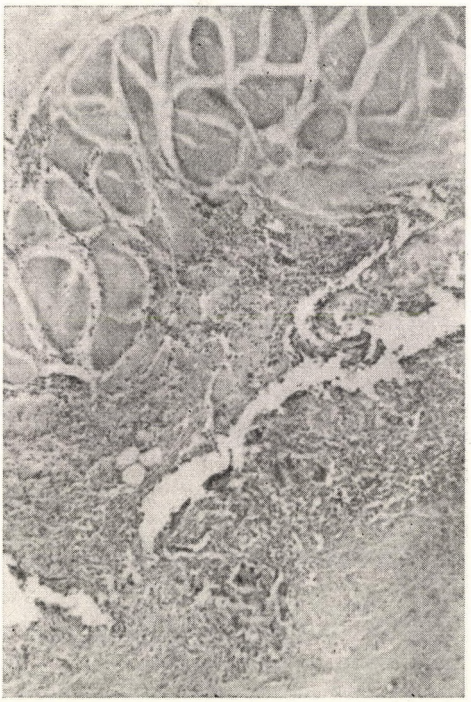


Abb. 11. Unterhalb des geklebten Muskelgewebes entwickelt sich ein an Bindegewebezellen reiches Gebiet. Histologisches Präparat. (Hämatoxylin-Eosin-Färbung, Vergr.: 450×)

Tierexperimente

Bei 10—12 kg wiegenden Hunden wurden nach Morphium-Atropin-Prämedikation in intratrachealer Narkose Herz-, Gefäß- und Bauchoperationen mit Anwendung der Klebstoffe durchgeführt. Die Verteilung der vorgenommenen Operationen war wie folgt:

1. Versorgung einer Kammer-Vorhof-Verwundung mit Kleben	5 Fälle
2. Versorgung einer Kammer-Verwundung mit Kleben	5 Fälle
3. Verschluß der Aorteninzision durch Kleben	5 Fälle
4. Anlegung einer Darmanastomose mit Kleben	5 Fälle
5. Verschluß der Gastrotomie mit Kleben	5 Fälle
6. Verschluß der Cholezystotomie mit Kleben	5 Fälle

Aufgrund unserer früheren Erfahrungen wurden Klebe- und Nahttechnik kombiniert angewandt; insofern die Nähte zur Verringerung der zwischen den zu vereinigenden Wundflächen bestehenden Spannung beitrugen, waren keine Komplikationen zu beobachten.

Den Erfolg der unter Nr. 2 angeführten Operation haben wir mittels Kardioangiographie kontrolliert. In Abbildung 4 lassen sich sowohl die Stelle der Kammerverwundung (mit zwei Pfeilen bezeichnet) als auch der Umstand deutlich beobachten, daß anstelle des Eingriffs weder Blutungen noch eine bedeutendere endokardiale Thrombose aufgetreten waren.

Im Laufe der Anwendung der Darmvereinigungsmethode (Nr. 4) — ein Verfahren, welches am Wiener Gewebsklebemittel-Kongreß durch manche Referenten empfohlen worden war — kam es in 2 unserer Fälle in der dritten postoperativen Woche zur Verengung der zwischen den vereinigten Gedärmen liegenden Fistelöffnung. Um dieser Komplikation vorzubeugen, wurden in den nächsten 3 Fällen in beide Ecken der Anastomose je eine, sämtliche Wände umfassende Naht eingelegt: Das Verfahren erwies sich als erfolgreich, die Öffnung verengte sich nicht. In 2 der zu Gruppe 6 gehörenden Fällen wurde der Choledochus unterbunden und die Gallenblasenwunde durch Kleben und Nähten verschlossen. Auf diese Weise war das geklebte Gebiet einer sich stufenweise steigernden Spannung ausgesetzt. In einem dieser Fälle ließen sich bei der Sektion (das Tier wurde zwei Wochen nach dem Eingriff durch Überdosierung des Narkosemittels getötet), nebst straffer Gallenblase die Zeichen einer Pericholezystitis (insuffiziente Vereinigung) beobachten. Im anderen Fall war der Heilungsprozeß ungestört.

Die Erfahrungen unserer experimentellen Eingriffe lassen sich in folgendem zusammenfassen:

1. Die befestigten Klebstoffe entfalten keine thrombogene Wirkung.
2. Durch Gallen-, Darmsaft bzw. Mageninhalt wird der Heilprozeß der geklebten Wunde nicht beeinträchtigt.

3. Das Kleben kann auch auf sich bewegenden Flächen angewandt werden.

4. Die zwischen den geklebten Flächen bestehende Spannung muß mit Hilfe von Nähten eliminiert werden.

Im Vergleich zu den bisher gebräuchlichen Klebstoffen waren im Laufe der Experimente keine wesentlichen neuen positiven Eigenschaften der beiden untersuchten Klebemittel zu erkennen.

Klinische Beobachtungen

Fall Nr. 1. Frau L. T., die 64jährige Patientin wurde mit den Symptomen eines Darmverschlusses aufgenommen. Nach entsprechender Durchuntersuchung und Vorbereitung, abdominale Freilegung: Im kleinen Becken befand sich ein entzündliches Konglomerat, in dem sich vermutlich ein Dickdarmtumor verbarg. Zwecks Entlastung und Behebung des ileitischen Zustands wurde eine künstliche Sigmaöffnung verfertigt. Nach einem Monat, nach Zurückentwicklung der peritonealen Symptome Relaparotomie: Bei der Mobilisation der glattartig zueinander und zur Bauchwand gehafteten Dünndarmabschitte öffnete sich das Ileum an zwei Stellen. Die Öffnungen wurden mit einigen situierenden Nähten vereinigt und die dünne rissige mit Cyanolit-Klebstoff bestrichen. Nach dieser Manipulation wurde der Tumor entfernt. Am 12. postoperativen Tag starb Patientin an Herzinsuffizienz.

Bei der Sektion war die zugeklebte Dünndarmöffnung verschlossen.

Fall Nr. 2. I. K., der 55jährige Patient litt an atherosklerotisch bedingtem Verschluß der rechten A. femoralis. Aus zwei arteriostomischen Öffnungen Rekanalisation. Wegen der schlechten Qualität der nach der Thrombendarteriektomie zurückgebliebenen dünnen Arterienwand kam zum Verschluß der distalen Arterienwand Vulnocoll zur Anwendung. Der autogene Saphenafleck wurde mit vier Nähten zu den Rändern der arteriotomischen Öffnung fixiert, und die Wundränder wurden mit Klebstoff bestrichen, und die proximale arteriotomische Öffnung mit Nähten verschlossen. Nach Lösung der Klammer war keine Blutung zu beobachten. Am 22. postoperativen Tag wurde Patient entlassen; der periphere Puls war palpierbar.

Fall Nr. 3. Frau J. K., die 49jährige Patientin wurde 3mal mit Darmverschlußsymptomen aufgenommen. Bei der Operation wurden die mehrere Knickungen verursachenden Adhäsionen gelöst sodann die dadurch in relativ vorteilhaftere Lage gebrachten Gedärme nach Nobel nebeneinander gelegt und mit Vulnocoll zueinander fixiert. Nach primärer Wundheilung wurde Patientin in beschwerdefreiem Zustand entlassen.

Fall Nr. 4. Frau J. H., 69jährige Patientin. Operation einer Sigma-Diverkulitisperforation. Nach Absaugung des eitrigen, fäkulenten Peritonealsekrets wurde die erbsengroße Perforationsöffnung mit zwei Nähten verschlossen und auf das Operationsgebiet mit Cyanolit ein Omentumlappen geklebt. Von vorübergehenden Heilungsstörungen der Bauchwunde abgesehen, verlief die postoperative Periode komplikationslos.

Fall Nr. 5. Frau P. S. 43jährige Patientin. Wegen Vorhofdefekt Operation mit extrakorporalem Kreislauf. Die arterielle Kanüle wurde durch die Aorta eingeführt. Nach der erfolgreichen Operation traten Wundeiterung und Mediastinitis auf. Tief in der zertrennten sternotomischen Wunde waren die in der entzündlichen Umgebung allmählich insuffizient werdenden Nähte der Aorta und der Kanülierung sichtbar. Mittels Resutur konnte die Blutung nicht gestillt werden. Das Aufkleben eines Hautflecks mit Histoacryl-N leistete 24 Stunden lang eine Hilfe, dann löste sich aber der Fleck ab. Zunächst wurde auf die Öffnung unter Anwendung von Cyanolit-T (Ultrarapid) ein aus dem M. rectus entommener Muskellappen geklebt. Diese Maßnahme schien vorerst das erwünschte Ergebnis zu sichern, nach einigen Stunden(!) kam es aber zur Fleckablösung und Patientin starb.

Besprechung

Die die Möglichkeiten der Gewebevereinigung durch Kleben publizierenden Mitteilungen sind auch in der ungarischen Literatur häufiger geworden [2, 6, 7, 10, 16, 22]. Durch Anwendung der Klebetechnik zur Vereinigung von Geweben ließen sich manche Probleme der chirurgischen Technik vereinfachen. Den gegenwärtig im Handel befindlichen Klebestoffen haften aber manche Fehler an (ihr Festigkeitsminimum meldet sich z. B. um den 4.—5. Tag herum), so daß weitere, auf die Entdeckung stets neuer Stoffe gerichtete Forschungen erforderlich sind. In vorliegender Arbeit haben wir über die experimentelle und klinische Anwendung und anschließend über die bakteriologische und histologische Untersuchung von zwei neuen, bisher noch nicht im Handel befindlichen Klebstoffen berichtet. 3 unserer klinischen Fälle gehören in das Bereich der Bauchchirurgie, während es sich in je 1 Fall um einen Herz- bzw. Gefäßchirurgischen Eingriff handelt. Ohne auf weitgehende Folgerungen eingehen zu wollen, kann festgestellt werden, daß die neuen Klebstoffe, im Vergleich zu den bisher bekannten, über keine nenneswerten neuen Vorteilen verfügen. Unsere Erfahrungen lassen sich in folgendem zusammenfassen:

1. Das Klebeverfahren kann nur in Kombination mit Nähten angewandt werden;
2. die untersuchten Klebstoffe verfügen über keine toxische Wirkung,
3. ihre Anwendung ist rasch und einfach.

Dieselben Feststellung sind größtenteils auch auf die bisher bekannten Klebstoffe gültig.

Cyanolit-T verfügt im Vergleich zu den übrigen Klebstoffen über einen beschleunigten Klebeeffekt, ausgeprägteren blutstillenden Effekt, dagegen aber über eine schwächere bakteriostatische Wirkung.

Die wichtigste gegenüber einem neuen Klebstoff gestellte Anforderung wäre eine länger anhaltende und auch unter Spannung wirksame Gewebevereinigungsfähigkeit. Diesem Kriterium entsprachen indessen die beiden untersuchten neuen Klebstoffe nicht.

Die Anwendungsmöglichkeiten der Klebstoffe auf infizierten Gebieten ist — wie darauf auch unsere widerspruchsvollen Angaben hinweisen (s. Fall Nr. 4 und 5) — eine auch weiterhin ungelöste Frage.

Im Zusammenhang mit der Erläuterung der Untersuchung der beiden neuen Klebstoffen, war die Besprechung einiger allgemeinen Probleme unvermeidlich.

Literatur

1. Balogh, Á., Szabó, G., Baessler, G.: Közlemények Győr-Sopron megye kórházaiból. III. Band. Győr 1964.
2. Bornemisza, Gy.: A műanyagok kísérletes felhasználása a sebészet egyes területein. Dissertation. Debrecen 1968.

3. Braun, B.: Adhesives in Surgery. Symposium. Wien 1967.
4. Braun, B.: Histoacryl-N. und L.-blau Gewebekleber. Symposium, Veszprém 1968.
5. Gottlob, R., Blümel, G.: Surg. Res. **7,** 363 (1967).
6. Gyurkó, Gy.: Orv. Hetil. **108,** 544 (1967).
7. Gyurkó, Gy.: Acta chir. Acad. Sci. hung. **9,** 109 (1967).
8. Häring, R.: Langenbecks Arch. klin. Chir. **316,** 572 (1967).
9. Inou, T.: Amer. J. Proctol. **13,** 219 (1962).
10. Ladányi, J.: Orv. Hetil. **110,** 1297 (1969).
11. Linn, B. S., Cecil, F., Conly, P., Canaday, W. R., Wolcott, M. W.: Amer. J. Surg, **111,** 197 (1966).
12. Matsumoto, M. T., Hardaway, R. M., Pani, K. C., Heisterjampf, C. A., Margetis, P. M.: Surgery. **61,** 567 (1967).
13. Matsumoto, M. S., Pani, K. C., Hardaway, R. M., Leonard, F.: Arch. Surg. **94,** 184 (1967).
14. Matsumoto, M. T., Hardaway, R. M., Pani, K. C., Margetis, P. M.: Arch. Surg, **94,** 685 (1967).
15. Matsumoto, T., Hardaway, R. M., Margetis, P. M. O.: Amer. J. Surg. **34,** 263 (1968).
16. Nemes, A.: Traumatology **12,** 22 (1969).
17. O'Neil, P., Healey, J. E., Clark, R. L., Gallager, H. S.: Amer. J. Surg. **104,** 761 (1962).
18. Seidemberg, B., Garrow, E., Pimental, R., Hurwitt, E. S.: Ann. Surg. **158,** 721 (1963).
19. Stringling, C. T., Cohn, I. jr.: Amer. Surgeon **31,** 587 (1965).
20. Stone, H. H.: Amer. Surgeon. **30,** 177 (1964).
21. Strahan, R. W., Saejede, N., Du Val N. K. jr.: Amer. J. Surg. **106,** 252 (1963).
22. Szentgáli, F., Csuzs, L., Máté, F., Somogyvári, K., Okos, G.: Orv. Hetil. **110,** 3001 (1969).
23. Weilbacher, D. A., Mathieu, F. J., Cohn, L.: Amer. J. Surg. **107,** 353 (1964).

Surgical Application of New Adhesive Substances

A. Nemes, Á. Balogh, M. Sebestény, P. Sótonyi and L. Imrei

The use of two new adhesive substances, Vulnocoll^{R} and Cianolyt^{R} is discussed on the evidence of 20 animal experiments and 5 clinical cases. Bacteriological and histological examinations as well as tests of tensile strength were carried out. The examined substances displayed no essentially novel properties.

Изучение и хирургическое применение новых тканевых склеивающих средств

А. НЕМЕШ, А. БАЛОГ, М. ШЕБЕШТЬЕНЬ, П. ШОТОНЬИ и Л. ИМРЕИ

На основе опыта 30 экспериментов на животных и пяти клинических случаев авторы сообщают свои установления, сделанные относительно свойств двух новых склеивающих средств (Вулноколл и Цианолит). Они проводили бактериологические и гистологические исследования, а также исследования прочности на разрыв, и устанавливают, что новые склеивающие вещества не обладают основопогагающими новыми свойствами.

Dr. Attila Nemes
Dr. Ádám Balogh
Dr. Miklós Sebestény
Dr. Péter Sótonyi

Budapest XII., Városmajor u. 68. IV. Sebészeti Klinika, Ungarn

Dr. László Imrei Budapest IX., Üllői 93. Igazságügyi Orvostani Intézet, Ungarn

Acta Chirurgica Academiae Scientiarum Hungaricae, Tomus 13 (1), pp. 85—92 (1972)

Use of Adhesives for Reimplantation and Autografting of the Renal Pole

By

GY. BORNEMISZA and I. FURKA

Institute of Experimental Surgery (Director: GY. BORNEMISZA), University Medical School, Debrecen

(Received February 8, 1971)

Reimplantation and autografting have been carried out after transverse and wedge resection of 20 renal poles in 10 dogs. The reimplanted tissues and the autografts lost their structure and were gradually replaced by connective tissue. The adhesives (Histoacryl-N-blau and Vulnocoll) elicited no tissue reaction and ensured a satisfactory closure of the wound by the grafts.

The usefulness of up-to-date adhesives tolerated by the host tissues has been shown in several previous studies [1 to 7]. Literature abounds in reports on the use of such substances in surgical interventions. Although THIEL et al. [10, 11, 12] in 1966 reported on the use of adhesives in connection with operations on the kidney, such substances are still rarely applied in renal surgery.

In view of our favourable experience with the adhesive substances Histoacryl-N-blau (B. Braun, Melsungen, West Germany) and Vulnocoll (G. Vavken, Purkersdorf, Austria) we have tested them in connection with renal surgery and studied the behaviour of tissues reimplanted to or autografted on the kidney poles. Another purpose of the present experiments was to establish whether it was possible to close large renal wounds by means of the excised tissue, i.e., without resorting to tissues taken from other organs or muscles or to foreign material. Accordingly, we studied the effect of the said adhesives on renal tissues and followed the behaviour of the reimplanted tissue and the autograft; we observed moreover the process of haemostasis and that of wound healing. The reason for our applying adhesives instead of suturing was the prevention of traumatization by suturing and so obviate the disturbing effect of indwelling suturing material. The adhesives are absorbed, and the tissue reaction caused by them is negligible.

Renal surgery was chosen for the model experiments since interventions of this kind do not give rise to immunological reactions interfering with the correct evaluation of results. Reimplantation and autografting have long been practised by surgeons. The possibility of transplantation of different organs were usually studied by way of reimplantation; LADÁNYI [9], for

instance, obtained good results in connection with phalanges. Although there are numerous reports on attempts to reimplant or transplant the entire kidney, we are not aware that the experiment to be described would so far have been carried out. At the transplantation of the entire organ its circulation as also the continuity of the urinary path are restored, whereas the reimplanted or transplanted portions of the organ become differently arranged if the pole is resected. The situation is more or less the same if skin, bone or other tissue is transplanted in the said manner, but the higher metabolic requirements of renal tissue make a difference nevertheless. Metabolic factors raise certain problems even at the transplantation of the entire organ. Metabolic problems arise also when, for instance, a phalange has to be reimplanted; although the continuity of the vessels is not restored in such cases either, there may still exist certain differences concerning the survival of tissues which deserve to be studied.

Material and method

Both kidneys of 10 dogs were used in the experiments. The animals were anaesthetized intraperitoneally with hexobarbital, and the kidneys were approached from median laparotomy. Although it is more customary to resect the lower pole, we manipulated the upper pole because our aim was not a reproduction of the usual therapeutic procedure but the elucidation of the problems outlined in the foregoing.

Our procedures are illustrated in Figs 1/a, 1/b, 2/a and 2/b.

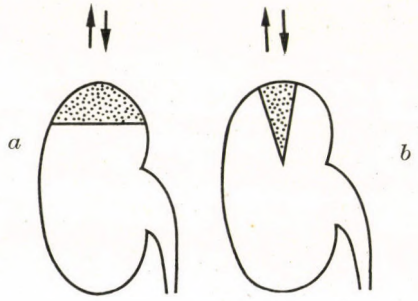


FIG. 1

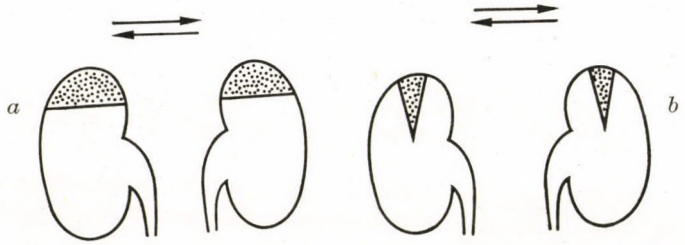


FIG. 2

According to the first variety (Fig. 1/a), the upper pole of the kidney was cut off transversely and then immediately glued back to its original place. According to the second variety (Fig. 1/b), a wedge resection was made and the resected portion was replanted immediately. According to the third variety (Fig. 2/a), the bilateral poles were cut off transversely and then interchanged; according to the fourth variety (Fig. 2/b), the poles were excised by wedge resection and then mutually transposed. The operations 1/a and 1/b were, therefore, actually reimplantations, while 2/a and 2/b represented an autografting. Care was taken to traumatize the manipulated tissues as little as possible. We used very slight amounts of adhesive and applied it not as a coherent film but in the form of minute patches so as to facilitate the early development of metabolism by way of diffusion. The hilar vessels were manually compressed during resection, and eventual haemorrhages were arrested by coagulation. The adhesives are haemostatic, and minor haemorrhages were stopped by them. Suturing material was not employed. Histoacryl-N-blau was used in five and Vulnocoll in another five dogs. Both materials proved highly satisfactory. There was no major haemorrhage or any other undesirable phenomenon at the termination of the interventions, and the wounds healed by first intention.

Knowing from certain reports, e. g. from the work of HEPTINSTALL [8], that temporary or permanent hypertension has sometimes been observed in connection with renal infarction, and realizing that a similar situation had been created by our pole resections, we measured the blood pressure of eight animals before the operation and then 1, 2 and 3 weeks thereafter. No essential changes were found.

Since all kidneys proved to be evaluable for our purposes, it did not seem necessary to use a larger number of dogs. Gross inspection of the kidney poles 26 or 45 days after the intervention showed their colour to be paler and their surface to be less even than those of the unaffected renal tissues, but liquefaction or abscesses were never observed. Incisions made perpendicularly to the surgically managed poles disclosed the fact that the replanted or transplanted tissues were somewhat atrophied and paler than their surroundings without, however, any other striking change.

Histology

With a view to detecting the existence of possible anastomoses we injected diluted Indian ink into the renal artery of the dogs before killing them or after their spontaneous death.

At 14 days. The grafts were mostly necrotized and only a small minority of tubules and glomeruli showed nuclear staining. Fig. 3 presents a glomerulus;

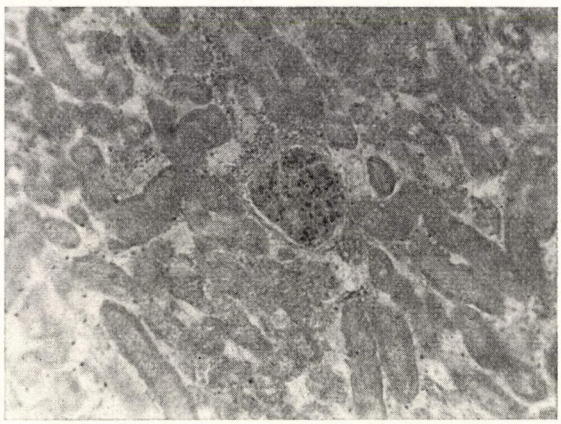


FIG. 3. Survival 14 days. Most of the graft is necrotic, and only a few tubules and glomeruli show nuclear staining. The tubular lumina are obstructed by a homogeneous eosinophilic mass. No vascular intercommunication. Haematoxylin-eosin, ×100

the surrounding tubules are occluded by a homogeneous eosinophilic mass. No granules of India ink are visible so that there was no vascular intercommunication between the graft and the kidney. Fig. 4 shows a section of the unimpaired portion of the same kidney: note the presence of India ink granules as also the unchanged condition of glomeruli and tubules.

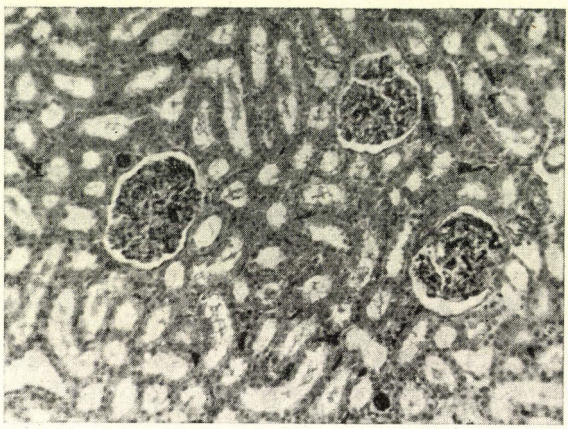


FIG. 4. Survival 14 days. Same animal as in Fig. 3. India ink granules, unimpaired glomeruli and tubules are clearly distinguishable in the intact renal tissue. Haematoxylin-eosin, ×100

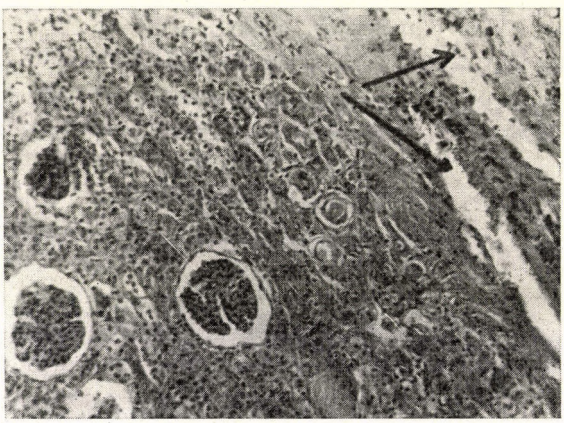


FIG. 5. Survival 34 days. Advancing granulation in the marginal portions; arrows point to sites of residual adhesive material. Interstitial chronic inflammation in the host tissue with occasional compressed gromeruli. Haematoxylin-eosin, ×100

At 34 days. Fig. 5 shows advancing granulation in the marginal portions. Arrows point to the sites of the adhesive under absorption. There is no noteworthy foreign-body reaction around these points. Interstitial chronic inflammation with occasional compressed glomeruli can be seen in the renal parenchyma. The haemosiderin granules originate from decomposed tissues.

At 45 days (Fig. 6). The picture presents the preparation of a marginal portion. Signs of interstitial chronic inflammation are still perceptible; the connective-tissue fibres are more marked. The arrows point to rests of the adhesive about to be absorbed.

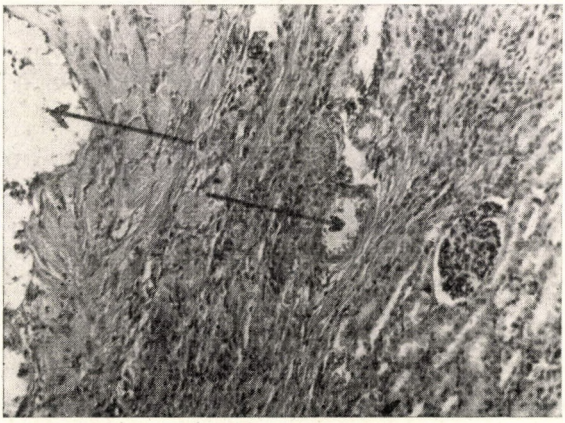


FIG. 6. Survival 45 days. The connective tissue fibres are more marked. Arrows point to sites of the adhesive. Haematoxylin-eosin, ×100

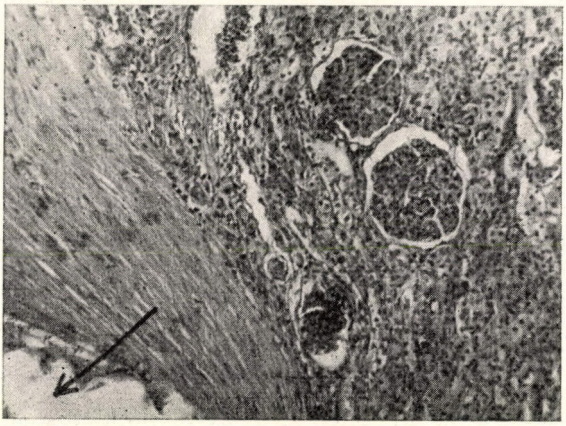


FIG. 7. Survival 55 days. Signs of inflammation are no longer visible and only traces of the adhesive can be perceived. Arrow shows point of gluing. Haematoxylin-eosin, ×100

At 55 days (Fig. 7). Inflammatory signs are no longer perceptible. The arrow points to a small amount of adhesive material. The connective tissue is arranged in thick bundles.

At 95 days (Fig. 8). In the marginal part of the preparation, the site of the graft is occupied by connective tissue. All adhesive material has been absorbed. India ink is visible in the unimpaired tissues only.

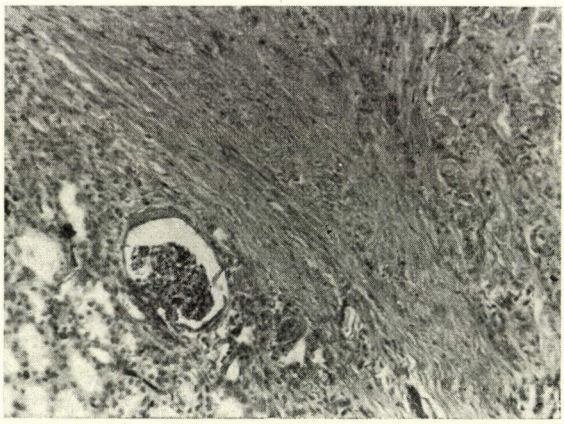


FIG. 8. Survival 95 days. Graft replaced by connective tissue. No trace of the adhesive substance. Haematoxylin-eosin, ×100

At 143 days (Fig. 9). The picture is essentially similar to that presented in Fig. 8. The graft has been replaced by connective tissue and the structure of the original renal tissue exists no more; we see the final pattern.

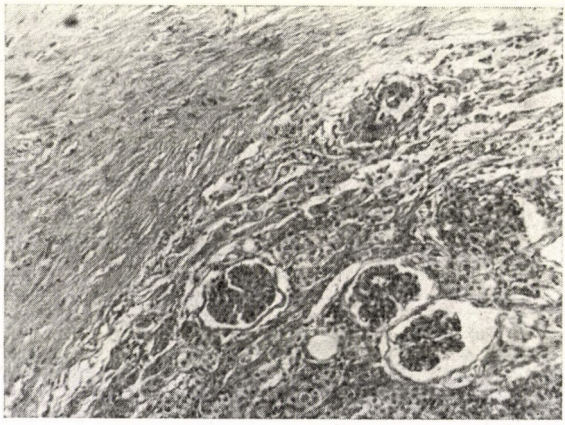


FIG. 9. Survival 143 days. The final pattern: the whole site of the graft is occupied by connective tissue, with intact renal tissue underneath. Haematoxylin-eosin, ×100

Data presented in Table I may be identified with the corresponding photomicrographs in Figs 1 to 9 by the days of survival. Figs 3 and 4 show preparations made from the same animal.

Essentially, the reimplanted and transplanted tissues behaved similarly. They gradually lost their original structure, were replaced by connective tissue and did not, of course, retain their original function. This notwithstanding, in combination with the adhesive substances they proved to be excellently

TABLE I

No.	Days of survival	Type of surgery according to the schematic illustrations	Cause of death
1	95	1/a	sacrificed
2	45	1/a	sacrificed
3	14	1/a	sacrificed
4	61	1/b	—
5	149	1/b	died of distemper
6	26	2/a	sacrificed
7	34	2/a	sacrificed
8	14	2/b	killed by its mates
9	55	2/b	sacrificed
10	143	2/b	sacrificed

suitable for the management of renal wounds. These healed without tissues or materials taken from elsewhere, and the necessary small amount of adhesive elicited no tissue reaction. Both adhesive materials yielded equally satisfactory results. Considering that all animals survived the significant renal injury, it seems justified to regard the present experiments as successful from the surgical point of view even if the reimplanted and transplanted tissues failed to retain their vitality.

References

1. BORNEMISZA, GY.: Ann. Chir. thorac. cardiovasc. **9,** 5 (1968).
2. BORNEMISZA, GY., GYURKÓ, GY.: Zbl. Chir. **94,** 258 (1969).
3. BORNEMISZA, GY.: Műanyagok felhasználása a sebészet egyes területein. Thesis, Budapest 1969.
4. BORNEMISZA, GY., GYURKÓ, GY.: Acta chir. Acad. Sci. hung. **11,** 197 (1970).
5. FURKA, I., GYURKÓ, GY.: Magy. Seb. **21,** 268 (1969).
6. FURKA, I.: Lecture held at Nyíregyháza 1969.
7. FURKA, I., GYURKÓ, GY.: Acta chir. Acad. Sci. hung. **11,** 231 (1970).
8. HEPTINSTALL, R. H.: Pathology of the Kidney. Little, Brown and Co., Boston 1966.
9. LADÁNYI, J.: Kísérletes és klinikai adatok az ujjperc replantatiójához. Thesis, Budapest 1963.
10. THIEL, K. H., RATHERT, P., SIEMENSEN, H.: Chir. Prax. **10,** 5 (1966).
11. THIEL, K. H., RATHERT, P., SIEMENSEN, H.: Chirurg **37,** 54 (1966).
12. THIEL, K. H., SIEMENSEN, H., RATHERT, P.: Bruns Beitr. klin. Chir. **213,** 3 (1966).

Experimentelle Anwendung von Klebstoffen bei der Replantation und Autotransplantation des Nierenpols

GY. BORNEMISZA und I. FURKA

Bei 20 Nieren von 10 Hunden wurde nach querförmiger, oder keilförmiger Polresektion eine experimentelle Replantation und Autotransplantation vorgenommen. Die auf diese Weise retransplantierten oder transplantierten Gewebe haben ihre Struktur nicht behalten, ihre Stelle wurde stufenweise durch Bindegewebe eingenommen. Die ange-

wandten Klebstoffe — Histoacryl-N-blau und Vulnocoll — verursachten keine Gewebeschädigung und haben sich beim Wundverschluß der Nierenretransplantate und -Transplantate ausgezeichnet bewährt.

Экспериментальное применение клеящих веществ при проведении реплантации и автотрансплантации полюса почек

Д. БОРНЕМИСА и И. ФУРКА

На 20 почках 10 собак были проведены эксперименты по реплантации и автотрансплантации отчасти в связи с поперечными и, отчасти, в связи с клиновидными резекциями полюса почек. Пересаженные или реплантированные ткани не сохранили своей структуры, их место постепенно было занято соединительной тканью. Использовавшиеся клейки Гистоакрил—N—блау и Вулноколл не вызвали поражения тканей, и при их помощи реплантаты и трансплантаты обеспечивали на почках хорошую возможность для закрытия раны.

Dr. György Bornemisza, Dr. István Furka
Debrecen 12, Kísérletes Sebészeti Intézet, Hungary

Acta Chirurgica Academiae Scientiarum Hungaricae, Tomus 13 (1) pp. 93—103 (1972)

Implantation of V×2 Carcinoma into the Rabbit Stomach

By

GY. VARGHA, L. MILTÉNYI, L. SZÜCS, P. ENDES and T. SZILÁGYI

Department of Radiology (Director: Prof. GY. VARGHA), Institute of Pathology (Director: Prof. P. ENDES), Institute of Pathophysiology (Director: Prof. L. KESZTYÜS), University Medical School, Debrecen

(Received January 22, 1971)

Suspensions of V×2 carcinoma cells have been injected into the stomach wall of rabbits. Submucosal and intramuscular injections provoked radiographically perceptible tumours between the 14th and the 21st day and were histologically demonstrated after 22 days. The tumours were moreover successfully transplanted from stomach to stomach. The technique of transplantation is discussed, and the radiological, angiographic, pharmaco-angiographic and histological pictures of the V×2 carcinoma are presented. Implantation of this tumour provides a model which may be applied in research concerning gastric neoplasms and proves useful for diagnostic, therapeutic and other purposes.

Literature contains no reports on gastric carcinoma which, induced in or implanted into animals, would be suitable for X-ray examination. So far, malignant growths have been induced in the forestomach and the glandular stomach of mice and rats by means of cancerogenic agents [1, 3, 4, 6, 8, 13, 14, 16, 17, 20, 31]. A cancer induced in the stomach of dogs and rabbits promised to be suitable for X-ray exploration. We carried out model experiments on dogs [22] and produced by surgical manipulation inflammatory pseudotumours in the stomach of dogs [26]. Subsequently, we succeeded in inducing gastric carcinoma in rabbits [23, 24, 25].

Carcinoma V×2 had evolved in the course of the propagation of epithelial papilloma [11, 12, 18, 19], a neoplastic growth observed in the hare also in a malignantly degenerated form by SHOPE [15]. The intradermal, subcutaneous, intramuscular and intratesticular routes were described as the most suitable ways of implantation, but also intravenous [7] and intracerebral [21] injections have been attempted [2].

It was after such antecedents that the present experiments were designed in which the rabbit carcinoma V×2 was transplanted into the gastric wall, by a technique elaborated by one of the present authors [23].

Material and method

Rabbits anaesthetized by hexobarbital were laparotomized. After opening the peritoneum we exposed the stomach so as to make the pylorus visible and to immobilize the prepyloric area in a position required for the inoculation. Two ml of V × 2-carcinoma suspension was then injected submucosally or intramuscularly into the anterior wall of the pyloric antrum near the greater curvature. The serosa was then compressed for 1—2 minutes in order to close the aperture made by the needle. The serosa of the prepyloric segment was cut open in several cases over a length of 5 mm parallel with the axis of the antrum; the muscular layer was sharply separated and the tumorous suspension injected from the submucosa to the mucosa. The muscular layer and the serosa were then closed by Z-sutures.

The animals in *Group I* (Table I) were inoculated with V × 2 carcinoma which originally had been implanted into and growing in the gluteal muscles. To prepare the cell suspension we removed 3 to 4 g of tumorous gluteal tissue under sterile conditions, homogenized it at a slow rate with 30 ml physiological saline, then with a 30 ml solution of penicillin or streptomycin. The homogenate contained about 10^6 cells/ml, the fragmented particles had a size of 40 to 60 micra. Two ml of this material was injected into the antrum of 41 and into the anterior wall of the body of the stomach of 2 rabbits.

Group II consisted of 30 animals (Table I). Tumorous tissue was taken in 26 cases from a carcinoma of the stomach wall. After relaparotomizing these animals under hexobarbital anaesthesia, we opened the gastric serosa at the site of the prepyloric carcinoma, detached it and removed 1.5 to 2 g of the tumorous tissue, homogenized it with 15 ml saline or a 15 ml solution of penicillin and streptomycin. Four rabbits were then injected with 3 ml, 22 animals with 2 ml, of the suspension.

The stomach wall of 4 rabbits was injected with the suspension of tumour cells; these were obtained from V × 2 carcinoma produced by the reimplantation to the gluteal muscles of serially passaged antral carcinoma.

Group III contained 17 animals (Table I). In these experiments we retransferred to the gluteal musculature the carcinoma that had grown in the antrum.

In *Group IV* (55 animals — Table I) tumorous tissue taken from the gluteal region was implanted into the gluteal musculature.

Some members of the *control group* (66 animals — Table I) received no treatment, others were injected with 2 ml of the homogenizing substances (saline, penicillin, streptomycin).

The rabbits were kept on a standard diet and received water *ad libitum*. Gastric X-rays were made before the operation and 7, 14, 21 days thereafter. In 10 cases aortography and pharmaco-angiography were carried out. Aortography was necessary because the transfemoral catheterization of the rabbit is laborious and requires a special kind of tool. The aorta of the anaesthetized and laparotomized animals was laid free and a cannula inserted distal to the origin of the renal artery. The mesenteric artery and the distal part of the aorta were then ligated and the inserted tube was adequately fixed. We injected the radiopaque substance (6 ml of 60% iodamide) against the blood flow. Adrenaline and isoproterenol were used for the pharmaco-angiographic examinations. The dose of adrenaline was 40 μg, that of isoproterenol amounted to 200 μg. We injected these substances into the aorta immediately before the administration of the contrast medium. The animals were dissected on the 22nd to 23rd day or, if allowed to survive, after their spontaneous death. Autopsy was invariably accompanied by histological study.

The rabbit carcinoma strain V × 2 originated from the Karolinska Institutet of Stockholm, and it was after the 112th generation that our Department of Radiology received it from the Oncopathological Research Institute, Budapest. We carried out propagations at 3-week intervals. Transplantation from the gluteal region to the stomach was effected at the second, and the first one from stomach to stomach at the seventh passage. We are at present at the 43rd passage. Propagation of strain V × 2 is maintained by the gluteal injection of 2 ml suspension administered to rabbits near the adductor muscles.

Results

Results are shown in Table I.

Group I. Two of the 43 animals died within 3 days. It was in 38 of the remaining 41 rabbits that a carcinoma could be seen with the naked eye and

TABLE I

Transplantation of V × 2 carcinoma into the stomach of rabbits

	Groups	Number of animals	Died within 3 days	Tumour		
				Survived	per cent	Failed to take
1	*Gluteal carcinoma* transplanted into stomach					
	a) anterior wall of antrum	41				
	b) anterior wall of body of stomach	2	2	38	92.7	3
2	*Antral carcinoma* transplanted into anterior wall of antrum					
	a) directly from stomach to stomach	26				
	b) replanted to gluteal musculature and then retransferred to antrum	4	4	24	92.3	2
3	*Antral carcinoma* replanted to gluteal musculature	17		14	82.4	3
4	*Gluteal carcinoma* transplanted to gluteal musculature	55		53	96.4	2
5	*Controls*	66				
	Total	211	6	129		10

verified under the microscope (92.7%). The tumours appeared in three weeks. We did not sacrifice some animals on the 22nd day in order to make special examinations; they died spontaneously in the 5th week.

Fig. 1 shows the stomach X-ray of rabbit No. 21, made on the 21st day. The aboral portion of a radiolucent spot can be seen at a distance of 2 cm from the pylóric channel. The antral formation is proportionate but the semishadow of the filling defect caused by the tumour extends to the greater curvature. The neoplasm is irregular in shape and is surrounded by a semishadow. The shadow in the centre of the radiolucent spot is cast by an ulcer. X-ray diagnosis: sharply circumscribed ulcerative tumour in the antrum, similar to human carcinoma. Shape and position of the neoplasm are shown in Fig. 2. Histological diagnosis: carcinoma consisting of dedifferentiated anaplastic cells.

Group II. Of the 30 animals in which the tumour cell suspension had been transplanted from stomach to stomach, four died in the first 3 days and it was in 24 of the remaining 26 animals (92.3%) that the carcinoma had taken. Its development took 2 to 3 weeks.

Group III. The carcinoma reimplanted into the gluteal musculature

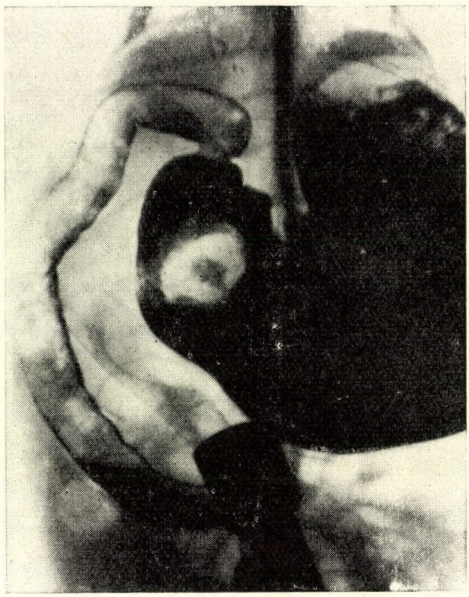


FIG. 1. Gastric X-ray of animal No. 21. Ulcerated carcinoma. For comments, see text

FIG. 2. Gross picture of stomach (animal No. 21). Note bulging ulcerative carcinoma in the antrum

survived in 14 of the 17 animals (82.4%). Growth of the tumour was slower and its size smaller than in the other groups.

Group IV. Fifty-three of the 55 animals (96.4%) developed gluteal carcinoma.

Control group. Gastric carcinoma was not observed either in the control animals or in rabbits serving for the passage of gluteal V × 2 carcinoma. When

making the transplantation we invariably palpated the stomach without detecting spontaneous tumours therein, nor did we find a neoplastic growth in the animals which had been injected only with a homogenizing fluid.

Fig. 3 presents an angiogram after the intraaortal administration of 40 μg adrenaline. The widened lumen of the abdominal and the thoracic aorta is clearly visible. The intercostal arteries are filled, while the ramifications of

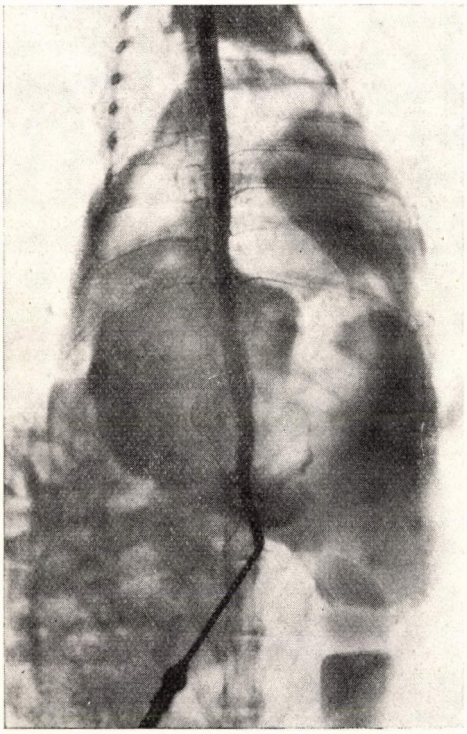


FIG. 3. Angiogram after the injection of 40 μg of adrenaline (animal No. 5). The superior mesenteric artery is ligated

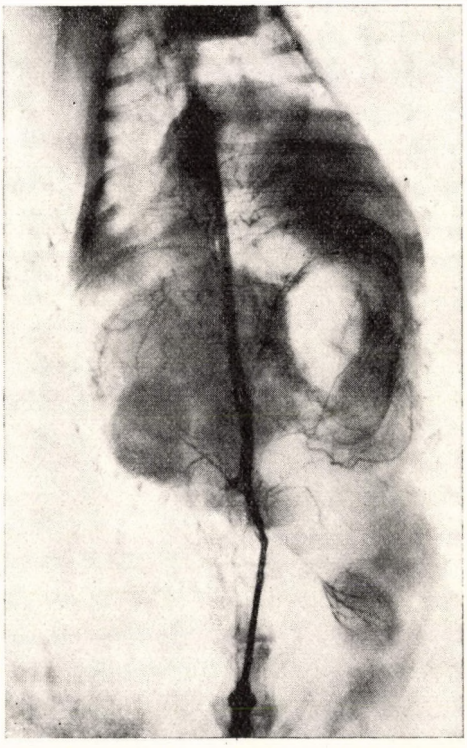


FIG. 4. Angiogram after the injection of 200 μg of isoproterenol (animal No. 5). For comments, see text

the abdominal aorta are not perceptible. The contrast material is still distinguishable near the origin of the coeliac and the renal arteries, whereas no filling of the peripheral and side branches is seen. The tumorous antral region shows neither a normal nor a pathologic vascularization.

On the other hand, the injection of 200 μg isoproterenol yielded a satisfactory filling over the entire area of the renal and coeliac arteries. That the distant peripheral branches too were abundantly filled indicated the fact that the drug had given rise to intensive vasodilatation (Fig. 4). We found in this case a huge antral carcinoma in the area supplied by the gastroduodenal and the right gastroepiploic arteries. This region displayed no tumorous capillary

FIG. 5. Solid alveolar V × 2 carcinoma. Infiltrating the muscular layer, the tumour is poor in stroma and consists of solid, alveolarly arranged, dedifferentiated, polygonal, atypical epithelioid cells. Haematoxylin-eosin, × 100

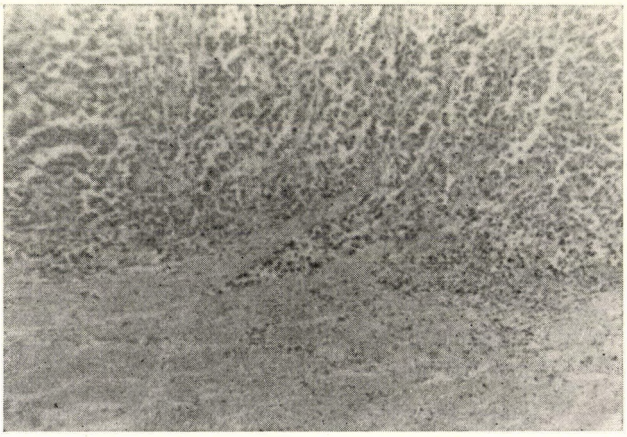


FIG. 6. V × 2 carcinoma with pseudotubular and pseudopapillary structure. Development of pseudotubular, reticular and pseudopapillary structures in the loosened bundles of the tumour infiltrating the muscular layer in the rabbit stomach. Haematoxylin-eosin, × 100

pattern and no tumorous contrast staining; it is comparatively poorly vascularized.

It is evident from these pictures that, being poor in blood vessels, the V × 2 carcinoma of the stomach is not amenable to aortographic and pharmacoangiographic examinations. It was moreover found that, in general, tumours of the abdominal viscera cannot always be identified by the angiography with adrenaline, whereas isoproterenol seems to be better suited for this purpose.

Most of the tumours transplanted into the stomach measured 2 to 3 cm in diameter and 1 to 2 cm in thickness; they were lentil-shaped toward the

lumen and formed a spherical bulge toward the serosal surface. The bulk of the tumour occupied the submucosa and or the muscular layer; it was only in three cases that we found tumorous tissue in the mucous membrane. Ulceration was due to the ischaemia and necrosis of the mucosa thinned above the growing neoplasm, further to a partial detachment and expulsion of the tumour's necrotized centre. These phenomena resulted in the formation of ulcers or fistulae surrounded by intact mucous membrane, with undermined edges and a small orifice (Fig. 2). Tumorous growth was expansive in 65% of the cases, while 35% showed a lateral infiltration in the submucosa and the muscular layer.

Histological examination proved the neoplasms to be dedifferentiated anaplastic carcinomas with solid alveolar (Fig. 5) or — following the regressive

FIG. 7. Section prepared from the gastric mucosa of animal No. 1. The confluent carcinoma infiltrates the oedematous, inflamed mucous membrane. Haematoxylin-eosin, × 100

FIG. 8. Section prepared from gastric submucosa of animal No. 1. Tumour cells in lymph vessels and lymph spaces. Haematoxylin-eosin, × 100

loosening of cancer nests — trabecular, pseudopapillary and pseudotubular structure (Fig. 6).

Fig. 7 presents the picture of the gastric mucosa of animal No. 1. The tumour-cell nests are seated in the loosened tunica propria, while in Fig. 8 tumour cells are visible in the lymph spaces and even in the lymph vessels.

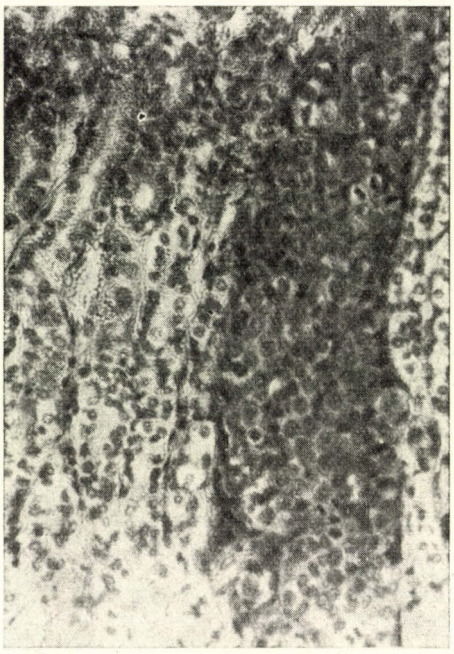


FIG. 9. Section prepared from the carcinomatous gastric mucosa of animal No. 1. Haematoxylin-eosin, × 500

Metastatic deposits were in some cases observed in the periventricular lymph nodes.

Discussion

(1) Gluteal carcinoma V × 2 transplanted into the stomach of rabbits survived and started growing.

(2) We succeeded in grafting into the stomach V × 2 carcinoma from the wall of the pyloric antrum. The new malignant growth was exactly similar to the original carcinoma.

(3) Carcinoma implanted to and developing in the stomach of rabbits are radiographically identical with human gastric carcinoma.

Some of the examined tumours gave rise to X-ray manifestations similar to those observable in the polypous form of human carcinoma.

Other carcinomas showed a filling defect, central ulceration and relief deviations; these structures were similar to an ulcerative, sharply circumscribed human gastric carcinoma or, else, to ulcerated human neurinomas.

(4) Adrenaline proved to be unsuitable for the angiographic examination of abdominal tumours, while isoproterenol gave much better results in this respect. However, even this drug did not provide quite satisfactory angiographic evidence for diagnostic purposes because the strain V × 2 produces

poorly vascularized tumours. Our observations in this respect agree with the results of experiments carried out by WILLIAMS [32] on the ear of rabbits.

(5) Gross inspection showed the tumours to be provided with an intact mucous membrane; about one third of them were ulcerated necrotic submucosal or intramuscular structures, in some cases with mucosal infiltration. Both the expansive and the infiltrative types of growth were observed, with a predominance of the former.

(6) Ulceration of the mucosa is not usually caused primarily by tumorous necrosis but by secondary nutritional disturbances due to compression. The mucous membrane displays no neoplastic growth in such cases.

(7) Histologically, the tumours at issue represented dedifferentiated anaplastic carcinomas. Transplantation left their histological picture practically unchanged.

(8) While always present in human gastric carcinoma, marginal proliferation of the epithelium was not observed in the examined tumours.

(9) Problems regarding the accumulation of tumour cells in the lymph spaces (in some cases also in the lymph vessels) as well as the question of lymph-node metastases require further investigations.

Literature contains comparatively few reports dealing with experimentally induced gastric tumours. Some authors [3, 4, 8, 16, 17] succeeded in producing malignant growth in the forestomach and the glandular stomach of rats and mice by means of methylcholanthrene, in 6 to 41% of the cases. OETTLÉ [10] described spontaneous carcinoma from the glandular stomach of laboratory-bred Rattus (Mastomys) natalensis. It was in the 1930s that SZODORAY [20] demonstrated the appearance of papillomas on the stomach of mice after having painted the skin with tar. The same phenomenon was described by other authors [1, 13]. Lesions of this kind are not demonstrable by X-rays. SEMYAKINA [14] produced squamous-cell carcinoma in the forestomach of mice by glycerol and then by the triethylene glycol solution of DMBA, while WATERMAN [31] produced it by treatment with BP.

The essential result of our experiments consists in having produced in the rabbit stomach a reproducible submucosal, partly intramucosal and mostly intramuscular malignant neoplasm which develops in 2 to 3 weeks, can be transplanted and is clearly distinguishable by X-rays. This carcinoma is readily utilizable for diagnostic [23 to 30], therapeutic [9] and other (immunological, biochemical, etc.) purposes in connection with oncological research work. Let us add that in previous experiments [29, 30] we succeeded in transplanting carcinoma V×2 into rabbits also through the intraosseal, intraarticular and the intrarenal route.

References

1. Bonne, C.: C. R. Soc. Biol. (Paris) **43,** 907 (1925).
2. Febvre, H.: The Shope Fibroma Virus of Rabbits. In: A. J. Dalton, Fr. Haguenau (eds) Tumors Induced by Viruses: Ultrastructural Studies. Academic Press, New York 1962.
3. Hare, W. J., Stewart, H. L., Bennett, J. G., Lorenz, E.: J. nat. Cancer Inst. **12,** 1019 (1952.)
4. Howes, E. L., de Oliveira, J. R.: Cancer Res. **8,** 419 (1948).
5. Kidd, J. G., Rous, P.: J. exp. Med. **71,** 469 (1940); J. exp. Med. **71,** 813 (1940).
6. Klein, A. J., Palmer, W. L.: J. nat. Cancer Inst. **1,** 559 (1941).
7. de Long, R. P., Coman, D. R.: Cancer Res. **10,** 513 (1950).
8. Lorenz, E., Stewart, H. L.: J. nat. Cancer Inst. **1,** 273 (1940).
9. Németh, L., Döbrössy, L., Gál, F., Németh, L. jr.: Neoplasma **12,** 357 (1965).
10. Oettlé, A. G.: Brit. J. Cancer **11,** 415 (1957).
11. Rous, P., Beard, J. W.: Proc. Soc. exp. Biol. (N. Y.) **32,** 578 (1935); J. exp. Med. **62,** 523 (1935).
12. Rous, P., Kidd, J. G., Smith, W. E.: J. exp. Med. **96,** 159 (1952).
13. Sabad, L. M.: Predrak b experimentalne morphologicseckom acpekte, Medicina, Moscow 1967.
14. Semyakina, T. B.: Vopr. Onkol. **4,** 150 (1958; **5,** 333 (1959); **5,** 520 (1959).
15. Shope, R. E.: J. exp. Med. **58,** 607 (1933).
16. Skoryna, St. C., Ritchie, A. C.: Gastroenterology **39,** 737 (1960).
17. Stewart, H. L., Hare, W. H., Bennett, J. G.: J. nat. Cancer Inst. **14,** 105 (1953).
18. Syverton, J. T., Berry, G. P.: Proc. Soc. exp. Biol. (N. Y.) **33,** 399 (1935).
19. Syverton, J. T., Dascomb, H. E., Wells, E. B., Koomen, J., Berry, G. P.: Cancer Res. **10,** 440 (1950).
20. Szodoray, L.: Magy. Orv. Arch. **33,** 1 (1932).
21. Tomka, I., Zoltán, L., Sarkadi, Á., Zettner, S., Slovik, F.: Congress of Hungarian Oncological Society, Budapest 1968.
22. Vargha, Gy.: IVth Congress of Hungarian Radiological Society, Debrecen 1968.
23. Vargha, Gy.: Lecture, Debrecen 1969. DOTE Évkönyve 1968—69
24. Vargha, Gy., Miltényi, L., Endes, P., Szilágyi, T.: Magy. Radiol. **21,** 321 (1969).
25. Vargha, Gy., Miltényi, L., Endes, P., Szücs, L.: Lecture 1970. Magy. Radiol. 22, 187, 1970.
26. Vargha, Gy., Dézsi, Z., Miltényi, L.: Magy. Radiol. In press.
27. Vargha, Gy., Miltényi, L., Kelemen, J., Szücs, L.: Lecture, Varna 1970.
28. Vargha, Gy., Kelemen, J., Miltényi, L., Szücs, L.: Lecture, Mainz 1970. Symposion Angiography Scintigraphy, Springer Verlag 1972.
29. Vargha, Gy., Miltényi, L., Gyarmati, J., Szücs, L.: Lecture, Siófok 1970. Magy. Radiol. **23,** 376, (1971).
30. Vargha, Gy., Miltényi, L., Kelemen, J., Szücs, L.: Lecture, Siófok 1970.
31. Waterman, N.: Acta cancerol. **2,** 375 (1936).
32. Williams, R. G.: Cancer Res. **11,** 139 (1951).

In die Magenwand von Kaninchen inokuliertes V × 2-Karzinom

Gy. Vargha, L. Miltényi, L. Szücs, P. Endes und T. Szilágyi

Durch submuköse und intramuskuläre Inokulation einer V × 2 Karzinom-Zellsuspension wurde in der Magenwand von Kaninchen eine nach 14—21 Tagen bereits röntgenologisch und nach 22 Tagen bei der Sektion und auch histologisch verifizierbare karzinomatöse Veränderung herbeigeführt. Auch die Transplantationsmöglichkeiten von Magen zu Magen konnten bewiesen werden. Damit im Zusammenhang finden die Transplantationsmethoden sowie die röntgenmorphologischen, angiographischen, pharmakoangiographischen und histologischen Charakteristika des entstandenen V × 2 Karzinoms eine Besprechung. Das herbeigeführte V × 2 Karzinom hat sich auch als ein in der Magen-Tumorforschung brauchbares, zu diagnostischen, therapeutischen und anderen Untersuchungen gleichfalls geeignetes Modell erwiesen.

Карцинома V×2, имплантированная в стенку желудка кроликов

Д. ВАРГА, Л. МИЛТЕНЬИ, Л. СЮЧ, П. ЭНДЕШ и Т. СИЛАДИ

Подслизитым и внутримышечным введением взвеси клеток карциномы V×2 в стенку желудка кроликов было вызвано раковое перерождение, которое уже через 14—24 дня после введения показало рентгенологические симптомы и по стечении 22 дней на вскрытии и гистологическим методом было верифицировано. Возможность трансплантации карциномы из желудка в желудок также была доказана. Излагаются техника трансплантации, рентгеноморфологическая, ангиографическая, фармако-ангиографическая и гистологическая картины развивающейся карциномы V×2. Обращается внимание на то, что имплантационная карцинома V×2 представляет собой модель, используемую также при изучении опухолей желудка, и применяемую также для диагностических, терапевтических и прочих исследований.

Dr. Gyula VARGHA, Dr. László MILTÉNYI — Radiológiai Klinika, Debrecen

Dr. László SZÜCS, Dr. Pongrác ENDES — Kórbonctani Intézet, Debrecen

Dr. Tibor SZILÁGYI — Kórélettani Intézet, Debrecen, Hungary

Recensiones

H. Moll und J. H. Ries

Pädiatrische Unfallfibel

Heidelberger Taschenbücher, Band 95. Springer Verlag, Berlin—Heidelberg—New York, 1971. 86 Seiten mit 28 Abbildungen. DM 14,80; US $ 4.30

Dieses Buch bietet praktische Hinweise für die Versorgung und Behandlung von Unfällen im Kindesalter. Kurze Kapitel befassen sich mit den Sofortmaßnahmen am Unfallsort bei Lebensbedrohung, mit den Verletzungen, Frakturen und Luxationen, mit der Schmerzbekämpfung, schließlich mit den Vergiftungen.

Das Ziel dieser Unfallfibel ist, dem praktizierenden Kinderarzt eine Hilfe bei den besonderen Problemen der kindlichen Traumatologie und Toxikologie zu bieten.

J. Tóth

Lehrbuch der Kinderurologie

Herausgegeben von A. Sigel. G. Thieme Verlag, Stuttgart, 1971. 425 Seiten mit 205 Abbildungen, 35 Tabellen. DM 98,—

Die Urologie ist erst seit kurzer Zeit als spezielles Lehr- und Lerngebiet aus dem Verband der Chirurgie gelöst worden. Die Urologie im Kindesalter bietet wiederum ganz besondere Probleme. Dieses Buch ist die Arbeit von 12 Verfassern. Die zentralen Themen sind die vielfältigen Störungen des Harntransportsystems (110 Seiten) und die Fehlbildungen (80 Seiten). Ferner werden Harnuntersuchungen, Physiologie, Blasendruck-Messung, Röntgenuntersuchung, Nephritis, bakterielle Entzündungen der Harnwege und der Niere, renovaskuläre Hypertonie, Harnsteinleiden, Tumoren, Traumatologie, Kryptorchismus, Nierentransplantation usw. anführlich behandelt.

Synoptische Tabellen, ein sorgfältig ausgewähltes Bildmaterial und eine zweckentsprechend zusammengestellte Bibliographie ergänzen den Text.

Das Buch wird allen Urologen und auch Pädiatern von Nutzen sein.

J. Tóth

Arbeitsmethoden der inneren Medizin

Band VIII: *Therapeutische Verfahren. Das Nierenzentrum*
Herausgegeben von H. Dutz. VEB Gustav Fischer Verlag, Jena, 1971. 95 Seiten mit 20 Abbildungen

Das Nierenzentrum dient der spezialisierten Diagnostik und Therapie nierenkranker Patienten im Rahmen einer größeren medizinischen Fachabteilung oder medizinischen Klinik, wo immer mehr und mehr profilierte Abteilungen für Spezialgebiete entstehen. Die Betreuung nephrologischer Kranken verlangt eine enge Zu-

sammenarbeit mit dem Urologen, da auch urologische Patienten mit Störungen des Elektrolythaushalts oder Urämie zur Behandlung dieser Störungen aufgenommen bzw. verlegt und später wieder vom Urologen übernommen werden.

Nach einer Einleitung (Kapitel I) befaßt sich Kapitel II mit der konservativen Therapie der Niereninsuffizienz (Elektrolyt-und Wasserhaushaltsstörungen, Azidose, Infusionstherapie, Anämie, hämorrhagische Diathese, Infektionen, Hypertonie, Herzinsuffizienz, Giovanetti- bzw. Kartoffel-Ei Diät).

Kapitel III bespricht die Hämodialyse (technische Voraussetzungen, Indikationen, Gefahren und Kontraindikationen) und die Peritonealdialyse (technische Voraussetzungen, Effektivität, Nebenwirkungen usw.)

Kapitel IV ist der Nierendispensairebetreuung und den Besonderheiten aktiver und konservativer Therapie renaler Erkrankungen in der Schwangerschaft gewidmet.

Der Titel des Kapitels V ist: Einrichtungen und Organisation des Nierenzentrums. Es wird betont, daß die Nierenstation neben Fällen mit akutem Nierenversagen — sofern diese nicht im Intensivpflegezentrum betreut werden — in erster Linie die Diagnostik und die konservative Behandlung von Nierenkranken übernehmen soll.

Die Station sollte eine Größe von mindestens 12, maximal 30 Betten haben mit 3—5 Ärzten, 3 Schwestern für je 4 Betten, 2—4 Diätassistentinnen, 3 medizinische Laborassistentinnen. Zu jeder nephrologischen Abteilung sollte eine Nierendispensaireabteilung (2 Ärzte, 3 Schwestern, 3 medizinische Röntgen-Assistentinnen, 1 Gehilfe) gehören.

Die Informationen über Organisation und therapeutische Möglichkeiten auf dem Gebiet der Nephrologie sind nicht nur für den speziell interessierten Nephrologen und Urologen, sondern auch für einen breiten Kreis von Ärzten von Bedeutung.

F. Rényi-Vámos

J. Hamburger, J. Crosnier, J. Dormont et J. F. Bach

La transplantation rénale

Flammarion médicine-sciences, Paris 1971. 397 pages et 50 figures.

La «grande aventure» de la transplantation a commencé au début du ce siècle. Carrel écrivait en juin 1902 dans le Lyon Médical: «Simple curiosité opératoire aujourd'hui, la transplantation d'une glande pourra peut-être un jour avoir un certain intérêt pratique . . . »

Après une enfance difficile, le greffe rénal atteignait l'âge de raison.

De multiples problèmes demeurent; leur solution devrait permettre dans un avenir proche d'assurer un essor grandissant et de lui faire ainsi quitter le domaine de la médicine de luxe pour celui de la médicine tout court.

C'est de ces problêmes qu'il est question dans ce livre.

Chapitre 1 contient l'immunologie de la transplantation (terminologie, réaction immunologique déclenchée par l'allogreffe, la séquence des événements qui suivent la mise en place d'un allotransplant, rôle des corps humoraux.

Chapitre 2 discute les antigènes du greffon (naissance du concept d'histocompatibilité, structure et localisation des antigènes HL—A, etc.)

Chapitre 3 traite la sélection immunologique du donneur, l'haplotypage, la culture mixte de lymphocytes, tests immunologiques de sélection du donneur etc.

Chapitre 4 démontre le facteur de choix du donneur et du receveur (indications et contreindications de la transplantation rénale, donnés non immunologique intervenant dans le sélection du donneur).

Chapitre 5 rapporte la conservation du rein.

Chapitre 6 expose les immunosuppresseurs chimiques (l'azathioprine, corticoïdes, cyclophosphamide).

Chapitre 7 apporte les problèmes des sérum antilymphocyte (préparation, effets, toxicité, effet ssecondaire, mécanisme d'action).

Chapitre 8 présente les autres procédés d'immunosuppression non spécifique (irradiation, thymectomie, etc.)

Chapitre 9 détaille des recherches d'une tolérance spécifique (la tolérance immunologique, le phénomène de facilitation).

Chapitre 10 discute la préparation et surveillance du malade.

Chapitre 11 est consacré aux résultats de l'homotransplantation rénale chez l'homme.

Chapitre 12 étudie la transplantation du rein xénogénique (hétérotransplantation du singe à l'homme).

Chapitre 13 décrit les problèmes psychologiques, moraux et législatifs.

Une édition anglaise de cet excellent ouvrage est édité simultanément, sous le titre: «Renal Transplantation».

F. RÉNYI-VÁMOS

Intensivpflege bei Neugeborenen

Internationales Symposion in Berlin. Herausgegeben von H. Wiesener. G. Thieme Verlag Stuttgart, 1971. 140 Seiten mit 57 Abbildungen. DM 28,—

In den letzten 10 Jahren entwickelten sich neben den Neugeborenen-Abteilungen Spezialabteilungen mit der Absicht, die neonatale Mortalität und Morbidität zu verringern.

RIEGEL betont, daß eine respiratorische Insuffizienz einen gestörten aeroben Zellstoffwechsel bedeutet, dessen Folgen Hypothermie und Azidose sind. Eine gestörte respiratorische Funktion löst funktionelle Änderungen in allen anderen respiratorischen Systemen aus. Diese Kompensationsmechanismen sind die empfindlichsten Kriterien für die frühzeitige Diagnose einer respiratorischen Insuffizienz.

FENNER und SCHALK haben bei Neugeborenen mit einem Geburtsgewicht zwischen 1350 und 3100 g, die alle periodisches Atmen aufwiesen, verschiedene Messungen vorgenommen. Apnoe-Perioden dauerten 3 bis 12 Sek. Während der Apnoe blieb die Herzfrequenz normal und unverändert, Zyanose wurde nicht beobachtet.

WEISSER und Mitarb. erörterten die Erfordernisse einer Neugeborenen-Intensivstation.

KEUTH ist der Ansicht, daß nach wie vor Asphyxie und Unreife die wesentlichen ätiologischen Faktoren des Atemnotsyndroms (Membransyndroms) sind.

HELWIEG berichtet, daß die antiazidotische Wirkung des Tris-Puffers im therapeutischen Bereich bei Säuglingen statistisch gesichert werden konnte.

SCHELLONG und Mitarb. zeigten, daß sich die Schwere des hämolytischen Prozesses bereits pränatal durch Fruchtwasseranalyse bestimmen läßt.

Nach VEST ist die Lichtbestrahlung des hyperbilirubinämischen Neugeborenen eine vielversprechende Methode.

SCHRÖTER befaßt sich mit dem Kohlenhydratstoffwechsel in der Perinatalperiode: kurz vor der Geburt steigt in der Leber die Aktivität der an der Glykogensynthese beteiligten Enzyme an. Gleichzeitig wird Glykogen gespeichert. Postnatal ist die Glykogenolyse aktiv.

Der Vortrag von SCHREIER und Mitarb. stützt sich auf 50 Frühgeborenen, die während der ersten Lebenstage Glukose + Sorbit + Aminosäurelösungen erhielten.

Ein Tischgespräch über Sauerstoff und Respiratorbehandlung wurde auch abgehalten.

Die Referate und Diskussionen geben einen guten Überblick der heutigen Kenntnisse auf dem Gebiet der Intensivpflege.

J. TÓTH

G. L. FLOERSHEIM

Transplantationsbiologie

Eine Einführung

Heidelberger Taschenbücher, Band 89. Springer Verlag, Berlin—Heidelberg—New York, 1971. 155 Seiten mit 16 Abbildungen. DM 14.80; US $ 4,30

Die Organtransplantation ist in voller Entwicklung und nicht mehr ein »obskures Niemandland, wo Immunologie und Genetik zusammentreffen«. Die Transplantationsbiologie wird immer vielfältiger und schließt nun Fächer ein, wie Genetik, Immunologie, Serologie, Zellbiologie, Biochemie, Embryologie, Pathologie, Hämatologie und Organkonservierung.

Nach einer Einleitung befaßt sich Kapitel II mit den Grundlagen der Transplantationsimmunität (genetische Verankerung, Transplantatabstoßung, immunologische Reizbeantwortung, zelluläre und humorale Immunität, Transplantationsantigene usw.)

Kapitel III enthält die Ausbildung des Immunsystems (Bedeutung des Thymus, Entwicklung der Immunität usw.)

Kapitel IV erörtert die spezifische Unterdrückung von Immunreaktionen.

Kapitel V wird der Wechselwirkung zwischen Transplantat und Empfänger gewidmet.

Der Titel des Kapitel VI ist: Die unspezifische Beeinflußbarkeit von Immunreaktionen (Medikamente, ionisierende Bestrahlung, Immunsuppression usw.).

Kapitel VII umfaßt die Histokompatibilitätsprüfungen.

Im Kapitel VIII werden die experimentellen und klinischen Fragen der Organtransplantation (Niere, Herz, Leber, Lunge usw.) besprochen.

Im Kapitel IX ist die Transplantation hämopoetischer Zellen vorzufinden.

Kapitel X enthält die Organkonservierung.

Im Kapitel XI werden die rechtlichen und ethischen Gesichtspunkte analysiert.

Der Verfasser hebt die grundlegende Bedeutung der Transplantationsbiologie mit Erfolg hervor.

F. RÉNYI-VÁMOS

Technische und klinische Aspekte der extrakorporalen Dialyse

3. Freiburger Fortbildungstagung über Nephrologie. Oktober 1969. Herausgegeben von H. SARRE und V. Heinze. G. Thieme Verlag, Stuttgart, 1971. 136 Seiten und 59 Abbildungen. DM 22,50

Hämodialyse und Peritonealdialyse haben heute in der Behandlung des akuten Nierenversagens, der chronischen Niereninsuffizienz und schwerer exogener Intoxikationen ihren festen Platz und sind zu therapeutischen Routineverfahren geworden.

An der Fortbildungstagung wurden 20 Vorträge gehalten. Im Mittelpunkt stand die Dialysebehandlung der akuten und chronischen Niereninsuffizienz, ferner die Entwicklungen im Dialysatorbau. Außerdem befaßten sich die Vortragenden mit den Komplikationen der Dauerdialyse, den Kriterien der Rehabilitation chronisch dialysierter Patienten, mit der Heimdialyse und den organisatorischen Problemen der chronischen Dialyse.

Die Probleme der Dialysebehandlung sind nicht nur für denjenigen von Interesse, der sich unmittelbar damit beschäftigt, sondern sie sollten auch all jenen bekannt sein, aus deren Krankengut die zur Dialyse geeigneten Patienten stammen. Das betrifft die meisten Disziplinen der klinischen Medizin, aber auch den praktischen Arzt. Das Buch kann sowohl den Klinikern als auch den Wissenschaftlern empfohlen werden.

F. RÉNYI-VÁMOS

Allgemeine und spezielle Chirurgie

Herausgegeben von M. ALLGÖVER. Springer Verlag, Berlin—Heidelberg—New York 1971. 620 Seiten mit 34 Abbildungen. DM 48,— ca. US $ 14.60

Das Buch gliedert sich in zwei Teile.

Im allgemeinen Teil ist ALLGÖVER der Meinung, daß sich die Wundheilung beim Menschen als Defektverschluß durch vernarbende Stützgewebe in Verbindung mit Epithelisierung definieren läßt (Kapitel I).

Im zweiten Kapitel betont der Verfasser, daß die heutige plastische Chirurgie immer noch zu einem guten Teil auf den beiden Verfahren des Verschiebelappens sowie des Wanderlappens basiert. Neu hinzugesellt hat sich die freie Transplantation.

Kapitel III befaßt sich mit den Schockfragen.

Kapitel IV wird den respiratorischen Problemen der chirurgischen Patienten gewidmet.

Das V. Kapitel behandelt die Verbrennungskrankheit. Ausgedehnte Verbrennungen stellen eine der schwersten Agressionen gegen die Homöostase des Körpers dar. Dreierlei ist besonders wichtig: 1. Zweckmäßige erste Hilfe; 2. Die prognostische Beurteilung der Verbrennung; 3. Die therapeutischen Maßnahmen.

Nach OERI werden unter der postoperativen Thrombose ausschließlich die Thrombosen der tiefen Bein- und Beckenvenen verstanden.

Im speziellen Teil werden Geschichte, Terminologie, technische Hinweise, beson-

dere Methoden, Symptomatologie und Diagnostik der Thorax-, Herz-, gastroenterologischen, endokrinologischen und Extremitätenchirurgie erörtert.

Das Buch verfolgt das Ziel, die grundsätzlichen Aspekte inbezug auf die Diagnostik, Pathophysiologie, Indikation und Therapie darzulegen.

Z. SZABÓ

Physiologie des Kreislaufs

Lehrbuch der Physiologie in Einzeldarstellungen. Band I. Herausgegeben von E. BAUEREISEN. Springer-Verlag, Berlin—Heidelberg—New York 1971. XV + 505 Seiten. Preis DM 148,— ca. US $ 43.00

Im Vorwort wird betont, daß die Bearbeiter und Herausgeber dieses Bandes der Meinung sind, daß eine wissenschaftlich zureichend begründete Monographie der Physiologie des peripheren Kreislaufs nur noch von mehreren Autoren verfaßt werden kann; so stammt diese Arbeit von der Feder von 13 Fachmännern.

Das erste Kapitel befaßt sich mit dem Arteriensystem. WETTERER und Mitarbeiter gruppieren die Aufgaben des Arteriensystems in drei Teile: Leitungs-, Verteilungs- und Glättungsfunktion.

Im zweiten Kapitel wird die Ultrastruktur der Kapillaren (Kapillarwand, endothelialer Raum, Klassifikation von Kapillaren) erörtert.

Im dritten Kapitel schreibt HAUCK, daß die Bedeutung der terminalen Strombahn auf der Erfüllung einer biologischen Schrankenfunktion zwischen den angrenzenden Flüssigkeitsräumen Blut und Gewebe beruht.

Die folgenden Abschnitte sind der Durchblutung der Organe (Gehirn-, Herz-, Abdominalorgane, Niere, Haut, Skelettmuskel, Fetal- und Plazentarkreislauf) gewidmet.

Die Monographie wendet sich an alle Mediziner und fortgeschrittene Studenten, die an der Funktion des Gefäßsystems theoretisch und klinisch interessiert sind.

F. RÉNYI-VÁMOS

K. BECK and H. J. SCHAEFER

Color Atlas of Laparoscopy

Sch attauer Verlag, Stuttgart—New York 1970. 206 pages, 385 figures. Price DM 128.—

Surgeons are averse to diagnostic laparoscopy; being more aware of its complications than its advantages they prefer explorative laparotomy for diagnostic purposes. Yet, laparoscopy, a method of examination of European origin, is now employed all over the world and very often preferable to explorative laparotomy with its higher risks.

The book under review is the English version of the atlas of laparoscopy by BECK and his six associates, which appeared originally in German. The reason for launching this edition was to popularize laparoscopy in the English-speaking world. That the edition is hallmarked by the names of such eminent scientists as L. HEILMEYER, E. D. PALMER and H. J. SCHAEFER makes it clear that laparoscopy as a diagnostic tool is used by internists in the first place. These reputed authors are justified in affirming that laparoscopy has come to be indispensable in up-to-date diagnostics.

It was out of a total of 10 000 laparoscopic pictures that the authors selected 385 for the volume; these pictures present practically all laparoscopically demonstrable changes that may be of interest to physicians and surgeons alike. In a concise form, the authors deal also with the diagnostic value of gynaecological laparoscopy. It is regrettable that the work analyses only those laparoscopically demonstrable phenomena which are perceptible with the naked eye. The colour photographs are first-rate, and the volume is typographically excellent. The atlas is highly instructive: it shows the colour plates on a page and their explanation on the opposite one. The authors observe a tendency of moderation inasmuch as the concise text does not extend beyond the range of laparoscopically perceptible phenomena. Surgeons, physicians and pathologists will undoubtedly benefit from the work under review and may, moreover, become familiar with the technique of laparoscopy.

Z. MÁTHÉ

Handbuch der medizinischen Radiologie
Band XIX, Teil 3: *Spezielle Strahlentherapie maligner Tumoren*

Herausgegeben von A. ZUPPINGER. Springer Verlag, Berlin—Heidelberg—New York 1971. 642 Seiten mit 179 Abbildungen. DM 236,80.

Im Vorwort wird betont, daß der Wettstreit zwischen Chirurgie und Strahlenbehandlung viel dazu beigetragen hat, die Leistungsfähigkeit beider Methoden klarzustellen und zu steigern und führte zu einer grundlegenden Änderung der Strategie.

Kapitel A enthält die Tumoren der weiblichen Genitalien. Die in der Fachliteratur veröffentlichten Behandlungsergebnisse sind in Tabellen zusammengestellt. Im Krankengut des Autors (GAUWERKY) beträgt die 5-Jahres-Heilungsziffer bei Vaginalkarzinom 33,7%.

Kapitel B befaßt sich mit den Neubildungen des menschlichen Urogenitaltraktes.

Englische Verfasser schrieben das Kapitel C. 5-Jahres-Heilungsziffer bei Seminom: nach chirurgischer Lösung 30%, nach Operation + Strahlenbehandlung 85—90% in Fällen ohne Metastasen. Sie betonen, daß das Operationstrauma und Risiko der Nephrektomie wegen Neubildung ganz gering sind. Obwohl die Strahlenempfindlichkeit des Adenokarzinoms (Hypernephroms) gering ist, soll eine postoperative Strahlenbehandlung doch durchgeführt werden. Diese Therapie ist auch bei Hypernephrom indiziert.

Bei der Behandlung des Peniskarzinoms sind die Meinungen verschieden: Amputation in USA, Strahlenbehandlung in England.

Dieser Band wird als Basis denjenigen dienen, die sich auf dem Gebiet der Tumorbehandlung nicht nur stahlentherapeutisch, sondern auch chirurgisch betätigen.

E. HAJÓS

J. L. BIRCHER

Klinische Sudeckprophylaxe und Therapie

Experimentelle Medizin, Pathologie und Klinik, Band 34. Springer Verlag, Berlin—Heidelberg—New York, 1971. 58 Seiten mit 22 Abbildungen. DM 24.—; US $ 7,00

In der Einleitung werden vor allem das häufige Vorkommen der Reflexdystrophie und die Vielzahl der damit zusammenhängenden ungelösten Probleme hervorgehoben. Wie darauf auch die mannigfaltigen prophylaktischen und therapeutischen Methoden hinweisen, hat sich in dieser Frage keine einheitliche Auffassung bzw. Praxis entwickelt.

Davon ausgehend, daß die Bewertung der einzelnen Methoden nur anhand mathematisch-statistischer Verfahren möglich ist, trachtete der Verfasser im Laufe seiner sich auf die medikamentöse Prophylaxe des SUDECKschen Syndroms gerichteten Untersuchungen ein den obigen Anforderungen entsprechendes Modell auszubilden.

Bei Kaninchen wurde durch Injizierung von Phenol neben den N. ischiadicus typische Reflexdystrophie herbeigeführt. Die Experimente ermöglichten anhand der Analyse der klinischen Symptome, der Röntgenzeichen und der histologischen Präparate die Untersuchung des Effekts verschiedener Medikamente. Die Experimente erstreckten sich auch auf die Prüfung der Wirkung mancher Medikamentkombinationen und lieferten ferner betreffs der Prophylaxe der Reflexdystrophie wertvolle Angaben.

In der zusammenfassenden Bewertung der Arbeit wird betont, daß obwohl sich die Anzahl der reflexdystrophischen Komplikationen der im Sinne der modernen Frakturbehandlungstendenzen angewandten operativen Lösungen zufolge vermutlich herabsetzen wird, offensichtlich nicht eine jede Fraktur chirurgisch behandelt werden kann. Daraus folgt, daß der medikamentösen Prophylaxe in der alltäglichen Praxis auch weiterhin eine Bedeutung zukommt. Zur Auswahl der Methode der Wahl liefern die experimentellen Angaben und Ergebnisse eine nützliche Hilfe.

GY. BERENTEY

Diagnostische und therapeutische Fortschritte in der Krebschirurgie

Herausgegeben von E. LINDER, G. OTT, H. RUDOLF. Springer Verlag, Berlin—Heidelberg —New York 1971. 260 Seiten mit 69 Abbildungen. DM 68,—; US $ 19,70

Dieses Buch wurde zu Ehren des 80. Geburtstages K. H. BAUERS von seinen Schülern herausgegeben. Nach der herzlichen Begrüßungsrede von LINDER — dem gegenwärtigen Vorstand der Klinik zu Heidelberg — finden sich im I. Teil die zu diesem Anlaß gehaltenen 11 Vorträge aus dem Themenkreis der Onkologie. Die einzelnen Mitteilungen behandeln die abdominale Angiographie, die endoskopischen Untersuchungsverfahren, die Problematik der Magen-, Schilddrüsen- und Bronchuskarzinome, Herztumoren, der Krebschirurgie im Kindesalter, die mit dem Knochensarkom und schließlich die mit der radioisotopen Behandlung der Hypophyse verbundenen Fragen.

Der zweite Teil umfaßt 19 wissenschaftliche Arbeiten aus demselben Themenkreis: Anhand des großzahligen Krankenmaterials der Klinik erhält der Leser wertvolle theoretische und praktische Angaben betreffs des Brust-, Lungen-, Nieren-, Kolonsowie Rektumkarzinoms. Mehrere Kapitel befassen sich auch mit den Tumoren, Knochen- und Weichteilsarkomen im Kindesalter. Die kurzen Mitteilungen sind von hohem Niveau und gestatten einen Einblick in die Arbeit der Klinik; sie bringen aber auch die Liebe und Dankbarkeit der Verfasser gegenüber dem hervorragenden Jubilanten zum Ausdruck, von dem sich LINDER mit den Worten verabschiedet »Auf Wiedersehen am 85. Geburtstag«.

E. MESTER

Printed in Hungary

A kiadásért felel az Akadémiai Kiadó igazgatója — Műszaki szerkesztő: Várhelyi Tamás
A kézirat nyomdába érkezett: 1972. II. 21. — Terjedelem; 10 (A/5) ív, 66 ábra (8 színes melléklet)

72.73169 Akadémiai Nyomda, Budapest — Felelős vezető: Bernát György

The *Acta Chirurgica*, a periodical of the Hungarian Academy of Sciences in the field of medical sciences, publish original scientific treatises in surgery and related disciplines (general surgery, surgical aspects of gynecology, urology, rhino-oto-laryngology, orthopaedics, ophthalmology as well as nerve and brain surgery, pulmonary, oral surgery, heart and blood-vessel surgery) in English, German, French or Russian, with abstracts in languages other than that of the paper.

The *Acta Chirurgica* appear in one volume per year, on some four hundred pages, divided into four fascicules issued quarterly.

Manuscripts should be addressed to

Acta Chirurgica
Budapest VIII., Üllői út 78/b, Urológiai Klinika

The rate of subscription is $ 16.00 a volume.

Orders may be placed with *Kultúra* Hungarian Trading Company for Books and Newspapers (Budapest 62, POB 149, Hungary) or with representatives abroad.

Les *Acta Chirurgica*, une nouvelle revue de l'Académie des Sciences de Hongrie, publient des communications scientifiques originales du domaine de la chirurgie et ses disciplines voisines (chirurgie générale, gynécologie, urologie, oto-rhino-laryngologie, orthopédie, ophthalmologie, ainsi que la neuro-chirurgie, chirurgie du poumon, stomatologie, chirurgie du coeur et des vaisseaux sanguins, etc). Les langues des communications sont: le français, l'anglais, l'allemand ou le russe, avec des résumés en d'autres langues que celle de la communication.

La revue *Acta Chirurgica* est un périodique publié en un volume par an — 400 pages environ — réparti en quatre livraisons: à paraître chaque trimestre.

On est prié d'envoyer les manuscrits destinés à la rédaction à l'adresse suivante:

Acta Chirurgica
Budapest VIII., Üllői út 78/b, Urológiai Klinika

Les prix de l'abonnement est de $ 16.00 par volume.

On peut s'abonner à la Société Hongroise pour le Commerce de Livres et de Journaux *Kultúra* (Budapest 62, POB 149, Hongrie) ou à l'étranger chez tous les représentants ou dépositaires.

Журнал Академии Наук Венгрии по медицинским наукам *Acta Chirurgica* публикут научные трактаты из области хирургических дисциплин (общая хирургия, гинекология, урология, ото-рино-ларингология, офтальмология, ортопедия, также как и нейрохирургия, легочная хирургия, стоматология, сосудистая хирургия, хирургия сердца и т. д.) на русском, английском, немецком или французском языках, с краткими резюме на языках, отличных от языка данной статьи. Авторами трактатов являются выдающиеся венгерские и зарубежные ученые.

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

Предназначенные для публикации рукописи следует направлять по адресу:

Acta Chirurgica
Budapest VIII., Üllői út 78/b, Urológiai Klinika

Подписная цена — $ 16.00 за том.

Заказы принимает предприятие по внешней торговле книг и газет *Kultúra* Budapest 62, POB 149) или его заграничные представительства и уполномоченные.

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

ALBANIA

Drejtorija Qëndrone e Përhapjes dhe Propagandimit të Librit
Kruga Konferenca e Pazes
Tirana

AUSTRALIA

A. Keesing
Box 4886, GPO
Sydney

AUSTRIA

GLOBUS
Höchstädtplatz 3
A-1200 Wien XX

BELGIUM

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

BULGARIA

HEMUS
11 pl Slaveikov
Sofia

CANADA

Pannonia Books
2, Spadina Road
Toronto 4, Ont.

CHINA

Waiwen Shudian
Peking
P. O. B. 88

CZECHOSLOVAKIA

Artia
Ve Směčkách 30
Praha 2
Poštovní Novinová Služba
Dovoz tisku
Vinohradská 46
Praha 2
Mad'arská Kultura
Václavské nám. 2
Praha I
SLOVART A. G.
Gorkého
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
Fruchtstraße 3—4
1004 Berlin

GERMAN FEDERAL REPUBLIC

Kunst und Wissen
Erich Bieber
Postfach 46
7 Stuttgart S.

GREAT BRITAIN

Blackwell's Periodicals
Oxenford House
Magdalen Street
Oxford
Collet's Subscription import Department
Dennington Estate
Wellingsborough. Northants.
Robert Maxwell and Co. Ltd.
4—5 Fitzroy Square
London W. I

HOLLAND

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

INDIA

Hind Book House
66 Babar Road
New Delhi I

ITALY

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

JAPAN

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

KOREA

Chulpanmul
Phenjan

NORWAY

Tanum-Cammermeyer
Karl Johansgt 41—43
Oslo I

POLAND

RUCH
ul. Wronia 23
Warszawa

ROUMANIA

Cartimex
Str. Aristide Briand 14—18
Bucureşti

SOVIET UNION

Mezhdunarodnaya Kniga
Moscow G—200

SWEDEN

Almquist and Wiksell
Gamla Brogatan 26
S—101 20 Stockholm

USA

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

VIETNAM

Xunhasaba
19, Tran Quoc Toan
Hanoi

YUGOSLAVIA

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

Acta CHIRURGICA

ACADEMIAE SCIENTIARUM HUNGARICAE

ADIUVANTIBUS: A. GLAUBER, M. RADNÓT, F. RÉNYI-VÁMOS, P. RUBÁNYI, L. SURJÁN, I. ZOLTÁN

REDIGIT: A. BABICS

INDEX:

Iván, É., Biró, L., Lévai, O., Árr, M., Holland, R.: Experimentelle chronische Pyelonephritis 115

Pepó, J., Fazekas, S., Kovács, G.: Kanülierung der Aorta ascendens im Laufe der extrakorporalen Perfusion 123

Kéry, L.: Eflect of Periosteal Stripping and Incision of Cortical Bone on the Longitudinal Growth of Long Bones 133

Karácsonyi, S., Faller, J., Simó, G., Szécsény, A., Zsigmond, Gy., Kerényi, I., Kokas, P.: Circulatory Changes in the Anhepatic Phase of Experimental Liver Transplantation 141

Gyurkó, Gy., Czehelnik, R.: Development of Collateral Circulation. II. Acute and Chronic Experiments 153

Pintér, J., Lénárt, Gy., Rischák, G.: Experimentelle Untersuchung einiger bei Knochenkompression auftretender Erscheinungen 165

Takács, L., Józsa, L., Szántó, G.: Effect of Procaine on the Vessels of the Ischaemic Kidney in the Dog 173

Nemes, A., Sebestény, M., Sótonyi, P., Besznyák, I.: Verklebung von Geweben in der Thoraxchirurgie 181

Tóth, F., Csömör, S., Varga, J.: Clear-cell Adenocarcinoma of the Uterine Body and Cervix 191

Frang, D., Korányi, E., Verebélyi, A.: Klinik und Therapie der Uretersteine 201

Szendrői, Z., Csontai, Á., Korányi, E.: Diagnostische und therapeutische Probleme im Zusammenhang mit dem gemeinsamen Vorkommen der sog. Prostatahypertrophie und des Karzinoms 211

Recensiones 221

Events 228

ACTA CHIR. HUNG. TOMUS XIII * FASCICULUS 2

AKADÉMIAI KIADÓ, BUDAPEST
1972

ACTA CHIRURGICA

ACADEMIAE SCIENTIARUM HUNGARICAE

A MAGYAR TUDOMÁNYOS AKADÉMIA ORVOSTUDOMÁNYI FOLYÓIRATA

FŐSZERKESZTŐ:

Dr. BABICS ANTAL akadémikus

SZERKESZTŐ:

Dr. RÉNYI-VÁMOS FERENC, az orvostudományok doktora

A SZERKESZTŐSÉG CÍME: BUDAPEST VIII., ÜLLŐI ÚT 78/b, UROLÓGIAI KLINIKA
KIADJA AZ AKADÉMIAI KIADÓ, BUDAPEST V., ALKOTMÁNY U. 21.

Az *Acta Chirurgica* német, angol, francia, ill. orosz nyelven tudományos értekezéseket közöl a sebészet (általános sebészet, nőgyógyászat, urológia, rhino-oto-laryngológia, orthopaedia, szemészet, agy- és idegsebészet, tüdősebészet, szájsebészet, szív- és érsebészet stb.) tárgyköréből.

Az *Acta Chirurgica* évente 1 kötetben jelenik meg, mintegy 400 oldal terjedelemben. A kötet 4, negyedévenként megjelenő füzet formájában kerül kiadásra.

A közlésre szánt kéziratok, valamint a szerkesztőségi levelezés az alábbi címre küldendők:

Acta Chirurgica
Budapest VIII., Üllői út 78/b, Urológiai Klinika

Megrendelhető a belföld számára az *Akadémiai Kiadónál* (Budapest V., Alkotmány utca 21; bankszámla: 05-915-111-46), a külföld számára pedig a *Kultúra* Könyv és Hírlap Külkereskedelmi Vállalatnál (Budapest I., Fő utca 32., bankszámla: 43-790-057-181) vagy annak külföldi képviseleteinél és bizományosainál.

Die medizinwissenschaftliche Zeitschrift der Ungarischen Akademie der Wissenschaften *Acta Chirurgica* veröffentlicht Originalbeiträge ungarischer und ausländischer Wissenschaftler aus dem Themenkreis der Chirurgie und der verwandten Gebiete (allgemeine Chirurgie sowie die chirurgischen Beziehungen der Gynäkologie, Urologie, Oto-Rhino-Laryngologie, Orthopädie, Ophthalmologie usw., ferner Neurochirurgie, Gehirnchirurgie, Herz- und Gefäßchirurgie usw.) in deutscher, englischer, französischer oder russischer Sprache, mit kurzen anderssprachigen Zusammenfassungen.

Die *Acta Chirurgica* erscheinen jährlich in einem Band — im Umfang von etwa 400 Seiten — in vier, vierteljährlich erscheinenden Heften.

Die zur Veröffentlichung bestimmten Manuskripte sind an folgende Adresse zu senden:

Acta Chirurgica
Budapest VIII., Üllői út 78/b, Urológiai Klinika

Abonnementspreis pro Band: $ 16.00.

Zu beziehen durch *Kultúra*, Ungarisches Außenhandelsunternehmen für Bücher u. Zeitungen (Budapest 62, POB 149) oder bei den entsprechenden Auslandsvertretungen und Kommissionären.

Professor Dr. Antal BABICS, editor-in-chief of this periodical, member of the Hungarian Academy of Sciences, has completed his 70th year of life. The Editorial Board offers its respectful and cordial congratulations.

Acta Chirurgica Academiae Scientiarum Hungaricae, Tomus 13 (2), pp. 115—121 (1972)

Experimentelle chronische Pyelonephritis

Von

ÉVA IVÁN, L. BIRÓ, O. LÉVAI, MAGDOLNA ÁRR und R. HOLLAND

Internistische Abteilung »A« und Klinikopharmakologische Forschungsgruppe
(Chefarzt †Dr. L. BIRÓ)
des Péterfy Sándor Krankenhauses, Budapest

(Eingegangen am 20. Juni 1971)

Die Behandlungsmöglichkeiten der chronischen Pyelonephritis wurden im Tierexperiment untersucht. Da bei den chronischen Harnweginfektionen dem vesikoureteralen Reflux eine wichtige Bedeutung zukommt, kam bei der Ausbildung des Tiermodells dieser ätiologische Faktor zur Verwendung. Als Kriterien der chronischen Infektion wurden die Anwesenheit des Krankheitserregers in der Niere sowie die Entwicklung des histologischen Bildes der chronischen Pyelonephritis betrachtet. Aufgrund dieser Kriterien gelang in 76% der Fälle die Entwicklung der chronischen Pyelonephritis im Tiermodell, welches den menschlichen Verhältnissen am meisten entspricht und sich eventuell zur Untersuchung der Wirksamkeit der Chemotherapeutika eignet.

Die chronische Pyelonephritis ist eine, zu schwerem Endstadium führende Erkrankung; die akute Niereninfektion kann beim Menschen mit totaler Restitution heilen, die Hauptgefahr, welche durch prädisponierende Faktoren noch gefördert wird, liegt aber im Übergang in eine chronische Pyelonephritis [1].

Bekanntlich werden etwa 70% der bei der Sektion nachgewiesenen Pyelonephritisfälle in vivo nicht diagnostiziert [2]. Zur erfolgreichen Behandlung ist indessen die Frühdiagnose der Pyelonephritis von entscheidender Bedeutung [3]. Insofern das Bestehen des Prozesses anhand der signifikanten Bakteriurie bzw. der aus der Niere stammenden Pyurie erkannt wird, stehen uns betreffs des Bakteriumgehalts des Nierenparenchyms und des Schweregrads der histologischen Veränderung noch keine Angaben zur Verfügung. Zum Nachweis dieser Parameter bzw. ihrer Änderungen gibt es auch während oder nach der Behandlung keinerlei Möglichkeiten. Die in der Praxis angewandte direkte Untersuchung, die Nierenbiopsie, kann nur in gewissen Fällen durchgeführt werden und liefert lediglich über ein kleines Nierengebiet Aufklärungen.

Nach unseren klinischen Erfahrungen besteht zwischen der in vitro Empfindlichkeit der Krankheitserreger gegen antimikrobielle Mittel und der Heilung bzw. der anhaltenden Bakteriumfreiheit des Harns keine Parallelität [4]. Diese Erscheinung kann, zumindest teilweise, mit der Anwesenheit prädisponierender bzw. die chronische Pyelonephritis aufrechterhaltender Faktoren erklärt werden. 40% unserer Zuckerkranken leiden an einer Pyelo-

nephritis, und zwar zumeist an einer hartnäckigen, gegenüber sämtlichen antimikrobiellen Mitteln resistenten chronischen Pyelonephritis. In 20% der Pyelonephritisfälle handelt es sich um eine urologische Ursache, wo provisorische Lösungen zwar eine Besserung bringen können, mit Rezidiven aber auch weiterhin gerechnet werden muß. Die antibiotische Kur ist oft nur scheinbar wirksam, d. h. daß der Harnbefund während und nach der Behandlung steril ausfällt, anläßlich der nach 3 Wochen oder noch häufiger der nach 6 Monaten durchgeführten Kontrolle jedoch abermals Bakteriurie festzustellen ist. Das Bild könnte nur in dem Fall geklärt werden — wozu beim Menschen keine Möglichkeit besteht —, wenn man im gegebenen Zeitpunkt nicht nur den Bakteriengehalt des Harns, sondern auch den Bakteriengehalt bzw. das histologische Bild der Niere kennen würde.

Der pyelonephritische Prozeß kann nur durch Ausbildung eines gewissen Kriterien entsprechenden tierexperimentellen Modells und der chemotherapeutischen Behandlung desselben untersucht werden. Unter den mit diesem Ziel durchgeführten Experimenten sind folgende hervorzuheben:

Der erste Modellversuch ist mit dem Namen von LEPPER [5] verbunden, der die Infektion auf hämatogenem Weg, durch Erzeugung einer Harnstauung herbeigeführt hat. Derselben Methode bedienten sich GEISER [6] sowie BRAUDE [7]. COTRAN und Mitarb. [8] führten die Harnweginfektion durch Proteus-Zufuhr, auf hämatogenem und transurethralem Weg herbei. In den Experimenten von PRÁT und Mitarb. [9, 10, 11, 12] sowie MOHR [13] entwickelte sich das Modell der akuten Pyelonephritis folgendem Prozeß zufolge: Nach Anlegung einer Ligatur auf den linken Ureter wurde dem Versuchstier eine E. coli-Suspension verabreicht, so daß sich die Infektion teils auf hämatogenem, teils auf retrogradem Weg fortpflanzte.

Unseren Zielsetzungen entsprach keines der oben beschriebenen Modelle in jeder Hinsicht.

Bei der Ausführung unserer Modellversuche trachteten wir, folgende 4 Vorbedingungen zu verwirklichen:

1. die Entzündung soll in der Versuchsperiode chronisch sein, ohne daß im Laufe der 60tägigen Beobachtungszeit eine Spontanheilung erfolge;

2. es soll keine andere Erkrankung auftreten;

3. das Krankheitsbild soll weder in septischer Form auftreten, noch in eine Sepsis übergehen;

4. das Modell soll die menschlichen pathologischen Verhältnisse am bestmöglichsten widerspiegeln.

Methodik

Die Experimente fanden bei 250—300 g wiegenden Wistar-Albinoratten beiderlei Geschlechts statt. Jede Versuchsgruppe enthielt 50 Tiere. Die Infektion erfolgte mit, aus klinischem Material stammenden, ausschließlich penicillin- und tetracyclinresistenten Proteus mirabilis-Stämmen.

1. Den zur ersten Versuchsgruppe gehörenden Tieren wurden transurethral in physiologischer Kochsalzlösung suspendierte Proteus mirabilis-Bazillen (0,5 ml Kochsalzlösung, Keimzahl 10^8) verabfolgt. Dieses Verfahren wurde 6 Wochen hindurch, wöchentlich 2mal wiederholt. Bei der Hälfte der Tiere kam außerdem auch noch eine 2 Stunden lang anhaltende Abkühlung auf +4 °C zur Anwendung.

2. Bei den Tieren der zweiten Versuchsgruppe wurde in Urethan-Narkose [0,1 mg/g Körpergewicht] untere Medianlaparotomie durchgeführt, und die steril freigelegte Blase bei der Uretereinmündung mit einem Instrument vorsichtig gequetscht. Zunächst wurde transvesikal 1 ml Bakteriensuspension (Keimzahl 10^8) zugeführt. Etagennaht.

3. Bei der dritten Versuchsgruppe wurde in die auf die oben beschriebene Weise freigelegte Blase 1 ml sterile physiologische Kochsalzlösung gefüllt.

4. Die vierte Gruppe bestand aus 50, unter identischen Verhältnissen gehaltenen intakten Ratten.

Sämtliche Versuchstiere wurden in der 8. Woche in Narkose getötet, die Niere unter sterilen Verhältnissen freigelegt und aus der Blase mittels steriler Punktion Harn entnommen. Harn und steriles Nierenhomogenat wurden auf Agar- und Endo-Nährboden geimpft.

Anschließend wurden in sämtlichen Fällen histologische Untersuchungen vorgenommen. Überwiegend lymphozytäre, histiozytäre und plasmazellige Infiltration im Nierengewebe wurden als Kriterien der chronischen Entzündung betrachtet, während eine überwiegend leukozytäre Infiltration als histologisches Zeichen der akuten Entzündung aufgefaßt wurde. Die Ausbreitung der Entzündung in den Nierenbecken, die Nierenmark bzw. in die Nierenrinde wurden eigens bewertet.

Ergebnisse

In den histologisch als positiv bewerteten Fällen ließ sich im peripyelischen Interstitium sowie in der Mark- und Rindensubstanz entzündliche Infiltration unterschiedlichen Grades beobachten. Die Zellelemente der in der Mehrzahl der Fälle herdförmigen zelligen Infiltration waren in erster Linie Lymphozyten, Plasmazellen und Histiozyten (Abb. 1, 2). In einigen Fällen traten diffuse, entzündliche Infiltration mit ausgedehnter Parenchymzerstörung sowie die Zeichen eines subakuten Prozesses in Erscheinung (Abb. 3, 4).

Im Laufe der bakteriologischen Untersuchung der Harn- und Nierenhomogenatzüchtungen wurden vom Standpunkt der Herbeiführung der chronischen Pyelonephritis jene Fälle als erfolgreich betrachtet, in denen die Nierenzüchtung positiv ausfiel und gleichzeitig auch die histologischen Zeichen der chronischen Entzündung zu beobachten waren.

1. Gruppe 1. Die Zahl der Fälle, in denen eine histologische Veränderung zu registrieren war, stimmte mit den entsprechenden Daten der Kontrollgruppe nahezu überein, außerdem ließ sich weder Bakteriurie, noch die Anwesenheit von Bakterien in den Nieren feststellen.

2. Gruppe 2. Die gemeinsame bakteriologische Positivität von Harn und Nierengewebe betrug 92%. Die sich ausschließlich auf das Nierengewebe beziehende bakteriologische Positivität machte 78% aus. Die Prozentzahl der Fälle, in denen das Ergebnis der bakteriologischen Untersuchung des Nierengewebes und auch das der histologischen Untersuchung positiv ausfielen, belief sich auf 76%.

3. Gruppe 3. In 40% der Fälle war das bakteriologische und histologische

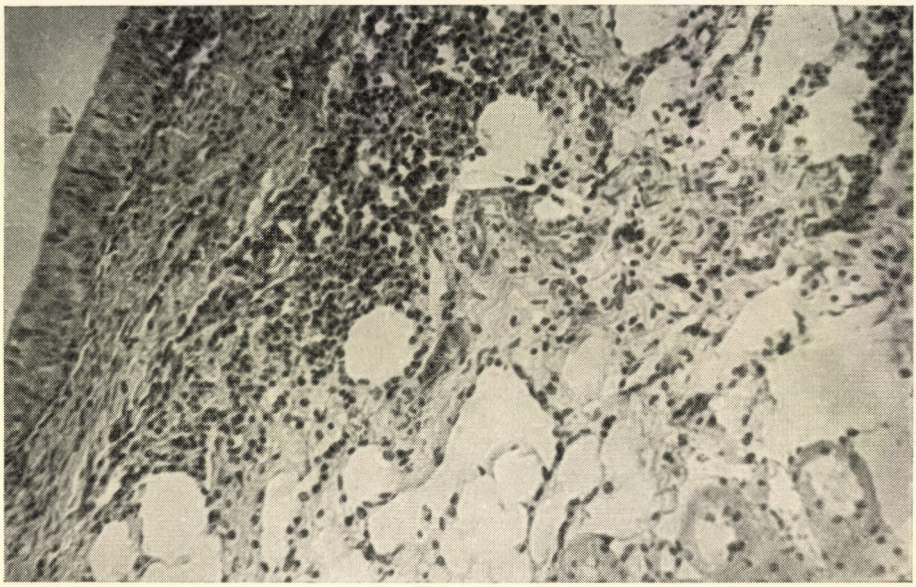


Abb. 1. Peripyelische chronische entzündliche Infiltration

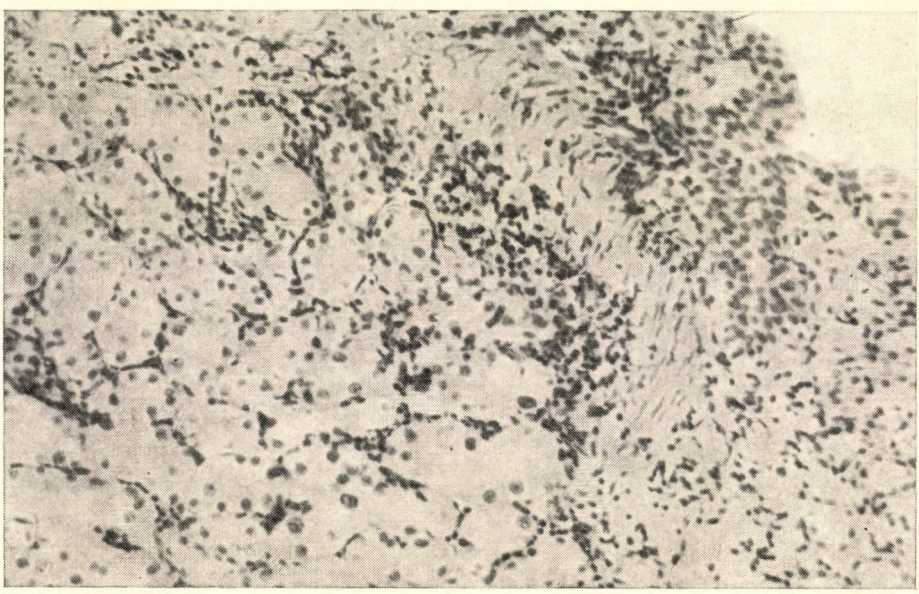


Abb. 2. Peripyelische interstitielle chronische entzündliche Infiltration, die sich auch auf das Parenchym erstreckt

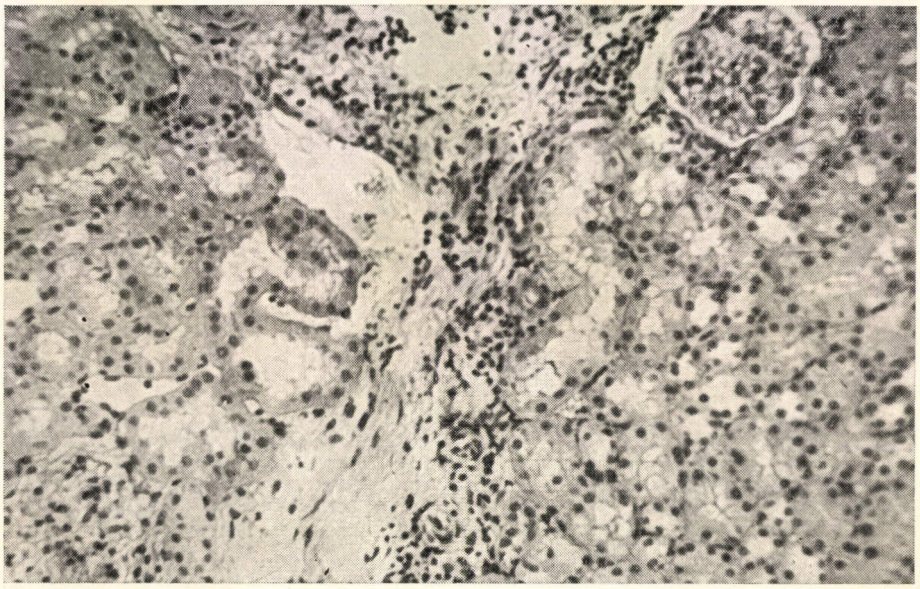


Abb. 3. Aszendierender entzündlicher Prozeß; chronische entzündliche Infiltration mit Zeichen der Vernarbung

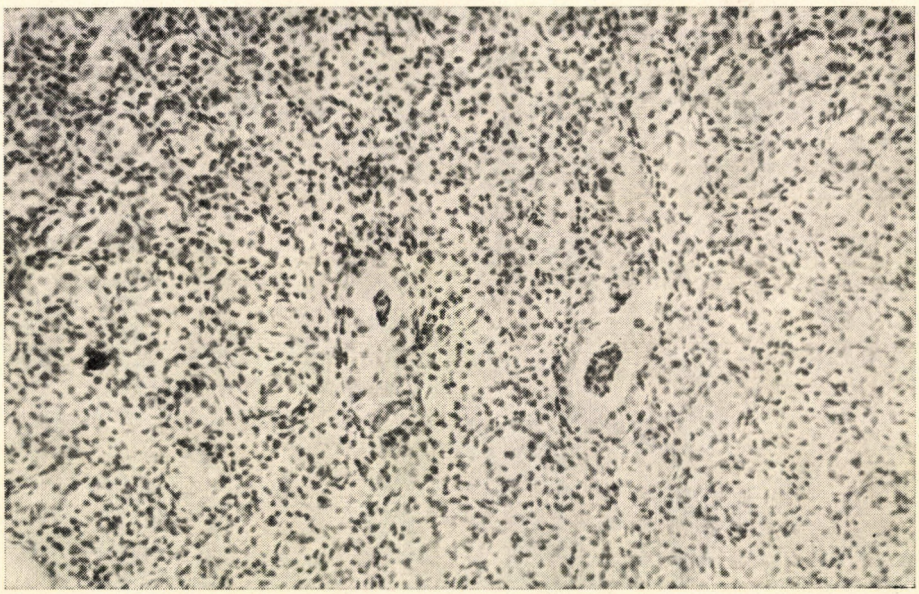


Abb. 4. Schwerer destruktiver entzündlicher Prozeß

Ergebnis positiv, statt des angewandten Proteus wies aber das Züchtungsresultat auf E. coli hin.

4. Gruppe 4 (Kontrollgruppe): In 10 Fällen ließ sich anläßlich der histologischen Untersuchung in der Umgebung des Nierenbeckens bzw. in der Rindensubstanz eine geringgradige chronische entzündliche Infiltration beobachten, in 3 dieser Fälle fiel auch das bakteriologische Züchtungsergebnis positiv aus. Die gezüchteten Bakterien unterschieden sich von den ursprünglichen, zur Infektion angewandten Stämmen.

Besprechung

Die bei der Kontrollgruppe ermittelten Ergebnisse zeigen, daß unter spontanen Verhältnissen — mit Ausnahme der erwähnten 3 Fälle (6%) — weder in der Blase, noch in den Nieren Bakterien vorzufinden sind. Die in 6% der Fälle nachgewiesenen, von dem infizierenden Stamm abweichenden Krankheitserreger störten die Bewertung der Ergebnisse nicht.

Die mittels transurethraler Auffüllung infizierten Tiere heilten innerhalb von 2 Wochen spontan und ebenso auch jene Tiere, bei denen die Infektion in Kombination mit Abkühlung zur Anwendung kam. Die Herbeiführung einer chronischen Entzündung gelang nicht einmal durch wöchentliche Wiederholung der Infizierung.

Die Grundlage unserer weiteren Versuche bildete jene klinische Beobachtung, daß in der Herbeiführung und Aufrechterhaltung der chronischen Pyelonephritis der vesikoureterale Reflux bzw. die hämatogene Fortpflanzung eine wichtige Rolle spielt [14]. In unseren Experimenten war ausschließlich durch Erzeugung eines Refluxes in 40% der Fälle eine sowohl histologisch, als auch bakteriologisch verifizierte chronische Pyelonephritis herbeizuführen.

Die Krankheitserreger waren selbstverständlich unterschiedlich.

Bei 76% der zur Versuchsgruppe Nr. 2 gehörenden Tieren gelang die Ausbildung des Modells der chronischen Pyelonephritis durch Herbeiführung eines vesikoureteralen Refluxes + transvesikaler Infektion.

Aufgrund des Gesagten darf angenommen werden, daß sich das Modell der chronischen Pyelonephritis im Tierexperiment verwirklichen läßt und daß der erwähnte Prozentsatz durch Einführung der Immunsuppressionsfaktoren (z. B. Diabetes mellitus), was den menschlichen Verhältnissen ebenfalls entspricht, noch weiter gesteigert werden kann.

Die Erzeugung des Modells der chronischen Pyelonephritis bietet — obwohl die tierexperimentellen Ergebnisse auf die klinischen Verhältnisse nur mit gewissem Vorbehalt übertragen werden können — zur Untersuchung der Wirksamkeit der älteren und neueren Chemotherapeutika eine wesentliche Hilfe.

Literatur

1. Gessler, U.: Fortschr. Med. **85,** 20 (1968).
2. Scheitlin, W.: Praxis **10,** 340 (1968).
3. Rényi-Vámos, F., Csellár, M.: Acta chir. Acad. Sci. hung. 9. 344 (1968).
4. Biró, L., Iván, É., Perényi, T., Árr, M.: Int. J. clin. Pharmacol. **24,** 332 (1969).
5. Lepper, E.: J. Path. Bact. **24,** 192 (1921).
6. Geiser, W.: Virchows Arch. path. Anat. **330,** 463 (1957).
7. Braude, A. I., Shapiro, A. P., Siemienski, J.: J. Bact. **77,** 207 (1959).
8. Cotran, R. S., Vivaldi, E., Zangwill, B. P., Kass, E. H.: Amer. J. Path. **43,** 1 (1963).
9. Prát, V., Hatala, M., Benesová, D.: Cor et Vasa **5,** 211 (1963).
10. Prát, V., Hatala, M., Benesová, D.: Virchows Arch. path. Anat. **339,** 27 (1965).
11. Prát, V., Hatala, M., Konocková, L., Urbanová, D.: Virchows Arch. path. Anat. **342,** 103 (1967).
12. Prát, V., Konocková, L., Ritzerfeld, W., Losse, F.: Fortschr. Med. **86,** 917 (1968).
13. Mohr, H. J.: Beitr. path. Anat. **138,** 357 (1969).
14. Rényi-Vámos, F., Horváth, L.: Z. ges. exp. Med. **135,** 216 (1961).

Experimentally Induced Chronic Pyelonephritis

É. Iván, L. Biró, O. Lévai, M. Árr and R. Holland

Owing to their clinical importance, chronic pyelonephritis and its therapeutic possibilities command increasing interest. The effect of therapy being difficult to appreciate in human subjects, the problem has been studied in model experiments.

In view of the significance of the vesico-ureteral reflux in the maintenance of chronic urinary tract infections, this aetiological factor has been made use of for the creation of an animal model. The presence of the pathogen in the kidney and the development of a histological pattern characteristic of chronic pyelonephritis were regarded as indicative of the existence of the disease. Basing the diagnosis on these criteria, it was possible to produce in 75% of the animals chronic pyelonephritis which was closely comparable to the human disease and may prove useful for testing the efficacy of chemotherapeutic agents.

Экспериментальный хронический пиелонефрит, вызванный у животных

Е. ИВАН, Л. БИРО, О. ЛЕВАИ, М. АРР и Р. ХОЛЛАНД

Ввиду большого практического значения хронических пиелонефритов и возможностей их лечения, это заболевание все более находится в центре внимания исследователей. У человека результат лечения очень трудно определить, и поэтому авторы поставили себе цель изучать хронический пиелонефрит в опытах на животных.

Пузырно-мочеточниковый рефлюкс имеет большое клиническое значение в поддержании хронических инфекций мочевых путей, и поэтому авторы использовали этот этиопатологический фактор при создании модели на животных. Они рассматривали как показатели возникновения хронической инфекции наличие патогенного возбудителя в почках и возникновение гистологической картины хронического пиелонефрита. На основе этих показателей авторам в 75% случаев удалось создать у животных такую модель хронического пиелонефрита, которая лучше всего отражает условия человеческого хронического пиелонефрита и может быть пригодной для изучения эффективности химиотерапевтических средств.

Dr. Éva Iván — Váci Városi Tanács Kórháza Március 15 tér 7—9. III. Belklinika, Ungarn

Dr. László Biró †
Dr. Ottó Lévai
Dr. Magdolna Árr
Dr. Roland Holland
— Budapest VII, Péterfi S. Kórház, Ungarn

Acta Chirurgica Academiae Scientiarum Hungaricae, Tomus 13 (2), pp. 123–131 (1972)

Kanülierung der Aorta ascendens im Laufe der extrakorporalen Perfusion

Von

J. Pepó, S. Fazekas und G. Kovács

I. Chirurgische Klinik (Direktor: Prof. Dr. G. Petri)
der Medizinischen Universität, Szeged

(Eingegangen am 2. April 1971)

Die Aorta ascendens wurde unter extrakorporaler Perfusion in 204 Fällen kanüliert. Die Methode sichert gegenüber der Kanülierung der peripheren Arterien manche Vorteile: Es entstehen weder Gefäßverletzungen, noch ischämische Schädigungen, das Verfahren ist technisch einfacher, außerdem ist keine andere Eindringung nötig. Der Umstand, daß eine größere Kanüle angewandt werden kann, bedeutet ein geringeres Trauma und sichert eine bessere Durchblutung. Die Methode kann auch bei Säuglingen und bejahrten Patienten ohne Gefahr angewandt werden.

Im Laufe der unter Anwendung der extrakorporalen Perfusion durchgeführten Operationen erfolgte die Zurückleitung des oxygenierten Blutes in das arterielle System zu Beginn durch die linke A. subclavia [13, 33]. Durch die lebensgefährlichen Komplikationen der Subclavia-Kanülierung [17, 21, 29] und der Änderung der chirurgischen Freilegung wurden jedoch die Vorteile der Methode — einfache Zugänglichkeit aus bilateraler Thorakotomie sowie dem physiologischen nahestehende Perfusionsrichtung [12] — alsbald in den Hintergrund gedrängt. Nach Einführung der Mediansternotomie, als die geeignetste Eindringung bei offenen Herzoperationen [20] haben Lillehei und Cardozo [22] zur Perfusion die Kanülierung der A. femoralis und Kirklin [20] die der A. iliaca externa bzw. nötigenfalls die der A. iliaca communis empfohlen. Bis zu den letzten Jahren fanden diese Methoden eine weitverbreitete Anwendung.

Seitdem offene Herzoperationen auch bei älteren Patienten und Säuglingen vorgenommen wurden, meldeten sich die Nachteile der Kanülierung der peripheren Gefäße in immer dringenderer Form. Bei Säuglingen und Kleinkindern können in den engen peripheren Arterien nur dünne Kanüle angewandt werden, bei bejahrten Patienten entwickeln sich den atherosklerotischen Gefäßveränderungen zufolge nicht selten schwere Komplikationen [5, 8, 15, 19, 20, 23, 31, 32, 34]. Um diesen Schwierigkeiten vorzubeugen, wurde eine neue Methode entwickelt, indem zur arteriellen Kanülierung der auf dem Operationsgebiet befindliche Aortenabschnitt zur Anwendung kam.

Einige Verfasser haben zur extrakorporalen Perfusion bereits Ende der 50er Jahre die indirekte Kanülierung der Aorta ascendens empfohlen [7, 18,

25]; diese Methoden waren aber technisch schwierig und auch nicht vollkommen gefahrlos. DeWall und Levy [6] waren die ersten, die 1963 die direkte Kanülierung der Aorta beschrieben, seitdem berichteten immer mehr Verfasser über die erfolgreiche und ungefährliche Anwendung des Verfahrens [1—4, 11, 24, 30].

An unserer Klinik findet die Modifikation dieser Methode im Zusammenhang mit offenen Herzoperationen seit 1966, zuerst elektiv, sodann routinemäßig eine Anwendung. In vorliegender Arbeit wollen wir die Technik des Verfahrens sowie die damit im Zusammenhang gewonnenen Erfahrungen erläutern.

Methodik

Bei den aus Mediansternotomie durchgeführten Operationen wird das Perikard an einem länger als gewöhnlichen Abschnitt durchgetrennt: Der Schnitt verläuft kranialwärts über der Aorta bis zum Übergang des Perikards. Im Interesse der besseren Freilegung wird entweder die Hälfte des Thymus reseziert, oder die beiden Hälften in der Mittellinie bis zur V. anonyma voneinander getrennt. Zunächst werden die Perikardränder an die Wundränder geheftet und dadurch die Aorta soz. herausgehoben. Bei den an den Aortenklappen durchgeführten Eingriffen wird das Perikard der über der Aorta liegenden Übergangsfalte entlang geschlitzt und mitsamt den Weichteilen bis zum Ursprung der A. anonyma hochgeschoben. Bei den aus rechtsseitiger Thorakotomie vorgenommenen Eingriffen wird das Perikard ebenfalls bis zur Übergangsfalte geschlitzt und sein medialer Rand mit einigen Nähten auf den vorderen Teil der Thoraxwand hochgezogen; diese Manipulation ermöglicht die Hervorhebung der Aorta ascendens. Eine wichtige Forderung ist, daß die Thorakotomie im vierten Interkostalraum geschehe, da bei tieferer Eindringung die Aorta ascendens nicht erreicht werden kann.

Die Kanülierung der Aorta ascendens erfolgt je höher, im allgemeinen unmittelbar unterhalb des Ursprungs der A. anonyma; dies ist bei Aortenklappenoperationen besonders wichtig. An dieser Stelle werden auf einem etwa 10—12 mm großen Gebiet mit atraumatischem Faden Nr. 4 — 0 zwei Tabakbeutelnähte eingelegt und dabei sorgfältig darauf geachtet, daß die Nähte nur die Aortenadventitia aufnehmen. Die Tabakbeutelnähte dienen lediglich zur Fixierung der Kanüle. Die äußeren Schenkel der Tabakbeutelnaht werden in ein Kunststoff-Tourniquet eingefaßt. Zunächst wird eine Satinskysche oder Derrasche Ausschaltungszange longitudinal auf die Aorta angebracht und dadurch auf dem die Tabakbeutelnaht umfassenden Gebiet die Aorta partiell ausgeschaltet (Abb. 1). In der Mitte des ausgeschalteten Gebiets wird die Aorta mit einem scharfen Dünnklingenskalpell dem Durchmesser der einzuführenden Kanüle entsprechend inzidiert. Man achte auf das Maß der Inzision: Im Falle einer zu kleinen Öffnung kann es bei Einlegung der Kanüle zur Querruptur der Aorta kommen, ist die Inzision dagegen zu groß, tritt der unzulänglichen Abdichtung der Kanüle zufolge im Laufe der Perfusion unter Umständen eine stets stärker werdende Blutung auf. Um sich zu vergewissern, daß man das Lumen der Aorta erreicht hat, werden die Inzisionsränder mit einer feinen Pinzette freigelegt. In der Folge wird das Kanülende in die Inzisionsöffnung gelegt, die Abklemmung durch Öffnung der Ausschaltungszange gelöst und die Kanülspitze bis zur Schulterhöhe in die Aorta geschoben (Abb. 2). Mit entsprechender Übung kann diese Manipulation ohne Blutung durchgeführt werden. Um zu verhindern, daß in die Aorta Luft gelange, soll der Hahn des sich der Kanüle anschließenden Schenkels bei der Einführung und auch danach solange geöffnet sein, bis das aus der Aorta zurückströmende Blut das arterielle Rohr fast vollkommen auffüllt.

Nach Einlegung der Kanüle werden die Schenkel des inneren Tabakbeutels zusammengezogen, verknotet, zweimal um die Aorta gewickelt und festgebunden. Das Tourniquet der äußeren Tabakbeutelnaht wird zusammengezogen und an zwei Stellen mit dickem Leinenfaden fest zur Kanüle gebunden. Damit kann die Kanüle in der gewünschten Lage fixiert werden (Abb. 3). Hiernach wird die Kanüle mit einer Naht an die Wundränder geheftet.

Zur Kanülierung kommen spezielle Kunststoffkanülen* von verschiedener Größe zur Anwendung, welche bei der Behandlung im Autoklav krumm geformt werden. Die Auswahl der im gegebenen Fall geeigneten Kanüle erfolgt anhand der Berücksichtigung des Kriteriums, daß sich oberhalb der Einengung nicht einmal bei dem gerechneten maximalen Minutenvolumen ein Druckunterschied von mehr als 100 mm Hg entwickle. Bei Erwachsenen wird im allgemeinen die größte Kanüle (Ch 24) angewandt.

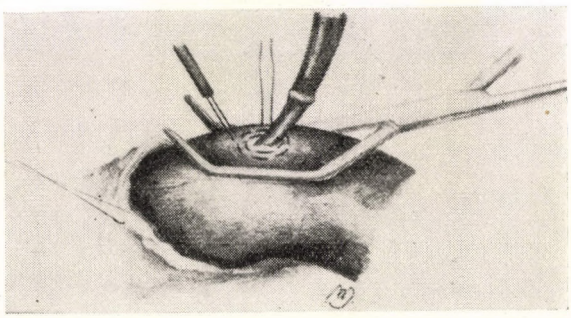


ABB. 1. Die Wand der Aorta ascendens ist auf dem Gebiet der beiden Tabakbeutelnähte partiell ausgeschaltet. Die Aorta wird mit einem Dünnklingenskalpel in Längsrichtung inzidiert

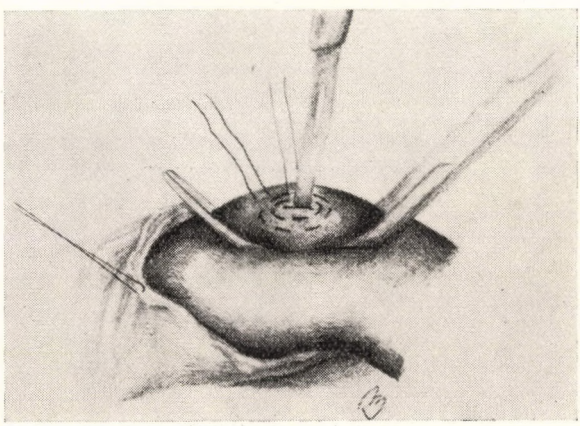


ABB. 2. Gleichzeitig mit der Einführung der Kanüle wird die Abklemmung der Ausschaltungszange gelöst

Nach Beendigung der Perfusion werden sämtliche Stütznähte durchtrennt und die Tabakbeutelnähte aus der Adventitia gezogen. Die Kanüle wird mit der Hand fixiert, die geöffnete Ausschaltungszange in der Längsrichtung auf die Aorta gelegt, die Kanüle entfernt und die Zange geschlossen; durch diese Manipulation wird die Wundstelle ausgeschaltet. Es folgt die Verschließung der Inzision in zwei Schichten mit atraumatischem Seidenfaden Nr. 4—0 oder 3—0: unten eine Matratzennaht und darüber eine fortlaufende Naht; schließlich werden die beiden Fadenenden zusammengeknotet. Nach Entfernung der Ausschaltungszange tritt manchmal eine sickernde Blutung auf, die jedoch durch Tamponierung binnen einigen Minuten gestillt werden kann. Beim Vernähen der Inzision

* United States Catheter and Instrument Corporation, Glens Falls, N. Y., USA.

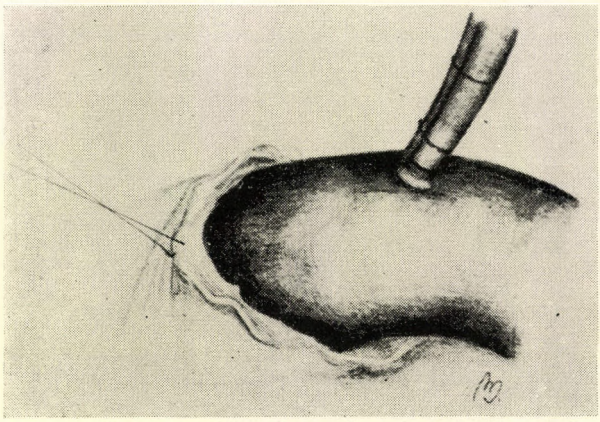


Abb. 3. Die Aortenkanüle in fixierter Lage

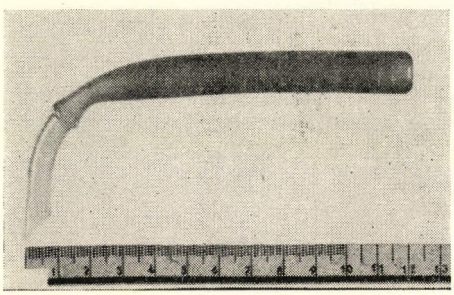


Abb. 4. Kunststoff-Aortenkanüle

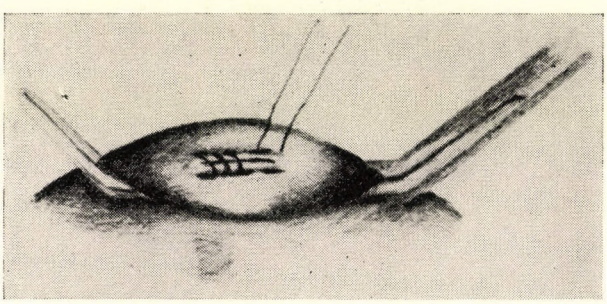


Abb. 5. Vernähung der Aorta auf dem ausgeschalteten Abschnitt in zwei Schichten

achten wir sorgfältig darauf, daß die Nähte durch sämtliche Schichten der Aortenwand dringen. In unseren ersten Fällen wurde im Interesse der Erleichterung der Kanülierung die Adventitia aus der Mitte der Tabakbeutelnähte entfernt, so daß die beim Wundverschluß eingelegten Nähte die Adventitia nicht umfaßten. Diese Nahtreihe bot aber keine entsprechende Abdichtung und die Blutstillung erforderte eine längere Tamponierung. Die Heparin-Neutralisierung wird noch vor der Entfernung der Aortenkanüle begonnen, demnach gibt es noch eine Möglichkeit zum weiteren Blutersatz aus dem Apparat.

Ergebnisse

Seit Ende 1966 wurde die Kanülierung der Aorta ascendens mit der oben beschriebenen Methode bei 204 offenen Herzoperationen angewandt. Unser jüngster Patient war 7 Monate alt, der älteste 64jährig. Die der chirurgischen Eindringung und der Grundkrankheit entsprechende Verteilung des Materials veranschaulicht Tabelle I.

TABELLE I

Krankenmaterial

Operation	Diagnose	Anzahl der Fälle	
Rechtsseitige Thorakotomie	Kongenitales Vitium	25	
	Mitralfehler	45	70
Mediansternotomie	Kongenitales Vitium	52	
	Mitralfehler	32	
	Aortenfehler	30	
	Multivalvuläre Schädigung	16	
	Andere Diagnosen	4	
			134
	Insgesamt		204

In 3 der 60 mit der oben beschriebenen Technik kanülierten Fällen meldete sich eine Komplikation: in 2 Fällen trat an der Stelle der Kanülierung eine bedeutendere, die Durchführung einer Rethorakotomie erfordernde Blutung auf, welche durch Einlegung einer einzigen Naht behoben werden konnte. Im dritten Fall entwickelte sich von der Nahtlinie ausgehend ein Pseudoaneurysma, welches in den rechten Hauptbronchus einbrach und den Tod des Patienten verursachte; die Aorta des Patienten war hypoplastisch, mit einer auffallend dünnen Wand. In jedem der drei mit Komplikationen verbundenen Fällen wurde die Adventitia der Aorta vor der Kanülierung entfernt, so daß diese Schicht beim Wundverschluß außerhalb der Nahtlinie blieb. In den weiteren 144 Fällen hatte die Aortennaht auch die Adventitia umfaßt, bei diesen Patienten waren im Zusammenhang mit der Kanülierung keine Komplikationen zu beobachten.

Besprechung

Die grundlegende Anforderung der klinischen Einführung einer jeden neuen therapeutischen Methode ist, daß die aus der Anwendung stammenden Vorteile vom Standpunkt des Patienten aus bedeutender seien als die Gefahren des Verfahrens. So ist z. B. eine mit lebensrettendem Eingriff zustandegebrachte vorübergehende oder kleingradige Organschädigung zuläßlich. Parallel mit der Ausbreitung der Methode muß aber durch Verfeinerung der technischen Einzelheiten unbedingt die Herabsetzung der Mortalität bzw. der Morbidität bestrebt werden. Was die Technik der extrakorporalen Perfusion anbelangt, birgt die Auswahl der Stelle der arteriellen Kanüle bzw. die Ausführung der Methode bedeutende Gefahren und Fehlermöglichkeiten in sich.

Die Kanülierung der peripheren Arterien führt besonders bei Erwachsenen, — wegen der atherosklerotischen Gefäßveränderungen, — nicht selten zu lokalen Gefäßschädigungen. Nach der Gefäßrekonstruktion bleibt unter Umständen eine Striktur zurück, welche der Ausgangspunkt einer späteren progressiven Kreislaufinsuffizienz sein kann [11]. In einigen Fällen meldeten sich auch schwerere Komplikationen, wie z. B. Blutung, thrombotische Obstruktion, lokale Dissektion oder Aneurysmabildung [11, 24, 31]. Mehrere Verfasser berichteten auch über tödliche Komplikationen der Kanülierung: Während der Perfusion entwickelte sich von der Kanülierungsstelle ausgehend eine retrograde Aortendissektion, die unmittelbar zum Tode führte [8, 11, 17, 19, 24, 32, 34]. Ein nicht zu vernachlässigender Faktor ist — besonders im Zusammenhang mit langanhaltenden Perfusionen — die sich in der kanülierten Extremität entwickelnde ischämische Schädigung. Die einige Stunden lang anhaltende Abklemmung der A. subclavia kann wegen der zerebralen Schädigung ebenfalls zum Tode führen [17]. Die akute Ischämie der unteren Extremität hat keine dermaßen schwere Komplikationen zur Folge, während der Perfusion entsteht aber in der kanülierten Extremität eine bedeutende metabolische Azidose [9, 16, 28]. Einige Verfasser berichteten über perfusionsbedingte schmerzliche Anschwellung der Extremität und sogar über Muskelnekrosen [9, 14, 15]. Um der letzterwähnten Komplikation vorzubeugen, wurde auch die abgesonderte Perfundierung des distalen Abschnitts der kanülierten Arterie empfohlen [24].

Die Kanüle bildet einen wesentlichen Bestandteil des arteriellen Schenkels des extrakorporalen Systems, weshalb ihre Größe von entscheidender Bedeutung ist. Je enger die Kanüle, ein desto größerer Perfusionsdruck ist zur Erreichung des entsprechenden Minutenvolumens erforderlich [10]; durch höheren Perfusionsdruck wird gleichzeitig die Strömung durch die Verengung der Kanüle beschleunigt, was ein gesteigertes Trauma bedeutet [10, 27].Bei der Kanülierung der peripheren Gefäße wird die Kanülgröße durch den Durchmesser des ausgewählten Gefäßes bestimmt; in diesen Fällen bietet sich zur

Anwendung einer Kanüle von optimaler Größe nur selten eine Möglichkeit. Bei der Kanülierung der Aorta kann dagegen eine Kanüle von beliebiger Größe leicht eingeführt werden. In unseren Fällen war der Perfusionsdruck anläßlich der Kanülierung der Aorta im allgemeinen um 100—150 mm Hg niedriger als bei der Kanülierung der A. iliaca oder der A. femoralis. Annehmbar hat auch dieser Umstand dazu beigetragen, daß wir bei den Perfusionen im allgemeinen keine hochgradige Hämolyse beobachtet hatten.

Ein weiterer Vorteil der Aortenkanülierung liegt darin, daß eine kleinere Verschiebung der Kanüle keine obstruktionsbedingte Erhöhung des Perfusionsdrucks zu Folge hat, wie das bei der Kanülierung von peripheren Gefäßen nicht selten vorkommt.

Die Aortenkanülierung erfolgt auf dem Operationsgebiet selbst, so daß die technische Ausführung rascher bzw. einfacher ist und sich eine weitere Eindringung auf der unteren Körperhälfte erübrigt; diesem letzterwähnten Umstand zufolge ist auch die Möglichkeit der Sterilitätsfehler geringer [24]. Als ein wesentlicher Nachteil der Kanülierung der A. iliaca sei erwähnt, daß sich die Darmfunktion wegen der retroperitonealen Freilegung (Hämatom) in der postoperativen Phase später in Gang setzt.

Bei der Kanülierung der Aorta ascendens ist die Richtung der Blutströmung physiologisch (orthograde Perfusion); dieser Tatsache ist in erster Linie bei prolongierten Perfusionen eine Bedeutung beizumessen, da sich im Falle einer retrograden Perfusion die regionale Verteilung der Blutströmung von den physiologischen Verhältnissen wesentlich unterscheidet (verminderte splanchnische Strömung) [1, 10, 26]. Besonders gefährlich kann die retrograde Perfusion bei einer vorangehend nicht diagnostizierten Aortenstenose (z. B. Koarktation, LERICHEsches Syndrom) sein [11]. Der Pulsationsströmung [1, 10], die ebenfalls nur durch direkte Aortenkanülierung erreicht werden kann, wird neuestens bei der Sicherung der Gewebeströmung eine wichtige Bedeutung beigemessen [1].

Die angeführten Vorteile der Kanülierung der Aorta ascendens spielen in der Sicherheit der extrakorporalen Perfusion und in der Herabsetzung des perfusionsbedingten Traumas eine entscheidende Rolle. Größtenteils diesen Faktoren ist es zu verdanken, daß bei unseren Patienten selbst nach 4—5stündigen Perfusionen keine wesentliche Hämolyse, metabolische Azidose oder Nierenkomplikationen auftraten. Unser Verfahren unterscheidet sich von der ursprünglichen DEWALLschen [6] Methode darin, daß wir die Aorta nicht quer inzidieren, sondern zuerst partiell ausschalten und dann longitudinal aufschlitzen; auf diese Weise läßt sich die Länge der Inzision genau bestimmen und die Aorta kann in zwei Schichten, ohne Blutung vernäht werden.

Literatur

1. Baust, G., Panzner, R., Pauer, H. D.: J. thorac. cardiovasc. Surg. **2,** 63 (1968).
2. Bircks, W., Fahmy, A. R., Satter, P.: Thoraxchirurgie. **17,** 351 (1969).
3. Borman, J. B., Milwidsky, H.: J. thorac. cardiovasc. Surgery. **2,** 63 (1968).
4. Conklin, E. F., Gianelli, S. Jr.: Amer. J. Surg. **2,** 858 (1966).
5. Derra, E., Bircks, W.: Langenbecks Arch. klin. Chir. **298,** 363 (1961).
6. DeWall, R. A., Levy, M. J.: J. thorac. cardiovasc. Surg. **45,** 496 (1963).
7. Dodrill, F. D., Marshall, N., Nyboer, J., Hughes, C., Derbyshire, A. J., Stearns, A. B.: J. thorac. Surg. **33,** 60 (1957).
8. Elliot, D. P., Roe, B. B.: J. thorac. cardiovasc. Surg. **50,** 357 (1965).
9. Fisher, D. R., Fogarty, J. T., Morrow, G. A.: Surgery **69,** 323 (1970).
10. Gallietti, P. M., Brecher, A. G.: Heart-Lung Bypass. Grune and Stratton, New York—London 1962.
11. Gerbode, F., Kerth, J. W., Kovacs, G., Sanchez, P. A., Hill, J. D.: J. cardiovasc. Surg. **9,** 293 (1968).
12. Gibbon, J. H. Jr.: Arch. Surg. **34,** 1105 (1937).
13. Gibbon, J. H. Jr.: Rev. Surg. **27,** 231 (1970).
14. Hanlon, C. R., Paletta, F. X., Cooper, T., Willman, U. L.: J. cardiovasc. Surg. **6,** 11 (1965).
15. Herman, B. E., Wallace, H. W., Gadboys, H. L., Litwakk, R. S.: J. thorac. cardiovasc. Surg. **52,** 755 (1966).
16. Horsley, L. B., Nelson, M. R.: Ann. thorac. Surg. **4,** 474 (1967).
17. Jones, T. W., Vetoo, R. R., Winterscheid, C. L., Dillard, H. D., Merendino, K. A.: Ann. Surg. **152,** 969 (1960).
18. Julian, O. C., Lopez-Bello, M., Dye, W. S., Javid, H., Grove, W. J.: Surgery **42,** 753 (1957).
19. Kay, J. H., Dykstra, P. C., Tsuji, H. K.: Amer. J. Surg. **111,** 464 (1966).
20. Kirklin, J. W., Lyons, W. S.: Surgery **47,** 648 (1960).
21. Lam, C. R.: J. thorac. Surg. **8,** 661 (1949).
22. Lillehei, C. W., Cardozo, R. H.: Surg. Gynec. Obstet. **108,** 707 (1959).
23. Mater, A. F., Ross, D. N.: Thorax **22,** 82 (1967).
24. McAlpine, W. A., Selman, W. M., Kawamaki, T.: Amer. J. Surg. **114,** 831 (1967).
25. Nunez, L. E., Bailey, C. P.: J. thorac. Surg. **37,** 707 (1959).
26. Schmutzer, K. J.: Langenbecks Arch. klin. Chir. **292,** 668 (1959).
27. Senning, A.: Acta chir. scand. Suppl. **171,** 1 (1952).
28. Steiner, P., Neuwirth, A., Zavarsky, F., Pavlik, V., Lifka, H., Mazuch, J.: Thoraxchirurgie **18,** 485 (1970).
29. Thomas, G. I., Anderson, K. N., Hain, R. F., Merendino, K. A.: Surgery **46,** 747 (1959).
30. Trimble, A. S., Bigelow, G. W.: J. thorac. cardiovasc. Surg. **51,** 674 (1966).
31. Van Der Woude, R., Iticovicci, H.: J. thorac. cardiovasc. Surg. **44,** 540 (1962).
32. Vathayanon, S., Kahn, D. R., Sloan, H.: Amer. J. thorac. Surg. **4,** 451 (1967).
33. Warden, H. E., Cohen, M., Read, R. C., Lillehei, C. W.: J. thorac. Surg. **28,** 331 (1954).
34. Williams, K. R., Johnson, J.: Arch. Surg. **89,** (663) 1964.

Cannulation of the Ascending Aorta in Extracorporeal Perfusion

By

J. Pepó, S. Fazekas and G. Kovács

The ascending aorta was cannulated in 204 cases under extracorporeal perfusion. The method has many advantages over that of cannulation of peripheral arteries. It does not damage the vessels and induces no ischaemia; the procedure takes less time and makes a second approach unnecessary. The tube is larger which diminishes the gravity of injury and facilitates the flow of blood. The method may be safely applied in infants and aged patients.

Введение канюли в восходящую аорту при экстракорпоральной перфузии

Я. ПЕПО, Ш. ФАЗЕКАШ и Г. КОВАЧ

Авторы в 204 случаях вводили канюлю в восходящую аорту в связи с экстракорпоральной перфузией. Дается описание применяемого метода и наблюдений, сделанных в связи с этим методом.

По сравнению с канюлированием периферических артерий, введение канюли в восходящую аорту отличается рядом преимуществ: отсутствуют повреждения сосудов и ищемические поражения; эта методика технически быстрее проводима и сделает излишним применение другого доступа. При этом методе можно использовать более крупные канюли, что означает меньшую травму крови и обеспечивает лучший кровоток. Методика с большой надежностью применима также у грудных детей и у пожилых больных.

Dr. János Pepó
Dr. Sándor Fazekas
Dr. Gábor Kovács

I. sz. Sebészeti Klinika
Szeged, Ungarn

Acta Chirurgica Academiae Scientiarum Hungaricae, Tomus 13 (2), pp. 133–140 (1972)

Effect of Periosteal Stripping and Incision of Cortical Bone on the Longitudinal Growth of Long Bones

An Experimental Study

By

L. KÉRY

Department of Orthopaedics (Director: Prof. A. GLAUBER), Semmelweis University Medical School, Budapest

(Received March 10, 1971)

The longitudinal growth-stimulating effect of periosteal stripping and cortical incision has been studied on the tibia of young rabbits. Although tibial growth on the operated side invariably exceeded that of the corresponding contralateral bone, there was no difference between the growth-stimulatory effect of the two kinds of surgical intervention.

Periosteal stripping stimulates the longitudinal growth of long bones; this has been known ever since OLLIER's experiments [15]. He found that 3 months after periosteal stripping the average length of the operated tibia of young rabbits exceeded that of the contralateral bone by 2 to 5 mm. OLLIER's observations were confirmed by numerous authors from whose investigations it emerged that the increase in longitudinal growth was most vigorous in the first 10 postoperative days [4, 6, 11, 12, 13, 16, 19]. Literature contains likewise numerous reports on linear growth stimulation by diaphyseal fracture and osteotomy [2, 3, 5, 8, 14, 18].

It was on the strength of clinical experiences that FREJKA and FAIT [7] called attention to the surgical procedure by which they stimulated the longitudinal growth of tibiae. They detached the periosteum from the tibial diaphysis without injuring the nutrient artery and made thereafter several longitudinal incisions (by amputating saw) on the cortex. The resulting longitudinal overgrowth amounted to 1—3 cm.

The present experiments were designed to study the stimulatory effect of periosteal stripping on the longitudinal growth of long bones and if such stimulation was reinforced by a surgical treatment of the cortical bone.

Material and method

Sixty-four 8-week-old chinchilla rabbits were used. The animals, divided in two equal groups, were anaesthetized by fluothane under sterile conditions.

Group I. The tibia was exposed by a longitudinal incision along the anterior surface of the right leg. The periosteum was then split by a scalpel along the whole length of the diaphysis and elevated by a raspatory without injuring the nutrient foramen or the perichondrium.

Group II. After performing the same operation as in Group I, the diaphyseal cortex was incised along four longitudinal lines as deep as the medullary cavity.

The wound was closed by skin suture in both groups.

Eight animals of both groups were killed by intravenously introduced air after the first, 8 after the second, 8 after the fourth and 8 after the eighth postoperative week.

With a view to making fluorescence-optical examinations four animals of both groups were treated with oxytetracycline 48 and four animals 24 hours before being sacrificed. Following the method of HANSSON [10], we injected the animals with an intravenous terramycin dose of 1.0 mg/kg.

Having killed the animals, we dissected the tibia free, removed from it all soft tissue and determined its length by a slide gauge. The left tibia served as control.

The tibia was then examined histologically. The proximal third was bisected in the sagittal plane and fixed in formalin, decalcificied by embedding in paraffin, in the said plane 7 μ thick sections were prepared and stained with haematoxylin-eosin. The height of the chondrocyte column of the growth plate was determined by means of a micron scale fitted to the eyepiece of the microscope.

Sections intended for fluorescence examination were fixed in absolute alcohol. After embedding in metacrylate we prepared 40 μ thick sections. We studied the preparations in UV light by means of UG1/1.5 + BG12/2 and GG9/OG1 filters under a Zeiss microscope.

Results

The tibia on the operated side was invariably longer than the contralateral control. In Group I the average length of the stripped bone exceeded that of the control by 1 mm after the first, by 4 mm after the second and likewise by 4 mm after the fourth and the eighth week. Overgrowth ranged between 2 and 1 mm after the first, 5 and 2 mm after the second, 5 and 3 mm after the fourth and the eighth week.

In Group II the average length of the stripped and cortically multiply incised bone exceeded that of the control by 2 mm after the first, by 4 mm after the second and likewise by 4 mm after the fourth and the eighth week.

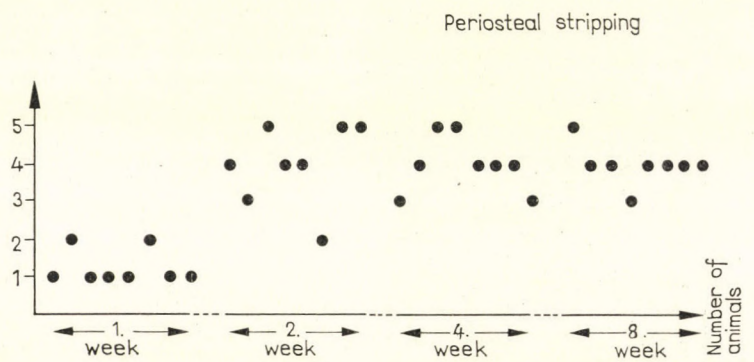


FIG. 1. Average length of the stripped bone. Ordinate: length difference of operated and control tibias in mm

The overgrowth range was from 3 to 1 mm after the first, 5 to 3 mm after the second, and likewise 5 to 3 mm after the fourth and the eighth week. Details are shown in Figs 1, 2.

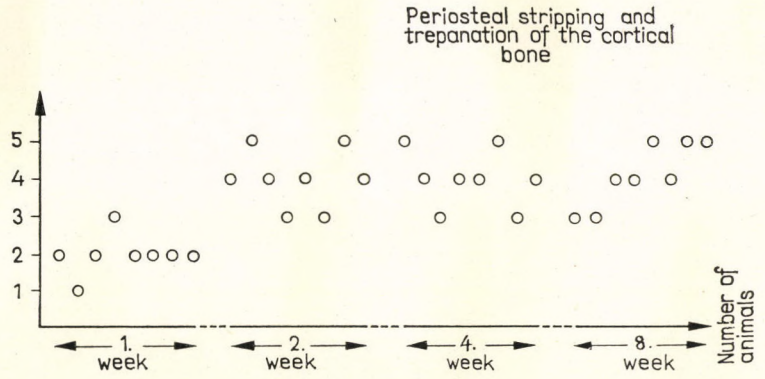


FIG. 2. Average length of the stripped and cortically incised bone. Ordinate as in Fig. 1

Histology. We compared the values of overgrowth between the two groups, taking care that the measurements should invariably be made at the same point of the proximal growth plate of the tibia.

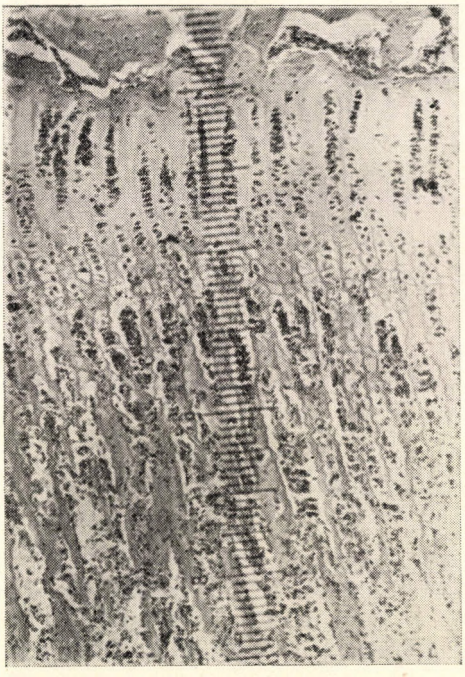


FIG. 3. Proximal growth plate of operated tibia at the end of first week after periosteal stripping. Height of chondrocyte columns, 210 μ. — $\times 100$

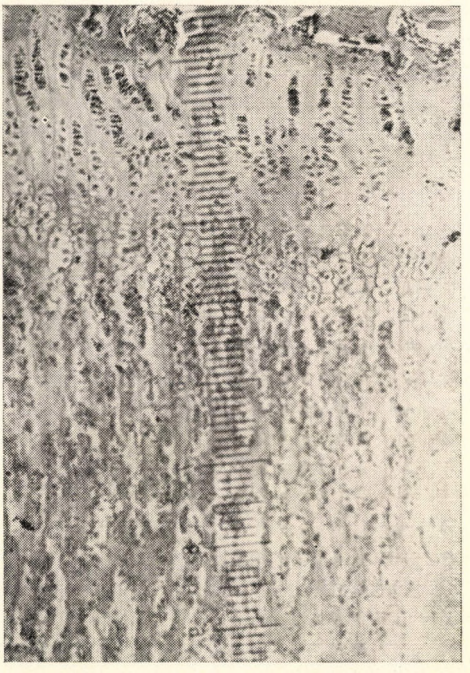


FIG. 4. Proximal growth plate of control tibia at the end of first week after periosteal stripping of the contralateral tibia. Height of chondrocyte columns, 210 μ. — $\times 100$

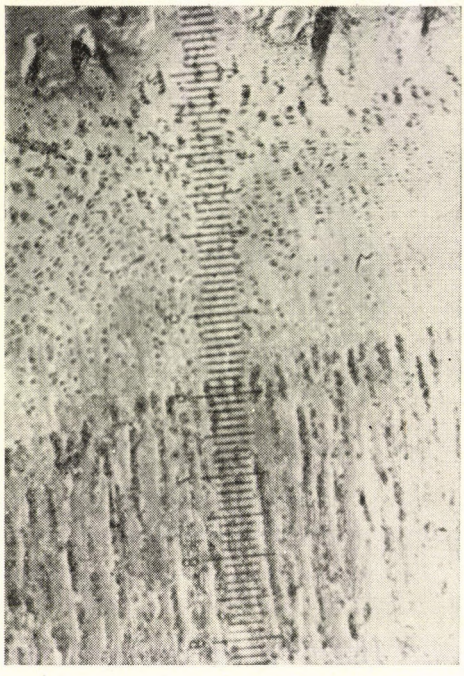


FIG. 5. Proximal growth plate of operated tibia at the end of second week after periosteal stripping. Height of chondrocyte columns 315 μ. — $\times 100$

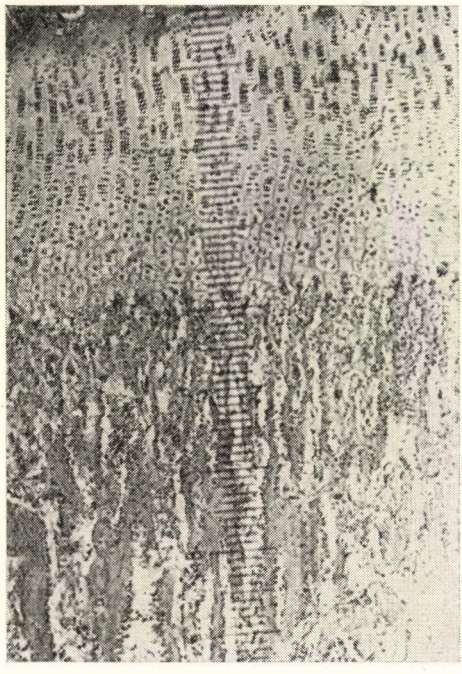


FIG. 6. Proximal growth plate of control tibia at the end of second week after periosteal stripping of the contralateral tibia. Height of chondrocyte columns, 245 μ. — $\times 100$

In cases of periosteal stripping without further management (Group I) at the end of the first week there was no essential difference between the operated and the control side as regards height of the chondrocyte column of the epiphyseal disk (growth plate) (Figs 3, 4).

At the end of the second week, the said column was higher on the operated side where a widening of the proliferation and ossification zones was observed (Figs 5, 6).

At the end of the fourth and the eighth week the difference in height was the same as after two weeks.

The numerical differences between the respective height of the chondrocyte column of the growth plate were, in favour of the operated side, 29 μ after the first, 57 μ after the second, 58 μ after the fourth, and 56 μ after the eighth week. Maxima and minima: 35 and 25 μ after the first, 70 and 50 μ after the second, likewise 70 and 50 μ after the fourth, 65 and 50 μ after the eighth week. Details in this respect are listed in Fig. 7.

Histological results in Group II (periosteal stripping and cortical incisions) were essentially the same as in Group I.

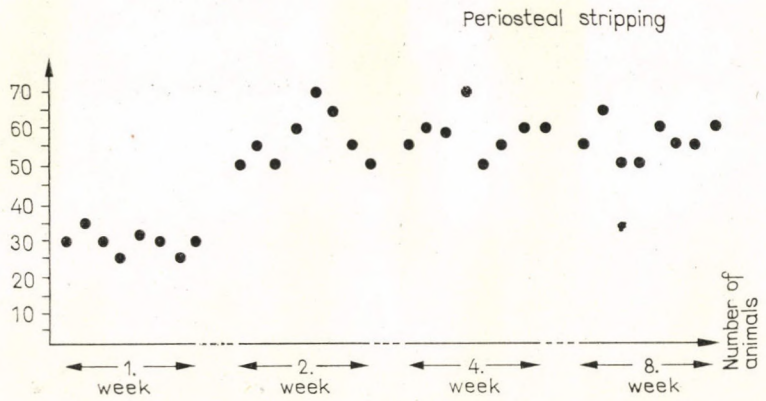


FIG. 7. Numerical differences between the respective height of the chondrocyte column of the growth plate. Ordinate: height difference of growth plates of operated and control tibias in μ

The mean increase in the height of the growth plate on the operated side over the control side was 23 μ after the first, 58 μ after the second, likewise 58 μ after the fourth, and 57 μ after the eighth week. Maxima and minima after 1, 2, 3 and 4 weeks: 30—15 μ, 70—50 μ, 70—50 μ, 65—50 μ. Details in this respect are shown in Fig. 8.

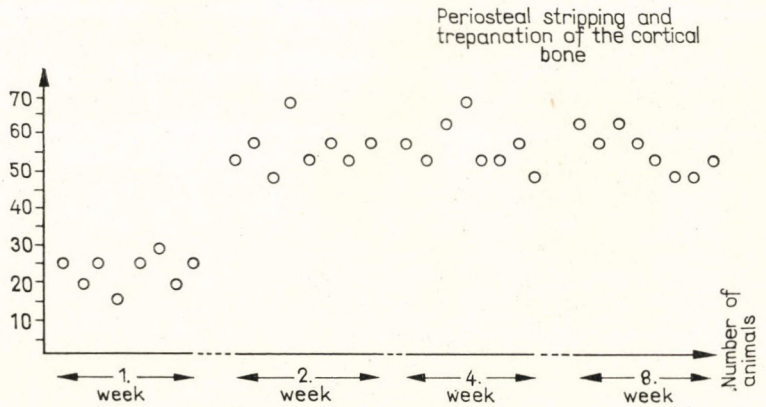


FIG. 8. Mean increase in height of the growth plate on the operated side over the control side. Ordinate as in Fig. 7

Fluorescence

Group I. At the end of the first week the distance between the growth plate and the terramycin-labelled metaphysis was the same irrespective of whether the antibiotic had been injected 24 or 48 hrs before the sacrifice of the animals. There was no difference in this respect between stripped and control bones.

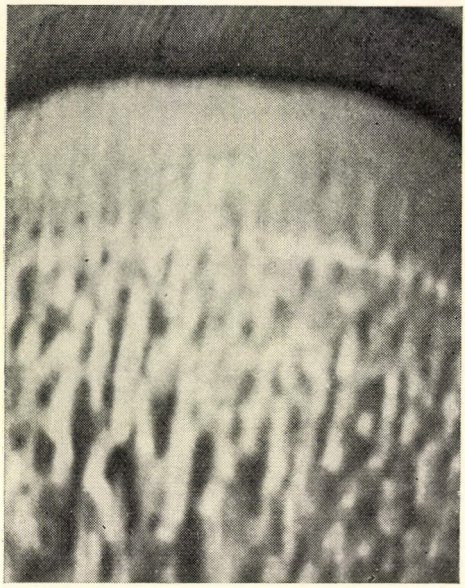


FIG. 9. Fluorescence photomicrograph of proximal metaphysis of operated tibia at the end of first week after periosteal stripping. ×50

FIG. 10. Fluorescence photomicrograph of proximal metaphysis of control tibia at the end of first week after periosteal stripping of the contralateral tibia. ×50

FIG. 11. Fluorescence photomicrograph of proximal metaphysis of operated tibia at the end of second week after periosteal stripping. ×50

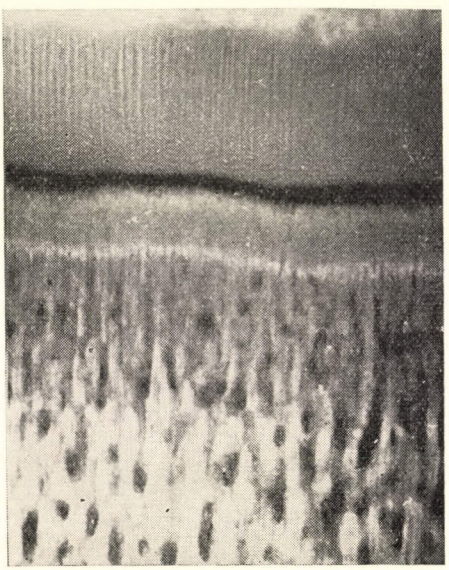


FIG. 12. Fluorescence photomicrograph of proximal metaphysis of control tibia at the end of second week after periosteal stripping of the contralateral tibia. ×50

At the end of the second week, the said distance was greater on the operated than on the control side (Figs 11, 12).

At the end of the fourth and the eighth week, oxytetracycline labelling showed no difference between the operated and the control side.

Group II. Results of fluorescence microscopy were essentially the same as in respect of Group I.

Discussion

Longitudinal growth of long bones can be stimulated by various methods. SUNDÉN [17] has grouped these methods as follows.

A. Direct methods: X-ray; heat treatment; application of various substances in the medullary cavity; periosteal stripping; fracture; changed pressure and tension acting on the cartilage.

B. Indirect methods: disturbed innervation (injury of the motor or the sympathetic nervous system); disturbed circulation (increase or decrease of metaphyseal blood flow, increase of arterial flow, arteriovenous fistula, venous stasis).

While investigations were numerous in these respects, few authors have concerned themselves with the effect of cortical surgery on the growth of bones [1].

Regarding the question as to how far the longitudinal growth of long bones is stimulated by periosteal stripping and how far by cortical surgery, our observations provided the information that, while the tibia of the operated side showed increased growth after both kinds of intervention, there was no difference in the intensity of stimulation.

Histological comparison of the metaphysis of the operated and the control tibiae revealed the fact that at the end of the second postoperative week the height of the growth plate on the operated side exceeded that of the control side. The difference in height was mainly due to a widening of the zone of proliferating cells and of the layer of ossification. The numerical value of overgrowth underwent no further change after the end of the second week. All observed phenomena were the same in both experimental groups.

Fluorescence microscopy confirmed the findings outlined in the foregoing.

It seems that periosteal stripping was responsible in every case for increased tibial growth. Incision of the cortex did not enhance the stimulatory effect. The intensity of growth stimulation reached a peak in the second postoperative week.

The author is indebted to Dr. H. W. Wouters, head of the Orthopaedic Department of Utrecht State University, to Dr. P. H. A. Poll and to Dr. J. Visser, head of the Institute of Dental Pathology of Utrecht State University, for their valuable assistance.

References

1. Bertrand, P., Trillat, A.: Rev. Orthop. **34,** 264 (1948).
2. Bisgard, J., Martenson, L.: Surg. Gynec. Obstet. **65,** 464 (1937).
3. Blount, W. P.: Fractures in children. Williams and Wilkins, Baltimore 1955.
4. Brodin, H.: Acta orthop. scand. Suppl. **20** (1955).
5. Compere, E. L., Adams, C. O.: J. Bone Jt Surg. **19,** 922 (1937).
6. Elo, J. C.: Acta orthop. scand. Suppl. **45** (1960).
7. Frejka, B., Fait, M.: Septième congrés international de chirurgie orthopédique. Barcelone, 1957. Imprimerie des sciences, Bruxelles 1958, p. 646.
8. Goff, C. W.: Surgical treatment of unequal extremities. Thomas, Springfield 1960.
9. Greville, N. R., Janes, J. M.: Surg. Gynec. Obstet. **105,** 717 (1957).
10. Hansson, L. I.: Acta orthop. scand. Suppl. **101** (1967).
11. Lacroix, P.: Rev. Orthop. **33,** 3 (1947).
12. Lacroix, P.: The organization of bones. Churchill, London 1951.
13. Langenskiöld, A.: Acta orthop. scand. **26,** 308 (1957).
14. Levander, G.: Acta chirurg. scand. Suppl. **12** (1929).
15. Ollier, L.: Traité expérimental et clinique de la régénération des os et de la production artificielle du tissu osseux. Tome I. Masson, Paris 1867.
16. Solá, C. K.: J. Bone Jt Surg. **45-A,** 1679 (1963).
17. Sundén, G., Silberman, F. S., Cabrini, R. L.: Acta orthop. scand. Suppl. **103** (1967).
18. Wray, J. B.: Surg. Gynec. Obstet. **112,** 421 (1961).
19. Wu, Y. K., Miltner, L. J.: J. Bone Jt Surg. **19,** 909 (1937).

Über die Wirkung der Periosteumabtrennung und der Knochentrepanation auf das Längswachstum der langen Röhrenknochen

Von

L. Kéry

An der Tibia der sich im Wachsen befindlichen Kaninchen wurden zwecks Untersuchung der das Längswachstum steigernden Wirkung Periosteumabtrennung und die Trepanation des kortikalen Knochens durchgeführt. Während bei der operierten Tibia in sämtlichen Fällen ein beschleunigtes Wachstum zu registrieren war, konnte zwischen der Wirkung der beiden Eingriffe kein Unterschied nachgewiesen werden.

Действие отслаивания надкостницы и трепанации корковой кости на рост в длину длинных трубчатых костей

Л. КЕРИ

Сообщается результат экспериментальных исследований автора, действие отслаивания надкостницы на большеберцовой кости и трепанации корковой кости у растущих кроликов на повышение роста в длину. Во всех случаях наблюдалось повышение роста большеберцовой кости оперированной стороны. Однако между повышающим рост в длину эффектом двух хирургических вмешательств не удалось выявить разницы.

Dr. Lajos Kéry; Orthopaediai Klinika, Budapest XI., Karolina út 27, Hungary

Acta Chirurgica Academiae Scientiarum Hungaricae, Tomus 13 (2), pp. 141–151 (1972)

Circulatory Changes in the Anhepatic Phase of Experimental Liver Transplantation

By

S. Karácsonyi, J. Faller, G. Simó, A. Szécsény, Gy. Zsigmond, I. Kerényi and P. Kokas

First Department of Surgery (Director: Prof. P. Rubányi), Semmelweis University Medical School, Budapest

(Received February 27, 1971)

In the course of liver transplantation in dogs, during the anhepatic phase a sharp drop of arterial pressure occurs which, if not corrected, kills the animals within 70 min.

The circulatory disturbance at the beginning of the anhepatic phase is due in the first line to the interruption of portal flow and the consequent splanchnic congestion.

Lieno-jugular bypass, decompressing the splanchnic region suffices but a simultaneous femoro-jugular bypass does not essentially improve the circulation.

In the later course of the anhepatic phase, the circulation is presumably further deteriorated by the effects of the missing hepatic activity.

It was observed in the course of 22 orthotopic canine liver transplantations that the arterial pressure of the recipient dogs fell very considerably during the anhepatic phase of the operation and frequently remained at a level of 40 to 60 mm Hg until the establishment of a connexion between the vessels of the implanted liver and the circulation of the host tissues. During this phase neither blood substitutes nor transfusion had any decisive effect on arterial pressure; reduction of the congestion over the area of the portal vein and the inferior vena cava by the creation of bypasses increased arterial tension but slightly and only for a short time [10].

Other workers too have found the anhepatic phase to be dangerous on account of circulatory disturbances and are likewise of the opinion that the condition may be improved but not remedied by bypasses [4, 8, 11, 19].

Having found no detailed analysis regarding haemodynamic conditions prevailing in the anhepatic phase of experimental liver transplantation a model experiment was carried out in order to study the characteristic features.

Material and method

Thirty-nine mongrel dogs of both sexes, with body weights from 16 to 20 kg, were intratracheally anaesthetized with chloralose, while spontaneous respiration was maintained. Cannulae were inserted into the right femoral vein, both external jugular veins and the right cubital artery. It was at these points that we determined blood pres-

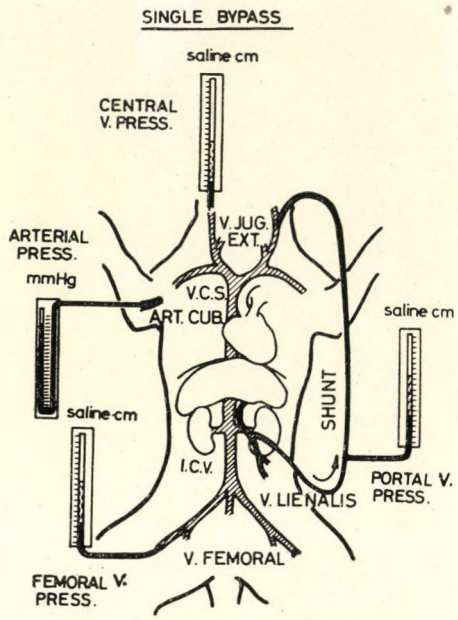


FIG. 1

sure and established the femoro-jugular and lieno-jugular bypasses. While preserving the spleen, we introduced a tube into the splenic vein; it served for the measurement of portal pressure and also for a lieno-jugular bypass (Figs. 1, 2).

The synthetic tubes serving for bypasses were 4 to 5 mm in diameter. Coagulation was prevented by heparin (0.5 mg/kg). It was followed for 90 min. by the separate or

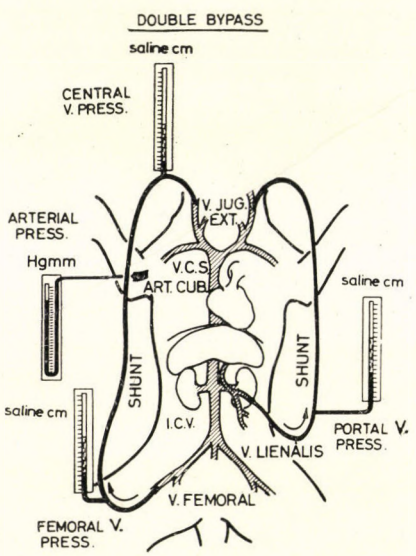


FIG. 2

combined compression of the vessels which have to be divided during orthotopic liver transplantations. The hepatic artery was clamped near the hepatic porta before the origin of the cystic artery, the portal vein at its division before the hepatic porta, and the inferior vena cava above the suprarenal vein. The vascular compression lasted 90 min. since a longer anhepatic phase need not be reckoned with. We tried to reduce congestion during combined compression by means of bypasses. Lieno-jugular bypass was established during the simultaneous compression of the hepatic artery and the portal vein, while lieno-jugular or combined lieno-jugular and femoro-jugular bypasses were made during the simultaneous ligation of the hepatic artery, portal vein and vena cava inferior. Each animal was used for a single experiment only. The vessels were released after 90 min. and the conditions of circulation observed during 30 min., provided the animals had not succumbed in the meantime. The experimental groups are shown in Table I.

TABLE I

Groups	Ligated vessel	Number of experiments	Bypass
I	Hepatic artery	3	—
II	Portal vein	6	—
III	Inferior vena cava	5	—
IV	Hepatic artery + portal vein	5	—
V	Hepatic artery + portal vein + inferior vena cava	5	—
VI	Hepatic artery + portal vein	5	Lieno-jugular
VII	Hepatic artery + portal vein + inferior vena cava	5	Lieno-jugular
VIII	Hepatic artery + portal vein + inferior vena cava	5	Lieno-jugular + femoro-jugular

Blood pressure was recorded at 5 min. intervals. Blood flow through the bypasses was determined by the collection of blood in graduated cylinders for 10 sec and the obtained values were computed for 1 min. Measurements were made during 30 min. following compression. The withdrawal of blood did not affect blood pressure; the blood was returned to the animals after measurement. In Groups IV—VIII we determined the circulating blood volume by ^{131}I albumin dilution before and 50 min. after vascular compression.

Results for Group I show the data obtained from a characteristic experiment, while those in respect of the other groups represent mean values (Figs 3 to 10).

Results

Apart from a slight initial arterial hypotension, compression of the hepatic artery in Groups I—III did not affect systemic circulation during the period of observation, whereas an interruption of flow in the portal vein and the consequent portal congestion induced a sudden drop of arterial pressure, a diminution of the central venous pressure and a pronounced elevation of portal pressure. It seemed impossible to counteract these disturbances, and the animals died within 70 min. Compression of the inferior vena cava induced likewise significant but less considerable arterial hypotension. A gradual

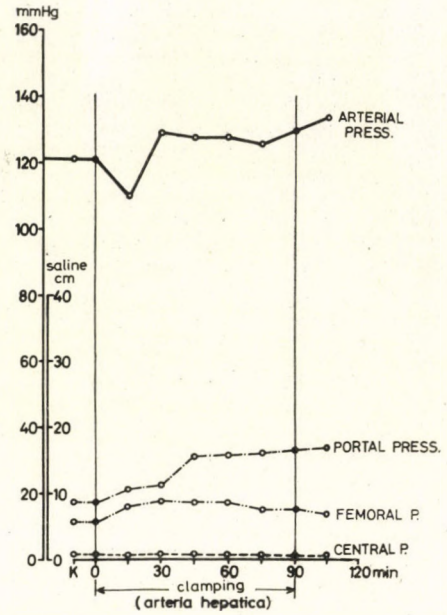

mmHg
160
140
120
100
80
60
40
20
0
saline
cm
40
30
20
10
0
ARTERIAL
PRESS.
PORTAL PRESS.
FEMORAL P.
CENTRAL P.
K 0 30 60 90 120min
clamping
(arteria hepatica)

FIG. 3

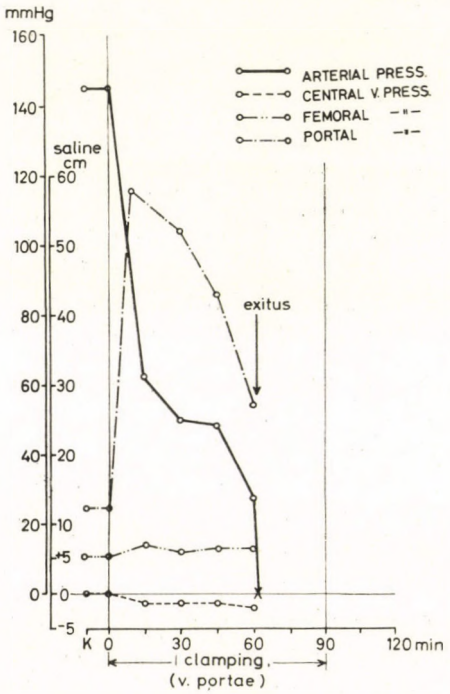

mmHg
160
140
120
100
80
60
40
20
10
5
0
-5
saline
cm
60
50
40
30
20
ARTERIAL PRESS.
CENTRAL V. PRESS.
FEMORAL
PORTAL
exitus
K 0 30 60 90 120 min
clamping
(v. portae)

FIG. 4

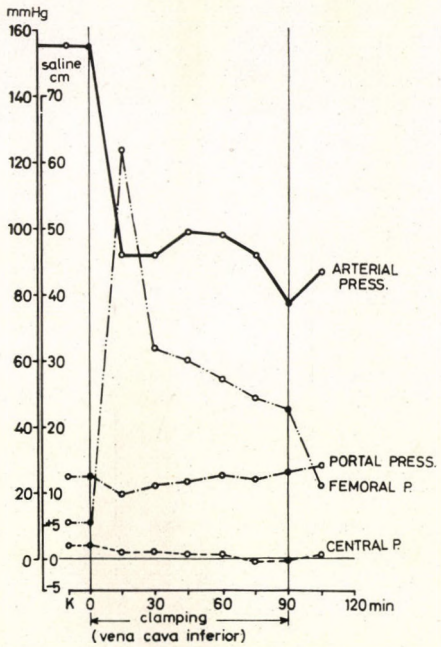

mmHg
160
140
120
100
80
60
40
20
0
-5
saline
cm
70
60
50
40
30
20
10
+5
0
ARTERIAL
PRESS.
PORTAL PRESS.
FEMORAL P.
CENTRAL P.
K 0 30 60 90 120 min
clamping
(vena cava inferior)

FIG. 5

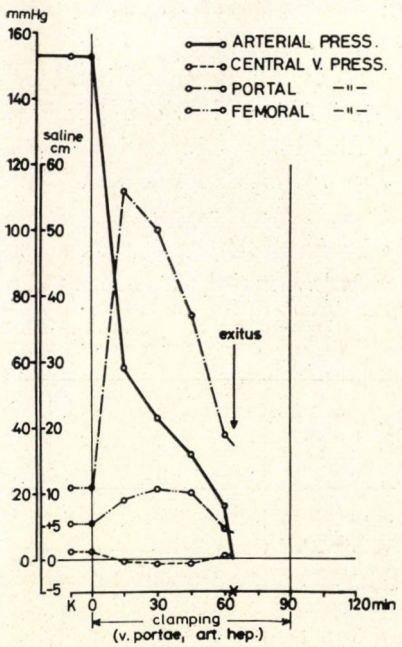

mmHg
160
140
120
100
80
60
40
20
0
-5
saline
cm
60
50
40
30
20
10
+5
0
ARTERIAL PRESS.
CENTRAL V. PRESS.
PORTAL —"—
FEMORAL —"—
exitus
K 0 30 60 90 120 min
clamping
(v. portae, art. hep.)

FIG. 6

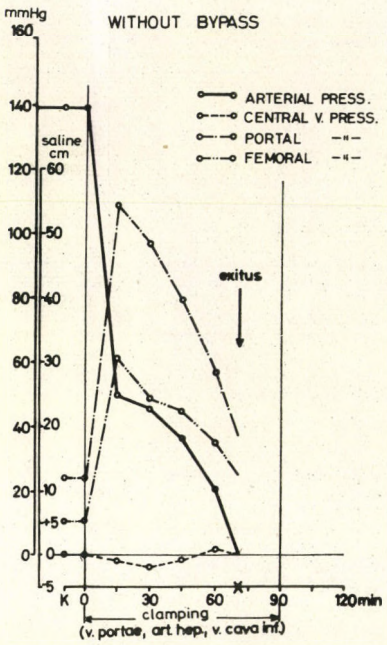


FIG. 7

reduction of the caval pressure pointed to collateral flow. No animal was lost in these experiments.

Combined vascular compression (hepatic artery + portal vein, or hepatic artery + portal vein + inferior vena cava) induced a rapid and steep fall in arterial pressure and killed the animals in 60 to 70 min. These phenomena were essentially the same as those caused by the interruption of portal blood flow.

The drop of blood pressure following vascular compression is regarded by several workers [13, 15] as mainly due to a reduction in circulating blood

TABLE II

Ligated vessel	Decrease in circulating blood volume per cent	Volume of blood in bypass ml/min.
Hepatic artery + portal vein	45—50	—
Hepatic artery + portal vein with bypass	25—29	120—180
Hepatic artery + portal vein + inferior vena cava	55—60	—
Hepatic artery + portal vein + inferior vena cava with lieno-jugular bypass	35—40	110—150
Hepatic artery + portal vein + inferior vena cava with femoro-jugular and lieno-jugular bypasses	25—35	210—280

volume. However, experiments made with labelled compounds showed that portal congestion is mainly responsible for the diminution of circulating blood. Compression of the vena cava intensifies this phenomenon only slightly (Table II).

Bypasses temporarily relieve the circulatory disturbances following vascular compression, and prolong the time of survival (Figs 8, 9, 10).

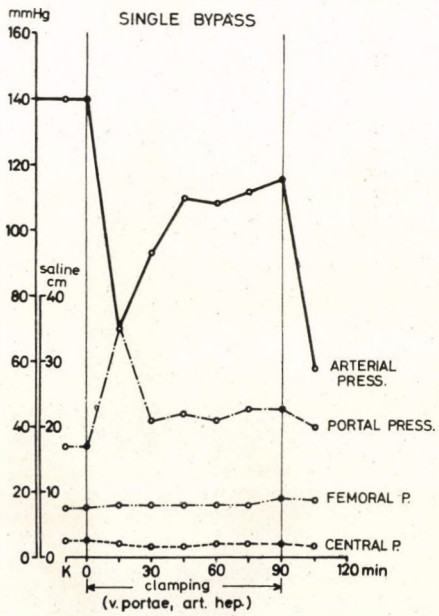


FIG. 8

By combining the compression of the hepatic afferent vessels with lieno-jugular bypass it was possible to stabilize arterial pressure at 100 to 120 mm Hg and to maintain portal pressure below 20 cm H_2O. In the meantime, the volume of circulating blood underwent a diminution of 25 to 29 % (instead of 45 to 50 % without a shunt). After having survived the vascular compression, the animals died 30 min after the release of the vessels.

Conditions of arterial pressure were likewise improved by a lieno-jugular bypass in cases of triple vascular compression, although the drop of pressure was more pronounced (Fig. 9) and circulating blood volume was not so much reduced in such cases. The animals died after release of the compression.

The establishment of two bypasses instead of one shunt during triple compression made no essential difference in respect of arterial pressure. The efficacy of two bypasses was nevertheless evidenced by a less pronounced reduction of the circulating blood volume and a prolongation of survival (Fig. 10 and Table II).

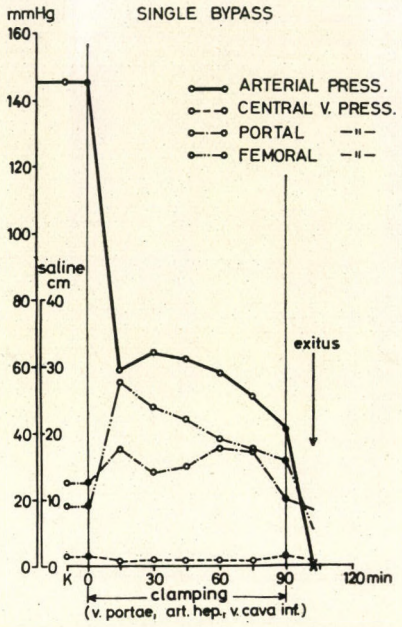

mmHg
SINGLE BYPASS
ARTERIAL PRESS.
CENTRAL V. PRESS.
PORTAL —"—
FEMORAL —"—
saline cm
exitus
K 0 30 60 90 120 min
clamping
(v. portae, art. hep., v. cava inf.)

FIG. 9

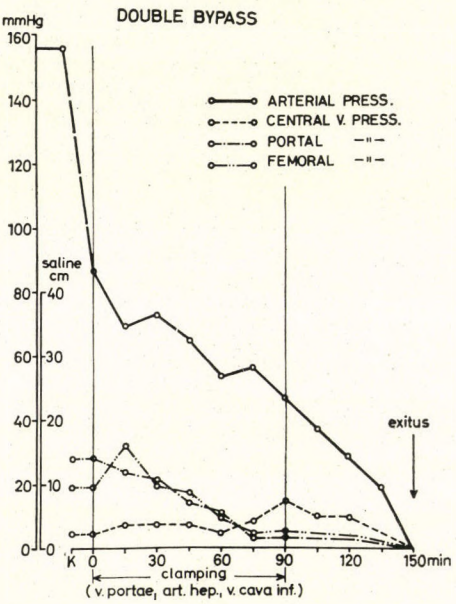

mmHg
DOUBLE BYPASS
ARTERIAL PRESS.
CENTRAL V. PRESS.
PORTAL —"—
FEMORAL —"—
saline cm
exitus
K 0 30 60 90 120 150 min
clamping
(v. portae, art. hep., v. cava inf.)

FIG. 10

Discussion

During liver transplantation most dogs developed severe arterial hypotension in the anhepatic phase, and it was impossible to prevent or improve it by blood and fluid substitution. Early survival is decisively determined by the degree and duration of hypotension in the anhepatic phase, a fact of practical significance.

Numerous authors [8, 11, 13, 18, etc.] attribute the hypotension in the anhepatic phase of liver transplantation to the interruption of blood flow in the portal vein and in the inferior vena cava. MOORE et al. [13] counteracted it by the insertion of a T-tube for the establishment of caval-jugular and portal-jugular bypass. STARZL [17] combined the portal-caval shunt with femoro-jugular bypass. CALNE et al. [4], experimenting with pigs, found that the interruption of venous circulation did not induce such a grave hypotension as it did in dogs. Accordingly, they used spleno-jugular bypass only for portal decompression. Similar observations were made in connexion with liver transplantation in monkeys.

Healthy dogs seem to be more prone to develop grave arterial disturbances in the anhepatic phase than are dogs with liver injury. After having ligated the bile duct of dogs for 2 months, PICACHE et al. [14] performed successful liver transplantation without bypass despite the bad general condition of the animals. Portal hypertension, having developed in the course of obstructive jaundice, opened the preformed portal-caval shunts which prevented splanchnic congestion and the disturbance of arterial circulation in the anhepatic phase.

Our experiments have shown that the interruption of venous flow during hepatectomy provokes a radical drop of arterial pressure in dogs. Bypasses prevent this condition only partially and temporarily.

A simultaneous closure of all afferent vessels in the liver of dogs is known to be promptly fatal. Arterial pressure decreases to half its value in a few minutes after portal occlusion, and the animals die of circulatory failure in one hour [1]. Although ligation of the hepatic artery does not induce acute circulatory failure, its result is likewise fatal. While some authors [5] attribute death following portal occlusion to the sudden diminution of circulating blood volume, others [9] do not think this alone would suffice to explain the phenomenon. Several data make it probable that the elimination of hepatic circulation, too, may contribute to the development of arterial hypotension in the anhepatic phase. Also, disturbances in the disintegration of vasoactive substances [6, 7, 16] and the consequent metabolic acidosis [12] might also have a role.

The fall of arterial pressure at the beginning of the anhepatic phase may solely be due to a reduction in the volume of circulating blood caused

by the vascular compression and the subsequent reflex phenomena following splanchnic congestion [2, 20]. The latter is undoubtedly less severe if two (instead of one) bypasses are opened. Our results make it, however, clear that, as regards arterial circulation, the difference is not significant. We now do not create double bypasses in our experiments because they increase the technical difficulties and the risk of thrombo-embolism. Portal congestion being mainly responsible for the development of circulatory disturbances, its relief is thought to be sufficient.

A further diminution of arterial pressure in the later course of the anhepatic phase may be partly due to hepatic dysfunction. Application of extracorporeal liver, hypothermia and the prevention of metabolic acidosis might be considered in order to parry a still further drop of blood pressure. Experiments of this nature are now in progress.

Conclusions

(1) A sudden drop of arterial pressure supervenes in the anhepatic phase of liver transplantation in dogs which kills the animals within 70 min. Degree and duration of the hypotension decisively influence the success of the operation.

(2) Interruption of portal flow and the consequent splanchnic congestion are mainly responsible for the circulatory disturbances at the beginning of the anhepatic phase. Occlusion of the inferior vena cava and of the hepatic artery does not significantly aggravate this situation.

(3) Decompression of the splanchnic area by lieno-jugular bypass alone is sufficient: its combination with a femoro-jugular shunt does not essentially improve circulatory conditions.

(4) The consequences of lacking hepatic activity (release of vasoactive substances, metabolic acidosis) may further decrease blood pressure in the later course of the anhepatic phase. Extracorporeal liver or hypothermia may be applied as countermeasures.

References

1. Bernard, C.: Leçons sur le Diabète et la Glycogenèse Animale. J. B. Baillière et Fils Paris 1877 P. 316. (Cit. Johnstone, F.E.C.).
2. Boyce, F. F., Lampert, R., McFedridge, E. M.: J. Lab. clin. Med. **20,** 935 (1935).
3. Brunschwig, A., Bigelow, R., Nicholas, A.: Surgery **17,** 781 (1945).
4. Calne, R. A., White, H. J. O., Yoffa, E. D.: Brit. med. J. **4,** 645 (1967).
5. Elman, R., Cole, W. H.: Arch. Surg. **28,** 1116 (1934).
6. Fonkalsrude, E. W., Longmire, W. P.: Surg. Forum **18,** 379 (1967).
7. Fonkalsrude, E. W., Longmire, W. P.: J. surg. Res. **8,** 367 (1967).
8. Goodrich, E. O., Welch, H. F., Nelson, J. A.: Surgery **39,** 244 (1956).
9. Johnstone, F. E. C.: Surgery **41,** 958 (1957).
10. Karácsonyi, A., Alánt, O., Faller, J., Szécsény, A., Kokas, P., Kerényi, I.: Magy. Seb. In press.
11. Kaupp, H. A., Starzl, T. E.: Surgery **48,** 330 (1960).

12. Lie, T. S., Albrecht, F.: Zbl. Chir. **96,** 272 (1971).
13. Moore, F. D., Brownell Wheeler, H., Demissianos, H. V.: Ann. Surg. **152,** 374 (1960).
14. Picache, R. S., Kapur Brij, M. L., Starzl, T. E.: Surgery **67,** 319 (1970).
15. Raffucci, F. L.: Surgery **33,** 342 (1953).
16. Schorr, E.: Science **102,** 489 (1945).
17. Starzl, T. E., Bernhardt, V. M., Benvenuto, R.: Surgery **46,** 880 (1959).
18. Starzl, T. E., Kaupp, H. A., Brock, D. R.: Surg. Gynec. Obstet. **111,** 733 (1960).
19. Starzl, T. E., Marchioro, T. L., Von Kaulla, K. N.: Surg. Gynec. Obstet. **117,** 659 (1963).
20. Stuart, F. P., Torres, E., Hester, W. J., Dammin, G. J.: Ann. Surg. **165,** 325 (1967).

Durchblutungsänderungen in der anhepatischen Phase der experimentellen Lebertransplantation

Von

S. Karácsonyi, J. Faller, G. Simó, A. Szécsény, Gy. Zsigmond, I. Kerényi und P. Kokas

In der anhepatischen Phase der bei Hunden durchgeführten Lebertransplantation entwickelt sich ein schwerer arterieller Blutdruckabfall, welcher ohne entsprechende therapeutische Eingriffe, innerhalb von 70 Minuten zum Verenden der Tiere führt.

Die wichtigsten Faktoren der sich in der ersten Phase des anhepatischen Zustands abspielenden Kreislaufstörung sind die Unterbrechung der Portakontinuität und die darauffolgende splanchnische Stauung.

Die Verfertigung eines, die Dekompression des splanchnischen Gebietes sichernden lieno-jugularen Bypasses erweist sich als wirksam; der gleichzeitig angewandte femoro-jugulare Bypass vermag den Kreislauf nicht wesentlich zu bessern.

In der späteren Phase des anhepatischen Zustands kommen wahrscheinlich auch andere Folgen der fehlenden Leberfunktion zur Geltung.

Изменения кровообращения в беспеченочной фазе экспериментальной трансплантации печени

Ш. Карачоньи, Й. Фаллер, Г. Шимо, А. Сечень, Д. Жигмонд, И. Кереньи и П. Коқаш

У собак в беспеченочной фазе пересадки печени возникает тяжелое падение кровяного давления, что без соответствующего вмешательства в пределах 70 минут приводит к гибели животных.

Важнейшим фактором расстройства кровообращения, развивающегося в первой фазе беспеченочного состояния, является нарушение непрерывности воротной вены и последующий застой в чревной области.

Лиено-югулярный байпасс, обеспечивающий декомпрессию чревной области, сам по себе оказывается достаточным, так как одновременное применение феморо-югулярного байпасса не вызывает существенного улучшения циркуляции.

В позднейшей фазе беспеченочного состояния, предположительно, сказываются также последствия отсутствия функции печени.

Dr. Sándor Karácsonyi
Dr. József Faller
Dr. Gábor Simó
Dr. Andor Szécsény
Dr. Gyula Zsigmond
Imre Kerényi
Péter Kokas

I. Sebészeti Klinika,
Budapest VIII., Üllői út 78.
Hungary

Acta Chirurgica Academiae Scientiarum Hungaricae, Tomus 13 (2), pp. 153—163 (1972)

Development of Collateral Circulation

II. Acute and Chronic Experiments

By

Gy. Gyurkó and R. Czehelnik

Institute of Surgical Anatomy and Surgery (Head: Prof. Gy. Bornemisza), University Medical School, Debrecen

(Received October 24, 1970)

The development of collateral circulation in the aortic-iliac-femoral region has been studied in 40 long surviving dogs in which the formation of collateral circulation was regarded as accomplished. The effect of systematically administered Paniverin®, noradrenaline and dextran 40 was observed both on the side with intact and on that with impaired outflow tract. At rest, the volume of blood flowing through the collateral vessels approximated that of the intact main trunk, but was far behind during maximum work. A lesion of the outflow tract, i.e. a second structure or occlusion in the distal segment of the trunk, was followed by a reduction of the pressure gradient between the collateral branches bridging the proximal impediment so that the rate of blood flow was diminished. The lower transporting capacity of the collateral tract resulted in a reduced perfusion of the extremities.

Paniverin® induced a slight increase in flow on both the intact and the damaged side as also on the side where the outflow tract had been injured. Noradrenaline practically did not interfere with perfusion. Dextran 40 increased blood flow to a considerable extent, a therapeutically utilizable phenomenon.

In earlier experiments [4] we studied the effect on the development of collateral circulation of the pressure gradient, volume of blood flow, pressure, peripheral resistance and conditions in the outflow tract. The experiments allowed to analyse the factors influencing blood flow, to imitate conditions occurring in clinical practice and to demonstrate changes in flow due to the changed pressure gradient. In the present experiments we created conditions imitating those frequently occurring in human pathology in order to study the development of collateral blood flow and to examine the effect of various factors on perfusion.

Material and method

In 40 dogs of both sexes and medium body weight, under anaesthesia, the right iliac artery of 8 animals (Group I) was ligated at its origin by a thick silk thread, while the contralateral vessel was left unchanged (Fig. 1a).

Both iliac arteries and the middle sacral artery of other 8 animals (Group II) were constricted at the origin by a wire 1 mm in diameter fastened with a thick silk thread; besides, the femoral artery was ligated in the middle third of the right thigh, while the left side remained unchanged (Fig. 1b). The resulting constriction in the iliac and sacral arteries amounted to 90%, as calculated from the respective diameter of the arteries and the wires.

Group III contained likewise 8 animals. Both iliac arteries were ligated at their origin and a stricture was created above a 0.5 mm wire at a distance of 2 cm from the origin of the left iliac artery as also in the femoral artery in the middle third of the right thigh (Fig. 1c). The resulting reduction of the lumen averaged 96%. Blood pressure was measured during the interventions by means of a No. 18 cannula, immediately above the trifurcation of the aorta, below the groin in the right femoral artery before and after vascular compression or ligation.

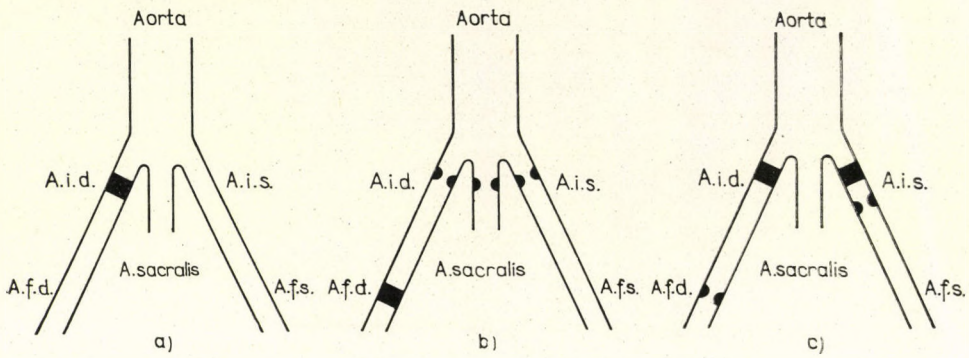


FIG. 1/a—c. Schematic illustrations of interventions performed on the animals of Groups I, II and III. A.i.d. = right iliac artery; A.i.s. = left iliac artery; A.f.d. = right femoral artery; A.f.s. = left femoral artery

The animals received the usual postoperative treatment and were sacrificed between the 30th and the 360th day. We made arteriographic examinations before killing and, having sacrificed the animals, we dissected free the aortic-iliac-femoral vessel system together with the major branches and fixed it in formalin.

Animals older than 6 months in whom the development of the collateral system had practically terminated were anaesthetized and heparinized before being killed; we isolated the common carotid artery, the external jugular vein, the segment of both femoral arteries and veins subjacent to the inguinal ligament. Blood pressure was measured in both femoral arteries and a manometer was inserted into the common carotid artery. Both legs of an identically dimensioned T-shaped rubber tube, the one proximally, the other distally, were introduced into both femoral veins. Temporary compression of the proximal and release of the free leg allowed to determine blood flow in these veins. We measured cardiac output simultaneously in both femoral veins, and determined it in the external jugular vein following a 10-min. infusion of 2.0 ml Paniverin®*, 200 mg urethane and 1.0 ml noradrenaline as also after the administration of 200—300 ml of dextran 40 (15 ml/kg). Systemic pressure was registered meanwhile by a manometer connected to the carotid artery. Blood was returned to the circulation through the external jugular vein. Viscosity of the blood was determined at 38°C by means of a Hoepfler type viscometer at the beginning of the experiment and after the administration of dextran 40. Blood was sampled by means of the needle used for the determination of blood pressure from both femoral arteries and the carotid at the outset of the experiment, and only from the carotid artery after the administration of dextran 40. The members of this group were likewise subjected to angiography.

Group IV consisted of 8 animals in which an about 4 to 5 cm portion of the aorta was obstructed after an operation on the abdominal aorta performed 150 days before.

Group V (8 control animals). The following parameters were determined: mean pressure in the carotid and femoral arteries, free outflow from the femoral artery and vein (measured by means of identically dimensioned tubes), and the aortogram.

* A combination of 17.6 mg nicotinic acid and 78 mg of 6,7,3′,4′-tetraethoxy l-benzole 1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline hydrochloride.

Results

Ligation of the iliac artery (Group I) was followed by a significant drop in blood pressure (Table I). In Group II (constriction of iliac artery) mean intraoperative aortic pressure was 120 mm Hg; in the femoral artery it amounted to 110 mm Hg before and to 120 mm Hg after the intervention. It would follow that the 10 mm Hg drop of pressure induced by the constriction disappears when the outflow tract undergoes gross impairment so that the pressure becomes practically identical at the two terminal points of the collateral vessels. Stimulation to form collateral communications occurs in such cases only above and below the femoral ligature.

TABLE I

Intraoperative blood pressure in Groups I, II, III

Type of intervention (group)	Number of cases examined	Mean blood pressure (mm Hg) in				
		abdominal aorta	femoral artery before distal intervention	Aortic-femoral difference	femoral artery above the intervention	Difference between pre- and postoperative value
I	5	110	40	70	—	—
II	5	120	110	10	120	10
III	5	103	37	66	40	3

In Group III, mean aortic pressure was 103 mm Hg, that in the femoral artery 37 mm Hg, so that the iliac ligature had caused a fall of 66 mm Hg. Femoral compression caused but a negligible (3 mm Hg) further reduction of the blood pressure which is not surprising since a deterioration of the outflow tract cannot produce any essential change if distal pressure and flow are a limine very low.

The results of functional examinations performed before sacrifice are shown in Table II. In Groups II and III, mean carotid pressure exceeded by 33 mm Hg that in the left femoral artery. Owing to the constriction of the outflow tract, pressure below the inguinal flexure in the right femoral artery exceeded that in the contralateral vessel by 5 mm Hg in Group II and by 3 mm Hg in Group III.

Comparison of blood pressures at the operation and at the end of the long survival period shows that the respective pressure gradients of 70 and 63 mm Hg in Groups I and III fell to 28 and 30 mm Hg, a phenomenon in proof of collateral dilatation.

The volume of blood flow in Group I was 14 ml/min. on the right, 24 ml/min. on the left side; corresponding values in Group II were 15 and 32

TABLE II

Blood pressure and flow before and after drug treatment in Groups I, II, III. A.c.c. = common carotid artery; A.f.d. = right femoral artery; A.f.s. = left femoral artery; V.f.d. = right femoral vein; V.f.s. = left femoral vein

Type of intervention (groups)	Prior to drug treatment					After the administration of Paniverin				
	Mean arterial pressure (mmHg)			Blood flow ml/min.		Mean carotid pressure ml/min.	Blood flow ml/min.		Blood flow as per cent of initial value	
	A.c.c.	A.f.d.	A.f.s.	V.f.d.	V.f.s.		V.f.d.	V.f.s.	V.f.d.	V.f.s.
I	123	95	117	14	24	99	26	40	186	167
II	118	90	85	15	32	93	19	32	127	100
III	120	90	87	20	37	95	23	42	115	113

ml/min., in Group III 20 and 37 ml/min. The fact that values on the right side were lower shows that the development of collateral paths was inferior in Groups II and III owing to the constriction or occlusion of the main outflow tract.

Systemic mean pressure following the administration of Paniverin® fell but slightly (by 24, 25 and 25 mm Hg respectively in Groups I, II and III), while, owing to the vasodilating effect of the drug, peripheral resistance became less. As a result of these two factors, blood flow in Group I increased considerably, and remained unchanged or increased very little in the other groups (Fig. 2). It seems therefore that the intravenous administration of vasodilators increases collateral perfusion only moderately (especially if the outflow tract is impaired), further, that they have the same effect on intact and impaired vessels.

Noradrenaline, which intensifies peripheral resistance and systemic pressure, produced practically no effect on the perfusion of the extremities (Table III).

Infusion of dextran 40 intensified collateral circulation considerably (Table III). Although the increase was striking on both sides, it seemed higher on the side of the damaged outflow tract (Groups II and III). The significant increase of blood flow was due to the augmented volume of circulating blood, the increased cardiac output, the decreased elevation of blood pressure as well as to the reduced viscosity and haematocrit resulting in a decrease of vascular resistance.

Values for the haematocrit as compared to the sample taken from the carotid artery are assembled in Table IV, In Group I they were lower in the right and identical in the left femoral artery. Differences in Groups II and III were negligible. That the difference between the extremity with intact and that with impaired circulation was more marked in Group I points to the phenomenon described in literature as plasma skimming. Dilution produced

TABLE III

Blood pressure and flow before and after the administration of noradrenaline and dextran 40 in Groups I, II, III

Abbreviations as in Table II

Type of intervention (groups)	Before drug			After noradrenaline					After dextran 40				
	Mean pressure in common carotid (mm Hg)	Blood flow ml/min.		Mean pressure in common carotid (mm Hg)	Blood flow ml/min.		Blood flow in per cent of initial value		Mean pressure in common carotid (mm Hg)	Blood flow ml/min.		Blood flow in per cent of initial value	
		V.f.d.	V.f.s.		V.f.d.	V.f.s.	V.f.d.	V.f.s.		V.f.d.	V.f.s.	V.f.d.	V.f.s.
I	123	14	24	180	14	22	100	92	126	29	55	107	229
II	118	15	32	175	18	39	120	122	120	42	51	280	159
III	120	20	37	175	20	36	100	97	127	34	47	170	127

TABLE IV

Viscosity and haematocrit values in Groups I, II, III

Notations as in Table II

Type of intervention (groups)	Viscosity of blood (cP)		Packed cell volume			
	Initial	After dextran 40	A.c.c.	A.f.d.	A.f.s.	After dextran 40
I	4.43	3.75	44	41	44	28
II	4.47	3.86	50	49	50	34
III	4.68	4.32	50	49	50	38

TABLE V

Blood pressure and flow in Groups IV and V

Type of intervention (groups)	Number of cases examined	Mean blood pressure (mm Hg)		Difference in blood pressure (mm Hg)	Free outflow from femoral artery ml/min.	Free outflow from femoral vein ml/min.
		In common carotid	In femoral artery			
IV	8	108	70	38	217	56
V	8	112	112	0	467	64

by dextran 40 reduced the haematocrit by 16, 16 and 12 respectively in Groups I, II and III, the decrease in viscosity following dextran 40 amounted to 0.36—0.67 cP.

Systemic pressure in the animals with abdominal aortic obstruction (Table V) averaged 108 mm Hg, while the mean pressure in the femoral artery

amounted to 70 mm Hg, meaning a fall of 38 mm Hg. Free outflow in the femoral vein (which is essentially the same as its fraction of cardiac output when the extremity is at rest) was 56 ml/min. on the average while free outflow in the femoral artery (which corresponds to the maximum perfusion of the extremity) amounted to 217 ml/min. Of course, a perfusion of this magnitude is impossible even if peripheral resistance decreases to the conceivable lowest value and has therefore to be regarded as the theoretically maximum perfusion of the extremity. There was no fall in blood pressure in the controls with unimpaired aorta; free venous outflow amounted to 64 ml/min., and free blood flow in the femoral artery to 467 ml/min.

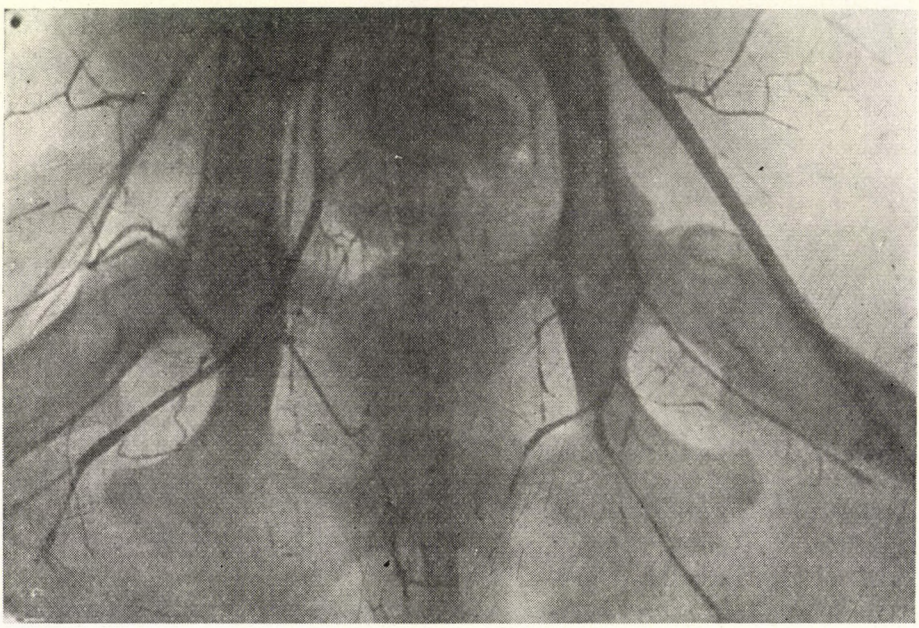


FIG. 2. Aortic-iliac-femoral angiogram of one animal of Group I, 6 months after the intervention

A comparison of the two groups makes it clear that, as regards blood flow in the extremity at rest, there was no essential difference between animals with well developed collateral circulation and those with intact aorta. Maximum flow in the femoral artery was at the same time twice as high in the latter group. (Mean body weight was approximately equal in the two groups.) Maximum flow was 3.9 times higher than the resting value in the experimental group, and 7.3 times higher in the control animals. It follows that however well developed they are, the transporting capacity of the collateral blood paths is considerably inferior to that of the main trunk at the time of maximum strain.

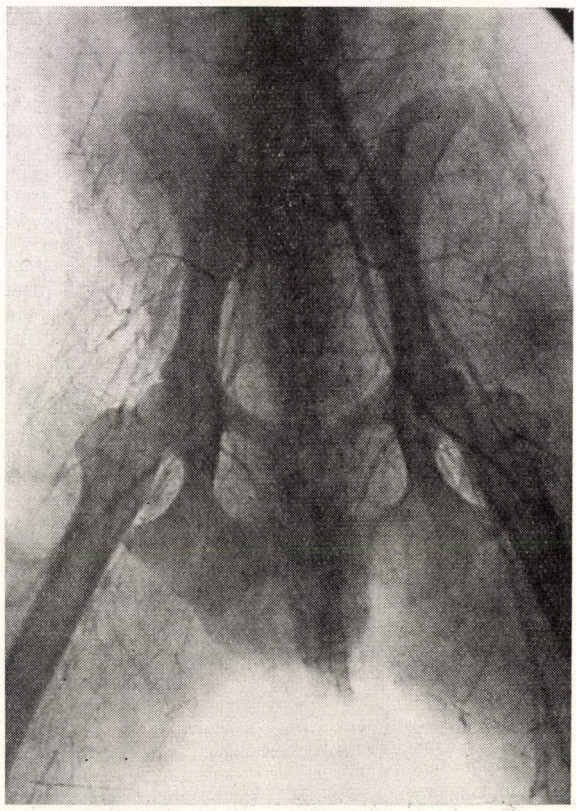


FIG. 3. Iliac-femoral angiogram of one animal of Group II, 3 months after the intervention

X-rays in Group I showed the right iliac artery as a pale narrow streak, whereas the collateral branches appeared to be well developed and to bridge the ligated iliac artery (Fig. 2). In Group II the femoral artery as also the left iliac artery seemed to fill satisfactorily distal to the constriction. Filling of the right iliac artery was less distinct, and that of the femoral artery ceased in its upper third. The collateral network was much more developed on the left side (Fig. 3). A network of tortuous bypasses had formed also around the ligature of the femoral artery but blood supply still continued to be inferior on the right side (Fig. 4). The main blood path below the ligature filled poorly in Group III, and collateral circulation appeared to be rather inferior (Fig. 5). It was evident from the X-ray pictures that blood supply was poorer and collateral circulation less developed on the right side with impaired outflow.

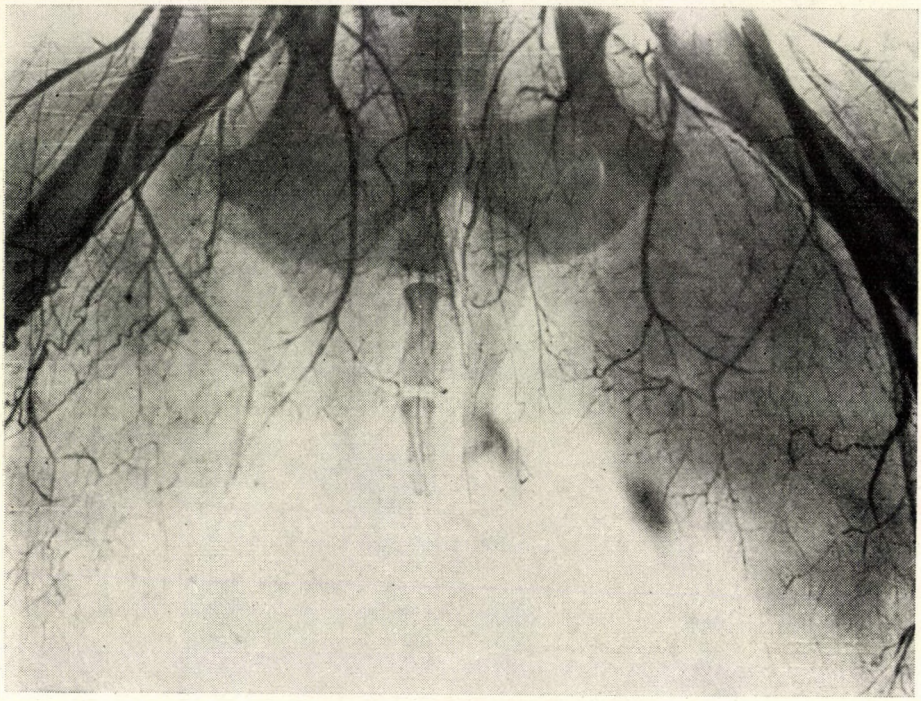


FIG. 4. Right and left femoral angiogram of one animal of Group II, 6 months after the intervention

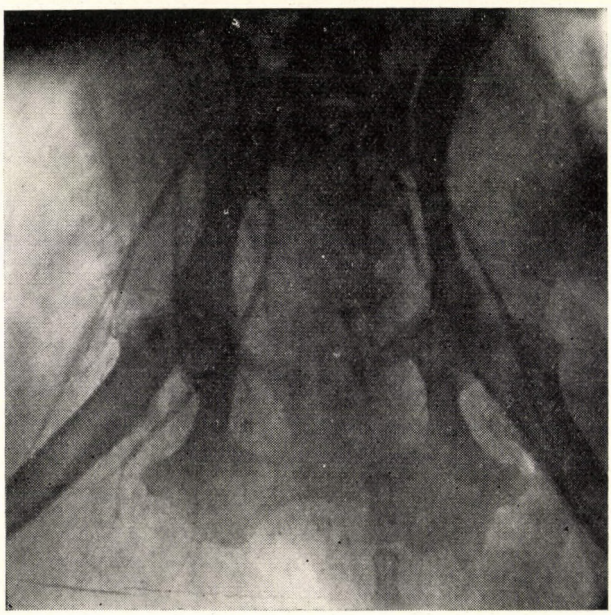


FIG. 5. Iliac-femoral angiogram of one animal of Group III, 6 months after the intervention

Discussion

At rest, blood supply in the controls was just slightly better than in animals with obstructed abdominal aorta and well developed collateral circulation, while the achievable maximum of femoral blood flow in intact animals was more than double that in animals with a ligated abdominal aorta. In the latter group the pressure gradient between the segments above and below the occlusion was significant even at rest (mean, 38 mm Hg). The intraoperative pressure gradient was reduced in Groups I and III (70 and 63 mm Hg, respectively), but the values were still 29 and 30 mm Hg after nearly 12 months. Thus, once the collateral circulation has fully developed, the pressure gradient is higher if the aorta and less high if the iliac-femoral segment is obstructed.

Constriction of the outflow tract delays the formation of a collateral network. This is evident from the X-rays and from the data regarding blood flow in the limbs. As to the latter, flow in the right hindleg was only half of that in the left one (Groups II, III). This was due to the noxious influence of the double hindrance. Vasodilating drugs improve collateral blood flow only slightly, and their effect is the same on the intact as on the damaged side. The observation that noradrenaline left perfusion practically unchanged is in contradiction to certain reports [1, 2, 3].

Infusion of dextran 40 considerably promoted circulation in the intact and in the impaired limbs alike, and did so even in cases of impeded outflow. The increase of flow in the right hindleg amounted to 170—280% in good agreement with the results of other authors [5, 6, 7, 8]. The significant increase in blood flow was due to reduced resistance, a result of the augmented circulating blood volume, the increased cardiac output, the lesser rise of blood pressure, low viscosity and reduced haematocrit. Besides, dextran 40 may have other still unelucidated effects. Since the increase in blood flow exceeds the decrease in haematocrit, it may be assumed that dextran 40 enhances the oxygen supply to the tissues, an assumption supported by clinical observations [5]. This drug reduced the viscosity of blood by 0.36—0.67 cP.

Conclusions

(1) At rest, blood flow in animals with their abdominal aorta occluded was just slightly inferior to that in healthy controls, while the difference in favour of the latter was significant in cases of maximum perfusion. It follows that, however well developed, the capacity of the collateral network remains considerably inferior to that of the main trunk during maximum exertion.

(2) Reduction of the outflow tract impedes the full development of

collateral circulation and results in diminished blood flow on the side of disturbance.

(3) Paniverin® stimulates collateral circulation to a slight extent only and has the same effect in the intact and the damaged limb alike. Noradrenaline has practically no effect on collateral flow.

(4) Dextran 40 significantly increases collateral circulation. This effect may be useful in clinical practice.

References

1. Coffman, J. D.: J. clin. Invest. **45,** 923 (1966).
2. Dahn, I., Hallböök, T., Larsen, O. A.: Acta chir. scand. **153,** 391 (1969).
3. Derrick, J. R.: Amer. Surg. **28,** 493 (1962).
4. Gyurkó, Gy., Czehelnik, R.: Acta chir. Acad. Sci. hung. In press.
5. Hardy, D. A., Klippel, A. P.: Amer. Surg. **35,** 468 (1969).
6. Kavee, D. J., Lichtenstein, E., Laufman, H.: Arch. Surg. **95,** 395 (1967).
7. Moraes, I., Teixeira, E., Arbit, J., Bergan, J. J.: Arch. Surg. **95,** 49 (1967).
8. Stetz, J. J., Jelinek, G. N., Wolfman, R. M., Antell, H., Fries, C. C., Stuckey, J. H.: Arch. Surg. **99,** 589 (1969).

Angaben zum Entwicklungsmechanismus des kollateralen Kreislaufs

II. Akute und chronische Tierexperimente

Von

Gy. Gyurkó und R. Czehelnik

In 40 Hundeexperimenten wurde die Entwicklung des Kollateralkreislaufs in der aorto-ilio-femoralen Region untersucht. Bei lang überlebenden Tieren, bei denen die Entwicklung des Kollateralkreislaufs als definitiv zu betrachten war, wurde die Wirkung von Paniverin, Noradrenalin sowie Rheomacrodex auf die Kollateralzirkulation mit intakter und lädierter Ausströmungsbahn registriert. Es ließ sich feststellen, daß das Perfusionsvolumen der Kollaterale im Falle einer Ruheströmung nahezu der Durchblutung des intakten Hauptstammes entspricht, bei maximaler Inanspruchnahme aber weit zurückbleibt. Bei geschädigter Ausströmungsbahn, d.h. falls auf dem distaleren Abschnitt des Gefäßstammes eine zweite Stenose oder ein Verschluß eingeschaltet wird, vermindern sich zwischen den Endpunkten der das proximale Hindernis überbrückenden Kollateralen der Druckgradient und die Strömungsgeschwindigkeit, so daß der sich entwickelte Kollateralkreislauf seiner schwächeren Entwicklung und niedrigerer Transportkapazität zufolge eine geringere Extremitätenperfusion sichert.

Durch Paniverin wurde in dem intakten und lädierten Kollateralkreislauf und auch in dem mit geschädigter Ausströmungsbahn ein kleingradiger Strömungsanstieg herbeigeführt; durch Noradrenalin wurde die Perfusion praktisch nicht beeinflußt. Die sich als bedeutend erwiesene durchblutungsteigernde Wirkung von Rheomacrodex könnte wahrscheinlich auch eine therapeutische Anwendung finden.

Данные к механизму развития коллатерального кровообращения

II. Острые и хронические опыты на животных

Д. ДЬЮРКО и Р. ЦЕХЕЛЬНИК

В опытах на 40 собаках авторы изучали развитие коллатерального кровообращения в аортально-подвздошно-бедренной области. Они изучали действие системного введения Паниверина, Норадреналина и Реомакродекса на кровообращение стороны с невредимым или пораженным путем оттока у длительно виживающих животных, у которых развитие коллатерального кровообращения, повидимому, было законченным. Было найдено, что перфузионный объем коллатералей при покое может приблизиться к объему невредимого главного ствола, однако при максимальной нагрузке их мощность далеко отстает от функциональной способности последнего. Поражение пути оттока, значит включение второго сужения или закупорки на более дистальном участке ствола сосуда, вызывает понижение градиента давления между конечными точками коллатералей, обходящими более проксимальное препятствие, и скорость кровотока уменьшается, причем сформировавшееся коллатеральное кровообращение вследствие меньшей развистости и меньшей транспортной емкости обеспечивает меньшую перфузию конечностей.

Дача Паниверина вызвала незначительное повышение перфузии, как на невредимой, так и на пораженной сторонах, а также на стороне с повреждением пути оттока. Дача Норадреналина практически не влияла на перфузию. Повышающее перфузию действие Реомакродекса очень значительное, и по мнению авторов, это действие можно использовать и в терапии.

Dr. György Gyurkó
Dr. Rózsa Czehelnik
Debrecen 12, Sebészeti Anatómiai Intézet, Hungary

Acta Chirurgica Academiae Scientiarum Hungaricae, Tomus 13 (2), pp. 165—171 (1972)

Experimentelle Untersuchung einiger bei Knochenkompression auftretender Erscheinungen

Von

J. Pintér, Gy. Lénárt und G. Rischák

Orthopädische Klinik (Direktor: Prof. Dr. A. Glauber)
der Medizinischen Semmelweis Universität
und Ungarisches Staatsinstitut für Geologie (Direktor: Dr. J. Konda),
Budapest

(Eingegangen am 16. Januar 1971)

Einige, bei Knochenkompression auftretende Erscheinungen wurden untersucht. Die Berechnungen ergaben, daß auf Wirkung einer mit identischer Kraft erfolgenden Kompression bei der Kortikalis lediglich Fixation, bei der Spongiosa dagegen ein bedeutender Druck erzielt wird, welcher wesentliche kristallstrukturelle Änderungen zur Folge hat. Anläßlich der Kompression ändern sich auch die bioelektrischen Eigenschaften des Knochens, welcher Umstand ebenfalls zur Beschleunigung der Fusion führen kann.

Einleitung

Die Bezeichnung »Kompressionsverfahren« dient in der Knochenchirurgie eigentlich als ein Sammelbegriff für die Varianten einer einzigen Methode, namentlich der Kompression der nach verschiedenen Gelenkresektionen entsprechend ausgebildeten Oberflächen mit einem geeigneten Instrument. In diesen Fällen werden von der Operationstechnik abhängig kleinere oder größere Spongiosa- und Kortikalisflächen aufeinander gedrückt. Der Druck konzentriert sich zuweilen auf eine äußerst kleine Fläche [3]. Auf die mit dem Verfahren der »Arbeitsgemeinschaft für Osteosynthese« vereinigten Bruchenden — in erster Linie auf die kortikalen Flächen — wirkt ebenfalls eine gewisse Kompression ein, obwohl dieser Druck eher als eine intensive Fixation zu betrachten ist.

Die sich entwickelnde und bereits entwickelte, das Knochengewebe betreffende Wirkung der Kompression bildete das Thema zahlreicher experimenteller Untersuchungen [2, 5, 6, 7, 10], der Wirkungsmechanismus ist aber in mancher Hinsicht noch ungeklärt. In vorliegender Arbeit wollen wir einige auf Wirkung der Kompression auftretende Erscheinungen erläutern, welche mit der Beschleunigung der Verheilung der komprimierten Knochenflächen in gewissem Zusammenhang stehen.

Mechanische Analyse

Untersucht man den auf die Knochenoberflächen einwirkenden Druck, so ergibt sich, daß zwischen den spongiösen und kortikalen Oberflächen hinsichtlich des auf eine Gebieteinheit fallenden effektiven Drucks auch im Falle eines Gesamtdrucks von identischem Ausmaß, ein Größenordnungsunterschied besteht.

Bei der Beweisführung stützten wir uns auf zuverlässige Druckrechnungen. Nach CHARNLEY [3] vermag die Druckkraft bei Kompressionsarthrodese 200 Pfund erreichen, während VENBROCKS und Mitarb. [11] bei Osteosynthese auch Werte von 30 kp/cm² vorfanden. Um feststellen zu können, wie groß die tatsächliche Knochenfläche ist, auf der sich diese Druckkraft verteilt, muß zuerst bestimmt werden, wieviel tatsächliche Knochenfläche und wieviel Höhlen auf 1 cm² Fläche fallen. Bei diesen Berechnungen können sich selbstverständlich extreme individuelle Unterschiede melden. Zunächst wollen wir die Rechnungsmethode mit Hilfe eines Beispiels darlegen.

Ein aus dem Femurkondyl eines 50jährigen Mannes exzidiertes, 0,25 cm² großes Spongiosastückchen wurde in ein Farbkissen getunkt und zwar so, daß sich nur die die Oberfläche bildenden Balken färbten. Auf der 14fachen Vergrößerung der Photoaufnahme des Präparats konnten die in der Ebene der Oberfläche liegende Trabekel mit Hilfe von Millimeterpapier oder mittels Planimetrie gemessen werden (Abb. 1). Die Messungen ergaben, daß auf der 0,25 cm² großen Spongiosafläche die Gesamtfläche der Balken in der Oberflächenebene rund 5,7 mm² beträgt. In Anbetracht dessen, daß sich die Balken der gegenüber liegenden Knochenfläche bei der Kompression nicht mit ihrer Gesamtfläche an die Balken der anderen Fläche drücken, sondern einander nur an gewissen Stellen berühren, konzentriert sich der Druck auf eine noch kleinere Oberfläche. Wenn zwei Spongiosaflächen von je 0,25 cm² Größe mit einer Druckkraft von 30 kp/cm² komprimiert werden, konzentriert sich diese Kraft — laut unserer Berechnungen — auf eine etwa 1,6 mm² große effektive Knochenfläche. Auf cm² projiziert bedeutet das, daß die Wirkung der 30 kp/cm² Kraft je cm² nur auf einer 5,4 mm² großen, sich tatsächlich berührenden Knochenfläche zur Geltung kommt. Wenn aber die vorangehend erwähnte 30 kp/cm² Kraft in Wirklichkeit nur auf eine 5,4 mm² große Knochenfläche einwirkt, so fällt auf 1 cm² (100 mm²) Knochenfläche bereits ein Druck von etwa 540 kp/cm².

Bei der Kompression der kortikalen Knochen stehen die Dinge anders. In diesen Fällen verteilt sich der Druck praktisch auf die ganze komprimierte Knochenfläche. Die die Kontinuität der Oberfläche unterbrechenden zentralen Knochenkanäle spielen wegen ihres kleinen Durchmessers in dieser Hinsicht keine Rolle. Der die Spongiosabalken belastende Druck übertrifft also den die Kortikalis belastenden Druck um eine Größenordnung.

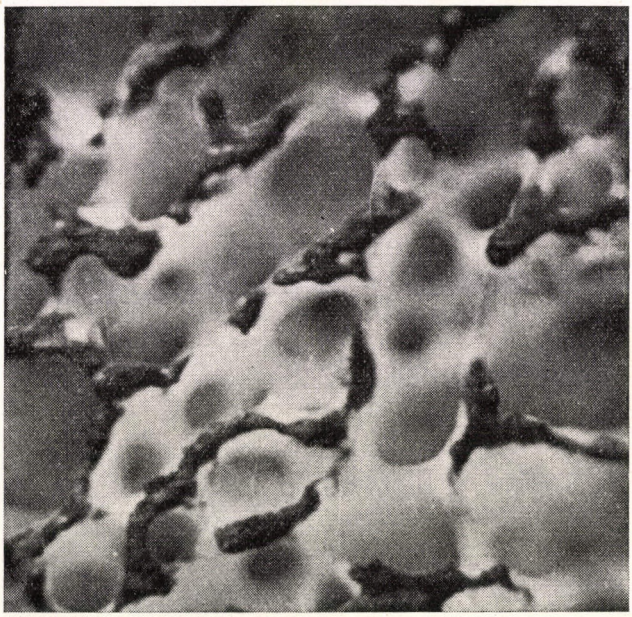


ABB. 1. Spongiosafläche (14×). Die dunklen Abschnitte entsprechen den gefärbten Trabekelflächen

Untersuchung der Kristallstruktur

Von der Hypothese ausgehend, daß der nachgewiesene Druck auch in der Kristallstruktur der Knochen Veränderungen herbeizuführen vermag, wurden folgende Knochenarten einer Untersuchung unterworfen:

1. Desantigenisierte Kalbstibia, aus der im Laufe der Konservierung die in den Gewebespalten und Höhlen befindlichen Weichteile entfernt worden waren.

2. Native Kalbstibia von 6 Monate alten Tieren.

3. Menschliche Tibia, aus der mit dem Verfahren von PAULIK und Mitarb. [8] die organischen Substanzen größtenteils entzogen worden waren.

Die Knochen wurden bis zur Verwendung bei Zimmertemperatur in einem luftdicht verschlossenen Glasgefäß aufbewahrt. Vor allem wurde der Knochen zerpulvert und das Knochenpulver mittels Röntgendiffraktometrie mit dem Müllerschen Diffraktometer Typ Mikro 111 [9] einer kristallstrukturellen Analyse unterworfen.

In der zweiten Versuchsetappe wurde das Knochenpulver 1, 2, ... 32 Minuten lang einem Druck von 500 kp/cm^2 ausgesetzt und das zusammengedrückte Knochenpulver mittels Röntgendiffraktometrie untersucht. Die ermittelten Ergebnisse wurden mit den in der ersten Serie erhaltenen verglichen.

Die Untersuchungen ergaben, daß in der mineralen Substanz des Knochens auf Wirkung einer Kompression von 30 kp/cm² keine nachweisbaren kristallstrukturellen Veränderungen entstanden. Die nach Anwendung der Kompression von 500 kp/cm² beobachteten Erscheinungen waren wie folgt:

1. Es entwickelten sich in der Kristallstruktur des Knochens praktisch unverzüglich gitterstrukturelle Veränderungen (Abb. 2);

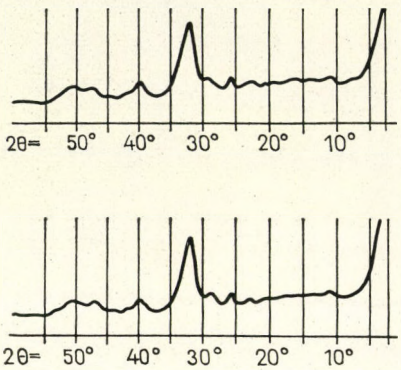


Abb. 2. Röntgendiffraktometrisches Bild des Knochens vor Kompression (oberes Bild) und nach Kompression (unteres Bild). Die Kurven unterscheiden sich besonders zwischen den Zeichen 30° und 20°

2. Der Anteil der gesamten kristallinen Substanz erhöhte sich im Knochen, während sich der Anteil der amorphen Substanz herabsetzte (Tab. I).

Die Röntgendiffraktionsanalyse der komprimierten Knochen führte zur Folgerung, daß sich im Knochen äußerst kleine, die Grenze des Kolloidzustands kaum überschreitende Kristallkeime befinden. Aufgrund der beobachteten Erscheinungen konnte angenommen werden, daß diese Keime über eine

Tabelle I

Röntgendiffraktometrische Analyse
der kristallinen und amorphen mineralen Substanz
während Kompression

Substanz und Dauer der Kompression	Zunahme der kristallinen Substanz	Abnahme der amorphen Substanz
Nativer Kalbsknochen 0'	1,00	1,00
Nativer Kalbsknochen 2'	1,035	0,97
Nativer Kalbsknochen 4'	1,062	0,963
Nativer Kalbsknochen 8'	1,092	0,958
Nativer Kalbsknochen 16'	1,104	0,952
Nativer Kalbsknochen 32'	1,112	0,947

bedeutende Aktivität verfügen und das Kristallgerüst selbst nach Übermittlung einer noch so kleinen Energie weiter bauen. Hierauf weist auch die Tatsache, daß sich der Kristallisationsprozeß unter Druck praktisch prompt in Gang setzt. Die Reserve der kristallinen Phase stammt teils aus dem amorphen Teil, teils aus der instabilen Mineralmenge des Knochens.

Druckbedingte elektrische Erscheinungen

In den Experimenten kamen aus menschlicher Tibia stammende, mittels Tiefkühlung konservierte, drei Wochen lang Freilufttrocknung ausgesetzte Knochenstückchen (Dicke: 3 mm, Oberfläche 0,5 cm²) zur Anwendung. Der Knochen-Probekörper wurde zwischen zwei mit Plexiglas isolierte Elektroden gelegt. Die Messungen erfolgten mit einem Zeissschen Projektions-Einfadenelektrometer. Zu Beginn der Messung wurde das Maß des den Knochen passie-

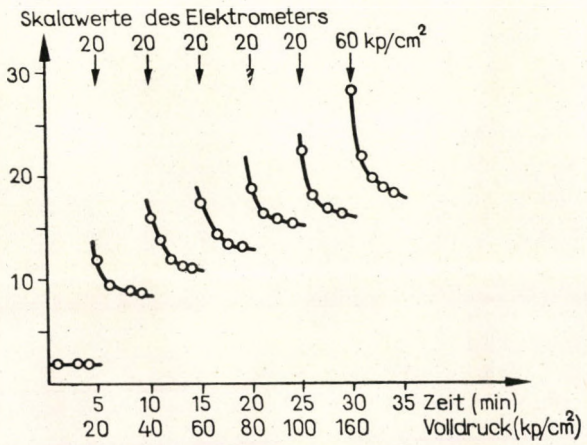


Abb. 3. Kompressionsbedingte Änderungen der elektrischen Leitung des Knochens

renden Leitungsstroms festgestellt, sodann die Knochenproben 5minütlich mit einem Druck von 10, 20, . . . 60 kp/cm² belastet. In der zweiten Versuchsserie wurden die Knochenproben mit Hilfe einer Feile zerpulvert; das Ziel der Untersuchungen war die Entscheidung der Frage, ob die zwischen den sich auf Wirkung der Kompression entwickelnden elektrischen Erscheinungen und der Knochenstruktur irgendwelche Zusammenhänge festzustellen sind. Zur Durchführung der Messungen wurde das Knochenpulver in Scheibenform gepreßt.

Sämtliche Probekörper zeigten in beiden Versuchsserien dieselbe Erscheinung. Sobald der Probekörper belastet wurde, erhöhte sich die elektrische Leitung des Körpers sprungweise, nach etwa 5 Minuten war jedoch eine Verminderung des Leitungsstroms zu registrieren. Auf Wirkung der Kompression kommt es somit zum provisorischen Anstieg der elektrischen Leitungsfähigkeit des Knochens (Abb. 3).

Besprechung

Unsere Untersuchungen und Berechnungen führten zu folgenden Feststellungen:

1. Mit identischer Kraft stattfindende Kompression sichert bei der Kortikalis lediglich einfache Fixation, bei der Spongiosa wird dadurch indessen ein bedeutender, die ersterwähnte Erscheinung um eine Größenordnung übertreffender Druck herbeigeführt.

2. Durch die auf der Spongiosa zur Geltung kommende Druckkraft werden unter experimentellen Verhältnissen bereits in kurzer Zeit wesentliche kristallstrukturelle Veränderungen verursacht. Die Ineinandersenkung und die sich unter intensivem Druck abspielende Umkristallisierung der mineralisierten Teile könnten eventuell als auslösende Ursachen des bei Kompressionsarthrodese beobachteten, in Form eines sklerotischen Streifens erscheinenden primären Kallus sein. Auf der Kortikalis tritt keine derartige Wirkung der Druckkraft in Erscheinung.

3. Durch den auf der Kortikalis zur Geltung kommenden geringeren Druck werden ebenfalls gewisse, die bioelektrischen Eigenschaften des Knochens betreffende Änderungen herbeigeführt. Aufgrund des Ohmschen Gesetzes sowie der diesbezüglichen Experimente von BASSET und Mitarb. [1] darf angenommen werden, daß die Ursache der beobachteten Erscheinung die infolge der Kompression auftretende Spannungssteigerung ist, die ihrerseits die Änderung der Ionwanderung und die Beschleunigung der Osteogenese an einigen Prädilektionsstellen zur Folge haben kann [4].

Die unter experimentellen Verhältnissen ermittelten Angaben können nur mit gewissem Vorbehalt bewertet werden, da sich die auf diese Weise herbeigeführte Kompression, welche nur als ein vereinfachtes Modell zu betrachten ist, von der Kompression des lebenden Knochens in gewisser Hinsicht unterscheidet. Die Gegenüberstellung der beiden Erscheinungen ist auch deshalb problematisch, weil zahlreiche wichtige Charakteristika des lebenden Knochens (Druckverteilung, Härteverhältnisse, rheologische, hydrodynamische Eigenschaften, Elektrolytumgebung usw.) ungeklärt sind. Die experimentelle Untersuchung dieser Parameter befindet sich in Gang, gewisse Versuche sind aber die Funktion einiger auch in vivo anwendbarer Instrumente, die wir des weiteren zu konstruieren gedenken.

Unsere Untersuchungen sprechen dafür, daß der auf das Knochengewebe ausgeübte entsprechende Druck in den mineralen bzw. physikalischen Parameter des Gewebes unter entsprechenden Verhältnissen wichtige Veränderungen auszulösen vermag. Es wäre falsch, wenn man anhand unserer Beobachtungen die Priorität der biologischen Faktoren im Heilprozeß der Knochenfraktur in Abrede stellen wollte, unseres Erachtens dürfte aber in der Be-

schleunigung der Knochenverheilung unter Kompression nebst den grundlegenden biologischen Faktoren auch den beschriebenen Veränderungen eine Bedeutung beigemessen werden.

Literatur

1. Basset, C. A. I., Becker, R. O.: Science **137,** 1063.
2. Basset, C. A. I., Pawluk, R. J., Becker, R. O.: Nature (Lond.) **204,** 652 (1962).
3. Charnley, J.: Compression Arthrodesis. Livingstone Ltd. Edinburgh, London 1953.
4. Jahn, T. L.: Clin. Orthop. **56,** 261 (1968).
5. Krompecher, I.: Die Knochenbildung. G. Fischer, Jena, 1937.
6. Krompecher, I.: Verh. Anat. Ges. **138** (1935).
7. Krompecher, I.: Langenbeck's Arch. klin. Chir. **281,** 472 (1956).
8. Paulik, F., Paulik, J., Erőss, K., Farkas, T., Vizkelety, T.: Hoppe-Seylers Z. physiol. Chem. **350,** 418 (1969).
9. Pintér, J., Rischák, G., Lénárt, G.: Clin. Orthop. **83,** 286 (1972).
10. Shamos, M. H., Lavine, L. S.: Clin. Orthop. **35,** 177 (1964).
11. Venbrocks, H. P., Münzenberger, K. J., Thomas, G.: Z. Orthop. **108,** 679 (1970).

Experimental Study of Phenomena Elicited by Bone Compression

By

J. Pintér, G. Lénárt and G. Rischák

Compression at identical pressure elicits in the cortical matter only fixation while in the spongious substance it gives rise to important changes in the crystalline structure. Compression changes moreover the bioelectric properties of the bone; this factor too may accelerate the process of fusion.

Экспериментальное изучение некоторых явлений, наблюдаемых при сжатии костей

Й. ПИНТЕР, Д. ЛЕНАРТ и Г. РИШАК

Авторами были изучены явления, возникающие при сжатии костей. Исчисления показали, что одинаковое сжатие обеспечивает на корковом веществе только фиксацию, а в губчатом веществе оно вызывает значительное давление, создающее существенные изменения кристаллической структуры. При сжатии изменяются также биоэлектрические свойства костей, что также может привести к ускорению слияния костей.

Dr. József Pintér, Dr. György Lénárt — Budapest XI. Karolina u. 27. Ungarn

Dr. Géza Rischák — Budapest XIV. Népstadion u. 14.

Acta Chirurgica Academiae Scientiarum Hungaricae, Tomus 13 (2), pp. 173–179 (1972)

Effect of Procaine on the Vessels of the Ischaemic Kidney in the Dog

By

L. TAKÁCS, L. JÓZSA and G. SZÁNTÓ

with the technical assistance of V. NETZASEK, P. MAJOR, I. ERKI
Institute of Traumatology, Budapest

(Received February 15, 1971)

The renal artery of superficially anaesthetized dogs was compressed for 2 hours; after its release, the renal hilum was infiltrated with physiological saline or 1% procaine. Eight days later the arterial bed of the kidneys was filled with 5% polyvinylchloride dissolved in a mixture of acetone and cyclohexanone. Lobar arteries in the saline group were strongly distended and showed differently shaped constrictions, while the veins failed to fill. No such phenomena were observed after treatment with procaine.

Agents blocking the autonomous nervous system generally counteract the diminution of blood flow in cases of experimental shock and blood loss [4, 8]. Prompt procaine infiltration of the renal hilum also mitigates or prevents the morphological and functional consequences of complete renal ischaemia which are essentially similar to acute renal failure in humans [5, 13].

The present experiments were designed to study the effect produced by procaine infiltration of the renal hilum following occlusion of the renal artery. We employed the corrosion technique of MUNKÁCSI et al. [9] which had yielded clinically and experimentally satisfactory results in the study of the kidney's arterial apparatus, the glomeruli and the arteriovenous shunts [6, 10].

Methods

Sixteen mongrel dogs of both sexes with 10 kg average body weight were used. After anaesthesia with 5 mg/kg morphine and ether, the right kidney was removed (control) and the left renal artery was ligated. Thereafter anaesthesia was terminated and the abdominal wall was temporarily closed. Then after 2 hours under ether anaesthesia the artery was released and into the hilum of the kidney 20 ml physiological saline (Group I) or 20 ml 1% procaine (Group II) was injected. The abdomen was then closed definitively.

With a view to studying the vascular system of the kidneys, through the renal artery 5% polyvinyl chloride dissolved in a mixture of acetone and cyclohexanone 1 : 1 was injected. The organs so filled were fixed in 30% alcohol for 3 days and then corroded by concentrated hydrochloric acid.

The right kidney was filled after its removal, the left organ either 8 days after the ligation or after the animal's spontaneous death. We examined the corrosion preparations stereomicroscopically and measured in each preparation the diameter of three lobar arteries. Serum NPN was determined on the 3rd, 6th and 8th day [11]. FISHER's two-sample *t*-test served for the comparison of the diameter of the lobar arteries. The difference between the left and the right kidney was computed in one and the same group or between Groups I and II.

Results

Group I. One animal died 3 days after the intervention, the remaining seven were sacrificed on the 8th day. The NPN level exceeded 300 mg per 100 ml in the spontaneously succumbed animal and in one of the sacrificed dogs, while it varied from 80 to 110 mg per 100 ml in four, and amounted to 48 and 51 mg per 100 ml, respectively, in the other two animals. Pretreatment NPN values were between 30 and 42 mg per 100 ml.

In the corrosion preparations, the arteries and glomeruli of the right (control) kidneys filled well and evenly (Figs 1a and 2a), while those of the left, infiltrated kidneys were generally larger. The difference amounted to

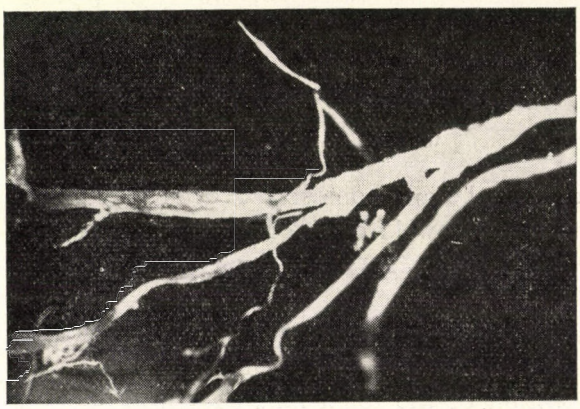


FIG. 1a. Dog No. 11. Well filled, moderately dilated lobar artery

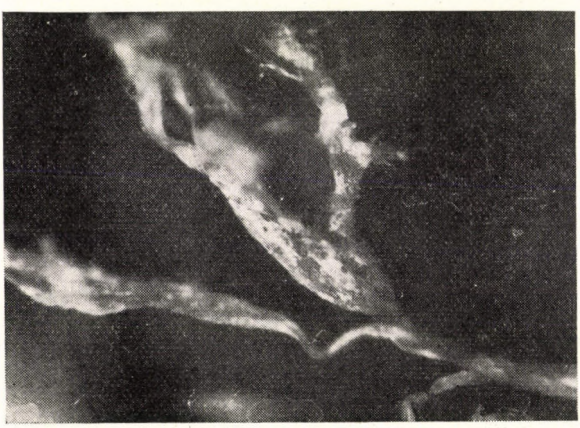


FIG. 1b. Dog No. 11. Left kidney. Marked dilatation with variable lumina of lobar arteries. Infiltration of left hilum with physiological saline. Stereomicroscopic picture, ×12.6

1—2 mm and sometimes to 5 mm. Changes were particularly marked in respect of the lobar arteries. Even gross inspection showed those on the side of ligation to be distended. The difference between the two sides was significant statistically, the diameter of the right-side control arteries was 1203 μ against 1501 μ of the infiltrated vessels on the left side (Table I).

The lobar arteries of Group I showed spindle-shaped, at certain points knobby dilatations and also minor strictures. Marked dilatation extended as far as the cortico-medullary boundary and became less pronounced after the ramifications of both the straight and the interlobar arteries. These were obstructed in an animal of this group. Filling of the glomeruli was incomplete

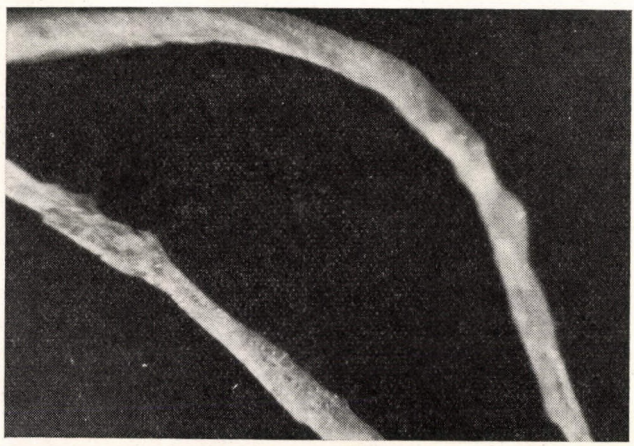


FIG. 2a. Dog No. 13. Moderately dilated lobar arteries in the uninjured right kidney

FIG. 2b. Dog No. 13. Marked luminal variation of the lobar arteries in left kidney with sporadic spindle-shaped or knobby dilatations. Infiltration of left hilum with physiological saline. Photomicrograph, $\times 25$

in two cases, and in one instance also the veins were filled. The pictures of two characteristic preparations are presented in Figs 1b and 2b.

Group II. All animals survived until the 8th day following the experiment. The NPN level rose to 150 mg per 100 ml in one, to 69 mg per 100 ml in another case; in the others it was within normal limits.

The corrosion preparations showed a less marked dilatation of the arteries than in Group I, and the dilatation, if present, involved mainly the lobar arteries. The vessels showed no essential variation in diameter. The micrometrically determined mean diameter showed no difference either between the right and the left kidney in the same group or between the kidneys of

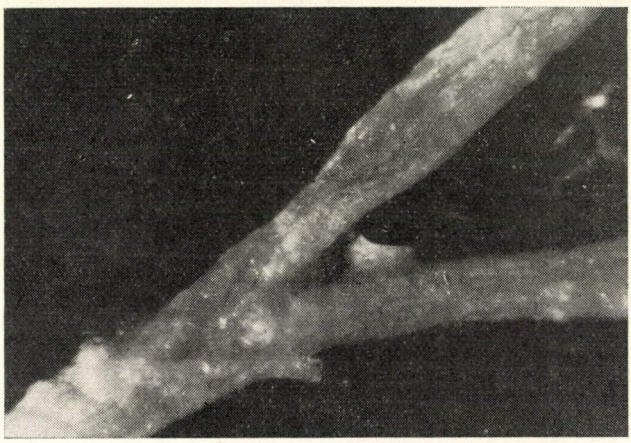


FIG. 3a. Dog No. 27. Moderately distended well filled arteries in intact right kidney

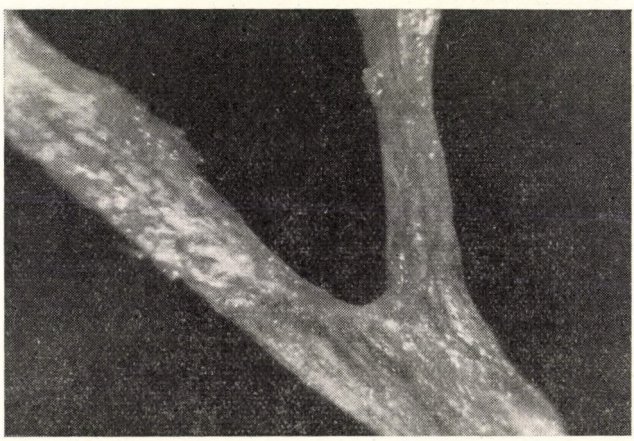


FIG. 3b. Dog No. 27. The arteries of the left kidney are moderately dilated; only minor fluctuations of the lumen are perceptible in the lobar artery. Infiltration of the left hilum with procaine. Photomicrograph, ×38

TABLE I

Diameter (μ) of the lobar arteries in ischaemic kidneys after infiltration of the hilum with physiological saline (Group I) or procaine (Group II) Right kidney: control; left kidney: infiltrated

	Group I		Group II	
	Right kidney	Left kidney	Right kidney	Left kidney
n	18	24	21	24
$\bar{x}$	1203	1501	1227	1268
S. D.	± 37	± 54	± 87	± 22

Differences:

	t		p
between right and left kidney in Group I	4.192	<	0.001
between right and left kidney in Group II	1.149	>	0.20
between Groups I and II in respect of right kidneys	0.496	>	0.60
between Groups I and II in respect of left kidneys	3.944	<	0.001

Groups I and II (Table I). The picture of the corrosion preparation of both kidneys in an animal of Group II is presented in Fig. 3. In two cases not only the glomeruli were filled but so was the efferent vessel. In two other cases venous filling and constrictions occluding the lumen of the straight artery and the afferent vessel were revealed.

Discussion

A two-hour occlusion of the renal artery in superficially anaesthetized dogs induces a grave, chiefly tubular, injury [3]. It was shown earlier [5, 13] that the consequential injury is mitigated if procaine is applied at the time of the release of the arterial ligation, but two hours later the drug has no such effect. The results of the present experiments were essentially similar: the NPN level rose only in two animals of Group II, while it exceeded the upper normal limit in all members of the control group.

With the corrosion method applied in the present study, the contrast substance fills the arterial bed and the glomeruli but cannot pass beyond the efferent vessels [9]. It was in respect of the lobar arteries that the corrosion preparations of Groups I and II differed most. These arteries were significantly wider in the control (physiological saline) group than either in the normal or the procaine-treated kidneys. By the direct determination of RBF, SELKURT [12] and BÁLINT et al. [2, 3] demonstrated that, following postischaemic renal injury, total RBF shows hardly any decrease and may even exceed the control values. The dilatation of the lobar arteries observed in our corro-

sion preparations of kidneys infiltrated with physiological saline, is in agreement with this finding. There seemed to be no direct correlation between vasodilatation of this kind (preventable by procaine) and the renal injury.

By using ^{86}Rb, BÁLINT et al. [1] observed a significant decrease of nutritive RBF after ischaemia. It is evident from our experiments that the difference between total and nutritive renal blood supply cannot apply to the arterial bed before the glomeruli and the efferent vessels which appeared to be more distended in the heavily damaged kidneys of Group I than in those of Group II. The fact that a passage of the contrast substance into the veins occurred rarely in our experiments shows that shunts like those observed by GÖMÖRI et al. [6] and by MUNKÁCSI et al. [10] in states of shock are less frequent in cases of postischaemic renal injury.

It seems obvious that the dilatations and constrictions seen in kidneys infiltrated with physiological saline are of neural origin, but their functional role is obscure.

References

1. BÁLINT, P., FEKETE, Á., HÁRSING, L., HARZA, T.: Acta med. Acad. Sci. hung. **36,** 203 (1969).
2. BÁLINT, P., FEKETE, Á., MISIK, S. B., TARABA, I.: Naunyn-Schmiedebergs Arch. exp. Path. Pharmak. **242,** 261 (1961).
3. BÁLINT, P., FEKETE, Á., TARABA, I.: Acta med. Acad. Sci. hung. **20,** 433 (1964).
4. BRANDFONBRENER, M., GELLER, H. M.: Amer. J. Physiol. **171,** 482 (1952).
5. FEKETE, Á., TARABA, I.: Acta physiol. Acad. Sci. hung. **26,** 257 (1965).
6. GÖMÖRI, P., MUNKÁCSI, I., NAGY, Z., TAKÁCS, L., KÁLLAY, K.: Acta med. Acad. Sci. hung. **18,** 119 (1962).
7. GÖMÖRI, P., MUNKÁCSI, I., SZALAY, E., VARGA, I., ZOLNAI, E.: Acta morph. Acad. Sci. hung. **16,** 353 (1968).
8. KOVÁCH, A. G. B., FÖLDI, M., MENYHÁRT, J., ERDÉLYI, A., KOLTAI, E.: Acta physiol. Acad. Sci. hung. **14,** 239 (1958).
9. MUNKÁCSI, I.: Z. wiss. Mikr. **63,** 352 (1957).
10. MUNKÁCSI, I., NAGY, Z., TAKÁCS, L., KÁLLAY, K., GÖMÖRI, P.: Rev. canad. Biol. **22,** 353 (1963).
11. RAPPAPORT, F., EICHORN, F.: Lancet **11,** 171 (1947).
12. SELKURT, E. E.: Amer. J. Physiol. **145,** 376 (1946).
13. SZÁNTÓ, GY., TAKÁCS, L., JANKOVICS, R.: Acta chir. Acad. Sci. hung. **9,** 233 (1968).

Über die Wirkung von Prokain auf das Gefäßsystem der ischämischen Hundeniere

Von

L. TAKÁCS, L. JÓZSA und GY. SZÁNTÓ

In oberflächlicher Narkose wurde die Nierenarterie von Hunden 2 Stunden lang verschlossen. Nach Lösung des Verschlusses wurde der Nierenhilus mit physiologischer Kochsalzlösung bzw. 1%iger Prokainlösung infiltriert. Nach 8 Tagen wurde das arterielle System der Nieren mit in Aceton-Cyclohexanon gelöster 5%iger Polyvinylchloridlösung aufgefüllt.

Bei der mit physiologischer Kochsalzlösung infiltrierten Gruppe waren die Aa. lobares stark erweitert und wiesen Einschnürungen auf, während sich das venöse System im allgemeinen nicht auffüllen ließ. Nach Prokaininfiltration waren keine ähnlichen Veränderungen zu beobachten.

Действие новокаина на сосудистую систему ишемической почки собаки

Л. ТАКАЧ, Л. ЙОЖА и Д. САНТО

Авторы производили у собак при поверхностном наркозе эксперименты по лигированию почечных артерий на два часа. После снятия лигатуры почечный гилюс они инфильтрировали физиологическим раствором соли или 1%-ым раствором новокаина. По истечении восьми дней артериальную систему почек заполняли 5%-ным поливинилхлоридом, растворенным в циклогексаноне ацетона.

В группе животных, у которых почечный гилюс инфильтрировали физиологическим раствором соли, лобулярные артерии были сильно расширены, на них наблюдались отшнурования различной формы, а венозная система, как правило, не заполнилась. После новокаиновой инфильтрации авторы подобных изменений не наблюдали.

Dr. Lajos Takács
Dr. László Józsa
Dr. György Szántó

Országos Traumatológiai Intézet,
Budapest VIII., Mező Imre út 17.
Hungary

Acta Chirurgica Academiae Scientiarum Hungaricae, Tomus 13 (2), pp. 181—190 (1972)

Verklebung von Geweben in der Thoraxchirurgie

Von

A. Nemes, M. Sebestény, P. Sótonyi und I. Besznyák

IV. Chirurgische Klinik, Gefäß- und Herzchirurgie (Direktor: Prof. Dr. J. Kudász) und Institut für Gerichtliche Medizin (Direktor: Prof. Dr. E. Somogyi) der Medizinischen Semmelweis Universität, Budapest

(Eingegangen am 24. Februar 1971)

Im Zusammenhang mit 45 experimentellen und 10 klinischen lungenchirurgischen Eingriffen werden Möglichkeiten und Ergebnisse der Verklebung von Geweben erläutert.

Eine unerläßliche Folge der meisten chirurgischen Eingriffe ist die künstliche Vereinigung der durchgetrennten Gewebe; zu diesem Zweck steht uns seit 1960 eine neue, zeitgemäße Methode, nämlich die Verklebung zur Verfügung. Unter den die Sicherheit, Gefahren und Möglichkeiten dieser Methode darlegenden Arbeiten befassen sich einige auch mit den thoraxchirurgischen Beziehungen [5—9, 12, 13]. In der ungarischen Literatur behandeln die Mitteilungen von Keszler und Appel [7] sowie Kőrösi und Czanik [8] das Thema. Im Bereich der Lungenchirurgie kann das Verfahren theoretisch in folgenden Fällen eine Anwendung finden:

1. Verschluß des Bronchusstumpfes,
2. Verschluß der Bronchusfistel,
3. Verhinderung des Luftverlustes an der Lungenoberfläche,
4. Sicherung von Gefäßnähten und Anastomosen,
5. Versorgung von Trachea- bzw. Ösophagusverletzungen im Laufe von Lungeneingriffen,
6. Nervenvereinigung (N. phrenicus, N. vagus, usw.).

Von diesen Verwendungsmöglichkeiten dürften Nr. 1, 2 und 3 von größter Bedeutung sein.

Obwohl die sich mit dem Thema befassenden neuesten Mitteilungen bereits über klinisches Material berichten, scheinen im Interesse der weiteren Klärung der Standpunkte auch experimentelle Beobachtungen lohnhaft zu sein.

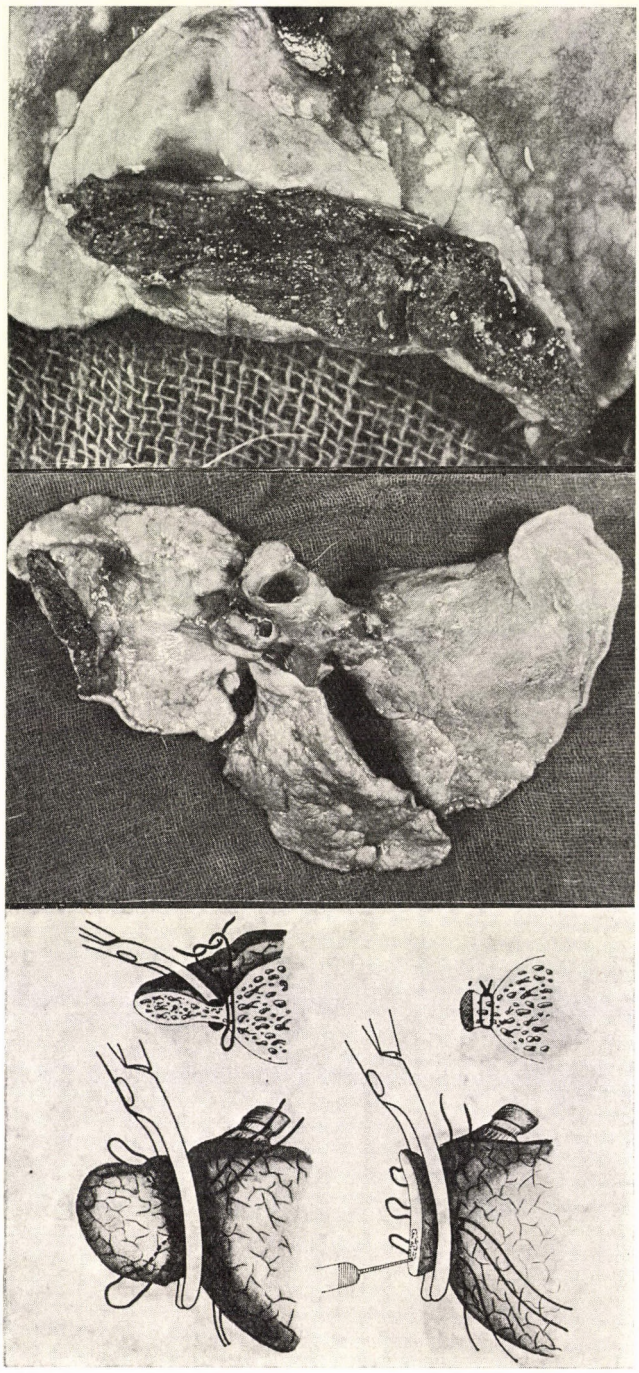


Abb. 1. Atypische Lungenresektion. Verklebte Oberfläche. Hundeversuch

Experimentelle Beobachtungen

Bei 45, 10—15 kg wiegenden Mischlingshunden beiderlei Geschlechts wurden nach Morphium-Atropin-Vorbereitung in intratrachealer Sauerstoff-NO_2-Äther-Narkose folgende Eingriffe vorgenommen:

1. Versorgung der Wundfläche atypischer (die Segmentgrenze nicht schonender) Lungenresektionen ohne Naht, mit Verklebung (5 Fälle),
2. obenstehende Operation in Kombination mit Naht (10 Fälle),
3. postpneumonektomischer Bronchusstumpf-Verschluß durch Verklebung (5 Fälle),

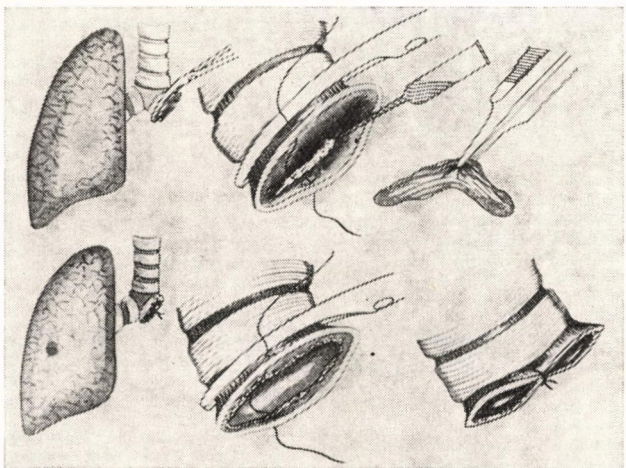


Abb. 2. Pneumonektomie mit Verklebung

4. postpneumonektomischer Bronchusstumpf-Verschluß durch Verklebung + Naht + Muskelfleck (10 Fälle),
5. Verschluß der Tracheotomie durch Verklebung (5 Fälle),
6. Verschluß der Ösophagotomie durch Verklebung (10 Fälle).

Im Interesse der Registrierung der Größe und des Erfolgs (Blutung, Ausschließung einer Thrombose) der Resektion wurde bei den ersten beiden Operationstypen durch einen Herzkatheter (Nr. 9) Opacoron eingeführt und die Pneumographie vorgenommen (Abb. 4). Zwischen dem 2. und 60. postoperativen Tag wurden gelegentlich histologische Untersuchungen durchgeführt. Bei den ersten vier Operationstypen kamen zwecks Kontrolle des Verschlusses der durch Verklebung versorgten Lungenwunde Überdruckbeatmung und Wasserprobe zur Anwendung.

In 2 der 5 Fälle, in denen die Wunde der atypischen Lungenresektion ohne Nähte durch Verklebung vereinigt worden war, entwickelte sich am 6.

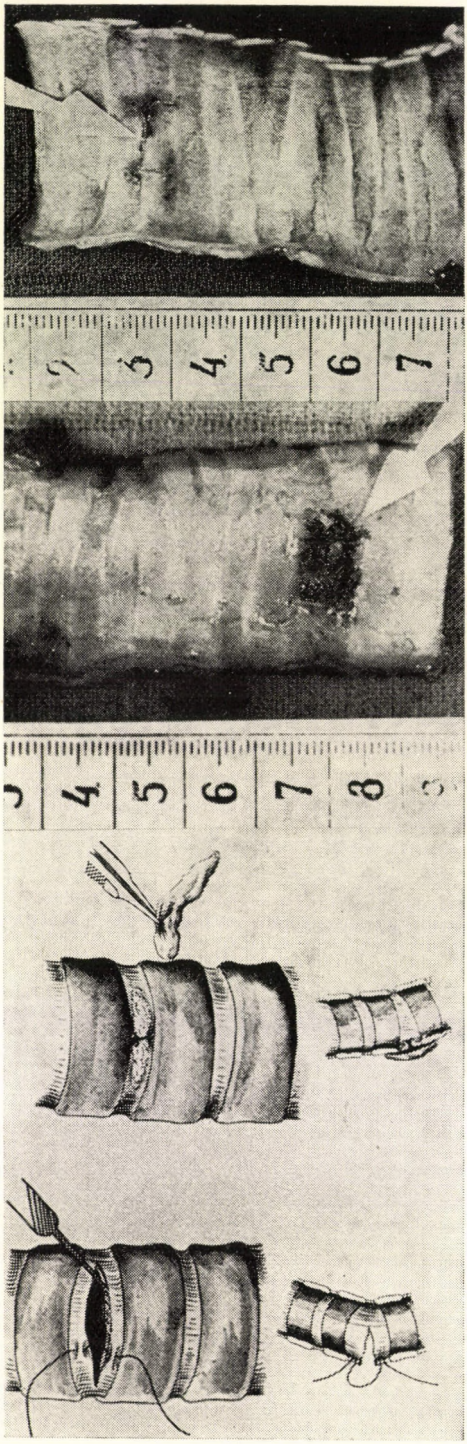


Abb. 3. Tracheotomie mit Verklebung. Äußere und innere Ansicht der verklebten Trachea

bzw. 8. postoperativen Tag ein Pneumothorax. Beim Operationstyp Nr. 2 (Verklebung + Nahtversorgung) waren keine Komplikationen zu beobachten. Das Pneumoangiogramm zeigt, daß sich die Resektion annähernd auf das Zweidrittel des Oberlappens erstreckt. Die Röntgenkontrastuntersuchung bestätigt gleichzeitig, daß auf dem Operationsgebiet keine Blutung entstand

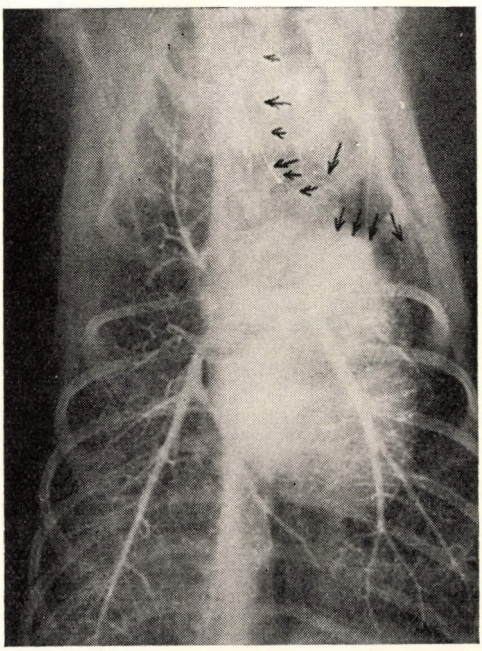


Abb. 4. Anwendung der Verklebung nach im linken Oberlappen durchgeführter atypischer Lungenresektion; pneumoangiographisches Bild. Weder Thrombose, noch Blutung. Hundeversuch

und daß in den zur Resektionsfläche verlaufenden Arterien keine retrograde Thrombose zu sehen ist.

Beim Operationstyp Nr. 3 entwickelte sich in 3 der 5 Fälle eine Stumpfinsuffizienz; wurde der Bronchusstumpf durch Verklebung + situierende Hilfsnaht + Muskelfleck verschlossen (Operationstyp Nr. 4), trat keine Komplikation auf.

Wenn die Vereinigung der Trachea- bzw. Ösophaguswunde anhand vorangehender Erfahrungen mit einer Sicherungsnaht kombiniert wurde, verlief die Heilung ohne Komplikationen.

Histologische Untersuchung

In den exzidierten Gewebeteilchen läßt sich zwischen der resezierten Lungenfläche und dem darauf verklebten Muskelabschnitt bereits makroskopisch eine, einige

mm dicke, dichte Schicht beobachten. Die entnommenen Gewebeteilchen wurden zwecks mikroskopischer Untersuchung in Formalin fixiert und in Paraffin eingebettet, sodann die 5—7 μ dicken Schnitte mit Hämatoxylin-Eosin und nach MALLORY gefärbt.

Der polymerisierten Schicht des Klebstoffs entsprechend waren Höhlen vorzufinden: in diesen befanden sich Klebstoffkörnchen, welche im Laufe der Verfertigung der Schnitte ausbrachen. An der einen Seite dieser Löcher ließ sich Lungengewebe beobachten, in der Nähe des Klebstoffs konnte die alveoläre Zeichnung nicht erkannt werden, die Stelle derselben nahmen zahlreiche Erythrozyten und einige Granulozyten ein. Nach Färbung änderten sich die Verhältnisse der fixierten Muskelabschnitte: Unter den Fasern traten zahlreiche Leukozyten und vereinzelt Erythrozyten in Erscheinung.

Sowohl die makroskopischen, als auch die mikroskopischen Befunde sprachen dafür, daß der Klebstoff auf der Lungenoberfläche eine einheitliche Schicht bildet und daß in der Ausbildung der Kontinuität der Fläche auch der zur Fixierung angewandte Muskelabschnitt eine Rolle spielt.

Unsere experimentellen Beobachtungen lassen sich in folgendem zusammenfassen:

1. Ohne Anwendung einer spannungsentlastenden Naht ist die Verklebung zur Wundvereinigung ungeeignet,
2. die neue Technik kann in der Lungenchirurgie als Hilfsmethode eine Anwendung finden,
3. durch den Klebstoff wird das Lungengewebe nicht geschädigt.

Klinische Erfahrungen

Im Besitz unserer experimentellen Angaben gingen wir auf die klinische Anwendung der Methode über. Die geringe Zahl der nächststehenden Fälle ermöglicht selbstverständlich keine weitgehenden Folgerungen, einige Angaben könnten jedoch unseres Erachtens bei der Aufarbeitung des Themas von Nutzen sein.

Fall Nr. 1. (10). Frau Gy. M.; die 52jährige Patientin stand wegen bilateraler kavernöser Tuberkulose seit mehreren Jahren unter Behandlung. Da mittels konservativer Behandlung keine Besserung zu erzielen war, führten wir auf dem Gebiet des rechten 2. Segments, wegen einer in der Nähe der parietalen Pleura sitzenden dickwandigen Kaverne die Kavernostomie durch. Im Laufe der 3monatigen Behandlung hat sich die Höhle der Kaverne zum Teil aufgefüllt und auch die Wand klärte sich auf. Wegen acht, in die Höhle einmündenden linsen- bzw. stecknadelgroßen Fistelöffnungen schien der Verschluß der Kaverne aussichtslos. Demnach entschlossen wir uns, die Fistelöffnungen mit Eastman-910 zu verschließen. Der Eingriff löste bei der Patientin einen heftigen Hustenanfall aus, der jedoch nach einigen Minuten aufhörte. Der Klebstoff bedeckte die Fistelöffnungen in Form einer krustenartigen Narbe. 5 Tage nach dem Verschlußversuch starb Patientin plötzlich unter den Symptomen einer fulminanten Lungenembolie. Bei der Sektion war ein den rechten Hauptstamm der A. pulmonalis verschließender Thrombus vorzufinden. Der Verschluß der in die Kaverne führenden Fistelöffnungen erwies sich als einwandfrei.

Fall Nr. 2. I. L. Beim 61jährigen Patienten wurde wegen eines zentralen malignen Tumors eine rechtsseitige Pneumonektomie durchgeführt. Am 22. postoperativen Tag meldeten sich die Symptome der Bronchusaufschließung, worauf Dauersog zur Anwendung kam. Mittels Bronchoskopie ließ sich feststellen, daß sich in der medialen Ecke des etwa 2 cm von der Bifurkation entfernt liegenden Stumpfes eine sich auf etwa die Hälfte des Bronchusstumpfes verbreitende Fistelöffnung befindet. Mit Hilfe einer durch das Bronchoskop eingeführten Polyäthylen-Kanüle wurde auf die Fistel Histoacryl-N-Klebstoff aufgetragen. Patient war 3 Tage lang beschwerdefrei, das unangenehme Gefühl der Luftabsaugung hörte auf, so daß auch der Sog geschwächt werden konnte. Am 4. Tag nach dem Kleben meldeten sich abermals die Fistelsymptome. Hierauf wurde auf den Rand der vergrößerten Öffnung durch das Bronchoskop ein aus dem M. deltoideus entnommener Fleck geklebt. Nach weiteren 5 Tagen war wieder Bronchusinsuffizienz zu beobachten. Die Einführung des Klebstoffs (in Lokalanästhesie) löste stets einen

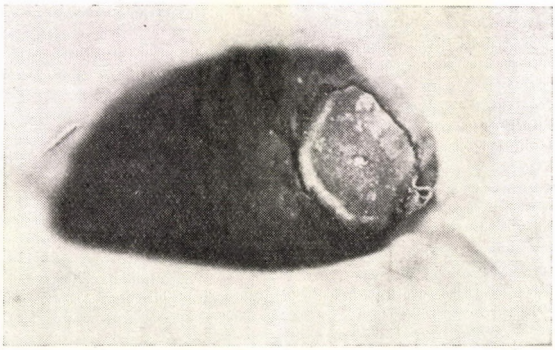


ABB. 5. Operationsbild des in den rechten Hauptbronchus eingelegten GERENDÁSschen Fibrinstoppels

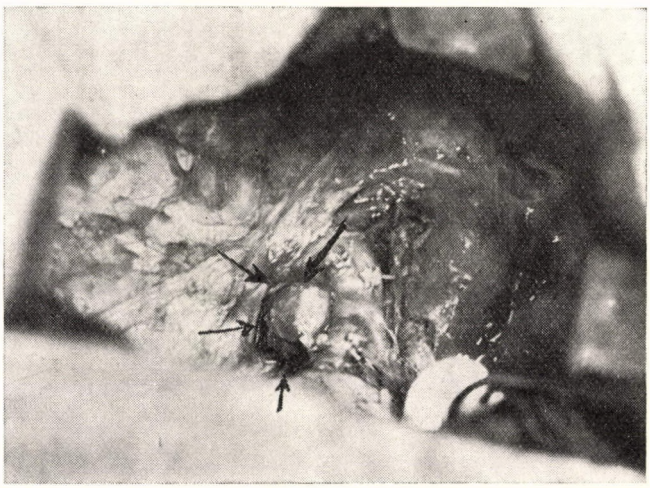


ABB. 6. Verschluß des Bronchusstumpfes im linken oberen Lappen mit einem Muskelfleck und Verklebung (Fall Nr. 10). Der Pfeil zeigt den neben der A. pulmonalis liegenden frei umgepflanzten Muskelfleck

Hustenanfall aus. Wegen der nach einigen Tagen aufgetretenen Symptome der vollkommenen Stumpfinsuffizienz wurde Patient operiert und in der Folge eine offene Behandlung vorgenommen. Sobald sich die empyematöse Höhle aufklärte (nach 1 Monat) wurde in den offenen Hauptbronchus ein eigens zu diesem Zweck verfertigter GERENDÁSscher Fibrinstoppel geklebt. 1 Woche lang war kein Luftverlust zu beobachten, und auch der Aufklärungsprozeß des offen behandelten Thoraxes beschleunigte sich. Angesichts der erneut aufgetretenen Zeichen der Fistelbildung wurde eine Thorakoplastik mit Muskellappeneinlegung vorgenommen: Das aufgelockerte, speckige Mediastinum wurde mit einem Muskellappen bedeckt und dieser um den offenen Bronchus verklebt; zur Fixierung des Muskellappens kamen auch situierende Nähte zur Anwendung. In der darauffolgenden Zeit war keine Fistelbildung zu beobachten. Ein Monat nach diesen Manipulationen wurde ein Sigmatumor diagnostiziert, und erfolgreiche Sigmaresektion (doppelter Tumor) vorgenommen. Drei Monate nach der mit Verklebung durchgeführten Myoplastik starb der Patient an Lungenembolie. Bei der Sektion konnten wir uns über den Erfolg des auf dem Gebiet des Bronchus vorgenommenen Eingriffs überzeugen.

Fall Nr. 3. K. Cs., der 64jährige Patient wurde wegen eines rechtsseitigen Unterlappentumors aufgenommen. Aufgrund des bronchologischen Bildes wurde die mittlers und untere Lobektomie durchgeführt. Am 14. Tag meldete sich eine Bronchusstumpf-Insuffizienz. Unter Dauersog besserte sich der Zustand des Patienten, worauf in der empyematösen Umgebung die Pulmonektomie vorgenommen wurde. Der Hauptbronchus wurde mit dem Apparat UKL 6 verschlossen, auf die Umgebung der Klammer wurde ein Muskellappen verklebt. Anläßlich der nach 2 Monaten durchgeführten, sich auf 10 Rippen verbreitenden Thorakoplastik konnte der einwandfreie Verschluß des Hauptbronchus festgestellt werden, der verklebte Muskelfleck umwandelte sich in hartes

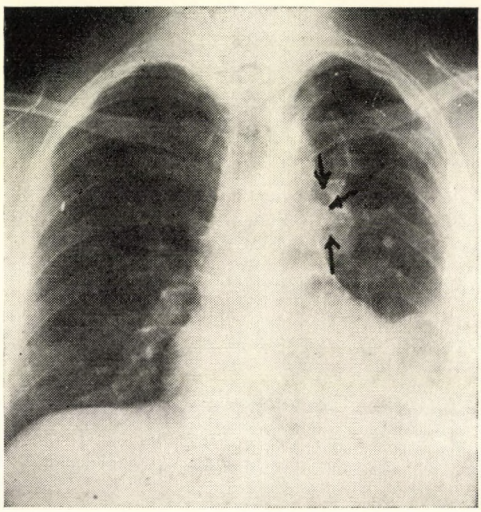


ABB. 7. Wegen der tumorösen Veränderung des linken oberen Lappens wurde Lobektomie durchgeführt. Der mit Verklebung und Muskelfleckfixierung versorgte Bronchusstumpf gibt einen Röntgenschatten (s. Pfeil) (Fall Nr. 4).

Narbengewebe. Nach der Operation konnte der Patient in geheiltem Zustand entlassen werden.

Fall Nr. 4. T. Z. 58jähriger Patient, Klinikaufnahme wegen linksseitigen Oberlappentumors. Bei der linksseitigen Oberlappenresektion erwies sich die Veränderung als operabel. Bei der Versorgung des Bronchusstumpfes riß die schwer geschädigte Bronchuswand bei der Einlegung der Nähte immer wieder ein. Trotz wiederholter Versuche war eine Insuffizienz zu beobachten. Durch Verklebung des Stumpfes und Bedeckung desselben mit einem freien Muskellappen wurde die Insuffizienz prompt behoben. Die postoperative Periode verlief komplikationsfrei, am 20. Tag konnte der Patient in beschwerdefreiem Zustand entlassen werden. Nach 8 Monaten entleerte sich mit dem Sputum ein etwa 7 mm großes Klebstoffstückchen.

Fall Nr. 5. I. Sz., der 62jährige Patient wurde wegen eines linksseitigen Unterlappentumors aufgenommen. Bei der Operation schien der Tumor mit Lobektomie zu lösen zu sein. Bei Durchtrennung der interlobalen Spalte trat im Oberlappen Insuffizienz auf. Das fragliche Gebiet wurde mit Klebstoff und einem parietalen Pleuralappen verschlossen; der Erfolg wurde durch die negative intraoperative Wasserprobe bewiesen. Störungsfreie Heilung.

Fall Nr. 6. I. K. Beim 28jährigen tuberkulotischen Patienten wurde wegen einer im rechten Oberlappen sitzenden Kaverne eine Lobektomie durchgeführt. Die Oberfläche des bei der Eindringung bzw. Abtrennung verletzten Mittellappens wurde auf einem etwa 3 cm langen Abschnitt mit Hilfe von Histoacryl-N und eines Muskellappens verschlossen. Die postoperative Periode verlief störungsfrei.

Fall Nr. 7, 8 und 9. In 3 Fällen wurde eine Oberflächendurchlässigkeit verklebt. In einem Fall haben wir nach der Resektion des 6. Segments die gegeneinander blickenden Flächen des basalen Pyramis und der Lingula verklebt. Die Lungenoberflächen blieben in jedem Fall dicht.

Fall Nr. 10. 58jähriger Patient. J. P. Anläßlich der tuberkulosebedingten Entfernung des linken oberen Lungenlappens schnitten die die Bronchialwand verschließenden Nähte durch. Nach Klebung und Bedeckung des Gebiets mit einem Muskellappen war kein Luftdurchlassen zu beobachten. Patient wurde in beschwerdefreiem Zustand entlassen.

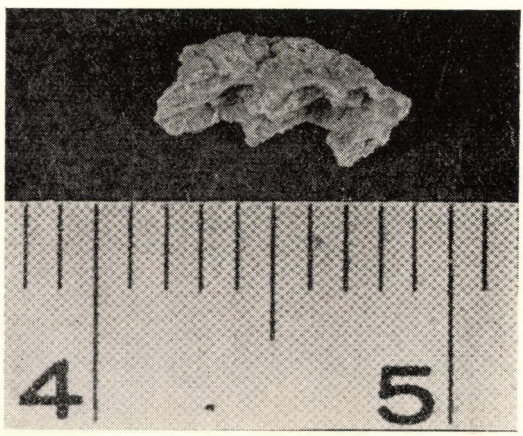


ABB. 8. Photographie des 8 Monate nach der Operation mit dem Sputum entleerten Klebstoffstückchens (Fall Nr. 4). Das Acrylatstückchen, welches an der rechten Seite die Spuren situierender Nähte erkennen läßt, ist ein Teil des in den Bronchuslumen gelangten Klebstoffs

Mit Ausnahme des Falles Nr. 1. kam sowohl in den Experimenten, als auch in den klinischen Fällen der Klebstoff Histoacryl-N* zur Anwendung.

Besprechung

KESZLER [7] berichtete über 39 Eingriffe mit Verklebung; in 28 dieser Fälle handelte es sich um eine emphysematöse Bulle und in 11 Fällen um andere lungenchirurgische Operationen. Nach seiner Meinung eignet sich die Methode zur Versorgung emphysematöser Bullen und zur Sicherung von Bronchial-, Ösophagus- und Gefäßnähten, bei der Behandlung von Bronchialfisteln bedeutet sie dagegen keine Hilfe. In diesen letzterwähnten Fällen wandte KESZLER (ähnlich wie wir in Fall Nr. 2) den GERENDÁSschen [2] Fibrinstoppel an. KŐRÖSI [8] bediente sich in 16 thoraxchirurgischen Fällen des Histoacryl-N: 10 der Fälle erwiesen sich als erfolgreich. Die besten Ergebnisse ließen sich bei Sicherung der Naht und bei Behebung der Durchlässigkeit der Lungenoberfläche erzielen. Über ähnliche Erfahrungen berichteten auch NUCH-

* Histoacryl-N, B. Braun, Melsungen.

PRAYOON und Mitarb. [12]. Bei der Bewertung unserer Fälle kamen wir zu den folgenden Konklusionen:

1. Die Verklebung kann nur als ergänzende Methode eine Anwendung finden;

2. die klinische Anwendung indizierte in der Mehrzahl unserer Fälle die Insuffizienz der herkömmlichen Technik;

3. bei der Versorgung der Bronchialfisteln bedeutet die neue Methode eine gewisse Hilfe;

4. die Entdeckung neuer, wirksamerer Klebstoffe bzw. ihre Anwendung würde in der Thoraxchirurgie weitere Möglichkeiten eröffnen;

5. unter experimentellen Verhältnissen hat sich das neue Verfahren zur Versorgung der Wundfläche atypischer bzw. sog. »sparsamer« Resektionen gut bewährt;

6. bei der Fixation eines freien Muskelflecks oder der Pleura, zur Verhinderung der Lungenoberflächen-Durchlässigkeit oder zur Sicherung der Nahtreihe kann das Verfahren eine erfolgreiche Anwendung finden.

Literatur

1. CANTRELL, J. R., WELCH, G. H. Jr.: Surg. Forum **8,** 469 (1957).
2. GERENDÁS, M.: In Laki, C.: Fibrinogen. Marcel Decker, New York 1968.
3. GYURKÓ, GY.: Orv. Hetil. **108,** 544 (1967).
4. GYURKÓ, GY., NAGY, Z.: Magy. Seb. **21,** 102 (1968).
5. HEALEY, J. E.: Ann. Surg. **155,** 817 (1962).
6. HEALAY, J. E., SHEENA, K. S.: Surg. Forum **13,** 153 (1962).
7. KESZLER, P., APPEL, J.: Tuberkulosis **22,** 379 (1969),
8. KÖRÖSI, A., CZANIK, P.: Tuberkulosis **23,** 231 (1970).
9. KORT, J.: Thoraxchirurgie **14,** 7 (1966).
10. NEMES, A.: Magy. Seb. **21,** 245 (1968).
11. NEMES, A.: Magy. Seb. **22,** 87 (1969).
12. NUCHPRAYOON, K.: Dis. Chest **53,** 445 (1968).
13. SAWYERS, J. L., VASKÓ, J.: J. thorac. Surg. **46,** 526 (1963).

The Use of Adhesives in Pulmonary Surgery

By

A. NEMES, M. SEBESTÉNY, P. SÓTONYI and I. BESZNYÁK

Reviewing 45 experimental and 10 clinical cases of thoracic surgery, the possibilities and results achieved with the use of adhesives are discussed.

Склеивание тканей в области легочной хирургии

А. НЕМЕШ, М. ШЕБЕШТЕНЬ, П. ШОТОНЬИ и И. БЕСНЯК

В связи с 45 экспериментальными и 10 клиническими фтизиатрическими операциями обсуждаются возможности и результаты склеивания тканей.

Dr. Attila NEMES
Dr. Miklós SEBESTÉNY
Dr. Péter SÓTONYI
Dr. István BESZNYÁK

Budapest XII. Városmajor u. 68.
IV. Sebészeti Klinika, Ungarn

Acta Chirurgica Academiae Scientiarum Hungaricae, Tomus 13 (2), pp. 191–200 (1972)

Clear-Cell Adenocarcinoma of the Uterine Body and Cervix

By

F. TÓTH, S. CSÖMÖR and J. VARGA

First Department of Gynaecology (Director: Prof. B. HORN), Semmelweis University Medical School, Budapest

(Received May 7, 1971)

Two cases of clear-cell adenocarcinoma, diagnosed in a patient of 61 and in another of 58 years, are described. The tumours arose from the fundus and the cervix of the uterus, respectively. So far, not more than 7 cases of similar tumours, originating from the corporal endometrium, have been described. The neoplasm of the fundus originated from the clear reserve cells of the endometrium and belongs to the category of mesonephric clear-cell adenocarcinomas.

PEHAM [12] was the first to describe in 1899 the clear-cell carcinoma of the ovary, and it was in 1944 that SAPHIR and LACKNER coined the term "clear-cell adenocarcinoma". Some 200 cases have since been reported. In 1965, RUTLEDGE et al. [13] described the mesonephric adenocarcinoma of the endometrium. Before them, MARZA and DOBRESCO [11] published in 1940 a case of clear-cell epithelioma they had found at the fundus of the uterus. ELTON [2], when reviewing 50 cases of endometrial carcinoma in 1942, applied the term "luteal-phase carcinoma" in connexion with his cases Nos. 2, 4 and 5. It seems evident from the description and the pictures that these must have been cases of clear-cell carcinoma. In 1957, KAY [10] reported on two similar cases. While the total number of published clear-cell adenocarcinomas arising from the cervix of the uterus is over thirty, no such tumour originating from the uterine body has been described since 1965. The following two case reports deserve attention owing to the rare location of the tumours and also because of the assumptions concerning their origin.

Case No. 1. M. R., 61 years of age, was admitted on November 12, 1970 on account of disorders of bleeding that had persisted for several months.

History. Menarche occurred at the age of 15; the subsequent menses took place at 28-day intervals and lasted 4 to 5 days. Menopause ensued at the age of 44. The patient was never pregnant. The left mamma was resected in 1943 on account of carcinoma. In 1960, a pericanalicular fibro-adenoma was enucleated from the right breast. The patient's father succumbed to gastric cancer at the age of 69, her sister to uterine cancer at the age of 58.

At admission, body weight 59 kg, height 167 cm. External genitals intact, vagina moderately wide. The involuted uterus appeared to be anteflexed, the surrounding tissues showed no pathological signs.

Thoracic X-rays revealed no alteration, nor did the blood counts and the ECG.

Laboratory results. Serum total protein, 6.4 g per 100 ml; albumin, 4.8 g per 100 ml; globulin, 1.6 g per 100 ml; serum calcium, 10.7 mg per 100 ml; serum sodium, 139 m

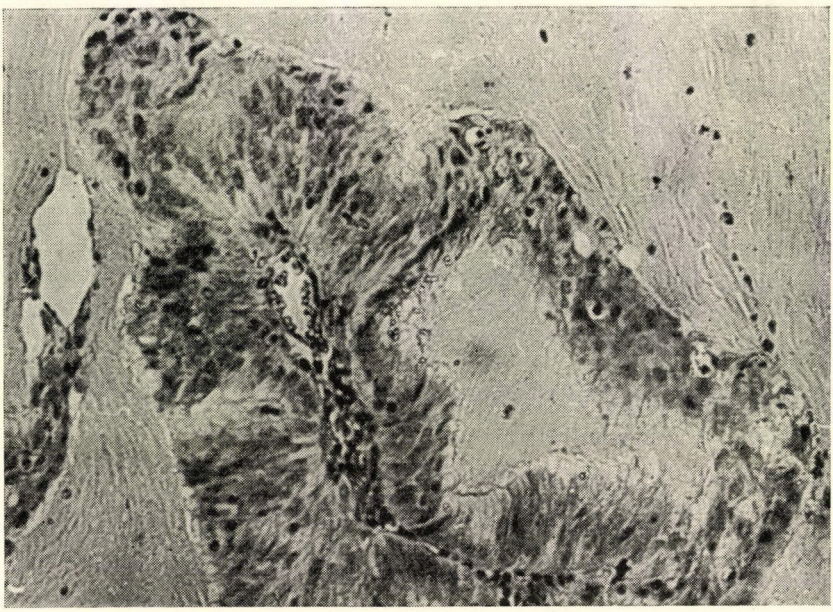


FIG. 1. Papillose detail of tumour embedded in mucous substance. Haematoxylin-eosin ×80

FIG. 2. Glands lined with cells containing clear cytoplasm and dark nucleus. Haematoxylin-eosin, ×120

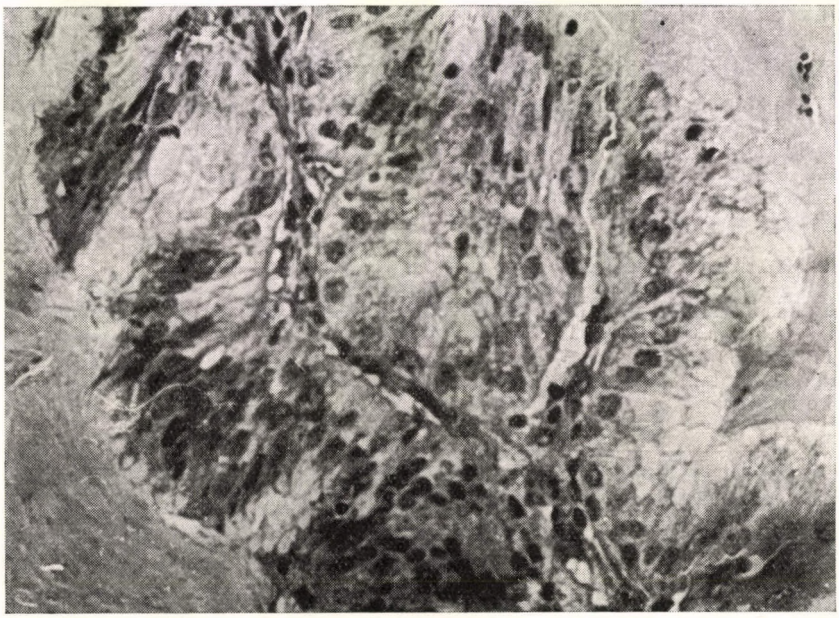


FIG. 3. Tumour cells with foamy cytoplasm forming nests. Haematoxylin-eosin, ×80

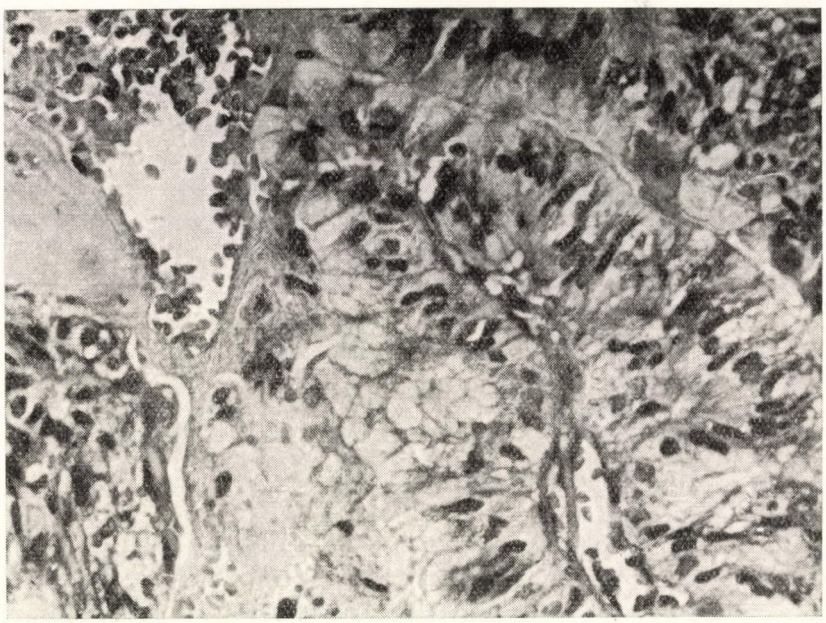


FIG. 4. Dilated blood-filled vessel in the neostroma. Haematoxylin-eosin, ×80

equiv./litre; serum potassium, 4 mEq/l.; serum bilirubin, 0.6 mg per 100 ml; thymol turbidity 87/0.7 U. Hormonal contents of 24-hour urine: pituitary gonadotrophin 120 I.U.; pregnanediol 2.4 mg; 17-ketosteroids 10 mg; total oestrogen 18 μg.

Endometrial biopsy was performed. This showed variously wide glands lined with columnar epithelial cells and containing clear foamy cytoplasm. Tumour cells with clear cytoplasm were found to be embedded in a mucous substance around the fibrotic axes of the papillae (Fig. 1). Other parts of the tumour showed a more tubular pattern. The nuclei stained dark. The columnar epithelium appeared to be atypical and polymorphous, there were numerous mitotic forms (Fig. 2).

Diagnosis: clear-cell adenocarcinoma.

In intratracheal anaesthesia from the median approach we resected the uterus and the bilateral adnexa. Healing was by first intention. Irradiation began on the 7th postoperative day in the course of which the patient received a total of 8000 r in the four gynaecological fields. (Stabilivolt 180 kV, 10 mA, 0.5 Cu, 40 cm skin-focus distance, 10×15 cm, 200 r fractions.) In addition, the patient received vaginal radium therapy on two occasions 5 weeks apart (total 2940 mg/hr). She was discharged on the 14th day, and had no complaints at a follow-up examination 6 weeks later. The pelvic cavity appeared to be free.

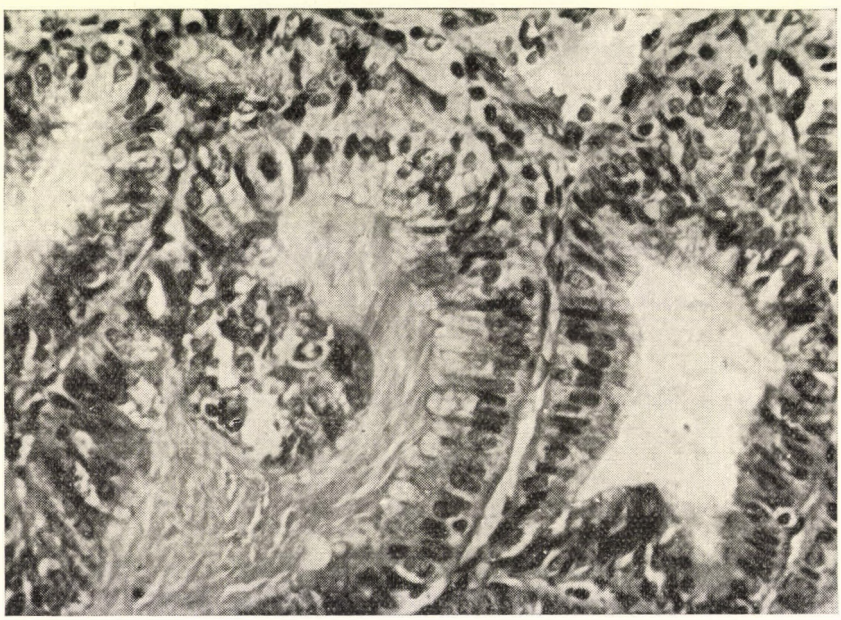


FIG. 5. Proliferation of glomerulus-like intratubular tumour cells. Haematoxylin-eosin, $\times 120$

The resected uterus had a size of $7 \times 5 \times 3$ cm, the ovaries were atrophied. A plum-sized mucous polyp with a wide base arose from the middle part of the uterine fundus. The endometrium around the polyp appeared to be thickened, greyish, and was covered with a mucous mass. The uterine cervix displayed no change. The tissues excised for histological examination were fixed in 10% neutral formalin, Carnoy's fluid, absolute alcohol and Shabad's solution, and embedded in paraffin. The following methods of staining were applied: haematoxylin-eosin; Van Gieson's; azan; gallocyanin; Best's carmine; mucicarmine; Ritter-Oleson; methylgreen-pyronine; PAS; Feulgen's; 0.25% toluidine blue (in pH 4.4 acetate buffer); Gomori's silver impregnation. At the development of the PAS reaction, oxidation with sodium iodate lasted 5 min., staining with Schiff's reagent 60 min. The letters A, C, C in connexion with staining according to Ritter-Oleson indicate the results of acetylation and saponification; material marked with "A", was not treated

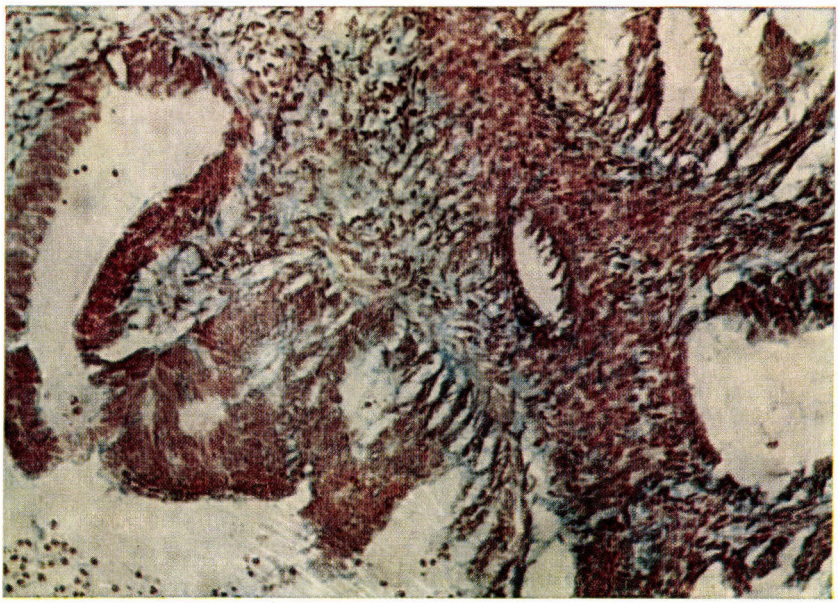


FIG. 6. Large amount of DNA in the tumour cells. Feulgen, ×80

FIG. 7. PAS-positive diastase-resistant clumps in the columnar epithelial cells. PAS + toluidine blue, ×120

FIG. 8. Mucous substance staining partly red and partly yellow. Van Gieson, ×80

FIG. 9. Mucous substance staining blue. Azan, ×80

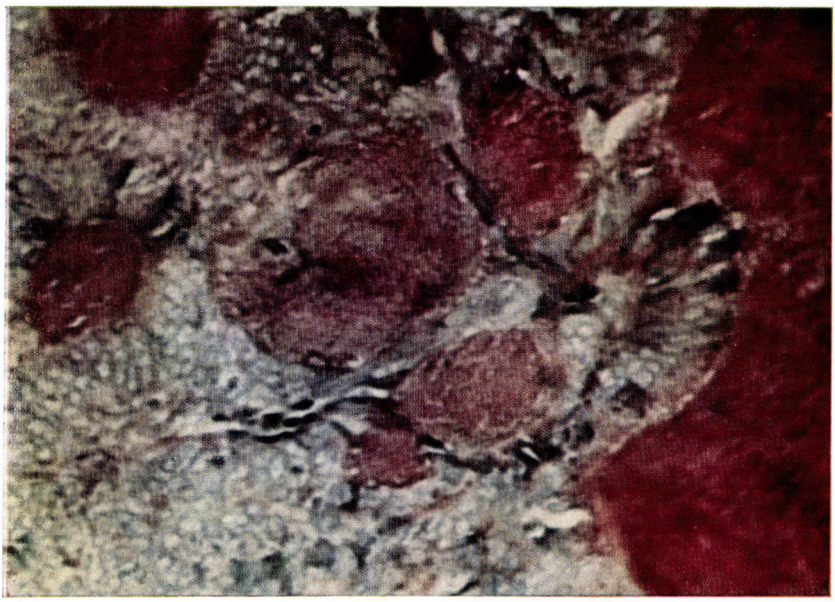


FIG. 10. Granular and reticular mucous substance between the tumour cells. PAS + toluidine blue after digestion with diastase. ×80

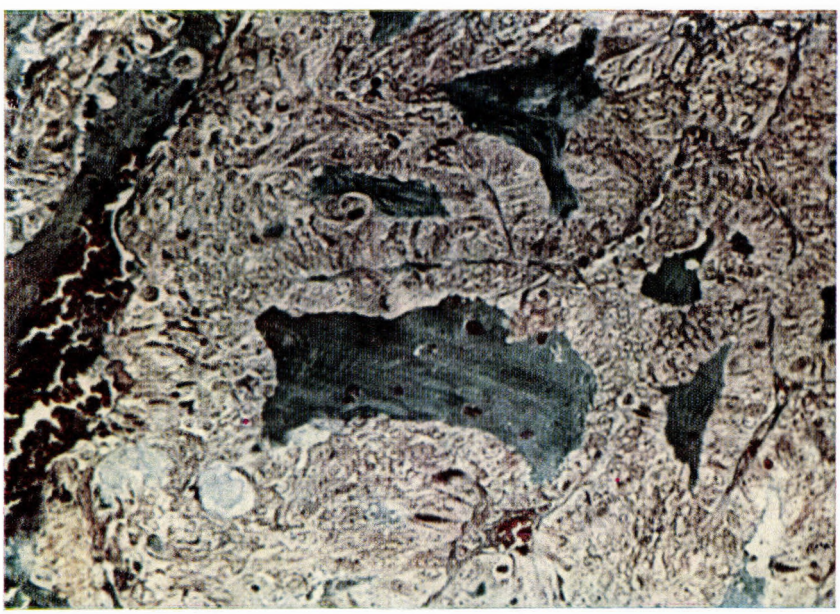


FIG. 11. Mucous substance staining blue in the glands. Azan, ×80

prior to staining; "B" means that staining was preceded by acetylation; "C" indicates that the material was first acetylated, then saponified and ultimately stained. Hyaluronidase at a concentration of 150 U/ml was used for digestion for 16 hrs at 37°C. Physiological saline was used as solvent. Diastase (L. Light and Co.) was employed at 1% concentration, in 0.8% saline with 0.01 M phosphate buffer. Digestion lasted 2 hrs at 37°C. Pepsin at a concentration of 2 mg/ml was used for digestion in 0.02 n HCl at 37°C. Digestion with 1 mg/ml trypsin and pH 8 phosphate buffer at 37°C, lasted likewise 2 hrs. The tumour cells were variably grouped: at certain points they formed nests (Fig. 3) and showed an alveolar pattern, at others a papillary arrangement was predominant. The fibrovascular supporting tissue contained dilated vessels (Fig. 4) in a tubular arrangement, and we found forms as described by Schiller and believed to be glomeruli. These forms are products of the tubule like proliferating epithelial cells (Fig. 5), have usually a basal position, and Feulgen's reaction showed them to contain a large amount of DNA (Fig. 6). The cytoplasm of the columnar epithelial cells contained granules which stained purple with Best's carmine and vivid red with PAS; only a small part of these granules disappeared after digestion with diastase (Fig. 7). Treatment with toluidine blue revealed granules with beta and gamma metachromasia. Treated with azan, part of the granules in the epithelial cells stained red, another part blue. Mucicarmine elicited no reaction. The pericellular mucous substance assumed a red colour when stained with haematoxylin-eosin, while part of it became red, another part yellow on being stained according to Van Gieson (Fig. 8). It stained blue with azan (Fig. 9) and scarlet with the PAS reaction. Most of the PAS-positive substance disappeared after acetylation, reappeared after saponification and gave a positive reaction after digestion with pepsin and trypsin. It showed larger or smaller clumps at certain points (Fig. 10). Treatment of the clumps with toluidine blue elicited gamma metachromasia in some cases, and these clumps were not affected by hyaluronidase. The mucous matter which filled the glands stained blue with azan (Fig. 11); when stained with toluidine blue, it was found to contain a large amount of hyaluronidase-resistant gamma metachromatic granules. Acid mucopolysaccharides were predominant in the glands and neutral ones in the peripapillary mucous substance. Staining with mucicarmine was negative. Treatment with methylene blue yielded the most intensive gamma metachromasia with a pH 3.6 buffer. The polyp presented the same histological picture as the endometrial tumour described in the foregoing. The endometrium was hyperplastic away from the tumour whose proliferative cells had infiltrated the superficial layers of the myometrium. The distended glands were coated with columnar epithelium and their cells contained dark cytoplasm. There were numerous barrel, horseshoenail and cup-chaped clear cells among the columnar forms. The columnar cells of the epithelium lining the glands were found to have become stratified near the carcinoma and to have been gradually transformed into tumour cells.

The cervical part of the endometrium showed no change: the tumorous proliferation reached only the middle portion of the uterine corpus and spread at no point as far as the cervix. In the ovaries among numerous corpora fibrosa there were remnants of embryonal glands lined with columnar and cuboid epithelial cells containing clear cytoplasm.

Case No. 2. F. T., 58 years of age, was admitted on January 15, 1971, on account of metrorrhagy. Before laparotomy the patient was transferred to the Department of Dermatology. Eruptions had appeared on her skin in April, 1970, and, a diagnosis of pemphigoid (paraneoplastic syndrome) having been made, she has been treated since August at the said department. She had received before her admission a total prednisolone dose of 1065 mg and was treated with androstene and locally applied salicyl-fuchsin. The patient was readmitted to our Department on February 5 on account of strong irregular bleedings and subjected to endometrial biopsy.

History: Menarche at the age of 14; menses at 28 day intervals with a duration of 4 to 5 days. The last normal menstruation occurred on November 28; since then she had had irregular bleedings. One normal delivery. Strumectomy in 1936. The family history contained no case of tumorous disease.

At admission she was an adipose female patient; body weight 85 kg, height 165 cm. Blood pressure 160/90 mm Hg. Intact external genitals, moderately dilated vagina. The vaginal portion of the uterus is distended, the uterus itself fist-sized and myomatous. Its surroundings are infiltrated. Colposcopic examination revealed irregular vascular pattern, "Grund" and "Felderung".

Laboratory: RBC, 4,100,000; Hb, 12.5 g per 100 ml; WBC, 9,200; thrombocyte count 210,000; ESR 128 mm/hr. Blood count: polymorphonuclears 42%, eosinophils 12%, staff 4%, lymphocytes 42%. Serum sodium 131 mEq/litre; serum potassium 4.5

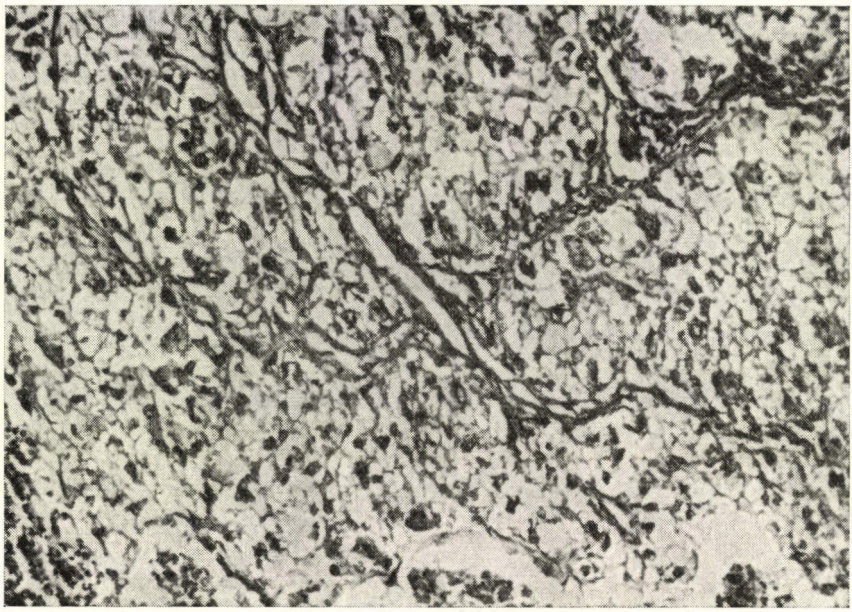


FIG. 12. Tumour cells with clear cytoplasm suggestive of plant cells. Haematoxylin-eosin, ×80

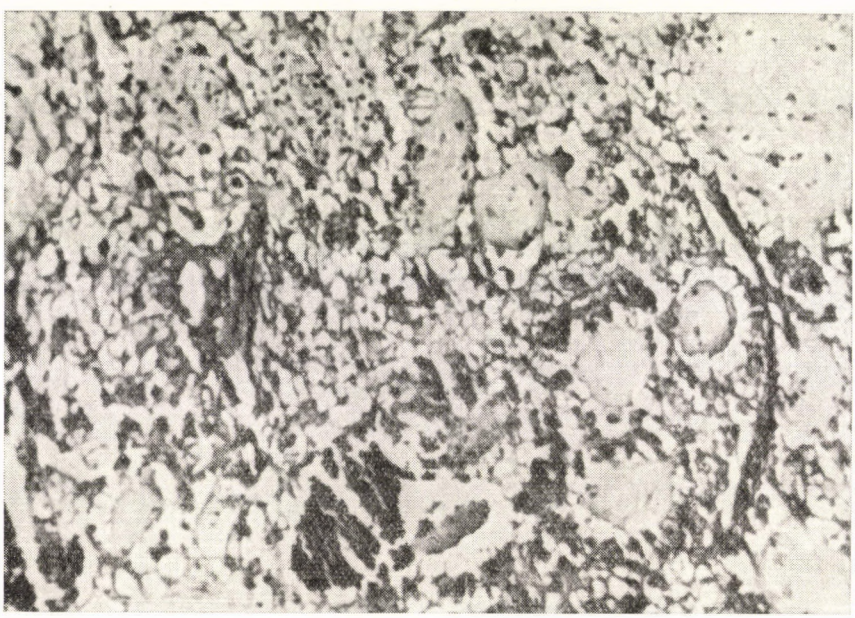


FIG. 13. Mucous mass in the glands. Haematoxylin-eosin, ×80

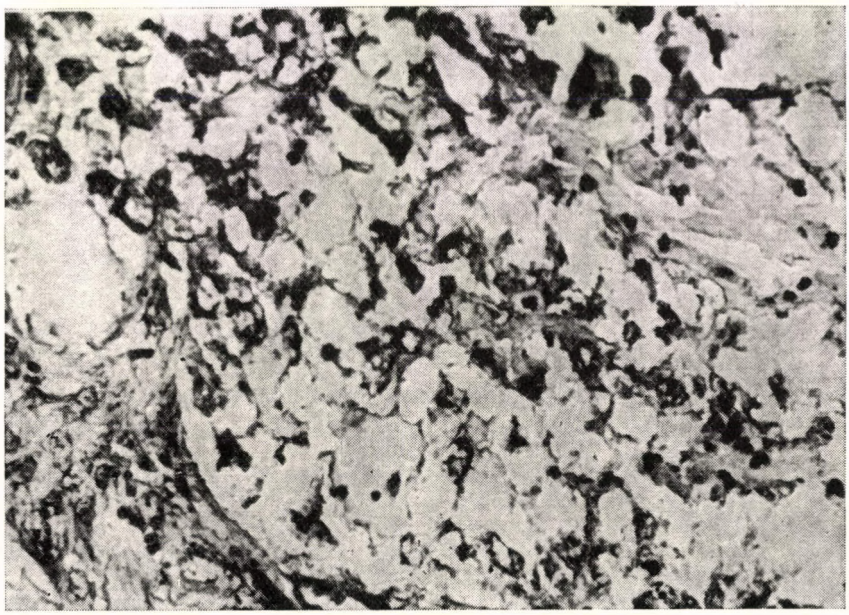


FIG. 14. Detail suggestive of hypernephroma. Haematoxylin-eosin, ×80

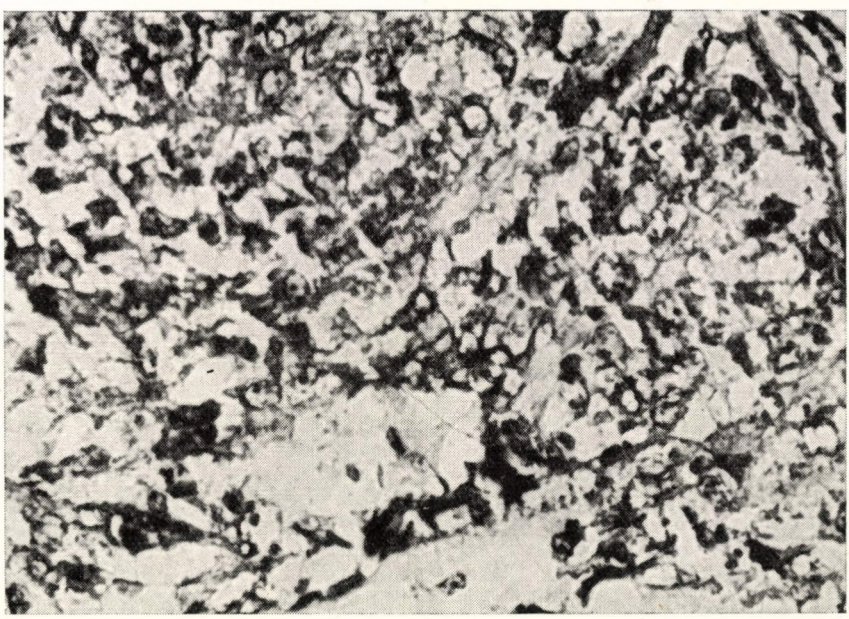


FIG. 15. Details of tumour with alveolar pattern. Haematoxylin-eosin, ×120

mEq/l.; serum calcium 5 mg per 100 ml; thymol turbidity, 2,5 U; serum bilirubin, 0.5 mg per 100 ml; SGOT, 9 mU; SGPT, 29 mU; albumin, 51.9%; globulins: alpha, 6.5%; beta 9.8%; gamma 15.5%. Immune electrophoresis: increased transferrin alpha-2, macro- and antitrypsin. Blood sugar 132 mg per 100 ml.

Thorax X-rays: slightly radiolucent hili; horizontal, on the left side somewhat enlarged heart of weak tonicity; dilated aorta. Gastrointestinal tract: fish-hook stomach, the lower pole two fingerbreadths below the iliac crest; no tumorous lesions in the tract. Vertebral column: arthrotic deposits on the margin of the lumbar vertebrae.

ECG: left deflexion of the R-wave; sinus rhythm.

A tumour composed of atypical, polymorphous columnar cells was seen on the sections prepared from the copious scrapings. The cytoplasms were clear and foamy. At some points the tumour cells resembled plant cells (Fig. 12). Some proliferating tumour cells formed lumina (Fig. 13) or bundles of various thickness, suggestive of hypernephroma (Fig. 14), while an alveolar pattern was seen in other parts of the tumour (Fig. 15). The cytoplasm of the tumour cells contained PAS-positive granules which remained so even after treatment with diastase, pepsin or trypsin. Mucicarmine elicited no reaction The neostroma contained clumps which showed gamma metachromasia on staining with toluidine blue. Staining with fat red revealed birefringent and also non-refractive minute Schulz-positive granules.

Discussion

In earlier reports concerning clear-cell adenocarcinoma of the ovary and the uterine cervix [16, 17] we reviewed the theories advanced to explain the origin of this type of tumour. Convinced by the evidence of our histochemical examinations we subscribe to the view that tumours of this type are of mesonephric origin. Stove [15] suggests that they originate from the earliest stage of the mesonephron (about 7 mm embryonal length) and derive from the mesodermal coelom and mesenchyme. The embryonal glands from which they presumably arise are situated at the sites corresponding to the wolffian body and the wolffian duct, viz. in the vagina, uterus, parametrium, broad ligament of the uterus, and the ovaries. Bowles and Tilden [1] demonstrated epithelial cells of the Schiller type also in prostatic, pancreatic and bronchial carcinoma. Marza and Dobresco [11] described a case of endometrial clear-cell carcinoma; the whole uterus of their 53-year-old patient was filled by a polypous tumour. They diagnosed clear-cell epithelioma. Staining with Sudan III revealed the presence of birefringent lipid droplets in the cytoplasm of the tumour cells. Staining with glycogen and mucicarmine elicited no reaction. The possibility of a connexion between the tumour cells and the pale or clear cells at the basal part of the glands is worthy of consideration. Origin and function of the so-called clear cells which, situated in the endometrium, are shaped like barrels, horseshoenails or cups have constituted unsolved problems since a long time. Feyrter [5] attributed to them some endocrine function, but regarded them later as a peculiar form of ciliated columnar epithelium; he found the number of these cells increased in hyperplastic endometria. Hamperl [9] looked upon clear cells as the source of ciliated columnar epithelium, while Giesemann [8] classified them under the heading of "diffuse endocrine epithelial organ". Fuchs [7] regarded the cells

in question as moribund forms. According to the extensive investigations of FARKAS [3], transformation of clear cells follows the cyclical changes of the endometrium; he thinks these cells are identical with the reserve cells that may differentiate in two directions, into ciliated or secretory epithelial cells. He failed to prove the hormonal function of the clear cells which, so he suggests, play a decisive role in epithelial regeneration. FARKAS found many clear cells in the various kinds of endometrial hyperplasia. Especially large numbers of these cells have been observed in hyperplastic foci occurring in preclimacteric and climacteric disorders of bleeding.

Our electron-microscopic observations showed the ultrastructure of the clear cells to resemble immature embryonic forms. We regard them as multipotential reserve cells, identical with the reserve cells of the cervical glands, which may develop in various directions. Adeno-acanthomas and squamous-cell carcinomas of the uterine corpus may originate from these cells. Although they exist at any age and in any phase of the cycle, it is very rare that so-called clear-cell tumours should arise from them directly, i.e. before their differentiation into columnar or squamous epithelial cells. More than 30 cases of cervical clear-cell adenocarcinoma have so far been described, whereas we have traced only 8 reports on similar tumours observed in the uterus. One of KAY's [10] patients was 64, the other 52 years old. He attributed the observed strange histological picture to the action of some progesterone-like substance. Having observed in certain parts of the tumour features characteristic of the Arias-Stella syndrome, he pointed to chorionic gonadotrophin as a possible pathogenetic factor. He did not, however, mention the origin of the hormone nor did he refer to the site of its production. According to our examinations in patients of advanced age [18], adenomas of, and oestrogens produced in, the adrenal cortex are decisively responsible for endometrial hyperplasia in menopause and senium. The high dosage of prednisolone in the above Case No. 2 makes one think of a possible correlation between the hormones of the adrenal cortex on the one hand and the development of this type of tumour on the other. Why is it that carcinomas are usually similar to ripe epithelial structures (columnar, cuboidal and squamous) and not to reserve cells? Another problem is raised by the fact that the tumours rarely originate from the multipotent reserve cells. The presence of embryonal glands found in the ovaries in our Case No. 1 argues in favour of the mesonephric origin of the tumour.

References

1. BOWLES, H. E., TILDEN, I. L.: Obstet. and Gynec. **9,** 64 (1957).
2. ELTON, N. W.: Amer. J. Clin. Path. **12,** 32 (1942).
3. FARKAS, K.: Acta morph. Acad. Sci. hung. **2/3,** 253 (1952).
4. FECHNER, R. E.: Obstet. and Gynec. **31/4,** 485 (1968).
5. FEYRTER, F.: Über diffuse endocrine epitheliale Organe. J. A. Barth, Leipzig 1938.

6. Feyrter, F.: Virchows Arch. path. Anat. **321,** 134 (1952).
7. Fuchs, M.: Acta anat. (Basel) **39,** 244 (1959).
8. Giesemann, E.: Beitr. path. Anat. **180,** 153 (1943).
9. Hamperl, H.: Virchows Arch. path. Anat. **319,** 153 (1950).
10. Kay, S.: Cancer **10,** 124 (1957).
11. Marza, V. D., Dobresco, D.: Ann. Anat. path. **16,** 1023 (1940).
12. Peham, H.: Mschr. Geburtsh. Gynäk. **10,** 685 (1899).
13. Rutledge, F., Kotz, H. I., Chang, C. S.: Obstet. and Gynec. **25,** 3621 (1965).
14. Saphir, O., Lackner, J. E.: Surg. Gynec. Obstet. **79,** 539 (1944).
15. Stove, L. M.: Cancer, **8,** 446 (1955).
16. Tóth, F., Csömör, S., Mészáros, J.: Amer. J. Obstet. Gynec. **88,** 452 (1964).
17. Tóth, F., Treit, S.: Arch. Gynäk. **203,** 245 (1966).
18. Tóth, F., Gimes, R.: Z. Geburtsh. Gynäk. **160,** 251 (1963).

"Clear cell"-Adenocarcinoma corporis et cervicitis uteri

Von

F. Tóth, S. Csömör und J. Varga

Darstellung von 2 Fällen (61- und 58jährige Patientinnen), in denen es sich um aus dem Uterusfundus bzw. der Zervix ausgehenden "clear cell"-Adenokarzinom handelte. Damit hat sich die Anzahl der in der Weltliteratur veröffentlichten Fälle mit einem aus dem Endometrium des Gebärmutterkörpers ausgehenden Tumor diesen Typs auf 8 erhöht. Es wird angenommen, daß sich der im Fundus sitzende Tumor aus den hellen Reservzellen des Endometriums entwickelt und in die Gruppe der "clear cell"-Adenokarzinomen mesonephrogenen Typs gehört.

«Ясноклеточные» (Clear-cell)-аденокарциномы тела и шейки матки

Ф. Тот, Ш. Чёмёр и Й. Варга

Сообщаются наблюдения 61-летней больной и 58-летней больной, страдавших «ясноклеточной»-аденокарциномой, исходящей из дна или из шейки матки. В литературе это восьмое сообщение об опухоли такого типа, исходящей из эндометрия тела матки. По представлению авторов опухоль, исходящая из дна матки, развилась из светлых запасных клеток эндометрия, и ее можно отнести к «clear-cell»-аденокарциномам мезонефрогенного типа.

Dr. Ferenc Tóth
Dr. Sándor Csömör
Dr. József Varga

I. sz. Női klinika,
Budapest VIII., Baross utca 27.
Hungary

Acta Chirurgica Academiae Scientiarum Hungaricae, Tomus 13 (2), pp. 201—210 (1972)

Klinik und Therapie der Uretersteine

Von

D. Frang, E. Korányi und A. Verebélyi

Urologische Klinik (Direktor: Prof. Dr. A. Babics)
der Medizinischen Semmelweis Universität, Budapest

(Eingegangen am 24. November 1970)

Die im Laufe der letzten 10 Jahre anläßlich der Behandlung von 2266 Uretersteinkranken ermittelten Erfahrungen werden erläutert und die Angaben des Krankenguts statistisch aufgearbeitet. Was die therapeutischen Verfahren anbelangt, wird einerseits das Indikationsgebiet des Dormiaschen Korbes beschrieben, andererseits auf die Gefahr der nicht genügend begründeten Anwendung der Antibiotika hingewiesen; diesem letzterwähnten Umstand zufolge hat sich die Zahl der sog. bedeckten Niereneiterungen in den letzten Jahren erhöht. Die die Ergebnisse analysierenden Untersuchungen haben es abermals bewiesen, daß die Indizierung der Operation bzw. die Entscheidung der Methode der Wahl sorgfältige Umsicht erfordern.

Von Zeit zu Zeit erscheint in der Literatur eine sich mit der Klinik und Therapie der Urolithiasis befassende ausführliche Mitteilung [1, 2, 3, 5, 7, 8, 9, 10]. Dessenungeachtet schien es angezeigt, einige Beziehungen der Krankheit einer eingehenden Analyse zu unterwerfen. Unter den Harnwegsteinen verursachen nämlich auch heute noch die im Ureter steckengebliebenen Steine die meisten und auch die schwierigsten Probleme, so daß die Erläuterung unserer, bei einem großen Material gewonnenen Erfahrungen lohnhaft sein dürfte. Eine weitere Ursache liegt darin, daß sich auf dem Gebiet der konservativen, d. h. nicht operativen Behandlung im Laufe der letzten 10 Jahre eine neue Methode, namentlich die transurethrale instrumentelle Steinextraktion (Dormiascher Korb) eingebürgert hat: Unsere reichen Erfahrungen ermöglichen es uns, auch in dieser Frage eine Stellung einzunehmen. Der dritte Umstand, der zu dieser Arbeit einen Anlaß bot, war, daß sich die Zahl der sich nach antibiotischer Vorbehandlung entwickelten, lebensgefährlichen, sog. »bedeckten« Niereneiterungen, in deren Hintergrund sich nicht selten ein Nierenstein verbirgt, in den vergangenen Jahren in bedrohendem Maße erhöhte, was die Überprüfung unserer Anschauungen betreffs Therapie und Operationsindikation erfordert. Diese wären somit die drei Themenkreise, mit denen wir uns in unserer Arbeit zu befassen wünschen.

Krankenmaterial

Im Laufe der vergangenen 10 Jahre standen an unserer Klinik 2266 Uretersteinkranke unter Behandlung. Das die jährliche Patientenzahl darstellende Graphikon zeigt, von kleineren Schwankungen abgesehen, eine stufenweise Erhöhung: Während 1960 191 Uretersteinkranke behandelt worden

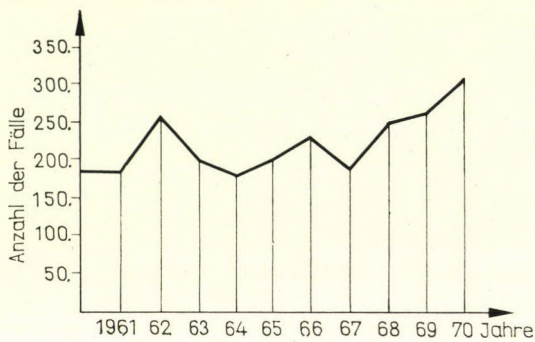


Abb. 1. Jährliche Anzahl der Uretersteine (1961—1970)

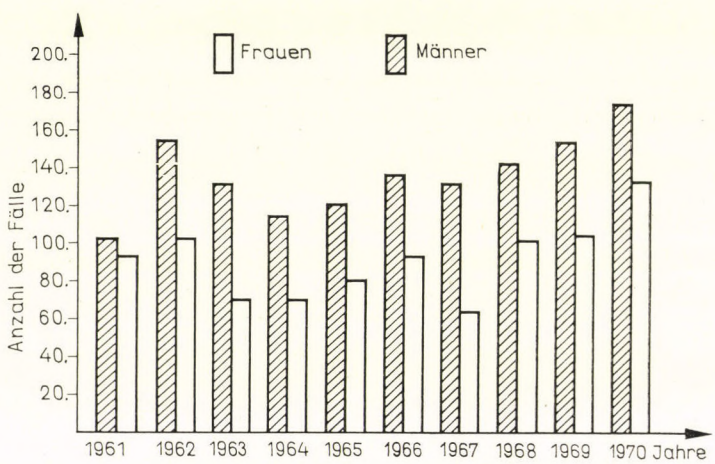


Abb. 2. Verteilung der Uretersteinkranken nach dem Geschlecht

waren, stieg diese Zahl i. v. 1970 auf 308 an. Diese statistische Angabe stimmt mit der überall zunehmenden Zahl der Urolithiasis überein. Was die Geschlechtsverteilung anbelangt, stehen 1357 Männer (59,89%) 909 (40,11%) Frauen gegenüber (Abb. 2). Die Altersverteilung veranschaulicht ebenfalls ein Graphikon (Abb. 3). Wie ersichtlich, kommen Uretersteine am häufigsten bei der Altersgruppe zwischen 40—60 Jahren vor, die Kurve erreicht ihre Spitze um das 50. Jahr herum; bei der Altersgruppe zwischen 20 und 40

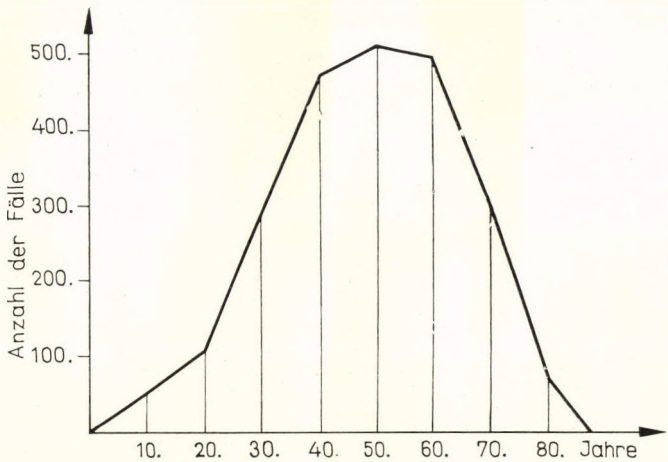


ABB. 3. Verteilung der Uretersteinkranken nach dem Alter

Jahren liegt die Zahl der Uretersteinfälle ebenfalls hoch, während sich bei den Patienten zwischen 60 und 80 Jahren eine starke Verminderung zeigt.

Hinsichtlich der Lokalisation der Steine war folgendes festzustellen: 62,5% lagen im unteren Harnleiterdrittel, 23,08% im oberen und nur 14,2% befanden sich im mittleren Drittel des Ureters (Abb. 5).

Die Größe der Steine wird im allgemeinen individuell beurteilt. In dieser Beziehung schließen wir uns der Praxis von MERÉNYI und Mitarb. [7] an und reden über kleine (mit einem Durchmesser von weniger als 5 mm), mittel-

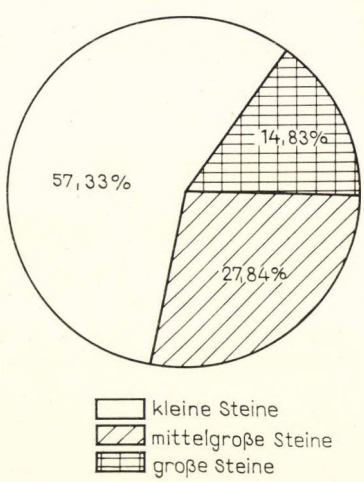


ABB. 4. Verteilung der Uretersteine nach der Größe

große (mit einem Durchmesser von etwa 5 mm), und große (mit einem Durchmesser von mehr als 5 mm) Uretersteine. Diesen Kriterien entsprechend lag folgende prozentuale Verteilung vor: kleine Steine 57,33%, mittelgroße 27,84% und große Steine 14,83% (Abb. 4). Die meisten, für lange Zeit steckengebliebenen großen Steine befinden sich selbstverständlich im unteren engsten Ureterdrittel, da ja ihre Entleerung durch die sich hier kreuzenden Gebilde und den engen intramuralen Abschnitt des Harnleiters verhindert wird. Im unmittelbar vor der Blase liegenden Ureterabschnitt entwickelt sich dagegen, wegen des engsten intramuralen Teils stets ein etwa 3—4 cm langes Zystoid, welches dem bis zu diesem Abschnitt gelangten Stein eine gewisse Ruhe sichert.

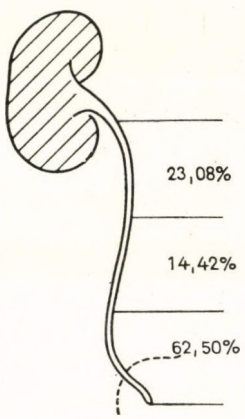


Abb. 5. Verteilung der Uretersteine nach der Lokalisation

In 2061 (93,15%) der 2266 Fälle handelte es sich um einen einseitigen und in 205 Fällen (6,85%) um einen zweiseitigen Steinprozeß. Bei 1524 Patienten war es die erste Steinkrankheit, während die Zahl der Rezidivsteine 742 betrug: 552 dieser Patienten haben bereits einmal, 122 zweimal und 68 Kranke sogar dreimal Steine entleert.

Pyurie lag in 75,64% der Fälle und Hämaturie in 72,63% der Fälle vor. Positive Röntgenschatten ergebende Steine waren in 84,91% des Materials vorzufinden, während die Prozentzahl der einen negativen Schatten ergebenden Konkremente 15,09% ausmachte.

Die sich auf das weitere Schicksal der Patienten bzw. auf die angewandte Therapie beziehenden Angaben sind wie folgt (Abb. 6): Auf Wirkung der konservativen bzw. medikamentösen Behandlung kam es in 1125 Fällen (49,65%) zur »spontanen« Steinentleerung. In 840 Fällen (37,08%) wurde eine Ureterotomie durchgeführt. Dieser Eingriff wurde bei 268 Patienten einmal, bei 59 zweimal und bei 25 Patienten dreimal vorgenommen.

In 58 Fällen (2,55%) kam — mit der Zeissschen Schlinge bzw. mit dem Dormiaschen Korb — ein erfolgreicher instrumenteller Eingriff zur Anwendung.

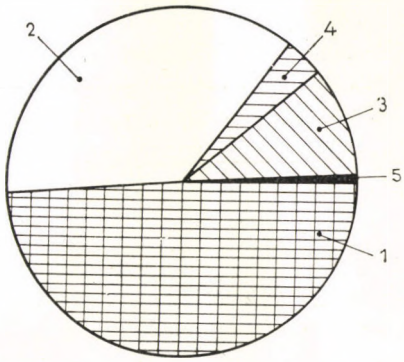


ABB. 6. Verteilung der therapeutischen Verfahren. 1. Nach konservativer Behandlung entlassen (49,65%). 2. Ureterotomie (37,08%). 3. Unbekannt (10,02%). 4. Instrumenteller Eingriff (2,55%). 5. Elektrokoagulation der Einmündung (0,70%)

Zur Erleichterung der Entleerung der im intramuralen Ureterabschnitt steckengebliebenen Steine haben wir in 16 Fällen (0,7%) unter Anwendung der Elektrokoagulation die bereits nur durch die Schleimhaut offen gehaltene enge Uretereinmündung vergrößert. Das Schicksal von 227 Patienten (10,02%) ist unbekannt. Hierbei handelt es sich um Patienten, bei denen eine spontane Steinentfernung zu erwarten war; wir empfahlen ihnen eine medikamentöse Behandlung und entließen sie von der Klinik, sie erschienen indessen zur Kontrolluntersuchung nicht. Würden uns die Angaben dieser Patienten zur Verfügung stehen, wäre die Zahl der Fälle mit einem spontanen Steinabgang aller Wahrscheinlichkeit nach noch höher.

Wie bereits erwähnt, wurde die Ureterotomie in 37,08% unserer Fälle vorgenommen. Als wesentlich unvorteilhafter imponiert die Tatsache, daß in 30 Fällen wegen einer, häufig nicht einmal mit typischen Symptomen auftretenden Pyelonephritis apostematosa eine Nephrektomie durchgeführt worden war. Schon diese Angabe allein lenkt die Aufmerksamkeit auf jene schwere Komplikation, die — häufig in septischer Form — die Niere oder sogar das Leben des Patienten bedroht: 13 unserer ureterotomierter Patienten (1,55%) haben wir verloren; die Vorteilung der Todesursachen veranschaulicht Tabelle I. Weitere 4 Patienten, die wegen des äußerst schweren septischen urämischen Zustands nicht operiert werden konnten, starben kurz nach der Klinikaufnahme. In 5 Fällen (0,59%) erwies sich nach der Ureterotomie wegen Karbunkel, abszendierender Pyelonephritis bzw. infizierter Polyzystenniere die Durchführung einer sekundären Nephrektomie als erforderlich.

Wie aus dem Gesagten hervorgeht, entfernen sich nahezu 50% der Steine spontan bzw. auf Wirkung der medikamentösen Behandlung. Es ist keine leichte Aufgabe zu beurteilen, ob es im gegebenen Fall zum spontanen

Tabelle I

Verteilung des Krankenmaterials

Diagnose	Anzahl der Fälle
Lungeninfarkt	3
Sepsis, Urämie	5
Anurie, Urämie	3
Kreislaufinsuffizienz	1
Koronarinfarkt	1
Insgesamt	13

Steinabgang kommen wird. Eine Hilfe bietet die Röntgenaufnahme, welche hinsichtlich Größe, Oberfläche, Lokalisation des Steines bzw. der anatomischen Verhältnisse des Ureters entsprechende Aufklärungen gibt. Nicht weniger wichtig sind auch die anamnestischen Angaben: vorangehender Steinabgang, bejahendenfalls Größe des Steines, Verhältnisse bei der Steinentleerung, vorangehender oder gegenwärtiger entzündlicher Prozeß oberhalb des Steines, vorangehende operative Eingriffe am fraglichen Ureter. Betreffs des aktuellen Zustands sind Häufigkeit bzw. Effekt der Krämpfe sowie Intensität der begleitenden reflektorischen Symptome, in erster Linie die des paralytischen Ileus und der Reflexanurie, von entscheidender Bedeutung. Ein jeder Ureterstein, welcher anhand der obigen Kriterien den Eindruck erweckt, daß kein Spontanabgang zu erwarten ist, muß binnen kurzer Zeit entfernt werden, zumal in der Zwischenzeit Nierensubstanz, Ureterwand und ihre Umgebung Schädigungen erleiden. Auch vom psychischen Standpunkt aus ist es schädlich, wenn der Patient monatelang im Bewußtsein einer ihm bevorstehenden Operation lebt [4]. Falls der Verschluß inkomplett ist und der Stein sich bewegt, kann der Eingriff für längere Zeit — nötigenfalls auch für 5—6 Monate — aufgeschoben werden. Handelt es sich um einen kompletten Verschluß ohne entzündliche Symptome, mit Hoffnung auf einen spontanen Steinabgang, ist — laut Babics [3] und erfahrungsgemäß — eine Wartezeit von 2—3 Monaten zuläßlich.

Die Entscheidung der Frage, ob und wann operiert werden soll, erfordert somit nicht selten gründlichere Fachkenntnisse und vor allem eine größere Verantwortung als die Durchführung der Operation.

Hinsichtlich der Indikation der akut erforderlichen Operation erübrigt sich jüngstens bereits die Anführung von Argumenten und Gegenargumenten, da ja die Fachleute in dieser Frage eine einheitliche Anschauung vertreten.

Demnach ist die unverzügliche Durchführung der Operation in folgenden Fällen indiziert:

1. insofern sich die Symptome einer akuten Entzündung (hohes Fieber, Schüttelfrost) melden,
2. insofern sich bei Patienten mit Solitärniere eines in den Ureter gelangten Steines zufolge Anurie entwickelt,
3. insofern es sich um beiderseitige, Ureterverschluß verursachende Steine handelt (es empfiehlt sich, den Stein aus der annehmbar besser funktionierenden Niere zu entfernen).

Die Elektrokoagulation der Uretereinmündungen wird an unserer Klinik ausschließlich in Fällen angewandt, in denen der Stein mehrere Wochen oder sogar Monate lang im intramuralen Abschnitt des Harnleiters stecken geblieben ist und die Zystoskopie auf ein Mißverhältnis zwischen Uretereinmündung und Steingröße hinweist, also wenn mit spontanem Steinabgang nicht gerechnet werden kann. In diesen Fällen wird wegen der Refluxgefahr nur oberflächlich und das kleinstmöglichste, zur Entleerung des Steines erforderliche Schleimhaut bereich elektrokoaguliert.

Nachdem obenstehend im wesentlichen unsere bisherigen Kenntnisse zusammengefaßt wurden, wollen wir uns des weiteren mit zwei neuen Gesichtspunkten befassen, und zwar einerseits mit einer Methode, die die Entwicklung der Technik mit sich brachte, und andererseits mit einer sich im Laufe der antibiotischen Ära entwickelten »Zivilisationsnoxe«.

Vor 10 Jahren stand uns zur instrumentellen Entfernung der Uretersteine die Zeisssche Schlinge zur Verfügung. Obwohl wir bei Anwendung des Instruments äußerst sorgfältig vorgingen, kam es in einem Fall vor, daß das Ende der Schlinge abriß und mitsamt dem Steine operativ entfernt werden mußte.

Zu Beginn der vergangenen 10jährigen Periode haben wir mit Hilfe der Zeissschen Schlinge 11 Steine erfolgreich entfernt, während sich die Zahl der erfolglosen Steinextraktionsversuche auf 13 belief. Der sog. Dormiasche Korb hat sich besser bewährt, so daß an unserer Klinik in den letzten 7—8 Jahren ausschließlich diese Methode zur Anwendung kam. In 47 der 62 Fälle, in denen zur Entfernung der sich im unteren Harnleiterdrittel befindlichen Steine der Dormiasche Korb eine Verwendung fand, erwies sich der Eingriff als erfolgreich. Als erfolglos betrachteten wir jene Fälle, in denen der Korb nicht oberhalb des Steins eingeführt werden konnte, oder der Stein im Korb nicht steckenblieb. In drei Fällen konnte der in dem Dormiaschen Instrument steckengebliebene Stein nur im Laufe der nächstfolgenden 24 bzw. 48 Stunden mit sog. Dauerextraktion entfernt werden. Als besonders erwähnenswert betrachten wir einen unserer Fälle, in dem der im Dormiaschen Korb steckengebliebene Stein nicht einmal mittels zweitägiger Dauerextraktion zu entfernen war, so daß wir uns zu einer Operation entschlossen. In Intubationsnarkose

konnte sodann das Instrument mit dem Stein sozusagen ohne Widerstand extrahiert werden. Aufgrund dieser günstigen Erfahrung vertreten wir im Einklang mit anderen Verfassern die Ansicht, daß die Chancen der Steinentfernung in Anästhesie größer sind [6]. Wir bevorzugen die allgemeine Anästhesie oder die Narkose.

Heutzutage werden an unserer Klinik die Eingriffe mit dem DORMIAschen Instrument ausnahmslos unter Kontrolle eines Röntgen-Bildverstärkers vorgenommen, so daß sich eine jede Etappe der Manipulation registrieren läßt.

Einige Verfasser vertraten die Ansicht, daß falls die unmittelbare Entfernung des im DORMIAschen Korb steckengebliebenen Uretersteins nicht gelingt, das Instrument tage- und sogar wochenlang belassen sein soll, da sich auf diese Weise mehrmalige Möglichkeiten zu Steinextraktionsversuchen bieten. Angesichts dessen, daß diese Methode hinsichtlich des Schicksals der Niere und auch des Patienten eine größere Gefahr bedeutet (Schleimhautverletzung, Riß der Ureterwand) als die schonende chirurgische Steinentfernung, halten wir ihre Durchführung nicht für empfehlenswert, geradeso wie die Extraktion der im mittleren oder oberen Harnleiterdrittel sitzenden Steine. Das Indikationsgebiet der Uretersteinentfernung mit dem DORMIAschen Instrument ist unseres Erachtens ausschließlich das untere Ureterdrittel. Die Voraussetzungen des Eingriffs sind einerseits eine mindestens einwöchige Anamnese — da sich die Mehrzahl der Steine bereits in der ersten Woche nach Auftreten der Krämpfe entfernt, so daß der Eingriff überflüssig wäre — und andererseits, daß keine auf akute Entzündung weisende Symptome (z. B. Fieber) vorliegen — da sich in diesen Fällen die operative Steinentfernung empfiehlt. Insofern sich häufig wiederholende produktive Krämpfe melden, kann mit einem spontanen Steinabgang gerechnet werden.

Die Indizierung des Eingriffs mit dem DORMIAschen Instrument erfolgt selbstverständlich unter Berücksichtigung von Steingröße und -oberfläche. Bohnengroße oder größere Steine entfernen sich nur selten spontan, stachelige Steine eignen sich zur Extraktion nicht, die Komplikationsgefahr ist größer als die einer Operation. Vor dem Eingriff wird neben dem Stein stets ein Ureterenkatheter eingeführt: Gelingt diese Manipulation nicht, betrachten wir es als eine Kontraindikation der Anwendung des DORMIAschen Korbs.

Schließlich einige Gedanken zur Operationsindikation der Uretersteine:

Eine Zivilisationsnoxe unseres Zeitalters, die nicht entsprechende Anwendung der Antibiotika versetzt häufig auch den Urologen in eine schwierige Lage. Die Mehrzahl der zwecks Durchuntersuchung in unsere Klinik eingewiesenen Patienten ist wegen irgendwelcher Nierenbeschwerden, oder sogar wegen einer ungeklärten Pyurie zu Hause bereits mit Antibiotika behandelt worden. Diese ex juvantibus verabreichte antibiotische Therapie vermag die wohlbekannten Symptome der Entzündung vollkommen zu bedecken oder zu modifizieren. Diesem Umstand zufolge ist es keine seltene

Erscheinung, daß sich die Symptome der oberhalb des steinbedingten Ureterverschlusses entstandenen schweren, eitrigen Entzündung nicht entwickeln oder aber ein atypisches klinisches Bild zu beobachten ist. Im Mangel der bedrohenden Symptome (z. B. Schüttelfrost, hohes Fieber) wird der Patient nicht rechtzeitig in ein entsprechendes Institut eingewiesen und folglich auch zu spät operiert. Der bedeckten eitrigen Nierenentzündung fällt unter Umständen die Niere zum Opfer, es kann aber auch vorkommen, daß der sich inzwischen entwickelte septische Zustand — trotz der Nephrektomie — zum Tode des Patienten führt.

Einige warnende Daten: In unserem Material betrug die Prozentzahl der Fälle, in denen sich wegen vorangehender Pyelonephritis apostematosa bzw. Pyonephrose die Durchführung einer Nephrektomie als erforderlich erwies 3,57 % (30 Fälle); ähnliche Ursachen indizierten in weiteren 5 Fällen eine sekundäre Nephrektomie. Szendrői und Mitarb. [11] berichteten über 55 »bedeckte« eitrige Nierenentzündungen (aus dem Material der letzten 3 Jahre), in deren Hintergrund ein Nieren- bzw. Ureterstein vorkam.

Welche Folgerungen lassen sich aus den angeführten Angaben ziehen?

1. Antibiotika dürfen — ob im Ambulatorium, oder im Krankenhaus — nur dann verordnet werden, wenn das Krankheitsbild bereits geklärt ist.

2. Uretersteinkranke, bei denen Fieber oder Subfebrilität auftritt, müssen in ein Krankenhaus eingewiesen werden.

3. Insofern der subfebrile Zustand auch nach der antibiotischen Behandlung besteht, ist die Verzögerung der Operation auch dann nicht indiziert, wenn eine Hoffnung zum spontanen Steinabgang besteht. In diesen Fällen empfiehlt sich die intraoperative Untersuchung der Niere, damit nötigenfalls Dekapsulation oder transrenale Drainage durchzuführen sein können.

4. Falls sich bei Patienten, bei denen es sich im unteren Harnleiterdrittel sitzende Steine handelt, der Verdacht einer »bedeckten« eitrigen Nierenentzündung erhebt — also nicht nur im Falle von Schüttelfrost oder hohem Fieber —, sind eher die Nierenfreilegung sowie nötigenfalls Dekapsulation und transrenale Drainage indiziert. Insofern sich der Ureterstein demnach nicht spontan entfernt, kann die Ureterotomie in einem späteren Zeitpunkt durchgeführt werden.

Aufgrund des Gesagten vertreten wir somit die Ansicht, daß angesichts der erläuterten Komplikationsmöglichkeiten wir heutzutage noch entschiedener den Entschluß einer Operation fassen müssen, d. h., daß im Interesse der Patienten die operative Lösung häufiger gewählt werden muß.

Literatur

1. Albrecht, K. F., Metzger, D.: Urologe **9,** 178 (1970).
2. Arnesen, A.: Z. urol. Chir. **45,** 94 (1940).
3. Babics, A.: Orv. Hetil. **105,** 673 (1964).
4. Babics, A.: Magy. Tud. Akad. Orv. Oszt. Közl. **5** (1954).
5. Boeminghaus, H.: Konservative und chirurgische Behandlung des Harnleiters. G. Thieme Leipzig. 1940.
6. Götz, F., Pintér, J., Kisbenedek, L.: Orv. Hetil. **109,** 1703 (1968).
7. Merényi, I., Wermer, T.: Magy. Seb. **17,** 404 (1964).
8. Minder, Gy.: Z. Urol. **29,** 612 (1935).
9. Prince, L. Ch., Scardino, P. L.: J. Urol. (Baltimore) **83,** 561 (1960).
10. Sandegrad, E.: Acta chir. scand. **116,** 44 (1958).
11. Szendrői, Z., Sakka, S., Rózsa, L., Verebélyi, A.: Im Druck.

Clinical Aspects and Therapy of Ureteral Lithiasis

By

D. Frang, E. Korányi and A. Verebélyi

Reviewing the 2266 cases of ureteral lithiasis treated in the last 10 years at the Department of Urology, the authors present statistical data and discuss the indications which justify the employment of Dormia's instrument. They point out that antibiotics are often prescribed without due indication. Such mismanagement resulted in an increased frequency of latent renal suppuration. The decision to resort to surgery requires great circumspection concerning the manner of intervention.

Клиника и терапия камней мочеточника

Д. ФРАНГ, Э. КОРАНЬИ и А. ВЕРЕБЕЙИ

Сообщаются наблюдения, сделанные в связи с лечением 2266 больных камнями мочеточника, из больничного материала Будапештской урологической клиники, собранного в течение последних десяти лет. Наряду с подробной статистической обработкой обсуждается область применения прибора Дормия. Обращается внимание на часто необоснованное применение антибиотиков, вызвавшее в последние годы увеличение числа так наз. маскированных пионефрозов. Поэтому, по мнению авторов, постановка показания к операции требует от специалистов большой решительности и при выборе способа вмешательства тщательной предусмотрительности.

Dr. Dezső Frang
Dr. Endre Korányi
Dr. András Verebélyi

Budapest VIII., Üllői út 78/b
Urológiai Klinika,
Hungary

Acta Chirurgica Academiae Scientiarum Hungaricae, Tomus 13 (2), pp. 211–220 (1972)

Diagnostische und therapeutische Probleme im Zusammenhang mit dem gemeinsamen Vorkommen der sog. Prostatahypertrophie und des Karzinoms

Von

Z. Szendrői, Á. Csontai und E. Korányi

Urologische Klinik (Direktor: Prof. Dr. A. Babics)
der Medizinischen Semmelweis Universität, Budapest

(Eingegangen am 17. Juli 1971)

Beim 10jährigen Material der Klinik wurden die mit dem gemeinsamen Vorkommen von Prostatakarzinom und -hypertrophie verbundenen theoretischen und praktischen Probleme analysiert. In dem 1900 Fälle mit sog. Prostatahypertrophie umfassenden Material ließ sich in 5,6% der Fälle ausgeprägte Epithelmetaplasie und in 4,4% der Fälle ein, einen positiven Palpationsbefund ergebendes, histologisch verifiziertes Karzinom registrieren. In 3,5% der Fälle war die Diagnose unsicher.

Diese Angaben sprechen dafür, daß das gemeinsame Vorkommen der beiden hormondependenten Tumoren gar nicht selten ist.

Bei der Diagnostik ist die Nadelbiopsie von entscheidender Bedeutung. Die Prostatektomie ist auch im Falle eines begleitenden Prostatakarzinoms unbedingt indiziert, als Nachbehandlung empfiehlt sich eine adäquate Hormontherapie. Die Spätergebnisse gestalten sich erfahrungsgemäß weniger gut.

Das gleichzeitige Vorkommen von Prostatahypertrophie und -karzinom lenkt die Aufmerksamkeit auch auf ätiopathologische Probleme: Es dürfte nämlich angenommen werden, daß in der Entstehung der beiden Tumoren voneinander unabhängige Faktoren eine Rolle spielen; beim ersterwähnten Prozeß handelt es sich wahrscheinlich um die altersbedingte Verminderung der Steroidproduktion und beim letzterwähnten um in einem anderen Teil des Hormonmetabolismus zustandegekommene qualitative Änderungen.

Über das gemeinsame Vorkommen von sog. Prostatahypertrophie und -karzinom und der damit verbundenen diagnostischen bzw. therapeutischen Probleme finden sich in der einschlägigen Literatur nur wenig Angaben, obwohl in der Praxis die beiden, durch verschiedene Ursachen herbeigeführten, jedoch zweifelsohne hormondependenten Tumorarten nicht selten in Kombination miteinander zu beobachten sind. Eine charakteristische Erscheinungsform ist der sich im peripheren Teil des großen, typische Miktionsbeschwerden verursachenden Adenoms verborgene, jedoch palpierbare knorpelharte Knoten, aus dem mittels Nadelbiopsie karzinomatöses Gewebe zu gewinnen ist; manchmal läßt sich aber der karzinomverdächtige Abschnitt bei der Palpation nicht erkennen und das okkulte Karzinom wird nur anläßlich der histologischen Untersuchung diagnostiziert.

Die Bewertung der sich bei Prostatakarzinom abspielenden metaplastischen Veränderungen ist ein eng mit unserem Thema zusammenhängendes Problem, welches in der Literatur eine weitläufige Bearbeitung fand und seit Jahrzehnten zur Debatte steht; die Frage jedoch, ob es sich in diesen Fällen um einen im Ruhestadium befindlichen, aber echten präkanzerösen Zustand handelt, steht immer noch offen. Zur Lösung wird vielleicht die Untersuchung des Spätschicksals jener Patienten beitragen, bei denen im entfernten Blasenhalsadenom histologisch metaplastische Veränderungen nachzuweisen waren.

Die Bedeutung der angeführten Fragen veranlaßte uns, die Häufigkeit des gemeinsamen Vorkommens der sog. Prostatahypertrophie und des Prostatakarzinoms in unserem 10jährigen (von 1956 bis 1965) Material zu prüfen; anschließend wurden die Überlebensziffer dieser Krankheitsgruppe, Häufigkeit der Metaplasie sowie die mit den beiden Veränderungen verbundenen diagnostischen und therapeutischen Probleme einer eingehenden Analyse unterworfen.

Im Laufe der fraglichen Periode standen an der Klinik 2270 Patienten in Behandlung, bei denen eine der erwähnten Veränderungen vorkam (Tab. I). In diesem Material befanden sich 369, an Prostatakarzinom leidende

Tabelle I

Aufschlüsselung des Krankenmaterials (1956—1965)

Jahr	1	2	3	4	5
1956	147	15	15	5	7
1957	121	47	11	8	4
1958	203	56	7	10	8
1959	198	54	1	3	8
1960	108	39	6	14	9
1961	109	22	2	1	6
1962	205	23	16	1	11
1963	143	23	7	12	7
1964	180	51	11	29	7
1965	145	39	9	25	1
Insgesamt	1640	369	85	108	68
		19,4%	4,4%	5,6%	3,5%

1 = Hypertrophia prostatae
2 = Prostatakarzinom
3 = Hypertrophia prostatae und Prostatakarzinom
4 = Histologischer Befund: Metaplasie
5 = Unsichere Diagnose, da keine histologische Untersuchung durchgeführt wurde

Patienten, die die übliche kombinierte Antiandrogentherapie erhielten; bei den übrigen 1901 Patienten wurde eine Prostatektomie vorgenommen. 68 Fälle, in denen kein zuverläßlicher histologischer Befund zur Verfügung steht, wurden in das Untersuchungsmaterial nicht aufgenommen.

In 86,3% unserer Fälle (1640 Patienten) ließ sich histologisch, außer der sog. Prostatahypertrophie keine andere Veränderung nachweisen; in 4,4% der Fälle (85 Patienten) konnte nebst der Hypertrophie anhand des präoperativen Palpationsbefundes oder der postoperativen histologischen Untersuchung auch Karzinom diagnostiziert werden. In 108 Fällen (5,6%) lag schließlich laut des histologischen Befundes nebst Adenom auch ausgeprägte Metaplasie vor.

Des weiteren wurden die 85, an einem kombinierten tumorösen Prozeß (Hypertrophie + Adenom) leidenden Patienten sowie die letzterwähnten 108 Kranken mit Metaplasie zur Nachuntersuchung einberufen. Insofern sich dazu eine Möglichkeit bot, wurden bei diesem Material die Überlebensdaten registriert sowie die Frage geklärt, inwiefern bzw. in welcher Prozentzahl die Todesursache mit der urologischen Grundkrankheit zusammenhing (Tab. II). Diejenigen Patienten, die der Einberufung Folge geleistet haben, wurden selbstverständlich auch klinischer und Laboratoriumsuntersuchungen unterworfen (allgemeine Untersuchung, Prostatapalpation, Harn, Blutbild, Blutsenkungsgeschwindigkeit, Azidphosphatase und Prostataphosphatase).

Die Untersuchungen führten zur Feststellung, daß in jener Gruppe, in der Prostatahypertrophie und Karzinom gemeinsam vorkamen, das durch-

TABELLE II

Angaben des Überlebens

Gruppe	1	2	3	4	5	6			7
						a	b	c	
Karzinom und Hypertrophie der Prostata	85	28	57	20	37	16	8	13	3,82
Metaplasie	108	29	79	44	35	3	18	14	7,09

1 = Anzahl der Fälle
2 = Unbekanntes Schicksal
3 = Kontrollierte Fälle
4 = Lebend
5 = Gestorben
6 = Todesursache
  a = urologische Ursache
  b = keine urologische Ursache
  c = unbekannte Ursache
7 = Durchschnittliche Überlebenszeit (Jahre)

schnittliche Überleben wesentlich niedriger lag (3,82 Jahre) als in der Gruppe der Patienten mit Hypertrophie oder Metaplasie (7,09 Jahre). Diesen Unterschied veranschaulicht auch Abb. 1, in der zu Gunsten der metaplastischen Gruppe eine entschiedene Verschiebung zu beobachten ist. Ein beachtenswerter Umstand ist ferner, daß in der Gruppe »Hypertrophie + Tumor« die Mehrzahl der Patienten — 39 Fälle — innerhalb von 4 Jahren starb und ein Siebenjahresüberleben nur in 6 Fällen zu registrieren war; in diesen letzterwähnten

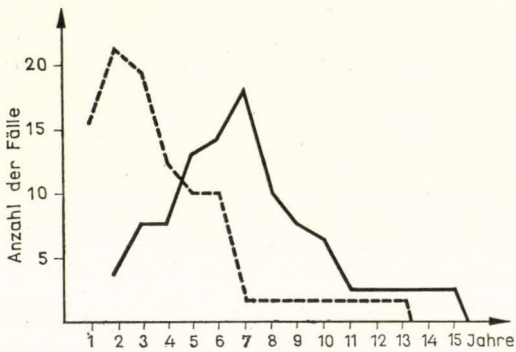


Abb. 1. Postprostatektomisches Überleben in Jahren
——— Metaplasie
-------- Hypertrophie + Tumor

Fällen fehlten auch die Zeichen eines Tumorrezidivs. Was die Todesursache anbelangt, dominierten in dieser Gruppe (Prostatahypertrophie + Karzinom) die einer urologischen Krankheit zufolge eingetroffenen Todesfälle (Tab. II).

Besprechung

Wie darauf so manche Literaturangaben hingewiesen haben, sind die anläßlich von Prostatektomien zufällig entdeckten Karzinome keine seltenen Erscheinungen [8]. Ohne daß wir die diagnostische Bedeutung der rektalen Palpation bestreiten wollten, muß betont werden, daß zur exakten Diagnose ausschließlich die Nadelbiopsie verhilft [5]. Hinsichtlich der erforderlichen therapeutischen Verfahren gehen die Meinungen auseinander: In gewissen Fällen — und solche kamen auch in unserem Material vor — läßt sich von der Loge her ein rasches tumoröses Wachstum beobachten, in einem Teil der Fälle vollzieht sich jedoch eine vollkommene und definitive Heilung.

In Zusammenhang mit der Frage, ob es sich stets um aus demselben Gewebe — d. h. aus echtem Prostatagewebe (der sog. chirurgischen Kapsel) — ausgehende Karzinome, oder um eine davon unabhängige maligne Entartung des Blasenhalsadenoms handelt, vertritt unsere Klinik auch heute noch den Standpunkt, welchen Balogh und Pintér [2] erläutert haben. Unseres

Erachtens handelt es sich hierbei um zwei Karzinomtype: Über einen aus der Prostata selbst ausgehenden Tumor und eine, sich unabhängig davon aus dem Adenom entwickelnde Geschwulst. Im ersterwähnten, annehmbar häufiger vorkommenden Fall wird anläßlich der Prostatektomie ein Teil des in das Adenom keilförmig eingedrungenen karzinomatösen Gewebes entfernt, während in der Kapsel die aufgestörte Tumorbasis zurückbleibt.

Laut Bibus [3] kann das Adenom auf der Basis der zufälligen Schnittebene auch als ein Malignisationsherd von zentraler Lokalisation betrachtet werden (Abb. 2). Nach der übereinstimmenden Ansicht mehrerer Verfasser

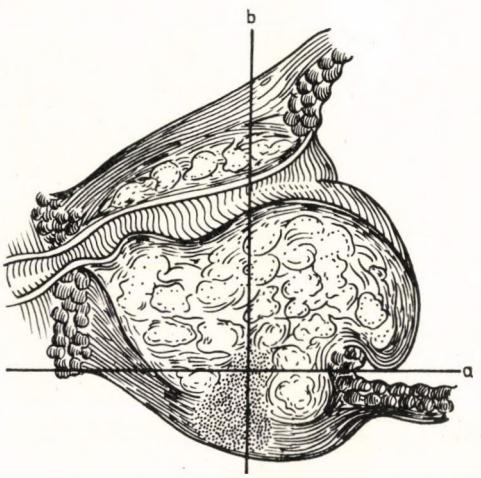


Abb. 2. Bedeutung der Schnittfläche bei der Beurteilung der Tumorlokalisation (nach Bibus)

ist die Prognose — da der karzinomatöse Herd in diesen Fällen nicht entfernt werden kann — schlecht; nach einigen Monaten setzt sich eine noduläre lokale Wucherung in Gang und binnen verhältnismäßig kurzer Zeit entwickeln sich Metastasen. Wojewski [12] hat über ähnliche Erfahrungen berichtet: In 5,6% (21 Fälle) seines 374 Prostatektomien umfassenden Materials waren karzinomatöse Herde vorzufinden, unter denen — wie darauf die mit sorgfältiger Schnittechnik vorgenommenen Untersuchungen hinwiesen — nur 2 zentral lokalisiert waren. Die in 18 Fällen durchgeführten Nachuntersuchungen zeigten, daß sämtliche Patienten innerhalb von 4 Jahren starben, d. h. daß sich die Ergebnisse schlechter gestalteten als im Falle von konservativ behandeltem, echtem Prostatakarzinom.

Die nächstfolgenden kurzen Falldarstellungen demonstrieren den unterschiedlichen Krankheitsverlauf von zwei Patienten, bei denen es sich um das gemeinsame Vorkommen von Hypertrophie und Tumor handelte.

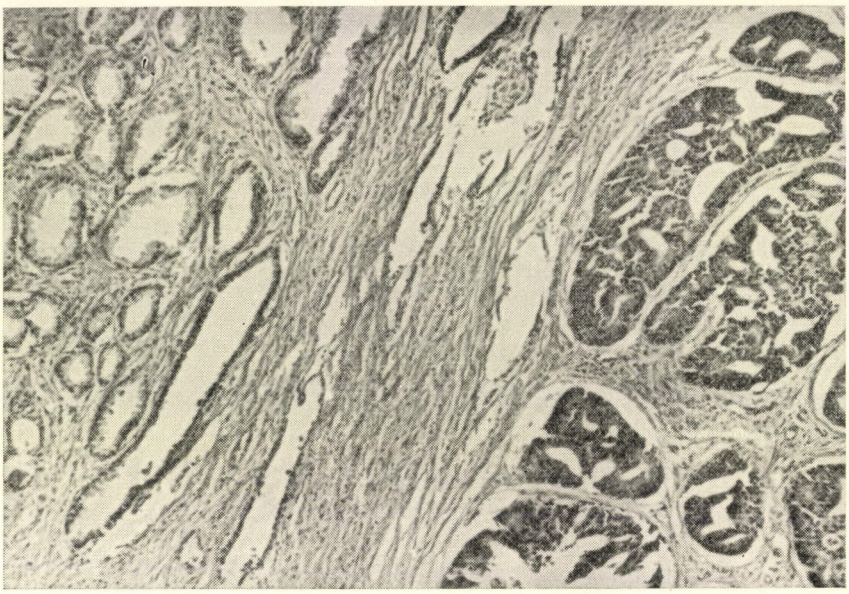


Abb. 3. Karzinomatöses Gebiet in der Nähe der hypertrophierten Prostata

Fall Nr. 1. J. V. Der 64jährige Patient wurde wegen seit 1 Jahr bestehender Dysurie aufgenommen. Negativer Harn, normale Laboratoriumswerte. Palpationsbefund: kleinapfelgroße, drüsenartige, nicht empfindliche Prostata. In der Blase 180 ml Residualharn. Vasektomie, sodann transvesikale Prostatektomie. Ungestörte postoperative Periode. Histologischer Befund: Hypertrophia adenomatosa partim adenocarcinoma prostatae. Postoperativ kam eine intensive heterosexuelle Hormonbehandlung zur Anwendung. Patient ist seit 5 Jahren beschwerdefrei, der Harnbefund ist negativ. Mit rektaler Palpation kann keine pathologische Abweichung festgestellt werden. Seit etwa 2 Jahren nimmt Patient Heterohormonpräparate nur unregelmäßig ein (Abb. 3).

Fall Nr. 2. J. P. 65jähriger Patient. Klinische Aufnahme wegen seit 2 Jahren bestehender dysurischer Beschwerden. Harnbefund: Pyurie und Mikrohämaturie. Prostata: grünnußgroß, drüsenartig, unempfindlich. In der Blase 250 ml Residualharn. Vasektomie, sodann transvesikale Prostatektomie. Ungestörte postoperative Phase. Histologischer Befund: Hypertrophia adenomatosa partim carcinoma prostatae. Nach dem Eingriff heterosexuelle Hormonbehandlung. Nach 1jährigem, verhältnismäßig beschwerdefreiem Zustand kam es zur stufenweisen Verschlechterung, es entwickelten sich Anämie, Kachexie sowie ausgedehnte Beckenknochenmetastasen und Patient starb (Abb. 4).

Im Gegensatz zu den angeführten Angaben vertreten mehrere Verfasser die Ansicht, daß die Prognose jener Karzinomfälle, in denen die maligne Veränderung anläßlich der Prostatektomie zufällig entdeckt worden war, günstiger ist als die der Prostatakarzinomkranken, bei denen der Tumor klinisch diagnostiziert und mit entsprechender kombinierter Therapie behandelt wurde [1, 7, 14]. Nach Haschek und Köhlmeier [8] beläuft sich die Fünfjahresheilung auf 70%.

Ähnliche vorteilhafte Ergebnisse ergaben auch unsere früheren, ebenfalls ein gewisses Krankengut der Klinik aufarbeitenden Untersuchungen: Die

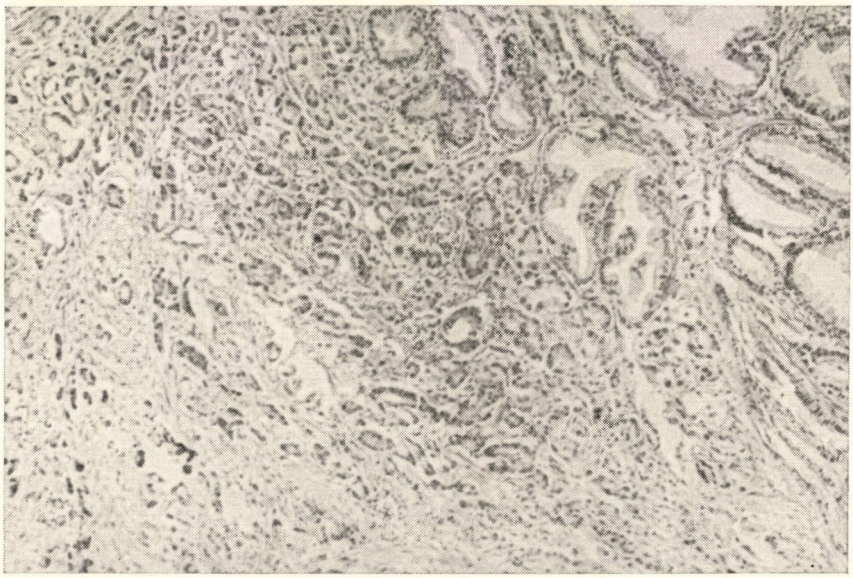


Abb. 4. Histologisches Präparat eines Patienten, der kurz nach der Prostatektomie starb

Prozentzahl der okkulten Karzinomfälle betrug 6—7% und die der Fünfjahresheilungen machte 50% aus. Da sich jedoch die Resultate der vorliegenden Untersuchungen weniger vorteilhaft gestalteten, vertreten wir die Ansicht, daß insofern nebst der Prostatahypertrophie im peripheren Abschnitt ein mittels Nadelbiopsie verifizierter, sicher neoplasmatischer Knoten palpiert wird, die Prostatektomie nur im Falle ernster Miktionsbeschwerden durchgeführt werden darf. In der postoperativen Phase ist selbstverständlich eine intensive antiandrogene Hormonbehandlung erforderlich.

Wie bereits erwähnt, finden sich betreffs der Bedeutung der metaplastischen Veränderungen der Prostata äußerst unterschiedliche Meinungen. Die Frage wird auch durch den Umstand kompliziert, daß die Beurteilung der metaplastischen Zeichen eine schwierige Aufgabe ist, bei der unvermeidlich auch subjektive Auffassungen eine Rolle spielen. Dies wird auch durch die Tatsache unterstützt, daß die verschiedenen Pathologen ein und dasselbe Präparat nicht selten unterschiedlich beurteilen bzw. sich im Falle eines Personenwechsels im das Prostatamaterial untersuchenden histologischen Institut die Zahl der metaplastischen Diagnosen im allgemeinen ändert.

Die klinische Bedeutung der Metaplasie liegt in angenommenem präkanzerösem Charakter des Prozesses (nach Korpássy [11], der die Veränderung in 5,4% seiner Fälle beobachtet hat, handelt es sich nicht um eine maligne Erscheinung). Wir wollen damit im Zusammenhang auf die Bedeutung der Spätkontrolluntersuchungen hinweisen, laut deren das durchschnittliche

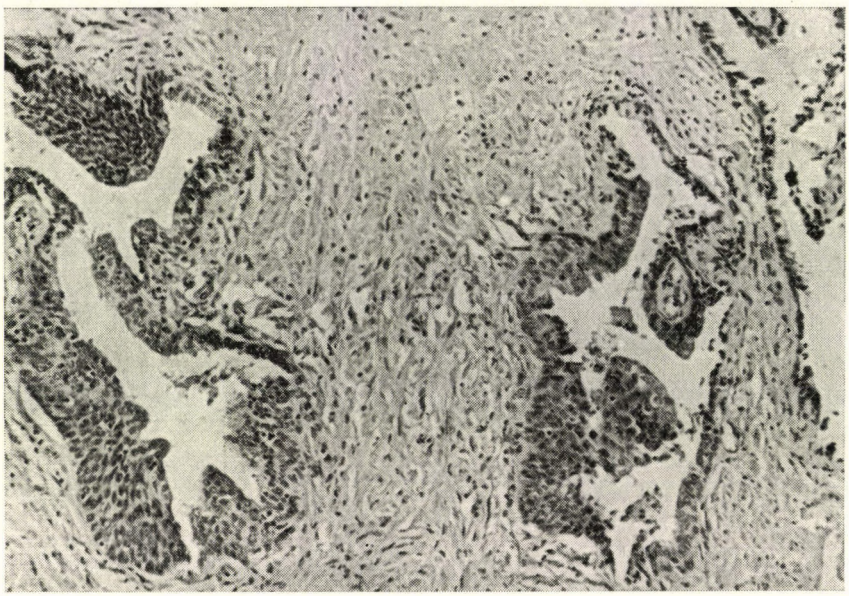


Abb. 5. Ausgedehnte Plattenepithelmetaplasie. Patient ist seit 14 Jahren beschwerdefrei

Überleben in der metaplastischen Gruppe mit den entsprechenden Ziffern der an Prostatahypertrophie leidenden Patienten übereinstimmt und daß die Entwicklung eines Karzinoms in keinem unserer metaplastischen Fälle zu beobachten war. Die im Falle eines enukleierten Adenoms registrierten ähnlichen Erscheinungen sind annehmbar entzündlichen Ursprungs [9], die eine regelmäßige Kontrolle erfordern, die Verordnung einer Hormonbehandlung ist jedoch nicht indiziert. Letzten Endes können die Metaplasien auf diesem Gebiet nicht als obligate, präkanzeröse Zustände betrachtet werden.

Des weiteren wollen wir den Krankheitsverlauf einen unserer Fälle erläutern, in dem sich im Adenom histologisch eine ausgeprägte Metaplasie nachweisen ließ.

Fall Nr. 3. G. T. Beim 58jährigen Patienten wurde wegen eines Blasensteins vorangehend transurethrale Lithotripsie durchgeführt. Wiederaufnahme wegen Pyurie sowie dysurischer Beschwerden. Die Prostata ist von Walnußgröße, bei Palpationsbefund drüsenartig.

In der Blase zwei nußgroße Steine. Transvesikale Prostatektomie, ungestörte postoperative Phase. Histologischer Befund: adenomatöse Prostatahypertrophie mit ausgedehnten metaplastischen Erscheinungen, stellenweise rundzellige Infiltration von herdförmigem Typ. Bei der 14 Jahre nach dem Eingriff vorgenommenen Kontrolluntersuchung befand sich Patient in beschwerdefreiem Zustand, der Harnbefund war negativ, mittels rektaler Palpation konnte keine Abweichung festgestellt werden. Patient erhielt keine heterosexuelle Behandlung (Abb. 5).

Schließlich noch einige Worte über die Ätiopathogenese, d. h. über die theoretische Seite des gemeinsamen Vorkommens der zwei typisch hormon-

dependenten Tumoren, der Prostatahypertrophie und des Karzinoms. Die Entstehung der Prostatahypertrophie läßt sich bekanntlich auf die mit dem Altern verbundene Verminderung des hodenbedingten Androgenmilieus bzw. auf relatives Östrogenübergewicht zurückführen. Beim Prostatakarzinom ist dagegen ein gewisser Androgenhintergrund unerläßlich, aber auch die qualitative Änderung des endogenen Hormonstoffwechsels sowie nebennierenbedingte, qualitativ unterschiedliche Hormonarten scheinen wichtige Faktoren zu sein. Auf diese Weise schließen die entgegengesetzt scheinenden hormonalen Änderungen einander eigentlich nicht aus, was auch das gemeinsame Vorkommen von Hypertrophie und Karzinom beweisen. Die Klärung dieser Fragen erfordert selbstverständlich noch weitere tiefgreifende Untersuchungen.

Literatur

1. Alleman, R.: Schweiz. med. Wschr. **82,** 147 (1952).
2. Balogh, F., Pintér, J.: Z. Urol. **52,** 221 (1959).
3. Bibus, B.: Z. urol. Chir. **52,** 221 (1938).
4. Bibus, B.: Schweiz. med. Wschr. **83,** 373 und 395 (1953).
5. Büscher, H. K., Kracht, K.: Int. Urol. Nephrol. **3,** 397 (1971).
6. Gaynor, E. P.: Virchows Arch. pat. Anat. **301,** 602 (1938).
7. Greene, L. F., Simon, H. B.: J. Amer. med. Ass. **17,** 1494 (1955).
8. Haschek, H., Köhlmeier, W.: Urol. int. (Basel) **10,** 350 (1960).
9. Hencz, L.: Orv. Hetil. **96,** 85 (1955).
10. Howald, R.: Schweiz. med. Wschr. **76,** 83 (1946).
11. Korpássy, B.: Magy. orv. Arch. (Budapest). **42,** 451 (1941).
12. Wojewski, A.: Urologia (Treviso), **30,** 270 (1963).
13. Zimmer, W. I.: Wien. med. Wschr. **108,** 1039 (1958).

Diagnostic and Therapeutic Problems in Connection with the Simultaneous Occurrence of Prostatic Hypertrophy and Cancer

By

Z. Szendrői, Á. Csontai and E. Korányi

Reviewing a 10-year material, the theoretical and practical problems connected with the joint occurrence of prostatic cancer and hypertrophy were studied. Among 1900 cases of so-called prostatic hypertrophy there was a pronounced epithelial metaplasia in 5.6%, while cancer, verified by palpation and histological examination, was present in 4.4%; the diagnosis was uncertain in 3.5%.

The data so collected tend to show that a coincidence of the two hormone dependent neoplasms is fairly frequent. Needle biopsy plays a decisive role in their detection. Prostatectomy has to be performed also in cases of concomitant cancer which is then followed by adequate hormonal treatment. Clinical experience regarding late results are not satisfactory.

Etiological and pathogenic problems, too, are raised by the simultaneous occurrence of prostatic hypertrophy and cancer. It may substantiate the assumption that the factors involved in the pathogenesis of the two tumours are different: the first may be due to the age-conditioned decrease of steroid synthesis, the second to qualitative changes in some other field of hormone metabolism.

Диагностические и терапевтические проблемы при совместном наличии так наз. гипертрофии и карциномы предстательной железы

З. СЕНДРЕИ, А. ЧОНТАИ и Э. КОРАНЬИ

На десятилетнем больничном материале Будапештской урологической клиники авторы изучали теоретические и практические проблемы, связанные с совместным наличием гипертрофии и карциномы предстательной железы. У 1900 больных с так наз. гипертрофией предстательной железы в 5,6% случаев наблюдалась выраженная гиперплазия эпителия, и в 4,4% случаев авторы обнаружили карциному с положительным результатом пальпации, доказанным гистологическим исследованием. В 3,5% случаев диагноз был сомнительным.

Данные авторов доказывают, что совместное наличие двух гормонозависимых опухолей, не является редким явлением. Для распознавания решающее значение имеет биопсия при помощи иглы. В случае сопутствующей карциномы также приходится произвести простатектомию, однако с последующей соответствующей гормонотерапией. По клиническим наблюдениям отдаленные результаты менее благоприятны.

Совместное наличие так наз. гипертрофии и карциномы предстательной железы выдвигает также проблемы этиопатогенеза: оно может подкрепить предположение, согласно которому в возникновении двух опухолей участвуют два независимых друг от друга фактора: при первой опухоли — снижение синтеза стероида по мере старения, а при последней — качественные изменения в другой области гормонального обмена.

Dr. Zoltán Szendrői
Dr. Ágoston Csontai
Dr. Endre Korányi

Budapest VIII., Üllői út. 78/b
Urológiai Klinika, Ungarn

Recensiones

Intensivbehandlung und ihre Grenzen

Beiträge zu den Themen »Intensivtherapie« und »Grenzen der Wiederbelebung und Intensivtherapie« der XI. gemeinsamen Tagung der Österreichischen, Schweizerischen und Deutschen Gesellschaften für Anästhesiologie und Wiederbelebung vom 3. bis 6. September 1969 in Saarbrücken. Herausgegeben von K. Hutschenreuter und K. Wiemers. Springer Verlag, Berlin—Heidelberg—New York 1971. 128 Seiten mit 28 Abbildungen. DM 22; ca. US $ 6.70

Die Publikation aller Referate über die Themen sowie der beiden Rundgespräche erfolgt in drei Bänden der Schriftreihe »Anästhesiologie und Wiederbelebung«.

Dieser zweite der drei Bände enthält die Referate über die »Intensivtherapie« und das Rundgespräch »Grenzen der Wiederbelebung und Intensivtherapie«.

Der erste Teil enthält 13 Vorträge zum Hauptthema (Beatmungsprobleme, kardiozirkulatorische Fragen in der Intensivpflege, Therapie mit den Herzglykosiden im Rahmen der Intensivtherapie, Intensivpflege bei Neugeborenen und Säuglingen, Intensivtherapie bei älteren Patienten, postoperative Blutvolumenkontrolle usw.).

Der zweite Teil befaßt sich mit dem Podiumgespräch. Es wurde festgestellt, daß sich auf dem Gebiet der Wiederbelebung und Intensivtherapie noch nicht alles ausgeformt hat und die Meinungen zum Teil auseinandergehen.

Der vorliegende Band verfolgt sowohl das Ziel, über Fragen der Intensivtherapie zu informieren, als auch die Absicht, zur Klärung noch offener Fragen auf dem Feld zwischen Leben und Tod beizutragen und anzuregen.

E. Rosdy

Frontiers of Nuclear Medicine — Aktuelle Nuklearmedizin

Editor: Wolfgang Horst. Springer Verlag, Heidelberg 1971. — 306 pp.; 180 figures; DM 98, —; U.S. $ 28.30

This book is dedicated to the memory of George Hevesy whose activities contributed so much to the present wide medical employment of radioactive isotopes. Scientists from 11 countries describe their investigations, and their essays present a multitude of recent results obtained in nuclear medicine. The subjects discussed in the book cover a wide range; it contains contributions from physicians, physicists, chemists and computer experts. While the majority of the authors deals with the employment of radioactive isotopes in clinical practice, some contributors are discussing theoretical problems.

Several chapters deal with recent diagnostic problems in respect of the thyroid gland. Worthy of especial note is the treatise which discusses thyroid scintigraphy with the aid of computers, further the employment of ^{123}I and the determination of thyroxine-binding protein. Of the investigations regarding the kidney, those dealing with angioscintigraphy performed with ^{113}In and the total renal clearance deserve especial mention. Angioscintigraphy means a further progress in the diagnosis of renal tumours. A new technique for unilateral renal clearance has been elaborated by Italian workers. They employ this method without catheterization, and their report concerns observations made in hypertensive patients. The diagnostic use of radioactive isotopes in pulmonary diseases is steadily gaining ground. Hungarian authors (Márton ffy et al.) describe results obtained with pulmonary scintigraphy in cases of Boeck's sarcoid. It is emphasized by American authors that pulmonary scintigraphy is becoming increasingly significant for the demonstration of pulmonary microembolism. Beside clinical pulmonology, animal experiments performed in connexion with the Euler-Liljestrand reflex are worthy of note. The book treats also

haematological problems, for instance leucocyte kinetics and iron metabolism in the erythrocytes of patients suffering from cyclic leucopenia. Radioactive isotopes are achieving increasing diagnostic importance in oncology, a fact stressed in the chapter contributed by ALTENBRUN. A British author describes the notable progress of osteoscintigraphy. Discussions concerned with dose tolerance tests cannot be missing from a work on nuclear medicine. Accordingly, observations in this field have been accorded a wide scope in the book under review.

Not only the contents of the volume but also its arrangement and technical execution deserve credit. The multitude of observations described in the book justifies the opinion that it should be read by all those concerned with nuclear medicine.

I. FÖLDES

Proceedings of the European Dialysis and Transplant Association

Vol. VIII. Herausgeber: J. S. Cameron. Pitman Medical, London. 589 Seiten. £ 8.00

Das Buch enthält die an der Tagung in Berlin 1971 gehaltenen 41 Vorträge und 46 wissenschaftlichen Demonstrationen

Im Mittelpunkt standen folgende Themen: 1. statistische Daten der chronischen Hämodialyse bzw. Transplantationen, 2. chronisches Dialyseprogramm, 3. Kalzium und Knochenveränderungen bei chronischer Dialyse, 4. Probleme des Metabolismus bei chronischen Nierenkranken, 5. einige Fragen der Transplantation.

PARSONS und Mitarb. erörterten die Ergebnisse in Europa: In 375 Dialysezentren (1970: 217) wurden insgesamt 8666 Patienten (1970: 6164) behandelt (3128 neue Patienten), bei 868 Kranken wurde Nierentransplantation (1970: 487) durchgeführt. Zahl der Hepatitisfälle: 367 Patienten (1970: 217) und 402 Personen des Personals (!). Todesursache bei Dialysierten: An der Spitze stehen verschiedene vaskuläre Erkrankungen; bei den Transplantierten Infektion.

Der Band ist eine ausgezeichnete Zusammenfassung der Tagung.

Die folgende Sitzung der E.D.T.A. wird im Juni 1972 in Florenz abgehalten.

F. RÉNYI-VÁMOS

INNERE MEDIZIN: Ein Lehrbuch für Studierende der Medizin und Ärzte

Dritte, neubearbeitete Auflage in zwei Teilen. Herausgegeben von H. A. Kühn. Springer Verlag, Berlin—Heidelberg—New York. 618 Seiten mit 205 Abbildungen. DM 58,—; ca. US $ 17.70

Die dritte Auflage des 1955 erstmal erschienenen Lehrbuches der Inneren Medizin wurde 1971 neu herausgegeben (28 Mitarbeiter). Nachdem seit Erscheinen der zweiten Auflage fast zehn Jahre verstrichen sind, war eine gründliche Überarbeitung, zum Teil eine neue Gliederung des Stoffes erforderlich. Dabei wurde unverändert der Pathophysiologie ausreichender Raum gegeben.

Im ersten Teil des Buches werden internistische Untersuchung, Infektionskrankheiten, Tuberkulose, Sarkoidose, rheumatische Erkrankungen, klinische Kanzerologie, Blut und Blutkrankheiten, Thrombose und Embolie, Krankheiten des Herzens und des Kreislaufs, Angiologie, Krankheiten der Atmungsorgane besprochen.

Im zweiten Teil werden Krankheiten der Verdauungsorgane, Elektrolyt- und Wasserhaushalt, Krankheiten der Niere, Klinik der männlichen Geschlechtsorgane, Krankheiten des endokrinen Systems und des Stoffwechsels, Allergie und allergische Reaktionen, Immunpathologie, durch physikalische Einwirkungen bedingte Störungen und innere Erkrankungen, akute Vergiftungen, vegetative Störungen und klinische Psychotherapie, schließlich die Ernährung des gesunden und alternden Menschen ausführlich erörtert.

In dieser Auflage wurde auf die Einbeziehung der Erkrankungen des Nerven-

systems verzichtet, da die Neurologie sich zu einem selbständigen Fach entwickelt hat. Dagegen wurden neue Kapitel (Thrombose und Embolie, Angiologie usw.) eingefügt.

In dieser Form wird das Buch dem Studenten den Stoff der Inneren Medizin vermitteln und dem Allgemeinen- und Facharzt als Informationsquelle dienen.

F. RÉNYI-VÁMOS

S. ASHIZAWA, T. KIDOKORO

Endoscopic Atlas of Gastric Diseases

G. Thieme Verlag, Stuttgart 1971. 223 pages and 1884 mostly coloured illustrations. DM 178,—

A practical gastrocamera was first developed in Japan in 1953. Through the joint efforts of many endoscopists, the original gastrocamera has been improved and combined with a fiberoptical system. Newer models without fibrescope are also being used widely.

The book is divided into five parts.

The first part deals with the cardiac region and fornix (photographing technique, normal stomach and gastritis, ulcer, carcinoma, submucosal tumour, etc.).

The second part discusses the upper and middle portions of the corpus (technique, gastritis, ulcer, carcinoma, etc.).

The third part treats the lower portion of the corpus, and angulus (erosion, ulcer, carcinoma, polyp, submucosal tumour, etc.).

The fourth part describes the pyloric antrum and pylorus (erosion, ulcer, carcinoma, polyp, etc.).

The fifth part is devoted to the postoperative stomach (gastric stump, gastrojejunostomy, gastrocholecystotomy, anastomosis, granuloma, etc.)

This information regarding the gastrocamera will be useful also for those using conventional gastroscopes.

I. WITTMANN

Praxis der Schockbehandlung

Arbeitstagung in Nürnberg 1970. Herausgegeben von O. Lindenschmidt, E. Rügheimer und H. Willenegger. G. Thieme Verlag, Stuttgart. 211 Seiten und 76 Abbildungen. DM 26,80

In unserem Zeitalter steht der Schock mit der ständig wachsenden Zahl von Verkehrs- und Betriebsunfällen, Verbrennungen und verschiedenen Verletzungen im Mittelpunkt; der Zustand verpflichtet zu rascher Erfassung und Entscheidung.

Die Deutschen Gesellschaften für Anästhesie, Bluttransfusion und Chirurgie haben sich zusammengeschlossen, um an einer Arbeitstagung den Versuch zu manchen Schockprobleme näherzubringen.

18 Vorträge wurden gehalten. Die Vortragende befaßten sich mit den pathophysiologischen Grundlagen, Ursachen und Klinik des Schocks, Therapie des Volumenmangels, Indikation zur Bluttransfusion und für Blutersatzmittel im Schock, Hepatitisrisiko der Bluttransfusion, Prophylaxe der Schock, Therapie des Endotoxin- und Verbrennungsschocks usw.

Die Vortragende und die Diskussionen haben gezeigt, was der Spezialist und der praktisch tätiger Arzt wissen muß über die Fragen, die feststehen, die problematisch, die wesentlich und unwesentlich sind.

F. RÉNYI-VÁMOS

Chirurgische Differentialdiagnostik

Herausgegeben von K. Vossschulte und L. Zukschwerdt. G. Thieme Verlag, Stuttgart, 1972. 859 Seiten mit 522 Abbildungen. DM 188,—

Differentialdiagnostik bedeutet, bei verschiedenen Erkrankungen mit ähnlichen Symptomen die unterschiedlichen Merkmale zu ermitteln, um zur richtigen Diagnose zu gelangen.

Richtig betont HARTMANN, daß neuerdings den klassischen Diagnosen ein Mangel an pathogenetischer Orientierung attestiert worden ist.

Das Buch (32 Verfasser) bringt eine

umfassende Differentialdiagnostik mit einer pathogenetischen Orientierung, die auf die Bedürfnisse der Praxis ausgerichtet ist.

Das Werk enthält 29 Kapitel (Schock und Kollaps, Infektionen, chirurgische Veränderungen der Organe, Lymphsystem, Neurochirurgie, akutes Abdomen, Fertilitätsstörungen, wichtige Normalwerte biochemischer Laboruntersuchungen usw.).

Es wird betont, daß die gesamte klinische Medizin bei ihren differentialdiagnostischen Aufgaben von methodischen Bereicherungen physikochemischer, biologischer, mikroanalytischer und röntgenologischer Untersuchungsverfahren profitiert und die chirurgische Differentialdiagnostik Überlegungen erfordert, die nicht selten weit in Kompetenzbereiche benachbarter Disziplinen führen.

Eine Abhandlung differentialdiagnostischer Aufgaben ist nicht in allen Kapiteln an den gleichen deduktiven Ansatz gebunden. Individuelle Deutung der Krankheitserscheinungen lassen sich nicht in eine einheitliche Darstellung zwingen. Dem entspricht die unterschiedliche Bearbeitung der einzelnen Kapitel, die teils in pragmatischer Auffassung wurzelt und teils den größeren didaktischen Gewinn in systematischer Ordnung sucht.

Das Buch wird einem jeden Chirurgen vom Nutzen sein.

Z. Szabó

H. E. Franz

Dialysebehandlung

Unter Mitarbeit von W. Brech, P. Piazolo, D. Walb und H. Tenckhoff. G. Thieme Verlag, Stuttgart, 1971. 136 Seiten und 40 Abbildungen. DM 9,80

Während die Behandlung der chronischen Niereninsuffizienz bis vor etwa 10 Jahren auf diätetische Maßnahmen und Infusionstherapie beschränkt bleiben mußte, die Anwendung der künstlichen Niere nur den kurzfristigen Ausfall der Nierenfunktion überbrücken konnte, leitete die Erfindung einer durch Kunststoffschläuche hergestellten permanenten arteriovenösen Fistel sowie die Durchführung von Nierentransplantationen eine neue therapeutische Ära ein.

Das vorliegende Buch soll folgenden Leserkreis ansprechen: Patienten und deren Familienangehörige, die sich in einem Heimdialysetraining befinden, ferner Krankenschwester und Pfleger.

Folgende Themen werden besprochen: Vorbereitung zur Hämodialyse, Zubereitung der Dialysats, Beschreibung der Shunts und der künstlichen Niere, Vorbereitung der Dialyse, Heparinisierung, Ultrafiltration, Reinigen der künstlichen Niere, Komplikationen der Dialyse, Peritonealdialyse usw.

Das Buch ist außer dem oben erwähnten Leserkreis auch jedem Nephrologen zu empfehlen.

M. Tóth

B. Truniger

Wasser- und Elektrolythaushalt

Dritte, überbearbeitete und erweiterte Auflage. G. Thieme Verlag, Stuttgart, 1971. 188 Seiten mit 19 Abbildungen. DM 11,80

Flüssigkeitstherapie bedeutet, das Gleichgewicht des Flüssigkeitshaushalts herzustellen und zu erhalten. Die folgende Darstellung ist ein Versuch, einerseits den nötigen Einblick in die elementaren Regulationsvorgänge des Flüssigkeitshaushalts zu vermitteln und anderseits auf dieser Grundlage in möglichst getreuer Nachahmung der normalen Regulationsprinzipien eine einfache und richtige Flüssigkeitstherapie aufzubauen.

Das Buch gliedert sich in vier Teile.

Der erste Teil erörtert die Physiologie und die pathologischen Grundlagen (Natrium und Wasser, Säure-Basen-Gleichgewicht, Kalium).

Der zweite Teil befaßt sich mit der Beurteilung des Flüssigkeitshaushaltes und seiner Störungen (Körpergewicht, klinische Zeichen usw.)

Der dritte Teil wird dem Therapieplan gewidmet (Flüssigkeitsbilanz und -ver-

ordnung, Technik der Flüssigkeitszufuhr usw.).

Der vierte Teil enthält die speziellen therapeutischen Probleme (Störungen des Flüssigkeitshaushalts, chirurgische Eingriffe, Verbrennung, Schock usw.).

Im Anhang werden peritoneale Dialyse, Flüssigkeitsräume usw. besprochen.

Das Buch bietet eine Hilfe nicht nur den Spezialisten, sondern in erster Linie den Chirurgen, Anästhesisten und Internisten.

F. RÉNYI-VÁMOS

Tumoren im Kindesalter

Handbuch der Kinderheilkunde, Band VIII, Teil 2. Redigiert von F. Schmid. Springer Verlag, Berlin—Heidelberg—New York, 1972. 770 Seiten mit 301 Abbildungen. DM 236,—; ca US $ 71,80

Über Tumoren im Kindesalter liegt ein umfangreiches Schrifttum vor; sucht man jedoch nach einer Übersichtsdarstellung mit möglichst umfassender Aussage zu diesem soziologischen und klinischen Problemenkreis, so wird man sich vergeblich bemühen. Statistische, epidemiologische, symptomatologische und therapeutische Perspektiven betreffs einzelner Tumorgruppen und Tumorarten liegen in reicher Fülle vor, vermitteln aber kein Gesamtbild.

Es wird betont, daß die Aufgabe dieses Werkes eine universelle Behandlung des Tumorproblems im Wachstumsalter ist.

Das Buch gliedert sich in drei Kapitel.

Kapitel I befaßt sich mit den allgemeinen Grundlagen (Terminologie, Diagnostik, Untersuchungsverfahren, Prinzipien der Tumorbehandlung im Kindesalter usw.).

Kapitel II enthält die mesenchymalen Tumoren und systematisierten Metaplasien (Retikulosen, Neubildungen des myeloischen und lymphatischen Systems usw.).

Das III. Kapitel wird den lokalisierten Tumoren gewidmet: Tumoren des Nervensystems, Neubildungen der Augen, des Respirationstraktes, des Verdauungstraktes; primäre Lebertumoren im Kindesalter usw.

Das Buch kann in erster Linie den Klinikern, aber auch den Wissenschaftlern empfohlen werden.

Z. SZENDRŐI

Angiographie und ihre Fortschritte

Arbeits- und Fortbildungstagung, 1970 in Baden-Baden. Herausgegeben von K. E. Loose. G. Thieme Verlag, Stuttgart, 1972. 308 Seiten, 253 Abbildungen. DM 98,—

Die Röntgendarstellung der Gefäße hat sich in der Medizin als eine unentbehrliche diagnostische Methode erwiesen. Durch ihre vielseitige Anwendungsbreite hat sie sowohl für anatomisch-physiologische wie pathologische Untersuchungen als auch für die klinische Indikation, Prognose und Therapie eine grundlegende Bedeutung gewonnen.

Das erste Kapitel befaßt sich mit den allgemeinen und speziellen Techniken der Angiographie (18 Vorträge: Injektionstechnik, apparative Voraussetzungen, Angiographie mit Hilfe der Fernsehsubtraktion usw.).

Das zweite Kapitel enthält die Röntgen-Kinematographie in der Angiologie (9 Vorträge: Herz und Koronarien, periphere Gefäße, der technische Stand der Röntgen-Kinematographie usw.).

Das dritte Kapitel erörtert die Anästhesiologie (6 Vorträge: klinische Forderungen an die Anästhesie, Kontrastmittelschock usw.).

Das vierte Kapitel wird den Aufgaben der klinisch-operativen Angiographie gewidmet (11 Vorträge: Bedeutung der Angiographie für die Arterienchirurgie, Indikationen, intraoperative Angiographie usw.).

Das fünfte Kapitel enthält die Angiographie der Tumoren (9 Vorträge: angiographische Differentialdiagnose, die prognostische Bedeutung usw.).

Das sechste Kapitel umfaßt die Organographie (7 Vorträge: Angiographie der Mamma, Niere, Leber usw.).

Das siebte Kapitel beschäftigt sich mit der Kardiographie (3 Vorträge).

Das achte Kapitel berichtet über die

Probleme der Traumatologie und der Extremitäten (Indikation, Ergebnisse, Leistungsfähigkeit der Angiographie usw.).

Im neunten Kapitel wird die zerebrale Angiographie beschrieben (Schichtuntersuchungen, selektive Angiographie usw.).

Das Thema des zehnten Kapitels ist die Phlebographie (11 Vorträge: neuere Gesichtspunkte, Funktionsdiagnostik, Technik usw.).

Das elfte Kapitel analysiert einige Probleme der Lymphographie (6 Vorträge).

Im zwölften Kapitel sind spezielle Themen vorzufinden (8 Vorträge: Pharmakoangiographie mit Adrenalin usw.).

Das vorliegende Buch ist ein eindrückliches Zeugnis der Vielfalt der angiographischen Problemstellungen. Die Vorlesungen werfen neue Probleme auf und regen zu weiteren Forschungen sowohl auf klinischem als auch experimentellem Gebiet an.

F. RÉNYI-VÁMOS

Nierendiagnostik

Herausgegeben von H. Dutz. VEB Gustav Fischer Verlag, Jena 1972. 2. Auflage. 332 Seiten, 140 Abbildungen. M 48,—

Mit der fortschreitenden Spezialisierung auf den Teilgebieten der inneren Medizin scheint es berechtigt, spezielle diagnostische Verfahren vom Gesichtspunkt der Diagnostik der Nierenkrankungen zusammenfassend darzustellen.

Kapitel I bietet eine Einführung in die Nierendiagnostik (allgemeine Hinweise bezüglich des Wertes der einzelnen diagnostischen Verfahren, Dokumentation, Untersuchungsprogramm für Nierenkranke, differentialdiagnostische Hinweise).

Kapitel II befaßt sich mit dem Harnsediment (Formelemente des Harns, Darstellungsmethoden, Durchführung der Harnuntersuchungen, Bewertung der Sedimentbefunde).

Kapitel III enthält die Beschreibung der bakteriologischen Harnuntersuchung, Keimbestimmung, Suchteste, biochemischen Verfahren.

Kapitel IV wird der chemischen Harnuntersuchung gewidmet (Beurteilung der Regulationsfunktion der Niere hinsichtlich des Säure-Basen-Gleichgewichts, Veränderungen von Normalbestandteilen des Harns).

Kapitel V umfaßt die Funktionsteste zur globalen und seitengetrennten Erfassung der Nierenfunktion (Clearancemethoden, Konzentrations- und Verdünnungsversuch, Untersuchungen mit Katheterung der Nierengefäße).

Kapitel VI berichtet über die chemischen Untersuchungen von Blut und Serum (Blut- und Plasmavolumen, osmotische Konzentration des Serums, Serumelektrolyte und -enzyme usw.).

Der Titel des VII. Kapitels ist: »Analyse der Störungen des Säure-Basen-Gleichgewichts«. Im Kapitel VIII werden Elektrolyt- und Wasserhaushalt besprochen (Flüssigkeitsräume, Wasser- und Elektrolytbilanz, Störungen des Elektrolyt- und Wasserhaushaltes usw.).

Im Kapitel IX wird die Röntgendiagnostik beschrieben (Untersuchungsmethoden, Röntgensymptomatik usw.).

Das Thema des X. Kapitel ist die Isotopendiagnostik (Isotopennephrographie, Nierenszintigraphie).

Im XI. Kapitel sind die Fragen der Nierenbiopsie vorzufinden (Indikation, Kontraindikation, Methodik, Nachsorge, Effektivität usw.).

Die vorliegende 2. Auflage wurde gründlich überarbeitet und auf den modernsten Stand gebracht. Das Kapitel »Röntgendiagnostik« wurde mit neuen, sehr demonstrativen Abbildungen ergänzt und das Nierenbiopsiekapitel erweitert.

Die vorliegende Monographie ergänzt das 1971 erschienene Werk (»Das Nierenzentrum«) der II. Medizinischen Universitätsklinik der Charité, Berlin. Die zwei Bände umfassen fast das ganze Gebiet der klinischen Nephrologie.

Das Buch ist ein ausgezeichneter praktischer Wegweiser für Nephrologen, aber auch für den Internist, Urologe und Kinderarzt.

F. RÉNYI-VÁMOS

M. R. WILLS

Biochemical Consequences of Chronic Renal Failure

Harvey Miller and Medcalf Ltd. Aylesbury-Bucks England, 1971.
220 pages and 9 diagrams. £ 3-00

Until recently the uraemic syndrome was a condition with a hopeless prognosis but in the past years it has been established that by the aid of long-term intermittent dialysis the patient with chronic renal failure can be returned to a relatively useful productive life. It has, however, become increasingly recognized that this form of treatment is not a complete substitute for normal renal function and it has been realized that detailed studies of the reversible and irreversible biochemical consequences of chronic renal failure are needed for further progress in the understanding and treatment of uraemia.

This monograph surveys up-to-date knowledge of the function of the kidney in controlling the various biochemical systems in the body.

The book contains ten chapters. There are two general aspects of the biochemical consequences of chronic renal failure.

1. Intact nephron hypothesis. This in the revised version of BRICKER states that in most forms of chronic renal disease associated with marked nephron destruction, the majority of nephrons that contribute to renal function behave, in a regulatory context, as if they were normal. If glomerular or tubular functions are impaired due to structural damage in individual nephrons, there will be simultaneous and proportional changes in the same nephrons. Function in the composite group of surviving nephrons is characterized by a relative homogeneity of glomerulo-tubular balance, appropriate adaptation of glomerular and tubular function, and continuing responsiveness to the changing needs of the patient as the disease advances.

This hypothesis offers a concept for explaining in a physiological framework the remarkably well preserved regulatory functions of the diseased kidney in chronic renal failure.

2. Interrelationship of the biochemical consequences of chronic renal failure. The second point is that the biochemical changes seen in patients with chronic renal failure are complex and multifactoral in their aetiological mechanisms.

Chronic renal failure results in the retention of urea and metabolic end-products. These retained products accumulate in the internal environment and appear to have a direct effect on intracellular metabolism, probably acting as enzyme inhibitors. Retention of urea has a direct effect on sodium and water balance by promoting osmotic diuresis. The retained metabolic products contribute directly to the changes in acid-base homeostasis. The acidosis of chronic renal failure is directly affecting intra-cellular metabolism and potassium homeostasis. The latter by itself affects intra-cellular metabolism and is affected by, or induces, changes in the aldosterone system. The retained metabolic products by changing the sensitivity to vitamin D, and possibly to the parathyroid hormone, affect calcium, phosphate and magnesium homeostasis. In the linked disturbances of glucose and lipid metabolism the retained metabolic products probably play a direct role as insulin antagonists and an indirect role through their effects on intra-cellular metabolism. The retained metabolic products through their toxic intra-cellular actions, indirectly affect protein synthesis, vitamin, hormone and iron metabolism.

It is hoped that this monograph will prove of value to clinicians, chemical pathologists and biochemists, particularly to those who are responsible for the care and investigation of patients with chronic renal failure.

F. RÉNYI-VÁMOS

Printed in Hungary

A kiadásért felel az Akadémiai Kiadó igazgatója — Műszaki szerkesztő: Zacsik Annamária

A kézirat nyomdába érkezett: 1972. IV. 17 — Terjedelem: 10,15 (A/5) ív, 80 ábra, 3 oldal színes melléklet

72.73440 Akadémiai Nyomda, Budapest — Felelős vezető: Bernát György

Events

The first meeting of the European Society for Stereotactic and Functional Neurosurgery will be held in Edinburgh/Scotland, September 18—19, 1972, immediately preceding the Fourth Symposium on Parkinson's Disease in Zurich/Switzerland, which begins on 21st September.

Main topics are:

— stereotactic surgery on the pituitary including hypothalamus
— surgery of pain including spinal stereotactic procedures
— treatment of epilepsy
— complications of special interest following stereotactic procedures
— movement disorders
— free topics

Information: E. R. Hitchcock M. D., Local Secretary, Department of Surgical Neurology, Royal Infirmary, Lauriston Place, Edinburgh-3/Scotland, U.K.

SYMPOSIUM ON MICROSURGERY (NEUROSURGERY AND RELATED OTOLARYNGOLOGICAL TOPICS, SURGERY OF PERIPHERAL NERVES AND VESSELS)

including an operation course and clinical demonstrations

Vienna, October 15—21, 1972

For further information please contact "Secretariat" Symposium for "Microsurgery", c/o Vienna Academy of Medicine, Alserstraße 4 A—1090 Vienna, Austria Tel.: 0222/ 42 71 65 Cables: Medacad, Vienna.

6th INTERNATIONAL ANAESTHESIA POSTGRADUATE COURSE

Vienna, May 21 to 25, 1973

This course is devoted to the subject of "The activities of the anaesthesist beyond the operating theatre" and consists of a practicum and theoretical lectures.

Enquires please address to: Frl. E. Maurer, c/o Wiener Medizinische Akademie, Alser Straße 4, A—1090 Wien, Austria

The *Acta Chirurgica*, a periodical of the Hungarian Academy of Sciences in the field of medical sciences, publish original scientific treatises in surgery and related disciplines (general surgery, surgical aspects of gynecology, urology, rhino-oto-laryngology, orthopaedics, ophthalmology as well as nerve and brain surgery, pulmonary, oral surgery, heart and blood-vessel surgery) in English, German, French or Russian, with abstracts in languages other than that of the paper.

The *Acta Chirurgica* appear in one volume per year, on some four hundred pages, divided into four fascicules issued quarterly.

Manuscripts should be addressed to

Acta Chirurgica
Budapest VIII., Üllői út 78/b, Urológiai Klinika

The rate of subscription is $ 16.00 a volume.

Orders may be placed with *Kultúra* Hungarian Trading Company for Books and Newspapers (Budapest 62, POB 149, Hungary) or with representatives abroad.

Les *Acta Chirurgica*, une nouvelle revue de l'Académie des Sciences de Hongrie, publient des communications scientifiques originales du domaine de la chirurgie et ses disciplines voisines (chirurgie générale, gynécologie, urologie, oto-rhino-laryngologie, orthopédie, ophthalmologie, ainsi que la neuro-chirurgie, chirurgie du poumon, stomatologie, chirurgie du coeur et des vaisseaux sanguins, etc). Les langues des communications sont: le français, l'anglais, l'allemand ou le russe, avec des résumés en d'autres langues que celle de la communication.

La revue *Acta Chirurgica* est un périodique publié en un volume par an — 400 pages environ — réparti en quatre livraisons: à paraître chaque trimestre.

On est prié d'envoyer les manuscrits destinés à la rédaction à l'adresse suivante:

Acta Chirurgica
Budapest VIII., Üllői út 78/b, Urológiai Klinika

Les prix de l'abonnement est de $ 16.00 par volume.

On peut s'abonner à la Société Hongroise pour le Commerce de Livres et de Journaux *Kultúra* (Budapest 62, POB 149, Hongrie) ou à l'étranger chez tous les représentants ou dépositaires.

Журнал Академии Наук Венгрии по медицинским наукам *Acta Chirurgica* публикут научные трактаты из области хирургических дисциплин (общая хирургия, гинекология, урология, ото-рино-ларингология, офтальмология, ортопедия, также как и нейрохирургия, легочная хирургия, стоматология, сосудистая хирургия, хирургия сердца и т. д.) на русском, английском, немецком или французском языках, с краткими резюме на языках, отличных от языка данной статьи. Авторами трактатов являются выдающиеся венгерские и зарубежные ученые.

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

Предназначенные для публикации рукописи следует направлять по адресу:

Acta Chirurgica
Budapest VIII., Üllői út 78/b, Urológiai Klinika

Подписная цена — $ 16.00 за том.

Заказы принимает предприятие по внешней торговле книг и газет *Kultúra* (Budapest 62, POB 149) или его заграничные представительства и уполномоченные.

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

ALBANIA
Drejtorija Qëndrone e Përhapjes dhe Propagandimit të Librit
Kruga Konferenca e Pazes
Tirana

AUSTRALIA
A. Keesing
Box 4886, GPO
Sydney

AUSTRIA
GLOBUS
Höchstädtplatz 3
A-1200 Wien XX

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

BULGARIA
HEMUS
11 pl Slaveikov
Sofia

CANADA
Pannonia Books
2, Spadina Road
Toronto 4, Ont.

CHINA
Waiwen Shudian
Peking
P. O. B. 88

CZECHOSLOVAKIA
Artia
Ve Směčkách 30
Praha 2
Poštovní Novinová Služba
Dovoz tisku
Vinohradská 46
Praha 2
Mad'arská Kultura
Václavské nám. 2
Praha 1
SLOVART A. G.
Gorkého
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
Fruchtstraße 3—4
1004 Berlin

GERMAN FEDERAL REPUBLIC
Kunst und Wissen
Erich Bieber
Postfach 46
7 Stuttgart S.

GREAT BRITAIN
Blackwell's Periodicals
Oxenford House
Magdalen Street
Oxford
Collet's Subscription import Department
Dennington Estate
Wellingsborough. Northants.
Robert Maxwell and Co. Ltd.
4—5 Fitzroy Square
London W. 1

HOLLAND
Swetz and Zeitlinger
Keizersgracht 471—487
Amsterdam C
Martinus Nijhof
Lange Voorhout 9
The Hague

INDIA
Hind Book House
66 Babar Road
New Delhi 1

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

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

KOREA
Chulpanmul
Phenjan

NORWAY
Tanum-Cammermeyer
Karl Johansgt 41—43
Oslo 1

POLAND
RUCH
ul. Wronia 23
Warszawa

ROUMANIA
Cartimex
Str. Aristide Briand 14—18
Bucureşti

SOVIET UNION
Mezhdunarodnaya Kniga
Moscow G—200

SWEDEN
Almquist and Wiksell
Gamla Brogatan 26
S—101 20 Stockholm

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

VIETNAM
Xunhasaba
19, Tran Quoc Toan
Hanoi

YUGOSLAVIA
Forum
Vojvode Mišića broj 1
Novi Sad
Jugoslovenska Knjiga
Terazije 27
Beograd

Acta CHIRURGICA

ACADEMIAE SCIENTIARUM HUNGARICAE

ADIUVANTIBUS: A. GLAUBER, M. RADNÓT, F. RÉNYI-VÁMOS, P. RUBÁNYI, L. SURJÁN, I. ZOLTÁN

REDIGIT: A. BABICS

INDEX:

Gyurkó, G., Szilasi, I., Pásztor, R., Gaál, I., Obadike, G., Grandon, G. C., Rák, J.: Role of the Inflow and Outflow Tract in the Patency of Thrombendarterectomized Arterial Segments 229

Szemesi, I., Csépli, J., Zubek, L., Szanyi, L.: Aktive Leitung der Nachgeburtsperiode 243

Frang, D., Berényi, M., Fürst, F., Tóth, J.: Über die Lösung der sekundären und der aus Ca-phosphat bestehenden Nierensteine... 247

Rényi-Vámos, F. jr., Rényi-Vámos, F. sen.: Significance of Asymptomatic Bacteriuria in Cardiac Surgery 255

Kéry, L., Lénárt, Gy., Szász, I.: Effect of Diaphyseal Surgery on Radioactivity in the Zone of Growth of Long Bones 259

Varga, M., Jobbágyi, P., Heszberger, I.: Cryopexy for Retinal Detachment. An Experimental and Clinical Study 269

Ihász, M., Réfi, M., Koiss, I., Varga, L. (Technischer Mitarbeiter): Kann durch Obstruktion der Lymphwege des Ileums eine experimentelle Ileitis terminalis herbeigeführt werden? 283

Csató, Zs., Bender, Gy., Massányi, L.: Über das Osteoidosteom 291

Bornemisza, Gy., Furka, I.: End-to-End Anastomosis of Choledochal Stumps by Vessel Suturing Apparatus and Adhesives 303

Novák, J., Szolnoki, Gy.: Tierexperimentelle Angaben zur Dynamik der Änderungen des Plasmavolumens nach thermischem Trauma 309

Mester, E., Szende, B., Spiry, T., Scher, A.: Stimulation of Wound Healing by Laser Rays 315

Recensiones 325

ACTA CHIR. HUNG. TOMUS XIII * FASCICULUS 3

AKADÉMIAI KIADÓ, BUDAPEST

1972

ACTA CHIRURGICA

ACADEMIAE SCIENTIARUM HUNGARICAE

A MAGYAR TUDOMÁNYOS AKADÉMIA ORVOSTUDOMÁNYI FOLYÓIRATA

FŐSZERKESZTŐ:

Dr. BABICS ANTAL akadémikus

SZERKESZTŐ:

Dr. RÉNYI-VÁMOS FERENC, az orvostudományok doktora

A SZERKESZTŐSÉG CÍME: BUDAPEST VIII., ÜLLŐI ÚT 78/b, UROLÓGIAI KLINIKA
KIADJA AZ AKADÉMIAI KIADÓ, BUDAPEST V., ALKOTMÁNY U. 21.

Az *Acta Chirurgica* német, angol, francia, ill. orosz nyelven tudományos értekezéseket közöl a sebészet (általános sebészet, nőgyógyászat, urológia, rhino-oto-laryngológia, orthopaedia, szemészet, agy- és idegsebészet, tüdősebészet, szájsebészet, szív- és érsebészet stb.) tárgyköréből.

Az *Acta Chirurgica* évente 1 kötetben jelenik meg, mintegy 400 oldal terjedelemben. A kötet 4, negyedévenként megjelenő füzet formájában kerül kiadásra.

A közlésre szánt kéziratok, valamint a szerkesztőségi levelezés az alábbi címre küldendők:

Acta Chirurgica
Budapest VIII., Üllői út 78/b, Urológiai Klinika

Megrendelhető a belföld számára az *Akadémiai Kiadónál* (Budapest V., Alkotmány utca 21; bankszámla: 05-915-111-46), a külföld számára pedig a *Kultúra* Könyv és Hírlap Külkereskedelmi Vállalatnál (Budapest I., Fő utca 32., bankszámla: 43-790-057-181) vagy annak külföldi képviseleteinél és bizományosainál.

Die medizinwissenschaftliche Zeitschrift der Ungarischen Akademie der Wissenschaften *Acta Chirurgica* veröffentlicht Originalbeiträge ungarischer und ausländischer Wissenschaftler aus dem Themenkreis der Chirurgie und der verwandten Gebiete (allgemeine Chirurgie sowie die chirurgischen Beziehungen der Gynäkologie, Urologie, Oto-Rhino-Laryngologie, Orthopädie, Ophthalmologie usw., ferner Neurochirurgie, Gehirnchirurgie, Herz- und Gefäßchirurgie usw.) in deutscher, englischer, französischer oder russischer Sprache, mit kurzen anderssprachigen Zusammenfassungen.

Die *Acta Chirurgica* erscheinen jährlich in einem Band — im Umfang von etwa 400 Seiten — in vier, vierteljährlich erscheinenden Heften.

Die zur Veröffentlichung bestimmten Manuskripte sind an folgende Adresse zu senden:

Acta Chirurgica
Budapest VIII., Üllői út 78/b, Urológiai Klinika

Abonnementspreis pro Band: $ 16.00.

Zu beziehen durch *Kultúra*, Ungarisches Außenhandelsunternehmen für Bücher u. Zeitungen (Budapest 62, POB 149) oder bei den entsprechenden Auslandsvertretungen und Kommissionären.

Acta Chirurgica Academiae Scientiarum Hungaricae, Tomus 13 (3), pp. 229–241 (1972)

Role of the inflow and outflow tract in the patency of thrombendarterectomized arterial segments

By

G. Gyurkó, I. Szilasi, Rozália Pásztor, I. Gaál, G. Obadike, G. C. Grandon and Judith Rák

Department of Experimental Surgery (Head: Prof. Dr. G. Bornemisza), University Medical School, Debrecen

(Received February 20, 1971)

After removal of the intima from part of the abdominal aorta of dogs and the production of vascular conditions in the aorto-iliac region similar to those encountered in clinical practice, the correlations between the patency of the intimally denuded segment on the one side and the state of the inflow and outflow path on the other side have been studied. In the inflow tract, one or more stenoses were made or, else, the distal arteries were put out of action to various degrees. A 67% constriction of the inflow or outflow tract of animals with otherwise normal circulation and coagulation was invariably followed by the occlusion of the segment without intima, while constriction of a lesser degree had no such effect. If the constriction remained below the critical value of 2/3, the intimally denuded segment became dilated, and a thicker neointima was formed on its inner surface. The condition of the proximal vascular segment was judged on the basis of the decrease in the pressure gradient. Changes in blood flow as also its slowing down, increase in mural pressure, widening of the limiting layer and of the zone of stagnation, further expansive flow turbulence were the factors involved in the development of thrombic occlusion and dilatation as well as in the formation of a thick neointima.

Introduction

Thrombendarterectomy is a generally adopted method for the reconstruction of stenosed or occluded blood vessels. It is based on the observation made by Dos Santos [12] that vascular segments denuded of their intima may remain patent provided perfusion is adequate. The procedure has become more and more refined through a long series of trials and failures so that most of the initial technical difficulties have now been overcome.

It is a fundamental requirement of the success of the operation that a smooth inner surface be produced. There are several ways of achieving it: the technique of using the open bent wire [4, 23, 48], the semiclosed method [6], possible supplementation by distal transverse arteriotomy [11] or everting endarterectomy [8, 24], the use of wire loop strippers [6, 47] as well as the production of gas and fluid (saline) pressure [2, 40].

Complications due to a dissection of the intima may be prevented if it is anchored by sutures [13, 17] or adhesives [45].

Stenosis threatening in connexion with the closure of the arteriotomy wound can be prevented or diminished by fine sutures applied above the inner splint [15, 17] and still more reliably by patch or strip grafts prepared from auto or alloplastic materials [10, 14, 26, 39]. Even the closure of long arteriotomies, affording good exposure, is made possible by the patch graft technique. The time of closure is considerably shortened by employing adhesives of the cyanoacrylate type [3, 16, 22, 30, 32].

A number of highly instructive experiments have been carried out in this field, for instance those in which the mechanical properties [5, 21] and patency of the thrombendarterectomized vascular segment as also the development of new intima have been studied [35]; further the experiments designed for the observation of the electric properties of the intimaless segment [36] or of the effect exerted on the patency and the formation of atheromas [1] by fibrinolysin [49], heparin and dextran [25]. Certain authors concerned themselves with the effect of high cholesterol concentrations on vascular occlusion and atheromatosis [20, 34].

Early and late patency of recanalisation carried out in the aortoiliac, femoropopliteal and other vascular beds as also the causes of failures have repeatedly been subjected to clinical analysis [9, 13, 18, 19, 27, 28, 37, 38, 41, 43, 44]. Intraoperative perfusion [7] and the reappearance of atherosclerosis in the regenerated vessel [46] were further subjects of investigation.

Thrombendarterectomy, modified and perfected according to the foregoing and performed with steadily increasing technical skill based on wide experience, is achieving notable results in its applicability to smaller vessels. The operation is quickly executable, does not change the direction of axial blood flow, requires no foreign substance, restores the original calibre of the vessel and ensures rapid healing.

The maintenance of patency in recanalised vessels depends not only on the control of the pathologically increased coagulability but also on an adequate pulsating perfusion of the vessels, the latter being determined by systemic and local factors. Intraoperative and postoperative conditions of blood pressure and blood flow which ensure adequate perfusion may deteriorate mainly in consequence of shock and haemorrhage [42] and later owing to factors influencing systemic circulation.

The condition of the inflow and outflow tracts is one of the noteworthy local factors. Considering that atherosclerosis, the most frequent cause of constriction or occlusion, often appears simultaneously at several points, patency after the recanalisation of an artery depends to a great extent on the condition of the proximal and distal segments. The integrity on the inflow tract may be maintained also by surgical management; its importance has been stressed by GASPAR and MOVIUS [18], SOLTÉSZ [42] and others. The condition of the outflow tract at the time of the operation determines the immediate and early

patency and while its progressive narrowing has a decisive effect on late results, it is hardly amenable to surgical management owing to the small calibre and diffuse lesion of the vessels involved. Observations made by several authors [6, 29, 33, 50] have proved that a correlation exists between the condition the outflow tract and the success of endarterectomy.

We have found no report on experiments in which the role of the inflow and outflow tracts would have been analysed quantitatively. We have therefore attempted to find an experimental model which would imitate the inflow and outflow in the human femoropopliteal vascular area as closely as possible. We imitated thrombendarterectomy by removing the intima from the lower part of the abdominal aorta and produced strictures of various degrees in its upper portion which served as the inflow tract. Since the trifurcation of the aorta may be said to correspond to the ramification of the popliteal artery, the outflow tract can be changed at discretion by ligations and constrictions of the different branches. The site of intimal stripping, the length of the removed intima and the manner of arteriotomy were identical in all experiments so that only the inflow and outflow tracts were changed from experiment to experiment. Our aim was to gain information concerning the following points:

(1) To what degree can the inflow and outflow tracts be narrowed without inducing occlusion?

(2) What is the correlation between intraoperative pressure on the one side and the degree of constriction and the maintenance of patency on the other?

(3) What are the conditions prevailing in the denuded segment as regards its lumen and new intima if it remains patent?

Material and method

Twenty-five dogs of both sexes and average body weight were pretreated with morphine and anaesthetized with hexobarbital. The abdominal cavity was approached from median laparotomy, the posterior parietal peritoneum was opened and the aorta was isolated above its trifurcation. By clamping it with an artery forceps along a 4 cm section it was unnecessary to ligate the side branches. Having made a longitudinal incision of 3 cm, we removed the intima at a length of 2 cm. The vessel was then flushed with heparin. We closed the wall with an atraumatic needle, 4-5-0 paraffined silk thread, simple running suture and took care to narrow the lumen by the suture as little as possible.

Narrowing of the inflow tract (Table I). In each of 6 animals a stricture of different size was made some 3 cm proximal to the intimally denuded portion (type 1A) by tying up a thick silk thread above a metal splint attached to the aorta (Fig. 1-a). In 2 animals two strictures different in size were produced proximal to the site of the removed intima (type 1B, Fig. 1-b). In 2 animals the abdominal aorta was constricted both proximally and distally (type 1C, Fig. 1-c). Five animals served as controls; the inflow and the outflow tracts were left unchanged (type 1D), and only the intima was removed (Fig. 1-d). After having produced the strictures we determined arterial mean pressure both proximally and distally.

Narrowing of the outflow tract (Table I). In 2 animals both iliac arteries were tied up (type 2A, Fig. 2-a). In 2 animals the right iliac and the left hypogastric arteries were ligated at their origin (type 2B, Fig. 2-b). In 2 animals we ligated the median sacral artery (type 2C, Fig. 2-c), and in 2 animals we ligated the median sacral artery and

TABLE I

Grouping of test animals according to interventions

Manner of the narrowing of the inflow and outflow tracts	Type	Number of animals
Constriction of proximal aortic segment at one point	1A	6
Constriction of proximal aortic segment at two points	1B	2
Proximal and distal constriction of aorta	1C	2
Inflow and outflow tracts left unchanged	1D	5
Ligation of bilateral iliac arteries	2A	2
Ligation of right iliac and left hypogastric artery	2B	2
Ligation of median sacral artery	2C	2
Ligation of median sacral and left iliac artery	2D	2
Constriction of distal aorta	2E	2
Total		25

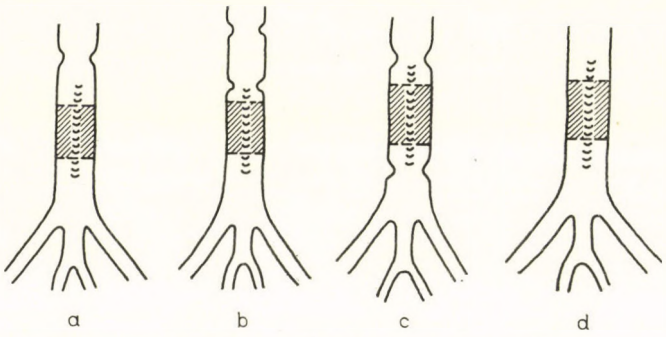


FIG. 1. Schematic illustration of interventions. a = Type 1A: removal of intima and narrowing of proximal aortic segment. b = Type 1B: removal of intima and constriction of proximal aortic segment at two points. c = Type 1C: removal of intima and narrowing of distal aortic segment. d = Type 1D: removal of intima without narrowing

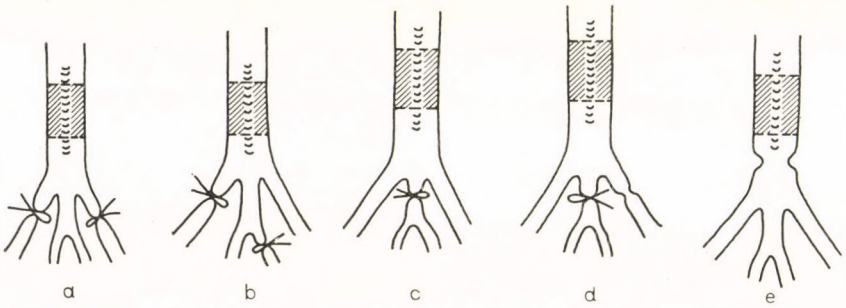


FIG. 2. Schematic illustration of experimental interventions. a = Type 2A: removal of intima and ligation of bilateral iliac arteries. b = Type 2B: removal of intima; ligation of the right iliac and left hypogastric arteries. c = Type 2C: removal of intima and ligation of median sacral artery. d = Type 2D: removal of intima and constriction of left iliac artery. e = Type 2E: removal of intima and distal aortic constriction

constricted the left iliac artery at its origin (type 2D, Fig. 2-d). In another 2 cases the aorta was narrowed to different degrees 15 mm above the trifurcation distal to the intimally denuded segment by placing a metal splint beside the vessel and making the ligature above it (type 2E, Fig. 2-e). The abdominal cavity was closed in two layers.

The animals received penicillin for a few days after the operation. Apart from locally applied heparin no anticoagulants were administered. The animals were kept under constant control and sacrificed between 2 days and 7 months, but if the aortic obstruction induced signs of grave ischaemia, they were immediately killed. Angiograms were made in every case at the time of sacrifice. At autopsy, we carefully examined the operative area, measured the circumference of the abdominal aorta proximally and distally to the site of the removed intima as well as at the site of the suture; we determined furthermore the circumference of the iliac, median sacral and hypogastric arteries. The material was analysed histologically also. Sections were stained with haematoxylin-eosin, resorcin-fuchsin, azan and according to Van Gieson. We measured the thickness of the neointima in sections of the same plane, by means of a Zeiss-eyepiece micrometer. Results were expressed in micra. From the circumference, the diameter of the constrictions, and on the basis of the angiograms, we calculated the percentual reduction of the inflow and outflow tracts as also the percentage of luminal narrowing at the site of the removed intima.

Results

By a proximal constriction made in the inflow tract the diameter of the vessel was reduced by 17 to 72% and the luminal area by 31 to 92% (Table II).

TABLE II

Narrowing of diameter and of lumen in relation to luminal patency, intraoperative pressure gradient and the conditions of lumen at the site of the removed intima

No.	Survival, days	Type of intervention	Proximal narrowing		Distal narrowing		Intraoperative mean pressure, mm Hg		Pressure gradient, mmHg	Thrombotic occlusion	Diameter / Lumen	
			Diameter	Lumen	Diameter	Lumen					per cent change at site of removed intima	
			per cent decrease with reference to aorta				Proximal	Distal				
1	5	A	72.0	92.0	0.0	0.0	100	60	40	+	−12.0	− 22.0
2	4	A	55.0	81.0	0.0	0.0	100	80	20	+	− 6.0	− 12.0
3	150	A	48.0	73.0	0.0	0.0	140	130	10	+	−23.0	− 42.0
4	7	A	40.0	64.0	0.0	0.0	100	100	0	−	−12.0	− 22.0
5	90	A	33.0	55.0	0.0	0.0	100	90	10	−	+21.0	+ 47.0
6	90	A	17.0	31.0	0.0	0.0	100	90	10	−	+43.0	+104.0
7	30	B	74.0	93.0	56.0	81.0	120	100	20	+	−33.0	− 56.0
8	60	B	3[illegible].0	50.0	42.0	6[illegible].0	140	120	20	−	+40.0	+ 96.0
9	3	C	48.0	73.0	48.0	73.0	100	80	20	+	−11.0	− 20.0
10	3	C	17,0	32.0	48.0	73.0	100	90	10	+	− 5.0	− 10.0
11—15 con-trols	2—110	D	0.0	0.0	0.0	0.0	110	110* ±30	0	−	−12.0*	− 22.0* ± 5.0

* mean values

The segment stripped of its intima invariably became occluded if the reduction of the diameter amounted to or exceeded 48% and that of the lumen exceeded 73%. Aortic block in animals with luminal narrowings of 92 or 84% occurred so abruptly as to induce grave ischaemia. Occlusion developed slower if the constriction amounted to 73% while the vessel remained invariably patent if the luminal narrowing did not exceed 64%. With two constrictions in the inflow tract, one of 93% and another of 81%, the aorta became blocked, but remained passable with constrictions of 50 and 65%. The aorta of 2 animals was constricted both proximally and distally; the narrowings amounted to 73% in one of them, and to 32 and 73% respectively in the other. Aortic occlusion was the result in both cases. The aorta of control animals remained patent.

TABLE III

Narrowing of outflow tract and patency of the vessel after removal of intima; lumen and cross section at site of removed intima

No.	Survival, days	Type of intervention	Per cent decrease of outflow cross section	Thrombotic occlusion	Diameter	Lumen
					per cent at site of removed intima	
1	150	E	87.0	+	−33.0	−56.0
2	5	A	71.0	+	− 7.0	−13.0
3	60	A	70.0	+	−11.0	−22.0
4	30	E	60.0	−	+14.0	+33.0
5	90	B	50.0	−	+22.0	+44.0
6	2	B	50.0	+	−24.0	−42.0*
7	30	D	44.0	−	+33.0	+78.0
8	60	D	41.0	−	+ 6.0	+11.0
9	90	C	33.0	−	+13.0	+26.0
10	90	C	33.0	−	+ 6.0	+13.0

* technical error

The fall in blood pressure was found to correspond to the degree of narrowing. With constrictions of 73 to 93%, the pressure gradient amounted to 10—40 mm Hg. This gradient showed values between zero and 20 (mean, 10) mm Hg at the time of operation when patency was preserved, and to 20 mm Hg in cases of occlusion. Though not significant, the difference was noteworthy.

The width of the lumen showed a decrease of 12 to 22% in animals sacrificed at an early period. In animals which had survived longer after the occlusion and in which the thrombus had time to become organized the reduction of the cross section amounted to 42—56%. In animals with a long survival, provided the aorta remained patent, the cross section at the site of the removed intima increased (with reference to the normal segment of the

vessel) by 47 to 104%, a phenomenon which was not observable in the control animals. The thickness of the neointima measured 172 μ on the average in the controls; it amounted to 241 μ after 60 days and to 234 μ after a survival of 90 days. The neointima was, therefore, thicker in the experimental than in the control group.

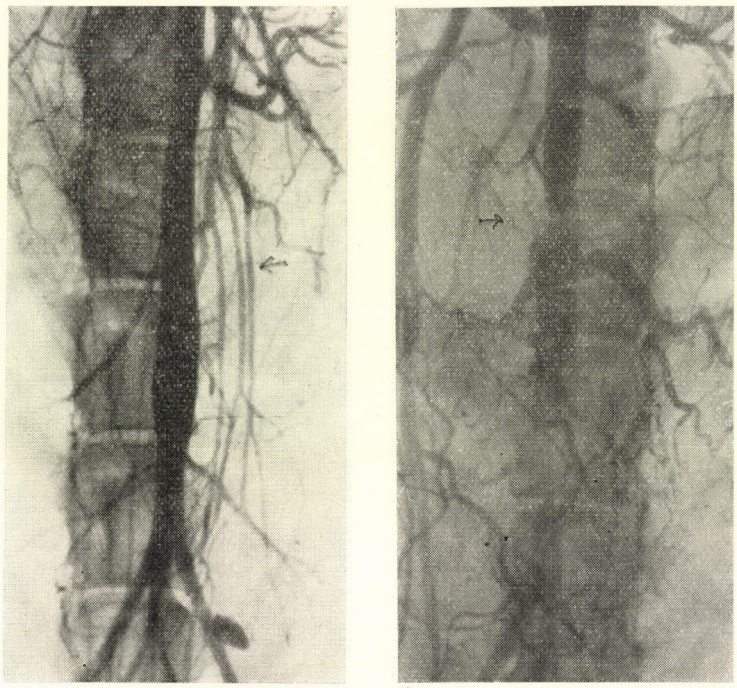
Table III shows data for animals with narrowed outflow tract. The intimaless segment became occluded if the decrease in the cross section of the outflow tract amounted to or exceeded 70%, while the vessel remained patent if the reduction of the cross section was 60% or less. (There was an exception in which the occlusion had evidently been caused by a technical error.)

A slight stricture, caused by the suture, or a considerable narrowing caused by the organized thrombus was observable also in these cases at the site of the removed intima and the suture. The intimally denuded vascular segment showed a dilatation of 11 to 78% in animals which had lived 30 to 90 days after the operation with patent aorta. Thickness of the neointima and width of the lumen were interconnected. When — with reference to the aortic cross section — the width of the lumen had a value between −30 and +30%, the average thickness of the neointima amounted to 172 μ, like in the controls. With cross-section values over +30%, the neointima measured 256 μ in thickness.

The roentgenograms of both groups were in good harmony with the necropsy findings. The strictures of the inflow and outflow paths as well as the dilatation or occlusion at the site of the removed intima were well perceptible. In the controls no dilatation at the site of the removed intima was found (Fig. 3-a, b, c, d). Gross inspection showed there a glistening coating which, although similar to, was distinguishable from, the intima of the intact portion (Fig. 4). Microscopic inspection revealed the postoperatively residual outer layer of the media and the adventitia (Fig. 5-a, b). It was easy to follow the intimal regeneration in the animals killed at predetermined intervals. The cellular, fibrous neointima, as seen 90 days after the operation, was coated by an endothelial layer; it contained smooth-muscle cells and elastic fibres, though the number of the latter was small, much less than in the wall of the unimpaired segment.

Discussion

The denuded portion of the aorta of animals with otherwise normal circulation and blood clotting was invariably obstructed if the constriction of the inflow tract amounted to or exceeded 48% in respect of the diameter and 73% in respect of the lumen. After a decrease of the diameter by 40% and that of the lumen by 64% the vessel remained passable. It follows that the critical value of luminal narrowing is between 64 and 73%. Reckoning with



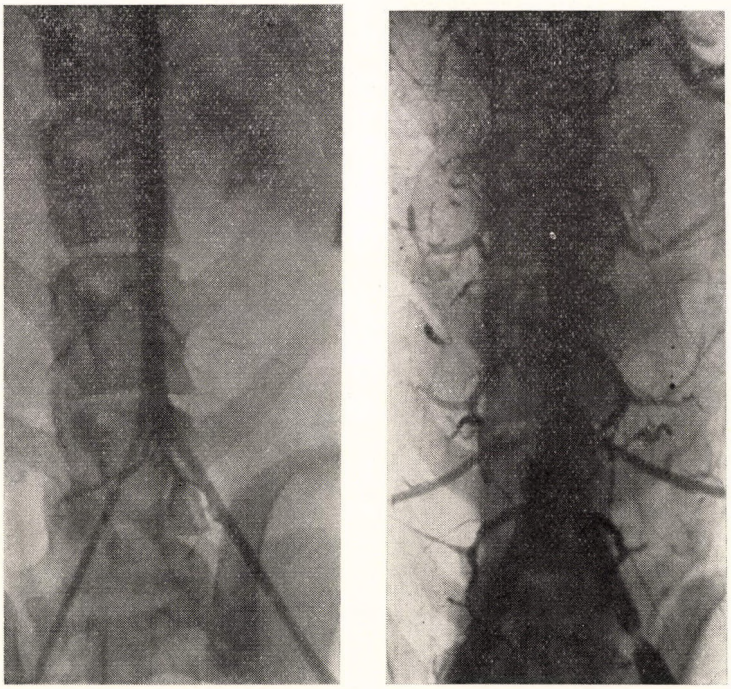
a b

FIG. 3. a: Aortogram made 90 days after the operation shows slight narrowing of the inflow tract and slight dilatation of the intimally denuded section of the vessel. b: Aortogram made 150 days after the operation shows 73% narrowing of the inflow tract and the occlusion of the intimally denuded part of the aorta

mean values, a 44% decrease in the diameter and a 69% decrease in the cross section my be regarded as critical from the point of view of occlusion. Even a double proximal constriction had to exceed these values before a complete block had resulted. Occlusion ensued promptly in animals with simultaneously narrowed inflow and outflow tracts if any of the strictures had reached or surpassed the critical values.

Intraoperative determination of blood pressure revealed the fact that the degree of inflow-narrowing which induces thrombosis in the intimally denuded distal segment is accompanied by a fall of 10 to 40 mm Hg (mean, 20 mm Hg). Such a fall in blood pressure should be regarded as indicating a considerable constriction of the inflow path.

A reduction of 70% or more of the cross section of the outflow tract induced the occlusion of the intimally denuded portion of the vessel, while patency was maintained if the narrowing did not exceed 60%. The arithmetic mean of these numbers may be accepted as the critical value. Since exact determinations of the critical value would require too many experiments, our data should be regarded as approximate values. The present experiments have



c d

FIG. 3. c: Aortoiliac angiogram made 90 days after an intervention of type 2C. d: Angiogram made 60 days after an intervention of type 2D

in any case proved that an about 2/3 narrowing of the inflow or outflow paths induces thrombosis even in a short arterial segment from which the intima has been removed. The thrombogenically critical degree of luminal constriction seemed to be approximately the same in the inflow and the outflow tracts. Constrictions of the inflow path were tolerated somewhat better than lesions of the outflow tract.

The intimally denuded vascular segment, provided it remained patent, became dilated in animals with their inflow and outflow tracts narrowed.

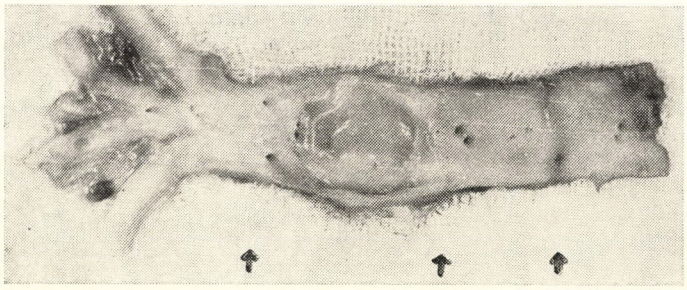
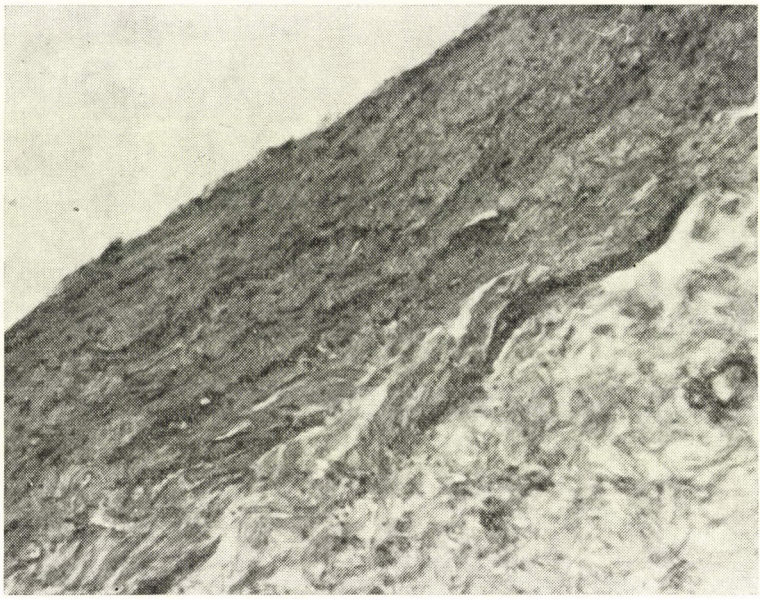
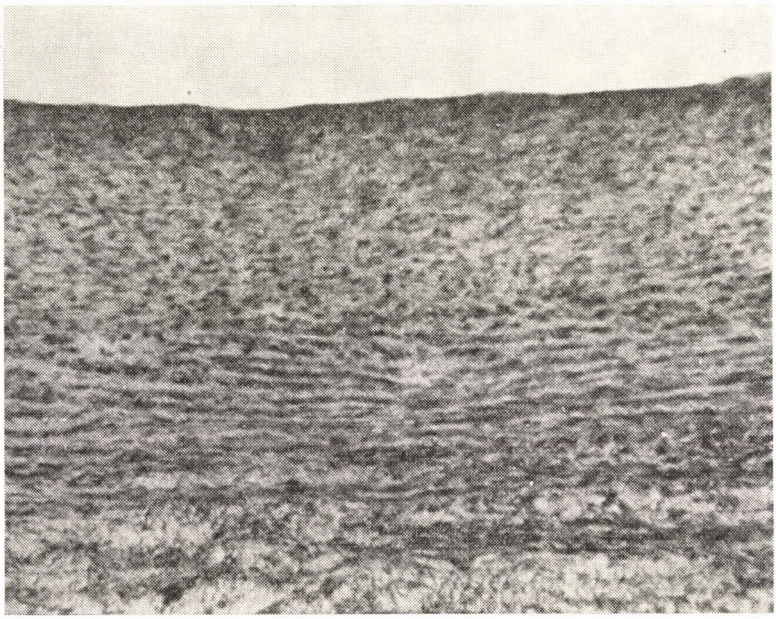


FIG. 4. Photograph taken at 90 days shows new intima and narrowing



a



b

FIG. 5. a: Photomicrograph of vessel 2 days after the removal of intima. Haematoxylin-eosin, 50×. b: Regeneration of intima 90 days after the operation. Haematoxylin-eosin. 50×

The degree of dilatation showed a certain parallelism with that of the constriction; we observed considerable dilatation in association with subcritical strictures. The thickness of the newly formed intima, too, seemed to parallel the degree of constriction and the extent of dilatation. Changes in blood flow (e.g. decrease of volume or of velocity), increased mural pressure, broadening of the boundary layer and of the zone of stagnation as well as the expansive flow turbulence are regarded as being involved in thrombogenesis, in the formation of thick neointima and in the process of dilatation.

Applying now the results of these experiments to clinical practice with due precaution, we feel justified in suggesting that endarterectomy performed in a short arterial segment, may be expected to be successful if at least 1/3 of the total cross section of the proximal and distal vessels remains patent. Recanalisations along longer sections require a better outflow path if patency is to be preserved. These observations refer, of course, to normal circulatory and blood clotting conditions, since any intraoperative or postoperative change of pressure and perfusion, loss of blood, changes in its composition or those affecting the coagulation factors are apt to modify results and to increase the possibility of vascular occlusion.

Conclusions

(1) A 2/3 decrease in the cross section of the inflow and outflow tracts gives rise to circulatory disturbances which induce thrombosis even in short arterial segments deprived of their intima.

(2) A fall of blood pressure in the inflow tract amounting to 10—40 mm Hg (mean, 20 mm Hg) points to a stenosis which is significant for the outcome of distal recanalisation.

(3) Constrictions of the inflow and outflow tracts provided they are below the critical value at which occlusion ensues, cause the intimally denuded arterial segment to dilate and induce there the formation of a thicker neointima. Local circulatory disturbances are responsible also for these changes.

References

1. Barker, W. F., Barakonski, A.: Acta chir. scand. Suppl. **397,** 97 (1968).
2. Blaisdell, F. W., Hall, A. D., Thomas, A. N.: Ann. Surg. **163,** 103 (1966).
3. Bornemisza, Gy.: Acta chir. Acad. Sci. hung. **9,** 5 (1968)
4. Butcher, H. R. Jr.: Surgery **44,** 984 (1958).
5. Butcher, H. R. Jr.: Ann. Surg. **151,** 480 (1960).
6. Cannon, J. A., Barker, W. F.: Surgery **38,** 48 (1955).
7. Cannon, J. A., Lobpreis, E. L., Herrold, G., Frankenberg, J. L.: Ann. Surg. **152,** 625 (1960).
8. Connolly, J. E., Stemmer, E. A., Doering, R. B.: Surgery **63,** 128 (1968).
9. Darling, C. R., Linton, R. R.: Surgery **55,** 184 (1964).
10. DeBakey, M. E., Crawford, F. S., Morris, C. C. Jr., Cooley, D. A.: J. cardiovasc. Surg. **3,** 106 (1962).
11. DeWeese, J. A.: Surg Gynec. Obstet. **119,** 851 (1964).

12. Dos Santos, J. C.: Mém. Acad. Chir. (Paris) **73,** 409 (1947).
13. Dos Santos, J. C.: J. cardiovasc. surg. **5,** 445 (1964).
14. Edwards, W. S.: Surgery **51,** 58 (1962).
15. Edwards, W. S., Holdefer, W. F., Mohtashemi, M.: Surg. Gynec. Obstet. **122,** 37 (1966).
16. Fessl, I., Alemany, J. A.: Angiologia **21,** 22 (1969).
17. Gaspar, M. R., Movius, H. J.: Amer. J. Surg. **111,** 457 (1966).
18. Gaspar, M. R., Movius, H. J.: J. cardiovasc surg. **8,** 361 (1967).
19. Goldman, D. S., Heimbecker, R. C., Bigelow, W. C.: Canad. med. Ass. J. **92,** 1283 (1965).
20. Gryska, P. F.: Surgery **45,** 655 (1959).
21. Gryska, P. F.: Surg. Gynec. Obstet. **113,** 227 (1961).
22. Gyurkó, Gy.: Kísérletes adatok a verőerek sebészetéhez, különös tekintettel a haemodynamikai szempontokra. Thesis, Debrecen 1968.
23. Haffner, C. D., Cranley, J. J., Krause, E. J., Strasser, E. J.: Arch. Surg. **85,** 730 (1962).
24. Harrison, J. H., Jordan, W. D., Perez, A. R.: Surgery **61,** 26 (1967).
25. Hunt, P. S., Reeve, T. S.: Aust. N. Z. J. Surg. **37,** 401 (1968).
26. LeVeen, H. H.: Surgery **57,** 22 (1955).
27. Löblovics, I., Markos, Gy., Mátyus, L.: Szegedi Angiologiai Napok 1968.
28. Molnár, L., Mester, E., Krasznai, A.: Orv. Hetil. **110,** 709 (1969).
29. Morton, D. L., Ehrenfeld, W. K., Wylie, E. J.: Arch. Surg. **94,** 592 (1967).
30. Nemes, A.: Acta chir. Acad. Sci. hung. **10,** 73 (1969).
31. Papp, S., Soltész, I., Szabó, I., Turbók, E., Frank, J.: Magy. Seb. **21,** 15 (1968).
32. Ránky, L., Thurzó, R., Cseh, J., Vadász, G.: Szegedi Angiológiai Napok, 1968.
33. Renwick, S., Royle, J. P., Martin, P.: Brit. J. Surg. **55,** 134 (1968).
34. Sabiston, D. C. Jr., Gutelius, J., Vaskó, J. S.: Surgery **48,** 894 (1960).
35. Sabiston, D. C. Jr., Smith, G. W., Talbert, J. L.: Surg. Gynec. Obstet. **110,** 563 (1960).
36. Sawyer, P., Zufi, D., Weselowski, S., Burrowes, C.: Surgery **59,** 1019 (1966).
37. Scarduelli, A., Tajana, A., Panizzari, G. P., Albonico, C.: Chir. ital. **16,** 695 (1964).
38. Schucksmith, H. S., Addison, N. V.: Brit. med. J. **5313,** 1144 (1962).
39. Senning, A.: Acta chir. scand. **118,** 81 (1959).
40. Sobel, S., Kaplitt, M. J., Reingold, M., Sawyer, P. N.: Surgery **59,** 517 (1966).
41. Soltész, L.: A Korányi Sándor Társaság Tudományos Ülései. VIII. Atherosclerosis, Akadémiai Kiadó, Budapest 1968, P. 89.
42. Soltész, L.: Orv. Hetil. **109,** 2803 (1968).
43. Strandness, D. E. Jr., Tolstedt, G. E., Bell, J. W.: Arch. Surg. **81,** 649 (1960).
44. Szabó, I., Soltész, L., Papp, S., Frank, J., Turbók, E.: Szegedi Angiológiai Napok, 1968.
45. Szentgáli, F., Csusz, L., Máté, F., Somogyvári, K., Okos, G.: Orv. Hetil. **110,** 3001 (1969).
46. Szilágyi, D. E., Smith, R. F., Whitney, D. G.: Arch. Surg. **89,** 827 (1964).
47. Vollmar, J., Treda, M., Laubach, K., Forrest, H.: Ann. Surg. **168,** 215 (1968).
48. Webster, J. H. H.: Brit. J. Surg. **53,** 607 (1966).
49. Whiman, N. L., Shohl, T., Barker, W. F.: Ann. Surg. **153,** 533 (1961).
50. Wylie, E. J., Binkley, F. M., Albo, R. J.: Amer. J. Surg. **108,** 215 (1964).

Über die Rolle der Ein- und Ausströmungsbahn in der Durchgängigkeit der thrombendarterektomierten Arterienabschnitte

Von

Gy. Gyurkó, I. Szilasi, Rozália Pásztor, I. Gaál, G. Obadike, G. C. Grandon, Judit Rák

In der aortoiliakalen Gefäßbahn von Hunden wurde die zwischen der Durchgängigkeit des Gefäßabschnitts — dessen Intima vorangehend entfernt wurde — und dem Zustand der Ein- bzw. Ausströmungsbahn bestehende Korrelation untersucht. In der Einströmungsbahn wurden eine oder mehrere Stenosen unterschiedlichen Grades zu-

standegebracht, oder die distalen Arterien in verschiedenem Maße ausgeschaltet. Es ergab sich, daß falls die Ein- bzw. Ausströmungsbahn bei Tieren mit ansonsten intakten Kreislauf- und Blutgerinnungsverhältnissen zu 2/3 eingeengt wurde, sich der intimafreie Abschnitt verschloß, wenn aber die Einengung von geringerem Ausmaß war, das Gefäß durchgängig blieb. Bei keinen Verschluß verursachender Stenose erweiterte sich der intimafreie Abschnitt, während sich auf seiner inneren Fläche eine dickere Neointima bildete. Der Druckabfall gibt über den Zustand der proximalen Gefäßbahn eine Aufklärung. In der Entstehung des thrombotischen Verschlusses und auch der Erweiterung bzw. der Bildung der dickeren Neointima wird den Strömungsänderungen — Strömungsvolumen- und -geschwindigkeitsverminderung, gesteigerter Wanddruck, Ausbreitung der Grenzschicht und der Stagnationszone, Expansions-Strömungsturbulenz — eine Bedeutung beigemessen.

Роль пути втока и вытока в проходимости тромбэндартерэктомированного участка артерии

Д. ДЮРКО, И. СИЛАШИ, Р. ПАСТОР, И. ГАЛ, Г. ОБАДИКА, Г. КАНАВИРИ ГРАНДОН и Ю. РАК

В опытах на животных авторы создавали в аортоилиакальном сосудистом русле собак условия, подобные клиническим, и проводили количественное изучение связи между проходимостью сосудистого участва, лишенного интимы, и состоянием пути втока и вытока крови. В пути втока они вызвали сужение или сужения различной степени, или выключали различные участки дистальных артерий. Было устанавлено, что если у животных с нормальным кровообращением и свертыванием крови создать сужение пути втока или вытока на 2/3, участок с удаленной интимой во всех случаях закупоривается, тогда как ниже этой величины проходимость сохраняется. В случае сужения, не вызывающего закупорки, лишенный интимы участок расширяется, причем на внутренней поверхности образовывается более толстая неоинтима. Падение кровяного давления указывает на состояние прксимального сосудистого тракта. Авторы подчеркивают значение изменений кровотока — снижения объема и скорости кровотока, повышения пристеночного давления, расширения пограничного слоя и зоны застоя, экспансивной турбулентной циркуляции — в возникновении тромботической закупорки или в образовании более толстой неоинтимы.

Dr. György Gyurkó
Dr. Imre Szilasi
Dr. Rozália Pásztor
Dr. István Gaál
Dr. Gilbert Obadike
Dr. G. Canaviri Grandon
Dr. Judit Rák

Debrecen 12
Department of Experimental
Surgery, University Medical School.
Hungary

Acta Chirurgica Academiae Scientiarum Hungaricae, Tomus 13 (3), pp. 243—246 (1972)

Aktive Leitung der Nachgeburtsperiode

Von

I. Szemesi, J. Csépli, L. Zubek und L. Szanyi

II. Frauenklinik (Direktor: Prof. Dr. I. Zoltán) der Medizinischen Semmelweis Universität Budapest

(Eingegangen am 24. Februar 1971)

Die Methode der aktiven Leitung der Nachgeburtsperiode (modifizierte controlled cord traction) kam bei 2000 vaginalen Entbindungen zur Anwendung. Das Verfahren, welches aus intravenöser Verabreichung von Oxytocin unmittelbar nach der Geburt der Frucht und dem Ziehen der Nabelschnur besteht, bewirkte in 85,35% der Fälle innerhalb einer Minute nach der Geburt der Frucht die Geburt der Plazenta. Der meßbare Blutverlust betrug in dieser Kategorie im Durchschnitt 70,48 ml.

In 38 Fällen (1,9%), in denen die Plazenta entweder zäh anhaftete oder sich inkarzerierte, kam es zu einer manualen Plazentarentfernung.

Als Kontrolle diente der meßbare Blutverlust der herkömmlich geleiteten Nachgeburtsphase von 8741 Entbindungen. In dieser Gruppe belief sich der meßbare Blutverlust im Durchschnitt auf 238 ml.

Was die Komplikationen anbelangt (Atonie während der Nachgeburtsphase, Atonie nach Entfernung der Plazenta, Kotyledo-Retention) hat sich die aktive Leitung der Nachgeburtsphase, im Gegensatz zur klassischen Leitung dieser Periode, als vorteilhafter erwiesen.

Um den mit Entfernung der Plazenta unvermeidlichen und deshalb als physiologisch qualifizierten Blutverlust von 200—300 ml auf das Minimum herabsetzen zu können, gingen wir von der konservativen Leitung der Nachgeburtsphase auf eine andere Methode über.

Methodik

Die von Brandt [2] und später auch von Andrews [1] empfohlene "controlled cord traction"-Methode haben wir folgendermaßen modifiziert: Im Moment der Geburt der Frucht oder bereits beim Heraustreten des Schädels werden intravenös 5 E Oxytocin und 0,2 mg Ergometrin verabreicht und gleichzeitig die Stoppuhr in Gang gesetzt; zunächst wird die Nabelschnur um die Hand geschlungen und damit in der Achse des Geburtskanals eine Zugwirkung ausgeübt. Zur gleichen Zeit unterstützt die andere Hand dem Credéschen Handgriff ähnlich, mit einem milden Druck auf den Fundus, die Ziehkraft. Im Moment der Geburt der Plazenta wird die Stoppuhr zum Stillstand gebracht und die sich entleerte Blutmenge in einem Meßgefäß gemessen. Das Ziel der Methode war somit die unmittelbar auf die Geburt der Frucht folgende Entfernung der Plazenta.

Material

Diese Methode der Leitung der Nachgeburtsperiode kam bei 2000 Entbindungen zur Anwendung. Die erzielten Ergebnisse veranschaulicht Abbildung 1.

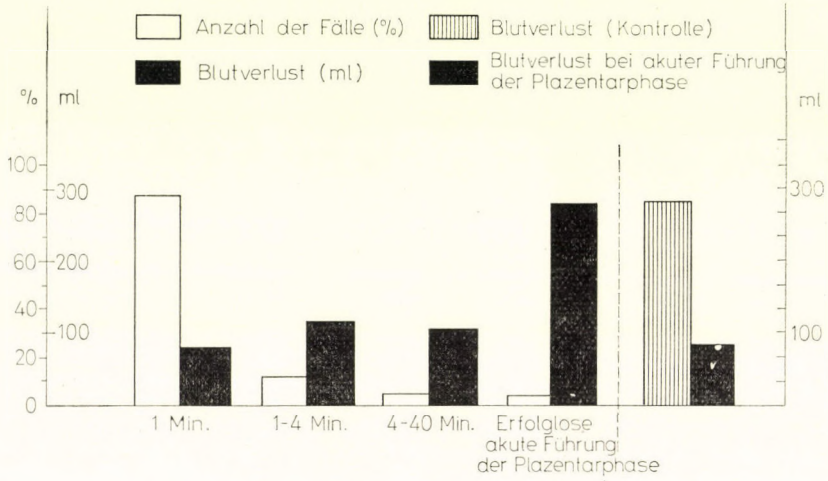
In 1708 Fällen (85,35%) entfernte sich die Plazenta innerhalb der ersten, auf die Geburt der Frucht folgenden Minute. Der meßbare Blutverlust betrug in dieser Kategorie im Durchschnitt 70,48 ml.

Die nächste, 201 Fälle (10,2%) umfassende Kategorie bezieht sich auf Nachgeburtsperiode von 1 – 4 Minuten, mit einem durchschnittlichen Blutverlust von 120 ml.

In die nächste Gruppe wurden jene 54 Fälle (2,7%) gereiht, in denen die Entfernung der Plazenta in der Periode zwischen 4 und 40 Minuten geschah; der durchschnittliche Blutverlust machte 108,7 ml aus.

In 38 Fällen (1,9%) erwies sich die Methode als erfolglos, so daß die Plazenta manuell entfernt wurde. Es handelte sich hierbei um zäh anhaftende oder abgelöste, doch wegen der sanduhrförmigen Gebärmutter inkarzerierte Mutterkuchen oder um Fälle, in denen die Nabelschnur bei Ziehen zerriß (8 Fälle). Der meßbare Blutverlust stieg in dieser Gruppe auf 280,2 ml an.

Kontrollhalber wurden unsere 2000 Fälle mit aus der Periode 1957 – 1964 stammenden 8741 Fällen verglichen, in denen die Nachgeburtsperiode auf herkömmliche Art geleitet wurde. Der durchschnittliche Blutverlust betrug in der Kontrollgruppe 283 ml und in der Gruppe, der aktiv geleiteten Nachgeburtsperiode 80 ml.



Was das prozentuale Vorkommen der übrigen Komplikationen in den beiden Gruppen anbelangt, war folgendes festzustellen:

1. Kotyledo-Retention: Kontrollgruppe: 3,6%, aktiv geleitete Gruppe: 2,8%.
2. Atonische Blutung vor Ausstoßung der Plazenta: 1.8% bzw. 0%. (Ein Blutverlust über 300 ml wurde in beiden Gruppen als Atonie qualifiziert.)
3. Atonische Blutung nach Ausstoßung der Plazenta: 1,8% bzw 0,8%.

Die angeführten drei Angaben erlauben die Feststellung, daß die aktive Leitung der Nachgeburtsperiode auch was die in der dritten Entbindungsphase auftretenden Komplikationen anbelangt, als vorteilhafter bezeichnet werden darf.

Besprechung

Durch die nach der Geburt der Frucht plötzlich eintreffende Umfangsänderung der Gebärmutter und die erste Plazentarwehe (ob spontane oder durch Oxytocin induziert) wird die Plazenta abgelöst. Nach der Entbindung entwickelt sich zwischen dem aktiven und dem schlaffen, passiven, sackartigen Abschnitt der Gebärmutter eine ringförmige Stenose, worauf die Gebärmutter die Form einer Sanduhr einnimmt. Die sich ablösende, oder bereits abgelöste Plazenta befindet sich im oberen Teil der Sanduhr, im Korpusraum. Der Entwicklung der Sanduhrform zufolge vermag sich die im Korpusraum be-

findliche Plazenta nur dann zu entfernen, wenn die Plazentarwehen für einige Zeit aussetzen. In diesem Zeitpunkt wird auch das TSCHUKALOW-KÜSTNERsche Zeichen positiv und die Plazenta kann durch die erweiterte Öffnung der Sanduhr ausgleiten. Demnach kann der Geburtshelfer die Plazenta mit dem CREDÉschen Kunstgriff herauspressen. Solange sich die abgelöste Plazenta im Korpusraum befindet — durch dieses Organ mit schwammiger Struktur wird die maximale Kontraktion der Gebärmuttermuskulatur verhindert — vermag die Gebärmuttermuskulatur ihre physiologische, blutstillende Aufgabe nur in beschränktem Maße zu erfüllen. Aufgrund dieses Mechanismus entwickelt sich das retroplazentare Hämatom, der die sog. obere physiologische Grenze übertreffende Blutverlust. Unseres Erachtens kann dieser Blutverlust durch die von uns angewandte aktive Leitung der Nachgeburtsperiode vermieden werden. Falls die Herausziehung der Plazenta noch vor der Entwicklung der Sanduhrform gelingt, wird die Plazenta im Verlauf einiger Sekunden geboren und der Blutverlust auf einige Milliliter beschränkt. Insofern sich die Sanduhrform ausbildet, stößt die Durchziehung der Plazenta auf Schwierigkeiten, in einer bedeutenden Anzahl der Fälle gelingt aber der Manipulation trotzdem. In einigen Fällen inkarzeriert sich die Plazenta und kann nicht herausgezogen werden; angesichts dieser Geschehnisse warten wir einige Minuten und wenn sich dann die kontrahierte Gebärmutter lockert und die Ablösungszeichen der Plazenta auszulösen sind, versuchen wir abermals das Herausziehen. Würde dies nicht gelingen, weil die Plazenta zäher anhaftet, wird der Mutterkuchen mit der Hand abgetrennt.

Unsere Erfahrungen lassen sich in folgendem zusammenfassen:

1. Betreffs der sich in der Nachgeburtsperiode meldenden Komplikationen sind — falls diese Periode aktiv geleitet wird — bessere Ergebnisse zu erhalten;

2. der meßbare Blutverlust in der Nachgeburtsperiode hängt von der Dauer dieser Periode ab;

3. durch aktive Leitung der Nachgeburtsperiode kann der mit der Ausstoßung und Entfernung der Plazenta verbundene Blutverlust wesentlich herabgesetzt werden. Das retroplazentare Hämatom stellt einen konsekutiven und überflüssigen Blutverlust der auf der herrkömlichen Weise geleiteten Nachgeburtsperiode dar;

4. anläßlich der Anwendung der aktiven Leitung der Nachgeburtsperiode kam eine Inversion nicht vor. Da Zug und milde Druckwirkung auf die kontrahierte Gebärmutter ausgeübt werden, muß mit einer derartigen Gefahr nicht gerechnet werden.

Literatur

1. Andrews, H.: Sth. Med. Surg. **67,** 605 (1940).
2. Brandt, J.: Amer. J. Obstet. Gynec. **25,** 662 (1933).
3. Chelius, H. H.: Geburtsh. u. Frauenheilk. **28,** 1157 (1968).
4. Faradin, S.: Zbl. Gynäk. **87,** 1548 (1965).
5. Greenhill, J.: Year Book, Medical Publishers, Chicago 1965.
6. Laitinen, O., Jahkola, A.: Acta obstet. gynec. scand. **43,** 354 (1967).
7. Langer, H.: Dtsch. med. Wschr. **93,** 237 (1968).

Activation of Afterbirth

By

I. Szemesi, J. Csépli, L. Zubek and L. Szanyi

The procedure described in the paper has been employed in 2000 cases of vaginal delivery. In 83% of the cases the placenta was expelled within 60 sec after the birth of the foetus if oxytocin had been injected intravenously and the umbilical cord pulled immediately post partum. The mean loss of blood amounted to 70.48 ml.

In 38 cases (2%) the placenta was removed manually in view of its unyielding adhesion or incarceration.

Loss of blood averaged 283 ml in the control cases managed in the traditional manner.

As regards complications (atony before or after the expulsion of the placenta, retention of cotyledon) the method at issue appears to be preferable to traditional management.

Активное ведение послевого периода

И. Семеши, Й. Чепли, Л. Зубек и Л. Саньи

Авторы применяли при 2000 влагалищных родах метод активного ведения последового периода. Непосредственно после рождения ребенка они вводили окситоцин (внутривенно), тянули пуповину, и в 83,35% случаев им удалось добиться высождения плаценты пределах одной минуты. В этой категории измеряемое количество кровопотери составляло 70,48 мл.

В 38 случаях (1,9%) плаценту удалили рукой. В этих случаях плацента было или сильно прикреплено или ущемлена.

В целях контроля изучали измеряемое количество кровопотери в 8741 случае традиционного ведения последового периода. В этой группе измеряемая кровопотеря составляла в среднем 283 мл.

В отношении осложнений (атония во время последового периода, атония после выхождения плаценты, задержка дольки плаценты) активное ведение последового периода оказалось более благоприятным чем его традиционное ведение.

Dr. Imre Szemesi
Dr. József Csépli
Dr. László Zubek
Dr. László Szanyi

Budapest VIII. Üllői út 78/a
II. Női Klinika, Ungarn

Acta Chirurgica Academiae Scientiarum Hungaricae, Tomus 13 (3), pp. 247—253 (1972)

Über die Lösung der sekundären und der aus Ca-phosphat bestehenden Nierensteine

Von

D. Frang, M. Berényi, F. Fürst und J. Tóth

Urologische Klinik (Direktor: Prof. Dr. A. Babics) der Medizinischen Semmelweis Universität, Budapest

(Eingegangen am 9. April 1971)

Nach einem kurzen Überblick der Literatur wird anhand von 3 erfolgreich behandelten Fällen die zur Lösung der Ca-phosphat bzw. der sog. sekundären Steine angewandte Methode erläutert. Die Steinlösung verspricht nur in jenen Fällen einen Erfolg, in denen es sich um höchstens 1—2 Monate alte Steine handelt.

Ungefähr zur gleichen Zeit, als die über die medikamentöse Lösung der Harnsäuresteine berichtenden Mitteilungen erschienen, gab Staehler [5] seine erfolgreiche, zur Lösung von Ca-phosphat- und sekundären (Magnesium-ammonium-phosphat und Carbonat-Apatit) Nierensteinen dienende Methode bekannt. In der Ätiologie der Ca-phosphat-Steine wird nebst der Harnstauung auch den Knochensystemveränderungen, der Osteoporose (z. B. während langhaltender Immobilisation im Gipsbett nach Knochenfrakturen) und der sich im Laufe der maschinellen Beatmung entwickelnden Daueralkalose eine Bedeutung beigemessen. Der Harn kann auch nach der Steinbildung steril bleiben, in diesen Fällen enthält der Stein außer Ca-phosphat keine anderen Bestandteile. Die sekundären Nierensteine [$Mg\text{-}NH_4\text{-}PO_4\text{-}6\ H_2O$ = (Struvit)+ Carbonat-Apatit] bilden sich, im Gegensatz zu den primären Steinen, stets in amphoterem bzw. alkalischem, mit ureaspaltenden Bakterien infiziertem Harn. Sie vergrößern sich äußerst rasch, manchmal füllen sie in einigen Tagen oder Wochen das ganze Nierenhohlsystem aus. Auf dem nativen Röntgenbild sind eine weiche, lockere Struktur sowie die haarflechtförmige, schichtenartige Anordnung charakteristisch.

Schorr [4] hat bereits 1945 zur Herabsetzung der Phosphaturie den an sekundärem Nierenstein leidenden Patienten die Verabreichung von Aluminiumverbindungen empfohlen. Vermuelen und Mitarb. [7] gelang es 1951, bei Ratten experimentell erzeugte Tripelphosphat-Steine durch Aluminiumhydroxid-Verabreichung zu lösen. Studer [6] hat bei 27 normalen Versuchspersonen im Laufe der Aluminiumhydroxid-Therapie die signifikante Verminderung der Phosphaturie beobachtet; die Serum-Elektrolytwerte zeigten selbst nach merhwöchiger Kur keine pathologische Abweichung.

Neuestens haben Klosterhalfen [3] und auch Hauge und Nagel [2] über erfolgreiche Steinlösungen berichtet.

Methodik

Im Interesse der Herabsetzung der Phosphatausscheidung wurden erwachsenen Patienten täglich in drei identische Dosen verteilt, 10—13 g Aluminium-hydroxydatum in Tablettenform (die Gesamtdosis betrug 20—26 Tabletten, da eine Tablette 0,5 g Wirkstoff enthält) verabreicht. Zwecks Harnansäuerung erhielten die Patienten Ammonium chloratum oder Hexamin-mandelat Tabletten; die erforderliche Dosis, die den pH-Wert des Harns unter 6,5 hielt, machte 6—8 Tabletten pro Tag aus. Im Falle einer Harninfektion wurden Antibiotika verabfolgt. Hierzu sei erwähnt, daß sich die orale Gabe von Tetracyclinderivaten nicht empfiehlt, da diese mit Aluminiumhydroxid im Darmtrakt eine unlösbare Verbindung bilden und somit die Wirkung des Medikaments neutralisieren. In diesen Fällen ist entweder die parenterale Zufuhr der erwähnten Präparate oder die Verabreichung anderer Antibiotika angezeigt.

Wirkungsmechanismus der Medikamente

Die mit der Nahrung in den Darmtrakt gelangenden lösbaren Phosphate umwandeln sich auf Wirkung von Aluminiumhydroxid in schwer lösbares und deshalb schlecht absorbierendes Aluminiumphosphat. Der Verminderung der Phosphatabsorption zufolge, vermindert sich der Phosphatgehalt des Harns. Während unter normalen Verhältnissen 80% der Phosphate mit dem Harn und 20% durch den Darmtrakt ausgeschieden werden, wird auf Wirkung der Aluminiumhydroxid-Therapie diese Proportion umgekehrt.

Durch Ammoniumchlorid und Mandelsäure wird das pH des Harns in saurer Richtung verschoben, welcher Umstand sich günstig auswirkt, da ja sich die Phosphate im sauren Medium besser lösen, als im neutralen oder alkalischen. Die Behandlung ist billig, Nebenwirkungen melden sich nicht einmal im Falle einer Langzeittherapie. Von einer diätetischen Behandlung kann keine nennenswerte Wirkung erwartet werden.

Vom Standpunkt der Lösung aus, ist der schichtenartige Aufbau der sekundären Steine vorteilhaft, da der über eine gesteigerte Lösungsfähigkeit verfügende Harn in die oberflächlichen Schichte besser eindringt als z. B. in die dichten Harnsäuresteine. Damit kann auch die wesentlich kürzere, sich auf 1—4 Wochen erstreckende Lösungsdauer erklärt werden. Die Lösbarkeit von Struvit, Carbonat-Apatit bzw. Tricalciumphosphat hängt im unterschiedlichen Maße vom pH des Harns ab. Die Ausfällung von Struvit beginnt bei einem etwas höheren pH-Wert, als die von Carbonat-Apatit, weshalb diese Verbindung auf Wirkung des medikamentösen Harnansäuerns auch rascher aufgelöst wird. (Die Zerstörung der ammoniumproduzierenden Bakterien führt anhand des Gesetzes der Massenwirkung zu demselben Ergebnis). Einer unserer Patienten entleerte vor und auch während der Behandlung kleine Steine, welche vor der Lösung erwartungsgemäß relativ mehr Struvit enthielten, während die nach der Lösung entleerten Konglomerate größtenteils aus Carbonat-Apatit bestanden. Daraus kann gefolgert werden, daß sich auf Wirkung der Behandlung ein bedeutender Teil von Struvit bereits aufgelöst hat.

Zunächst einige Falldarstellungen:

Fall Nr. 1. (V/28/1969) Frau K. K., 51jährige Patientin; Dauer des Klinikaufenthalts: 10. 4.—5. 5. 1969. Wichtigere anamnestische Daten: Vor 10 Jahren Osteomyelitis. 8. 1968 wegen rechtsseitiger Pyelonephritis apostematosa zuerst Dekapsulation, sodann sekundäre Nephrektomie. Röntgenuntersuchung 12. 1968: keine pathologische Abweichung der linken Solitärniere. Nach Aussage der Patientin fieberte sie vor und auch nach der Nephrektomie zeitweilen, die Ursache des Fiebers war aber nicht festzustellen. Wegen der neu aufgetretenen Begleiterscheinung dieses chronisch-septischen Zustands — Cholezystitis purulenta — wurde 1968 an einer chirurgischen Abteilung die Cholezystektomie vorgenommen. 3. 1969 Klinikaufnahme wegen Temperaturerhöhung, stumpfen Lendengegendschmerzen, Hämaturie mit trübe Harn. Harnbefund: spez. Gewicht: 1012, Donnésche Probe: positiv, Eiweiß: mäßige Opaleszenz, pH: 8,0, Sediment: Zelldetritus, keine bewertbaren Zellen. Bakteriologischer Befund: zahlreiche E. coli.

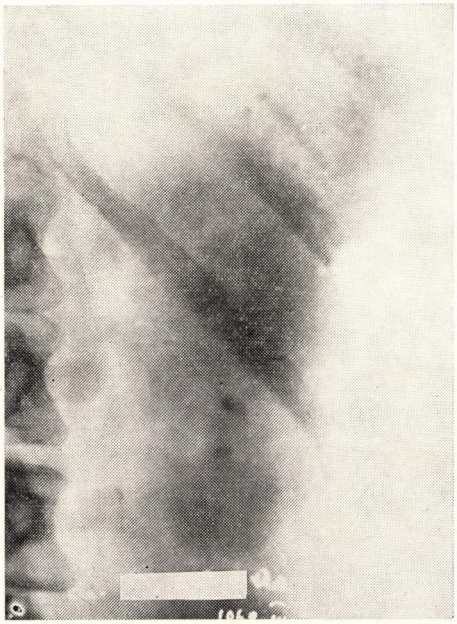


Abb. 1. Im unteren Kelch der linken Niere lassen sich zwei kleinbohnengroße matt positive Steinschatten erkennen

Abb. 2. Nach der medikamentösen Behandlung ist der Steinschatten nicht mehr ersichtlich

Native Röntgenaufnahme und intravenöse Urographie: In den unteren Kelchen der linken Niere erbsen- bzw. kleinbohnengroße matte Steinschatten (Abb. 1). Intensive Kontrastmittelausscheidung, freie Harnpassage. Therapie: täglich 3×7 Tabletten Aluminium hydroxydatum $+ 3 \times 2$ Tabletten Ammonium chloratum in Kombination mit Chloramphenicol-Verabreichung. Am 16. Tag der konservativen Behandlung ist Patientin beschwerdefrei, auf der Kontrollröntgenaufnahme sind bereits keine Steine sichtbar. Im Laufe der Behandlung beobachtete Patientin keine Harnsäuresand- bzw. Körnchenentleerung (Abb. 2); der Harn klärte sich auf, der Sedimentbefund fiel negativ aus und der pH-Wert war im allgemeinen unter 6,6.

Fall Nr. 2. T. G. (XI/182/1968), der 13jährige Knabe stand zwischen 28. 9 und 28. 11. 1968 unter unserer Behandlung. 8. 10. 1968 wurde bei ihm wegen linksseitiger Hüftenluxation ein Korrektionseingriff vorgenommen, wonach er 5 Wochen lang im Gipsbett lag. 2 Wochen nach der Mobilisierung meldeten sich Lendengegendschmerzen, Hämaturie, Brechreiz und Erbrechen. Untersuchungsergebnisse: Harnbefund: spez. Gewicht: 1015, Eiweiß: mäßige Opaleszenz, Eiter: negativ, pH: 7,5, Sediment: 1—1 Eiter- und Epithelzellen je Gesichtsfeld. Bakteriologischer Befund: steril; Serum-Ca: 12,5 mg%, PO_4: 3,7 mg%. Native Röntgenaufnahme und intravenöse Urographie: im unteren

Drittel des linken Harnleiters ein 6—7 cm langer, bleistiftdicker Steinschatten (Abb. 3). Rechts nach 8 Minuten befriedigende Kontrastmittelausscheidung, intaktes Hohlsystem, freie Harnpassage. Links keine bewertbare Ausscheidung.

Zystoskopie: In der linken klaffenden Uretereinmündung ist ein gelblich-grauer Stein ersichtlich; die Berührung der hervorstehenden Ecke mit dem Ureterenkatheter hat das Abbröckeln von Konglomeraten zur Folge. Neben dem Stein entleert sich trüber, Konglomerate enthaltender Harn. Links kann der Ureterenkatheter nicht hochgeführt werden. Analyse des trockenen Konglomerats: zu 10% organische Bestandteile (Matrix), zu 90% Ca-phosphat + Carbonat-Apatit. Das Fehlen von Struvit entspricht dem sterilen Harnbefund. Therapie: täglich 4×2 Tabletten Ammonium chloratum und 3×20 Tropfen HCl. Im Laufe der 4—5täglich vorgenommenen Kontrollröntgenuntersuchungen konnte die stufenweise Verkleinerung des länglichen Steins beobachtet werden (Abb. 4). Am 15. Tag war der Steinschatten bereits vollkommen verschwunden (Abb. 5) und der Ureterenkatheter konnte auch links glatt hochgeführt werden. Im Laufe der konservativen Behandlung war keine Steinentfernung, nur die Entleerung des erwähnten Konglomerats zu beobachten. Kontrolluntersuchung 5 Monate nach der Steinlösung: Harn negativ und steril; intravenöse Urographie: auch links gute Kontrastmittelausscheidung, mäßige Hohlsystemerweiterung, freie Ureterpassage. Patient ist beschwerdefrei.

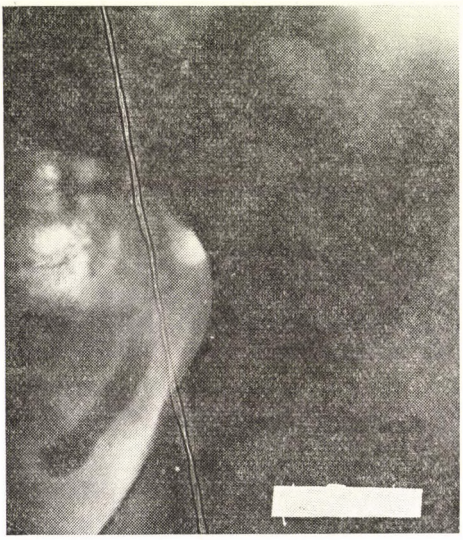


ABB. 3. Im unteren Drittel des linken Harnleiters tritt ein 6—7 cm langer positiver Steinschatten in Erscheinung

Fall Nr. 3. K. Sz. (XI/100/1969) 23jährige Patientin; Behandlungsdauer an der Klinik: 9. 10.—15. 11. 1969. Wichtigere Daten der Anamnese: Seit 9 Monaten Lendengegendschmerzen, 1 Woche vor der Aufnahme Miktionsreiz, trüber Harn, Brechreiz und Erbrechen. Harnbefund: spez. Gewicht: 1016, Eiter: positiv, Eiweiß: mäßige Opaleszenz. pH: 7,5, Sediment: 80—100 Leukozyten, 20—30 Erythrozyten, zahlreiche Epithelzellen und Granula pro Gesichtsfeld. Native Röntgenaufnahme und intravenöse Urographie: Rechts positiver Schatten eines Korallsteins, Hohlsystemerweiterung, links normale Verhältnisse.

16. 10. Entfernung des Korallsteins mittels Pyelotomie und Nephrotomie. Steinanalyse: zu 3% organische Bestandteile, zu 94% Struvit, zu 3% Carbonat-Apatit. 3 Wochen nach der Operation war der Harn trotz der antibiotischen Kur (Penicillin, Streptomycin, Tetracyclin) noch immer trüb, mit einem pH-Wert von 7,6—7.8 und positiver DONNEscher-Reaktion. Nativaufnahme der operierten Niere: fingerbeergroßer matt-positiver Steinschatten in der Projektion des mittleren Kelches. Zwecks Lösung des sich in kurzer Zeit gebildeten sekundären Steines werden 4 Wochen lang täglich 3×2 Tabletten Hexaminmandelat, 3×7 Tabletten Aluminium hydroxydatum und als Harndesinfizient Chloramphenicol verabfolgt. Auf der nach Beendigung der Kur verfertigten

Abb. 4. Auf Wirkung der medikamentösen Behandlung hat sich der Steinschatten verkleinert

Abb. 5. Am 15. Tag der konservativen Behandlung ist der Steinschatten vollkommen verschwunden

Kontrollröntgenaufnahme war der oben beschriebene matt positive Steinschatten nicht mehr zu beobachten. Das pH des Harns schwankte zwischen 6,5 und 7,0. Weitere Medikation (desinfizierende Mittel und Mandelsäure) bewirkte die Aufklärung des Harns. Patientin wurde in beschwerdefreiem Zustand entlassen.

Besprechung

In unseren 3 dargestellten Fällen spielte in der Steinbildung einer der drei bekannten ätiologischen Faktoren eine Rolle: langdauernde Immobilisation (Fall Nr. 2), permanente postoperative Harninfektion bzw. alkalischer Harn (Fall Nr. 1 und 3). In Kenntnis des Gesagten liegt es auf der Hand, daß ähnliche Fälle vom Standpunkt der Steinbildung aus als gefährdet betrachtet werden; die sich in diesen Fällen gut bewährte Therapie — Aluminiumhydroxid, harnansäurende Präparate sowie im Falle einer Infektion desinfizierende Mittel — kann aber nicht nur zur Lösung der nachgewiesenen sekundären Steine, sondern auch zur Prävention eine erfolgreiche Anwendung finden.

In vorliegender Arbeit wurden jene Versuche nicht in Betracht genommen, wo die angeführte Therapie zur Lösung von 3—4 Monate oder aber auch mehrere Jahre alten sekundären Steinen erfolglos zur Anwendung kam. Diese erfolglosen Steinlösungen und die Lösung der drei, unzweifelhaft jungen Caphosphat bzw. sekundären Steine unterstützt die Beobachtung von Brosig und Kollwitz [1], laut der die Steinlösung nur bei höchstens 1—2 Monate alten Steinen einen Erfolg verspricht. Diese Fälle sind verhältnismäßig gering an der Zahl, wichtig ist aber, daß sich bei den Patienten die Durchführung einer Operation erübrigt und daß uns eine neue, zur Steinprävention geeignete Waffe zur Verfügung steht.

Literatur

1. Brosig, W., Kollwitz, A. A.: Urologe **1,** 223 (1962).
2. Hauge, A., Nagel, R.: Urologe **7,** 52 (1968).
3. Klosterhalfen, H.: Münch. med. Wschr. **107,** 2656 (1965).
4. Schorr, E.: J. Urol. (Baltimore) **53,** 507 (1945).
5. Staehler, W.: Med. Welt **10,** 1129 (1951).
6. Studer, H.: Helv. chir. Acta **23,** 130 (1956).
7. Vermuelen, C. W., Goetz, R., Ragins, H. D., Grove, W. J.: J. Urol. **66,** 6 (1951).

Dissolution of Calcium Phosphate and Secondary Renal Calculi

By
D. Frang, M. Berényi, F. Fürst and J. Tóth

A short literary survey is followed by the description of a method which has been successfully employed in three cases for the dissolution of calcium phosphate and secondary calculi. Litholysis can be obtained only if the calculus is not more than 1 or 2 months old.

О растворении фосвата кальуч и вторичньх почечных камней

Д. ФРАНГ, М. ВЕРЕНЬИ, Ф. ФЮРСТ и Й. ТОТ

После краткого обзора литературы авторы сообщают метод для лекарственного лечения, успешно примененного ими у трех больных для растворения фосфата кальция или так наз. вторичных камней. Они обращают внимание на то, что метод растворения камней обещает успех только в том случае, если давность существования камня не больше 1—2 месяцев.

Dr. Dezső Frang
Dr. Mihály Berényi
Dr. Ferenc Fürst
Dr. József Tóth

Budapest VIII., Üllői út 78/b
Urológiai Klinika, Ungarn

Acta Chirurgica Academiae Scientiarum Hungaricae, Tomus 13 (3), pp. 255—258 (1972)

Significance of Asymptomatic Bacteriuria in Cardiac Surgery

By

F. RÉNYI-VÁMOS jr. and F. RÉNYI-VÁMOS sen.

Fourth Department of Surgery, Cardiac and Vascular Surgery (Director: Prof. J. KUDÁSZ) and Department of Urology (Director: Prof. A. BABICS), Semmelweis Medical University, Budapest

(Received 9, May 1971)

(1) Asymptomatic bacteriuria and an inflammatory reaction of the renal interstices are often found in cardiac patients operated upon after repeated decompensation.

(2) In the pathogenesis of these changes, an interstitial sclerosis of the kidney due to cardiac decompensation is involved.

(3) Asymptomatic bacteriuria requires antibacterial-antibiotic treatment.

In view of the anatomical aspects of pyelonephritis, the frequent paucity of clinical manifestations and the pertinent diagnostic problems it is only natural that in recent years increased interest has been shown in laboratory tests for estimating the degree of bacteriuria.

The urine of healthy individuals is often infected [2, 3]. In general, bacteriuria is regarded as significant if the germ count exceeds 100 000 per ml [1, 2, 3, 4]. If in such cases the urine contains pus, infection of the urinary tract is evident, and it only remains to find the focus of inflammation. Of especial importance are, however, those cases in which significant bacteriuria is not accompanied by pyuria, i.e. the cases termed asymptomatic bacteriuria. The significance of a few bacterial colonies revealed by a routine examination is usually disregarded, and the patient is discharged with negative findings. While asymptomatic bacteriuria does not necessarily mean pyelonephritis, it points in any case to the kidney being susceptible to it (potential pyelonephritis).

The present study was initiated by the observation [5] that some 51 to 77% of our urological patients who showed disturbances of urinary discharge due to renal ptosis, pyelectasis, etc., displayed an asymptomatic bacteriuria ceased spontaneously after the urinary disturbance had been remedied, while specific antibiotic treatment had to be applied in two thirds of the patients. The fact that the non-inflammatory renal changes, associated with disturbances of urine passage, may give rise to asymptomatic bacteriuria raised the problem as to whether those non-inflammatory lesions of the kidney which are due to repeated heart failure, were also accompanied by asymptomatic bacteriuria.

Material, method and results

Bacterial counts were carried out in 60 patients (48 females and 12 males) suffering from chronic heart failure. In neither of these cases did the urine contain pus. Table I shows the diagnosis and the frequency of asymptomatic bacteriuria.

In order to determine the degree of bacteriuria, urine was collected and shaken immediately or after less than four-hour storage in the refrigerator. A 0.1 ml urine sample was then made up to 100 ml with sterile distilled water. The mixture was shaken and 0.1 ml was plated out on sterile agar. The germs were counted at 24 and 48 hours. Ten colonies represented 100 000 germs per ml. This was followed by the determination of bacterial resistance.

TABLE I

Patient material and incidence of asymptomatic bacteriuria

Diagnosis	Number of cases	Occurrence of asymptomatic bacteriuria
Stenosed left ventricular orifice	36	8
Commissurotomy	9	2
Mitral insufficiency	2	—
Combined defect	7	—
Aortic stenosis	2	—
Aortic stenosis combined with mitral defect	2	1
Ventricular septal defect	1	—
Postoperative defect of atrial septum	1	—
Total	60	11

It can be seen that asymptomatic bacteriuria occurred in 11 out of 60 cases. Positive results varied from 290 000 to 2 800 000 germs. In cases of such bacterial counts we determined the bacterial resistance and treated the patients accordingly. Follow-up examinations a few weeks later were negative. All cultures contained *E. coli* strains, and also *Staphylococcus albus* was found in 14 cases.

Discussion

With a view to establishing why asymptomatic bacteriuria is so frequent among patients with repeated episodes of heart failure we examined the kidney of 34 patients who had died a few hours or days after cardiac surgery. The microscopic sections invariably displayed all phenomena typical of repeated heart failure: the glomerular basement membranes were diffusely thickened, and the epithelium of the proximal tubules showed hyaline degeneration.

Widening and sclerosis of the interstitial space were especially striking. These lesions suffice in themselves to prove that the kidney of repeatedly incompensated individuals is morphologically impaired. In addition to these

alterations we found in 17 cases, in half of the examined kidneys, focal interstitial lymphocytic infiltrations in the cortex and medulla. These inflammatory reactions were due probably to that the diffuse sclerosis of the renal parenchyma facilitates the development of asymptomatic bacteriuria and so leads in certain cases to inflammatory phenomena. A tentative schema of the process is as follows.

Repeated heart failure.
↓
Sclerosis of the renal interstices.
↓
Asymptomatic bacteriuria.
↓
Inflammatory reaction in the kidney.

It would follow that it is advisable to perform urinary bacterial counts if the sediment is negative in cases of prolonged or repeated heart failure. In the care of asymptomatic bacteriuria, specific antibacterial-antibiotic treatment has to be prescribed in order to prevent an inflammatory reaction of the renal parenchyma or, if it is already present, to arrest and possibly reverse the process.

The foregoing conclusions are based on observations made in cardiosurgical patients, but we believe that conditions are much the same among incompensated patients in general.

We are indebted to Prof. J. Juhász of the First Institute of Anatomy for the kidney preparations.

References

1. Hirsch, H. A.: Asymptomatische Bakteriurie. In: Die Pyelonephritis. Ed. H. Losse, M. G. Kienitz. Thieme, Stuttgart 1966.
2. Kass, E. H.: The Role of Asymptomatic Bacteriuria in the Pathogenesis of Pyelonephritis. In: Biology of Pyelonephritis. Ed. E. L. Quinin. Little, Brown & Co., Boston 1960.
3. Kass, E. H.: Trans. Ass. Amer. Physiol. **69,** 56 (1956).
4. Kimmelstiel, P., Kim, O. J., Beres, J. A., Wellmann, K.: Amer. J. Med. **30,** 589 (1961).
5. Rényi-Vámos, F., Csellár, M.: Acta chir. Acad. Sci. hung. **9,** 399 (1968).

Über die Bedeutung der asymptomatischen Bakteriurie nach Herzoperationen

Von

F. Rényi-Vámos jun. und F. Rényi-Vámos sen.

1. Bei nach mehrmaliger Dekompensation operierten Herzkranken können häufig asymptomatische Bakteriurie sowie eine entzündliche Reaktion des Interstitiums der Niere vorgefunden werden. 2. In der Entwicklung der unter Punkt 1 angeführten Veränderungen wird der dekompensationsbedingten Sklerose des Niereninterstitiums eine Bedeutung beigemessen. 3. Im Falle asymptomatischer Bakteriurie ist die antibakterielle bzw. antibiotische Behandlung erforderlich.

Значение бессимптомной бактериурии у больных котоным была проведена операция на сердце

Ф. РЕНЬИ-ВАМОШ мл и Ф. РЕНЬИ-ВАМОШ

1. У больных, оперироавнных после повторной декомпенсации сердца, часто обнаруживается бессимптомная бактериурия, а также воспалительная реакция интерстиция почки. 2. Автор полагают, что в возникновении изменений, упомянутых в пункте 1, имеет значение склероз интерстиция почки, развившийся вследствие декомпенсации. 3. При наличии бессимптомной бактериурии необходимо провести антибактериальное или антибиотическое лечение.

Dr. Ferenc RÉNYI-VÁMOS jr. Budapest XII., Városmajor u. 68.
IV. sz. Sebészeti Klinika, Hungary
Dr. Ferenc RÉNYI-VÁMOS sen. Budapest VIII., Üllői út 78/b
Urológiai Klinika, Hungary

Acta Chirurgica Academiae Scientiarum Hungaricae, Tomus 13 (3), pp. 259—267 (1972)

Effect of Diaphyseal Surgery on Radioactivity in the Zone of Growth of Long Bones

Experimental Study

By

L. KÉRY, GY. LÉNÁRT and ILMA SZÁSZ

Department of Orthopaedics (Director: Prof. A. GLAUBER), Semmelweis Medical University and National Institute of Haematology and Blood Transfusion (Director: Prof. ZS. HOLLÁN), Budapest

(Received June 2, 1971)

After labelling the long bones of growing rabbits with ^{85}Sr, radioactivity in the diaphysis has been compared with that in the zone of growth. Activity in the zone of growth was found to exceed that in the diaphysis. Surgical management of the diaphysis involving periosteal damage increased specific activity in the zone of growth.

Observations regarding the growth of long bones by means or radioactive isotopes started with the investigations of LEBLOND et al. [8], who studied the epiphysis of long bones by means of ^{32}P autoradiography. Notable autoradiographic investigations were carried out by LACROIX [6, 7], RIGAL [11] and DZIEWIATKOWSKI [2]. TUCKER [13] used ^{32}P, WEINMAN et al. [17] ^{47}Ca and ^{85}Sr, and SHIM [12] ^{85}Sr, to determine blood flow through the bone; their findings are significant also in regard of the correlations existing between bone growth and blood supply.

The present study was designed to compare the radioactivity of the diaphysis with that of the zone of growth in ^{85}Sr-labelled long bones. Furthermore, the effect of surgical management of the cortical bone on radioactivity in the zone of growth has been studied.

Material and method

Three-month-old chinchilla rabbits were anaesthetized with pentobarbital and the diaphysis of their right tibia was treated surgically as described below. Two days thereafter the animals were intravenously injected with 50 $\mu c/kg$ of $^{85}SrCl_2$.* The animals were killed by intravenous air on the 10th postoperative day. Both tibiae and femora were dissected out, freed from soft tissues, and divided longitudinally in the sagittal plane. The proximal growth plate of the tibia and the distal one of the femur were removed under visual control together with the metaphysis in the form of segments corresponding in thickness to that of the bone. For the purposes of control a segment was excised from the middle third of the diaphysis. It had a width of 0.5 cm and measured the full thickness of the bone. The segment of the surgically managed tibia was excised from the operative area. Radioactivity of the segments was determined by means of a Frieseke—Hoepfner FH—4g well-type scintillation counter.

* $^{85}SrCl_2$ was supplied by the Central Institute of Physical Research, Budapest.

Types of operation

(1) In 5 animals the anterior surface of the right tibia was exposed, the periosteum incised along the diaphysis and then detached without injuring the nutrient artery.

(2) In the cortical bone of 5 animals, in addition to the above intervention a hole about 2.0 cm in length and 0.5 cm in width was made by means of a dental drill. The hole penetrated into the medullary space.

(3) In addition to the manipulations as under (1) and (2) the heterologous desantigenized bone of a calf was implanted to the cortical hole of 5 animals. The bone measured approximately 1.0×0.5 cm.

(4) The right tibia of further 5 animals was broken in its middle third portion (closed fracture).

Neither the wounds nor the fractures were immobilized.

(5) Two animals were injected intravenously with $^{85}SrCl_2$ but not subjected to surgery and sacrificed on the 8th day after the injection. Specific activity was then measured in the corresponding segments of the dissected bones.

Radioactivity values are expressed in cpm/g. Results of the comparisons between the activities of the various bone segments are presented in percentages. When comparing the growth plate of the operated with that of the control side, the activity of the controls was considered 100%. When comparing the growth plate with the diaphysis the activity of the former was expressed in per cents of the latter.

Results

ad (1). Radioactivity in the zone of growth of the operated tibia exceeded that of the diaphysis by 34 to 82%, while activity at the site of growth in the surgically treated femur exceeded that of the diaphysis by 31 to 67%. Values for the control side exceeded diaphyseal activity by 4 to 18% in the tibia and 4 to 31% in the femur (Table I).

Comparisons between the respective growth zones of the surgically treated and untreated sides yielded the following values. Activity in the proximal growth plate of the tibia exceeded the corresponding activity on the control side by 73 to 83%; excess in respect of the distal plate of the femur amounted to 20—47% (Table II).

ad (2). Referred to the diaphysis, increase in the activity of the proximal growth plate of the tibia varied between 50 and 91%, in the distal growth plate of the femur, between 38 and 80%.

Radioactivity in the zone of growth of the tibia on the control side exceeded that of the corresponding diaphysis by 3 to 51%; this excess amounted to 9—56% in respect of the femur (Table III).

Comparison between the respective zones of growth of the surgically managed and the control side yielded an excess radioactivity against the controls of 56 to 77% in the tibia and of 10 to 57% in the femur (Table IV).

ad (3). Referred to the diaphysis of the corresponding bone, activity in the proximal zone of growth of the operated tibia showed an increase of 22 to 47%, that in the distal zone of growth in the operated femur, 35 to 54 %. The control side yielded an excess over diaphyseal activity of 5 to 25% in the proximal growth plate of the tibia and 5 to 14% in the distal zone of the femur (Table V).

TABLE I

Detachment of periosteum

No.		Radioactivity on operated side, cpm/g	Difference, per cent	Radioactivity on control side, cpm/g	Difference, per cent
1	Tibia proximal z. g.	47,300		27,200	
	Diaphysis	35,900	34	22,900	18
	Femur distal z. g.	39,000		30,500	
	Diaphysis	26,200	48	23,200	31
2	Tibia proximal z. g.	10,150		5,787	
	Diaphysis	5,561	82	5,484	5
	Femur distal z. g.	6,628		5,521	
	Diaphysis	3,951	67	4,909	12
3	Tibia proximal z. g.	35,500		19,310	
	Diaphysis	21,800	67	17,600	9
	Femur distal z. g.	24,320		17,670	
	Diaphysis	18,500	31	16,830	4
4	Tibia proximal z. g.	27,210		15,250	
	Diaphysis	17,600	54	13,900	9
	Femur distal z. g.	21,312		16,500	
	Diaphysis	14,810	43	13,900	18
5	Tibia proximal z. g.	23,450		13,530	
	Diaphysis	14,470	62	12,980	4
	Femur distal z. g.	24,350		15,300	
	Diaphysis	16,480	47	13,200	15

z. g. = zone of growth

TABLE II

Detachment of periosteum

No.	Zone of growth	Radioactivity on operated side, cpm/g	Radioactivity on control side, cpm/g	Difference, per cent
1	Tibia proximal	47,300	27,200	73
	Femur distal	39,000	30,500	27
2	Tibia proximal	10,150	5,787	75
	Femur distal	6,628	5,521	20
3	Tibia proximal	35,500	19,310	83
	Femur distal	24,320	17,650	37
4	Tibia proximal	27,210	15,250	78
	Femur distal	21,312	16,500	29
5	Tibia proximal	23,450	13,500	73
	Femur distal	19,865	13,440	47

TABLE III

Detachment of periosteum + cortical trephination

No.		Radioactivity on operated side, cpm/g	Difference, per cent	Radioactivity on control side, cpm/g	Difference, per cent
1	Tibia proximal z. g.	26,181		15,205	
	Diaphysis	15,430	69	13,460	12
	Femur distal z. g.	20,315		14,980	
	Diaphysis	11,750	72	13,670	9
2	Tibia proximal z. g.	28,025		16,463	
	Diaphysis	15,614	79	10,866	51
	Femur distal z. g.	26,124		16,639	
	Diaphysis	14,488	80	10,609	56
3	Tibia proximal z. g.	9,740		6,096	
	Diaphysis	6,484	50	5,870	3
	Femur distal z. g.	1,435		1,300	
	Diaphysis	1,034	38	1,190	9
4	Tibia proximal z. g.	29,361		18,838	
	Diaphysis	15,328	91	14,987	25
	Femur distal z. g.	10,757		7,776	
	Diaphysis	6,682	62	6,540	17
5	Tibia proximal z. g.	25,630		14,450	
	Diaphysis	15,440	65	13,670	5
	Femur distal z. g.	24,630		12,500	
	Diaphysis	18,470	33	10,400	20

z. g. = zone of growth

TABLE IV

Detachment of periosteum + trephining of cortical bone

No.	Zone of growth	Radioactivity on operated side, cpm/g	Radioactivity on control side, cpm/g	Difference, per cent
1	Tibia proximal	26,181	15,205	72
	Femur distal	20,315	14,980	35
2	Tibia proximal	28,025	16,469	70
	Femur distal	26,124	16,639	57
3	Tibia proximal	9,740	6,096	57
	Femur distal	1,435	1,300	10
4	Tibia proximal	29,361	18,838	56
	Femur distal	10,757	7,776	38
5	Tibia proximal	25,630	14,450	77
	Femur distal	21,310	15,410	38

TABLE V

Detachment of periosteum + cortical trephination + transplantation

No.		Radioactivity on operated side cpm/g	Difference, per cent	Radioactivity on control side, cpm/g	Difference, per cent
1	Tibia proximal z. g.	20,528		11,310	
	Diaphysis	16,710	22	10,220	10
	Femur distal z. g.	15,654		10,895	
	Diaphysis	11,432	36	10,312	5
2	Tibia proximal z. g.	18,409		10,420	
	Diaphysis	12,500	47	9,870	5
	Femur distal z. g.	14,877		9,650	
	Diaphysis	10,340	43	9,110	5
3	Tibia proximal z. g.	17,418		11,320	
	Diaphysis	13,670	28	10,630	6
	Femur distal z. g.	15,005		10,625	
	Diaphysis	10,282	45	9,887	7
4	Tibia proximal z. g.	22,340		13,570	
	Diaphysis	20,590	27	10,780	25
	Femur distal z. g.	18,524		13,200	
	Diaphysis	13,700	35	12,130	8
5	Tibia proximal z. g.	19,326		12,730	
	Diaphysis	14,110	36	10,650	10
	Femur distal z. g.	15,542		11,940	
	Diaphysis	11,300	36	10,450	14

z. g. = zone of growth

Comparison between the side of operation and the side of control showed an increase of activity in favour of the operated side of 51 to 76% for the tibial, 30 to 54% for the femoral, zone of growth.

ad (4). Activity in the proximal growth plate of the fractured tibia exceeded that of the corresponding diaphysis by 33 to 78%, while the excess amounted to 31—66% in the distal plate of the fractured femur. On the control side the excess over diaphyseal activity was 4 to 36% in the tibia, and 3 to 34% in the femur (Table VII).

Comparison between the side of fracture and the control side showed an increase of activity in favour of the side of fracture of 25 to 79% for the tibial, and one of 20 to 46% for the femoral zone of growth (Table VIII).

ad (5). Activity in the proximal zone of growth of the tibia exceeded that in the diaphysis by 3 to 11%, while the corresponding excess activity in the distal plate of the femur amounted to 5—15% (Table IX).

TABLE VI

Detachment of periosteum + cortical trephination + transplantation

No.	Zone of growth	Radioactivity on operated side, cpm/g	Radioactivity on control side, cpm/g	Difference, per cent
1	Tibia proximal	20,528	11,310	54
	Femur distal	15,654	10,895	43
2	Tibia proximal	18,409	10,420	76
	Femur distal	14,877	9,650	54
3	Tibia proximal	17,418	11,320	53
	Femur distal	15,005	10,625	41
4	Tibia proximal	22,340	13,520	65
	Femur distal	18,524	13,200	40
5	Tibia proximal	19,326	12,730	51
	Femur distal	15,542	11,940	30

TABLE VII

Closed fracture of diaphysis

No.		Radioactivity on operated side, cpm/g	Difference, per cent	Radioactivity on control side, cpm/g	Difference, per cent
1	Tibia proximal z. g.	11,700		8,050	
	Diaphysis	6,560	78	5,880	36
	Femur distal z. g.	10,382		7,960	
	Diaphysis	5,540	37	7,350	8
2	Tibia proximal z. g.	11,900		9.650	
	Diaphysis	7,056	68	8,700	10
	Femur distal z. g.	8,100		6,430	
	Diaphysis	5,900	37	6,210	3
3	Tibia proximal z. g.	12,625		8,750	
	Diaphysis	7,645	65	7,810	11
	Femur distal z. g.	2,210		1,830	
	Diaphysis	1,330	66	1,690	8
4	Tibia proximal z. g.	14,200		7,960	
	Diaphysis	9,860	44	6,370	24
	Femur distal z. g.	10,770		6,620	
	Diaphysis	6,950	54	4,940	34
5	Tibia proximal z. g.	20,382		15,648	
	Diaphysis	15,260	33	15,010	4
	Femur distal z. g.	11,348		8,822	
	Diaphysis	8,650	31	8,070	9

z. g. = zone of growth

TABLE VIII

Closed fracture of diaphysis

No.	Zone of growth	Radioactivity on operated side, cpm/g	Radioactivity on control side, cpm/g	Difference, per cent
1	Tibia proximal	11,700	8,050	45
	Femur distal	10,382	7,960	30
2	Tibia proximal	8,100	6,430	25
	Femur distal	11,900	9,650	23
3	Tibia proximal	12,650	8,750	44
	Femur distal	2,210	1,832	20
4	Tibia proximal	14,200	7,960	79
	Femur distal	10,770	6,620	46
5	Tibia proximal	20,382	15,648	30
	Femur distal	11,348	8,822	28

TABLE IX

Cases without surgical intervention

No.		Radioactivity on right side, cpm/g	Difference, per cent	Radioactivity on left side, cpm/g	Difference, per cent
1	Tibia proximal z. g.	4,481		4,338	
	Diaphysis	4,312	3	4,133	4
	Femur distal z. g.	4,437		3,933	
	Diaphysis	4,015	5	3,715	5
2	Tibia proximal z. g.	4,043		3,913	
	Diaphysis	3,915	3	3,524	11
	Femur distal z. g.	3,981		3,855	
	Diaphysis	3,564	11	3,340	15

z. g. = zone of growth

Comparison between the activities of the bilateral zones of growth showed 3% as the highest difference in respect of the tibia and 8% in that of the femur (Table X).

TABLE X

Cases without surgical intervention

No.	Zone of growth	Radioactivity on right side, cpm/g	Radioactivity on left side, cpm/g	Difference, per cent
1	Tibia proximal	4,481	4,338	3
	Femur distal	4,437	3,933	8
2	Tibia proximal	4,043	3,913	3
	Femur distal	3,981	3,855	3

Discussion

It is evident from the foregoing that a larger amount of ^{85}Sr accumulates at the site of longitudinal growth than in the diaphysis. Since it is through the blood paths that the isotope passes into the bone, a higher activity seems to be indicative of a better blood supply, an assumption confirmed by investigations into the blood supply of the epiphysis and the epiphyseal plate [14, 15, 16, 4].

It has been known since OLLIER's experiments [10] that periosteal detachment stimulates the growth of long bones, while other authors described a similar effect produced by diaphyseal fracture [9, 1, 3]. According to WRAY and GOODMAN [18], fracture of the tibial diaphysis enhances longitudinal growth not only of the affected tibia but also of the homolateral femur.

Specific activity in the proximal growth zone of the surgically treated tibia was invariably more intensive than in the corresponding zone of the control side. The same was the case with the distal growth zone of the femur. These phenomena justify the assumption that any intervention affecting the diaphysis of long bones, such as periosteal detachment, trephination of the cortical layer, transplantation, fracture, increases the blood supply of the epiphyseal plate, and this may be connected with the enhancement of longitudinal growth.

The increase in activity was of the same degree after the different kinds of surgical intervention. Considering that all operations had given rise to periosteal damage (even fracturing was accompanied by a partial detachment of the periosteum), it would seem that the periosteal injury was the principal cause of hyperaemia (and of the consequently increased radioactivity) in the zone of growth. This supposition is in accordance with previous fluorescence-optical experiments [5] in which it was found that detachment of the periosteum from the tibia of rabbits stimulated longitudinal growth, while trephining of the cortical bone had no such effect.

Summing up,

(i) the growth plate of long bones is taking up more radioactivity than is their diaphysis;

(ii) surgical treatment of the diaphysis increases its radioactivity to a lesser degree than that of the epiphyseal plate;

(iii) surgical treatment increases radioactivity also in the corresponding zone of the adjacent long bone;

(iv) the increase in the radioactivity of the growth plate seems to be due to periosteal damage.

References

1. Compere, E. L., Adams, C. O.: J. Bone Jt Surg. **19,** 922 (1937).
2. Dziewiatkowski, D. D.: in: Radioisotopes and Bone. Ed. F. C. McLean. Blackwell, Oxford 1962.
3. Greville, N. R., Janes, J. M.: Surg. Gynec. Obstet. **105,** 717 (1957).
4. Hanson, L. I.: Acta Orthop. scand. Suppl. **101** (1967).
5. Kéry, L.: In press.
6. Lacroix, P.: J. Bone Jt Surg. **42-B,** 396 (1960).
7. Lacroix, P.: in: Radioisotopes and Bone. Ed. F. C. McLean. Blackwell, Oxford 1962.
8. Leblond, C. P., Wilkinson, G. W., Bélanger, L. F., Robichon, J.: Amer. J. Anat. **86,** 289 (1950).
9. Levander, G.: Acta chir. scand. Suppl. **12** (1929).
10. Ollier, L.: Traité expérimental et clinique de la régénération des os et de la production artificielle du tissu osseux. Tome I. Masson, Paris 1867.
11. Rigal, W. M.: in: Radioisotopes and Bone. Ed. F. C. McLean. Blackwell, Oxford 1962.
12. Shim, S. S.: Diss. Abstr. **26,** 4043 (1966).
13. Tucker, F. R.: J. Bone Jt Surg. **32-B,** 100 (1950).
14. Trueta, J.: Bull. Hosp. Jt Dis. **14,** 147 (1953).
15. Trueta, J., Amato, V. P.: J. Bone Jt Surg. **42-B,** 571 (1960).
16. Trueta, J., Morgan, J. D.: J. Bone Jt Surg. **42-B,** 97 (1960).
17. Weinman, D. T., Kelly, P. J., Owen, O. A., Orvis, A. L.: Proc. Mayo Clin. **38,** 559 (1963).
18. Wray, J. B., Goodman, H. O.: J. Bone Jt Surg. **43-A,** 1047 (1961).

Über die Änderung der Radioaktivität der Wachstumszone von Röhrenknochen nach Diaphysenoperationen

Von

L. Kéry, Gy. Lénárt und Ilma Szász

Bei sich im Wachstum befindlichen Kaninchen wurde die Radioaktivität der Diaphyse und der Wachstumszone mit der ^{85}Sr markierten Röhrenknochen verglichen. Die Wachstumszone zeigte im Vergleich zur Diaphyse des Knochens eine gesteigerte Radioaktivität. Weitere Beobachtungen ergaben, daß durch an der Knochendiaphyse vorgenommene, mit Periosteumverletzung einhergehende, operative Eingriffe die Radioaktivität der Wachstumszone des betreffenden Knochens gesteigert wird.

Изменения радиоактивности в зоне роста трубчатых костей после хирургического ваешательства на диафизе

Л. КЕРИ, Д. ЛЕНАРТ и И. САС

Автор проводили на растущих кроликах сравнителькое исследование радиоактивности в диафизе и в зоне роста трубчатых костей, меченых Sr^{85}. Зона роста показала повышение радиоактивности, по сравнению с диафизом кости. Наблюдали также, что после хирургического вмешательства, произведенного на диафизе кости и сопровождающегося поражением надкостницы, в зоне роста оперированной кости повышается радиоактивность.

Dr. Lajos Kéry, Dr. György Lénárt — Budapest XI., Karolina út 27. Orthopaediai Klinika, Hungary

Dr. Ilma Szász — Budapest XI., Daróczi út 24, Országos Haematológiai és Vértranszfúziós Intézet

Acta Chirurgica Academiae Scientiarum Hungaricae, Tomus 13 (3), pp. 269—282 (1972)

Cryopexy for Retinal Detachment

An Experimental and Clinical Study

By

MARGIT VARGA, P. JOBBÁGYI and I. HESZBERGER

First Department of Ophthalmology (Director: Prof. M. RADNÓT), Semmelweis Medical University, Budapest

(Received June 14, 1971)

Experiments have been carried out to examine the thermic conditions prevailing during transscleral cryopexy and to study correlations between the speed of freezing and the extent of retinal damage.

Clinical observations made in 85 patients are discussed. Cryosurgery was successful in 50 cases. The procedure appears to be satisfactory for the treatment of retinal detachment.

SCHOELER [35] in 1918 was the first to observe the effect of freezing on the choroid and the retina. Methodical experiments with cryopexy and its application in clinical practice are linked with the work of DEUTSCHMANN [11] and BIETTI [4]: in 1933 they described independently of each other eyeground changes induced by transscleral freezing. It was in 1964 that LINCOFF et al. [22] reported on their fundamental animal experiments, described the histology of the cryopexic focus as also the mechanism and the tensile strength of the adhesion. In 1966 [23], they were in a position to report results in connexion with 180 cryosurgical interventions undertaken on account of retinal detachment. Several authors [3, 6, 7, 10, 26, 31] compared the effect of cryopexy with that of diathermy coagulation, while others studied the alterations induced in the vitreous by these manipulations. It is generally agreed that cryopexy is a more innocuous method than either diathermy or photocoagulation: it does not injure the sclera, does not interfere with circulation in the major vessels, causes a less violent inflammatory reaction and carries a lesser risk of haemorrhage; besides, the vitreous becomes less condensed so that the formation of subsequent traction scars is less likely. Certain workers regard the adhesive effect of cryopexy as inferior to that of other methods of coagulation.

RADNÓT and VARGA [33] were the first in Hungary to report on experience gained in respect of cryosurgically treated retinal detachment. RADNÓT et al. [34] conducted animal experiments to study ultrastructural changes induced by deep-freezing in the choroid and the retina.

Few authors have concerned themselves with the biophysical aspects of transscleral cryopexy and the analysis of thermic processes. We find contra-

dictory information regarding intrabulbar cooling in the communications of AMOILS and WALKER [1] and MATTHÄUS [26]. The first named authors froze the layers of the globe by means of a Joule-Thomson type apparatus and the thermocouple indicated intensive cooling at the retinal level. MATTHÄUS, on the other hand, found that intrabulbar cooling lagged considerably behind the temperature of the instrument and dropped nowhere to the freezing point. Conditions of cooling, as observed by the different authors, defy comparison owing to the differences between the cryogenic tools employed by them. It is perhaps due to these differences that opinion is not uniform regarding the optimum conditions of cooling.

I. Animal experiments

The purpose of these experiments was to study the cooling potency of our cryogenic tool and the reactions to freezing, prior to employing the method in clinical practice.

We studied correlations existing between the temperature of the cooling device, the speed of freezing and the freezing of the bulbar layers. We followed the formation of the focus with the naked eye and observed alterations of the eyeground after thawing. The tissues were examined histologically in order to compare the changes induced by the freezing.

Material and method

Rabbits were anaesthetized intravenously with hexobarbital. After surgical preparation of the conjunctiva, cooling of the retina was carried out transsclerally. Experimental conditions were identical in every case.

A penetrating incision was made along the equator and through the wound a thermosensitive probe was introduced into the bulb. The tip of the probe was mildly pressed against the retina on the other side and it was above this point that the cryogenic tool was placed, taking care not to lift the eyeball more forward than what is usual in retinal detachment surgery in order that the ambient temperature should be as in other operations of this nature.

The eyeground was observed during and after freezing by means of a special contact lens (Medical Workshop, Holland); a Zeiss binocular microscope was used for taking photographs.

Histological examinations had the purpose to compare the effects of different temperatures. The site of freezing was preliminarily marked by silk sutures inserted into the superficial layers of the sclera. Tissue specimens were obtained 24 hrs, 7 days and 3 weeks after the intervention. The sections were fixed in a 4% solution of glutaraldehyde buffered with veronal acetate (pH 7.2) as also in osmium tetroxide, dehydrated in alcohol and then embedded in Araldite. An ultramicrotome type Reichert was used for the preparation of sections which were stained with 1% toluidine blue buffered with sodium borate. The preparations were examined under a Reichert-Zetopan microscope and photographed with Reichert's automatic apparatus.

Cryopexy was performed by means of a cryomanipulator [17] both in the experiments and in the clinical interventions. Up to $-196°C$ we chose the initial temperature at discretion. While in use, the cryogenic tool grew warmer. Essentially, the cryoprobe is a specially formed copper-constantan thermocouple, with a tip consisting of electrolytically pure copper: this is one of the filaments of the thermoelements which lodges

and so insulates the constantan. The "hot spot", i.e. the working surface of the thermocouple is the point at which the probe comes into contact with the tissues, where the copper and the constantan are soldered. The other end of the thermocouple is the "cold spot" where it dips into the mixture of ice and water. The latter serves as point of reference for temperature measurements. This allows continuously to determine and register the temperature of the working surface and to adjust the temperature of the instrument at discretion.

The copper-constantan thermocouple which registers the temperature of the retina is a probe measuring 0.3 mm in diameter. The filaments of the couple are separated by rubber coating and immersed in crylate. The tip of the measuring probe is so con-

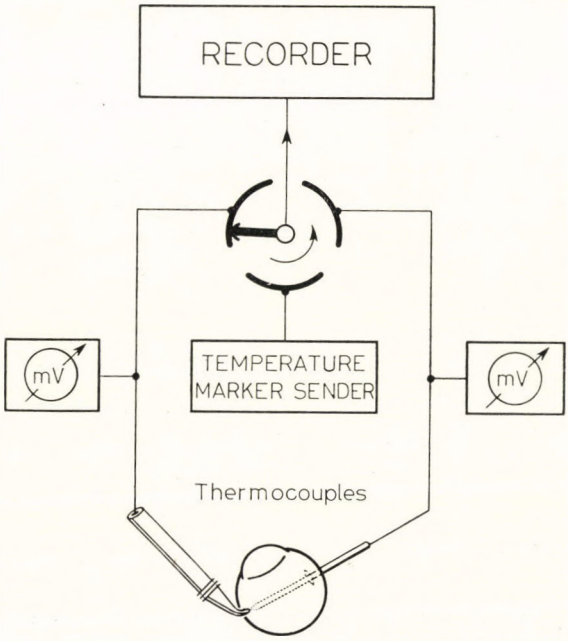


FIG. 1. Diagram showing process of cooling. The cryomanipulator, the temperature-measuring probe and the marker are connected to the inlet, the recording device to the exit of the measuring-point switch, all signs being thus registered on the same DC channel

structed as to prevent that perturbation problems, unavoidable concomitants of surface temperature measurements, should influence the result. The "cold spot" of the measuring probe is likewise immersed in a mixture of ice and water.

The signs emitted by the cooling instrument and the measuring probe were recorded on a 6-channel physiopolygraph, type Schwartzer PST 312 S. Considering that the potentials obtained from the thermocouples are of millivolt magnitude, their registration on a separate DC channel would have, owing to the inevitable drift, made evaluation of the curves difficult. Therefore, by using a change-over switch all signs were registered on the same DC channel. Accordingly, the cryogenic instrument is connected to the first, the temperature-measuring probe to the second, a marker to the third inlet of the measuring-point switch, while the recording device is connected to its outlet (Fig. 1). The measuring-point switch is an electronically controlled electromechanical series of relays which prevents overlapping. The marker is a potentiometer supplied by constant potential. The divisions are calibrated according to the potential-temperature function of the copper-constantan thermocouple with values of $+30$, $+10$, 0, -10, -60, -120 and -180°C.

The measuring-point switch transmits the successive inlet signs to the recording device during the process of measurement. The writing pen will, accordingly, register

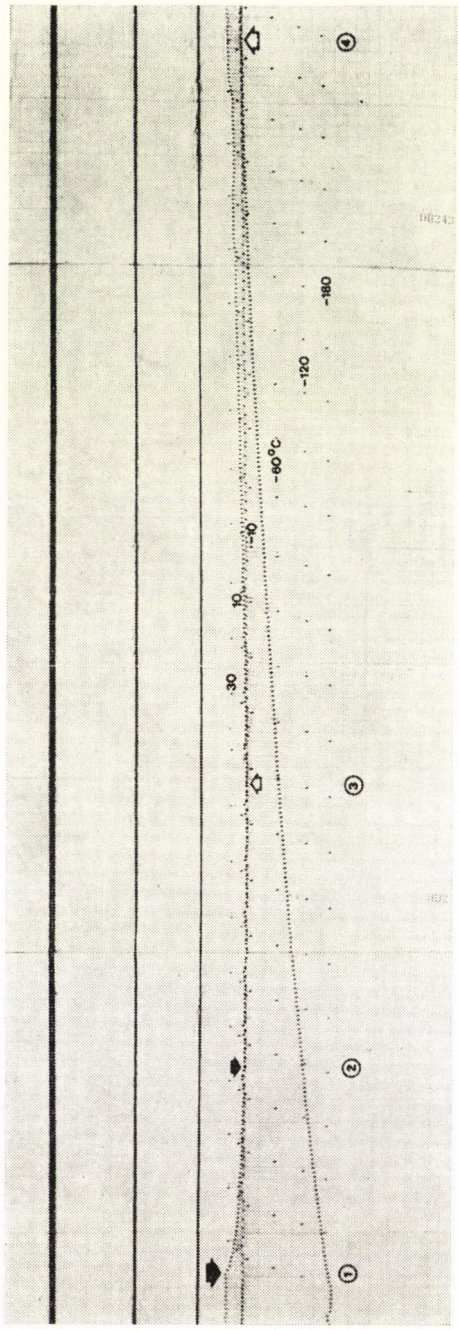


FIG. 2. Phases of transscleral freezing at −190° C initial temperature of the cryomanipulator. 1 = mounting of freezing device; 2 = retinal temperature drops to 0°C; 3 = lowest temperature of retina; 4 = temperature of cryomanipulator reaches 0°C

first the temperature of the freezing device, then that of the retina and finally the temperature marker. This process takes about one second. The resulting record will, thus, display an upper line indicating the temperature of the retina, a lower one indicating that of the freezing instrument and the dots of the temperature marker.

Results

Fig. 2 shows the characteristic phases of transscleral freezing. The initial temperature of the retina is above +30°C, that of the cryomanipulator shows −190°C before being mounted. The freezing device is placed on the sclera at point No. 1 whereafter its temperature gradually increases. Meanwhile, the

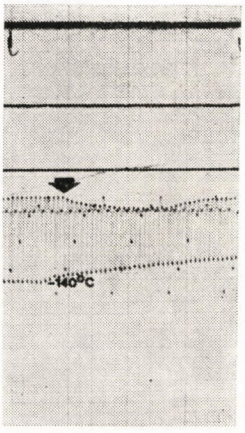


FIG. 3. Cryomanipulator of −150°C applied to the sclera for 20 sec

temperature of the retina, decreasing exponentially drops after 48 sec. to 0 °C at point No. 2. The rate of retinal cooling now becomes slow, and it is only after 90 sec. that the temperature of the retina reaches its lowest value, −5 °C (point No. 3). Retinal temperature now starts rising and, while that of the cryomanipulator is still −60 °C, it once more ascends above 0 °C. It is at point No. 4 that the cryogenic tool reaches a temperature above 0 °C, at a time when retinal temperature has climbed back to about +30 °C.

It was found that the temperature of the retina sank to the freezing point only if the cryomanipulator had an initial temperature of at least −120 °C. When the latter amounted to −60°C or less, retinal temperature remained considerably above 0 °C. With an initial temperature of about −100 °C, it depended on how the cryomanipulator was mounted whether the retina was or was not cooled to the freezing point.

When, trying to imitate conditions of clinical cryosurgery, the cryomanipulator was cooled to −150 °C and applied to the sclera for 20 sec., temperature at retinal level invariably dropped below +5 °C, sometimes to the freezing point, but in no case did we obtain extreme cooling (Fig. 3).

With a view to controlling the measurements we observed the focus of freezing on the eyeground under similar experimental conditions. After application of the freezing instrument, a greyish opacity appeared on the retina; depending on the temperature of the cryogenic device and the duration of cooling, it was followed by the appearance of a spherically growing focus of freezing (Fig. 4). The macroscopically observable onset of ice-crystal formation,

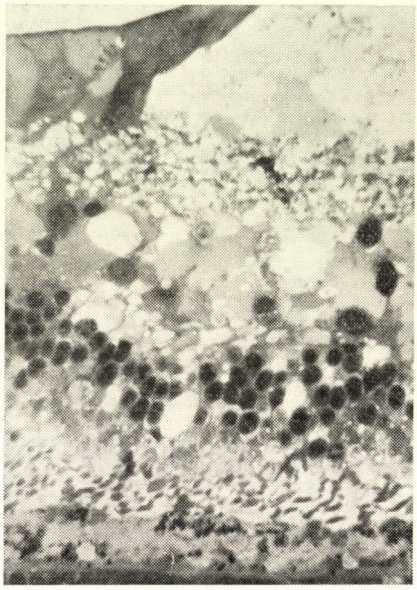


FIG. 5. Photomicrograph showing boundary between intact and cryosurgically managed area 24 hrs after treatment with cryomanipulator of —180 °C. ×540

the extent and then the thawing of the focus were in fairly close agreement with the thermal and temporal conditions detailed on the record. No icing was observed below —60 °C; at temperatures below —150 °C the extent of the frozen focus on the eyeground seemed to decrease at a time when the temperature of the cryomanipulator was still about —60 °C.

Over the area of freezing, an indistinctly outlined greyish opacity was subsequently observed often surrounded by small, superficial, punctate and linear haemorrhages. Precipitation of pigment started after 5—7 days and the focus gradually assumed a yellowish colour; by the 10th to 14th day a chorioretinal scar had developed which had first rather indistinct and then increasingly sharper margins and was surrounded by pigment.

Cooling damages the nerve fibres and the ganglion cells of the retina in the first place so that 24 hrs after the intervention only unidentifiable debris was observable at their sites. The bipolar cells too were found to have suffered irreversible injury, although the nuclei and the contours of occasional cells

were still discernible. The degree of injury depended on the temperature applied. The first neurone sustained the least damage; although it was lifted off the pigment epithelium by the extensive oedema, the lamellar structure of the outer segment seemed to be almost intact, the nuclei unaffected, and stratification was well recognizable (Fig. 5). While, according to our first observations, the extent of retinal damage depends on the temperature applied (the

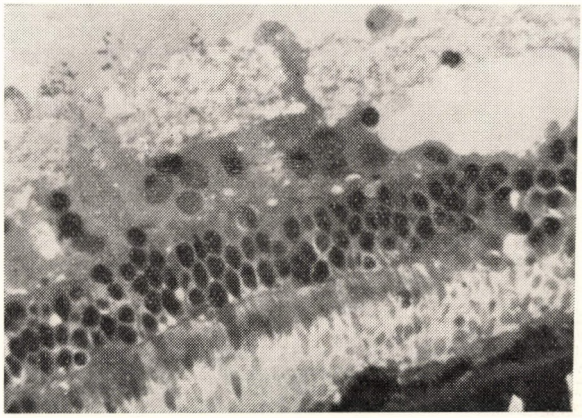


FIG. 6. Retinal damage 24 hrs after freezing at —60°C. There is no grave damage in the area of Bruch's membrane, of the pigment epithelium or the first neurone. Destruction of the bipolar layer, the ganglion cells and the nerve fibres. ×540

most severe injury occurring at an initial temperature around —100 °C), initial temperatures around —60 °C also caused grave damage in the ganglion cells and the nerve fibres although retinal temperature is above 0 °C so that there are as yet no ice crystals (Fig. 6).

Discussion

The present experiments were designed to determine the degree of retinal cooling under different thermic conditions and to ascertain the extent of damage caused by the cooling.

Retinal temperature was found to lag behind the temperature of the freezing instrument; the speed of freezing was moreover fairly slow, phenomena which deserve further investigation.

Freezing of the bulbar layers is impeded by the facts that the sclera is a bad heat conductor, that the heat is diverted by the circulation in the choroid, while the retina is heated by the vitreous body of high thermal capacity. As soon as the cryogenic tool is placed on the sclera, a thin sheet of ice forms on it; since ice is likewise a bad heat conductor it practically insulates the freezing

device. Size and growth of the grain of ice forming in the tissues around the tip of the cryoprobe depend on the interaction of the various thermal capacities since the freezing instrument grows warmer with the cooling of the tissues. As regards the distribution of temperature in the grain of ice, its surface approximates the temperature of the contacting freezing tool, while the temperature inside the grain is 0 °C so that the temperature gradient decreases rapidly and exponentially. The thicker the ice-grain the more impeded will be any further loss of heat. Since the retina is relatively far from the surface of the freezing instrument and nearer to the outside of the icegrain, it is not surprising that its temperature never drops below −5 °C and starts rising again when the temperature of the cryogenic tool is still around −60 °C. Even the most intensive cooling fails to lower the temperature of the retina to the freezing point if, owing to its detachment, it is situated in the vitreous, far from the pigment epithelium.

Histological examinations revealed the fact that the retina was injured even if its temperature remained above the freezing point. Let us now see what is happening in the tissues during the process of cooling. If the speed of freezing is slow, ice crystals will form in the intercellular space; gradually growing, they will draw water from the cells which are thus not only dehydrated but also compressed and crushed by the increasingly larger intercellular ice crystals. As a result, the tissues will suffer heavy damage, a phenomenon we observed in cases of initial temperatures of about −100 °C. With rapid freezing the intercellularly growing ice crystals have no time to dehydrate the cells; instead, delicately structured ice crystals are formed intracellularly. Since these latter crystals do not injure the cells, destruction of the tissues will be less pronounced. We achieved a cooling speed of this kind at an initial temperature below −150 °C, and the resulting retinal damage was accordingly less severe. A certain degree of retinal injury was observed even in such cases; it must have been due to an injury of the intracellular membranes, to the presumable damage of the cellular enzyme apparatus and a disturbance of cellular metabolism. In the case when the temperature of the tissues does not reach the freezing point, although no ice crystals will be formed, the vital function and the metabolism of the cells will certainly be disturbed owing to the unphysiological temperature; the more differentiated the cell the less reversible the resulting damage.

Rate and degree of cooling as also the form of crystallization are different within the foci and so the degree of intrafocal damage too must be different.

It would considerably promote the success of surgery for retinal detachment if those conditions of cooling, that number and distance of the successive foci were determined which warrant optimum scarring and reliable sealing of the retinal hole in the various types of detachment. The aim of our experiments was to seek information in this respect.

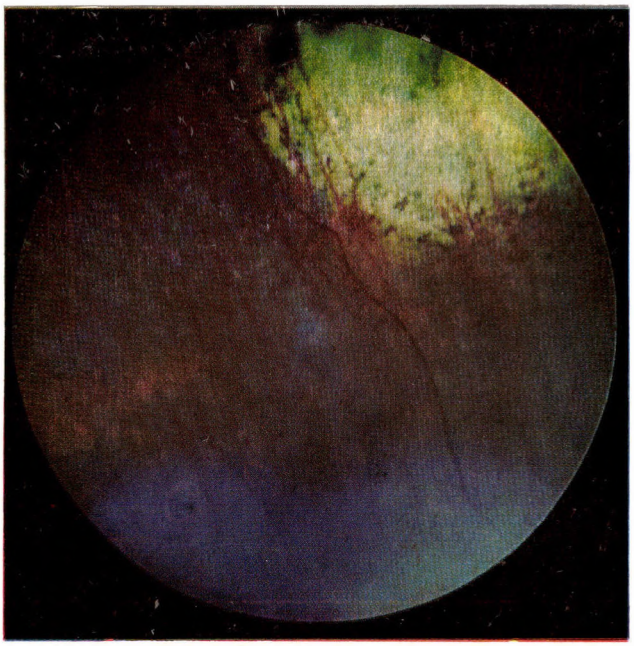


FIG. 4. Focus of freezing on the eyeground with surrounding greyish cloudiness

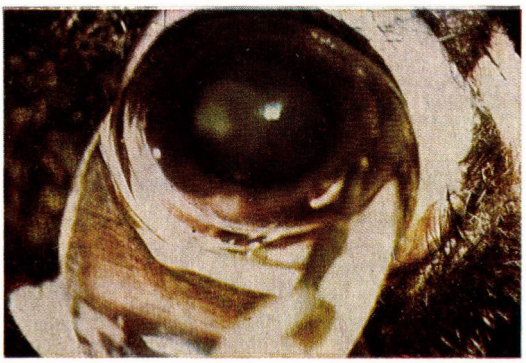


FIG. 7. Focus 3 months after cryopexy

II. Clinical application

Cryocoagulation was performed in 85 cases of retinal detachment. The material was composed at random and included 75 adults and 10 children. Table I shows the causative factors of detachment and the history. Retinal detachment was due to some injury in 25, i.e. in the majority of cases. The eyeball was either directly affected by the injury (in which case other symptoms of the contusion were also present) or, else, the

TABLE I

Grouping of cases according to cause and type of detachment, type of retinal tear, type of surgery and efficacy of the operation

Case History	Case Number	Type of Detachment				Type of Retinal Tear					Type of Surgery			Result	
														+	−
Injury	25	6	4	12	3	3	2	8	12	2	4	18	3	21	4
Myopia	19	3	1	15			8	9		2	1	16	2	8	11
Aphakia	8	3	1	4			3	3		2		7	1	5	3
Myopia + Aphakia	3	2		1		1	1	3				1	2	1	2
Vitreous haemorrhage	6	1		2	3		2	4			2	4		5	1
Diab. retinophathy	1		1				1					1		1	
Eales' disease	2		2				2					1	1	2	
Retinoschisis	1			1						1		1		1	
Cystoid degeneration	4		2				2	1		1		3	1	1	3
Cong. blindness of contralateral eye	5	2	1	2			2	2	1			3	2	1	4
Irreversible retinal detachment	3	3					1		2				3		3
Unknown	8	4		4			4	3		1		6	2	4	4

Columns from left to right: type of detachment (total detachment, ¼ quadrant ¾ quadrant, without detachment); type of tear (macular hole, cystoid hole, peripheral horseshoe-shaped hole, break of the ora serrata, no holes found); operative method (only cryopexy; cryopexy and circular suture; cryopexy, circular suture and diathermy) result (effective, ineffective operation)

retinal tear was an indirect result of some cranial injury. The lifting of heavy objects, if referred to in the history, was classified as injury. The second most frequent pathogenic factor was myopia. The material contained 19 cases of this nature; grave myopia was present in the overwhelming majority so that cases of slight or medium shortsightedness were exceptional. Aphakia is a factor predisposing to retinal detachment. We had to manage 11 such cases including 3 in which aphakia was combined with grave myopia. Considering that this combination had a decisive influence on the outcome of the operation, the three cases are shown as a separate category in Table I. In 6 cases the detection of retinal detachment was preceded by a haemorrhage of the vitreous. A haemorrhage often occurs with the rupture of the retina; after the vitreous body has cleared up, careful examination often succeeds in finding the retinal tear. In 2 cases the retinal hole, sealed by cryocoagulation, was caused by the pull of scars after retinal periphlebitis. Cryosurgery in one case was indicated by the presence of retinoschisis.

Eyes with retinal detachment frequently display signs of cystoid degeneration. Table I contains 4 cases in which there was neither myopia nor injury, while degeneration was very pronounced in front of the ora serrata over the entire circumference of the retina.

In 5 cases the contralateral eye had previously become blind on account of retinal detachment so that congenital factors were presumably involved in the pathogenesis. In 3 cases we attempted to remedy an apparently hopeless inveterate detachment. The group termed "unknown" comprises 8 cases in which the cause of detachment remained unelucidated.

Clinical manifestations

The nature of the detachment was determined by aetiological differences and it extended to two or three quadrants in about 50% of the cases. It was concentric in 26 patients. Aphakia and myopia accompanied by cystoid degeneration was observed mostly in neglected or accidentally detected cases of scarred fascicular detachment. The prognosis was far more promising in 12 cases in which the detachment extended to a single quadrant. These were mostly fresh cases but this group included also detachments caused by periphlebitis and diabetic retinopathy where the scarring did not involve the entire retina.

We observed various types of hole formation: macular holes, peripheral cystoid holes, horseshoe break, rupture of the ora serrata, retinoschisis. Rupture of the ora serrata and horseshoe break were the most characteristic results of injury. In some cases a peripheral hole was associated with a macular one, a prognostically unfavourable combination. Both cystoid holes and horseshoe breaks were found in myopic eyes. In certain cases there was a multiplicity of holes in the same eye, and the holes were sometimes different in type. In 6 cases there occurred a retinal tear without detachment, while in 9 cases there was only detachment without a traceable hole.

Surgical technique

The operation was performed transsclerally after preparing up the conjunctiva. Liquid nitrogen was used for freezing. The instrument was cooled first to $-100\,^{\circ}C$ and later to a temperature between -120 and $-150\,^{\circ}C$. The lower temperatures were necessary, for the adhesion of the chorioretinal foci was not always adequate so that temporary improvement was followed by renewed infiltration across the hole. This observation was in agreement with those made in animal experiments concerned with retinal cooling. The freezing lasted in all cases 20 sec/focus.

The number of cryocoagulative foci was determined by the size of the tear; first fewer and subsequently more foci were created as it was observed that, in contradistinction to diathermy coagulation, for a perfect sealing of the hole the foci have to be juxtaposed closely. The position of the hole must be located reliably by previous ophthalmoscopy because the focus disappears immediately after the cryocoagulation and cannot be seen by the naked eye either on the sclera or in the retina. It is usually on the fifth postoperative day

that the ophthalmoscope reveals in the operative area a fine greyish pigmentation which grows rapidly in the following days; after 10 to 12 days abundantly pigmented chorioretinitic scars can be seen which are very similar to diathermy foci (Fig. 7).

In cases of extensive detachment we drained the subretinal fluid by diathermic punctures at the points of maximum detachment, and an encircling suture was applied [13]: it allowed to adjust bulbar tonicity and to obtain indentations. With extensive ruptures of the ora serrata and cases of giant retinal breaks cryosurgery was supplemented by diathermy coagulation.

Results

Various types of holes have been sealed by cryocoagulation. Results were most satisfactory with small round holes or horseshoe breaks. The operation yielded no improvement if the retina displayed several holes different in type. Not even reoperation was effective if the tear had formed in a milieu of cystoid degeneration. Transitory improvement was followed by the formation of new holes over the thinned area.

Our attempt to manage a macular hole failed in a single case. However good the exposure, it is impossible to reach the macula with the tip of the cryoprobe without the adjacent tissues being frozen to the tool. When some other type of tear was accompanied by a macular hole we sealed the peripheral opening by cryocoagulation, while the macular hole was later (after reposition of the retina) closed by means of photocoagulation. The intervention was successful in two of four such cases; in the other two it was impossible to lay the retina back so that photocoagulation had no effect.

In contradiction to literary data we obtained satisfactory results with sealing of extensive tears of the ora serrata. Healing was achieved in 11 out of 15 such cases. This group included a young female patient in whose both eyes there was a giant tear of the ora serrata caused by injury; we succeeded in completely restoring the patient's visual acuity.

Cryosurgery was successful in a case of retinoschisis, further in two cases in which the hole had formed by the traction of scars following retinal periphlebitis. Peripheral holes without retinal detachment which are not easily manageable by photocoagulation as also cases in which the sight is impeded by lenticular opacities are well amenable to cryocoagulation.

Healing was achieved in 50 of 85 cases. The most frequent cause of failure were: aphakia associated with myopia; macular holes which had manifested themselves after the closure of a peripheral tear and the patient refused reoperation; multiple and extensive rupture following contusion; conditions in which the contralateral eye had become blind after retinal detachment and the

patient was congenitally predisposed to detachment. Some 20% of our cases seemed to be *a limine* unpromising and other methods would have also remained ineffective.

Discussion

Cryopexy is steadily gaining ground in retinal detachment surgery. MATTHÄUS in 1967 [27] described 15, WATILLON, likewise in 1967 [42], 27 such interventions; in 1968, DUCH and CASANOVAS [12] presented their experience gained in connexion with 35, HAUT and GUYOT [16] with 100, BIETTI [7] with 157 operations of the kind at issue. CHARAMIS and THEODOSSIADIS [9] relying on the evidence of 28 cases and STANESCU et al. [39] on that of 16 cases, emphasize the therapeutic usefulness of cryopexy. SHEA [38] compiled a list of all possible complications that may occur in the wake of cryopexy. It is agreed by the majority of authors that the complications are slight and their number is negligible. As regards anatomical restoration, restoration of visual acuity and the chances of a relapse, cryopexy is regarded as equivalent to diathermy, laser and photocoagulation [2, 8, 14, 15, 28, 30, 37, 40]. The initial oedema forming at the site of freezing in the choroid and the retina is followed first by pigment migration, then by atrophy, while Bruch's membrane remains unimpaired. Comparative examinations concerned with the tensile strength of the chorioretinal lesion showed the adhesiveness of the focus to be inferior to that observed in cases of electro- and photocoagulation [3, 13, 24, 25]. We made the same observation in our first experiments but found thereafter that, by lowering the initial temperature of the cryogenic instrument to between -120 °C and -150 °C adhesion of the foci can adequately be increased. The effect of cryopexy is better if the foci are not only in the area of the tear but in close succession over a wide portion of the adjacent parts of the retina.

Using fluorescein sodium, KUTSCHERA et al. [21] made comparisons between diathermy and cryopexy and found that the permeability of the blood-retinal barrier is more intensive and lasts longer after diathermy than after cryocoagulation. The most relevant difference between cryopexy and diathermy is, according to SUDARSKY and YANUZZI [41], that, unlike diathermy, cryopexy induces structural changes in the proteins without denaturation. Therefore, cryopexy is a more sparing procedure than diathermy, and this the more so as it does not cause scleral injury. According to measurements made by MATTHÄUS and DIETZE [29], diathermy coagulation diminishes the tensile strength of the sclera by about 60% even with low doses of current (35 mA/3 sec.), whereas cryocoagulation has no such effect even if the sclera is cooled to -160 °C.

Cryopexy for retinal detachment may be combined with other surgical methods; it is often applied for the sealing of holes in scleral introflection, in the

making of scleral pouches and in cerclage. The employment of cryopexy in combined operations of this nature has the advantage that the risk of scleral necrosis is eliminated, that it can be performed on a thinned sclera, while the prognosis of reoperations is more promising. Cryopexy does not give rise to haemorrhages in the vitreous, nor to vitreoretinal adhesions, reasons for which SHAFER [36] regards it as the best method for the prevention of retinal holes. It has a reliable effect in the area of the vortex veins and the posterior long ciliary arteries as well as above the insertion of the external ocular muscles. Cryopexy has no haemostatic effect; therefore, SHEA [37] suggests that it is contraindicated in cases of retinal angiomatosis, diabetic retinopathy and choroidal angioma. Cryopexy does not impair either the cornea or the iris, and the opacity of the refractive media is no contraindication. The risk of infection, cellular infiltration and vitreous opacity is less than with other methods.

On the strength of the foregoing the statement seems to be justified that cryopexy is a suitable method for the treatment of retinal detachment. Many as its advantages are it cannot, however, supersede the classic methods of surgery.

References

1. AMOILS, S. P., WALKER, A. S.: Proc. roy. Soc. Med. **59,** 1056 (1966).
2. AMOILS, S. P., KAUFMAN, J. C. E.: Med. Proc. **14,** 570 (1968).
3. AMOILS, S. P., HAINING, W. M.: Arch. Ophthal. **81,** 11 (1969).
4. BIETTI, G. B.: Boll. Oculist. **12,** 1427 (1933).
5. BIETTI, G. B.: Boll. Oculist, **13,** 576 (1934).
6. BIETTI, G. B.: Trans. ophthal. Soc. Aust. **26,** 30 (1967).
7. BIETTI, G. B.: Klin. Mbl. Augenheilk. **152,** 181 (1968).
8. BIETTI, G. B.: Int. Surg. **50,** 311 (1968).
9. CHARAMIS, J., THÉODOSSIADIS, G.: Arch. Ophthal. **29,** 265 (1969).
10. CURTIN, V. T., FUJINO, T., NORTON, E. W. D.: Arch. Ophthal. **75,** 674 (1966).
11. DEUTSCHMANN, R.: Klin. Mbl. Augenheilk. **91,** 450 (1933).
12. DUCH, F., CASANOVAS, S.: Arch. Oftal. hisp.-amer. **28,** 359 (1963).
13. GÁLL, J., VARGA, M.: Klin. Mbl. Augenheilk. **151,** 32 (1967).
14. HALL, M. K., MCPHERSON, A. R.: Invest. Ophthal. **4,** 244 (1965).
15. HAMILTON, R. S., HALL, R. E., STEIN, P. F.: Sth. med. J. **63,** 17 (1970).
16. HAUT, S., GUYOT, D.: Arch. Ophthal. **28,** 485 (1968).
17. JOBBÁGYI, P., HESZBERGER, I.: Acta ophthal. (Kbh.) **44,** 43 (1966).
18. JOBBÁGYI, P., HESZBERGER, I.: Ophthalmologica **157,** 391 (1969).
19. KIRKCONNEL, U. S., RUBIN, M. L.: Arch. Ophthal. **74,** 399 (1965).
20. KIRKCONNEL, U. S., RUBIN, M. L.: Int. ophthal. Clin. **7,** 381 (1967).
21. KUTSCHERA, E., WEISS, H., KOSMATH, B.: Arch. Ophthal. **179,** 318 (1970).
22. LINCOFF, H. A., MCLEAN, J. M., NANO, H.: Trans. Amer. Acad. Ophthal. Otolaryng. **68,** 412 (1964).
23. LINCOFF, H. A., MCLEAN, J. M.: Amer. J. Ophthal. **61,** 1227 (1966).
24. LINCOFF, H. A., LONG, R., MARQUARDT, J., MCLEAN, J.: Trans. Amer. Acad. Ophthal. Otolaryng. **72,** 191 (1968).
25. LINCOFF, H. A., CONNOR, P. O., KREISSIG, S.: Klin. Mbl. Augenheilk. **156,** 771 (1970).
26. MATTHÄUS, W.: Albrecht v. Graefes Arch. Ophthal. **171,** 162 (1966).
27. MATTHÄUS, W.: Klin. Mbl. Augenheilk. **150,** 465 (1967).
28. MATTHÄUS, W., DIETZE, H., HUHLE, CHR., PILZ, D.: Albrecht v. Graefes Arch. Ophthal. **178,** 147 (1969).

29. Matthäus, W., Dietze, H.: Albrecht v. Graefes Arch. Ophthal. **179,** 358 (1970).
30. McDonald, P. R., Tasman, W.: Int. Ophthal. Clin. **7,** 451 (1967).
31. Oosterhuis, J. A., Brihaye, M., De Haan, A. B.: Ophthalmologica **156,** 38 (1968).
32. Oosterhuis, J. A.: Brit. J. Ophthal. **52,** 104 (1968).
33. Radnót, M., Varga, M.: Szemészet **105,** 201 (1968).
34. Radnót, M., Jobbágyi, P., Lovas, B.: Arch. Ophthal. **28,** 49 (1968).
35. Schoeler, F.: Klin. Mbl. Augenheilk. **60,** 1 (1918).
36. Shafer, D. M.: Int. Ophthal. Clin. **7,** 421 (1967).
37. Shea, M.: Int. Ophthal. Clin. **7,** 429 (1967).
38. Shea, M.: Canad. J. Ophthal. **3,** 109 (1968).
39. Stanescu, P., Bernescu, M., Puiu, D.: Oftalmologia (Buc.) **13,** 269 (1969).
40. Steinmetz, Ch. G.: Int. Ophthal. Clin. **7,** 395 (1967).
41. Sudarsky, R. D., Yanuzzi, L. A.: Arch. Ophthal. **83,** 395 (1970).
42. Watillon, M. M.: Bull. Soc. belge Ophtal. **147,** 459 (1967).
43. Zauberman, H.: Brit. J. Ophthal. **53,** 749 (1969).

Cryopexie in der Chirurgie der Ablatio retinae

Von

Margit Varga, P. Jobbágyi und I. Heszberger

Die thermischen Verhältnisse der transskleralen Cryopexie sowie die zwischen Abkühlungsgeschwindigkeit und Retinaschädigung bestehenden Zusammenhänge wurden im Tierexperiment untersucht. Darauffolgend werden die sich auf 85, mit Cryopexie operierten Ablatio retinae-Fälle beziehenden klinischen Erfahrungen erörtert. Fünfzig Patienten (ungewähltes Material) heilten. Die Ergebnisse sprechen dafür, daß die Cryothermie eine geeignete, zur operativen Lösung der Ablatio retinae dienende Methode darstellt.

Криопексия в области хирургии отслойки сетчатой оболочки

М. ВАРГА, П. ЙОББАДЬИ и И. ХЕСБЕРГЕР

Авторы изучали в опытах на животных термические условия трансскле ральной криопексии и связь между скоростью охдаждения и поражением сетчатой оболочки. Затем они подытоживают свои клинические наблюдения, сделанные в связи с 85 случаями отслойки сетчатой оболочки, оперированными методом криопесии. 58,8% безвыборных больных излечивались. Авторы придерживаются того мнения, что криотермия представляет собой подходящий метод для хирургического лечения отслойки сетчатой оболочки.

Dr. Margit Varga
Dr. Péter Jobbágyi
Dr. István Heszberger
Budapest VIII., Tömő u. 25—29.
I. sz. Szemészeti Klinika, Hungary

Acta Chirurgica Academiae Scientiarum Hungaricae, Tomus 13 (3), pp. 283—290 (1972)

Kann durch Obstruktion der Lymphwege des Ileums eine experimentelle Ileitis terminalis herbeigeführt werden?

Von

M. Ihász, M. Réfi und I. Koiss

Technischer Mitarbeiter:

L. Varga

II. Chirurgische Klinik (Direktor: Prof. Dr. E. Mester) der Medizinischen Semmelweis Universität, Budapest

(Eingegangen am 15. Juni 1971)

In Hundexperiment wurden die Lymphwege der zum terminalen Ileumabschnitt gehörenden Darmschlingen mit einem Gemisch von Bismuth-Oxychlorid und Rosanilin bzw. 2,5%iger Chinin-HCl-Lösung und ebenfalls Rosanilin aufgefüllt, worauf sich der Ileitis terminalis ähnliche makroskopische Veränderungen entwickelten. Die orale Verabreichung von Silikon-Pulver erwies sich als erfolglos. Durch die Obstruktion der Lymphwege des Ileums konnte nur das makroskopische Bild der Crohnschen-Krankheit reproduziert werden, da die makroskopische Diagnose histologisch nicht verifiziert werden konnte.

Crohn und Mitarb. beschrieben 1932 [2] in einer ausführlichen klinischen und pathologischen Mitteilung eine chronisch entzündliche Darmkrankheit unbekannter Ätiologie, die sie Ileitis regionalis nannten. Die Veränderung lokalisiert sich im allgemeinen auf den terminalen Ileumabschnitt, sie kann aber auf einem jeden Abschnitt des Darmtrakts, auch den Ösophagus inbegriffen, vorkommen. Mit dieser Frage beschäftigt sich heute bereits eine ausgedehnte Literatur, seit der ersten Beschreibung von Crohn und Mitarb. wurde aber über Symptome, Krankheitsverlauf und Komplikationen der Krankheit wenig neues gesagt.

Die Ileitis terminalis gehört nicht zu den häufigen chirurgischen Krankheitsbilder [8], nach der Meinung von Chess und Mitarb. [1] steigt aber die Häufigkeit der Krankheit an. Die Erkrankung kommt in einigen Ländern, so z. B. in den Vereinigten Staaten, in Belgien, Holland und England wesentlich häufiger vor, als in der Sowjetunion, Österreich, Deutschland oder gar Ungarn obwohl es gegenwärtig keine Erklärung für diese geographischen Unterschiede gibt. Auch Ätiologie und Pathogenese sind, trotz des zur Verfügung stehenden reichen klinischen und experimentellen Materials ungeklärt.

Die auf den Nachweis des Krankheitserregers gerichteten weitverzweigten Untersuchungen blieben erfolglos. Der Verdacht auf einen infektiösen

Ursprung lenkte die Aufmerksamkeit der Forscher auf die spezifischen und nicht spezifischen Krankheitserreger, während andere Verfasser die Verantwortung für die Krankheit dem KOCHschen Bazillus zuschrieben. Die Veränderungen erwiesen sich jedoch nicht als spezifisch; Mykobakterien konnten weder mit Färbung noch mit Züchtung nachgewiesen werden und die charakteristische tuberkulotische Veränderung — die Verkäsung der Granulome — meldete sich bei der CROHNschen Krankheit nicht. Aufgrund des ähnlichen morphologischen Bildes hielten andere Verfasser die Ileitis terminalis für eine besondere Form des BOECKschen Sarkoids; die Granulome der Sarkoidose sind aber größer, außerdem lokalisieren sie sich nicht auf einen scharf abgegrenzten Darmabschnitt [19]. FELSEN [4] erwähnte die *Shigella dysenteriae* als allgemeinen Krankheitserreger, während CHESS und Mitarb. [1] die ätiologische Rolle der *E. coli* verschiedener Viren bzw. tierischer Parasiten erwogen. Neuestens wird aufgrund der Untersuchungen von KNAPP und Mitarb. [9] sowie NILÉHN [13] bei der Entstehung der Ileitis terminalis der *Yersinia enterocolitica* eine Bedeutung beigemessen. Einige Verfasser nahmen an, daß es sich um eine, auf Wirkung der eigenen Bakteriumflora entwickelnde Autoimmunkrankheit handelt.

Eine Gruppe der Forscher vermutete die Anwesenheit eines aspezifischen Krankheitserregers; im Laufe der diesbezüglichen Untersuchungen kam es zum Nachweis der verschiedensten Mikroorganismen. Der das Lymphogranuloma inguinale verursachende Virus kam als ätiologischer Faktor ebenfalls in Frage, die FREIsche intrakutane Reaktion fiel aber in sämtlichen Fällen negativ aus. FENSTER [5] wies auf die Rolle der Allergie hin. Nach der Ansicht anderer Verfasser dürfte mikroskopischen Fremdkörpern — z. B. Talkum — oder anderen feinen Nahrungsmittelgranula bzw. verschiedenen unverdaulichen Substanzen eine Bedeutung beigemessen werden. Laut LÄWEN [12] ist die Ileitis terminalis einfach eine seltene Komplikation der Appendizitis. VANEK [18] erwog die Rolle der Kreislaufstörungen (z. B. bei chronischer Invagination), RUSANOW [16] die des Vitaminmangels und THIELE [17] die von konstitutionellen Faktoren. Einige Verfasser haben die Aufmerksamkeit auf hereditäre Faktoren gelenkt; hierzu sei bemerkt, daß der vererbliche Charakter der Krankheit nicht bewiesen werden konnte, angesichts der bei gewissen Familien auftretenden Darmkrankheiten — Ileitis terminalis, Colitis ulcerosa, und andere Darmbeschwerden — ist aber die Möglichkeit einer familiären Neigung nicht auszuschließen. LANGEN [10] hat die Ileitis terminalis in die Gruppe der psychosomatischen Krankheiten gereiht. Nach CHESS und Mitarb. [1] könnte als prädisponierender Faktor eine emotionelle Instabilität in Frage kommen.

Die wichtigsten ätiologischen Kenntnisse haben die Untersuchungen von WARREN und SOMMERS [20] geliefert; diese ergaben nämlich einerseits, daß das Krankheitsbild auf Lymphkreislaufstörungen beruht, anderseits,

daß für die Entwicklung der Ileitis terminalis die der sich innerhalb der Lymphgefäße abspielenden Proliferation und Desquamation zufolge entstandene lymphatische Obstruktion verantwortlich ist. Dieser Theorie hat auch CROHN eine Bedeutung beigemessen.

In Kenntnis der oben angeführten Angaben trachteten wir im Laufe unserer Experimente auf folgende Fragen eine Antwort zu erhalten: 1. Welcher Art sind die Veränderungen, welche sich nach der durch Auffüllung mit verschiedenen Substanzen erzeugten Obstruktion der zum terminalen Ileumabschnitt gehörenden Lymphwege, oder nach Verabreichung von Silikonpulver im betreffenden Darmabschnitt entwickeln und 2. welche Zusammenhänge lassen sich zwischen diesen Ergebnissen und der Ileitis terminalis nachweisen?

Methodik

Unsere Experimente fanden bei 15, 14—18 kg wiegenden Hunden beiderlei Geschlechts statt. In den der Operation vorangehenden 24 Stunden wurde den Tieren die Nahrung entzogen.

Die Versuchstiere wurden in 3 Gruppen eingeteilt.

Gruppe I. 6 Tiere. In Chloralose-Narkose (0,1 g/kg) wurde die Bauchhöhle aus Medianlaparotomie unter sterilen Verhältnissen geöffnet und die Lymphwege durch den etwa 15—20 cm langen Abschnitt der terminalen Ileumschlinge mit Hilfe einer Tuberkulinspritze und Mikronadel, mit einem Gemisch von 24%iger Bismuth-Oxychlorid und Rosanilin aufgefüllt (Abb. 1), sodann die Bauchhöhle verschlossen. Postoperativ hungerten die Tiere 24 Stunden lang, außerdem erhielten sie zweitäglich 4mal eine E. coli Suspension i.v.

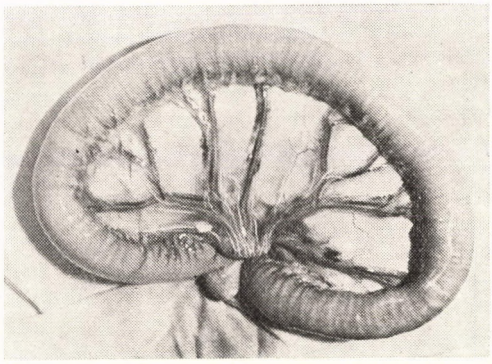


ABB. 1. Die zur terminalen Ileumschlinge gehörenden Lymphwege nach Auffüllung mit einem Gemisch von 24%iger Bismuth-Oxychlorid-Lösung und Rosanilin

Zwei Tiere wurden am 28. postoperativen Tag, weitere zwei am 90., und ein Tier am 120. Tag nach dem Eingriff getötet. Die lädierten Darmabschnitte wurden exzidiert und histologisch untersucht. Ein Tier ging am 3. postoperativen Tag ein.

Gruppe II. Bei 6 Tieren wurde ein, dem oben angeführten ähnlicher chirurgischer Eingriff durchgeführt, die Lymphwege wurden mit einem aus 2,5%iger Chinin-HCl-Lösung und Silikonpulver bestehenden Gemisch aufgefüllt. In der postoperativen Phase erhielten auch diese Tiere zweitäglich 4mal eine E. coli-Suspension i.v. Am 3. und 5. postoperativen Tag ging je 1 Tier ein. Von den am Leben gebliebenen wurden ein Tier am 28., eines am 90., und zwei Tiere am 120. Tag getötet. Die lädierten Darmabschnitte wurden ebenfalls histologisch aufgearbeitet.

Gruppe III. Die 3 Tiere dieser Gruppe erhielten täglich 2,4 g Siliconpulver dem Futter beigemischt. Am 30., 90. und 150. Tag nach der Silikonpulver-Fütterung wurde je ein Tier getötet.

Ergebnisse und Besprechung

Aus der Literatur sind zahlreiche, sich zur experimentellen Erzeugung einer Ileitis terminalis ähnlichen Veränderung eignende Methoden bekannt: I. v. Verabfolgung von *Staphylococcus aureus* bzw. *Staphylococcus-Enterotoxin* Affen bzw. Hunden [14], Zufuhr von Leprabazillen-ähnlichen Mykobakterien (HANSEN, zit. [3]), Fütterung von Sand und Talkum [1], Verabrei-

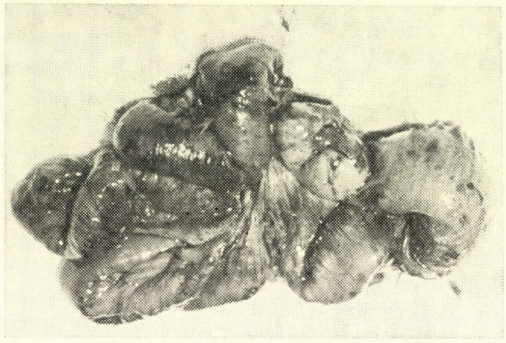


ABB. 2. Makroskopisches Bild des Ileums, 28tägiges Präparat

ABB. 3. Histologisches Bild des Ileums, 28tägiges Präparat (Hämatoxylin-Eosin-Färbung, Vergr. 150×)

chung von Bismuth-Oxychlorid bzw. Silikonpulver + Chinin-HCl-Lösung [15], Einführung von Silikon durch die Lymphwege der Extremitäten und Unterbindung des D. thoracicus [11].

Im Laufe unserer Experimente kamen die modifizierten Methoden von REICHERT und MATHES [15] sowie von CHESS und Mitarb. [1] zur Anwendung.

28tägige Präparate (Abb. 2). Makroskopischer Befund: Darmwandverdickung, glanzlose, hyperämische, stellenweise mit fibrinösem Exsudat bedeckte Serosa, Lumenverengung. Das zum betroffenen Darmabschnitt gehörende Mesenterium ist verkürzt, die regionalen Lymphknoten sind vergrößert.

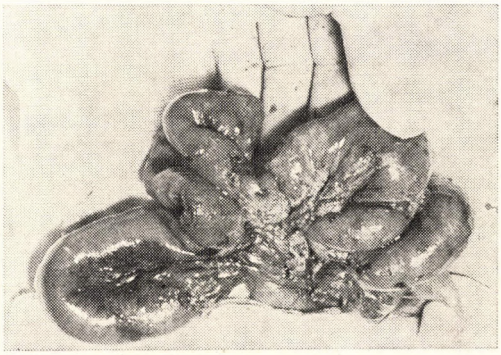


ABB. 4. Makroskopisches Bild des Ileums. 90tägiges Präparat

Histologischer Befund: Das Epithel ist an den Seiten breiter, in der Mitte verdünnt und auf einem kleinen Gebiet zerstört. In der Mukosa und Submukosa massive rundzellige Infiltration (Abb. 3).

90tägige Präparate. Makroskopischer Befund: Die Veränderungen weisen auf einen schwereren Zustand auf und eine andere chronische Phase der Krankheit hin. Stellenweise starre, geschrumpfte Darmwand, das Lumen kann kaum palpiert werden. Das mit den Darmschlingen verklebte Mesenterium bildet ein Konglomerat, in dem hie und da winzige Abszesse in Erscheinung treten (Abb. 4).

Histologischer Befund: Hohes Epithel, Leukozyten und Gewebetrümmer in den erweiterten Drüsenlumina. In der erweiterten Submukosa befinden sich Lymphknotenkonglomerate und narbiges Bindegewebe (Abb. 5).

120tägige Präparate. Makroskopischer Befund: Den oben beschriebenen ähnliche Veränderungen, der fibrostenotische Prozeß hat sich aber weiter verschlechtert, außerdem war in einem Fall im Mesenterium nebst den winzigen Abszessen auch ein Fistelgang zu beobachten (Abb. 6).

Histologischer Befund: Rundzellige Infiltration der Mukosa und Vernarbung der Submukosa (Abb. 7).

Abb. 5. Histologisches Bild des Ileums. 90tägiges Präparat (Hämatoxylin-Eosin-Färbung Vergr. 200×)

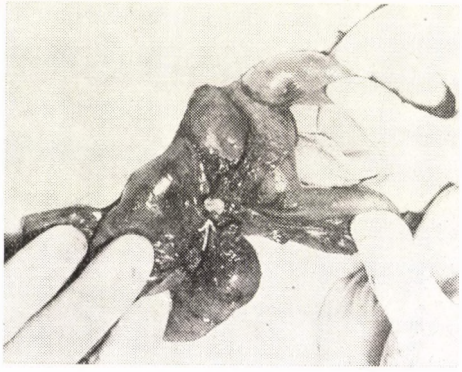


Abb. 6. Makroskopisches Bild des Ileums. 120tägiges Präparat (das Pfeil zeigt die Öffnung des im geschrumpften Mesenterium befindlichen Fistelganges)

Die Silikonfütterung erwies sich als erfolglos. Pathologische Veränderungen waren nicht einmal beim nach 150 Tagen getöteten Tier (Gruppe III) vorzufinden.

Die Versuchsergebnisse sprechen somit dafür, daß durch Obstruktion der Lymphwege der zum terminalen Ileumabschnitt gehörenden Darmschlin-

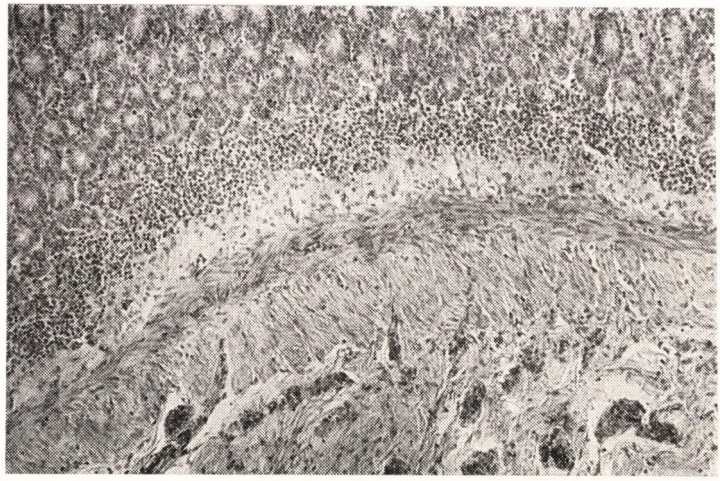


Abb. 7. Histologisches Bild des Ileums. 120tägiges Präparat (Hämatoxylin-Eosin Färbung, Vergr. 250×)

gen schwere entzündliche fibrotische Veränderungen des betroffenen Darmabschnittes herbeigeführt werden können.

Die beobachteten Veränderungen stimmen mit dem makroskopischen Bild der Ileitis terminalis vollkommen überein, die Reproduzierbarkeit des Krankheitsbildes konnte jedoch nicht verifiziert werden. Somit dürfte nur soviel festgestellt werden, daß die pathologischen Prozesse der Lymphwege bei der Entwicklung der Ileitis terminalis wahrscheinlich eine Rolle spielen.

Literatur

1. Chess, S., Oleander, G., Puestow, Ch. B.: Surg. Gynec. Obstet. **91,** 341 (1950).
2. Crohn, B. B., Ginzburg, L., Oppenheimer, G. D.: J. Amer. med. Ass. **99,** 1323 (1932).
3. David, W., McGill, C. M.: Lancet **1,** 1144 (1968).
4. Felsen, J., Gorenberg, H.: Amer. J. med. Sci. **192,** 553 (1936).
5. Fenster, L.: Bruns Beitr. klin. Chir. **164,** 426 (1936).
6. Fish, J. C., McNeil, B. A., William, J., Holaday, M. D.: Ann. Surg. **169,** 316 (1969).
7. Fodor, O.: Acta gastroent. belg. **30,** 615 (1967).
8. Ihász, M., Füsy, J., Réfi, M.: Orvosképzés **42,** 148 (1967).
9. Knapp, W., Fahrländer, H., Hartweg, H.: Schweiz. med. Wschr. **100,** 364 (1970).
10. Langen, D.: Ther. Umschau **26,** 11 (1969).
11. Larson, D. L., Band, T. P., Rodin, A. E., Coeres, C. R., Lewis, S. R.: Surgery **60,** 35 (1966).
12. Läwen, J.: Zbl. allg. Path. path. Anat. **94,** 157 (1955).
13. Niléhn, B.: Acta path. microbiol. scand., Suppl. 206 (1969).
14. Prohaska, J.: Gastroenterology **51,** 913 (1966).
15. Reichert, F. L., Mathes, M. E.: Ann. Surg. **104,** 601 (1936).
16. Rusanow, A. A.: Rukowotswo po Hirurgii. Medgiz. Moskau 1960, Band VII.
17. Thiele, K. G.: Dtsch. med. Wschr. **90,** 471 (1965).
18. Vanek, J.: Zbl. allg. Path. **94,** 157 (1955).
19. Vécsei, A.: Kísérl. Orvostud. **10,** 321 (1958).
20. Warren, S., Sommers, S. C.: J. Amer. med. Ass. **154,** 189 (1954).

Can Terminal Ileitis be Induced by the Obstruction of the Ileal Lymphatics?

By

M. Ihász, M. Réfi and I. Koiss

Filling of the lymph vessels in the intestinal loops of the last ileal segment with a mixture of bismuth oxychloride and rosaniline or with a mixture of 2.5% quinine hydrochloride and rosaniline was followed by gross changes suggestive of terminal ileitis. Oral administration of pulverized silicon had no effect. The gross findings were indicative of Crohn's disease after the obstruction of the ileal lymph paths, but histological examination failed to confirm the presence of the condition.

Возможность вызвания экспериментального терминального илеита путем закупорки лимфатических путей подвздошной кишки

М. КАЙ, М. РЕФИ и И. КОЧИШ

После заполнения лимфатических путей кишечным петлям заднего участка подвздошной кишки смесью оксихлорида висмута и розанила или смесью 2,5% гидрохлорида хинина и розанила авторы наблюдали макроскопические изменения, напоминающие терминальный илеит. Пероральная дача порошка силикона была безрезультатной. На основе экспериментальных результатов при закупорке лимфатических путей подвздошной кишки удалось вопроизвести только макроскопическую картину болезни Хрона. Результат гистологического исследования не доказал подлинность патологического процесса.

Dr. Mihály Ihász
Dr. Miklós Réfi
Dr. István Koiss

Budapest VIII. Baross u. 23.
II. sz. Sebészeti Klinika, Ungarn

Acta Chirurgica Academiae Scientiarum Hungaricae, Tomus 13 (3), pp. 291–301 (1972)

Über das Osteoidosteom

Von

Zsuzsa Csató, Gy. Bender und L. Massányi

Orthopädische Klinik (Direktor: Prof. Dr. A. Glauber) der Medizinischen Semmelweis Universität, Budapest

(Eingegangen am 22. Juli 1971)

Die klinischen, radiologischen, histologischen und therapeutischen Probleme des Osteoidosteoms werden erläutert. Nach dem Besprechung der sich auf Ätiologie und Pathogenese beziehenden Anschauungen werden anhand des seit 20 Jahren geführten Knochentumorregisters der Klinik die Angaben von 30, an Osteoidosteom leidenden Patienten kurz zusammengefaßt.

Die diagnostischen Schwierigkeiten, die Wahrscheinlichkeit des entzündlichen Ursprungs sowie die Möglichkeit eines zwischen Osteoidosteom und benignem Osteoblastom bestehenden Zusammenhanges werden aufgrund einiger Fälle demonstriert.

Anschließend werden einige, die Diagnostizierung des Osteoidosteoms erleichternden Gesichtspunkte hervorgehoben.

Das Osteoidosteom ist eine seit Jahrzehnten bekannte, solitäre, schmerzhafte, gutartige Knochenveränderung. Dank der einschlägigen Untersuchungen sind einige Parameter der Krankheit — das meistgefährdete Lebensalter, die Symptome, das Röntgenbild, die charakteristischen pathologischen Eigenheiten und die optimale Therapie — bereits bekannt.

Heine [11] und auch Hitzroth [13] haben 1927 bzw. 1929 bereits einige Fälle veröffentlicht, welche — wie sich das aufgrund unserer heutigen Kenntnisse feststellen läßt — aller Wahrscheinlichkeit nach Osteoidosteome waren. Bergstrand [3] hielt seine 1930 publizierten zwei Fälle für eine Hamartom genannte Osteoblastkrankheit; für die sich in Form einer lokalen Verknöcherungstörung manifestierende Erkrankung war seiner Ansicht nach ein embryonaler Gewebeüberrest verantwortlich.

In der 1935 erschienenen Arbeit von Jaffe [14] findet sich die Beschreibung von 5, in der Spongiosa sitzenden, aus »osteoiden und atypischen Knochen bestehenden, benignen osteoblastischen Tumoren«, die vom Verfasser als »Osteoidosteom« bezeichnet wurden. 1940 haben Jaffe [14] und Lichtenstein [19] dieselbe Veränderung auch in der Corticalis von langen Röhrenknochen vorgefunden; zu diesem Zeitpunkt standen ihnen, die vorangehenden 5 Fälle inbegriffen, die Angaben von 33 Patienten zur Verfügung. Die ein Jahr später erschienene Mitteilung der beiden erwähnten Verfasser enthält bereits 62 Fälle.

Im Laufe der seitdem vergangenen Jahrzehnte hat sich die Zahl der in der Literatur veröffentlichten Fälle, welche größtenteils aus dem Material der

über ein großzahliges Krankengut verfügenden Institute entstammten, bereits auf mehr als 300.

Laut DAHLIN [6] macht die Prozentzahl der Osteoidosteome etwa 10% sämtlicher benigner Knochentumoren aus.

In der ungarischen Literatur befaßten sich LEICHNER [18], ZSEBŐK [30], TAKÁTS [26], FOGEL [9], HERCZEGH [12] und VÉCSEI [27] mit dem Krankheitsbild; erwähnenswert ist ferner das 1949 gehaltene Referat von ZINNER über 6 im Sprungbein vorgekommene Osteoidosteome.

Die Definition von JAFFE [14], laut der es sich um eine durch osteoides Gewebe und Verkalkungsneigung charakterisierte, echte gutartige Knochengeschwulst handelt, ist größtenteils auch heute noch gültig; nach den Angaben des erwähnten Verfassers ist der Durchmesser des Nidus der Neubildung kürzer als 1 cm.

Die anhand der klinischen und radiologischen Symptome und des histologischen Befundes festgelegte Therapie erweist sich zumeist als erfolgreich, in Hinblick auf Ätiologie und Pathogenese der Krankheit hat sich aber keine einheitliche Anschauung ausgebildet.

Eine jede der bekanntgewordenen Theorien — die entzündliche, die tumoröse und auch die hamartomöse — hat ihre Anhänger. Auch die Möglichkeit eines, zwischen Osteoidosteom und benignem Osteoblastom bestehenden Zusammenhanges bildet das Thema mehrerer Forschungsarbeiten.

JAFFE hielt die Veränderung für einen benignen Tumor, da die Zeichen eines entzündlichen Ursprungs fehlten; die histologische Untersuchung zeigte ebenfalls keine mit Knochenregeneration heilende Entzündung (sklerosierende Osteomyelitis). JAFFE lehnte auch die Möglichkeit der von BERGSTRAND [3] angenommenen Gewebeüberrest-Theorie ab, wobei er sich darauf stützte, daß durch derartige Gewebeüberreste einerseits keine Symptome verursacht werden, anderseits zum Zurückbleiben eher die Knorpelinsel neigen, beim Osteoidosteom jedoch keine Knorpel vorzufinden sind. Für den tumorösen Ursprung sprechen die Tatsachen, daß die Veränderung aus Osteoiden- und atpyischen Knochen besteht — welche allmählich die Stelle des intakten Knochens einnehmen — außerdem die Geschwulst langsam und vom umgebenden Gewebe unabhängig anwächst. Der Tumor ist gutartig, da er weder das Periost perforiert, noch die Weichteile infiltriert. Rezidive oder Metastasen kamen im Material des Verfassers nicht vor. Der Anschauung von JAFFE schlossen sich ACKERMAN [1], LICHTENSTEIN [19] und manche andere Verfasser an.

Im Gegensatz zu dieser Anschauung betrachten AEGERTER [2], BRAILSFORD [4] das Osteoidosteom eher für eine verletzungsbedingte oder sich auf Wirkung eines Krankheitserregers mit mäßiger Virulenz entwickelte Knochenreaktion. Laut BRAILSFORD [4] ist das Röntgenbild dem des chronischen Knochenabszesses dermaßen ähnlich, daß alle übrigen Erklärungen soz. überflüssig scheinen. Als weitere Beweise seiner Auffassung erwähnt er, daß durch

die bekannten benignen Tumoren auf den der Tumorgrenze distal liegenden Gebieten keine Reaktion herbeigeführt wird — wie das beim Osteoidosteom häufig der Fall ist. Durch einige maligne Knochentumoren werden mitunter solche Reaktionen ausgelöst, in diesen Fällen lassen sich aber die infiltrierenden malignen Zellen histologisch nachweisen. Die von WEICHERT [28] und ZIMMERMANN [29] veröffentlichten Fälle unterstützen ebenfalls die entzündliche Theorie. COLEY [5] hält es für möglich, daß es sich nicht um die Reaktion einer suppurierenden Knocheninfektion handelt; würde sich letzten Endes der Ursprung als entzündlich bewähren, so wäre dies irgendeinem seltenen Mikroorganismus oder eventuell einem Virus zuzuschreiben. Im Einklang mit der anerkannten onkologischen Stellungnahme, vertritt auch AEGERTER [2] die Meinung, daß eine gewisse Zelle nur dann als neoplastisch betrachtet werden kann, wenn ihre endgültige Reifung nicht mehr erfolgen kann. Das Osteoidosteom wächst nur bis zu einer gewissen Größe — dies spricht gegen einen neoplastischen Ursprung. AEGERTER [2] hält die Krankheit für eine, durch eine Knochenschädigung unbekannten Ursprungs ausgelöste Reaktion.

An unserer Klinik haben wir im Verlauf von 20 Jahren 30 histologisch verifizierte Osteoidosteom-Fälle beobachtet.

Die Krankheit meldet sich bei Männern häufiger als bei Frauen; die Proportion beträgt nach JAFFE [14] 2 : 1 und nach DAHLIN [6] 4 : 1. In unserem Material standen 23 Männern 7 Frauen gegenüber, d. h. daß in Hinblick auf die Geschlechtsverteilung unsere Angaben der Statistik von DAHLIN näher stehen. Das Osteoidosteom ist eine Krankheit der Jugend, die überwiegende Mehrzahl (etwa 75%) der Patienten gehört zur Altersgruppe zwischen 5 und 25 Jahren. Vor dem 5. und nach dem 50. Lebensjahr meldet sich die Erkrankung nur selten.

Unser jüngster Patient war 7 Jahre alt, der älteste 40jährig. Was die genaueren Angaben der Altersverteilung anbelangt, waren 11 unserer Patienten Jugendliche (d. h., daß der Wachstumprozeß bei ihnen noch nicht zum Abschluß kam) und 19 Erwachsene. Laut der Schrifttumdaten erstreckt sich die Anamnese von einigen Monaten bis auf 1—2 Jahre; in unserem Material betrug sie im Durchschnitt 1 Jahr.

Die charakteristischen Symptome sind von der Belastung unabhängige, nachts intensiv werdende, progredierende Schmerzen, die lokal auftreten und manchmal in die Umgebung ausstrahlen. Unter den Begleiterscheinungen sind Hinken, antalgische Körperhaltung und Muskelatrophie zu erwähnen. Durch Verabreichung von Salicyl kann eine vorübergehende Schmerzlinderung erzielt werden.

Die Veränderung befand sich bei unseren Patienten juxtaartikulär, in der Spongiosa, sub- bzw. intrakortikal auf der Diaphyse der Röhrenknochen oder aber subperiostal (1 Fall). Eine diaphyseale-kortikale Lokalisation war in 16 Fällen vorzufinden: 1 Humerus-, 1 Metacarpus-, 5 Femur-, 8 Tibia- und

1 Fibulaveränderung. In 14 Fällen lag eine juxtaarticuläre Lokalisation vor: im Caput humeri (1 Fall), im Epicondylus med. humeri (1 Fall), im Pars interarticularis des IV. Lendenwirbels (1 Fall), in der Umgebung des Hüftgelenks (5 Fälle) (in der Substanz des Trochanter major und minor bzw. der des Collum femoris), im proximalen Condylus der Tibia (1 Fall), im Collum tali (4 Fälle) und in der Substanz der Grundphalanx des Hallux (1 Fall).

Auf dem Röntgenbild sind das strahlendurchlässige Nest und die dasselbe umgebende Sklerose von unterschiedlichem Ausmaß kennzeichnend; im Falle einer spongiösen Lokalisation läßt sich aber die letzterwähnte Veränderung im allgemeinen nicht beobachten. Bei in Gelenknähe sitzenden Veränderungen tritt manchmal eine regionale Osteoporose in Erscheinung [25]. Von der Bestehungsdauer der Läsion abhängig kann im Nest eine mehr oder minder ausgeprägte Kalzifikation wahrgenommen werden [8, 10]. Die mitunter vorfindbare spindelartige Verdickung der Röhrenknochen erweckt den Eindruck einer chronischen Osteomyelitis.

Das Osteoidosteom kann anhand der Anamnese, der Symptome und des Röntgenbildes im allgemeinen ohne Schwierigkeiten diagnostiziert werden; ergänzungshalber ist aber auch der pathologische Befund des operativ entfernten Nestes zu berücksichtigen.

Die Therapie besteht aus Blockexzision; falls die operative Entfernung des Nestes gelingt, hören die Schmerzen sofort auf. Es empfiehlt sich die Kortikalis anstelle des Nestes bis zur Markhöhle zu eröffnen [23]. Mit Hilfe der Röntgenuntersuchung des Blocks kann man sich darüber überzeugen, ob das Nest vollkommen entfernt wurde [2, 19]; laut Dunlop [7] ermöglicht dies die Vorbeugung der ohnehin äußerst seltenen Rezidive.

Wir betrachten die Blockexzision als die Therapie der Wahl; da die Strahlenbehandlung im allgemeinen als erfolglos angesehen wird, verzichten wir auf diese Therapie [16, 19, 10].

Einige Verfasser haben über spontane klinische Heilungen berichtet [21], unseres Erachtens können aber in den unbehandelten Fällen weder Diagnose noch Krankheitsverlauf genau beurteilt werden. Angesichts dessen, daß es in Hinblick auf die weitere Gestaltung der Dauer und Intensität der Schmerzen bzw. der Progression der Krankheit keinerlei Anhaltspunkte gibt, ist die Durchführung der Operation unbedingt indiziert [10].

Die Beobachtungszeit erstreckte sich an unserer Klinik von 3 Monaten bis 19 Jahre (6 Jahre im Durchschnitt). Das Auftreten eines Rezidivs war in keinem der Fälle zu beobachten.

Unsere Angaben stimmen mit den wohlbekannten Daten der einschlägigen Literatur im wesentlichen überein.

Vom differentialdiagnostischen Standpunkt aus können Ossifikationsfibrom, Osteomyelitis, syphilitische oder traumatische Periostitis oder eventuell atypische maligne Knochenprozesse in Frage kommen [30].

Mit Hilfe der nächststehenden Falldarstellungen wollen wir einerseits die diagnostischen Schwierigkeiten demonstrieren, anderseits die entzündliche Ätiologie der Krankheit verwahrscheinlichen und schließlich auf den zwischen Osteoidosteom und benignem Osteoblastom bestehenden Zusammenhang hinweisen.

Falldarstellungen

Fall Nr. 1. Frau L. T., 32jährige Patientin. Seit anderthalb Jahren melden sich intensive, anfallartige, von der Belastung unabhängige, nachts stärkere Schmerzen im linken Knie; die konservative Behandlung erwies sich als erfolglos. Aufnahmebefund: unbehinderte, schmerzlose Beweglichkeit der Gelenke, das linke Kniegelenk inbegriffen; minimale Beschränkung der Abduktion des linken Hüftengelenks, Druckempfindlichkeit auf dem Gebiet des Trochanter minor. Die Laboratoriumsbefunde zeigten keine pathologische Abweichung. Röntgenbefund: auf der äußeren-hinteren Fläche der Diaphyse des linken Femurs etwa drei Querfinger unter dem Trochanter minor spindelförmige peri-

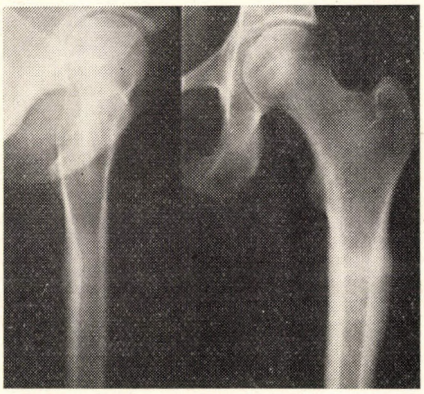
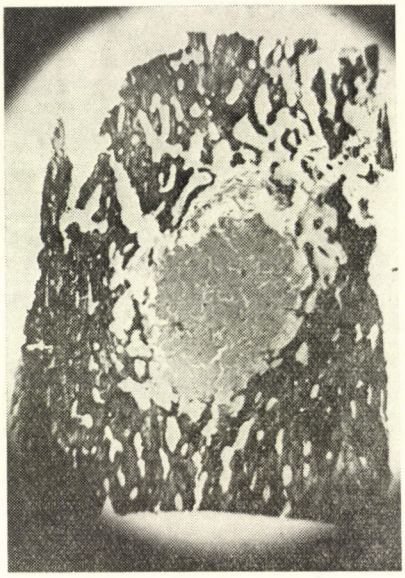


Abb. 1. Anteroposteriore in außenrotierter Lage verfertigte Röntgenaufnahme der linken Hüfte und des oberen Femurdrittels; an der äußeren-hinteren Fläche der Femurdiaphyse befindet sich etwa 3 Querfinger unter dem Trochanter minor eine spindelförmige Knochenapposition; auf dem Punctum maximum dieses Gebildes ist ein kleines, ovales, umschriebenes, strahlendurchlässiges Gebiet ersichtlich

osteale Knochenapposition; auf der in stark außenrotierter Lage verfertigten Aufnahme erschien auf dem Punctum maximum der Veränderung ein kleines, ovales, nestartiges, umschriebenes, strahlendurchlässiges Gebiet mit sklerotischer Umgebung (Abb. 1). Therapie: Blockexzision. Histologischer Befund: Unter den osteoiden Balken befindet sich kapillarreiches, einige Riesenzellen enthaltendes, lockeres Bindegewebe. Die dunklen Randteile repräsentieren den umgebenden kortikalen Abschnitt (Abb. 2, 3). Patientin ist seit 11 Jahren rezidivfrei.

Das Interessante des Falles liegt darin, daß sich die Schmerzen nicht an der Stelle der Veränderung meldeten und das Nest nur auf der projezierten Röntgenaufnahme nachzuweisen war; diese Umstände erschwerten die Diagnosestellung. Bei Verdacht auf Osteoidosteom empfiehlt es sich von der ganzen Extremität eine Röntgenaufnahme zu erfertigen und diese nötigenfalls mit in verschiedenen Richtungen projizierten Aufnahmen bzw. Schichtenaufnahmen zu ergänzen [10].



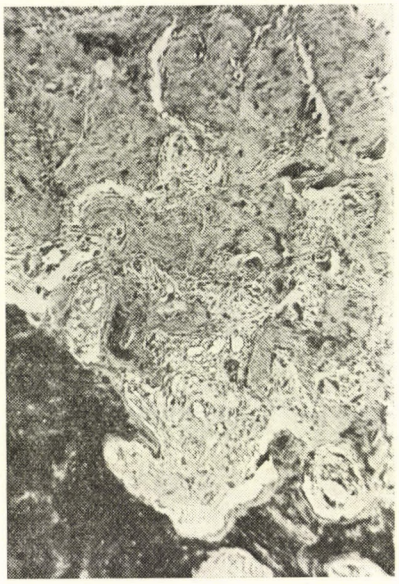


Abb. 2. Histologisches Präparat; in einem Block entferntes Osteoidosteom. In der Mitte liegt in die umgebende sklerotische Kortikalis eingebettet das sich hell färbende Nest (Lupenvergrößerung, Azan-Färbung)

Abb. 3. Histologisches Übersichtsbild des Osteoidosteoms. Unter den Osteoidbalken befindet sich kapillarreiches, fibroblastisches Bindegewebe. An den Randteilen der Balken Osteoblastreiben, stellenweise multinukleare Riesenzellen. Das in der rechten unteren Ecke des Bildes ersichtliche dunkle Gebiet ist ein Teil der umgebenden sklerotischen Kortikalis (Vergr. 24× Azan-Färbung)

Fall Nr. 2. L. N., der 15 jährige Patient wurde wegen einer sich auf das obere Drittel der linken Tibia lokalisierenden, seit 4 Jahren langsam progredierenden, schmerzhaften Geschwulst aufgenommen. Aufnahmebefund: Hautwärme und etwa kinderhandflächengroße Anschwellung am oberen Drittel des linken Unterschenkels. Im Kniegelenk Flexionskontraktur (170°). Laboratoriumsbefunde: keine pathologische Abweichung. Röntgenaufnahme des linken Unterschenkels aus zwei Richtungen: Ausbreitung des proximalen Tibiadrittels, sklerotische Knochenstruktur der Diaphyse. Schichtenaufnahme: subkortikal läßt sich eine kleine runde Rarefaktion erkennen (Abb. 4). Therapie: Blockexzision. Histologischer Befund: Osteoidosteom. Patient ist seit 1 Jahr symptom- und beschwerdefrei.

In diesem Fall erhob sich anhand der Anamnese (seit 4 Jahren bestehende Beschwerden), der Untersuchung (auf lokale Entzündung weisende Symptome) und der Summationsröntgenaufnahme (ausgedehnte Sklerosierung) die Verdachtsdiagnose einer Garréschen sklerosierenden Osteomyelitis; zur richtigen Diagnose verhalf die Schichtenaufnahme, auf der das Nest in Erscheinung trat. Eine Ähnlichkeit zwischen sklerosierender Osteomyelitis und Osteoidosteom lag somit unbestreitbar vor.

Die nächststehenden zwei Fälle weisen auf den zwischen Osteoidosteom und benignem Osteoblastom bestehenden Zusammenhang.

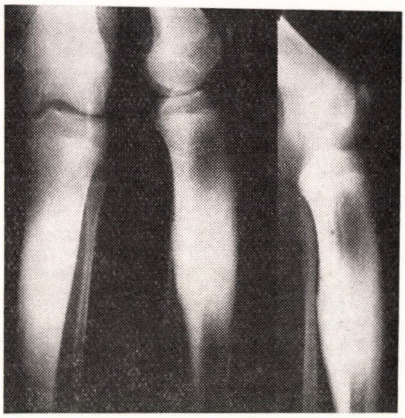


Abb. 4. Aus zwei Richtungen und lateral verfertigte Schichtenaufnahme (in 5 cm Schichtentiefe) des linken Unterschenkels. Spindelartige Ausbreitung des oberen-mittleren Drittels der Diaphyse der Tibia, sklerotische Knochenstruktur. Dorsal, subkortikal ist ein kleines, rundes, aufgelockertes Gebiet ersichtlich

Fall Nr. 3. S. B. 16jähriger Patient. Die seit etwa 1 Jahr bestehenden Lendengegendschmerzen verschlechterten sich auf Wirkung der konservativen Behandlung; Salicylverabreichung bewirkte eine vorübergehende Linderung.

Aufnahmebefund: Der untere dorsale bzw. lumbale Wirbelsäulenabschnitt ist fixiert, die rechtsseitige sakrospinale Muskulatur straff. Der Processus spinosus des IV. Lumbalwirbels und der rechtsseitige Processus transversus des V. Lumbalwirbels sind

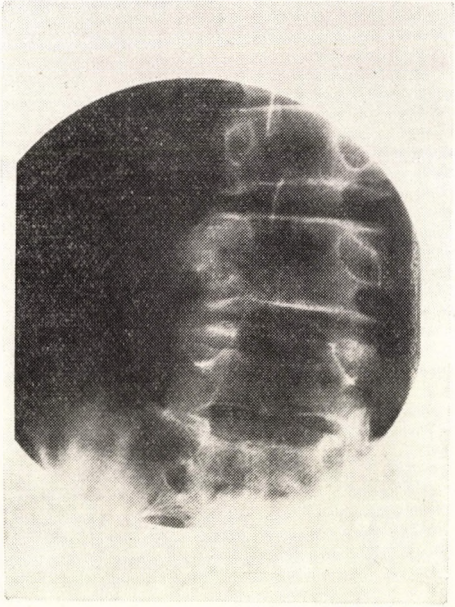
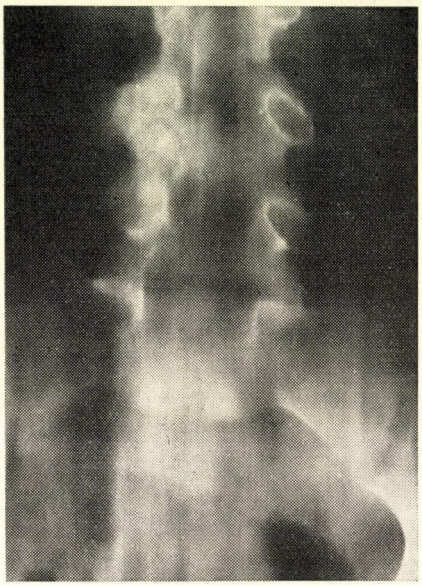


Abb. 5. Auf den unteren lumbalen Wirbelsäulenabschnitt zentrierte anteroposteriore Aufnahme. An der rechten Seite des Wirbels L_{IV} in der Projektion des Radix arcus vertebrae erscheint in reaktionsfreier Umgebung eine kleine, runde aufgelockerte Verschattung mit schaumiger Kalkstruktur

druckempfindlich. Keine Reflexabweichung; Atrophie der Muskulatur der rechten unteren Extremität.

Auf den IV. und V. Lumbalwirbel gerichtete Summations- und Schichtenaufnahme: Der Pars interarticularis des rechten Bogens des IV. Lumbalwirbels entsprechend tritt auf einem kleinen, runden aufgelockerten Gebiet eine Verschattung mit schaumiger Kalkstruktur in Erscheinung; reaktionsfreie Umgebung. Die distalen und medialen Konturen des rechten Processus transversus des IV. Lumbalwirbels sind etwas usuriert. Die Veränderung hat sich geringfügig auf den Wirbelkörper verbreitet (Abb. 5, 6). Therapie: Hemilaminektomie. Histologischer Befund: Osteoidosteom.



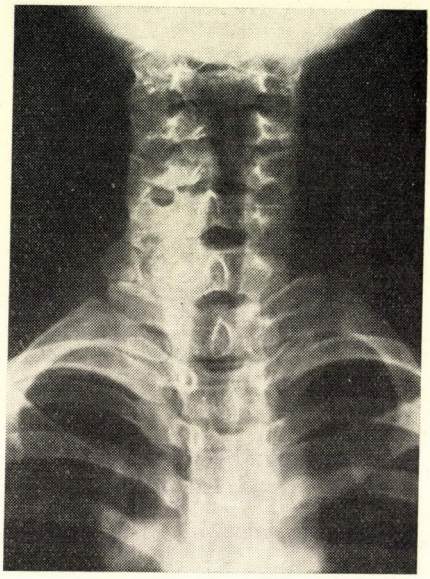


Abb. 6. Auf der Schichtenaufnahme sieht man, daß sich die Veränderung auf den Wirbelkörper verbreitet

Abb. 7. Anterioposteriore Röntgenaufnahme des zervikalen Wirbels. Rechts eine sich auf die Wirbeln C_{VI-VI} erstreckende kleine (Durchmesser etwa 1 cm), runde Rarefaktion mit sklerotischem Rand und schaumiger Struktur

Fall Nr. 4. M. R. 14jähriges Mädchen. Aufnahme wegen seit Jahren bestehender, in die Schulter ausstrahlender zervikaler Schmerzen.

Antalgische Halsposition, keine zervikale Lordose. Bewegungsbeschränkung der zervikalen Wirbelsäule, in der Höhe der VI. und VII. zervikalen Wirbeln intensive Druckempfindlichkeit.

Röntgenbefund: In der Projektion des VI. und VII. zervikalen Wirbels ist rechts den Bogen entsprechend eine kleine runde Rarefaktion mit sklerotischem Rand, schaumiger Struktur und etwa 1 cm ersichtlichem Durchmesser (Abb. 7) .Therapie: Laminektomie. Histologische Diagnose: Osteoblastoma benignum. Patientin ist seit 2 Jahren beschwerde- und rezidivfrei.

Symptome, Röntgenbild, Größenordnung und pathologischer Befund der beiden Veränderungen zeigen eine große Ähnlichkeit. Angesichts dieser Tatsachen, erhebt sich die Frage, weshalb das Osteoidosteom als eine unbedingt gutartige, eventuell auch spontan heilende reaktive Veränderung betrachtet [22], während das Osteoblastom für ein echter, maligner Knochen-

tumor bewertet wird, welcher im Falle eines Lokalrezidivs — besonders bei Wirbeltumoren — durch die Schädigung des Rückenmarks auch zu Tode führen kann [19]. Bei Osteoblastom ist die Anamnese länger, der Schmerz weniger intensiv, die Läsion größer und das sklerotische Gebiet kleiner; histologisches Bild, Therapie und zumeist auch die Prognose der beiden Prozesse unterscheiden sich aber nicht voneinander.

Beachtenswert ist die Meinung von SCHAJOWITZ [24], laut der es sich um die anatomisch-klinischen Varianten ein und desselben osteoblastogenen Tumors handelt, die sich nur anhand der Nidusgröße differenzieren lassen; dementsprechend empfiehlt der genannte Verfasser für Osteoidosteome, deren Durchmesser kleiner als 2 cm ist, die Bezeichnung »zirkumskriptes Osteoblastom« und für diejenigen mit einem Durchmesser länger als 2 cm die Benennung »genuines Osteoblastom«.

Unser verhältnismäßig geringzahliges Material bietet nich genügend Anhaltspunkte, um in dieser Frage eine Stellung einnehmen zu können.

Das Problem ist nämlich ziemlich kompliziert, indem vor allem folgende Fragen geklärt werden müßten: 1. Ist das Osteoidosteom ein osteogener Tumor oder eine reaktive Veränderung? 2. Können die beiden Veränderungen — Osteoidosteom und benignes Osteoblastom — aufgrund ihrer klinisch-pathologischen Ähnlichkeit als die Varianten ein und derselben Krankheit aufgefaßt werden und schließlich 3. ob es sich bejahendenfalls um ein echtes Neoplasma oder um eine reaktive Veränderung handelt.

Die bisher angeführten Angaben weisen deutlich auf die differentialdiagnostischen und Klassifizierungsschwierigkeiten der osteoblastischen tumorösen Veränderungen.

Bei der Zusammenstellung unseres zukünftigen Forschungsplanes setzten wir uns einerseits die Beobachtung der entzündlichen, hamartomösen bzw. tumorösen ätiologischen Zeichen des Osteoidosteoms, anderseits die Registrierung der kliniko-pathologischen Ähnlichkeiten bzw. Abweichungen der beiden fraglichen Krankheitsbilder — Osteoidosteom und benignes Osteoblastom — als Ziel. Mit Hilfe dieser Untersuchungen wird sich wahrscheinlich auch die Lage des Osteoblastoms in der Reihe der reaktiven Veränderungen oder der echten Knochentumoren klären lassen.

Zum Abschluß seien einige Zustände bzw. Symptome angeführt, in deren Anwesenheit die Möglichkeit eines Osteoidosteoms besteht:

1. Falls es sich um einen jungen Patienten handelt (zwischen 5 und 30 Jahren);

2. falls sich nebst befriedigendem Allgemeinzustand progredierende, von der Belastung unabhängige, besonders nachts auftretende Schmerzen melden;

3. falls sich der Schmerz nebst relativ guter Beweglichkeit der Gelenke auf einen Punkt lokalisiert; oder

4. auf die ganze Extremität ausstrahlt;

5. mit Muskelatrophie und eventuell neurologischen Symptomen einhergehende, auf Diskopathie oder Radikulitis charakteristische Krankheitsbilder, in denen eine Diskusherniation nicht einmal mit Myelographie nachzuwiesen ist;

6. mit regionaler Osteoporese einhergehende, den Eindruck von Arthritis erweckende Fälle, in denen der tuberkulöse Ursprung auszuschließen ist;

7. idiopathisch scheinende, aber schmerzhafte Skoliose; und schließlich

8. Fälle, in denen Salicylpräparate eine vorübergehende Schmerzlinderung bewirken.

Literatur

1. Ackerman, L. V., Spjut, H. J.: Tumors of Bone and Cartilage. In: Atlas of Tumor Pathology. Fascicle 4., Section II. U.S. Armed Forces Institute of Pathology, Washington, D.C. 1962.
2. Aegerter, E., Kirkpatrick, J. A.: Orthopedic Disease. 2nd ed. Saunders, Philadelphia 1963.
3. Bergstrand, H.: Acta radiol. (Stockh.) **11,** 596 (1930).
4. Brailsford, J. F.: Brit. J. Radiol. **15,** 313 (1942).
5. Coley, B. L.: Neoplasms of Bone. Hoeber, New York 1960.
6. Dahlin, D. C.: Bone Tumors. 2nd ed. Thomas, Springfield, Ill.
7. Dunlop, J. A.: J. Bone Jt. Surg. **52-B,** 128 (1970).
8. Edeiken, J.: Roentgen Diagnosis of Diseases of Bona. Williams and Wilkins, Baltimore 1967.
9. Fogel, M.: Magy. Seb. **9,** 151 (1956).
10. Freiberger, R. H.: Radiology **75,** 232 (1960).
11. Heine, J.: Langenbecks Arch. klin. Chir. **146,** 737 (1927).
12. Herczegh, M.: Magy. Seb. **9,** 155 (1956).
13. Hitzroth, J. M.: Ann. Surg. **91,** 450 (1930).
14. Jaffe, H. L.: Arch. Surg. **31,** 709 (1935).
15. Jaffe, H. L.: Bone J. Jt Surg. **22,** 645 (1940).
16. Jaffe, H. L.: Radiology **45,** 319 (1945).
17. Johnston A. D.: Bull. Hosp. Jt. Dis. (N.Y.) **23,** 80 (1962).
18. Leichner, Zs., Rojkó, A.: Radiol. hung. **1,** 74 (1949).
19. Lichtenstein, L.: J. Bone Jt Surg. **44-A,** 755 (1964).
20. MacLellan, D. L.: J. Bone Jt Surg. **49-A,** 111 (1967).
21. Moberg, E.: J. Bone Jt Surg. **44-A,** 166 (1951).
22. Mustard, W. T.: J. Bone Jt Surg. **41-B,** 132 (1959).
23. Pulsen, J. O.: Acta orthop. scand. **40,** 198 (1969).
24. Schajowitz, F.: Acta orthop. scand. **41,** 272 (1970).
25. Spence, A. J.: J. Bone Jt Surg. **43-B,** 501 (1961).
26. Takáts, L.: Magy. Radiol. **7,** 171 (1955).
27. Vécsei, A.: Orv. Hetil. **191,** 1277 (1960).
28. Weichert, Ch.: Beitr. Orthop. **17,** 381 (1970).
29. Zimmermann, E.: Beitr. Orthop. **15,** 133 (1968).
30. Zsebők, Z.: Gyermekgyógyászat **3,** 184 (1952).

Osteoid Osteoma

By

Z. Csató, L. Massányi and Gy. Bender

The clinical manifestations, radiological picture, histological features, treatment and the history of osteoid osteoma are discussed.

Suggestions regarding the aetiology and pathogenesis of the condition are followed by a concise summary of data respecting 30 cases of osteoid osteoma collected from the register of bone tumours kept by the Department of Orthopaedics of the Semmelweis Medical University.

Some cases are described in detail in order to show how difficult it is and what circumspection is needed for establishing the correct diagnosis in certain instances. The condition is assumed to be due to an inflammatory process and there may exist a correlation between osteoid osteoma and benign osteoblastoma.

Certain aspects of the problem are emphasized in order to facilitate the correct diagnosis of osteoid osteoma.

Об остеоидной опухоли кости

Ж. Чато, Л. Машшаньи и Д. Бендер

Авторами обсуждается клиника, радиологическая и клиническая картины, лечение и стория костевидной опухоли кости.

Сообщаются различные теории об этиологии и патогенезе заболевания. Затем авторы кратко подытоживают случаи остеодиных остеом из списка опухолей кости Ортопедической клиники Медицинского университета им. Земмельвейса, существующей в течение 20 лет, — данные 30 больных.

Подробно обсуждаются истории болезни некоторых больных, в целях показания трудностей постановки диагноза, осмотрительной работы, необходимой в отдельных случаях. По их мнению предположение о роли воспаления в патогенезе заболевания является обоснованным, и между костевидной опухолью кости и доброкачественной остеобластомой можно предполагать связь.

Авторы излагают некоторые аспекты, облегчающие для врачей, не занимающихся опухолевыми заболеваниями костей, постановку диагноза костевидной опухоли кости.

Dr. Zsuzsa Csató
Dr. György Bender
Dr. Lajos Massányi

Budapest XI., Karolina út 27
Orthopaediai Klinika, Ungarn

Acta Chirurgica Academiae Scientiarum Hungaricae, Tomus 13 (3), pp. 303–307 (1972)

End-to-End Anastomosis of Choledochal Stumps by Vessel Suturing Apparatus and Adhesives

By

Gy. BORNEMISZA and I. FURKA

Department of Experimental Surgery (Director: Prof. GY. BORNEMISZA), University Medical School, Debrecen

(Received August 5, 1971)

The divided common bile duct of dogs has been reunited by a vessel suturing apparatus type USC–3, and the suture line was coated with Histoacryl-N-blau or Vulnocoll. The ducts healed without drainage by first intention. The method appears to be promising for clinical practice in suitable cases.

End-to-end anastomosis of the divided common bile duct may be made necessary by some intraoperative injury. VERNEJOUL et al. [11] found that 6% of the fatalities occurring in connexion with biliary duct operations were due to postoperative stenosis. If divided in the course of operation, the choledochus has to be reunited without delay; biliobiliary unification is necessary also if the lesion escapes notice during operation and the subsequent stricture has to be resected. Anastomosis of choledochal stumps may furthermore become necessary in cases of orthotopic liver transplantation: it is better than biliary-digestive anastomosis because it does not affect Vater's ampulla, a significant fact also from the point of view of liver transplantation.

The present experiments were governed by the principle that, while a slight longitudinal reduction, i.e. shortening of the common duct is possible and permissible, a reduction of its cross section, i.e. its narrowing has to be avoided by all means [8]. Postoperative cicatricial stenosis is the paramount complication of choledochal surgery.

In previous experiments, in the case of long strictures when following resection end-to-end anastomosis was no longer possible we successfully replaced the defect by a narrowed segment of the small intestine whose circulation had been preserved, or, temporarily, by the application of a polyethylene prosthesis [1]. It was further observed that the traditional common duct sutures lead to stenosis; in order to prevent it, grafting of autoplastic peritoneal patches was performed.

Numerous attempts have been made with a view to preventing stenoses induced by sutures of the common duct. SINGLETON and MOORE [10] recommended Z-plasty in connexion with the end-to-end reunion of choledochal stumps, while GREWE [7] preferred oblique, i.e. ovally executed anastomosis. According to MESTER [9], the prerequisite of all these procedures is the prevention of stricture by means of prolonged internal drainage. The current

methods require such drainage since, by applying the sutures above the internal splint, their constrictive action can be reduced and also because strictures due to oedema and subsequent cicatrization may thus be prevented. Yet, owing to its mechanical action, the drain tube produces undesirable effects. The pressure exerted by the tube damages the wall of the common duct, the mucous coat and the subjacent mucous bile glands being injured in the first place. Besides, removal of the tube or a premature discontinuation of the drainage may raise certain problems.

It was after such antecedents that we have elaborated a method allowing to unite the two stumps of the divided common duct without intra- or extracholedochal drain tubes. The problem was solved by the employment of the vessel-suturing machine, type USC-3 (Soviet Union) and the adhesives Histoacryl-N-blau (B. Braun, Melsungen, West Germany) or Vulnocoll (G. Vavken Med. Chemie, Purkersdorf, Austria). The suturing machine had given highly satisfactory results not only in experiments concerned with vascular anastomoses but also in cases of experimental ureteral sutures [6], while the said surgical adhesives, too, had already been successfully used [3, 4, 5].

Material and method

Twenty dogs with body weights between 18 and 20 kg were used. We exposed the abdominal cavity of the anaesthetized animals by median laparotomy and infiltrated the common duct and the surrounding tissues with procaine. The common duct was then divided and the corresponding parts of the sterilized suturing instrument holding suitable clamps were placed on the stumps. Since the common duct is narrow, even in large dogs we used the smallest suturing head, measuring 2 mm in diameter. We brought the choledochal stumps into contact, and a pressure on the key effected their unification. After removal of the instrument we smeared over the suture line Histoacryl-N-blau in 10, and Vulnocoll in other 10 cases, with the aim of securing the suture line, of preventing biliary seepage. In the case of vascular suturing, fibrin, by adhering to the intima along the line of anastomosis, ensures hermetic sealing, but the use of some adhesive as a safety measure seems to be necessary when dealing with bile. In two cases we have failed in completely adjusting the narrow stumps to the suturing machine. In the first case the adhesive then flowed through the aperture and occluded the duct, in the second case the result was sutural insufficiency and biliary peritonitis. The remaining 18 experiments were successful. The combined effect of the row of everting sutures, of the metal clamps well tolerated by the host tissues, and that of the adhesive appeared to be highly satisfactory; we observed no trace of biliary seepage.

Results and discussion

The animals were killed at predetermined intervals between the 2nd and the 10th month. We first inspected the vicinity of the suture and removed then the common duct. After cutting it up longitudinally we carefully examined the anastomosis and the adjacent area under a magnifying glass and carried out various measurements. No stenosis was found, and the line of anastomosis was hardly detectable even under the magnifying glass. The encircling everting suture proved to be satisfactory and the adhesive substance was gradually absorbed.

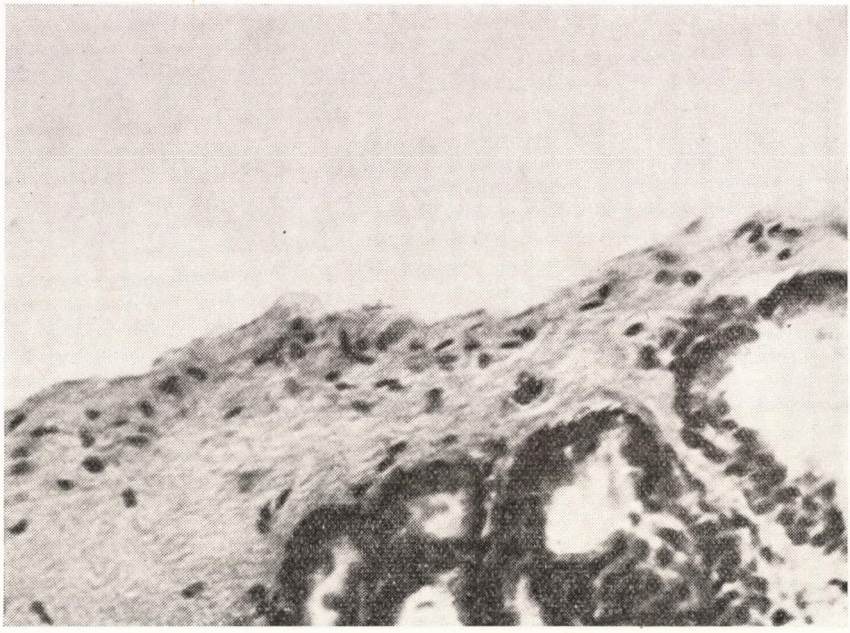


FIG. 1. Site of common duct suture 3 months after the operation

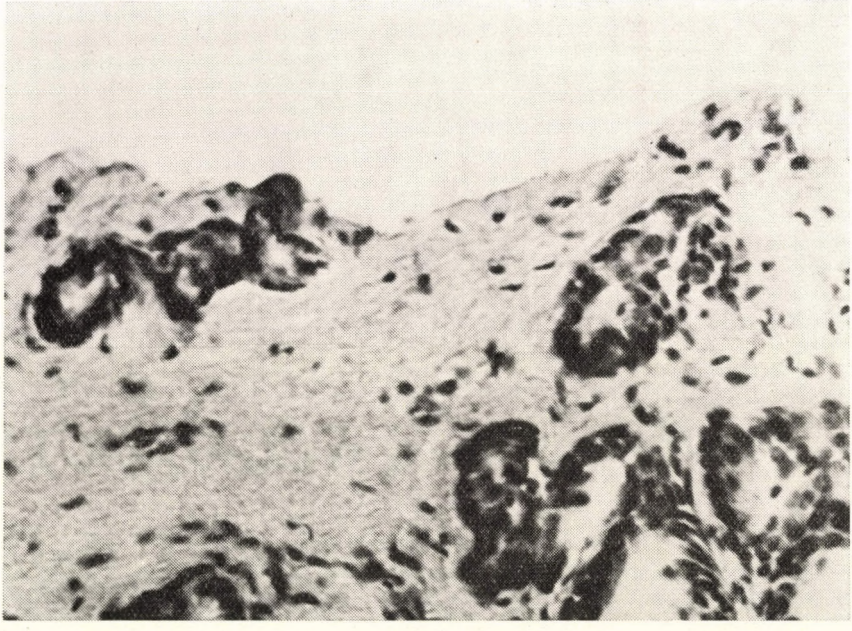


FIG. 2. 6 months after the operation: the zone of transition is narrow and shows a smooth surface

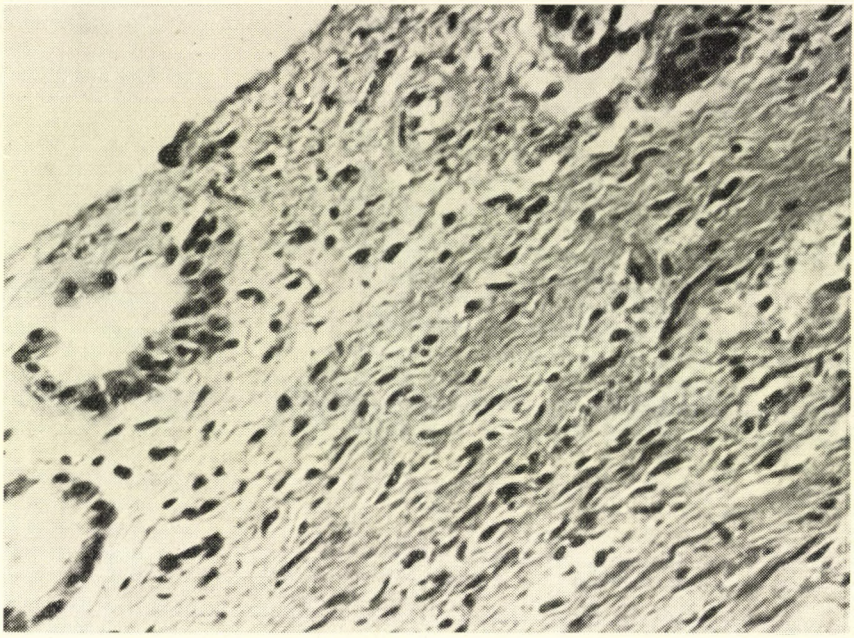


FIG. 3. 10 months after the operation: the choledochal layers merge into one another at the site of the anastomosis. No mucous biliary glands

The anastomoses were subjected to histological study. The presence of metal clamps gave rise to difficulties in the course of these examinations: we did not always succeed in removing the clamps, and whenever the knife of the microtome came across a clamp it ripped away the wall of the duct. This notwithstanding, we managed in the majority of cases to obtain adequate preparations which were then stained with haematoxylin and eosin.

Fig. 1 represents conditions 3 months after the intervention; the zone of transition, from which the mucous bile glands are absent, is clearly visible. Fig. 2 shows a picture made 6 months after the operation; the zone of transition is narrower than that in Fig. 1. Fig. 3 shows conditions 10 months after the operation; the choledochal layers can be seen to have passed into one another, only the mucous glands are still missing in this zone. There is no constriction. The figures show the areas between the clamps. The metal clamps gave rise to slight round cell infiltration which disappeared promptly so that it is no longer visible in the pictures.

The foregoing seems to justify the statement that the method at issue is suitable for a quick and reliable anastomosis of choledochal stumps. If care is taken to use a suitably dimensioned suturing head no suture insufficiency will ensue, and the thin layer of the adhesive will adequately protect the suture line.

References

1. Bornemisza, Gy.: Zbl. Chir. **83,** 1585 (1958).
2. Bornemisza, Gy., Gyurkó, Gy.: Acta chir. Acad. Sci. hung. **10,** 387 (1969).
3. Bornemisza, Gy., Gyurkó, Gy.: Acta chir. Acad. Sci. hung. **11,** 197 (1970).
4. Bornemisza, Gy., Furka, I.: Acta chir. Acad. Sci. hung. **11,** 335 (1970).
5. Bornemisza, Gy., Furka, I.: Acta chir. Acad. Sci. hung. **12,** 49 (1971).
6. Furka, I.: Acta chir. Acad. Sci. hung. **9,** 53 (1968).
7. Grewe, H. E.: Chirurg **31,** 511 (1960).
8. Littmann, I.: Sebészeti Műtéttan. Medicina, Budapest 1968.
9. Mester, E.: Magy. Seb. **14,** 209 (1961).
10. Singleton, A. O. Jr., Moore, R. M.: Surg. Gynec. Obstet. **91,** 445 (1950).
11. Vernejoul, R., Henry, E., Devin, R., Sarles, H.: Maroc méd. **33,** 347 (1954).

End-zu-End-Vereinigung von Choledochusstumpfen mit Gefäßnähmaschine und Klebstoff

on

Gy. Bornemisza und I. Furka

Bei Hunden wurde der Choledochus durchtrennt und mit Hilfe einer Gefäßnähmaschine USC-3-Typs wieder vereinigt; die Nahtreihe wurde mit Histoacryl-N-Blau oder Vulnocoll Klebstoff bekleidet. Die Choledochusheilung verlief komplikationsfrei, eine Drainage war nicht erforderlich. Die Methode dürfte in geeigneten Fällen auch in der Praxis eine Anwendung finden.

Соединение конец-к-концу культей желчного протока при помощи сосудистой швейной машины и клеющего вещества

Д. БОРНЕМИСА и И. ФУРКА

Авторы пересекли желчный проток собак и соединили его при помощи сосудистой швейной машины типа USC—3. Затем линию швов покрыли клеющим веществом Гистоакрил-N-блау или Вулноколлом. Заживление желчны протоков проходило без дренирования и без осложнений. В подходяших случаях описанный метод кажется применимым на практике.

Dr. György Bornemisza
Dr. István Furka
Kísérletes Sebészeti Intézet,
Debrecen 12., Hungary

Acta Chirurgica Academiae Scientiarum Hungaricae, Tomus 13 (3), pp. 309—314 (1972)

Tierexperimentelle Angaben zur Dynamik der Änderungen des Plasmavolumens nach thermischem Trauma

Von

J. Novák und Gy. Szolnoki

Gesundheitsdienst der Ungarischen Volksarmee und Zentralinstitut für Traumatologie, Budapest

(Eingegangen am 6. August 1971)

Bei einem thermischen Trauma (Verbrühung) ausgesetzten Kaninchen wurden die Änderungen der Plasmavolumen- und Hämatokritwerte registriert. Die Hypovolämie erreichte ihr Maximum in 48—72 Stunden. In dieser Periode war auch eine geringe Verminderung des Hämatokritwertes zu verzeichnen.

Die ermittelten Ergebnisse sprechen für einen mehrere Tage hindurch durchgeführten aktiven Flüssigkeitersatz und die Anwendung von Frühtransfusionen.

Die grundlegende Therapie des durch eine Verbrennung herbeigeführten schweren Allgemeinzustandes ist der Flüssigkeitsersatz, dessen Prinzip, den zeitgemäßen Anforderungen entsprechend, zuerst von Davidson [5] und Underhill [22] abgefaßt worden war. Dieses Prinzip ist auch seitdem in unveränderter Form gültig, obwohl es heute bereits bekannt ist, daß für die Hypovolämie nicht der Verbrennungsschock allein die Verantwortung trägt [17]. In den vergangenen drei-vier Jahrzehnten hat sich die Therapie nur sofern geändert, daß Menge und Qualität der zugeführten Infusionslösungen der aus dem Kreislauf ausgetretenen Flüssigkeitsmenge entsprechend zusammengestellt werden.

Der primäre Flüssigkeitsverlust ist die Folge des durch die pathologisch gesteigerte Gefäßwandpermeabilität herbeigeführten, sich im Interstitium ansammelnden Ödems [1, 7, 8, 10, 14]. Für die erste Phase des Flüssigkeitsverlusts ist das Endothel der Kapillaren des verletzten Gebietes verantwortlich, während bei der Entstehung des andauernden Flüssigkeitsverlustes die in das subkutane Gewebe eingebetteten Arteriolen und Venulen eine Rolle spielen [4]. Das Volumen des Ödems kann bis zur 48—72. Stunde sogar 10% des Körpergewichts erreichen [12]. Die sich durch die Wundfläche abspielende Plasmasickerung ist von geringerer Bedeutung, zumal ein Teil der thermischen Verletzungen mit trockener Nekrose einhergeht.

Was die Dauer der Gefäßwandschädigung anbelangt, hat sich in der Literatur keine einheitliche Meinung ausgebildet. Laut Muir und Barclay [13] gewinnt die Kapillarwand ihre Funktionsfähigkeit bis zur 35. posttraumati-

schen Stunde zurück, während laut ROSENTHAL [19], SANTLER [20] sowie SCHWIEGK und SCHÖTTLER [21] dieser Prozeß 48 Stunden beansprucht.

LOGAN und WILHELM [11] haben bei Meerschweinchen das Maximum der auf thermische Wirkung zustandegekommenen Permeabilitätssteigerung in der 48. Stunde registriert; in der 72. Stunde lagen die Werte noch immer anderthalbmal höher als unter physiologischen Verhältnissen. Die Isotopuntersuchungen von BIRKE und Mitarb. [2] zeigten noch am 4—5. Tag nach der Verbrennung eine Eiweißausströmung. ROBERTS und COURTICE [18] fanden sogar am 8. Tag auf Gefäßwandschädigung weisende Zeichen.

Die nach dem thermischen Trauma erfolgenden Plasmavolumenänderungen haben ROSENTHAL [19] und AHNEFELD [1] im Tierexperiment untersucht. Der ersterwähnte Verfasser erhielt die niedrigsten Werte bei Hunden in der 6. posttraumatischen Stunde, in der 27. Stunde war aber noch immer eine bedeutende Hypovolämie zu verzeichnen. Am 7. Tag ergaben die Bestimmungen nahezu dem Ausgangsniveau entsprechende Werte (zwischen der 27. Stunde und dem 7. Tag fanden keine Bestimmungen statt). Laut AHNEFELD [1] ist das zirkulierende Plasmavolumen in der 8. Stunde am geringsten.

Zwischen den erwähnten tierexperimentellen Angaben und den klinischen Erfahrungen läßt sich ein gewisser Widerspruch erkennen: Der 24—48 Stunden lang durchgeführte aktive Flüssigkeitsersatz erweist sich nämlich als unzureichend, die eine Verbrennung erlittenen Patienten sind sogar am 3—4. posttraumatischen Tag auf eine bedeutende Flüssigkeitszufuhr angewiesen [15]. Angesichts dieser Diskrepanz hielten wir die Nachuntersuchung der Dynamik der Plasmavolumenänderungen im Tierexperiment als lohnhaft, zumal die erwähnten Verfasser die Gestaltung der zirkulierenden Flüssigkeitsmenge nur bis zur 27. posttraumatischen Stunde registrierten.

Methodik

Bei 2,5—3 kg wiegenden Albinokaninchen beiderlei Geschlechts wurde durch Verbrühung ein sich auf 20% der Körperfläche erstreckendes, mit Hautnekrose einhergehendes thermisches Trauma herbeigeführt. Zur Bestimmung der Körperfläche der Kaninchen kam die Methode von VOGEL und Mitarb. [23] zur Anwendung.

Die Nahrungsaufnahme der Versuchstiere wurde nicht beschränkt, sie erhielten während der Beobachtungszeit das übliche, gemischte Gemüsefutter. Intravenös wurde keine Flüssigkeit zugeführt.

Die Bestimmung des Plasmavolumens erfolgte mit dem auf dem Prinzip der KEITH-, ROWNTRE—GREAPHTYschen Methode beruhenden Farbverdünnungsverfahren. Zur Ablesung der Farbenabweichungen der Plasmaproben diente der PULFRICHsche Photometer (Filter S 61 und S 53).

Die Plasmavolumenbestimmungen fanden bei 17 Tieren statt: bei 6 Tieren in der 48. und 72. bzw. der 72. und 144. Stunde, bei weiteren 8 Tieren in der 48., 72. und 144. Stunde und schließlich bei 2 Tieren in 4 verschiedenen Zeitpunkten.

Zwecks Selbstkontrolle wurden in sämtlichen Fällen die prätraumatischen Plasmawerte bestimmt und die einzelnen, in verschiedenen posttraumatischen Zeitpunkten ermittelten Werte im Prozentsatz des Ausgangswertes ausgedrückt.

Die Hämatokritwerte wurden mit Hilfe der LHIUMBERGschen Zentrifuge bestimmt (zum Ablesen diente die dem Apparat beigefügte Tabelle).

Ergebnisse

Die ermittelten Plasmavolumenwerte veranschaulicht Tabelle I. Wie ersichtlich, lag der Wert des Plasmavolumens in der 48. Stunde in einem Fall und in der 72. Stunde in 2 Fällen höher als das Ausgangsniveau. In der 144. Stunde ließ sich zwischen den prä- und posttraumatischen Werten kein signifikanter Unterschied erkennen.

Die Hämatokritwerte sind in Tabelle II dargestellt. In der 48. Stunde fand sich 1 Fall, in dem, im Vergleich zum prätraumatischen, ein erhöhter Wert (36—40%) zu verzeichnen war; in der 72. Stunde lagen die Hämatokritwerte sämtlicher Versuchstiere niedriger; in der 144. Stunden konnten in 2 Fällen das Ausgangsniveau übertreffende Hämatokritwerte registriert werden (36—40% bzw. 31—36%).

TABELLE I

Plasmavolumen in Prozentzahl des Ausgangswertes
(Verbrühte Kaninchen)

Nr.	Zeitpunkt der Blutentnahme (Stunden nach dem Trauma)			
	48	72	96	144
	(Prozentuale Werte)			
1	54,1	51,2		59,5
2	65,0	70,0		125,0
3	71,0	67,8		80,7
4	128,6	104,8		142,8
5	62,5	75,0		84,4
6	69,2	88,3		107,7
7	64,6	58,0		67,8
8	71,5	82,2		82,2
9	92,1	108,0		
10	71,3	114,3		
11	64,0	80,1	88,1	88,0
12	71,5	64,2	82,3	114,3
13		85,0		120,0
14		72,0		92,1
15		62,5		100,0
16		80,0		96,1
Durchschnittswerte	73,78	78,24 ±5,61	85,2 ±4,29	97,17 ±6,13

TABELLE II

Veränderungen der Hämatokritwerte
(Verbrühte Kaninchen)

Nr.	Zeitpunkt der Blutentnahme (Stunden nach dem Trauma)				
	Vor dem Trauma	48	72	96	144
	(Absolute Werte)				
1	37	33	28		34
2	36	40	30		40
3	45	37	28		43
4	31	30	32		36
5	36	34	29		35
6	36	33	25		29
7	37	32	30		30
8	41	32	27		28
9	38	35	26		
10	36	30	20		
11	31	31	28	26	18
12	36	28	27	27	27
13	36		28		27
14	42		38		35
15	33		31		28
16	34		31		30
Durchschnittswerte	36,56 ±0,93	32,91 ±0,86	28,62 ±0,96		±31,42 1,69

Besprechung

Die bei einem thermischen Trauma (Verbrühung) ausgesetzten Versuchskaninchen gemessenen Änderungen des Plasmavolumens sprechen eindeutig dafür, daß die Hypovolämie bis zur 48. posttraumatischen Stunde nicht aufhört (der Umstand, daß der Durchschnitt nicht auf das Gebiet der quadratischen Abweichung fällt, liefert einen Beweis für die Signifikanz der Hypovolämie) (Abb. 1). Da sich die in der 48. und 72. Stunde vorgefundenen die Verminderung des Plasmavolumens widerspiegelnden Werte voneinander nicht signifikant unterscheiden, darf angenommen werden, daß die Hypovolämie ihr Maximum am 2–3. posttraumatischen Tag erreicht.

Unsere experimentellen Angaben stimmen mit den anläßlich klinischer Untersuchungen ermittelten Ergebnissen von FOX [6] und PEKARSKIJ [16]

überein, laut deren ein physiologisches Plasmavolumen nicht vor dem 4—6. posttraumatischen Tag zu erhalten war.

Aus der Gestaltung der Hämatokritwerte kann gefolgert werden, daß die Eindichtung des kreisenden Blutes, zumindest in vorliegender Versuchsserie, bei der Verminderung des Plasmavolumens keine Rolle gespielt hat, worauf auch der unterschiedliche Verlauf der die Durchschnitte der Hämatokritwerte und die der Plasmavolumenwerte veranschaulichenden Kurven hinweist (Abb. 2). Diese Angaben erlauben die Folgerung, daß parallel mit dem Plasmaverlust auch eine Zerstörung der Blutzellen eintraf.

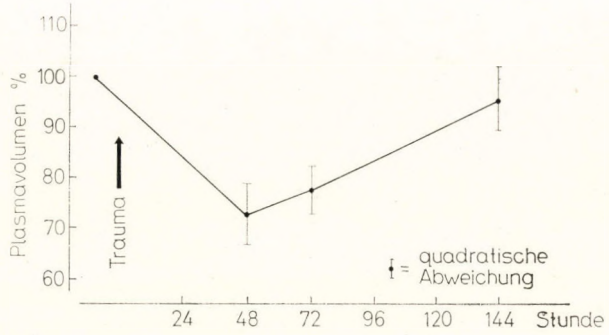


Abb. 1. Änderung des Plasmavolumens bei Kaninchen nach Verbrühung von 20% der Körperoberfläche

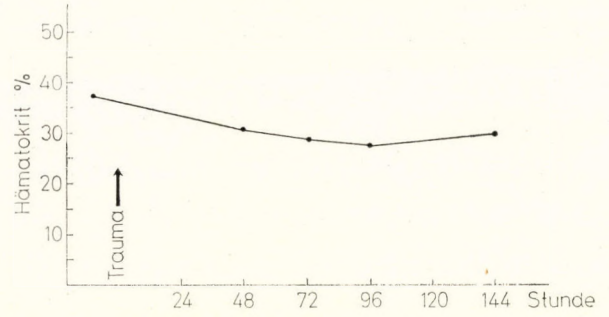


Abb. 2. Hämatokritwerte der Versuchstiere nach thermischem Trauma

Obwohl die tierexperimentellen Daten nicht unmittelbar auf die menschliche Pathologie übertragen werden können, scheinen unsere Ergebnisse dafür zu sprechen, daß der Flüssigkeitsersatz — wenn auch in vermindertem Maße — auch nach der 48. posttraumatischen Stunde fortgesetzt werden muß. Angesichts der geringen Verminderung der Hämatokritwerte erhebt sich ferner die Notwendigkeit der Revision der die Frühtransfusion ablehnenden Ansicht (Eindichtung!).

Literatur

1. Ahnefeld, F. W.: Die initiale Phase der Verbrennungskrankheit. Wehr und Wissen, Darmstadt 1966.
2. Birke, G., Liljedahl, S. O., Plantin, L. O., Reizenstein, P.: Acta chir. scand. **134,** 27 (1968).
3. Cotran, R. S.: Amer. J. Path. **46,** 589 (1965).
4. Cotran, R. S., Remensnyder, J. P.: Ann. N.Y. Acad. Sci. **15,** 495 (1968).
5. Davidson, E. C.: zit. Arzt, C. P., Reiss, E. R.: The Treatment of Burns. Saunders, Philadelphia 1957.
6. Fox, C. L. Jr.: Ann. N.Y. Acad. Sci. **150,** 823 (1968).
7. Grözinger, K. H.: Wehrmed. Mschr. **11,** 150 (1967).
8. Heister, R.: Med. Welt 209 (1962).
9. Kovách, A.: A kísérleti orvostudomány vizsgáló módszerei. Bd. III. Akadémiai Kiadó, Budapest 1957.
10. Kukral, J. C., Shoemaker, W. C.: Surg. Clin. N. Amer. **50,** 1211 (1970).
11. Logan, G., Wilhelm, D. L.: Brit. J. exp. Path. **47,** 286 (1966).
12. Moore, F. D.: Metabolic Care of the Surgical Patient. Saunders, Philadelphia 1959.
13. Muir, I. F. K., Barclay, T. L.: Burns and their Treatment, Lloyd-Luke, London 1962.
14. Müller, F. E.: Med. Klin. **60,** 636 (1965).
15. Novák, J.: Honvédorvos **23,** 135 (1971).
16. Pekarskij, D. E., Tschizsik, O. P.: Klin. Med. 52, 6 (1969).
17. Pruitt, B. A. Jr., Mason, A. D. jun., Moncrieff, J. A.: J. Trauma **11,** 36 (1971).
18. Roberts, J. C., Courtice, F. C.: Aust. J. exp. Biol. med. Sci. **45,** 421 (1969).
19. Rosenthal, A.: Die Verbrennungsschock. Ziviler Luftschutz Verlag, Koblenz 1960.
20. Santler, R.: Med. Wschr. **116,** 869 (1966).
21. Schwiegk, H., Schöttler, W. H. A.: Klin. Wschr. **24/25,** 360 (1947).
22. Underhill, F. P.: zit. 5.
23. Vogel, W., Heymer, B., Haferkamp, O.: Langenbecks Arch. klin. Chir. **321,** 65 (1968).

Dynamics of Changes in Plasma Volume Following Thermal Injury

By
J. Novák and Gy. Szolnoki

Changes of plasma and packed cell volume have been studied in scalded rabbits. Hypovolaemia reached its peak between the 48th and the 72nd hour after the injury and was accompanied by a moderate decrease in haematocrit reading.

The results are in favour of fluid replacement to be continued for several days, and argue against the aversion to early transfusion.

Результаты опытов на животных по изучению динамики изменений обвема плазмы после термической травмы

Я. Новак и Д. Солноки

Авторы определяли на кроликах изменения объема плазмы, и гематокрита, возникающие после обваривания. Максимум гиповолемии наблюдается через 48—72 часов после травмы и сопровождается умеренным снижением величины гематокрита.

Результаты указывают на необходимость проведения активного замещения жидкости на протяжении нескольких дней и не говорят против ранней трансфузии.

Dr. János Novák Budapest VIII., Stahly u. 2/a.
Dr. György Szolnoki Budapest XIV., Örs vezér tere 4.

Acta Chirurgica Academiae Scientiarum Hungaricae, Tomus 13 (3), pp. 315—324 (1972)

Stimulation of Wound Healing by Laser Rays

By

E. MESTER, B. SZENDE, T. SPIRY and ANASZTÁZIA SCHER

Second Department of Surgery (Director: Prof. E. MESTER) and First Institute of Pathologic Anatomy (Director: Prof. K. LAPIS), Semmelweis Medical University, Budapest

(Received November 16, 1971)

After animal experiments, two human cases are reported in which the healing of ulcers was considerably stimulated by laser rays.

Introduction

The biological effect of laser rays has been amply discussed in the literature. GOLDMAN [2] described the results of laser treatment in connexion with human tumours; FINE and KLEIN [1], KETCHAM et al. [3] and MINTON et al. [10] provided information about the healing of malignancies (especially of pigmented tumours) in animal experiments. These authors used laser sources of high energy (several hundreds joule), and attributed the observed cell destruction to the effect of heat produced in the tissues.

Under the effect of 0.05 joule per sq.cm. laser rays the phagocytic capacity of leucocytes was found to increase [4]. Irradiation with similarly low energy density in our previous experiments accelerated the growth of Ehrlich ascites tumour [5] and stimulated the development in mice. Repeatedly administered doses had an inhibitory effect [6].

The present experiments were designed in order to study if laser rays would facilitate the healing of wounds. The wounds were inflicted mechanically in the first series, and by electrocautery in the second.

Both series of experiments were expected to provide information concerning the following points.

(1) Do — and if so, how — laser rays of low energy influence the granulation of third degree burns?

(2) If low power laser rays have a stimulatory effect, which is the most efficient energy density?

(3) Is the stimulatory effect increased on repeated application of the efficient dose?

Material and method

The methods of influencing the healing of mechanically inflicted wounds, as previously described [7], were modified as follows.

In white mice of both sexes and 20 g body weight the back was depilated in an area of about 20×40 mm. The animals were then anaesthetized with ether, and on both sides of the vertebral column a third degree burn was inflicted by a ball-tip electrocautery. The circular wounds 4 to 5 mm in diameter were situated at the level of the kidneys.

Since the burns were tolerated by the animals less than mechanic wounding, third degree burns exceeding 4 to 5 mm in diameter could not be made. The test animals were divided into 6 groups of 10 members each (Table I).

Irradiation was performed by means of a ruby laser apparatus, with a wavelength of 6943 Å, and an impulse of 0.0001 sec. In the second part of the experiments only the third degree burn of the left side was exposed to laser rays, the contralateral one served as control. By observing the healing of both the treated and the untreated wound on one and the same animal, the sources of error due to individual differences was eliminated. The process of wound healing was recorded by photographs, and the healing wounds were examined histologically.

Results

Previous investigations

It has been shown [8] that laser rays of low energy, in addition to stimulating phagocytosis, enhancing the growth of hair and the development of neoplasms, hasten the healing of mechanically induced wounds. The effect was most pronounced if two exposures with 1.1 joule per sq. cm. were made weekly. After the second irradiation the diameter of the untreated wound was 8 mm, that of the laser treated wound, 4 mm. By the 14th day (i.e. after four treatments) the irradiated wound had completely healed, while the control wound still had a diameter of 4 mm (Fig. 1).

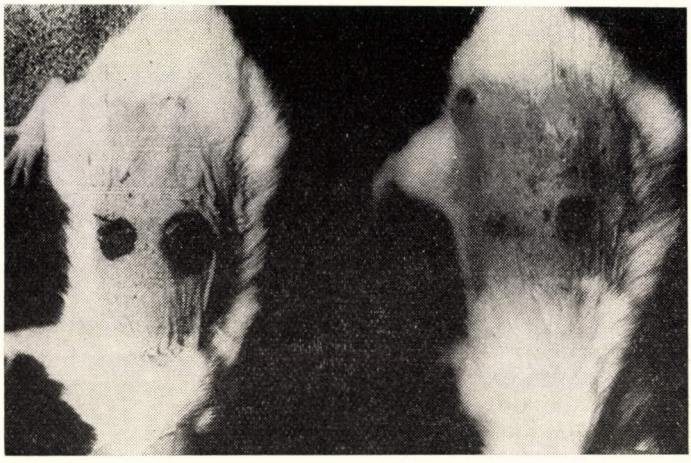


FIG. 1

Histological examination of both the irradiated and the untreated wounds showed that they had healed by way of granulation. Regeneration proceeded mainly from the margin, and typical scar tissue had formed in the course of healing. The treated and untreated wounds of mice sacrificed at 4, 8 and 12 days displayed no histological differences; the irradiated wounds had filled up at a quicker rate.

Present experiments

Observations regarding burns are listed in Table I.

TABLE I

Effect of different laser doses on the healing of burns

No. of experiment	Dose of single irradiation (joule)	Number of irradiations*	Duration of treatment (days)	Autopsy finding
1	4	1 (0)	7	Insignificant inhibition of wound healing
2	1	2 (0; 4)	8	Insignificant stimulation of wound healing
3	1	3 (3; 7; 12)	14	Significant stimulation of wound healing
4	0.5	2 (3; 7)	11	No effect
5	5.0	2 (3; 6)	10	No effect
6	10.0	3 (3; 7; 12)	14	No effect

* In brackets: number of days from the time of burning to the time of the successive irradiations.

Low energy laser beams (3×1 joule per sq. cm.) were found to stimulate the healing of electrically induced third degree burns.

Healing was enhanced in 5 of the ten animals on the 3rd day after the first, in 7 animals on the 3rd day after the second, and in 8 animals on the 2nd day after the third, irradiation. Granulation of electrically induced burns was more enhanced by the repeated administration of the dose (Fig. 2). Mean diameter of the irradiated wounds was 2 mm on the second day after the third treatment, against 3.2 mm in respect of the untreated wounds ($p < 0.05$).

Histological study of 7 animals revealed healing by second intention of the untreated burns. The basis of the wound centre consisted of scarred

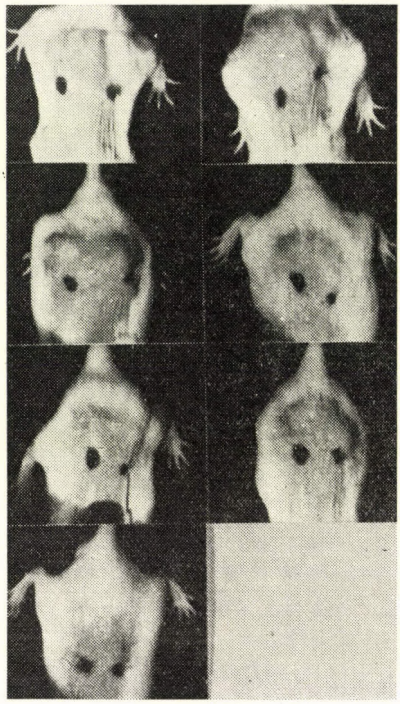


FIG. 2

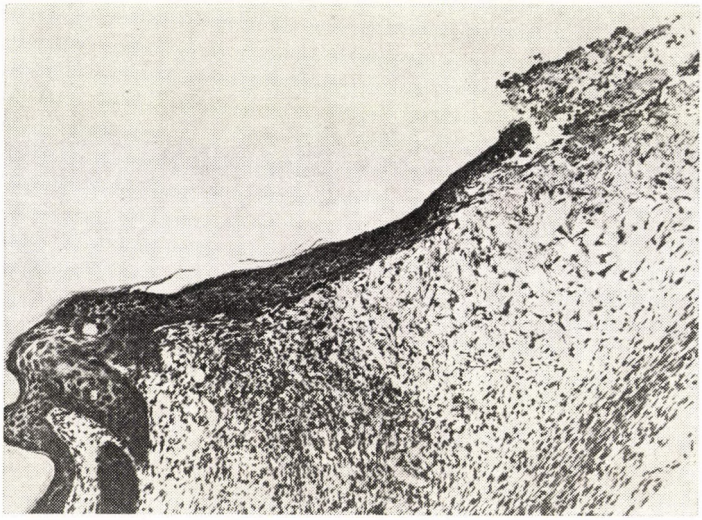


FIG. 3

granulation tissue. The stratified epithelium of the skin was found to creep from the margin towards the centre of the wound; this epithelium covered a portion of the granulation tissue and was slightly widened in that area, but still remained stratified without emitting larger downgrowing columns (Fig. 3).

Granulation tissue was present also in the cutis and the subcutis in the irradiated burns. The epithelially denuded central area was usually smaller than in the control wounds. The proliferating, regenerating, unusually wide epithelium was found to have grown over the marginal parts. Although it was still stratified, the cells of the spinous and basal layers had strongly increased in number and displayed moderate atypical signs. These cells had, as a rule, nuclei rich in chromatin, and their cytoplasm appeared to stain unusually

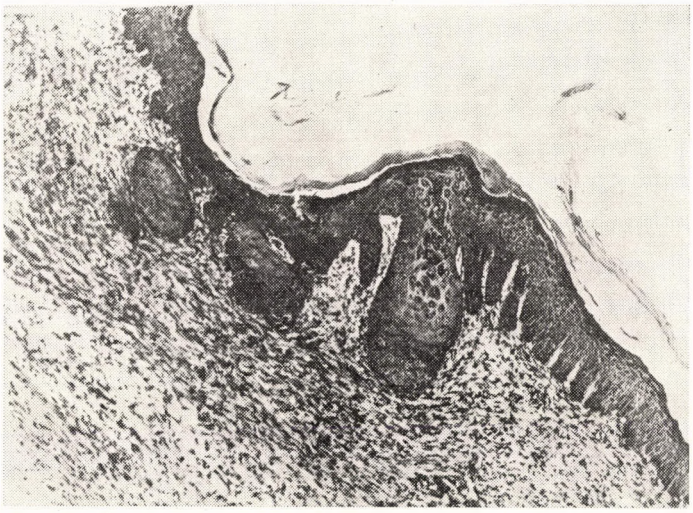


FIG. 4

intensively. Owing to the proliferation of the basal cells, the epithelium emitted numerous downward columns which could sometimes be followed along the entire width of the granulation tissue at the base of the wound (Fig. 4). Case No. 7 could not be evaluated in view of a strong inflammatory reaction.

Discussion

According to the above results, epithelial regeneration occurring in the course of a normal healing of burns, is enhanced by exposure to laser rays, a phenomenon similar to that observed in mechanically induced wounds. The stimulatory effect of laser beams on different biological targets, as observed

in earlier studies [8], has thus been verified in respect of a new experimental model. The problem arises, whether the enhanced regeneration might exceed physiological limits and give rise to neoplastic growth. Prolonged laser radiation in an earlier experiment [9] caused a widening of the epithelium in the skin of mice and had led to a proliferation of the basal cells. It is conceivable that the observed histological picture may be developed by the combined effect of epithelial regeneration following burning and the exposure to laser rays. Experiments for the elucidation of the problem are now in progress.

The above promising experimental results have encouraged us to treat with laser beams two patients with ulcerations that had failed to respond to the usual procedures.

Case No. 1. S. H., female, 54 years of age had been injured on her left leg in a motor-car accident, in 1969. At the site of the injury a contused skin wound arose which subsequently became ulcerated. The patient received systematic treatment ever since. Two plastic operations brought no improvement. The exudative ulcer was itching intolerably and the patient had lost all hope for recovery.

At admission, normal findings except for a furred, palm-sized ulcer with uneven edges in the distal third of the medial aspect of the left leg. The surrounding skin was thickened, compact to the touch, dark brown, hyperpigmented. Occasional excoriations were seen in the vicinity of the ulcer.

Laboratory findings. RBC, 4.400.000; haemoglobin 13.3 g per 100 ml; WBC, 6.200. Urine: sugar, protein, pus negative; 6 to 8 leucocytes in sediment. Serum bilirubin 0.95 mg per 100 ml; goldsol 0; thymol turbidity 71%. Fasting blood sugar 92 mg per 100 ml; after glucose loading: at 30 min. 138, at 60 min. 136, at 120 min. 118 mg per ml.

Course of illness. We confined the patient to bed and placed her leg on Braun's frame. She received daily baths of potassium permanganate as well as vasodilators, and a few paravertebral procaine blockades. In four weeks there was no improvement.

Laser treatment was started on June 9, 1971; until August 8 the ulcer was exposed twice weekly to continuous helium-neon gas laser rays of 6328 Å wavelength. The number of irradiations totalled 19. The angular displacement of the laser beam (α) amounted to 20 min. and the beam covered a circular area first 3 and then 4—5 mm in diameter. (In view of the Gaussian distribution of radiation intensity, the diameter of the circle is defined by the half value of width.) Energy density thus varied from 0.5 to 0.04 joule per sq. mm (Fig. 5).

After two irradiations there appeared a vigorous granulation: the base of the wound began filling up and its margins were advancing towards one another. After the 7th irradiation the ulcer was reduced to one third of its original size. Its clean, vividly red, well granulating base subsequently reached the level of the skin, and the epithelium had almost entirely crept over the base. The patient was discharged but is still under systematic supervision (Figs 6 to 9).

Case No. 2. I. B., a male patient of 40 years, stated to have rubbed the skin off the right heel two years before reporting to us and had been treated ever since Examination at admission revealed a malignant melanoma behind the right ankle (histologically verified by Dr. K. Szepesházy of the Ist Institute of Pathological Anatomy). After X-ray irradiation with 11.000 r, we extirpated the tumour by means of diathermic electrocoagulation. The resulting skin defect failed to heal and all usual treatments remained ineffective. It was then after the lapse of 3 months that we started laser treatment of the ulcer which measured 4 to 5 cm in diameter and had an uneven base with ample discharge.

A ruby laser of 6943 Å wavelength was used, and the treatment lasted 7 weeks with two irradiations weekly. Energy density amounted to 1 joule per sq. cm. Three impulses were directed to the ulcer in each instance. Discharge from the ulcer began to diminish after the fourth treatment, the base started filling up from the periphery and epithelial regeneration was seen to set in. The improvement gradually continued in the course of further irradiations so that the defect had shrunken to 2 cm by the fourth week. It healed completely by the seventh week. The process is well visible on Figs 10 to 14.

FIG. 5

FIG. 6

FIG. 7

FIG. 8

FIG. 9

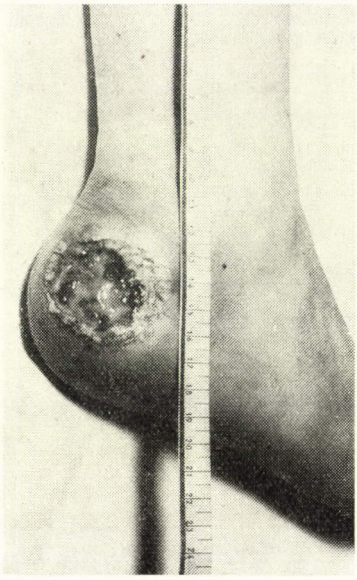


FIG. 10

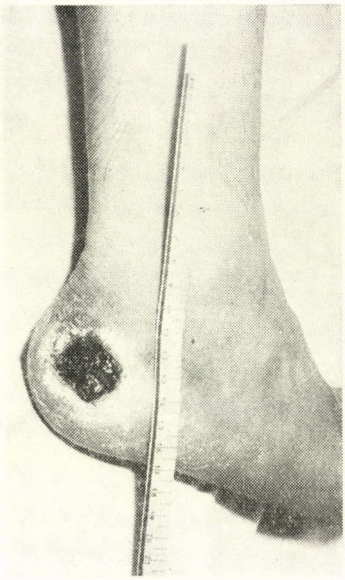


FIG. 11

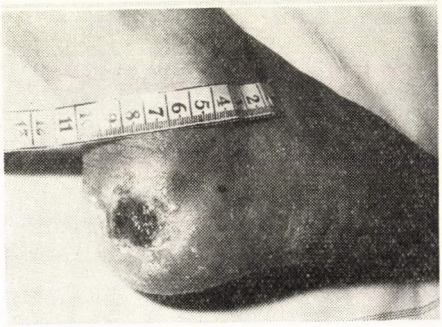


FIG. 12

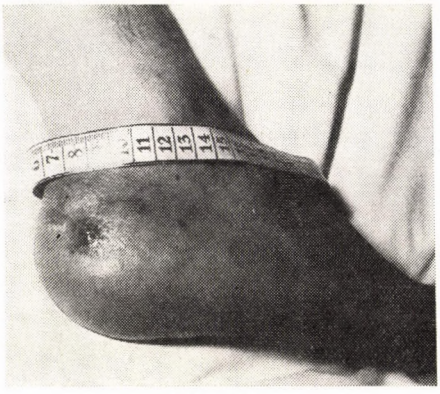


FIG. 13

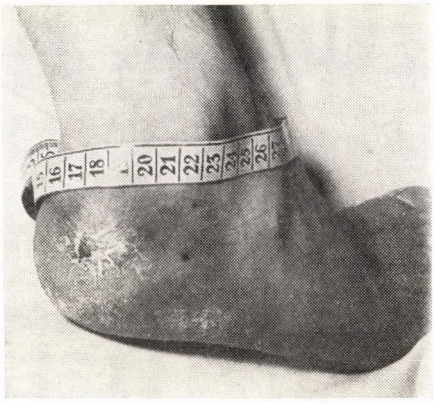


FIG. 14

Conclusions

In animal experiments, the healing of burns was enhanced on repeated exposure to small doses of laser rays. The epithelium of the healing wounds showed a rapid regeneration, a phenomenon that may be of tumorigenic significance.

Two human cases are reported in which the healing of ulcers, the one of mechanic origin, the other due to electrocoagulation, was considerably stimulated by laser rays. Alone is justified in concluding from these observations is that laser rays, if applied with due precaution and without endangering the patient, seems to hold promising possibilities.

We are indebted for valuable help to physicist Mr. S. Tisza.

References

1. Fine, S., Klein, E.: Biol. med. Physics. **10,** 149 (1965).
2. Goldman, L.: Biomedical Aspects of the Laser. Springer Verlag, Berlin—Heidelberg—New York 1967.
3. Ketcham, A., Hoye, R. C., Riggle, G. C.: Surg. Clin. N. Amer. **47,** 1249 (1967).
4. Mester, E., Ludány, G., Vajda, Gy., G. Tota, J.: Acta biol. med. germ. **21,** 317 (1968)
5. Mester, E., Sellyei, M., Tota, J.: Arch. Geschwulstforsch. **32,** 201 (1968).
6. Mester, E., Szende, B., Gärtner, P.: Radiobiol., Radiother. **9,** 621 (1968).
7. Mester, E., Gyenes, G., G. Tota, J.: Z. exp. Chir., **2,** 94 (1969).
8. Mester, E., Ludány, G., Sellyei, M., Szende, B., Tota, J.: Laser Rev. **1,** 3 (1968).
9. Mester, E., Szende, B., G. Tota, J.: Radiobiol. Radiother. **10,** 371 (1969).
10. Minton, J. P., Ketcham, A. S., Dearman, J. R., McKnight, W. B.: Surg. Gynec. Obstet. **120,** 481 (1965).

Über die die Wundheilung fördernde Wirkung des Laser-Strahles

Von

E. Mester, B. Szende, T. Spiry und Anasztázia Scher

Aufgrund experimenteller Untersuchungen konnte festgestellt werden, daß die in kleinen Dosen und wiederholt angewandten Laser-Strahlen die Heilung der Brennwunden ebenso fördern, wie die der mechanischen Wunden. Bei der laserstimulierten Wundheilung ist eine gesteigerte Epithelregeneration vorzufinden, welche Erscheinung unter Umständen die Grundlage einer Tumorentwicklung bilden kann.

Der Heilprozeß der in zwei Fällen beobachteten Geschwüre (in einem Fall infolge mechanischer Einwirkung entstandenes Geschwür und im anderen durch Elektrokoagulation herbeigeführtes Geschwür) konnte — ähnlich wie in den Tierexperimenten — durch Laser in bedeutendem Maße stimuliert werden. Diese beiden Fälle bedeuten selbstverständlich nur soviel, daß uns eine neue therapeutische Möglichkeit zur Verfügung steht, welche in gegebenen Fällen angewendet werden kann.

Стимулирование заживления раны при помощи лезеровных лучей Экспериментальное и клиническое исследование

Э. НЕСТЕР, Б. СЕНДЕ, Т. ШПИРИ и А. ШЕР

На основе экспериментальных данных авторы устанавливают, что повторное применение небольших доз лезеровых лучей стимулирует подобно заживлению механических ран также заживление повреждений от ожога. При стимулировании заживления ран лезеровыми лучами наблюдается повышение регенерации эпителия, что может быть основой для развития опухолей.

В первом изложенном клиническом наблюдения заживление язы, развившейся под влиянием механической травмы, во втором наблюдении заживление язвы, вызванной электрокоагулированием, в значительной мере удалось стимулировать при помощи лезеровых лучей. Эти два наблюдения, резумеется, недостаточны, однако эту терапевтическую возможность — при соблюдении соответствующих защитных мероприятий и без опасности для больных — стоит подробно разработать и, в адекватных случаях и на основе соответствующих показаний, применять на практике.

Dr. Endre Mester
Dr. Tamás Spiry
Dr. Anasztázia Scher

Budapest VIII., II. Sebészeti Klinika
Baross u. 23—25, Hungary

Dr. Béla Szende

Budapest VIII., I. Kórbonctani Intézet
Üllői út 26, Hungary

Recensiones

Gy. Szabó

Die Fettembolie

Akadémiai Kiadó, Budapest 1971. 284 Seiten mit 67 Abbildungen

Man könnte fast glauben, daß die Fettembolie, deren wohlbekannte Literaturangaben auf mehr als 100 Jahre zurückgreifen, eine bereits abgeschlossene Frage darstellt. Wenn man sich aber in diese Arbeit vertieft, so stellt es sich heraus, daß es auf den Gebieten der Entwicklung, Nomenklatur, Klinik und Pathologie der Fettembolie noch viele offene Fragen gibt. Obwohl die ersten Angaben aus 1669 stammen, sind die sich auf den fettbedingten Verschluß der Lungenkapillaren beziehenden Beobachtungen kaum 100jährig, wonach noch viele Jahre vergingen, bis die Anwesenheit von Fett mit den pathologischen Veränderungen in Zusammenhang gebracht wurde und es abermals viele Jahre dauerte, bis die Richtigkeit dieser Hypothesen zuerst experimentell, sodann im Sektionsmaterial bewiesen werden konnte. Dessenungeachtet wird auch heute noch viel über die Richtigkeit der Bezeichnung »Fettembolie« für pathoanatomische Veränderungen diskutiert, während einige Verfasser die Einführung der Bezeichnung »Fettphanerose« empfehlen. Die vorliegende Arbeit bietet einen Überblick in dieser vielverzweigten Frage. Die zu beantwortenden, vom Standpunkt des praktizierenden Arztes, des Pathologen und des Gerichtsmediziners aus gleichfalls wichtigen Fragen sind in 6 Punkte — Verletzungsformen, Ursprung der Fetttropfen, Abweichungen zwischen klinischen und Sektionsmaterial bzw. damit verbundene symptomatologische Zusammenhänge, Entwicklung des klinischen Syndroms sowie Todesursachen nach Fettembolie — zusammengefaßt. Die Arbeit bietet sowohl über die Ursprungsmöglichkeiten der Fettembolie sowie dem Mechanismus und den verschiedenen Erscheinungsformen der Embolisation, als auch über die sich im Zusammenhang mit der Fettembolie entwickelnden funktionellen und morphologischen Veränderungen wichtige Aufklärungen. Symptomatologie und Pathomechanismus der klinischen Fettembolie sowie Prophylaxe und Therapie des Krankheitsbildes finden eine ausführliche Besprechung. Die Arbeit ist durch zahlreiche anschauliche graphische Abbildungen bereichert. Besonders wertvoll ist das reichliche Literaturverzeichnis. Die Monographie wird sämtlichen am chirurgischen und traumatologischen Fachgebiet interessierten Ärzten von großen Nutzen sein.

H. Jellinek

H. Lettré und G. Wagner

Aktuelle Probleme aus dem Gebiet der Cancerologie III.

Springer Verlag, Berlin—Heidelberg New York 1971. 224 Seiten mit 90 Abbildungen. DM 68. - US $19.70.

Der Band enthält das Material der zu Ehren des 80. Geburtstages von Prof Dr. K. H. Bauer durch das Deutsche Krebsforschungszentrum in Heidelberg organisierten Konferenz. Die veröffentlichten Arbeiten bieten einen Einblick in die Forschungen und Ergebnisse der 7 Heidelberger Institute. Die Themen sind ziemlich weitverzweigt. In einem Teil der Vorträge werden verschiedene karzinogeneti-

sche Untersuchungen — und zwar sowohl die Frage der Immunsuppression, als auch die der karzinogenetischen Aktivierung der aromatischen Amine und Amide — zur Diskussion gestellt. Im Zusammenhang mit der Virusforschung finden sich nicht nur über die Virus-transformierten Gliazellen, sondern auch über die Transformationsbefunde der Normalgewebe wichtige Angaben. Nebst den Strukturverhältnissen und kanzerogenen Wirkungen der Phorbolester wurden auch der kokarzinogene Effekt der Euphorbia ingens und die Einwirkung des Tumorwachstums auf den Kupfer-Mangan-Gewebegehalt erörtert. Mit dem heutigen Stand der Chemotherapie befaßten sich mehrere Vorträge und auch ein zusammenfassendes Referat; anschließend kam es zur Präsentation eines neuen Colchycin-Derivats. Die Rundtafelkonferenz, die sich mit den Antikonzipientenmitteln und der Tumorbildung befaßte, stellte fest, daß zur endgültigen Stellungnahme die Beobachtungszeit zu kurz ist, und eine definitive Anschauung nur im Laufe des nächstfolgenden Vierteljahrhunderts ausgebildet werden kann; unter den bisherigen Beobachtungen gibt es allerdings viele bedenkliche und fragliche Angaben. Einen besonderen Themenkreis bildet die mathematische Komputermethode der Szintigraphie und die Anwendung der verschiedenen Digitalisfilter, welche die sich auf Ergebnisse, Organlokalisation und Ausbreitung beziehenden Daten weitgehend verfeinern. Von Bedeutung waren auch die Planung der Tumorforschung und die Dokumentationsfragen behandelnden Vorträge; im Rahmen der letzterwähnten Thematik wurde unter anderem auch das in Heidelberg angewandte SABIRsche-System erörtert.

Zur Besprechung dieses wichtigen Themas versammelten sich Teilnehmer aus vielen Ländern. Es ist bedauerlich, daß in dieser kurzen Publikation nur jene Vorträge erschienen, die anderswo nicht veröffentlicht wurden.

H. JELLINEK

D. STÖWSAND

Paresen und epileptische Reaktionen im Initialstadium des Hirntraumas

Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1971. 65 Seiten mit 29 Abbildungen. DM 38.—

Die sich in der Spätphase von Schädeltraumen meldenden Paresen und motorische Erregungserscheinungen bildeten das Thema zahlreicher Untersuchungen. Der größte Verdienst des Verfassers ist, daß er die angeführten Veränderungen in der akuten Phase des Hirntraumas untersucht hat.

Die Monographie gliedert sich in 2 Teile. Der erste Teil enthält die Angaben von 123 Patienten, bei denen sich eine Parese zentralen Typs entwickelt hat; die 123 Fälle wurden aus einem 1732, ein akutes Schädeltrauma erlittenen Fälle umfassendes Material ausgewählt. Die Parese trat in 40 Fällen an der Seite des stumpfen Schädeltraumas und in 30 Fällen an der kontralateralen Seite auf; bei den ein Impressionstrauma erlittenen Patienten meldete sich die Parese — mit Ausnahme eines Falles — an der der direkten Einwirkung entsprechenden Seite. Die schwerere Parese erwies sich am häufigsten für eine faziobrachiokrurale Hemiparese, die sich in 77% der Fälle (in 86 von 123 Fällen) vollständig zurückentwickelte. Monoparesen waren von Beginn an milderen Grades und restituierten sich binnen eines Jahres. Die Beobachtungen zeigten, daß sich die anfängliche Lähmung auch bei Kindern in kurzer Zeit und vollständig zurückentwickelte.

Die bei ein Hirntrauma erlittenen Patienten vorgenommenen EEG-Untersuchungen zeigten, daß durch stumpfe Krafteinwirkung allgemeine Veränderungen herbeigeführt werden, während sich nach Impressionsfraktur dementsprechende, in erster Linie temporal lokalisierte Herdsymptome melden.

Mittels PEG-Untersuchung waren nach Hirntraumen keine spezifischen Abweichungen vorzufinden. Oberflächliche Schädigungen des Gyrus centralis lösten in manchen Fällen keine neurologischen Symptome aus. Der Umstand, daß die Verletzung einiger Abschnitte des parietalen Gebietes eine Parese zur Folge hatte, spricht für das Vorhandensein wichtiger primärer motorischer Gebiete.

Im zweiten Teil der Monographie werden die frühen epileptischen Anfälle

behandelt. Bei 107 (3%) der 3168, eine Hirnverletzung erlittenen Patienten meldeten sich epileptische Anfälle; diese spielten sich in der Mehrzahl der Fälle in den ersten 6 Stunden, in 46% der Fälle in der ersten Stunde und bei 3 Kindern unmittelbar nach dem Trauma ab. In 66 Fällen handelte es sich um einen fokalen motorischen Anfall, in 39 um einen generalisierten Anfall und in 1 Fall um einen Anfall Petit mal-Typs. In der Gruppe der eine Impressionsfraktur erlittenen Patienten traten fokale Anfälle signifikant häufiger auf. In 23 der 107 Fälle entwickelte sich ein Status epilepticus und in 8 Fällen eine Epilepsia partialis continua. In 17% der Fälle bildete sich ein intrakraniales Hämatom aus. Die Zahl der epiduralen Hämatome bei Kindern bzw. die der subduralen Hämatome bei Erwachsenen, lag in der Gruppe, in der sich der epileptische Anfall zwischen dem 3. und 7. Tag meldete, signifikant höher. In 55% der Fälle waren nebst den Anfällen auch Paresen zu beobachten.

Das Werk ist wahrhaftig lückenfüllend, da es die neurologische Literatur mit neuen Feststellungen bereichert.

Edit KÖRNYEI

J. KORT

Klebstoffe in der Chirurgie

F. K. Schattauer Verlag, Stuttgart 1971. 153 Seiten, 53 Abbildungen. DM 14,80

Die stürmische Entwicklung der operativen Disziplinen war nur durch die ständig verbesserte chirurgische Technik und unter Zuhilfenahme von einem neuentwickelten speziellen Instrumentarium möglich. Die methodischen Einengungen können nur mit neuen Verfahren und Materialien gemeistert werden. Hier bieten sich Gewebeklebstoffe in idealer Weise.

Die vorliegende Monographie befaßt sich vorerst mit der Geschichte der chirurgischen Naht, mit der Problematik der Nahttechnik und den Möglichkeiten des Ersatzes von Organ- und Gefäßnaht.

Kapitel V erörtert Chemie, Eigenschaften und Verhalten des Klebstoffes Methyl-2-cyanoacrylat in den Geweben.

Im Kapitel VII sind die bisherigen Untersuchungen zum nahtlosen Wundverschluß ausführlich besprochen.

Im Kapitel X sind die klinischen Fälle des Verfassers vorzufinden (Verschluß des Duodenumstumpfes, der Darmfistel, Verschluß von Speiseröhrendefekten, schließlich die Versiegelung von Lungenparenchymdefekten.

Die histologischen Befunde sprechen dafür, daß der nahtlose Wundverschluß mit Methyl-2-cyanoacrylat zu einer komplikationslosen Wundheilung führt.

Das Buch gibt eine Übersicht über ein neu erschlossenes Wissensgebiet. Es weckt nicht nur wissenschaftliches Interesse, sondern gibt gleichzeitig Antwort auf technische Lücken.

A. NEMES

H. CHIARI und M. WANKE: *Ösophagus*

M. WANKE: *Magen*

Spezielle pathologische Anatomie. Band 2. Teil 1. Herausgegeben von W. Doerr, G. Seifert und E. Uehlinger. Springer Verlag, Berlin—Heidelberg—New York. 1971. 1077 Seiten mit 474 Abbildungen. DM 380.— cca US $115,60

Ein kurzer Blick auf die sich mit der Frage befassende Literatur — die auf nicht weniger als 187 dicht gedruckten Seiten in der Reihenfolge der verschiedenen Veränderungen gruppiert, eine rasche Informationsmöglichkeit bietet — genügt um feststellen zu können, daß die Spezialisierung der Pathologie nicht weiter hinausgeschoben werden kann. Das Werk gliedert sich in zwei Teile. Der erste, dem Ösophagus gewidmete Teil enthält die klassische pathomorphologische Aufteilung und die bezüglichen Angaben. Weitaus zeitgemäßer und ausführlicher ist der zweite, die Problematik des Magens behandelnde Teil, in dem neben den allgemeinen anato-

mischen, physiologischen und histologischen Angaben die modernen funktionellen ultrastrukturellen Charakteristika des Magens eine Besprechung finden. Im Gegensatz zu den klassischen morphologischen Werken schlägt der Verfasser bei der Erörterung der Magenkrankheiten einen neuen Weg ein: Im Zusammenhang mit dem Magengeschwür wird z. B. nicht auf die Blutung eingegangen, da diese Frage im Kapitel der Kreislaufstörungen und Blutungen eine Besprechung findet; dieser Abschnitt befaßt sich mit der Differenzierung der verschiedensten Blutungen, mit den klassischen Krankheitsbildern, den neuentdeckten koagulopathischen und durch Thrombozytenkrankheit herbeigeführten Blutungen sowie mit den mechanischen oder infektiösen Blutungstypen. Die Frage des Magengeschwürs wird dagegen in mehreren Kapiteln — Aufbau des Ulkus, Pathogenese, gemeinsames Vorkommen mit anderen Krankheiten, experimenteller Ulkus — ausführlich dargelegt. Die auf klassischen Angaben beruhende Aufteilung der Tumoren in gut- und bösartige Typen wird durch ätiopathologische Kenntnisse und experimentelle Angaben ergänzt. Ein wichtiges Kapitel beschäftigt sich mit der exfoliativen Zytologie des Magens, dem Anwendungsgebiet des Verfahrens und den Zeichen der Malignität. In der Folge werden Korrelation bzw. Divergenz der Befunde der verschiedenen Untersuchungsmethoden — Röntgen, Gastroskopie, Gastrobiopsie, Gastrozytologie — analysiert. Der letzte Teil, welcher sich mit den postoperativen Magen- und Organveränderungen, Komplikationen und Symptomen befaßt, wird in erster Linie den Chirurgen von Nutzen sein. Im Rahmen einer kurzen Rezension kann ein dermaßen ausführliches Werk nur oberflächlich geschildert werden, soviel steht aber fest, daß Kenntnis und Analyse der in der Monographie festgelegten Anschauungen den Pathologen zur eindeutigen Stellungnahme in gewissen Fragenkomplexen verhelfen.

H. Jellinek

H. Martius und G. Martius

Geburtshilfliche Operationen

Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1971. 184 Seiten mit 177 Abbildungen. DM 24.—

Diese neubearbeitete 11. Auflage unterscheidet sich von der 1967 erschienenen 10. Auflage in erster Linie darin, daß sich die sich auf die Geburtsleitung beziehende Anschauung in der Zwischenzeit von Grund auf verändert hat. Kurzgefaßt bedeutet das, daß auf dem Gebiet der geburtshilflichen operativen Tätigkeit die prophylaktische Anschauung die Oberhand gewonnen hat. Einige geburtshilfliche Eingriffe, welche früher als absolut indiziert betrachtet wurden — z. B. Wendung auf den Fuß nach Braxton und Hicks, Beckeneingangszangenoperation, äußere Wendung, Wendung auf den Fuß bei Querlage usw. sind aus der zeitgemäßen geburtshilflichen Praxis verbannt worden. Im Falle von Entbindungen mit Beckenendlage betonen die Verfasser die Wichtigkeit des Verdachts eines Mißverhältnisses zwischen Becken und Frucht, und empfehlen im Interesse der Herabsetzung der perinatalen Mortalität, die Durchführung eines Kaiserschnitts. In dieser Frage schließen sie sich der Auffassung von Zoltán und Vara an, laut der der Kaiserschnitt stets rechtzeitig und nicht als ultimum Refugium vorgenommen werden soll.

Dieses völlig zeitgemäße, reich illustrierte und gut überblickbare Lehrbuch darf mit Recht auf das Interesse der Medizinstudenten und der Fachärzte rechnen.

I. Szemesi

M. PÖSCHL

Röntgendiagnostik der Skeleterkrankungen

Teil 4

Juvenile Osteo-Chondro-Nekrosen

Anhang: Coxa vara congenita und Protrusio Acetabuli Coxae

Redigiert von L. DIETHELM. Handbuch der Medizinischen Radiologie, Band V. 824 Seiten mit 586 Abbildungen. Springer Verlag, Berlin—Heidelberg—New York 1971. DM 426.— US $132.50

Der ganze mächtige Band beschäftigt sich mit einem bestimmten Kapitel der Röntgendiagnostik, namentlich mit den Osteo-Chondro-Nekrosen. Im Gegensatz zu den vorangehenden Bändern ist dieser 4. Teil die Arbeit eines einzigen Verfassers, was auch in der einheitlichen Anschauung, mit der die in zahlreichen Variationen erscheinenden Veränderungen besprochen werden, zum Ausdruck kommt. Die in der Literatur vorfindbaren ätiologischen Theorien erläutert der Verfasser sachlich und unabhängig von seiner eigenen Auffassung. Einen besonderen Wert der Monographie bildet die eingehende Darlegung der Problematik der Unfallsrehabilitation bzw. Unfallsbegutachtung sowie die der sportmedizinischen Beziehungen, da es sich hierbei um die meist kritischen Fragen der Praxis handelt.

Angesichts dessen, daß die Frage, ob gewisse Veränderungen aseptischen Typs sind oder nicht, zur Zeit noch viel diskutiert wird, hat der Verfasser vielerorts das Wort aseptisch vermieden. Neuartig ist, daß die Statik des Hüftengelenks unter den ätiologischen Faktoren, jedoch in einem separaten Kapitel besprochen wird. Übrigens stehen die Probleme des Hüftengelenks im Mittelpunkt der Arbeit und dies mit vollem Recht, da ja die sich auf diesem Gebiet meldenden Osteo-Chondro-Nekrosen auch von therapeutischem Standpunkt aus bedeutungsvoll sind. Auch das ist kein Zufall, daß die Blutversorgung dieses Gebietes mit Hilfe anschaulicher, vitaler und postmortaler Angiogramme eine ausführliche Besprechung findet. Die zeitgemäße Anschauung des Verfassers widerspiegelt sich auch darin, daß die Beziehungen der Blutversorgung im Zusammenhang mit der KÖHLERschen I. Krankheit sowie anderer Veränderungen eingehend analysiert werden. Die fast in Vergessenheit geratene, neuestens aber wiederentdeckte ätiologische Theorie der PERTHESschen Erkrankung zitiert der Verfasser ebenfalls in seiner sachlichen Art, indem er weder für, noch gegen diese Anschauung eine Stellung einnimmt.

Ein besonderer Verdienst der Monographie ist die kurze Erörterung der Therapie eines jeden Krankheitsbildes, da ja der Röntgenologe schon wegen den Kontrolluntersuchungen auch die diesbezüglichen Kenntnisse beherrschen muß.

E. HAJÓS

Actualités néphrologiques de l'hôpital Necker 1970

Flammarion et C^ie^, éditeur, Paris 1971. 284 pages

Le symposium était consacré à l'immunologie des maladies glomérulaires.

BERGER et coll. ont étudié par immunofluorescence 600 biopsies rénales faites au cours des néphropathies les plus diverses et 100 biopsies de reins transplantés. Ils soulignent que la plupart des variétés anatomo-cliniques des glomérulonéphrites sont marquées par la présence de dépôts d'une composition spécifique. Cette diversité immunochimique reflète vraisemblablement des différences immunopathologiques.

DIXON et coll. constatent que l'étude des glomerulonéphrites immunologiques expérimentales a mis en évidence deux mécanismes pathogènes principaux qui peuvent léser les glomérules. Ces deux

mécanismes semblent d'être responsable pour la majorité des cas de glomérulonéphrite humaine: 1. anticorps capables de réagir avec des antigènes appartenant aux glomérules; 2. formation de complexes circulants anticorps-antigènes non glomerulaires et le trappage d'une partie de ces complexes dans les glomérules.

VASSALLI et MCCLUSKEY suggèrent que le dépôt de fibrine dans les glomérules est un mécanisme pathogènique de première importance dans la séquence d'événements conduisant à l'oblitération progressive des capillaires glomerulaires.

MERRILL pense que la glomérulonéphrite des isogreffons rénaux humains répresente la récidive de la maladie des reins. Dans les allogreffons, la néphrite peut également représenter une recidive, ou faire partie du processus de rejet, ou encore être une maladie primitive acquise.

SOOTHILL et BARRATT soulignent que certains malades porteurs d'une protéinurie hautement sélective et de lésions glomérulaires minimes ne répondent pas aux corticoïdes et, parmi eux, certains répondent rapidement à la cyclophosphamide.

ZECH et coll. analysent les problèmes infectieux des insuffisances rénales aiguës. Selon le germe en cause, les lésions rénales observées sont différentes. Les septicémies à staphylocoque, les leptospiroses, les rickettsioses sont des facteurs de néphrite interstitielle tandis que les septicémies à germe Gram-négatif par les phénomènes de choc toxi-infectieux entrainent plutôt des lésions tubulo-interstitielles.

Ce livre excellent parait parallèlement en langue anglaise sous le titre «Advances in Nephrology».

F. RÉNYI-VÁMOS

Homoiostase

Anaesthesiologie und Wiederbelebung. Vol. 60. Bericht über das Symposion am 2. und 3. Oktober 1970 in Mainz. Herausgeber: Ahnenfeld, F. W. und Halmágyi, M. Springer Verlag, Berlin—Heidelberg—New York 1972. 192 Seiten, 50 Abbildungen. DM 68,—; US $21.20

Die Wiederherstellung und Aufrechterhaltung der Homoiostase gehört zu den Grundproblemen der Intensivtherapie. Das Buch bespricht diejenigen großen Zusammenhänge, die das Verständnis der inneren Verflechtungen der einzelnen lebenswichtigen vitalen Funktionen ermöglicht.

HALMÁGYI betont in der Einleitung, daß nach dem Prinzip der multilateralen Therapie, die Störungen der Homoiostase nie isoliert auftreten; daher sollen alle maßgebenden relevanten Einflußgrößen der einzelnen vitalen Funktionssysteme gleichzeitig normalisiert bzw. die eventuellen letalen Auswirkungen vorübergehend nicht normalisierbarer Parameter durch geeignete therapeutische Änderung der relevanten Einflußgrößen kompensiert werden.

Im Teil A befassen sich 11 Vorträge mit den Störungen der Lungenfunktionen und mit ihrer Behandlung. Nach DÖLP sind bei der klinischen Diagnostik folgende Störungsfaktoren zu analysieren oder auszuschließen: Atemluft, Störungen der Atemregulation, Hindernisse in den Atemwegen, Thoraxveränderungen, Diffusion und Lungenkreislauf, schließlich die Transportfähigkeit des Blutes.

Nach DUDZIAK können für die Beurteilung der Atmung folgende Kriterien herangezogen werden: die dynamischen Ventilationsgrößen, die arterielle bzw. venöse Blutgasanalyse und die Analyse der Exspirationsluft.

In einem anderen Vortrag faßt DUDZIAK die pathologischen Möglichkeiten folgendermaßen zusammen: Verdickung der alveolokapillaren Membran, Verkleinerung des Alveolarraums, Verkleinerung der Kapillardiffusionsfläche, Verkleinerung der Diffusionskonstanten des Kapillarblutes und Verringerung der Kontaktzeit.

Teil B wird den Störungen der Kreislauffunktion und ihrer Therapie gewidmet (12 Vorträge). STAUCH ist der Ansicht, daß eine ganze Reihe von kardialen Ursachen für die Störungen der Gewebeperfusion verantwortlich sein kann. In den meisten Fällen sind sie jedoch vor einem chirurgischen Eingriff mit ausreichender Genauigkeit zu diagnostizieren und behandeln. Eine akute Behandlung ist bei plötzlichen Störungen notwendig, wozu besonders die Rhythmusstörungen gehören.

Die Angaben von ECKART sprechen dafür, daß die Störungen der Herzmuskelkontraktilität, die Herzrhythmik und die mechanische Behinderung der zu Herzauswurfleistung durch eine Abnahme des Herzzeitvolumens zu einer unzureichenden Blutversorgung der Körperperipherie und mit Entwicklung einer Gewebshypoxidose

zum Vollbild des kardiogenen Schocks führen. Dieser Teil enthält die Vorträge über die Störungen der Mikrozirkulation (11 Vorträge), der Herzfunktion (5 Vorträge), des Kalium-, Kalzium- und Magnesiumhaushaltes (6 Vorträge), die Hypovolämie (7 Vorträge) und über die Störungen des Sauerstofftransportes (4 Vorträge).

Teil C berichtet über die Störungen des Säure-Basen-Haushaltes und ihre Therapie (9 Vorträge). STAUCH stellt fest, daß die Störungen des Säure-Basen-Haushaltes durch die Verminderung der Kontraktilität der Herzmuskelzelle zur Verminderung der Gewebsperfusion beitragen.

GROTE betont, daß wenn das pO_2 im arteriellen bzw. venösen Hirnblut auf 60 mmHg bzw. 30—35 mmHg fällt, kritische Bedingungen für die zerebrale Sauerstoffversorgung eintreten.

Im Teil D (1 Vortrag) werden die wichtigsten Fragen bei der Beurteilung vitaler Funktionen zusammengefaßt.

Die inhaltliche Wiedergabe der Gespräche wird für die klinische Alltagsarbeit eine wesentliche Hilfe leisten.

K. SZÁNTÓ

H. PFLÜGER

Anästhesie in der Praxis

F. K. Schattauer Verlag, Stuttgart 1971. 138 Seiten mit 69 Abbildungen. DM 17.80

Während auf dem Gebiet der klinischen Anästhesiologie im letzten Dezennium gewaltige Fortschritte zu verzeichnen sind, beherrscht innerhalb der kleinen Chirurgie die Lokalanästhesie das Feld.

Die Schmerzbekämpfung bei kleinen operativen Eingriffen bringt in der ärztlichen Praxis eine Reihe von Problemen mit sich, die von individuellen Gegebenheiten abhängig sind. Die Verfahren sind mit den Kentnissen über ihre Durchführung, Grenzen und Gefahren verkettet.

Das Ziel der vorliegenden Monographie ist das Erfassen der Diskussionspunkte, Erinnern an bewährte Methoden der Praxis und Anregung zur Überprüfung des eigenen Vorgehens.

Das Buch befaßt sich mit der Risikoverminderung durch Anamnese, Überlegungen zur Allgemeinnarkose, Prämedikation, mit der Intubation, Inhalationsnarkose, mit den Mitteln mit geringer Narkosebreite, mit der Stellatumblockade, intravenöser Narkose, Muskelrelaxanzien. Ausführlich werden Lokalanästhesie und Behandlung von Zwischenfällen besprochen.

Der Verfasser betont, daß die Durchführung einer Narkose eine ärztliche Tätigkeit und nicht die einer Hilfskraft darstellt.

Die Monographie wird jedem sich mit Anästhesie befassenden Arzt von Nutzen sein.

A. HAMVAS

Stoffwechsel

Pathophysiologische Grundlage der Intensivtherapie. Anaesthesiologie und Wiederbelebung, Band 58. Bericht über das Symposium am 2. und 3. Oktober 1970 in Mainz. Herausgeber: Lang, K., Frey, R. und Halmágyi, M. Springer Verlag, Berlin—Heidelberg—New York 1972. 142 Seiten mit 73 Abbildungen. DM 48,—; US $15.00

Der intravenösen Ernährung kommt bei der Behandlung schwerstkranker Patienten im Rahmen der Intensivtherapie eine besondere Bedeutung zu. Die Stoffwechselfolgen von Nahrungskarenz, Trauma und Schock verursachen tiefgreifende Veränderungen im Zellstoffwechsel. Die Themenstellung des Symposions erfaßte in erster Linie die grundlegenden theoretischen Kenntnisse über das Stoffwechselgeschehen bei Nahrungskarenz.

14 Vorträge wurden gehalten.

MERTZ betonte, daß neuerdings unter Wirkung von Cyproheptadin, einem Histamin und Serotonin-Antagonisten, als Zufallsbefund eine Steigerung von Appetit und Körpergewicht sowohl bei Kindern als auch bei erwachsenen Personen nachgewiesen werden konnte.

Nach VINNARS und Mitarb. hat das Verhältnis essentielle Aminosäuren/nichtessentielle Aminosäuren keinen deutlichen

Einfluß auf den nutritiven Effekt, wenn nur der Minimalbedarf an essentiellen Aminosäuren gedeckt wird.

HELLER befaßte sich mit den Folgen des Proteinmangels in der Schwangerschaft. Die Untersuchungen lassen folgende Feststellungen zu: Die Folgen des Proteinmangels während der Schwangerschaft sind für die Mutter von der Schwere und Dauer des Proteindefizits abhängig. Für den Foetus spielt dagegen in erster Linie der Zeitpunkt eine Rolle, in welchem er von dem Proteindefizit betroffen wird.

SCHULTIS und HAHN sind der Ansicht, daß die infolge Trauma und Schock entstehenden Störungen lediglich Funktionen zur Sicherung der Ergotropie für die Überwindung einer Aggression seien und so für den Kranken vorteilhaft sein müssen.

ALLGÖWER und Mitarb. zeigten, daß die posttraumatische Resistenzschwäche des Patienten unter Umständen weniger durch bakterielle Invasion als durch den Verlust seiner »biochemischen Integrität« bestimmt ist.

KONRAD und Mitarb. sind der Meinung, daß die alimentäre Mangelkomponente des postoperativen Stickstoffverlusts bereits in der frühen Phase wirkungsvoll bekämpft werden kann, und daß anderseits anabole Steroide nicht nur in Kombination mit vermehrtem Eiweißangebot, sondern auch allein die postoperative Bilanz verbessern können.

F. BALOGH

H. FÖDISCH
Feingewebliche Studien zur Orthologie und Pathologie der Papilla Vateri

Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1972. 58 Seiten mit 44 Abbildungen und 23 Tabellen. DM 48.—

Den Veränderungen der Papilla Vateri wird in der Chirurgie der Gallenwege eine stets größere Bedeutung beigemessen. Im Laufe der vergangenen zwei Jahrzehnte erschienen zahlreiche diesbezügliche Mitteilungen über die zur Zeit noch ungelösten Problematik des morphologischen Substrats der klinischen Papillenstenose.

FÖDISCH entnahm die Papille von 500 Leichen, mitsamt ihrer unmittelbaren Umgebung und untersuchte gleichzeitig das extrahepatische Gallensystem mit besonderer Rücksicht auf die Anwesenheit von Steinen, Entzündungen in dem die Gallenblase umgebenden Gebiet und auf den Choledochusdurchmesser usw. Die Papillen wurden in Serienschnitten aufgearbeitet, und mit Hämatoxylin-Eosin bzw. nach VAN GIESON gefärbt. In 18 Fällen wurde auch operativ gewonnenes bioptisches Material aufgearbeitet. Der Monographie liegen diese Untersuchungen zugrunde. Vor allem wird die normale Gewebestruktur der Papille beschrieben und hierzu bemerkt, daß ein sog. normales Bild nur bei Personen unter 30 Jahren vorzufinden war. In 27 ausgewählten frischen Fällen untersuchte der Verfasser mit speziellen histochemischen Methoden die Funktion der Epithelzellen der Schleimhaut und gelangte dabei zur Feststellung, daß die Papille ein Schleimgemisch produziert, d.h. daß sie nicht nur eine mechanische sondern auch eine sezernierende Funktion ausübt.

Die bei Personen über 30 Jahren vorgefundenen pathologischen Veränderungen sind in 3 Gruppen eingeteilt:

1. Papillitis
2. Schleimhauthyperplasie
   a) glanduläre
   b) fibrogranduläre
3. Adenomyosis
   a) homologe
   b) heterologe

Im Laufe der statistischen Bewertung des Materials ergab sich, daß unter homologer Adenomyosis, Schleimhauthyperplasie, Papillitis und dem Steinleiden der Gallenwege ein signifikanter Zusammenhang besteht, während die heterologe Adenomyosis eine selbständige pathologische Veränderung darstellt. Aufgrund pathologischer Erwägungen wird die Ansicht vertreten, daß durch das Steinleiden der Gallenwege eine Papillitis herbeigeführt wird, welche Veränderung unter Umständen die Entwicklung einer Schleimhauthyperplasie bzw. einer homologen Adenomyosis zur Folge hat.

Die Untersuchungen führten zur Feststellung, daß Papillitis, Schleimhauthyperplasie sowie Adenomyosis als die morphologischen Substrate der klinischen Papillenstenose zu betrachten sind.

Die Auswirkungen der Papillenstenose auf die Bauchspeicheldrüse, ferner die zwischen dem sog. postcholezystektomischen Syndrom und der Papillenstenose bestehenden kausalen Zusammenhänge werden in einem separaten Kapitel besprochen.

Das gründliche pathologische Studium ist sowohl dem Pathologen, als auch dem Kliniker lückenfüllend und bietet über den heutigen Stand der morphologischen Forschungen genaue Aufklärungen. Stil, Ausstattung und Übersichtlichkeit der Monographie sowie das technische Niveau der Abbildungen sind musterhaft.

E. MESTER

Anaesthesie bei Eingriffen an endokrinen Organen und bei Herzrhythmusstörungen

Anaesthesiologie und Wiederbelebung, Vol. 56. Herausgegeben von K. HUTSCHENREUTER und M. ZINDLER. Beiträge zu den Themen »Anaesthesie bei Eingriffen an endokrinen Organen« und »Anaesthesie und Herzrhythmusstörungen« der XI. gemeinsamen Tagung der Österreichischen, Schweizerischen und Deutschen Gesellschaften für Anästhesiologie und Wiederbelebung von 3. bis 6. Sept. 1969 in Saarbrücken. Springer Verlag, Berlin—Heidelberg—New York 1972. 223 Seiten und 82 Abbildungen. DM 38,—; US $11.90

Die Publikationen aller Referate über die Hauptthemen sowie der beiden Rundgespräche erfolgt in drei Bänden der Schriftenreihe »Anaesthesiologie und Wiederbelebung«. Dieser letzte der drei Bände enthält in seinem ersten Teil die Vorträge über »Anästhesie bei Eingriffen an endokrinen Organen« und in seinem zweiten Hauptabschnitt die Podiumdiskussion »Anaesthesist und Herzrhythmusstörungen«.

Im Material von ZINGG wurden 443 Hypophysektomien durchgeführt. Hierbei kamen zwei verschiedene Narkosetechniken zur Anwendung: 1. Neurolept-Analgesie, Muskelrelaxation, Beatmung mit Wechseldruck bei Kraniotomien, 2. Inhalationsnarkose mit N_2O–O_2–Penthran oder Fluothan und Spontanatmung bei stereotaktisch ausgeführter, transnasaler Hypophysektomie.

MUSCHOLL führt Beispiele an, nach denen die Erregung der α- und β-Rezeptoren je nach Organen entweder synergetische oder antagonisierende oder qualitativ verschiedenartige Reaktionen bewirkt.

KEMINGER ist der Ansicht, daß in Fällen, in denen trotz Ausschöpfung aller therapeutischen Maßnahmen kein befriedigender Erfolg erzielt wird, oder bei Hyperthyreosen, die in Kürze operiert werden sollen, sind mit Hilfe von Propranolol auch die schwersten Hyperthyreosen operationsreif zu bekommen.

ERBSLÖH und L'ALLEMAND betonen, daß bei Myasthenikern, bei denen das Mestinon sich präoperativ nicht unter 360 mg/Tag reduzieren läßt, wegen des erhöhten Operationsrisikos die Indikation der Thymektomie nur ausnahmsweise gestellt werden kann.

Nach HOSSLI und Mitarb. wird bei Phäochromozytom-Operationen durch präoperative Behandlung mit einem langwirkenden Blocker (Phenoxybenzamin) eine protrahierte Vasodilatation erzwungen und die Zirkulation durch Blut zu Normovolämie aufgefüllt. Halothan und Methoxyfluran sind geeignete Narkosemittel.

Bei der Podiumdiskussion über »Anaesthesist und Herzrhythmusstörungen« wurden zahlreiche Themen besprochen: Probleme des Reizleistungssystems, Wirkungen von Narkosemitteln auf Erregungsbildung und -leitung, Klinik und Behandlung usw.

Das Buch wird einem recht großen Lesekreis von Bedeutung sein.

K. SZÁNTÓ

H. K. Zinser

Mammakarzinom

Diagnose und Differentialdiagnose. Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1972. 126 Seiten mit 64 Abbildungen. DM 29.70

Der Verfasser, Chefarzt der gynäkologischen Abteilung des Evangelischen Krankenhauses Köln, schreibt in der Einleitung, daß die Monographie einerseits den praktizierenden Arzt anspricht, der den ersten Befund erhebt, anderseits den Kliniker, der die Untersuchungen weiterführt und abschließt. Dementsprechend behandelt die Arbeit zuerst die Anatomie, Physiologie, die angeborenen und erworbenen Anomalien der weiblichen Brust. Im nächsten Kapitel werden epidemiologische Angaben sowie aufgrund der neuesten Operationsergebnisse die der Früh- — möglichst der präklinischen — Diagnose dienenden klinischen und ergänzenden Methoden erläutert. In diesem Teil finden Mammographie, Galaktographie, Transillumination, Infrarotthermographie, zytologische Untersuchung des Mammasekrets, Nadelbiopsie und Exzisionsbiopsie eine ausführliche Besprechung. Das darauffolgende, mit vielen Abbildungen bereicherte Kapitel befaßt sich mit den eigenartigen Erscheinungsformen des Mammakarzinoms sowie mit den Fragen der Rezidive und Metastasen. Der Pathomorphologie und der Differentialdiagnostik des Mammakarzinoms sind separate, ausführliche Kapitel gewidmet.

Bedauerlicherweise werden in der Monographie die therapeutischen Fragen, von einigen Bemerkungen abgesehen, nicht behandelt und es fehlt auch ein Hinweis auf die Notwendigkeit der in gewissen Altersgruppen regelmäßig erforderlichen Mamma-Reihenuntersuchungen.

Dieses ausgezeichnet illustrierte, in klarem Stil geschriebene und in sorgfältiger Ausstattung herausgebrachte Werk kann den sich für die Frage interessierenden Fachleuten aufrichtig empfohlen werden.

E. Mester

Das Ultrakurznarkoticum Methohexital

Anaesthesiologie und Wiederbelebung, Vol. 57. Herausgegeben von C. Lehmann. Bericht über das Internationale Methohexital-Symposion am 5. Dezember 1970 in Frankfurt/M. Springer Verlag, Berlin—Heidelberg—New York 1972. 188 Seiten, 55 Abbildungen. DM 28,—; US $8.80

Das Methohexital ist eine besondere Substanz. Es ist ein Barbiturat, etwas weniger toxisch für das Herz und sehr viel stärker wirksam als die bisher bekannten Barbiturate.

Dieses Ultrakurznarkotikum, das 1954 entwickelt und 1960 eingeführt wurde, fand zunächst fast ausschließlich in den Vereinigten Staaten Anwendung. Erst die erneute und intensive Suche nach einem Ultrakurznarkotikum, das den bisherigen Forderungen entspricht, einen schnellen Wirkungseintritt und eine kurze Erholungsphase, also eine rasch wiederhergestellte Straßenfähigkeit sichert und dabei das Risiko exzessiver Histaminfreisetzung ausschließt, verhalf dem Präparat zum Durchbruch.

Am Symposion wurden pharmakologische und physiologische (5 Vorträge), ferner klinische Referate (15 Vorträge) gehalten.

Whitman betonte, daß Methohexital ebenso gründlich wie die anderen intravenösen zur Anästhesieeinleitung dienenden Substanzen untersucht wurde. Es bietet Vorzüge hinsichtlich einer raschen Erholung, minimaler Herz-Kreislauf-Depression und relativ geringer kumulativer Effekte; es reizt die Gewebe weniger als andere häufig verwendete intravenöse Mittel und eignet sich auch zur intramuskulären Verabreichung bei Kindern. Ein weiterer Vorteil von Methohexital ist seine hohe Wirksamkeit.

Lehmann verwendete Methohexital in etwa 62 000 Fällen, von denen etwa 43% auf Kurznarkosen, etwa 45% auf Narkoseeinleitungen und -weiterführungen und etwa 12% auf die Kombination mit Neuroleptanalgesie entfielen. Die außerordentlich rasche Erholung mit schneller Wiederkehr der Orientierungs-, Geh- und Straßenfähigkeit erlaubt auch bei alten

Menschen eine baldige Entlassung ambulant Behandelter nach Hause. Wegen seiner geringen Nebenwirkungen und fast völligen Fehlens von Kontraindikationen bewährt sich das Präparat auch in Risikofällen zur Narkoseeinleitung und -weiterführung.

Die anderen Vorträge befaßten sich mit der Verwendung des Methohexitals bei Elektroschockbehandelten, chirurgischen Notfällen, Risikofällen, Risikopatienten in der Urologie, bei Kaiserschnitt.

Besonders interessant und wertvoll sind die physiologischen und pharmakologischen Referate, weil sie über den Wirkungsmechanismus des Methoxitals und damit der Narkose im allgemeinen informieren.

Das Buch bietet einem breiten Kreis von Interessenten einen guten Überblick über zahlreiche Fragen der Anästhesiologie.

E. Rosdy

Printed in Hungary

A kiadásért felel az Akadémiai Kiadó igazgatója

Műszaki szerkesztő: Zacsik Annamária

A kézirat nyomdába érkezett: 1972. VIII. 22.

Terjedelem: 9,75 (A/5) ív, 56 ábra, 2 színes

72.74033 Akadémiai Nyomda, Budapest — Felelős vezető: Bernát György

RÖNTGENANATOMIE DES MENSCHLICHEN GEFÄSSSYSTEMS

von Gy. Luzsa

In deutscher Sprache · 383 Seiten · Ganzleinen
Erscheint auch in russischer Sprache

AUGENÄRZTLICHE DIFFERENTIALDIAGNOSE DER GEHIRNTUMOREN

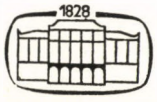
von P. Weinstein

In deutscher Sprache · 185 Seiten · Ganzleinen
Eine Gemeinschaftsausgabe mit Ferdinand Enke Verlag, Stuttgart

RECENT PROGRESS IN THE STUDY OF DISORDERS OF THE COLON AND RECTUM

Proceedings of the 4th International Congress of Hedrologicum Conlegium — June 1970 Budapest — Hungary
Herausgegeben von S. Drobni und M. Fehér

In englischer Sprache · Etwa 450 Seiten · Ganzleinen



AKADÉMIAI KIADÓ

Verlag der Ungarischen Akademie der Wissenschaften
Budapest

DIE ENDOSKOPISCHE BIOPSIE

(Ein Rundtischgespräch)

herausgegeben von I. WITTMAN

Im Kampf gegen den Krebs des Verdauungstraktes erlangen in den letzten 10 Jahren die Endoskopie und die sich daran anschließende gezielte Biopsie hervorragende Bedeutung, da die frühzeitige Krebsdiagnose in erster Linie durch die endoskopische Biopsie ermöglicht wird. In dieser Arbeit werden die neuesten Methoden und Möglichkeiten der gezielten Biopsie im Anschluß an die endoskopische Untersuchung des Ösophagus, Magens, Dünndarms, Dickdarms, Mastdarms und der Leber diskutiert. Die lichtmikroskopische Untersuchung des bioptischen Materials und die Möglichkeiten der nativen und elektronenmikroskopischen Untersuchung werden behandelt sowie die histochemischen Verfahren und neuen Methoden der histologischen Technik dargestellt.

In deutscher Sprache · 164 Seiten · Ganzleinen

AKADÉMIAI KIADÓ
Verlag der Ungarischen Akademie der Wissenschaften
B u d a p e s t

VI. JAHRESTAGUNG DER ÖSTERREICHISCHEN GESELLSCHAFT FÜR GEFÄSSCHIRURGIE

gemeinsam mit der

Deutschen Gesellschaft für Angiologie und der Schweizerischen Gesellschaft für Angiologie

KLAGENFURT/Kärnten, 21. bis 23. Juni 1973

Themen:

1. Experimentelle Gefäßchirurgie
2. Rekonstruktive Venenchirurgie
3. Iatrogene Gefäßschäden

Anfragen sind zu richten an:

Prof. Dr. F. JUDMAIER, Landeskrankenhaus Klagenfurt, Chirurgische Abteilung, St.-Veiter Straße 47, A—9010 Klagenfurt

The Dutch Orthopaedic Association, on the occasion of its 75th anniversary, is happy to announce the

INTERNATIONAL CONGRESS ON

THE KNEE JOINT

"*Recent advances in basic research and clinical aspects*"

13—15 September, 1973 Rotterdam, the Netherlands

ANNOUNCEMENT

10th CONGRESS OF THE EUROPEAN DIALYSIS AND TRANSPLANT ASSOCIATION

Vienna, Austria

June 28th—30th, 1973

Congress President: B. Watschinger, Congress Secretariat: Wiener Medizinische Akademie, 1090 Wien, Alser Strasse 4

The 8th Congress of the European Society for Experimental Surgery will be held in Oslo, Norway, May 2—5, 1973.

Application forms and further information may be obtained from:

H. F. Klingenberg, Congress Department, P.O. Box 87, Oslo 1, Norway.
Scientific presentations should be submitted to the same address *not later than 15th January.*

The *Acta Chirurgica*, a periodical of the Hungarian Academy of Sciences in the field of medical sciences, publish original scientific treatises in surgery and related disciplines (general surgery, surgical aspects of gynecology, urology, rhino-oto-laryngology, orthopaedics, ophthalmology as well as nerve and brain surgery, pulmonary, oral surgery, heart and blood-vessel surgery) in English, German, French or Russian, with abstracts in languages other than that of the paper.

The *Acta Chirurgica* appear in one volume per year, on some four hundred pages, divided into four fascicules issued quarterly.

Manuscripts should be addressed to

Acta Chirurgica
Budapest VIII., Üllői út 78/b, Urológiai Klinika

The rate of subscription is $ 16.00 a volume.

Orders may be placed with *Kultúra* Hungarian Trading Company for Books and Newspapers (Budapest 62, POB 149, Hungary) or with representatives abroad.

Les *Acta Chirurgica*, une nouvelle revue de l'Académie des Sciences de Hongrie, publient des communications scientifiques originales du domaine de la chirurgie et ses disciplines voisines (chirurgie générale, gynécologie, urologie, oto-rhino-laryngologie, orthopédie, ophthalmologie, ainsi que la neuro-chirurgie, chirurgie du poumon, stomatologie, chirurgie du coeur et des vaisseaux sanguins, etc). Les langues des communications sont: le français, l'anglais, l'allemand ou le russe, avec des résumés en d'autres langues que celle de la communication.

La revue *Acta Chirurgica* est un périodique publié en un volume par an — 400 pages environ — réparti en quatre livraisons: à paraître chaque trimestre.

On est prié d'envoyer les manuscrits destinés à la rédaction à l'adresse suivante:

Acta Chirurgica
Budapest VIII., Üllői út 78/b, Urológiai Klinika

Les prix de l'abonnement est de $ 16.00 par volume.

On peut s'abonner à la Société Hongroise pour le Commerce de Livres et de Journaux *Kultúra* (Budapest 62, POB 149, Hongrie) ou à l'étranger chez tous les représentants ou dépositaires.

Журнал Академии Наук Венгрии по медицинским наукам *Acta Chirurgica* публикут научные трактаты из области хирургических дисциплин (общая хирургия, гинекология, урология, ото-рино-ларингология, офтальмология, ортопедия, также как и нейрохирургия, легочная хирургия, стоматология, сосудистая хирургия, хирургия сердца и т. д.) на русском, английском, немецком или французском языках, с краткими резюме на языках, отличных от языка данной статьи. Авторами трактатов являются выдающиеся венгерские и зарубежные ученые.

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

Предназначенные для публикации рукописи следует направлять по адресу:

Acta Chirurgica
Budapest VIII., Üllői út 78/b, Urológiai Klinika

Подписная цена — $ 16.00 за том.

Заказы принимает предприятие по внешней торговле книг и газет *Kultúra* (Budapest 62, POB 149) или его заграничные представительства и уполномоченные.

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

ALBANIA

Drejtorija Qëndrone e Përhapjes dhe Propagandimit të Librit
Kruga Konferenca e Pazes
Tirana

AUSTRALIA

A. Keesing
Box 4886, GPO
Sydney

AUSTRIA

Globus
Höchstädtplatz 3
A-1200 Wien XX

BELGIUM

Office International de Librairie
30, Avenue Marnix
1050 Bruxelles
Du Monde Entier
162, rue du Midi
1000 Bruxelles

BULGARIA

Hemus
11 pl Slaveikov
Sofia

CANADA

Pannonia Books
2, Spadina Road
Toronto 4, Ont.

CHINA

Waiwen Shudian
Peking
P. O. B. 88

CZECHOSLOVAKIA

Artia
Ve Smečkách 30
Praha 2
Poštovní Novinová Služba
Dovoz tisku
Vinohradská 46
Praha 2
Mad'arská Kultura
Václavské nám. 2
Praha 1
Slovart A. G.
Gorkého
Bratislava

DENMARK

Ejnar Munksgaard
Nörregade 6
Kopenhagen-K

FINLAND

Akateeminen Kirjakauppa
Keskuskatu 2
Helsinki 10

FRANCE

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

GERMAN DEMOCRATIC REPUBLIC

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

GERMAN FEDERAL REPUBLIC

Kunst und Wissen
Erich Bieber
Postfach 46
7 Stuttgart 1

GREAT BRITAIN

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

HOLLAND

Swetz and Zeitlinger
Keizersgracht 471—478
Amsterdam C.
Martinus Nijhof
Lange Voorhout 9
The Hague

INDIA

Hind Book House
66 Babar Road
New Delhi 1

ITALY

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

JAPAN

Kinokuniya Book-Store Co. Ltd.
826 Tsunohazu 1-chome
Shinjuku-ku
Tokyo
Maruzen and Co. Ltd.
P. O. Box 605
Tokyo-Central 100-31

KOREA

Chulpanmul
Phenjan

NORWAY

Tanum-Cammermeyer
Karl Johansgatan 41—43
Oslo 1

POLAND

Ruch
ul. Wronia 23
Warszawa

ROUMANIA

Cartimex
Str. Aristide Briand 14—18
Bucureşti

SOVIET UNION

Mezhdunarodnaya Kniga
Moscow G—200

SWEDEN

Almquist and Wiksell
Gamla Brogatan 26
S—101 20 Stockholm

USA

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

VIETNAM

Xunhasaba
19, Tran Quoc Toan
Hanoi

YUGOSLAVIA

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

30. I. 1973.

Index: 26.008

Acta CHIRURGICA

ACADEMIAE SCIENTIARUM HUNGARICAE

5232

ADIUVANTIBUS: A. GLAUBER, M. RADNÓT, F. RÉNYI-VÁMOS, P. RUBÁNYI, L. SURJÁN, I. ZOLTÁN

REDIGIT: A. BABICS

INDEX:

Péterffy, P., Péterffy, P. JR., Kerekes, S.: Über die Magensegmente 337

Halmai, T., Mórocz, J.: Diagnostische und therapeutische Probleme der Niereneiterung aus pathophysiologischer Sicht 349

Mándi, B., Hadházy, Cs., Soltész, Katalin, Balázs, G.: Über die Heilung von Knochenwunden bei experimentellem Lathyrismus ... 357

Alánt, O., Bodnár, A.: Hyperinsulinismus: Einwirkung des Pankreasinsuloms und dessen Entfernung auf das Blutgerinnungssystem ... 367

Málnási, S., Lehrner, J., Schwarz, J.: Immune Reaction Manifesting with Anterior Uveitis and Urogenital Disease: Prostaglandins as Haptens 375

Bornemisza, Gy., Furka, I., Gyurkó, Gy,. Czehelnik, R.: Experimental Heterotopic Liver Transplantation 385

Lénárt, G., Pintér, J., Kéry, L.: Callus: Physical and Biochemical Studies 395

Tarsoly, E., Mateescu, P.: Histologische und enzymhistochemische Untersuchungen über die Wirkung langdauernder Testosteronverabreichung auf den Epiphysenknorpel bei Ratten 403

Bornemisza, Gy., Czehelnik, R.: Closure of Experimental Hepatic Wounds with Adhesive and Absorbable Cellulose 413

Kudász, J., Husvéti, S,. Besznyák, I.: Surgical Management of the Superior Vena Cava Syndrome 419

Recensiones 433

ACTA CHIR. HUNG. TOMUS XIII * FASCICULUS 4

AKADÉMIAI KIADÓ, BUDAPEST
1972

ACTA CHIRURGICA

ACADEMIAE SCIENTIARUM HUNGARICAE

A MAGYAR TUDOMÁNYOS AKADÉMIA ORVOSTUDOMÁNYI FOLYÓIRATA

FŐSZERKESZTŐ:

Dr. BABICS ANTAL akadémikus

SZERKESZTŐ:

Dr. RÉNYI-VÁMOS FERENC, az orvostudományok doktora

A SZERKESZTŐSÉG CÍME: 1082 BUDAPEST, ÜLLŐI ÚT 78/b, UROLÓGIAI KLINIKA
KIADJA AZ AKADÉMIAI KIADÓ, BUDAPEST V., ALKOTMÁNY U. 21.

Az *Acta Chirurgica* német, angol, francia, ill. orosz nyelven tudományos értekezéseket közöl a sebészet (általános sebészet, nőgyógyászat, urológia, rhino-oto-laryngológia, orthopaedia, szemészet, agy- és idegsebészet, tüdősebészet, szájsebészet, szív- és érsebészet stb.) tárgyköréből.

Az *Acta Chirurgica* évente 1 kötetben jelenik meg, mintegy 400 oldal terjedelemben. A kötet 4, negyedévenként megjelenő füzet formájában kerül kiadásra.

A közlésre szánt kéziratok, valamint a szerkesztőségi levelezés az alábbi címre küldendők:

Acta Chirurgica
1082 Budapest, Üllői út 78/b, Urológiai Klinika

Megrendelhető a belföld számára az *Akadémiai Kiadónál* (1363 Budapest Pf. 24. Bankszámla: 215-11448), a külföld számára pedig a *Kultúra* Könyv és Hírlap Külkereskedelmi Vállalatnál (1389 Budapest 62, P. O. B. 149 Bankszámla: 218-10990) vagy annak külföldi képviseleteinél és bizományosainál.

Die medizinwissenschaftliche Zeitschrift der Ungarischen Akademie der Wissenschaften *Acta Chirurgica* veröffentlicht Originalbeiträge ungarischer und ausländischer Wissenschaftler aus dem Themenkreis der Chirurgie und der verwandten Gebiete (allgemeine Chirurgie sowie die chirurgischen Beziehungen der Gynäkologie, Urologie, Oto-Rhino-Laryngologie, Orthopädie, Ophthalmologie usw., ferner Neurochirurgie, Gehirnchirurgie, Herz- und Gefäßchirurgie usw.) in deutscher, englischer, französischer oder russischer Sprache, mit kurzen anderssprachigen Zusammenfassungen.

Die *Acta Chirurgica* erscheinen jährlich in einem Band — im Umfang von etwa 400 Seiten — in vier, vierteljährlich erscheinenden Heften.

Die zur Veröffentlichung bestimmten Manuskripte sind an folgende Adresse zu senden:

Acta Chirurgica
1082 Budapest, Üllői út 78/b, Urológiai Klinika

Abonnementspreis pro Band: $ 24.00.

Zu beziehen durch *Kultúra*, Ungarisches Außenhandelsunternehmen für Bücher u. Zeitungen (1389 Budapest 62, POB 149) oder bei den entsprechenden Auslandsvertretungen und Kommissionären.

Acta Chirurgica Academiae Scientiarum Hungaricae, Tomus 13 (4), pp. 337—347 (1972)

Über die Magensegmente*

Von

P. Péterffy, P. Péterffy jr. und S. Kerekes

I. Chirurgische Klinik (Direktor: Prof. Dr. Z. Pápai) und Anatomisches Institut (Direktor: Dr. T. Maros) Tîrgu Mureş, Rumänien

(Eingegangen am 26. Juni 1971)

Laut der Untersuchungsergebnisse ist der Magen ein aus morphofunktionellen Einheiten aufgebautes Organ. In Richtung der Längsachse gliedert er sich in zwei Hauptteile: 1. Magenkanal und 2. Magenreservoir. Der Kanalabschnitt besteht aus sechs Segmenten: a. Kardia, b. Magenbahn, c. Magenwinkel, d. Pyloruskanal, e. Pylorus und f. (dem Bulbus entsprechender) Initialabschnitt des Duodenums. Im Magenreservoir lassen sich drei Segmente unterscheiden, diese sind: a Fornix, b. Korpus und c. Antrum.

Auf den segmentalen Aufbau des Magens weisen die differenzierte Struktur und der unterschiedliche Mechanismus sowie die Gefäß- und Nervenversorgung von Mukosa, Submukosa und Muskulatur.

Die Magensegmente unterscheiden sich auch von physiologischem Standpunkt aus. Wie darauf tierexperimentelle Angaben hingewiesen haben, wird die Magenschleimhaut — die vier distalen Segmente des Magenkanals ausgenommen — unter Wirkung von Histamin bzw. Insulin hyperämisch und produziert ein saures Sekret. In den erwähnten Segmenten des Magenkanals wird die Schleimhaut dagegen ausgesprochen anämisch, während das produzierte Sekret eine alkalische Reaktion ergibt. Aufgrund der Ergebnisse wird angenommen, daß zwischen dem segmentalen Aufbau des Magens und der Geschwürlokalisation eine Korrelation besteht.

Im Laufe unserer seit nahezu 4 Jahrzehnten fortgesetzten Forschungsarbeit [7, 8, 9] gelang uns die auch mathematisch ausdrückbare Klärung des allgemeingültigen Mechanismus der Ätiologie der Schleimhautgeschwüre. Jene Untersuchungen dagegen, die auf die Klärung der pathomechanischen Beziehungen der konstanten Lokalisation der Magen- und Duodenalgeschwüre gerichtet waren, blieben für lange Zeit erfolglos.

Laut der Ergebnisse unserer in den letzten Jahren durchgeführten Untersuchungen [10, 11, 12] ist der Magen ein aus sowohl morphologisch als auch funktionell voneinander deutlich abgrenzbaren Einheiten aufgebautes Organ. Unsere Forschungen scheinen ferner darauf hinzuweisen, daß zwischen der segmentalen Struktur des Magens und der Genese bzw. Lokalisation des Geschwürs eine enge Korrelation besteht [11, 12].

In Richtung der Längsachse gliedert sich der Magen in zwei Hauptteile, den Magenkanal und das darin eingebaute Magenreservoir.

Der sich der kleinen Kurvatur entlang ziehende Kanalabschnitt (Abb. 1) besteht aus sechs Segmenten: a. Kardia, b. Magenstraße (Via gastrica), c.

* In Ungarn gehaltener Vortrag.

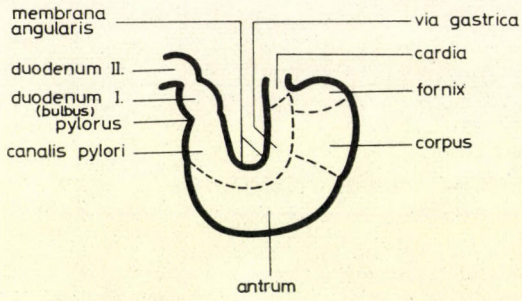


ABB. 1

Magenwinkel (Membrana angularis, 14), d. Pyloruskanal (Canalis pylori, 3, 6), e. Pylorus, f. dem Bulbus entsprechender Initialabschnitt des Duodenums. Im Magenreservoir lassen sich drei Segmente unterscheiden: a. Fornix, b. Korpus und c. Antrum.

Auf dem den Magen des dreimonatigen menschlichen Fötus darstellenden, mit Lupenvergrößerung verfertigten Präparat (Abb. 2) können die beiden Hauptteile des Magens — Kanal und Reservoir — voneinander abgesondert werden. Der erweiterte Abschnitt des unteren Drittels des in Fortsetzung des Ösophagus, der kleinen Kurvatur entlang verlaufenden Kanals grenzt auch an die große Kurvatur. Das vorwölbende Magenreservoir wird durch eine dicke Schleimhautfalte — die Grenzfalte — vom Kanalabschnitt abgegrenzt (1).

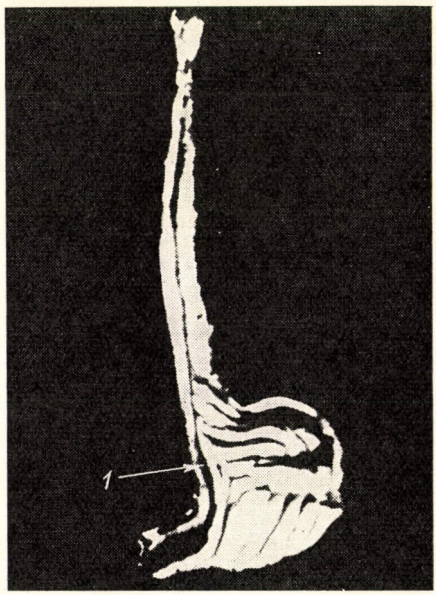


ABB. 2

Ein demonstratives Bild der Magensegmente bietet der Magen des Neugeborenen mit der bereits entwickelten Schleimhaut (Abb. 3). Auf dem Kanalabschnitt lassen sich in Fortsetzung der Kardia (1) die Magenstraße (2), der Magenwinkel (3), der Pyloruskanal mit dem Pylorus (4) und der dem Duodenalbulbus entsprechende Teil (5) unterscheiden. Links der der kleinen Kurvatur parallel verlaufenden Grenzfalte befindet sich das aus Fornix (6), Corpus (7) und Antrum (8) bestehende Magenreservoir, dessen Falten aus der Fornixspitze ausgehen und im durch Grenzfalte und große Kurvatur gebildeten Winkel enden. Diese Falten sind miteinander bzw. mit der Grenzfalte durch quer verlaufende Nebenfalten verbunden.

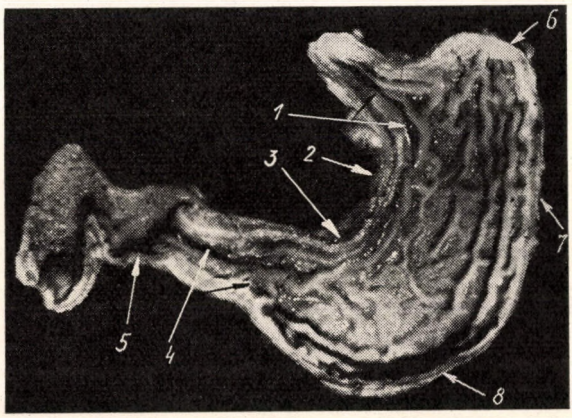


Abb. 3

Diese strukturellen Verhältnisse, d. h., daß die morphofunktionellen Segmente ein einheitliches Organ — den Magen — bilden, sind nicht ausschließlich beim Menschen, sondern auch bei einem bedeutenden Teil der Tiere vorzufinden. Zur Untersuchung der Magensegmente eignet sich insbesondere der Magen von Jungtieren. Im Magen des einwöchigen Lammes lassen sich folgende Segmente unterscheiden: Der in der Fortsetzung der Speiseröhre (1) verlaufende Kanalabschnitt (Canalis), dessen Initialabschnitt die Kardia (2) bildet, die kurze Magenstraße (3), sodann das Omasum (4) und das Abomasum (5) (Abb. 4). Beim Mensch entsprechen diese beiden letzterwähnten Segmente dem Magenwinkel bzw. dem Canalis pylori. Die beiden distalen Segmente des Magenkanals sind der Pylorus (6) und der Initialabschnitt des Duodenums (7). Das Reservoir besteht aus zwei Pansen (8) — beim Menschen entsprechen diesen Organen Fornix und Korpus — und dem Labmagen (9) — beim Menschen das Antrum (13).

Im Magen des 6wöchigen Ferkels können die zum Kanalabschnitt gehörende Kardia und in ihrer Fortsetzung die der kleinen Kurvatur entlang ver-

laufende Magenstraße, welche vom dünnwandigen Magenwinkel durch eine Klappe getrennt ist, sowie Pyloruskanal, Pylorus und schließlich der Initialabschnitt des Duodenums klar differenziert werden.

Die flüssige Nahrung wird durch den durch Erschlaffung der Klappe herbeigeführten Verschluß des Magenwinkels soz. in den Pyloruskanal gelenkt. Wenn das Tier dickere Nahrung frißt, zieht sich die Klappe zusammen und verschließt auf diese Weise den in den Pyloruskanal führenden Weg, so daß die Nahrung in das Reservoir gelangt. Die Klappe ist eigentlich ein Schließring, welcher bei den Wiederkäuern das Retikulum von dem Omasum bzw.

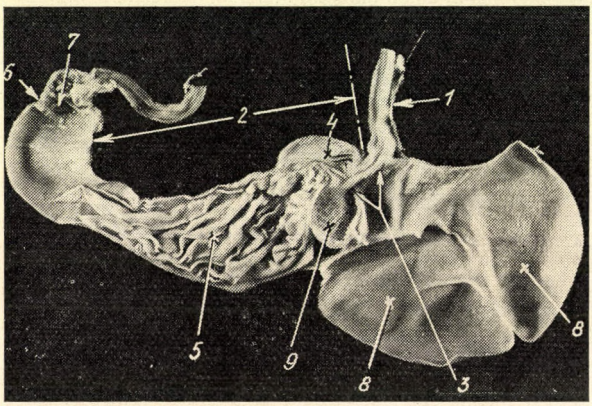


Abb. 4

Abomasum abgrenzt. Beim Menschen beginnt an dieser Stelle der Magenwinkel (Membrana angularis); darüber befindet sich das die Nüchternmagensekretion produzierende Gebiet. Bei der Röntgenuntersuchung kann deutlich beobachtet werden, daß den ersten Bariumschluck vom zweiten die Membrana angularis trennt (1).

Der Pyloruskanal ist hochentwickelt und dickwändig; der zur kleinen Kurvatur gehörende Abschnitt ist kürzer und dicker als der zur großen Kurvatur gehörende Teil.

Die von der Kardia bis zur großen Kurvatur verlaufende Schleimhaut-Grenzfalte, welche, wie bereits erwähnt wurde, das Reservoir vom Kanalabschnitt trennt, kann auch im Ferkelmagen differenziert werden. Im Magenreservoir sind Fornix, Korpus und Antrum vorzufinden.

Auf die beiden Hauptteile des Magens weist auch die Differenziertheit der Submukosa hin. Im Kanalabschnitt ist die Submukosa im allgemeinen dünn und fixiert, im Magenreservoir dagegen dick und mobil; dieses letzterwähnte Charakteristikum sichert der Schleimhaut fast unbeschränkte Ausweichungen.

Auf den aus anatomischen und physiologischen Einheiten bestehenden Aufbau des Magens weist auch die Anordnung der Magenmuskulatur hin. Die Muskulatur des Kanals setzt sich — ähnlich wie im ganzen Nahrungskanal — aus zwei Schichten, der longitudinalen und zirkulären Muskulatur, zusammen. In der Wand des Magenreservoirs läßt sich außer den obenstehenden Schichten noch eine dritte Schicht, der Schrägmuskel, beobachten [14]; dieser wirkt verstärkend und ermöglicht somit die Erfüllung der Aufgabe der Reservoirwand.

Im Interesse der Untersuchung der Magenmuskulatur haben wir den Magen von 100 frischen Kadavern aufgearbeitet. Die Magen wurden in 10%iger Formalinlösung fixiert und gekocht. Die Beobachtungen ergaben folgendes:

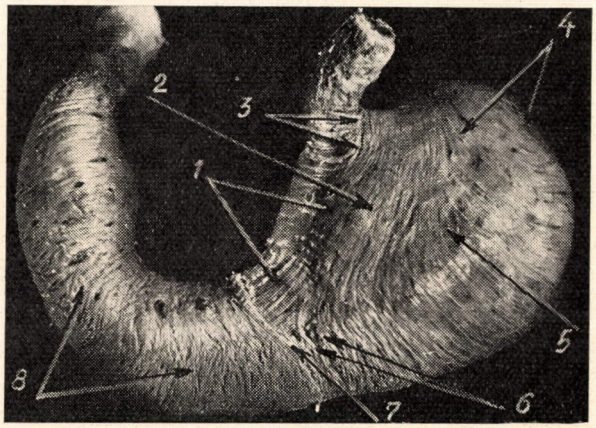


Abb. 5

Der Schrägmuskel bedeckt kopftuchartig das sich vorwölbende Reservoir und läßt den Kanalabschnitt der kleinen Kurvatur frei (Abb. 5) (1); hier verläuft er als Muskelband (2) der kleinen Kurvatur entlang bis zum Beginn des zur großen Kurvatur gehörenden Abschnitts des Pyloruskanals. Der scharfe Rand des Muskels markiert die Grenze zwischen Kanal und Reservoir. Kranial wird das Muskelband breiter und umgibt den Ösophagus wie ein Kragen. In der Höhe der Kardia verlaufen einige Bündel zur kleinen Kurvatur (3), so daß der Muskel die Kardia mitsamt des unteren Ösophagusabschnittes umgibt. Die von Großkurvaturrand des Muskelbandes aus zur großen Kurvatur verlaufenden Bündel (4) umgeben die Fornixspitze zirkulär; mit der Vergrößerung des Kreishalbmessers weichen sie von der Kreisbahn stufenweise ab und zeigen, mit den zirkulären Muskelbündeln umsponnen allmählich einen ellipsoiden Verlauf (5). An der Korpus—Antrum-Grenze schließen sie sich der Richtung der zirkulären Muskeln an und verlaufen mit ihnen gemeinsam zur

großen Kurvatur, um sich an der Spitze derselben mit den kontralateralen ähnlichen Bündeln zu treffen.

Der Schrägmuskel ist sowohl in der Reservoirwand, als auch in der Kanalwand vorzufinden, er trägt zur Fixierung des in den Kanalabschnitt eingebauten Reservoirs bei. Die Muskelbündel verlaufen fächerförmig von der kleinen Kurvatur in Richtung der großen Kurvatur und treffen sich an der Spitze derselben mit den kontralateralen Bündeln. Die fächerartige Anordnung der Bündel ergibt sich daraus, daß die große Kurvatur zweieinhalbmal länger als die kleine Kurvatur ist.

Auf der Fornixspitze ist die Schicht der zirkulären Muskelbündel äußerst dünn. Unter den Muskelbündeln hinter dem Ösophagus bleibt in der Regel eine Spalte. Unter der Fornixspitze verlaufen die Bündel gemeinsam mit den schrägen Muskelbündeln; da jedoch diese letzterwähnten Gebilde in Überschuß sind, determinieren sie die Ausschwingungen der Bewegung der großen Kurvatur. Auf der Korpus—Antrum-Grenze dominieren bereits die zirkulären Muskelbündel; die vom schrägen Muskelband her kommenden Bündel verlaufen von hier an nicht mehr in oraler sondern in aboraler Richtung. Unter dem Röntgenschirm kann die peristaltische Bewegung der großen Kurvatur (in waagerechter Lage) von diesem Punkt an beobachtet werden.

Der gerade Muskel nimmt ähnlich wie der zirkuläre am Aufbau beider Magenabschnitte teil. Die longitudinale Muskelschicht des Ösophagus setzt sich in der Magenwand mit mehreren starken Muskelbündeln fort. Das unter dem Ösophagus aus der großen Kurvatur ausgehende breite Muskelband verläuft auf der großen Kurvatur, während sich ein Teil seiner Fasern auf das untere Drittel der vorderen und hinteren Magenwand verbreitet. Die aus den beiden Seiten des Ösophagus entspringenden breiten Muskelbänder schicken Bündel auf beide Seiten von Fornix und Korpus, wonach sie sich mit dem Muskelband der großen Kurvatur vereinigen. Das auf der kleinen Kurvatur verlaufende vordere Muskelband teilt sich in der Höhe des Magenwinkels in drei Teile: Je ein Seitenbündel verbreitet sich auf der vorderen und hinteren Wand auf den Initialabschnitt des Pyloruskanals sodann allmählich auch auf die übrigen Teile des Pyloruskanals bzw. auf den Pylorus. Die tiefen Fasern dringen in den Pylorusring ein, auf das Duodenum verbreiten sich nur die oberflächlichen Fasern. Die anfängliche dünne Schicht des dritten, mittleren Muskelbündels ist eigentlich die Membrana angularis. Von hieraus wird der Muskelbündel kräftiger und beteiligt sich am Aufbau des Pyloruskanals und Pylorusringes.

Der Pyloruskanal ist ein stumpfer Kegel mit schräger Grundlage, dessen längere Wand die große Kurvatur, die kürzere Wand dagegen die kleine Kurvatur bilden. Die Spitze des stumpfen Kegels ist der Pylorus. Die Muskulatur des Pyloruskanals — eines zum Kanalabschnitt gehörenden Segments — besteht aus zwei Schichten: Beide sind ausgesprochen dick, die longitudinale

ist aber unbedingt mehr entwickelt als die zirkuläre. Der Pylorus ist ein dicker Muskelring, mit einer, wegen der darin befindlichen Muskelbündel, dicken Wand. Die Muskulatur des nach dem Pylorus folgenden Duodenums besteht ebenfalls aus longitudinalen und zirkulären Fasern.

Auf die segmentale Struktur des Magens weist auch der Verlauf der Magengefäße, welche auf der Oberfläche die Grenzen der Segmente determinieren. Der Verlauf der Arterien dient bei den Operationen als Stützpunkt zur Erkennung und Differenzierung der Segmente.

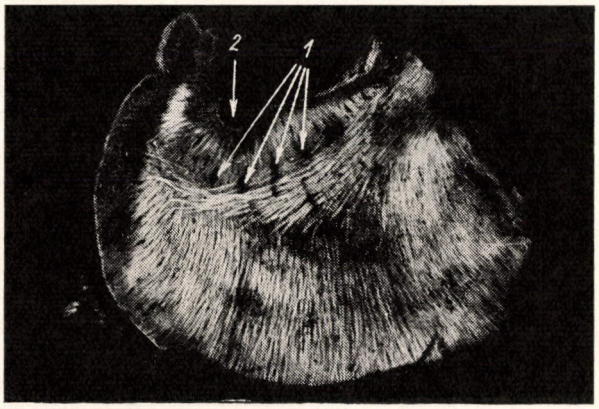


Abb. 6

Der arterielle Hauptstamm des Magens ist die aus dem Truncus coeliacus entspringende A. gastrica sin., welche in erster Linie den Initialabschnitt des Kanals, genauer gesagt die Kardia und das orale Zweidrittel des Magens mit Blut versorgt. Der sich der kleinen Kurvatur in Bogenform nähernde Hauptzweig teilt sich an der Spitze dieses Gebildes in einen vorderen und einen hinteren Zweig und umgibt die kleine Kurvatur etwa wie die Schenkel des Reiters das Pferd; von hier aus verlaufen die Zweige auf der vorderen und hinteren Wand, auf der Grenze von Reservoir und Kanal und durchbohren streckenweise die longitudinalen bzw. zirkulären Muskel (Abb. 6, 1), um schließlich beim die Reservoirgrenze bildenden Muskelband in die antrale Submukosa einzudringen und die Blutversorgung der Schleimhaut dieses Segments — zumindest größtenteils — zu sichern. Die Blutversorgung der zum unteren Kanalabschnitt gehörenden Membrana angularis (Abb. 6, 2) ist die Aufgabe der auf der kleinen Kurvatur verlaufenden A. gastrica d. An der Blutversorgung des Antrums ist außer der A. gastrica sin. auch die A. gastroepiploica mit ihren dichten senkrechten Zweigen beteiligt. Die Anastomose der beiden Aa. gastroepiploicae markiert die Korpus—Antrum-Grenze. Auf dem terminalen Ab-

schnitt der großen Kurvatur, dort wo die Zweige der A. gastroepiploica weniger dicht und schräg verlaufen, findet sich der Pyloruskanal. Die Grenze zwischen Pylorus und Antrum bildet jenes Gebiet, auf dem die zur großen Kurvatur verlaufenden Zweige in dichterer Anordnung erscheinen.

Unter sämtlichen Magensegmenten ist das Gefäßnetz im zum Reservoir gehörenden Antrum am dichtesten [5].

Dieses reiche Gefäßnetz läßt sich im mit Deckfarbe aufgefüllten menschlichen Magen auf anschauliche Weise beobachten (Abb. 7). Wie auf dem Präparat ersichtlich, ist das Gefäßnetz im Antrum am dichtesten, worauf Korpus, Fornix und Duodenum folgen; an letzter Stelle stehen — von diesem Stand-

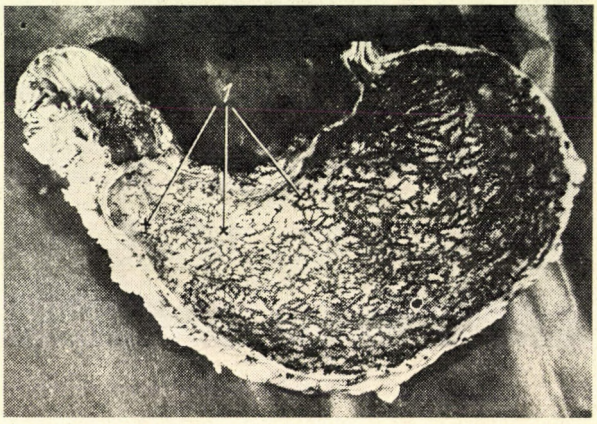


Abb. 7

punkt aus — das oberhalb der Membrana angularis liegende Gebiet (1) sowie die Submukosa von Pyloruskanal und Pylorus.

Der Verlauf der Nerven deutet ebenfalls auf die Abgegrenztheit der Segmente. Die auf der kleinen Kurvatur verlaufenden Zweige des N. vagus innervieren den oralen Abschnitt des Kanals. Zum Pyloruskanal, Pylorus und zum Initialabschnitt des Duodenums verlaufen die Zweige vom Leberhilus her und aus dem N. pyloro-duodenalis. Die Nervenversorgung des Reservoirs sichern die aus dem Vagusstamm, unmittelbar unterhalb des Ösophagus entspringenden, sich fächerartig verbreitenden Faser.

Die Ergebnisse unserer physiologischen Untersuchungen beweisen ebenfalls die segmentale Struktur des Magens.

Experimenteller Teil

Versuch I

Sechs Hunde jünger als 1 Jahr und von 5—7 kg Gewicht erhielten 20 Minuten nach Antihistamin Vorbehandlung [4] 0,04 mg/kg Körpergewicht Histamin i. m.; nach 15 Minuten wurde in Äthernarkose, der großen Kurvatur entlang, auf der vorderen Wand die Gastrotomie durchgeführt: 30 Minuten nach der Histaminverabreichung wurden der gesamte Reservoirteil des Magens sowie die ersten beiden Segmente des Kanalabschnitts (Kardia, Via gastrica) ausgesprochen hyperämisch, worauf ihre lebhafte ziegelrote Farbe hinwies. Die Hyperämie war im Antrum am ausgeprägtesten. Gleichzeitig wurde die Schleimhaut der vier aboralen Segmente des Kanalabschnitts anämisch (dieses letzterwähnte Segment, in dem die Schleimhautfalten noch eine longitudinale Anordnung zeigen, ist beim Hund kaum einige mm lang).

Es sei bemerkt, daß ein Versuchstier bereits zu Beginn der Operation, infolge der Narkose einging. Auf dem anämischen Gebiet des freigelegten Magens waren Geschwüre zu beobachten.

Versuch II

Das oben beschriebene Experiment wurde bei weiteren 6 Hunden auch mit Insulin (die Tiere erhielten je 10 E) durchgeführt [2]. Auf der Schleimhaut der erwähnten Magensegmente trat derselbe Farbenunterschied in Erscheinung.

Laut unserer Beobachtungen kommt die segmentale Verfärbung während der Magenverdauung, sowohl beim Hund, als auch beim Schwein zustande. Bei den Versuchshunden waren ähnliche Veränderungen auch in der neuro-psychischen Phase der Verdauung (die Versuchshunde waren bei der Fütterung der übrigen Tiere anwesend) zu registrieren. Die Magenschleimhaut der seit zwei Tagen hungernden Hunde zeigte dagegen eine gleichmäßige Verfärbung.

Versuch III

In dem Magensekret (1—2 ml), welches in Äthernarkose aus der hyperämischen Oberfläche der Antrumschleimhaut von unter Histaminwirkung stehenden Hunden gewonnen wurde, betrug die Azidität 200/300 mÄq/l. Aus der Schleimhautoberfläche der beiden hyperämischen Segmente des Kanalabschnitts wurde das Sekret am Ende des Versuchs gesammelt, was die Gewinnung größerer Mengen (8 ml) ermöglichte, in denen die Aziditätsverhältnisse höher (251/370 mÄq/l) lagen. Angesichts dessen, daß das Sekret der verschiedenen Segmente nicht abzusondern war, betrachteten wir die titrimetrische Bestimmung als unbewertbar. Gleichzeitig war die Reaktion der vier anämisch gewordenen aboralen Segmente des Kanalabschnitts in einem jeden Fall alkalisch.

Versuch IV

Aus den letzterwähnten vier Segmenten wurde, nebst Beibehaltung des N. vagus und des N. hepatogastroduodenalis ein Kleinmagen verfertigt und das duodenale Ende (zwecks Eliminierung der eventuellen duodenalen Regurgitation) verschlossen.

Die Reaktion der physiologischen Sekretion des Kleinmagens war alkalisch (pH 7—8).

30 Minuten nach der Injizierung von 10 E Insulin bzw. 0,04 mg/kg Körpergewicht Histamin war bei den Versuchshunden das Aufhören der Sekretion des Kleinmagens zu beobachten. Die Tiere wimmerten im Schmerz und erbrachen sich. Die Azidität des Erbrochenen des Großmagens betrug 600/800 mÄq/l. Ein Hund verendete im Laufe der 6. postoperativen Woche, die Sektion zeigte eine durch perforiertes Ulcus pepticum jejuni verursachte Peritonitis.

Versuch V

6 gleichaltrigen Hunden (auch das Körpergewicht war nahezu ähnlich) wurden täglich 5 ml Phenylbutazon i. m. verabreicht. Am 5—7. Tag gingen 5 der 6 Tiere ein (in einem Fall handelte es sich um eine durch perforiertes Geschwür verursachte Perito-

nitis, in 4 Fällen um multipel blutende Geschwüre). Die Geschwüre befanden sich in sämtlichen Fällen in den vier aboralen anämischen Segmenten des Magenkanals. Der sechste Hund wurde am 14. Tag getötet: Auf dem Gebiet der erwähnten Segmente ließen sich punktartige Suffusionen beobachten.

Aufgrund unserer Untersuchungen dürfte angenommen werden, daß zwischen dem segmentalen Aufbau des Magens und seiner physiologischen Funktion bzw. der Lokalisation der pathophysiologischen Veränderungen eine Korrelation besteht.

Literatur

1. Braus, H.: Anatomie des Menschen. Springer Verlag, Berlin 1924.
2. Hollander, F.: zit. O. Fodor, St. Popescu, S. Urcan: Boala ulcerosa. Ed. Acad. Bucureşti, 1968.
3. Ionescu, T.: zit. 14.
4. Kay, A. W.: Brit. med. J. **2**, 204 (1965).
5. Málnási, G., Péterffy, P., Csipkés, T.: Dtsch. Z. Verdau.- u. Stoffwechselkr. **18**, 57 (1958).
6. Müller, E.: zit. 14.
7. Péterffy, P.: Orv. Hetil. **75**, 44 (1934).
8. Péterffy, P.: Orv. Hetil. **80**, 285 (1939).
9. Péterffy, P.: Hüttl-Emlékkönyv. Tisza I. Tudományegyetemi Nyomda, Debrecen 1941.
10. Péterffy, P., Kerekes, S., Péterffy, Á.: Rumänischer Kongreß für Gastroenterologie. Bukarest 1967.
11. Péterffy, P., Péterffy, P. jr., Kerekes, S.: Vortrag, Budapest 1970.
12. Péterffy, P., Péterffy, P. jr., Kerekes, S.: Vortrag. Budapest 1970.
13. Tangl, H.: Háziállatok élettana. Mezőgazdasági Kiadó, Budapest, 1954.
14. Torgersen, J.: The muscular build and movements of the stomach and duodenal bulb. Fabritius et Sonners, Oslo 1942.

Segments of the Stomach

P. Péterffy, P. Péterffy jr. and S. Kerekes

The stomach is composed of functional units. Longitudinally, it consists of two main parts, viz.. the gastric canal and the gastric receptacle. The canal has six segments: (a) cardia, (b) gastric path, (c) gastric corner, (d) pyloric canal, (e) pylorus, (f) duodenal bulb. The receptacle has three segments: (a) fornix, (b) corpus, (c) antrum.

The segmental nature of the stomach is shown by the differentiated structure and mechanism of its mucosa, submucosa and musculature, further by its vascular and nervous supply.

The gastric segments are different also biologically. With the exception of the four distal segments of the canal, treatment with histamine or insulin rendered the mucosa of the other parts of the stomach hyperaemic and induced acid secretion in them, whereas the mucosa of the other segments of the gastric canal became markedly anaemic and their secretion became alkaline.

It is suggested that a correlation exists between the segmental structure of the stomach and the location of ulcers.

Сегменты желудка

П. ПЕТЕРФИ, П. ПЕТЕРФИ мл., Ш. КЕРЕКЕШ

На основе исследований авторов желудок является органом, построенным из морфофункциональных единиц. В направлении продольной оси желудок распределяется на две главных части, а именно, 1. на желудочный канал и 2. на желудочное вместилище. Желудочный канал состоит из шести сегментов: а) кардия, б) желудочный путь, в) угол желудка, г) канал привратника, д) привратник и е) начальная часть двенадцатиперстной кишки (соответствующая луковице). Во вместилище желудка можно обособлять три сегмента: а) свод, б) тело и в) преддверие.

На сегментарное строение желудка указывают дифференцированная структура и механизм слизистой, подслизистой и мускулятуры желудка, а также васкуляризация и иннервация.

Сегменты желудка различны и в физиологическом отношении. В опытах на животных под влиянием гистамина или инсулина, за исключением четырех дистильных сегментов канала, слизистая остальных сегментов желудка становится гиперемической и производит секрет с кислой реакцией. В противоположность этому в вышеуказанных сегментах желудочного канала слизистая становится выраженно анемической и ее секрет щелочной. По мнению авторов между сегментарным строением желудка и локализацией язвы существует связь.

Dr. Pál Péterffy
Dr. Pál Péterffy jr.
Dr. Sándor Kerekes

T. Mureş, Str. Gh. 16 Marinescu nr. 16
Rumänien

Acta Chirurgica Academiae Scientiarum Hungaricae, Tomus 13 (4), pp. 349—355 (1972)

Diagnostische und therapeutische Probleme der Niereneiterung aus pathophysiologischer Sicht

Von

T. Halmai und J. Mórocz

Urologische Abteilung (Chefarzt: Dr. T. Zoltán) und Prosektur (Chefarzt: Dr. L. Kádas) des Markusovszky-Krankenhauses, Szombathely, Ungarn

(Eingegangen am 30. Juli 1970)

Nach Erörterung der diagnostischen Schwierigkeiten der Niereneiterungen wird auf die hohe Todesrate der Krankheit hingewiesen. Die Grundkrankheit, die häufigsten Komplikationen und Symptome sowie die durch allgemeine und lokale Durchblutungsstörungen verursachten Nierenfunktionsstörungen werden besprochen. Im Interesse der Herabsetzung der hohen Mortalität (etwa 50%), sind Prävention und Verfeinerung der Diagnose wünschenswert. Die Darstellung zwei typischer Fälle ergänzt die Arbeit.

In den Sammelbegriff der Niereneiterung wurden nicht nur die im engen Sinne pyogenen Prozesse der Nierensubstanz — wie Nephritis apostematosa, Nierenkarbunkel und -abszeß — einbezogen, sondern auch einige, im weiteren Sinne hierher gehörende Krankheiten, wie Pyonephrose und pararenaler Abszeß. In jedem dieser Fälle handelt es sich ja bekanntlich um einen auf die Niere bzw. die Nierengegend lokalisierten Prozeß mit fast denselben diagnostischen Problemen. Kennzeichnend für eine jede dieser Krankheiten ist außerdem, daß während die rechtzeitig erkannten Fälle operativ zumeist erfolgreich geheilt werden können, die zu spät diagnostizierten wegen der schweren Funktionsstörung der Niere und der dadurch bedingten Sepsis oft tödlich enden.

Eine weitere gemeinsame Eigenschaft dieser pathologischen Prozesse ist, daß sie sich zu anderen urologischen Krankheiten gesellen, ihre Symptomatik variabel und besonders in der Initialphase nicht charakteristisch ist, so daß ihre Diagnostizierung viel Schwierigkeiten verursacht. Dieser Umstand hat nicht selten eine Fehl- oder Spätdiagnose zur Folge, was trotz hochwirksamer antibakterieller und Komplexbehandlung zu therapeutischer Erfolglosigkeit führt. Zu dieser Feststellung gelangten bereits Campbell [2], Atcheson [1] und Salvatierra und Mitarb. [5]; seitdem hat sich die Lage nicht geändert und mit ähnlichen Schwierigkeiten muß auch der Arzt von heute den Kampf aufnehmen.

An unserer Abteilung standen im Verlauf der vergangenen 5 Jahre 5693 Patienten unter Behandlung; in 63 dieser Fälle (1,1% des Gesamtmaterials) handelte es sich um eine Niereneiterung. Während dieser Zeitperiode starben 137 Patienten (2,4% des Gesamtmaterials). In 32 dieser Fälle lag eine Nieren-

eiterung vor. In diese Zahl sind auch jene Fälle inbegriffen, in denen sich zur Niereneiterung eine andere, eventuell als Todesursache eine Rolle spielende Krankheit, z. B. Lungenembolie, gesellte. In diesen Fällen kann also die Niereneiterung nicht als die direkte Todesursache betrachtet werden. Die Anzahl der Fälle, in denen die direkte Todesursache eine Niereneiterung war, betrug in unserem 5jährigen Krankengut 23 (16,8% der Gesamtmortalität).

In 48 der während 5 Jahren beobachteten 63 Fälle wurde die Niereneiterung — wenn auch manchmal zu spät — in vivo diagnostiziert, in 15 Fällen konnte die Krankheit nur anläßlich der Sektion geklärt werden. 35 (55,5% sämtlicher Niereneiterungen) der zur ersten Gruppe (in vivo diagnostizierte Fälle) gehörenden Patienten wurden operiert, 29 (82,8%) heilten.

Die Geschlechtsverteilung war nicht charakteristisch: das Krankengut umfaßte 36 Männer und 27 Frauen. Was die Altersverteilung anbelangt, gehörten die meisten Patienten (21 Fälle) zur Altersgruppe zwischen 60 und 70 Jahren; zwischen 50 und 60 bzw. 70 und 80 Jahren waren 11 Fälle, zwischen 20 und 30 Jahren: 7 Fälle, zwischen 30 und 40 bzw. 80 und 90 Jahren: 5 Fälle und zwischen 40 und 50 Jahren: 3 Fälle.

In 51 Fällen (80,9%) handelte es sich um einen primären Prozeß, in 12 Fällen (19,1%) lag bereits vorangehend eine eitrige Krankheit vor. Die Grundkrankheiten waren, der der Häufigkeit entsprechenden Reihenfolge nach, wie folgt: Ureterstein (19 Fälle), Prostatahypertrophie (13 Fälle), Nierenstein (12 Fälle), Blasenkarzinom (4 Fälle), Prostatakarzinom (3 Fälle), akute Pyelonephritis (2 Fälle), Ureterstriktur (2 Fälle), Polyzystenniere, anomales Gefäß, Pyelumpapillom, Blasendivertikel, Blasenpapillom, Prostataabszeß, Nebennierenkarzinom sowie Magenkarzinom (je 1 Fall). Die am häufigsten beobachteten Begleitkrankheiten waren: Bronchopneumonie, Thrombose der V. femoralis, Prostataabszeß, paraproktaler, paraurethraler und perivesikaler Abszeß, Pankreatitis, Epilepsie, Gehirnblutung, Diabetes, generalisierte Tumormetastase, Ureterstriktur, multiple Nierenzysten, Nierenhypoplasie, Einzelniere sowie Zustand nach Coffeyscher Operation.

Zu der die Niereneiterung auslösenden Grundkrankheit gesellten sich vielerlei Komplikationen: Durch einen eingekeilten Stein verursachter totaler Ureterverschluß (13 Fälle), Anurie (5 Fälle), tumorbedingte beiderseitige Ureterkompression (5 Fälle), komplette Harnretention (3 Fälle), Pneumonie (3 Fälle), Sepsis (3 Fälle), Lungenabszeß (3 Fälle), Wundtrennung (2 Fälle), totale Lungenembolie (2 Fälle), außerdem in je 1 Fall: einseitige Ureterkompression, aszendierende akute Pyelonephritis, Blasenwandnekrose, Lungenembolie, Herzinfarkt, Koronarthrombose, hyperpyretischer Schock, Gehirnödem, schwere Anämie, paralytischer Ileus, Dekubitus, Injektionsabszeß, Pleuritis exsudativa, Myokard- und Schilddrüsenabszeß.

Als auslösende Ursachen der Niereneiterung waren häufig verschiedene instrumentelle Eingriffe zu verzeichnen: Dauerkatheter, langfristige Selbst-

katheterisierung, Urethraperforation, retrograde Pyelographie, Blasentamponade, Dauerureterenkatheter, Steinextraktionsversuch, in der Nähe der Einmündung durchgeführte Elektrokoagulation usw.

Die den Krankheitsbildern entsprechende Verteilung der Niereneiterungen zeigte in unserem Material folgendes: Nephritis apostematosa 50 Fälle, Nierenkarbunkel 19 Fälle, Pyonephrose 13 Fälle, pararenaler Abszeß 10 Fälle und Nierenabszeß 6 Fälle; die Erklärung dafür, daß bei 63 Patienten 98 Veränderungen vorzufinden waren, liegt darin, daß mitunter bei demselben Kranken zwei oder auch mehr verschiedene Krankheiten vorlagen. In der Periode zwischen 1.1. 1966 und 31.12. 1970 fanden in unserem Krankenhaus insgesamt 5521 Obduktionen statt; in 76 dieser Fälle kam die Niereneiterung als Grundkrankheit und in 35 Fällen als Begleitkrankheit vor. Die meisten Fälle gehörten zum Krankengut der urologischen Abteilung, es gab aber kaum eine Abteilung, in der einzelne Fälle nicht vorgekommen wären.

Im 5jährigen Gesamtmaterial des Krankenhauses kam die Niereneiterung als Grundkrankheit in 76 Fällen vor: In 41 Fällen wurde der Prozeß in vivo diagnostiziert, 35 wurden nur bei der Sektion entdeckt. In 32 der 35 Fälle, in denen die Niereneiterung als Begleitkrankheit auftrat, gelang die Diagnostizierung in vivo nicht. Im Gesamtmaterial des Krankenhauses kamen im Verlauf von 5 Jahren 111 Niereneiterungen (64 Männer und 47 Frauen) vor: Die Prozentzahl der in vivo diagnostizierten Fälle betrug 39,7%, die der nur bei der Sektion erkannten machte 60,3% aus. Diese Angabe ist ein anschaulicher Beweis für die diagnostischen Schwierigkeiten der Niereneiterung.

Die Altersverteilung des Gesamtmaterials gestaltete sich ähnlich wie in unserer Abteilung: Die meisten Patienten gehörten zur Altersgruppe zwischen 60 und 80 Jahren. Unter den Grundkrankheiten kamen am häufigsten Prostatahypertrophie, steinbedingte chronische Pyelonephritis sowie purulente chronische Pyelonephritis vor.

Die bei unseren Patienten (63 Fälle) beobachteten Symptome waren: Schüttelfrost und hohes Fieber (47 Fälle), mäßiges Fieber (10 Fälle), Subfebrilität (4 Fälle), 2 Patienten waren fieberlos. Über eine schmerzhafte Druckempfindlichkeit der Nierengegend klagten 40 Patienten, in 38 Fällen meldete sich der Schmerz auch spontan. In je 27 Fällen lag eine mäßige bzw. ausdrückliche Leukozytose vor. Auf die sich zur Krankheit gesellende schwere Nierenfunktionsstörung weist auch der Umstand hin, daß kürzer oder länger anhaltende Oligurie bzw. Anurie (25 bzw. 7 Fälle) sowie hyposthenurischer bzw. isosthenurischer Harn (32 bzw. 11 Fälle) ebenfalls vorkamen. Dementsprechend war in 17 Fällen eine mäßige und in 29 Fällen eine ausgeprägte Erhöhung des Karbamid-N-Spiegels zu verzeichnen. Bedeutende Azidose wurde in 24 Fällen registriert. In den übrigen Fällen haben wir diesen wichtigen Parameter entweder nicht untersucht, oder aber fiel die Untersuchung zu Beginn der Krankheit noch normal aus, zur Wiederholung der Bestimmung

kam es aber wegen einer falschen Diagnose oder des rapiden Verlaufs nicht. Unter den wichtigeren Ionverschiebungen seien die in 16 Fällen vorgefundene Hypokaliämie und die in nur 3 Fällen beobachtete Hyperkaliämie erwähnt; in 42 Fällen fanden keine Serum-Kalium-Bestimmungen statt. Die Gestaltung des Na- und Chlor-Spiegels ist wegen der geringen Zahl der Untersuchungen nicht bewertbar.

Unter den allgemeinen Symptomen kamen Appetitlosigkeit, Körpergewichtsabnahme, Durst, Brechreiz und Erbrechen praktisch fast immer vor, besonders wenn es sich um einen verzögerten Prozeß handelte oder im terminalen Zustand. Die kardiovaskulären Veränderungen waren nicht charakteristisch. Blutdruck, Pulszahl und EKG zeigten keine signifikanten Abweichungen. Wegen des begleitenden Fiebers waren jedoch Tachykardie und bei hyperpyretischen Fällen Hypotonie bzw. Schock keine seltenen Erscheinungen.

Um den Einfluß der Niereneiterung auf die Nierendurchblutung und -funktion feststellen zu können, wurden bei unseren Patienten die Konzentrationsfähigkeit und Kreatinin-Clearance-Werte laufend registriert. Es ergab sich, daß die Konzentrationsfähigkeit sich der Durchblutungsstörung entsprechend fast in sämtlichen Fällen verschlechtert, Hyposthenurie bzw. in manchen Fällen Isosthenurie auftritt und sich der Kreatinin-Clearance bereits innerhalb von 1—2 Tagen — in extremen Fällen sogar auf 8 ml/min — vermindert.

Bedauerlicherweise wurde aus dem aus der Operationswunde gewonnenen Eiter keine bakteriologische bzw. Resistenzuntersuchung durchgeführt. Wenn aber entsprechende Operationsfreilegung und Drainage stattfanden, reagierten die meisten Patienten auf die Neomycin- bzw. Chloramphenicol-Injektionsbehandlung gut.

Was die übrige Therapie anbelangt, waren 51 Patienten (80%) auf eine kardiale Unterstützung angewiesen, während sich in 40 Fällen (63,5%) die Einführung einer antiurämischen Behandlung und in 36 Fällen (57,1%) zwecks Bekämpfung der hochgradigen Anämie bzw. des Schocks die Verabfolgung von Transfusionen als erforderlich erwies. Außer dem grundlegenden operativen Eingriff — Freilegung und Drainage — kam es in 37 Fällen zur Durchführung anderer, manchmal gleichzeitig mehrerer, Operationen: Nephrektomie: 14 Fälle, Pyelotomie: 9 Fälle, Ureterotomie: 7 Fälle, Prostatektomie: 5 Fälle, Kastration: 3 Fälle, Divertikulektomie: 2 Fälle, Polresektion und Sectio alta: je 1 Fall.

Hinsichtlich der Dauer der Krankheit wurden 3 Gruppen gebildet: Kurzer Krankheitsverlauf: innerhalb von 8 Tagen; mittelmäßiger: innerhalb von 2 Wochen; und verzögerter: länger als 2 Wochen dauernde Krankheit. Die Zahl der in die drei Gruppen gehörenden Patienten machte vollkommen übereinstimmend 21 aus.

25 unserer, an einer Niereneiterung leidenden Patienten heilten, der Zustand von 2 Patienten besserte sich, in 2 Fällen kam es zu einer Verschlechterung (diese Patienten wurden auf Gesuch der Angehörigen entlassen) und 32 Patienten starben. Diese hohe Mortalität — 54% — zeigt, daß die Niereneiterung auch heute noch für eine schwere Krankheit gilt.

Zur Herabsetzung dieser hohen Mortalität stehen uns zwei Möglichkeiten zur Verfügung: Die eine wäre die Prävention, zumal ein guter Teil der Fälle infolge einer iatrogenen Schädigung entsteht. In diesem Sinne müssen die instrumentellen Eingriffe auf das Minimum beschränkt und dann mit maximaler Sterilität durchgeführt werden, weil sich im stauenden Harn, nebst erhöhtem Hohlsystemdruck bereits einige dahingelangte Bakterien rapid vermehren und die eitrige Entzündung nicht nur die Nierensubstanz zerstört sondern auch einen Ausgangspunkt der generalisierten Sepsis bilden kann. Vor allem sollte die früher bei Ureterverschluß, zwecks Sicherung der präoperativen Diagnose sehr häufig angewandte retrograde Pyelographie entweder überhaupt nicht oder nur in außergewöhnlichen Fällen durchgeführt werden. Im Falle einer Anurie genügt die Einführung eines Ureterenkatheters, ohne Auffüllung, mit nativer Röntgenaufnahme ergänzt. Wenn sich die retrograde Auffüllung trotzdem als unvermeidlich erweist, sollte diese nur am Operationstag stattfinden, da auf diese Weise die die Stauung aufrechterhaltende Ursache innerhalb kurzer Zeit zu beheben ist und die die Harnableitung sichernden Maßnahmen angewandt werden können.

Die andere Möglichkeit ist die Verfeinerung der Diagnose der Niereneiterung, damit die sich bereits entwickelten Fälle rechtzeitig erkannt und entsprechend behandelt werden. Unseres Erachtens verhilft die genaue Beobachtung der Kranken zur rechtzeitigen Registrierung der auf Niereneiterung hinweisenden Zeichen: wiederholt auftretender Schüttelfrost, hohes Fieber, Leukozytose, rasche Verschlechterung des Allgemeinzustands, Appetitlosigkeit, trockene Zunge, Durstgefühl, häufiger Brechreiz und — als eines der wichtigsten Symptome — die Verringerung der Tagesharnmenge sowie Hypo- bzw. Isosthenurie. Die Lokalisation des Prozesses kann mittels Palpation und nativer Röntgenaufnahme festgestellt werden, besonders wenn auf demselben Film zwei Aufnahmen — eine in tiefer Einatmung und eine bei Ausatmung — exponiert werden; in diesen Fällen ist die Niere nämlich im allgemeinen fixiert, mit ihrer Umgebung zusammengewachsen, während Nierenkontur und Psoasrand verschwommen bzw. bedeckt sind.

Der innere Säftekreislauf der Niere wird durch leukozytäre Infiltration, Freisetzung von Histamin, Ödembildung, Zellnekrose und Nephronzerstörung in bedeutendem Maße beeinträchtigt. Im schweren Allgemeinzustand oder Schock wird die Blutversorgung der Niere vermindert, welcher Umstand eine weitere Funktionsverschlechterung und dadurch bedingte Anurie, Oligo-, Hypo- bzw. Asthenurie zur Folge hat. Laut KRAMER gelangt wegen der extrem

niedrigen Glomerularfiltration kein Natrium in das Gegenstromsystem, während die in der Nierenmarksubstanz noch bestehende Hyperosmolarität durch den Medullarkreislauf ausgewaschen wird. Die Tubuluszellen verlieren wegen der toxischen Schädigung ihre selektive Absorptionsfähigkeit, und es entwickelt sich eine tubuläre Azotämie. Der Medullarkreislauf ist nicht nur vom Standpunkt der Tubulusfunktion aus von Bedeutung, er spielt auch in der Regulation der Konzentrationsfähigkeit der Niere eine Rolle; da sich aber die Blutversorgung der Niere wegen allgemeiner und lokaler Ursachen verschlechtert, ist es verständlich, daß sich unter Umständen eine schwere Oligurie mit Hypo- bzw. Isosthenurie entwickelt.

Prävention, Frühdiagnose und Operation sind jene Maßnahmen, mit deren Hilfe die Anzahl dieser Krankheiten und hauptsächlich die hohe Todesrate herabgesetzt werden kann.

Schließlich wollen wir zwei unserer typischen Fälle darstellen:

Fall Nr. 1. 74jähriger Patient. Aufnahme wegen durch Prostatahypertrophie bedingter dysurischer Beschwerden. Am Tag der Prostatektomie entwickelte sich wegen starker Blutung eine Blasentamponade. Nach erfolgloser forcierter Blasenspülung und Absaugung Reoperation. Nach einigen Tagen traten Pelveoperitonitis sodann paralytischer Ileus auf. Trotz der Behandlung — 10 g Chloramphenicol + Tetracyclinkur und Absaugung des Mageninhalts durch eine Sonde — meldeten sich täglich Schüttelfrost, hohes Fieber, eine ausgeprägte Erhöhung des RN-Spiegels und Leukozytose. Nach einigen Tagen traten Oligurie, Hypo-, sodann Isosthenurie auf. Die Symptome wurden immer schwerer — Azidose, Hypokaliämie (2,9 mÄq/l), hochgradige Appetitlosigkeit, häufiges Erbrechen, Hypotonie und Tachykardie — bis Patient schließlich am 6. postoperativen Tag starb. Die Sektion ergab als unmittelbare Todesursache beiderseitige Nephritis apostematosa und Nierenabszeß, die der hochgradigen Einengung der Nierenfunktion zufolge zu schwerer Urämie führten.

Die durch postoperative Blutung verursachte Blasentamponade und forcierte Blasenspülung sind seltene, wie aber das oben dargestellte Beispiel zeigt, mitunter vorkommende auslösende Ursachen der Niereneiterung. Im Falle einer hartnäckigen postoperativen Blutung ist es also richtiger, wenn man sich anstatt der forcierten Spülung, früher zur Reoperation entschließt.

Fall Nr. 2. 66jährige Patientin. Aufnahme wegen eines Anurie verursachenden, den Ureter verschließenden Steines. Retrograde Pyelographie, sodann Ureterotomie. Nach Einführung des Ureterenkatheters hat sich die Anurie gelöst, es entwickelten sich jedoch Oligurie, Isosthenurie und später Hyposthenurie. Die auch in der postoperativen Phase bestehenden Beschwerden — Schüttelfrost, hohes Fieber, Nierengegendschmerzen — konnten durch Verabfolgung von 10 g Chloramphenicol und 2 g Neomycin nicht behoben werden. Ergänzungshalber wurden auch Strophanthin, antiurämische Präparate und Transfusionen verabreicht. Die Laboratoriumsuntersuchungen zeigten eine stufenweise Erhöhung des RN-Spiegels und schwere Azidose (12 mÄq/l), hierzu gesellten sich Appetitlosigkeit, Körpergewichtsabnahme, Durstgefühl, häufiges Erbrechen und Tachykardie. Aufgrund der sich entwickelnden Sepsis und der obigen Befunde wurde die Niereneiterung unmittelbar vor dem Tode erkannt, wegen des schweren Allgemeinzustands kam es aber nicht mehr zur Reoperation, und Patientin starb im Verlauf von 15 Tagen. Sektionsbefund: Nephritis apostematosa, pararenaler Abszeß, Abszesse in den Lungen, im Herz und in der Schilddrüse, sowie ausgedehnte Bronchopneumonie. Der Fall weist deutlich auf die Gefahren der instrumentellen Eingriffe, insbesondere der retrograden Pyelographie hin. Obwohl die Niereneiterung wegen des typischen Verlaufs noch in vivo diagnostiziert wurde, führte die sich entwickelte schwere Sepsis zum Tod der Patientin.

Literatur

1. Atcheson, D. W.: J. Urol. (Baltimore) **46,** 201 (1941).
2. Campbell, M. F.: Surg. Gynec. Obstet. **51,** 674 (1930).
3. Halmai, T., Mangliár, K., Kelemen, L.: Magy. Seb. **23,** 123 (1970).
4. Hotchkiss, R. S.: Amer. J. Surg. **85,** 471 (1953).
5. Salvatierra, O., Bucklew, B., Morrow, J.: J. Urol. (Baltimore) **98,** 296 (1967).

Diagnostic and Therapeutic Problems of Pyelonephritis

T. Halmai and J. Mórocz

After a discussion of the diagnostic difficulties in cases of pyelonephritis, the high mortality rate of the disease is emphasized. The primary anomalies, the most frequent complications and symptoms, and the disturbances of renal function induced by the systemic and local disturbances of blood supply are described. Prophylactic measures and an improvement of diagnostic methods are urged in order to reduce the present rate of mortality which is still around 50%. Two typical cases are presented to substantiate the above statements.

Диагностические и терапевтические проблемы пионефрозов в свете патофизиологии

Т. ХАЛМАИ и Й. МОРОЦ

Авторы указывают, наряду с трудностями диагностики пионефрозов, также на высокий коэффициент смертности этого заболевания. Кроме основных заболеваний обсуждаются и чаще всего наблюдаемые осложнения и симптомы, а также расстройства функции почек, развивающиеся вследствие общего и местного нарушения кровотока, вызванного заболеванием. В интересах будущего понижения ныне еще поразительно высокой, примерно 50%-ой, смертности, авторы обращают внимание на важность профилактики и разработки более тонких диагностических методов. В заключение для подкрепления вышесказанного приводится описание двух типичных наблюдений авторов.

Dr. Tibor Halmai
Dr. József Mórocz
Szombathely, Markusovszky Kórház, Ungarn

Acta Chirurgica Academiae Scientiarum Hungaricae, Tomus 13 (4), pp. 357—366 (1972)

Über die Heilung von Knochenwunden bei experimentellem Lathyrismus

Von

B. Mándi, Cs. Hadházy, Katalin Soltész und G. Balázs

Institut für Anatomie, Histologie und Embryologie (Direktor: Prof. Dr. I. Krompecher) der Medizinischen Universität Debrecen

(Eingegangen am 30. Juli 1971)

Jungratten wurden mit β-Amino-propionitril behandelt, sodann wurde nebst weiterer Verabreichung des Wirkstoffs die Heilung einer experimentellen Knochenwunde (Bohrloch am Femur) registriert. In der Knochenwunde der mit dem lathyrogenen Agenten behandelten Tiere erschienen die angiogenen Knochenbalken später, als in den Kontrolltieren, in geringerer Zahl und das Maß ihrer Kalzifikation war vermindert. In der kortikalen Knochensubstanz war ein intensiver Umbau zu beobachten, das neue Knochengewebe zeigte auch an dieser Stelle einen osteoiden Charakter.

Lathyrismus ist bekanntlich eine generalisierte Erkrankung des Stützgewebes [10], welche beim Menschen nur in außergewöhnlichen Fällen (z. B. bei einseitiger Ernährung, übermäßigem Konsum von Kichererbsen) vorkommt und bei Versuchstieren durch parenterale Verabfolgung von wohlriechender Platterbse (Lathyrus odoratus) oder der daraus isolierten bzw. synthetisch hergestellten Wirkstoffe (Aminopropylnitril, Aminoazetonitril, Methylenaminoazetonitril, Iminodipropionitril) herbeigeführt werden kann.

Selye [29] hat zwei Formen des experimentellen Lathyrismus — Osteoangiolathyrismus und Neurolathyrismus — unterschieden. Die ersterwähnte Krankheit, die durch retardiertes Wachstum, Knochendeformitäten, Bauchwandbrüche, Aorta aneurysma dissecans charakterisiert ist, kann durch die Verabreichung von Aminopropylnitril, Aminoazetonitril oder Methylenaminoazetonitril herbeigeführt werden. Zur Auslösung des Neurolathyrismus wendet man hauptsächlich Iminodipropionitril an; bei dieser Krankheit dominieren die neurologischen Symptome, während die begleitenden Knochenveränderungen minimal sind.

Einige Symptome des sich unter Wirkung der Aminopropylnitrilbehandlung entwickelnden Osteoangiolathyrismus sind den Veränderungen bei menschlichen Stützgewebeerkrankungen (Kyphoskoliose, Diskushernie, degenerative Arthritis, Perthessche- und Pagetsche-Krankheit) ähnlich [1, 25]. Dieser pathologische Zustand bietet sich soz. als Modell zur Untersuchung — und dies nicht nur in theoretischem Sinne — des Pathomechanismus der Krankheiten des Binde- und Stützgewebes.

In vorliegender Arbeit untersuchten wir den Verlauf der Knochenregeneration bei mit Aminopropylnitril provozierter allgemeiner Stützgewebeschä-

digung, mit besonderer Rücksicht auf den zeitlichen Verlauf und auf die Menge der neu gebildeten Knochen.

Material und Methodik

Die Untersuchungen wurden an 50 Albino-Rattenmännchen von 45—55 g Gewicht vorgenommen. Zwanzig Tiere erhielten 7 Tage hindurch täglich 10 mg β-Aminopropylnitrilfumarat. Am 8. Tag wurde die vordere Fläche der Diaphyse des rechtsseitigen Femur freigelegt und darin ein bis zur Markhöhle dringendes Loch von 1 mm Durchmesser gebohrt; nach der Blutstillung wurde die Wunde schichtenweise verschlossen. Postoperativ erhielten die Tiere 3täglich je 5 mg β-Aminopropylnitrilfumarat. Am 3., 7., 10., 14. und 21. Tag wurden je 4 Tiere getötet und ihr Femur mit den umgebenden Muskeln histologisch aufgearbeitet.

Weitere 15 Tiere erhielten präoperativ 7 Tage lang täglich je 20 mg β-Aminopropylnitrilfumarat, sodann nach der oben beschriebenen Operation 3täglich je 10 mg. In den oben angeführten Zeitpunkten wurden je drei Tiere getötet und das Material aufgearbeitet.

β-Aminopropylnitrilfumarat (Merck) wurde den Tieren in wäßriger Lösung subkutan zugeführt.

Bei den 15 Kontrolltieren wurde der Eingriff ohne vorherige Lathyrogenbehandlung durchgeführt; in die einzelnen Gruppen gehörten je drei Tiere.

Das entnommene Versuchsmaterial — Femur mit den umgebenden Muskeln — wurde in Susagemisch fixiert, dekalziniert und in Paraffin eingebettet; die verfertigten Serienschnitte wurden mit Hämatoxylin-Eosin und Azan gefärbt.

Ergebnisse

Die Wirkung der β-Aminopropylnitrilfumaratbehandlung war augenfällig: Die Tiere bewegten sich wenig, ihr Fell war strüppig und glanzlos, nach langhaltender Behandlung entwickelte sich eine gekrümmte Haltung. Wurde das Körpergewicht der mit großen Dosen behandelten Versuchstieren mit dem der Kontrolltiere verglichen, ergab sich, daß sich das zu Beginn des Experiments registrierte durchschnittliche Körpergewicht von 53 ± 3 g im Verlauf einer Woche auf 69 ± 4 g, und bis zum 10. Tag auf 95 ± 4 g erhöhte. Zwischen den durchschnittlichen Körpergewichtswerten der beiden Gruppen war keine Abweichung zu beobachten. Das Körpergewicht der mit β-Aminopropylnitrilfumarat behandelten Tiere erhöhte sich von diesem Zeitpunkt an langsamer und erreichte bis zum Ende der dritten Woche 114 ± 6 g, während das Körpergewicht der Kontrolltiere im Durchschnitt 135 ± 8 g betrug. Wird das Körpergewicht der Kontrollgruppe als 100% betrachtet, so bleibt die Körpergewichtserhöhung der Versuchstiere um 16,6% zurück.

Da es sich bei der histologischen Untersuchung herausstellte, daß die mit kleineren Dosen durchgeführte Behandlung keine nennenswerten Veränderungen hervorrief, wollen wir des weiteren nur die anläßlich der Anwendung größerer Dosen ermittelten Ergebnisse erläutern.

3tägige Präparate; Kontrollgruppe: Die transkortikale Wunde ist ausgeprägt, die Lücke erstreckt sich schätzungsweise auf 1/5 des Kreisumfangs der Kortikalis. Knochenwunde und ein Teil der Markhöhle sind mit zell- und

faserreichem Granulationsgewebe ausgefüllt. Auf der endostalen Oberfläche der Kortikalis sieht man in netzartiger Anordnung eine rege angiogene Knochenentwicklung aufweisende Balken (Abb. 1). In unmittelbarer Nähe des Wundrands läßt sich, annehmbar dem Operationstrauma zufolge, ein intensiver periostaler Knochenaufbau beobachten.

Abb. 1. 3tägiges Präparat, Kontrollmaterial. Knochenwunde und Markhöhle sind mit Granulationsgewebe ausgefüllt. Auf der endostalen Fläche sind neugebildete Knochenbalken (↗) ersichtlich. Hämatoxylin-Eosin-Färbung, Vergr. 72×

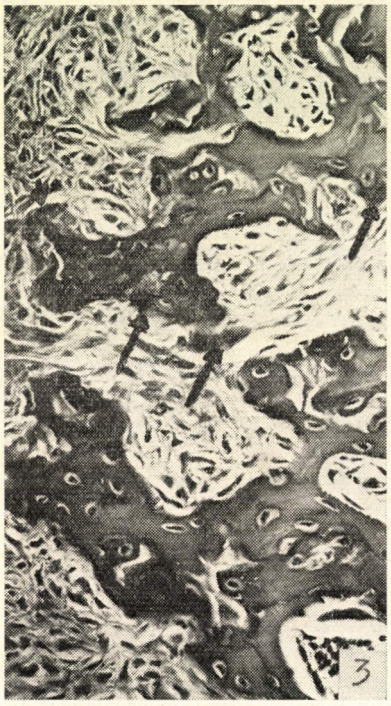
Abb. 2. 3tägiges Präparat, Lathyrismusgruppe. Im Knochenwunde und Markhöhle ausfüllenden Granulationsgewebe sind keine neuen Knochenbalken ersichtlich. Hämatoxylin-Eosin-Färbung, Vergr. 72×

Mit β-Aminopropylnitrilfumarat behandelte Versuchstiere: Knochenwunde und ein Teil der Markhöhle sind ebenfalls mit Granulationsgewebe ausgefüllt, junge Knochenbalken lassen sich jedoch nur vereinzelt oder überhaupt nicht beobachten (Abb. 2). Die einzelnen Gebiete der kortikalen Knochensubstanz, insbesondere ihre periostale Oberfläche, sind von unterschiedlichem Aufbau. In einiger Entfernung von der Knochenwunde kann ausdrückliche Osteoklasttätigkeit beobachtet werden, hie und da ist auch die Färbung der Knochensubstanz inhomogen (Abb. 3), anderswo ist eine gesteigerte Knochenbildung (Abb. 4) zu vernehmen.

7tägige Präparate; Kontrollgruppe: Die Zahl der sich auf dem Gebiet von Knochenwunde und Markhöhle gebildeten Knochenbalken hat sich in bedeu-

tendem Maße erhöht, so daß die Balken bereits einen großen Teil der Wunde einnehmen. Im Vergleich zu den vorangehenden Stadien sind die Balken dicker (Abb. 5).

Bei den behandelten *Versuchstieren* melden sich in diesem Stadium auf dem Gebiet der Knochenwunde Knochenbalken angiogenen Typs. Im Vergleich zu den Kontrollfällen sind sie geringer an der Zahl, die Färbung ihrer Grundsubstanz ist inhomogen, stellenweise lassen sie sich kaum färben (Abb. 6).



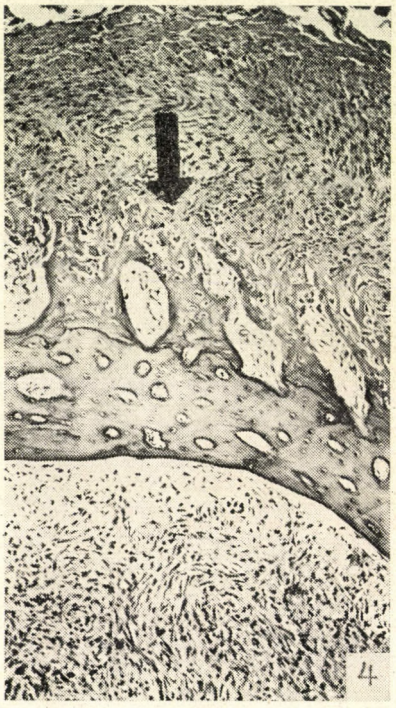


Abb. 3. 3tätiges Präparat, Lathyrismusgruppe. In der kortikalen Knochensubstanz ist, in gewisser Entfernung von der Knochenwunde, Knochenresorption (↗) zu beobachten. Ungleichmäßige Färbung der Grundsubstanz. Hämatoxylin-Eosin-Färbung, Vergr. 203×

Abb. 4. 3tägiges Präparat, Lathyrismusgruppe. In einiger Entfernung von der Knochenwunde, auf der periostalen Oberfläche der Kortikalis befindet sich der Knochenaufbau in Gang (↗). Hämatoxylin-Eosin-Färbung, Vergr. 101×

10tägige Präparate; Kontrollgruppe: Die Knochenbalken füllen die Knochenwunde fast vollkommen aus und engen die Markhöhle wesentlich ein. In der Höhe der Wunde ist die Kortikalis dicker als auf den übrigen Knochenbereichen (Abb. 7).

Die Knochenwunde der *behandelten Versuchstiere* wird ebenfalls von jungen Knochenbalken bedeckt; die Zahl der Balken ist nahezu dieselbe wie bei den Kontrolltieren (Abb. 8), die Balken sind jedoch dünner und auch ihre Färbung ist abweichend: inhomogen oder vermindert. Die Ab- und Aufbauerscheinungen des von der Knochenwunde entfernt liegenden Kortikalisabschnitts können auch in diesen Präparaten beobachtet werden (Abb. 9).

Abb. 5. 7tägiges Präparat, Kontrollmaterial. Wesentlich mehr und dickere Knochenbalken als im vorangehenden Stadium. Auf der Oberfläche der Balken reger Knochenaufbau. Hämatoxylin-Eosin-Färbung, Vergr. 101×

Abb. 6. 7tägiges Präparat, Lathyrismusgruppe. Im Vergleich zu den gleichaltrigen Kontrollpräparaten sind die neugebildeten Knochenbalken zahlenmäßig geringer. Der Knochenaufbau ist stellenweise mäßiger, die Färbung der Knochenbalken gleichmäßig. Azan-Färbung; Vergr. 101×

Auf den 14- und 21tägigen Präparaten verschwindet allmählich der Unterschied zwischen Kontroll- und Versuchsgruppe: Menge und Dicke der neugebildeten Balken stimmen nahezu überein. Die kortikalen Veränderungen der behandelten Tiere können aber auch weiterhin beobachtet werden, Knochenauf- und -abbau sind intensiv, die Färbung der Grundsubstanz ist inhomogen (Abb. 10).

Abb. 7. 10tätiges Präparat, Kontrollmaterial. Die Knochenwunde wird durch neugebildete Knochenbalken bedeckt. Die breite Kortikalis besteht aus dicken Knochenbalken. Hämatoxylin-Eosin-Färbung, Vergr. 101×

Abb. 8. 10tägiges Präparat, Lathyrismusgruppe. Die die Knochenwunde bedeckenden Knochenbalken sind dünner als die der Kontrollgruppe, ihre Färbung ist ungleichmäßig. Hämatoxylin-Eosin-Färbung, Vergr. 101×

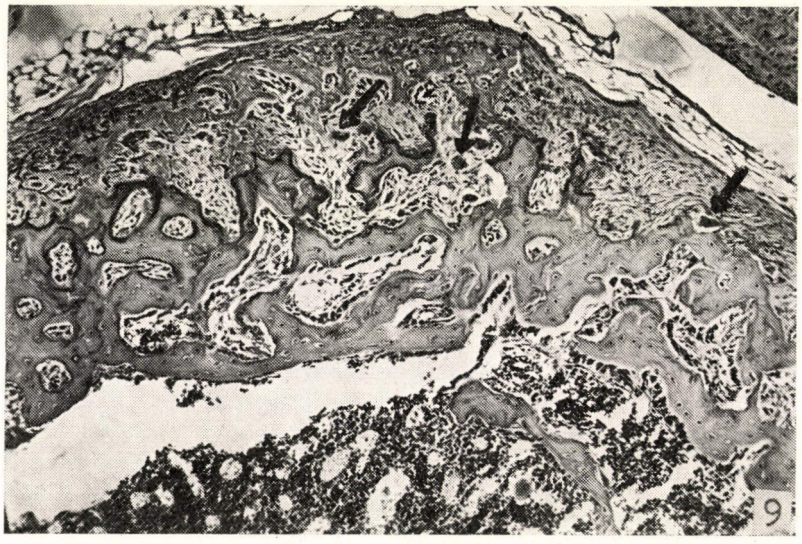


Abb. 9. 10tägiges Präparat, Lathyrismusgruppe. Von der Knochenwunde entfernt können periostale Knochenbildung und gleichzeitig Knochenabbau (↗) beobachtet werden. Hämatoxylin-Eosin-Färbung, Vergr. 101×

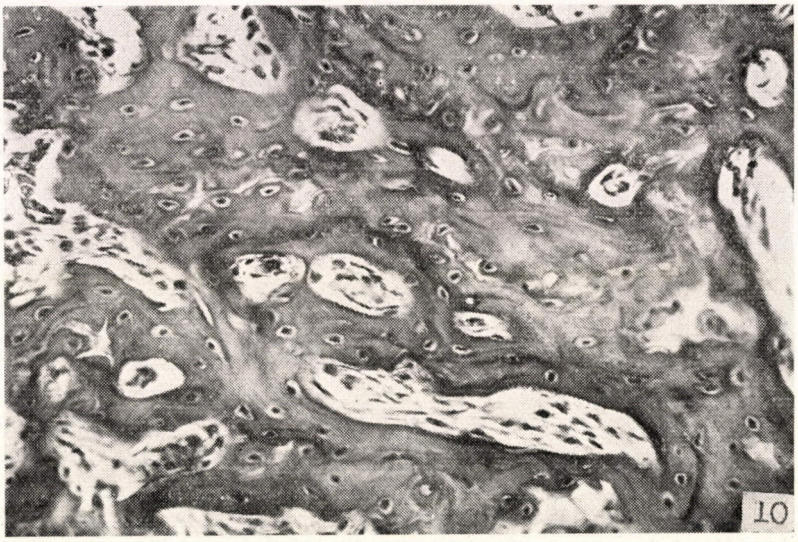


Abb. 10. 10tägiges Präparat, Lathyrismusgruppe. Ungleichmäßige Färbung der Kortikalis. Hämatoxylin-Eosin-Färbung, Vergr. 230×

Besprechung

Eine grundlegende Anforderung bei der Untersuchung der die Heilung der Knochenwunde beeinflussenden Faktoren ist die Sicherung der mechanischen Ruhe. Durch die Verletzung, genauer gesagt die zwischen den Bruchenden auftretende physikalische Wirkung (Druck-, Zieh-, Scher-, Drehwirkung) wird das Regenerat (Kallus) durch die sich im Mikrobereich abspielenden Bewegungen sowohl quantitativ, als auch qualitativ beeinflußt [11, 13, 24]. Die primäre Aufgabe ist somit die Ausarbeitung eines Testobjekts, welches die Möglichkeit der Beeinflussung der mechanischen Faktoren ausschließt. Um dieses Ziel zu erreichen, schlugen die einzelnen Verfasser verschiedene Wege ein; einige haben z. B. stabile, enge Fixierungen ausgearbeitet [8, 26], andere Verfasser wie Oberdalhoff [22], Krompecher [14], Tarsoly [29], Hadházy und Glant [9] bohrten zur Eliminierung der Wirkung der mechanischen Faktoren Löcher in die Röhrenknochen. Bei unseren Untersuchungen kam ebenfalls diese Methode zur Anwendung. Das Gebiet von 1 mm Durchmesser der transkortikalen Knochenwunde sichert laut unserer Erfahrungen ein mechanisch indifferentes Milieu. Der weitere Vorteil der Methode ist, daß die Knochendefekte stets auf nahezu identischen Knochenabschnitten ein und desselben Knochens und in identischem Ausmaß verfertigt werden, so daß zum Vergleich entsprechende Anforderungen zur Verfügung stehen. Der Knochen toleriert den Stoffmangel von 1 mm Durchmesser gut, im Laufe unserer Experimente kam keine einzige Spontanfraktur vor.

Unter unseren Versuchsverhältnissen erschienen auf dem Gebiet des Bohrlochs in der Lathyrismusgruppe die Knochenbalken angiogenen Typs später. Über diesen zeitlichen Unterschied hinaus konnten aber auch qualitative Abweichungen beobachtet werden: Bei Lathyrismus bestand die Mehrzahl der neugebildeten Knochenbalken aus osteoidem Gewebe mit niedrigem Kalkgehalt. Bei den behandelten Tieren erschien das osteoide Gewebe auf der periostalen Knochenfläche, als Begleiterscheinung des Knochenumbaus, auch in einiger Entfernung vom Bohrloch. Die Veränderungen der kortikalen Knochensubstanz stimmten mit den Beobachtungen von Selye [27] überein.

Die oben beschriebene Wirkung meldete sich ausschließlich bei der Anwendung größerer Dosen von β-Aminopropylnitrilfumarat; die Verabreichung kleinerer Dosen (10 mg/Tag 7 Tage hindurch sodann 5 mg/Tag 3täglich) erwies sich als wirkungslos. Diese unsere Beobachtung unterstützt die Feststellung von Karnowsky und Karnowsky [12] sowie McCallum und Paul [20], laut der das Maß der Veränderungen mit der angewandten Dosis eng zusammenhängt. Unsere Untersuchungen fanden bei Jungtieren statt, und zwar deshalb, weil diese gegenüber lathyrogenen Agenzien wesentlich empfindlicher sind [21, 29], d. h. daß sich die Symptome bei ihnen in kurzer Zeit (etwa in 5—6 Tagen) entwickeln [12, 20] und die Heilung nach Beendigung der Behandlung rasch vonstatten geht [27]. Auch die Bildung des Granulationsgewebes und die Knochenheilung vollziehen sich bei den Jungtieren rascher, als bei älteren Individuen.

Was den genauen Angriffspunkt der Lathyrogene anbelangt, lieferten unsere Untersuchungen keine Information. Dieses Problem kann übrigens noch keineswegs als abgeschlossen betrachtet werden. Mehrere Verfasser vertraten die Ansicht, daß der lathyrogene Faktor primär auf den Mukopolysaccharid-Stoffwechsel einwirkt, indem er die Mukopolysaccharid-Synthese beeinflußt [3, 4, 26]. Die Beobachtung von Castellani und Castellani-Bisi [3], laut der sich im Epiphysenknorpel der an Lathyrismus leidenden Tiere der Hexosamingehalt vermindert, hat später auch Okuyama [23] nachgewiesen. Bolognani und Laueri [2] fanden im Kallus der mit Aminoazetonitril behandelten Tiere eine Verminderung des Sialsäure- und Hexosamingehalts. Andere Verfasser vermochten gleichzeitig mit histochemischen Methoden bei Lathyrismus die Erhöhung des Mukopolysaccharidgehalts der Aortenwand nachzuweisen [4, 19]. Wir untersuchten die Serum-Mukopolysaccharid-Komponenten von an Lathyrismus leidenden Ratten, und fanden dabei eine wesentliche Erhöhung des Serum-Hexosamin- und Glykoproteinspiegels, während die Sialsäurewerte unverändert blieben [18]. Andere Verfasser betonten die auf die Kollagenbildung entfaltete Wirkung der Lathyrogene; ihrer Angaben nach sind bei Lathyrismus Reife und Stabilität der kollagenen Fasern vermindert [6, 15, 16, 30].

Das von uns beobachtete histologische Bild zeigte betreffs der Kollagenbildung keine augenfällige Abweichung. Wesentlich ausgeprägter war indessen die Schädigung der Kalzifikation. Angesichts der vorausgesetzten Rolle der Mukopolysaccharide in der Kalzifikation [7, 17] scheinen unsere Ergebnisse eher für eine Schädigung des Mukopolysaccharid-Stoffwechsels und in gewissem Sinne auch für die Beeinträchtigung der zur Kalzifikation nötigen Enzyme zu sprechen.

Literatur

1. Behrens, D.: Skelettveränderungen beim experimentellen Osteolathyrismus. Inaugurationsdissertation. Kiel 1961.
2. Bolognani, L., Laueri, A. V.: Proc. Soc. exp. Biol. (N. Y.) **108,** 111 (1961).
3. Castellani, A. A., Castellani-Bisi, C.: Proc. Soc. exp. Biol. (N. Y.) **98,** 318 (1958).
4. Churchill, D. W., Gelfant, S., Lalich, J. J., Angevine, D. N.: Lab. Invest. **4,** 1 (1955).
5. Doerr, W. E.: Verh. dtsch. Ges. Path. **44,** 145 (1960).
6. Follis, B. H., Tousinis, A. J.: Proc. Soc. exp. Biol. (N. Y.) **98,** 843 (1958).
7. Földes, I., Módis, L., Petkó, M., Géhl, Á., Süveges, I., Gyurkó, M.: Acta morph. Acad. Sci. hung. **18,** 117 (1970).
8. Géhl, Á., Földes, I., Módis, L., Csedreky, L., Tasnády, L.: Symp. biol. hung. **7,** 363 (1967).
9. Hadházy, Cs., Glant, T.: Acta chir. Acad. Sci. hung. **9,** 97 (1968).
10. Hartmann, F., Seifert, K., Bölsing, F.: Z. Zellforsch. **59,** 358 (1963).
11. Karlinger, T.: Dissertation. Pécs 1957.
12. Karnowsky, M. J., Karnowsky, M. L.: J. exp. Med. **113,** 381 (1961).
13. Krompecher, St.: Langenbecks Arch. klin. Chir. **281,** 472 (1956).
14. Krompecher, St.: Morph. Jb. **102,** 327 (1962).
15. Levene, C J., Gross, J.: Fed. Proc. **18,** 90 (1959).
16. Levene, C. J.: In: The Effect of Lathyrogens on Connective Tissue. Herausg. von Somogyi, J. C. und Kodiak. E. Karger, Basel—New York 1969. P. 144.
17. Mathews, M. B.: Binding of Calcium Proteoglycan of Chondroitin Sulfate. In: Chemistry and Molecular Biology of the Intracellular Matrix. Ed.: Balázs, E. A. Academic Press, New York 1970. Vol. 2. P. 1121.
18. Mándi, B., Hadházy, Cs.: Biochim. Biol. sper. **5,** 459 (1966).
19. Mensies, D. W., Mills, K. W.: J. Path. Bact. **73,** 325 (1965).
20. McCallum, H. M., Paul, J.: Nature (Lond.). **192,** 273 (1961).
21. Német-Csóka, M., Földi, I.: Acta morph. Acad. Sci. hung. **15,** 325 (1967).
22. Oberdahlhoff, H.: Dtsch. med. Wschr. **73,** 291 (1948).
23. Okuyama, S.: Fukusima med. J. **11,** 77 (1961).
24. Pauwels, F.: Z. Anat. Entwickl.-Gesch. **121,** 478 (1960).
25. Ponsetti, J. V., Shepard, R. S.: J. Bone Jt Surg. **36A,** 1031 (1954).
26. Pyorälä, K., Seppala, T., Punsar, S.: Acta path. microbiol. scand. **41,** 497 (1957).
27. Selye, H.: Rev. Canad. Biol. **16,** 1 (1957).
28. Tanzer, M. L., Bross, J.: J. exp. Med. **119,** 275 (1964).
29. Tarsoly, E.: Acta chir. Acad. Sci. hung. **7,** 63 (1963).
30. Tonna, E. H.: Anat. Rec. **150,** 349 (1964)

Healing of Bones in Experimental Lathyriasis

B. Mándi, Cs. Hadházy, Katalin Soltész and G. Balázs

Fifty young rats were used for the experiments. After treating a number of them with aminopropionitrile, their femur was drilled and its healing then studied under continuous administration of the drug. As compared to the controls, angiogenic trabecules appeared later in the bone of animals treated with the lathyrogenic agent, they were less in number and the degree of calcification was reduced. The cortical bone showed signs of intensive reorganization, and the new osseous tissue was osteoid in character in this layer too.

Заживление костной раны при экспериментальном латириазе

Б. МАНДИ, Ч. ХАДХАЗИ, К. ШОЛТЕС и Г. БАЛАЖ

Авторы проводили эксперименты на 50 молодых крысах. Одной группе животных давали пропионитрил и затем высверливали на бедренной кости отверстие и изучали заживление костной раны под влиянием дальнейшей дачи действующего вещества. Авторы наблюдали, что в костной ране животных, получавших латирогенное вещество, ангиогенные костные перекладины появлялись позже, чем у животных контрольной группы. Их число и степень обызвествления были понижены. В плотном костном веществе были видны признаки интенсивной перестройки, причем новая костная ткань также имела остеоидный характер.

Dr. Barnabás Mándi
Dr. Csaba Hadházy
Dr. Katalin Soltész
Dr. Gusztáv Balázs

4012 Debrecen, Institut für Anatomie, Histologie und Embryologie, Ungarn

Acta Chirurgica Academiae Scientiarum Hungaricae, Tomus 13 (4), pp. 367—374 (1972)

Hyperinsulinismus: Einwirkung des Pankreasinsuloms und dessen Entfernung auf das Blutgerinnungssystem

Von

O. Alánt A. and Bodnár

I. Chirurgische Klinik (Direktor: Prof. Dr. P. Rubányi) der Semmelweis Medizinischen Universität Budapest

(Eingegangen am 30. Juli 1971)

Im Zusammenhang mit zwei Fällen, in denen es sich um die operative Entfernung eines Langerhansschen Adenoms handelte, wurde der Einfluß des Hyperinsulinismus bzw. des operativen Eingriffs auf das Blutgerinnungssystem untersucht.

Die Ergebnisse zeigten, daß durch den Hyperinsulinismus sowie den chirurgischen Eingriff gleichfalls ein Hyperkoagulationszustand und gesteigerte Fibrinolyse herbeigeführt werden. Nach Entfernung des Pankreasinsuloms meldeten sich beide Einwirkungen zur gleichen Zeit. Infolgedessen besteht bei diesen Patienten in der postoperativen Phase eine gesteigerte thromboembolische Gefahr. Aufgrund der Erfahrungen wird in diesen Fällen die Notwendigkeit der postoperativen, prophylaktischen Antikoagulantbehandlung betont.

Mit der die Blutgerinnung betreffenden Wirkung des Hyperinsulinismus befassen sich nur wenige Mitteilungen. In einer vorangehenden Versuchsserie haben wir bei Ulkuskranken anläßlich der Hollanderschen Sekretionsuntersuchung während der durch Insulin herbeigeführten Hypoglykämie eine bedeutend gesteigerte Fibrinolyse nachgewiesen [1].

In einer anderen Versuchsserie wurde die Einwirkung von chirurgischen Eingriffen auf das Blutgerinnungssystem bei Personen mit normaler Koagulation untersucht [2].

Die im Laufe der obigen Versuche ermittelten Ergebnisse veranlaßten uns zur Untersuchung der Blutgerinnungsverhältnisse bei wegen Pankreasinsulom operierten Patienten.

Material und Methodik

Vor allem stellten wir uns die Frage, welche Wirkung die durch Insulin herbeigeführte Hypoglykämie auf das Blutgerinnungssystem ausübt. Zu diesem Zweck wurden bei 35 Patienten im Laufe der Hollanderschen Magensekretionsuntersuchung die Änderungen des Blutgerinnungssystems registriert:

Die Patienten erhielten intravenös 2 IU/10 kg Körpergewicht kristalliges Insulin, wonach zwei Stunden hindurch halbstündlich Blutzucker- und Blutgerinnungsbestimmungen stattfanden.

Vorangehend haben wir einige Laboratoriumsmethoden ausgearbeitet, deren Ergebnisse über den Zustand des Blutgerinnungssystems ein zuverläßliches Bild bieten [2]. Auf Abbildung 1 ist der Blutgerinnungsprozeß schematisch geschildert; die Untersuchungen, welche bei unseren Patienten durchgeführt wurden, sind eingerahmt.

Diese Blutgerinnungsuntersuchungen wurden bei zwei wegen eines Pankreasinsuloms operierten Patienten präoperativ, mehrmals intraoperativ, und in der postoperativen Phase täglich bis zur vollkommenen Wundheilung durchgeführt.

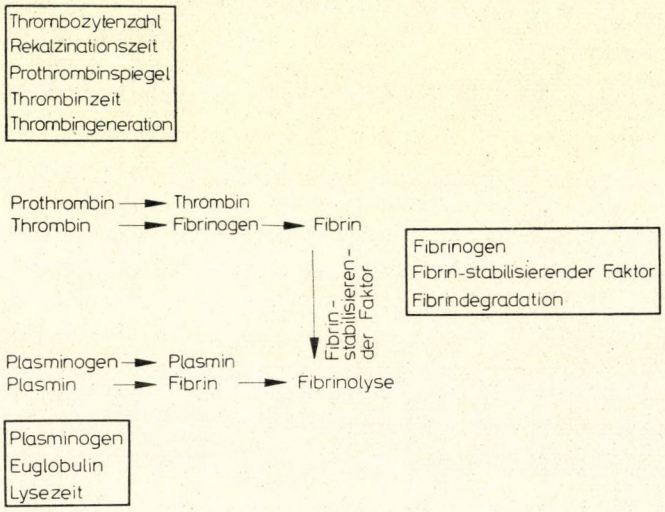


Abb. 1

Aufgrund der ermittelten Ergebnisse ließen sich einige, durch den Hyperinsulinismus bzw. das Insulom sowie der operativen Entfernung desselben im Blutgerinnungssystem verursachte Veränderungen feststellen.

Ergebnisse

In Abbildung 2 sind jene Blutgerinnungsparameter dargestellt, die auf Wirkung des Hyperinsulinismus die bedeutendsten Veränderungen erlitten haben. Wie ersichtlich, hat sich im Laufe der Untersuchung ein durch Verkürzung der Rekalzinationszeit und gesteigerter Thrombinfreisetzung (während der Thrombingeneration) charakterisierter Hyperkoagulationszustand entwickelt. Parallel damit spielten sich auch im fibrinolytischen System bedeutende Veränderungen ab, indem sich die Fibrinolyse steigerte und die Plasminogenkonzentration erhöhte; gleichzeitig war eine mäßige Verminderung des Fibrinogenspiegels vorzufinden. Kurzgefaßt kann also festgestellt

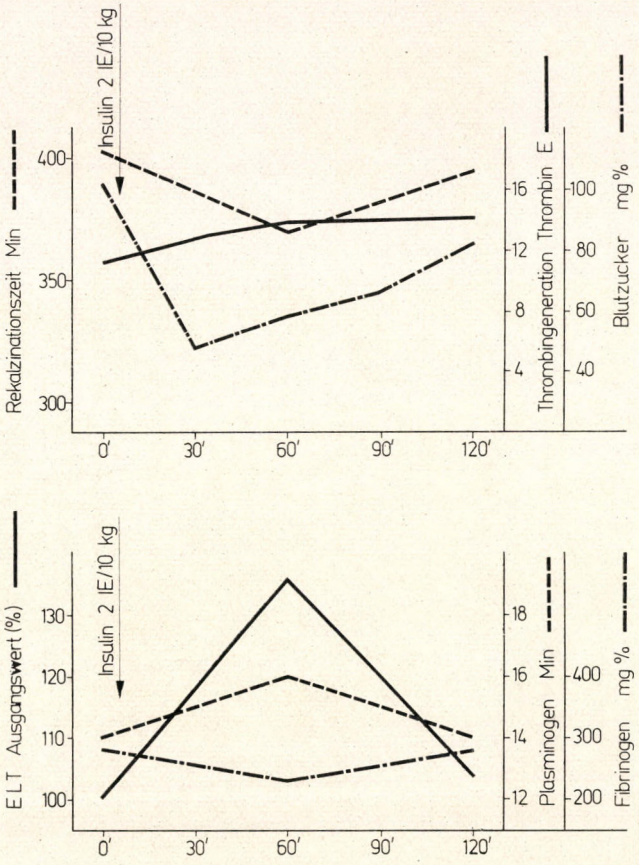


Abb. 2

werden, daß die durch Insulin herbeigeführte Hypoglykämie bei Normalpersonen sowohl das Koagulations-, als auch das fibrinolytische System beeinträchtigt. Die aufgetretene Hyperkoagulabilität wird durch die gesteigerte Aktivität des fibrinolytischen Systems kompensiert, so daß keine sich klinisch manifestierende Blutgerinnungsstörung zustandekommt. Unsere Untersuchungen sprechen jedoch dafür, daß der Hyperinsulinismus das Blutgerinnungssystem in bedeutendem Maße in Anspruch nimmt, was gleichzeitig auch soviel bedeutet, daß unter verschiedenen pathologischen Verhältnissen — z. B. im Falle eines Pankreasinsuloms — mit klinisch manifestierenden, thrombohämorrhagischen Konsequenzen gerechnet werden muß.

Falldarstellungen

Fall Nr. 1. I. Sz. Die für Hyperinsulinismus charakteristischen Beschwerden der 47jährigen Patientin meldeten sich anderthalb Jahre vor der Aufnahme. In der präoperativen Periode betrug der im Laufe eines hypoglykämischen Anfalls registrierte niedrigste

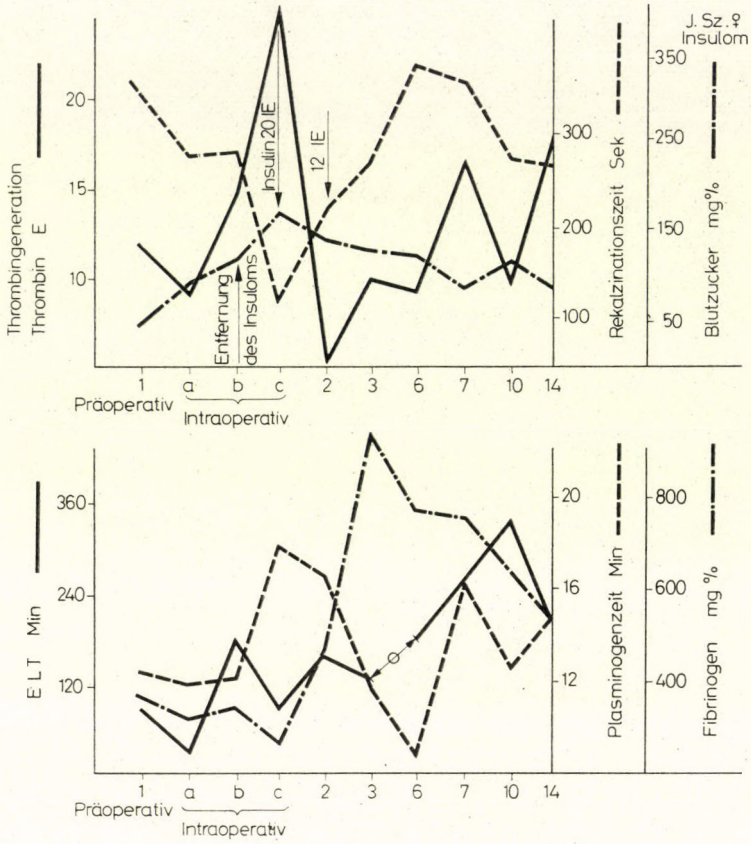


ABB. 3

Blutzuckerspiegel 22 mg%. Operation: Entfernung eines im Pankreaskopf sitzenden, etwa 2×2 cm großen, aus den LANGERHANSschen Inseln ausgehenden, keine Malignität aufweisenden Tumors. Ungestörte postoperative Heilung. Blutzuckerkontrolle: normale Konzentration bzw. normale Belastungskurve. In Abbildung 3 sind jene Untersuchungen dargestellt, welche die meist charakteristischen Blutgerinnungsstörungen erkennen lassen. Wie ersichtlich, war präoperativ und intraoperativ bis zum Zeitpunkt der Adenomentfernung eine bedeutende Fibrinolysesteigerung nachzuweisen; nach der Insulomentfernung hat sich dieser Parameter normalisiert, um in der postoperativen Periode, zwischen dem 3. und 6. Tag in eine vollkommene Hemmung der Fibrinolyse überzugehen. Vom 6. Tag an war die Fibrinolyse wieder normal. Dementsprechend hat sich der Fibrinolyse-Spiegel prä- und intraoperativ vermindert, sodann postoperativ rapid erhöht und erreichte das höchste Niveau zwischen dem 3. und 6. Tag, als auch die Fibrinolyse gehemmt war. In der Folge normalisierte sich parallel mit der Fibrinolyse auch die Fibrinogen-Konzentration. Hinsichtlich des Koagulationssystems zeigt die Abbildung, daß sich die intraoperativ bedeutende Hyperkoagulabilität am 2.—3. postoperativen Tag verminderte, sodann bis zum 7. Tag wieder eine Hyperkoagulabilität vorlag. Der Blutzuckerspiegel war prä- bzw. intraoperativ trotz der Glykoseinfusion niedrig, nach Entfernung des Insuloms stiegen die Werte plötzlich an, so daß sich 2 Tage lang Insulinverabfolgung als erforderlich erwies. Von diesem Zeitpunkt an hat sich der Blutzuckerspiegel normalisiert.

Fall Nr. 2. 43jährige Patientin. Seit 11 Jahren bestehender Hyperinsulinismus. 1960 wurde zweidrittel des Pankreas entfernt, die Symptome blieben aber unverändert.

Drei Jahre später wurde wieder zweidrittel des zurückgebliebenen Pankreaskopfes operativ entfernt; keine Besserung. Histologisch konnte in der anläßlich der beiden Eingriffe entfernten Pankreassubstanz kein Adenom nachgewiesen werden. Die Symptome des Hyperinsulinismus bestanden trotz der verschiedensten Behandlungen (Glucagon, Prednisolon, Streptozotocin usw.) und diätetischen Maßnahmen auch weiterhin. Der Nüchtern-Blutzuckerwert schwankte in dieser Periode um 25—30 mg%. Nach dieser Anamnese kam es an unserer Klinik zur Reoperation. Im Kopfteil des zurückgebliebenen Pankreas, hinter der V. mesenterica saß ein Tumor von etwa 2 cm Durchmesser; histologisch entsprach er einem Pankreasinsulom. Zur Zeit der Zusammenstellung vorliegender Arbeit sind 40 Tage seit der Operation vergangen.

Die in Abbildung 4 angeführten Untersuchungsergebnisse zeigen, daß die Veränderungen des Blutgerinnungssystems den in Fall Nr. 1 registrierten Daten ähnlich ausfielen. Der einzige Unterschied lag darin, daß die Abweichungen größeren Ausmaßes waren, was sich besonders in der tagelang anhaltenden Hemmung der Fibrinolyse und der bedeutenderen Erhöhung des Fibrinogen-Spiegels manifestierte.

Besprechung

Wie darauf unsere Untersuchungen hingewiesen haben, entstehen im Blutgerinnungssystem auf Wirkung von Hyperinsulinismus wesentliche Veränderungen. Unsere sich auf die gesteigerte Fibrinolyse beziehenden Ergebnisse stimmen mit den bezüglichen Angaben von Fearnley [5], Hintz [7], Crolle und Mitarb. [4] sowie Back und Mitarb. [3] überein, laut deren sich die Fibrinolyse nach Insulingabe wesentlich erhöht. Grace und Goldrick [6], die zur selben Feststellung gelangten, vertraten die Ansicht, daß die Steigerung der Fibrinolyse keine direkte Folge der Insulinwirkung ist, sondern indirekt, durch die insulinbedingten Stoffwechselveränderungen verursacht wird.

Im Interesse der richtigen Deutung der im Blutgerinnungssystem der wegen Insulinadenom operierten Patienten vorgefundenen Veränderungen und der Ermittlung entsprechender therapeutischer Folgerungen müssen aufgrund unserer Untersuchungen zwei Fragen beantwortet werden.

Die erste Frage ist, welche Veränderungen durch die insulinbedingte Hypoglykämie allein, ohne Operation im Blutgerinnungssystem herbeigeführt werden. Wie gesagt, gelangten wir im Einklang mit anderen Verfassern zur Feststellung, daß auf Wirkung von Insulin eine Hyperkoagulabilität auftritt und dementsprechend eine gesteigerte Fibrinolyse kompensierenden Charakters nachzuweisen ist.

Die zweite Frage, welche zur Deutung der intra- und postoperativ vorfindbaren Abweichungen der Blutgerinnungsparameter verhilft, lautet: Inwiefern wirkt der operative Eingriff auf das Blutgerinnungssystem ein?

Im Laufe unserer früheren Untersuchungen wurden bei verschiedenen Eingriffen die intraoperativen Änderungen des Blutgerinnungssystems registriert [2]. In Abbildung 5 ist ein Teil der bei 16 verschiedenen Operationen erhaltenen Untersuchungsergebnisse dargestellt: Wie ersichtlich, tritt während der Operation eine gesteigerte Hyperkoagulabilität auf, welche durch die Verkürzung der Rekalzinationszeit und der zunehmenden Menge des während der Thrombingeneration produzierten Thrombins charakterisiert wird. Parallel

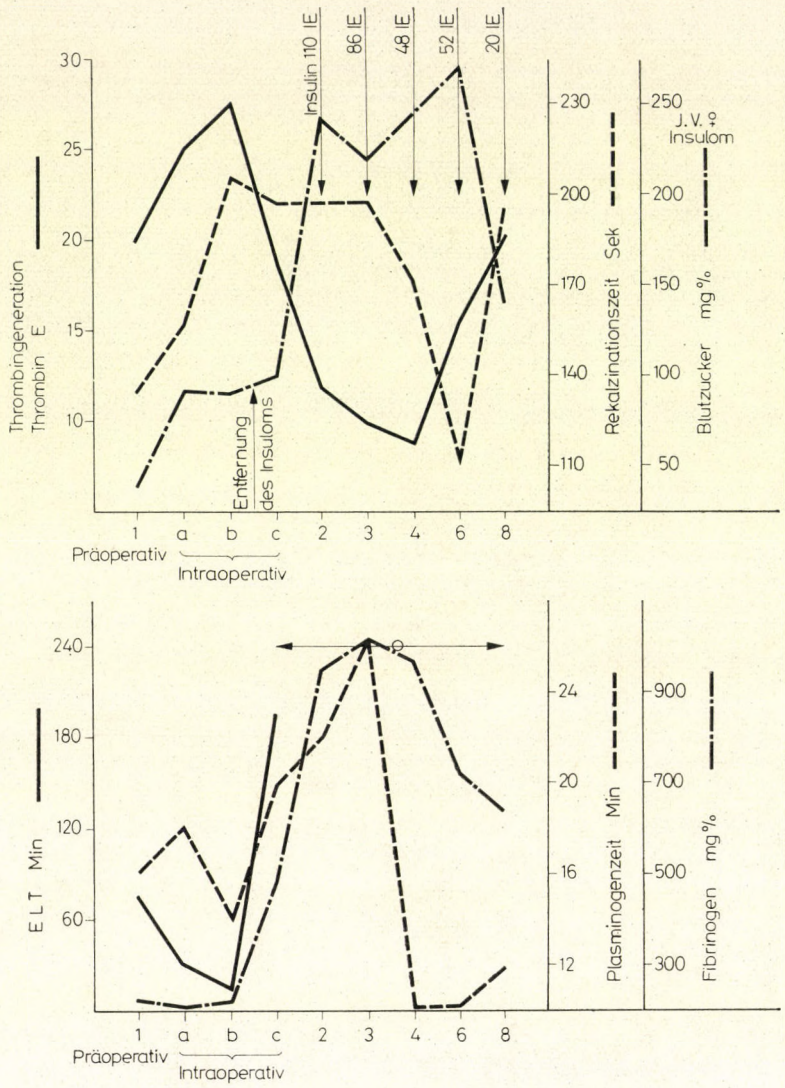


Abb. 4

damit steigt die Fibrinolyse in bedeutendem Maße an, während sich der Fibrinogenspiegel mäßig vermindert.

Bei den wegen eines Pankreasadenoms operierten Patienten melden sich somit eine hyperinsulinismusbedingte Blutgerinnungsstörung und dann postoperativ gewisse Abweichungen im Blutgerinnungssystem. Werden die in Abbildung 3 und 4 dargestellten Untersuchungsdaten unter Berücksichtigung des oben Gesagten verglichen, ergibt sich, daß in der ersten Phase der Operation, bis zur Entfernung des Adenoms eine bedeutende Hyperkoagulabilität

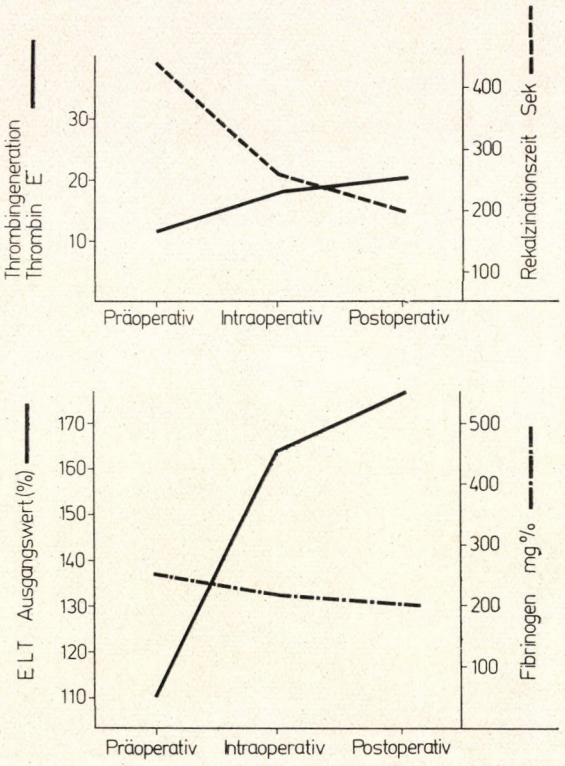


Abb. 5

und gesteigerte Fibrinolyse nachzuweisen sind. Für diese Veränderungen sind der Hyperinsulinismus und der operative Eingriff gemeinsam verantwortlich.

Nach Entfernung des Adenoms vermindert sich die gesteigerte Fibrinolyse prompt und in der postoperativen Phase ist sie völlig gehemmt, parallel damit erhöht sich auch der Fibrinogen-Spiegel in bedeutendem Maße. Im Gegensatz dazu vollzieht sich bei anderen Operationen, bis zum Ende des Eingriffs ein unveränderter Anstieg der Fibrinolyse und auch die Fibrinogen-Konzentration vermindert sich. Aufgrund dieser Beobachtungen spielt in der Herbeiführung der Blutgerinnungsstörung der Hyperinsulinismus bzw. das Aufhören dieses Zustandes die bedeutendere Rolle.

Aufgrund der vorgefundenen Veränderungen, namentlich der nebst Hyperkoagulabilität in der postoperativen Phase beobachteten Fibrinolyse-Hemmung und Fibrinogen-Erhöhung, erhebt sich in diesen Fällen die Möglichkeit einer postoperativen Thrombose bzw. Embolie. Um dieser Komplikation vorzubeugen, muß somit bei den wegen Pankreasinsulom operierten Patienten in der postoperativen Phase eine prophylaktische Antikoagulant-Therapie eingeführt werden. In unserem Fall Nr. 2 kam anhand der ermittelten Ergeb-

nisse vom ersten postoperativen Tag an eine prophylaktische Behandlung mit Acenocoumarol zur Anwendung.

Literatur

1. Alánt, O.: Haematologia Suppl. 1, 1970.
2. Alánt, O., Zsigmond, Gy., Simó, G., Weltner, J.: Magy. Seb. **24,** 8 (1971).
3. Back, N., Vilkens, H., Barlow, B., Czernecki, J.: Ann. N. Y. Acad. Sci. **148,** 691 (1968).
4. Crolle, G., Garbero, F., Cerutti, G., Delpiano, C.: Arch. ital. Sci. med. **125,** 67 (1968).
5. Fearnley, G. R.: Fibrinolysis. E. Arnold, London 1965.
6. Grace, C. S., Goldrick, R. B.: J. Atheroscl. Res. **8,** 705 (1968).
7. Hintz, R.: Pol. Tyg. Lek. **18,** 37 und 1369 (1963).

Hyperinsulinism: Effect on Coagulation of Islet-cell Tumour and Its Extirpation

O. Alánt and A. Bodnár

The effects of hyperinsulinism and the surgical elimination of the islet-cell tumours on the blood coagulation system have been studied in two patients.

Hyperinsulinism and surgical interventions were found to promote blood clotting and fibrinolysis. After removing the islet-cell tumour, both hyperinsulinism and operation affected simultaneously the coagulation system. The danger of postoperative thrombo-embolization is enhanced in such cases. It seems therefore necessary to subject such patients to postoperative anticoagulative treatment.

Гиперинсулинизм: инсулома поджелудочной железы и действие ее удаления на систему свертывания крови

О. АЛАНТ и А. БОДНАР

У двух больных, оперированных с диагнозом аденомы Лангерганса, авторы изучали действие гиперинсулинизма и хирургического вмешательства на систему свертывания крови.

Было установлено, что как гиперинсулинизм, так и хирургическое вмешательство вызывают состояние гиперкоагуляции и повышение фибринолиза. При операции, произведенной по поводу инсуломы поджелудочной железы, оба действия, затрагивающие систему свертывания крови, проявляются одновременно. Авторы нашли, что у этих больных в послеоперационный период налицо повышенная опасность появления тромбо-эмболических осложнений.

На основе этих результатов авторы считают необходимым проводить у таких больных в послеоперационный период профилактическое лечение антикоагулянтами.

Dr. Oszkár Alánt
Dr. András Bodnár
1082 Budapest, Üllői út 78.
I. Sebészeti Klinika, Ungarn

Acta Chirurgica Academiae Scientiarum Hungaricae, Tomus 13 (4), pp. 375—383 (1972)

Immune Reaction Manifesting with Anterior Uveitis and Urogenital Disease: Prostaglandins as Haptens

By

Zs. Málnási, J. Lehrner and J. Schwarz

Department of Ophthalmology and Central Research Laboratory, University Medical School, Szeged

(Received August 17, 1971)

Exacerbation of iridocyclitis was noted in a male patient whenever he was given protein-free aqueous prostatic extract on account of prostatitis, and in a female patient at the time of each menstruation. The presence of antibodies bound by both the iris and the prostate gland has been demonstrated in the serum of these patients. The site of fluorescence, its pH dependence, the perimuscular arrangement and the localization around the autofluorescent granules point to the hapten character of prostaglandins.

The iridocyclitis of a patient (to be referred to as patient B in the following) showed signs of grave exacerbation whenever he received Raveron®, a protein-free aqueous prostatic extract, prescribed on account of prostatitis. Otherwise, the patient's uveitis responded to local and general corticosteroid treatment quite satisfactorily. The same phenomenon was observed in another patient (to be called patient P) at the time of menstruation. Catterall and Perkins [3] described the frequent association of male urogenital disease with anterior uveitis. This clinical observation seems to be in harmony with the demonstration of a common antigen in the rabbit's prostate, joints and uvea [5]. These observations and the flare-up of iridocyclitis caused by Raveron® and menstruation had directed our attention to the prostaglandins, a group of substances which are present in the said drug and the uvea alike. One of these substances, irin, was isolated by Ambache [1] and, from the iris, by Ambache et al. [2].

A study was made of the sera of patients B and P for the presence of antibodies specifically bound by certain typical sites of the iris and the prostate gland; it was further intended to observe the position and properties of the antigen-like receptors and to ascertain the features common to both the prostaglandins and Raveron®.

Methods

Antibodies were demonstrated by indirect immune fluorescence. Frozen sections were prepared from human iris immediately after iridectomy or from the iris of albino rabbits or, else, from human prostate glands freshly removed by way of surgery or post mortem. After fixation in 96% ethanol, they constituted the first layer. To obtain the second layer, the sections were incubated for 30 min. with the serum of patient B or P,

and, by way of control, with the serum of healthy individuals. After washing, the third layer (for the demonstration of human immune globulins which, if present, combined with the first layer) was obtained by a 30-min. incubation with FITC-conjugated IgG-IgM sheep serum.* The preparations were examined with a Reichert Zetopan II fluorescence microscope; fluorescence was generated by U.V. light transmitted through two primary filters (UG 1/1.5 and B. G. 12/3) and viewed or photographed through the secondary filter GG 9/1.

With a view to demonstrating certain common properties of the granules in the prostatic epithelium and in Raveron®, pointing to their prostaglandin character, the following experiments were carried out.

Raveron® was dropped on filter paper, sprayed with 1% cerium(IV) sulphate dissolved in 35% sulphuric acid and heated gently as suggested by ENGLINTON et al. [4]. The weak yellow fluorescence of the Raveron® spots was then compared with the granules of the prostatic epithelium. Frozen sections of prostate were incubated with Raveron® and after washing subjected to indirect immune fluorescence. This manipulation had the purpose to establish whether the fluorescence was intensified by Raveron®. With a view to finding the fraction of serum protein which combines with Raveron®, the patients' serum was subjected to immune electrophoresis by diffusing Raveron® towards the fractions; besides, we incubated the serum with 1/3 volume of Raveron® and performed agar-gel electrophoresis to see if it would change the migration of some fraction. The first experiment was suitable for the demonstration of immune precipitation, the second also for that of immunological bonds without precipitation.

Results

(1) *Immune fluorescence of the iris.* By means of the fluorescence of the third layer (FITC-labelled antihuman IgG-IgM sheep serum) it was possible to demonstrate in the serum of both patients B and P the presence of antibodies bound by human (Fig. 1) and rabbit iris (Fig. 2). No fluorescence was obtained on the use of the serum of normal individuals and then treated with the same labelled sheep serum (Fig. 3); fluorescence likewise failed to appear when the

FIG. 1. Immune fluorescence of human iris incubated with the serum of patient B and then treated with FITC-labelled antihuman IgG-IgM sheep serum

* Wellcome Reagents Ltd., Beckenham, England.

serum of patients B and P was used as the second layer, while the FITC-labelled layer was left out (Fig. 4). The last-named experiments had the purpose of eliminating errors caused by the autofluorescence of the tissues or of the patients' serum.

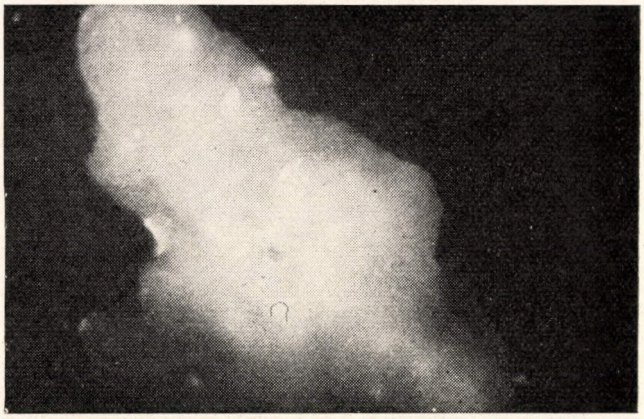


FIG. 2. Immune fluorescence of rabbit iris incubated with the serum of patient B and then treated with FITC-labelled antihuman IgG-IgM sheep serum

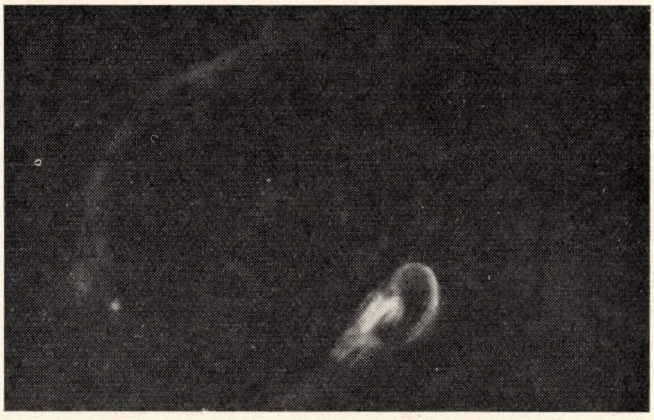


FIG. 3. Negative control: human iris treated with normal serum and antihuman conjugate

(2) *Immune fluorescence of the prostate gland.* Antibodies from the serum of patient B (Fig. 5) and from that of patient P (Fig. 6) were bound by the epithelial cells of the prostatic acini and became visible by the fluorescence of the attached third layer. This fluorescence was absent from preparations incubated with normal serum and treated in addition with FITC-labelled antihuman serum (Fig. 7).

(3) *Selective localization of immune fluorescence*

(a) Immune fluorescence displayed by the epithelium of the prostatic acini prevailed only if the sections were mounted from water of pH 7.0, while the content of the acini remained dark. If, on the other hand, the fluid was

FIG. 4. Negative control: human iris treated with the serum of patient B but without FITC treatment

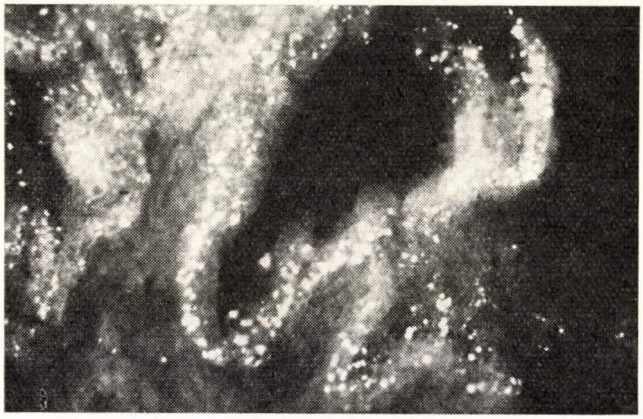


FIG. 5. Frozen section of prostate treated with the serum of patient B and then with antihuman FITC conjugate

acidified to pH 4.5, the fluorescence of the secretion contained in the acini exceeded in intensity that of the epithelial cells (Fig. 8). It should be noted that at pH 4.5, prostaglandins can be extracted only with apolar solvents but not with water or ethanol, while at neutral pH they pass readily into the water [6].

(b) Immune fluorescence clearly outlined the contours of smooth muscles, e.g. the sphincter of the pupil (Fig. 1) or the abundant smooth muscles of the prostate (Fig. 9). Such localization corresponds to the binding sites of prostaglandins, e.g. the sphincter of the pupil; the reason why prostaglandins induce miosis.

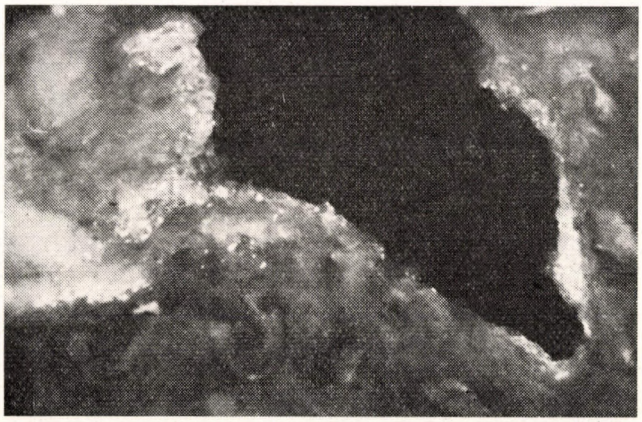


FIG. 6. Prostate gland treated with the serum of patient P and then with FITC-labelled antihuman serum

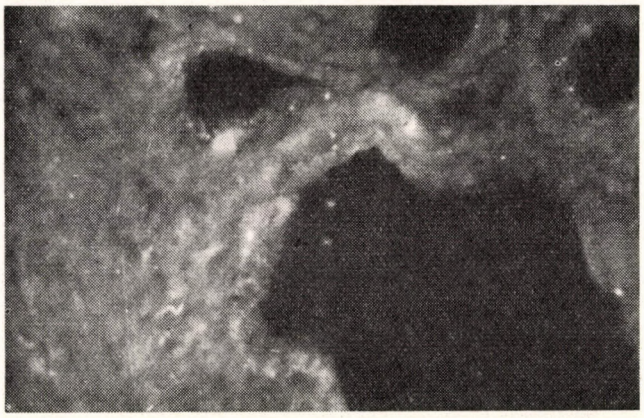


FIG. 7. Negative control: prostate gland incubated with normal serum and FITC-labelled antihuman serum

(c) We found numerous weakly autofluorescent granules in the acinar epithelium of all prostate preparations which displayed no immune fluorescence, thus in preparations treated with normal serum and then with FITC conjugate (Fig. 7). Raveron® showed a similar yellowish fluorescence: besprayed with cerium$^{(IV)}$ sulphate and heated, it became visible as a reddish brown spot, the colour reaction of prostaglandins. On treating the prostatic sections with

the serum of the patients and then with FITC-labelled antiserum, the weakly autofluorescent granules of the epithelium were surrounded by the brilliant green fluorescence of the FITC and thus became more conspicuous (Figs 5, 6). Incubation of the prostatic sections with Raveron®, then maintaining the fluid

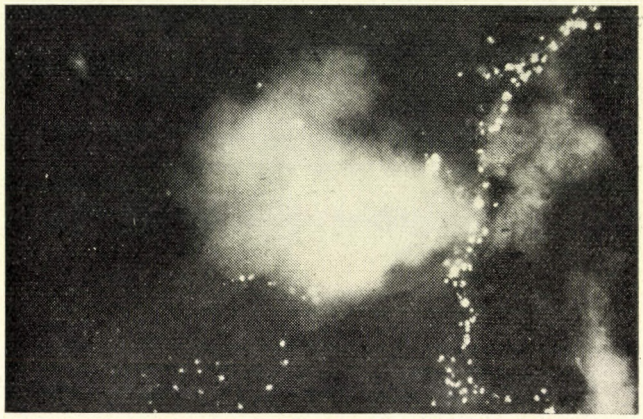


FIG. 8. Frozen section of prostate incubated at pH 4.5, treated with the serum of patient B and then with FITC-labelled antihuman serum

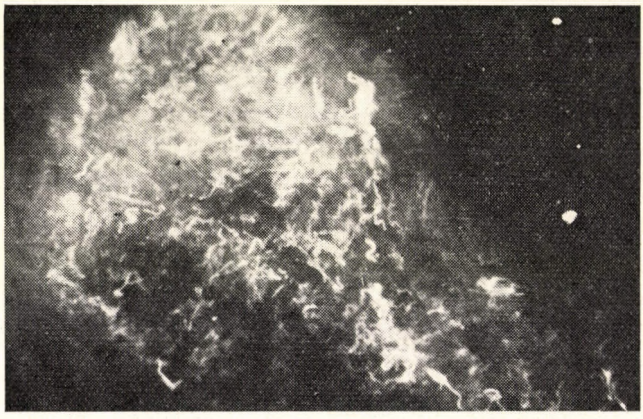


FIG. 9. Immune fluorescence displayed by the smooth muscles of the prostate gland. Treatment as in Fig. 5

at pH 4.5 and treating subsequently the preparations with the serum of patient B and with FITC-labelled antihuman serum made the brilliantly green granules appear all over the visual field, in the stroma and even in the contents of the acini (Fig. 10).

(4) *Electrophoretic migration of sera incubated with Raveron®.* Conventional immune electrophoresis of the patients' sera yielded no precipitation lines. Incubation of the sera with Raveron® or physiological saline with subsequent electrophoretic fractionation on agar plates produced the following results.

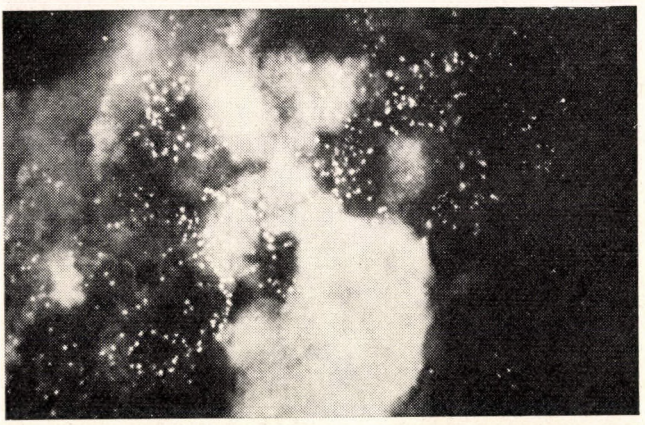


FIG. 10. Frozen section incubated with Raveron® at pH 4.5. Treatment as in Fig. 5. Intensive fluorescence of granules over the entire field

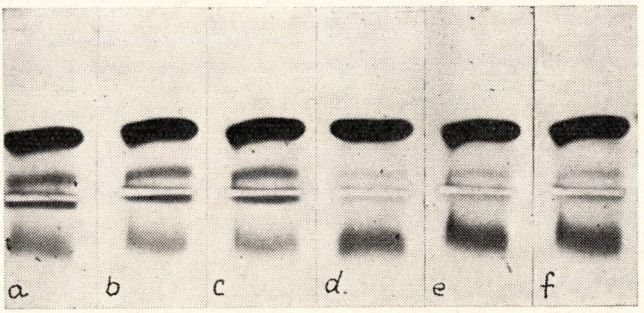


FIG. 11. Serum protein fractions of patient P separated by means of agar electrophoresis *a, b, c* = after incubation of the serum with 1/3 volume of Raveron®; *d, e, f* = after incubation with 1/3 volume of physiological saline

As compared to serum treated with saline, serum treated with Raveron® showed a decrease in gamma globulin, while at the start line running towards the cathode and at the site of the $alpha_2$ globulins we observed more protein as if Raveron® had shifted part of the gamma globulins towards the anode (Fig. 11). Incubations of normal serum with Raveron® produced no similar phenomena.

Discussion

The presence of anti-iris and anti-prostate antibodies in the serum of the male patient B pointed to the probability that the frequent association of anterior uveitis and urogenital disease in males represents a common autoimmune response. The presence in the serum of the female patient P of antibodies bound by both the iris and the prostate gland, further the genetic relationship between uterus and prostate shows that the concept of autoimmune response applies to both sexes. Widely different urogenital infections (e.g. Trichomonas vaginalis) may elicit the same immune response.

The sites of immunological tracing: their dependence on the pH of the fluid according to the solubility of the prostaglandins, their myotropic position or their arrangement around the weakly autofluorescent yellow granules (which are presumably prostaglandins) make it probable that the prostaglandins play a certain role in the formation of antigenic affinity. While these small molecular cyclic hydroxy-fatty acids produce no immune precipitation in the course of electrophoresis, they change the migration of the antibodies owing to their negative charge and, attached to proteins, may behave as haptens.

References

1. Ambache, N.: J. Physiol. (Lond.) **135,** 114 (1957).
2. Ambache, N., Brunner, H. C., Rose, J. C., Whiting, J.: J. Physiol. (Lond.) **185,** 77 (1966).
3. Catterall, R. D., Perkins, E. S.: Brit. J. Ophthal. **45,** 109 (1961).
4. Englington, G., Raphael, R. A., Smith, G. N., Hall, W. J., Pickles, V. R.: Nature (Lond.) **200,** 960 (1963).
5. Perkins, E. S., Wood, R. M.: Exp. Eye Res. **2,** 255 (1963).
6. Samuelsson, B.: J. biol. Chem. **238,** 3229 (1963).

Über die Immunantwort bei vorderer Uveitis und urogenitaler Krankheit und die Hapten-Rolle der Prostaglandine

S. Málnási, J. Lehrner und J. Schwarz

Im Serum von 2 an rezidivierender Iridozyklitis leidenden Kranken wurden mit der Immunfluoreszenzmethode sich zur Iris und zur Prostata bindende Antikörper nachgewiesen. In einem der Fälle folgte die Aufflackerung des Uveaprozesses gesetzmäßig nach Injizierung des wegen Prostatitis verabreichten eiweißfreien Prostataextrakts, im anderen Fall meldete sich dieser Prozeß stets während der Menstruation. Anhand der vom pH abhängigen, die Glattmuskeln abzeichnenden Position der Immunfluoreszenz und der Anordnung der Prostaglandine in der Umgebung der eine charakteristische Autofluoreszenz zeigenden Granula wird auf die Hapten-Rolle der Prostaglandine gefolgert.

Иммунный ответ, выявляемый при переднем увеите и при заболеваниях мочеполового аппарата, и гаптеновая роль простагландинов

Ш. МАЛНАШИ, Й. ЛЕРНЕР и Й. ШВАРЦ

В сыворотке двух больных с рецидивирующим иридоциклитом авторам удалось выявить при помощи метода иммунофлюоресценции противотела, связывающиеся радужной оболочкой и предстательной железой. У одного больного обострение процесса увеита закономерно наступало после впрыскивания безбелковой вытяжки предстательной железы против простатита, а у другой больной — во время месячных. Зависимое от величины pH и вырисовывающее гладкие мышцы распределение иммунофлюоресценции и ее расположение около зерен, показывающих характерную для простагландинов автофлюоресценцию, позволяет делать заключение о гаптеновой роли прострагландинов.

Dr. Zsuzsanna MÁLNÁSI
Dr. Judit LEHRNER
Dr. János SCHWARZ

Orvostud. Egyetem Szemészeti Klinikája, 6701 Szeged, Hungary

Acta Chirurgica Academiae Scientiarum Hungaricae, Tomus 13 (4), pp. 385—393 (1972)

Experimental Heterotopic Liver Transplantation

By

GY. BORNEMISZA, I. FURKA, GY. GYURKÓ and R. CZEHELNIK

Institute of Experimental Surgery
(Director: Prof. GY. BORNEMISZA), University Medical School, Debrecen

(Received August 18, 1971)

The liver of smaller dogs was transplanted to the site of the removed spleen of larger dogs. Care was taken to maintain both the arterial and the portal circulation, the latter via the splenic vein with reversed blood flow. Although the method appears to be suitable from the technical point of view, the resulting coagulation disorders are difficult to control in the dog, and this was the main cause of the animals' death.

After previous attempts regarding heterotopic transplantation of the liver [1], this paper reports on 62 further such experiments. Promising clinical results have been reported in the survey of LAUNOIS and MAILLARD [11]: some patients survived liver transplantation for a whole year.

The selection of suitable donors is now universally recognized as a problem of prime importance, the solution of which has not kept pace with technical progress. Not less than 95% of those waiting for liver transplantation at the Denver Transplantation Center died prior to the operation, owing to the lack of suitable donors. Of course, elaboration of the surgical technique and the necessary training are inconceivable without animal experiments, but — as regards dogs — the selection of donors meets with difficulties, a problem to be discussed further below. The intention here is to direct attention to certain difficulties in the experiments.

As regards comparisons between orthotopic and heterotopic liver transplantation, we agree with FORTNER et al. [8] that although haemodynamic conditions and possibilities of fixation are more favourable with the orthotopic method, its mortality rate is nevertheless high. In the five experiments we have performed according to STARZL's technique [18], no animal survived to the end of the operations, whereas all animals in our heterotopic experiments survived the intervention. Of course, only an orthotopic grafting is feasible when the patient's own liver has to be removed simultaneously. This applies to cases of tumour in particular, although the late results in patients surviving the operation are not promising. We agree with LARGIADÈR [12], STARZL [18] and other authors [11, 16] in that heterotopic liver transplantation is indicated only if the simultaneous extirpation of the existing organ is not necessary. This is the case, for instance, in congenital choledochal atresia as also when in hepa-

titis repeated extracorporeal hepatic perfusion does not suffice so that a more durable solution has to be found.

It has been stated in connexion with heterotopic transplantation that, even if the experiment is successful, the implanted organ undergoes atrophy and its activity gradually becomes less satisfactory. This is true in respect of animals whose own liver is intact. According to the rules of functional competition the implanted organ, damaged already in the course of transplantation and the circulation of which may also be affected, is from the very start at a disadvantage if the original organ continues to perform all required functions. The implanted liver being inactive, it undergoes atrophy. Injury by immunological processes, hepatotoxic agents, immuno-suppressive drugs, etc., should also be taken into account. It follows that the implanted organ may find more favourable conditions if the recipient's original liver has been damaged before the operation or if its functional possibilities are restricted. Preoperative medicinal or surgical traumatization of the original liver reduces the animal's further tolerance, and we have employed this method in the present experiments.

Under the given conditions we have used dogs because they are cheaper and easier to obtain than dwarf Minnesota pigs, whose liver, being more resistant to anoxia, is much more suitable. Besides, in the dog liver there are perivenous sphincter-like structures which impede the return of blood, whereas no such structures exist either in pigs or in humans. It follows that it is more expedient to use pigs as test animals although dogs too are quite useful for the elaboration of operative technique and the elucidation of certain problems.

For immuno-suppression, our animals received only depersolone, there having been no need for permanent and reliable immuno-suppressive treatment at this stage of the experiments.

A further purpose of the experiments was to compare our method with other procedures. With this end in view we have given a trial to the original method of GOODRICH et al. [9], the "reversed Welch technique" described by DALOSE et al. [5] and the modifications suggested by SLAPAK et al. [16]. These methods were applied in 12 cases, while our own technique was employed in the remaining 50 cases.

In our method, the liver of a smaller donor is transplanted to the site of the removed spleen of a larger recipient; the splenic artery of the latter is united with the hepatic artery of the implanted liver, the splenic vein of the recipient with the portal vein of the graft, inducing meanwhile portal hypertension by about 50% constriction in the portal vein of the recipient's original liver. Unlike in our earlier procedure, venous flow was maintained, instead of the infrahepatic portion, through the suprahepatic portion of the inferior vena cava of the donor liver as conditions of blood flow appeared to be better in this way. The infrahepatic segment of the donor's vena

cava is utilized as a free graft: we unite it end-to-side with the recipient's inferior vena cava and connect then the free end of the graft to the suprahepatic vena cava of the transplanted liver. This elongation of the suprahepatic portion of the vena cava prevents a tautening of the vessel and facilitates venous flow. The vessel emerges through an aperture made in the mesentery, a comparatively avascular area. The path has to be available for venous return at the restoration of the arterial and portal circulation.

By implanting the donor's liver to the site of the recipient's spleen we not only wanted to make available a free vascular stump but were led by immunological considerations also. Our idea at the implantation of a liver smaller than that of the recipient is that it might facilitate to solve the problem of donors: the liver of infants could perhaps be utilized which might help in overcoming immunological difficulties. Constriction of the portal vein would of course be unnecessary in clinical practice if portal hypertension is already present; besides, we have found that portal blood is able to pass into the implanted liver in any case. The operation is concluded with cholecystojejunostomy; after anchoring the liver *in situ* it is covered with omentum.

Quick unification without constriction of comparatively small divided vessels is one of the principal problems of organ transplantation. We have elaborated a non-suture method of vascular unification [2]. An end-to-end anastomosis is created above a paraffined polyethylene tube inserted through a side branch and pulled out after the manipulation. Surgicel is wound around the coated ends of the vessel which are then fixed by means of Histoacryl-N-blau or Vulnocoll. These adhesives are completely absorbed so that no foreign body remains at the site of the intervention. Even the abdominal aorta was successfully reunited; the splinting tube was withdrawn through a lateral opening which was then closed by Surgicel and an adhesive.

Since coagulation conditions were found to have changed in the course of liver transplantation and also because the vessels were repeatedly subjected to tugging, our non-suture procedure had to be modified inasmuch as a few interrupted or running stitches were inserted and coated with Surgicel and adhesive. This procedure was quick and reliable; we succeeded in making non-constrictive anastomoses of quite small vessels. The method can be employed only for end-to-end anastomosis; for end-to-side cavo-caval anastomosis, suturing and pasting were performed in the customary manner.

However carefully we have tried to maintain an undisturbed venous flow, the liver frequently swelled and became livid during the operation.

This must have been caused by the sphincter-like structures, and their action was not completely stopped by cold procaine perfusion at the removal of the donor's liver. The tumefied liver ruptured spontaneously in some cases; we remedied the defect by means of Surgicel and adhesives without suture. This procedure proved satisfactory. The circulatory disturbance disappeared spon-

taneously in some cases, but failed to do so in others; drug treatment was practically ineffective in this respect.

The greatest difficulties both during and after the operation were caused by the changed coagulation. The change was ascribed partly to the long duration of the grave intervention and partly to the functionally damaged transplanted liver. We have tried to prevent hepatic damage by working quickly and by washing the organ with a cold fluid [1]. Different kinds of fluid have been employed by different authors; it has in any case to be a cold anticoagulative solution with a suitable pH. By perfusing the liver with 1.5 to 2 litres of the fluid it was generally possible to cool the organ to 16—18°C and the outflowing fluid was water clear. The pressure of perfusion through the tubes inserted into the hepatic artery and the portal vein was adjusted to the original value. We succeeded in reducing the duration of hepatic anoxia to 45—50 min. against the 60—70 min. described in the literature, which is the uppermost limit tolerated by the liver so treated. It is only in a hyperbaric oxygen chamber or by means of perfusion with diluted oxygenated blood that the organ can be kept alive longer.

Relying on literary data and our own experience, during the operation 0.4 ml of heparin was injected intravenously into the recipient dogs which had a body weight of about 20 kg, while the donors, with an average body weight of 10 kg, received 0.2 ml heparin. The washing fluid contained 50 mg heparin, part of which passed into the recipient. Coagulation disturbances usually manifested themselves at the time when the graft was connected into the recipient's circulation. When such disorders were due to heparin overdosage they could easily be overcome by protamine sulphate. At the beginning of the operation, a cannula was inserted into the recipient's external jugular vein; through this the necessary drugs were administered by infusion. Other disorders of coagulation such as enhanced fibrinolysis and consumption coagulopathy arose during the operation. One or two doses of ε-aminocaproic acid had a favourable effect, even a preventive one in some of these cases.

Although no blood groups similar to those of human subjects have been detected in dogs, individual differences are still conceivable. This seemed to be supported by the fact that coagulopathies were more severe and less controllable as long as we used donor blood for transfusion; the result improved when the recipient's blood loss was substituted by dextran 40. Transfusion of blood is of course indispensable in clinical practice but there it is less of a problem. For the observed disorders of coagulation various factors may have been responsible and we did not always succeed in elucidating their mechanism. The anoxic damage, if accompanied by the transfusion of possibly not quite compatible blood led, together with the grave surgical trauma, to highly unsatisfactory results. DINBAR et al. [6], FESZLER [7] and others [3, 13, 19] have warned that, if the liver is damaged, factors II, VII, IX and X are reduced in the

dog, too; factors V and XI and the fibrinogen level may also decrease. Blood preparations as used in clinical practice are not available in the canine relation so that coagulation disturbances are much more difficult to control. We were, in general, able to suppress for some time the intraoperative coagulation disturbance, but the equilibrium was upset nevertheless. Although not even a slight seepage of blood could be seen in most cases at the termination of the operation, post mortem mostly revealed the presence of liquid blood in the abdominal cavity, and after a loss of blood an otherwise harmless secondary haemorrhage was always fatal.

When a defibrination syndrome or consumption coagulopathy appeared during operation, administration of corticosteroids led to some improvement. At the end of the intervention the abdominal cavity was drained by means of a polyethylene tube and the volume of the outpouring blood provided information as to the animal's condition and the necessary degree of volume replacement. We repeatedly determined the pH during and after the operation; acidosis was compensated by increased oxygenation and the administration of bicarbonate. We tried to remedy even the slightest injury of the transplanted liver during the operation and repeatedly estimated thereafter the bleeding time, the prothrombin level, the thrombin time and the thrombocyte count. In addition to aminocaproic acid, the animals received Trasylol® during, and if necessary also after, the intervention.

Despite the best circulatory conditions the results failed to fulfil expectations. One third of the animals died in the first 24 hours, the rest was lost after 2 or 3 days, and only in the most recent experiments was the result better. Post-mortem examination nearly always showed the same picture: a larger or smaller amount of haemolysed blood in the abdomen; pneumonia; thrombosis in the minor vessels. The anastomoses as a rule remained patent. We agree with other authors [4, 10, 14, 15, 18] who attribute the death of the animals in the first line to defibrination and, in the last analysis, to hypovolaemic shock. Hindrance of venous return, another pathogenic factor at the beginning of our experiments, was subsequently eliminated. Vitamins C and K proved likewise useful in this respect.

The original liver of the recipients, when seen 2 to 3 days after the intervention, showed vascular dilatations, widening of Disse's spaces and transformation of Kupffer's cells. The distended sinuses contained many neutrophils, macrophages, monocytes and plasmocytes. There were moreover karyolysis, cytolysis and necrotic foci.

Changes in the implanted organ were more striking. The distended Disse's spaces were filled with serum which stained intensely with eosin. The serum contained filaments of fibrin, erythrocytes and leucocytes. Cell necrosis and other regressive changes were also observed in a number of cases. Centrolobular ischaemic necrosis was the predominant feature seen on the third day. Destruc-

tion of the graft went hand in hand with the appearance of macrophages, polymorphonuclear leucocytes and plasmocytes. The morphological picture was not invariably unfavourable. Fig. 1 shows the picture of the implanted organ

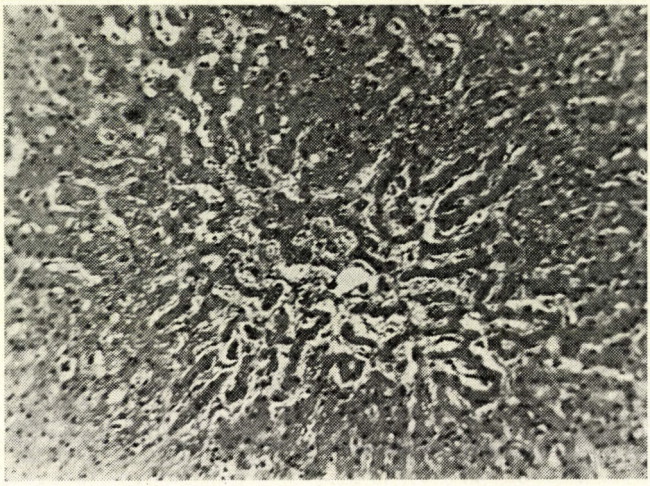


FIG. 1. Liver 6 hours after transplantation

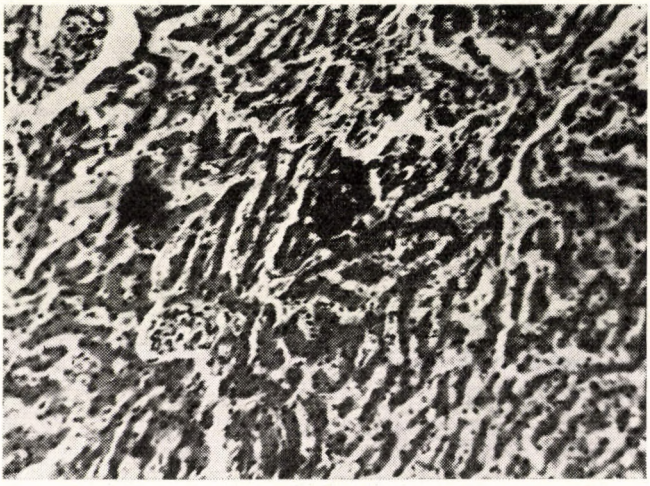


FIG. 2. Liver 12 hours after transplantation

six hours, Fig. 2 twelve hours, Fig. 3 twenty-three hours, Fig. 4 forty-five hours, and Fig. 5 seventy-three hours after the operation.

Necrosis was the predominant feature if the anastomosis of the portal vein had occluded, and congestion, if venous flow had been impeded. Some

necrosis of the hepatic parenchyma was present in every case. As from the third day, these phenomena may have partly been manifestations of rejection.

It was surprising that the results have been so unsatisfactory despite the carefully elaborated surgical technique. Laboratory examination of the blood

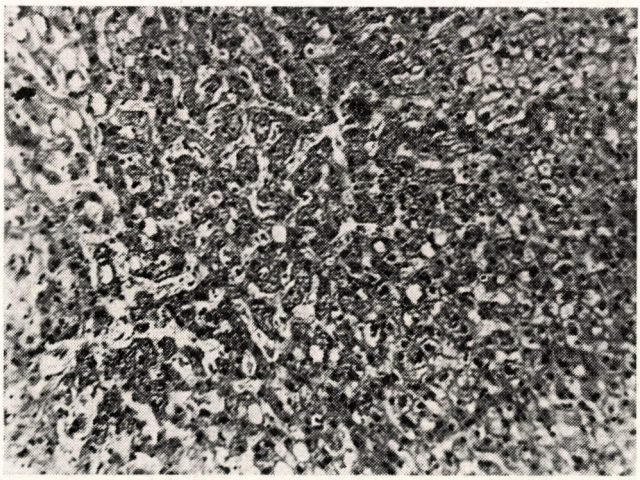


FIG. 3. Liver 23 hours after transplantation

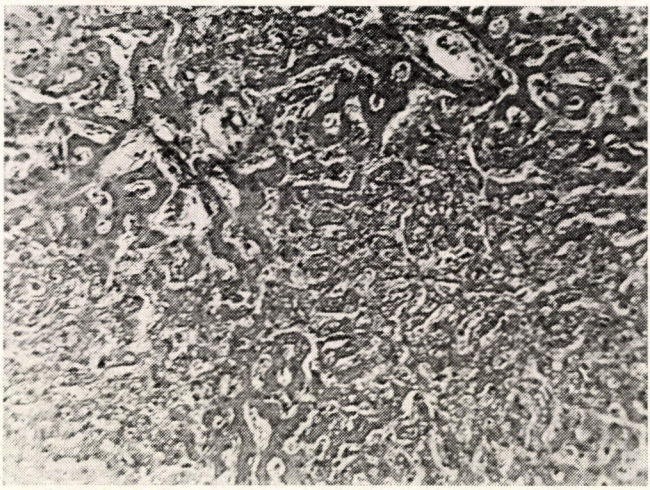


FIG. 4. Liver 45 hours after transplantation

of dogs seems to present the most difficult problem. We were unable to control haemorrhages in a satisfactory manner and had to dispense with transfusions. In human practice such problems have been solved while we had to put up with speculative analogies in respect of dogs. It would be useful to elucidate

these questions more thoroughly in relation to animals, and it should be decided whether it is expedient to continue these researches with dogs or whether it would be advisable to use exclusively pigs for the purpose. By following this path in connexion with both orthotopic and heterotopic transplantations it might be possible to solve the problem of transfusion and to overcome the coagulation disturbances. Adequately bred animals would be more suitable for studying the effect of immunosuppressive agents, that of antilymphocyte serum (ALS) and antilymphocyte globulin (ALG) in particular; their employment seems indispensable in liver transplantations.

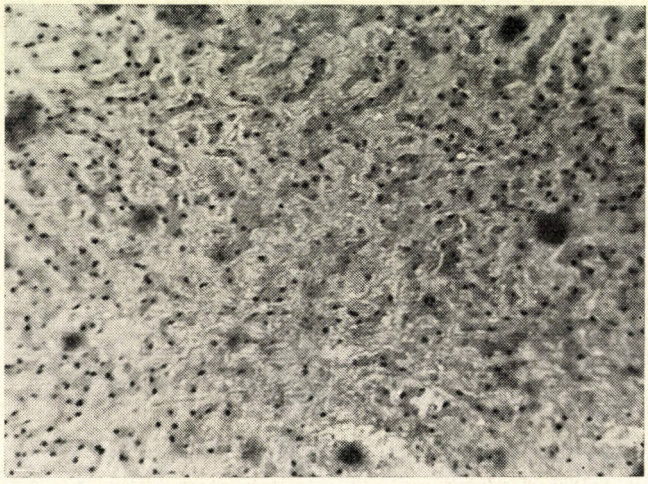


FIG. 5. Liver 73 hours after transplantation

As regards now the future of liver transplantation let us remember that the technically much simpler kidney transplantation had started with modest results. Results are the outcome of numerous factors of which the elaboration of the most suitable surgical technique and — of likewise prime importance — the role of donor selection have to be emphasized. It is to be hoped that liver transplantation, the necessity of which is beyond doubt, will reach the level which has been reached by kidney transplantation.

Acknowledgements

Our thanks are due to Dr. B. SIRÓ and Dr. M. MISZ (First and Second Departments of Medicine, University Medical School, Debrecen) for valuable advices in the matter of coagulation; and to members of the students' scientific circle for assistance at operations.

References

1. Bornemisza, Gy., Furka, I., Gyurkó, Gy., Nagy, Z., Szalóki, L.: Orv. Hetil. **110,** 1362 (1969).
2. Bornemisza, Gy., Furka, I.: Acta chir. Acad. Sci. hung. **12,** 47 (1971).
3. Boros, M., Barankay, A., Kovács, G., Szenohradszky, I.: Magy. Seb. **24,** 45 (1971).
4. Dagradi, A., Marzoli, G. P., Gamba, A., Fusaroli, P., Zannani, M., Radin, S.: Helv. chir. Acta **35,** 309 (1968).
5. Dalose, P. M., Huguet, C., Porter, K. A., Starzl, T.: Surgery **64,** 939 (1968).
6. Dinbar, A., Rangel, D. M., Fonkalsrud, E. W.: Surgery **68,** 269 (1970).
7. Feszler, Gy.: Magy. Seb. **24,** 2 (1971).
8. Fortner, J. G., Beattie, E. J. jr., Shiu, M. H., Kawano, N., Howland, W. S.: Ann. Surg. **172,** 23 (1970).
9. Goodrich, E. O., Welch, H. F., Nelson, J. A., Beecher, T. A., Welch, C. S.: Surgery **39,** 244 (1956).
10. Groth, C., Pechet, L., Starzl, T.: Arch. Surg. **98,** 31 (1969).
11. Launois, B., Maillard, J. N.: Rev. Praticien. **20,** 2521 (1970).
12. Largiadèr, F.: Organ Transplantation, 2nd ed. G. Thieme, Stuttgart 1970.
13. Megyaszai, S., Alánt, O., Zsigmond, Gy., Weltner, I.: Magy. Seb. **24,** 22 (1971)
14. Novak, V., Hill, L., Velasquez, A., Douglas, M., Eiseman, B.: J. surg. Res. **10,** 123 (1970).
15. Schalm, L.: Acta gastro-ent. belg. **30,** 543 (1967).
16. Slapak, M., Beaudoin, G., Lee, H. M., Hume, D. M.: Arch. Surg. **100,** 31 (1970).
17. Starzl, T., Marchioro, T., Faris, T. D., McCardle, R. I., Iwaski, Y.: Amer. J. Surg. **112,** 391 (1966).
18. Starzl, T.: Experience in Hepatic Transplantation. Saunders, Philadelphia 1969.
19. Szabó, L., Freili, H.: Magy. Seb. **24,** 39 (1971).

Erfahrungen bei 62 heterotopischen Lebertransplantationsversuchen

Gy. Bornemisza, I. Furka, Gy. Gyurkó und R. Czehelnik

Heterotopische Lebertransplantationen wurden im Hundeversuch vorgenommen. Die Leber des kleineren Donors wurde an die Stelle der Milz des größeren Rezipienten eingepflanzt; gleichzeitig wurde sowohl der arterielle als auch der portale Kreislauf gesichert. Die letzterwähnte Zirkulation vollzog sich durch die V. lienalis mit einer in entgegengesetzter Richtung verlaufenden Strömung. Operationstechnisch erwies sich das Verfahren als geeignet. Die größten Schwierigkeiten und auch das Verenden der meisten Tiere wurden durch schwer beeinflußbare Blutgerinnungsstörungen verursacht.

Опыт 62 экспериментов по гетеротрофной пересадке печени

Д. БОРНЕМИСА, И. ФУРКА, Д. ДЬЮРКО и Р. ЦЕХЕЛНИК

Сообщается результат опытов по гетеротрофной пересадке печени. Печень меньшего донора была пересажена на место селезенки более крупного реципиента, при обеспечении артериального и портального кровообращения, (последнего через селезеночную вену с кровотоком обратного направления). С точки зрения техники операции этот метод кажется хорошим, однако у собак нарушения свертываемости крови трудно поддавались воздействию, и это было главной причиной гибели животных.

Dr. György Bornemisza
Dr. István Furka
Dr. György Gyurkó
Dr. Rózsa Czehelnik

H-4012 Debrecen, Orvostud. Egyetem Kísérletes Sebészeti Intézete, Hungary.

Acta Chirurgica Academiae Scientiarum Hungaricae, Tomus 13 (4), pp. 395—401 (1972)

Callus: Physical and Biochemical Studies

By

G. LÉNÁRT, J. PINTÉR and L. KÉRY

Department of Orthopaedics (Director: Prof. A. GLAUBER), Semmelweis University Medical School, Budapest

(Received September 9, 1971)

Callus has been examined by physical and biochemical methods and was found heterogeneous mineralogically. As regards crystalline structure, physiological and non-physiological osteogenesis seemed to be similar. The callus contained various enzymes. Radioactivity emitted of the callus proved to be inferior to that originating from bone; its intensity was determined by the amount of calcium deposited and not by the rate of deposition.

Callus forming after fractures has repeatedly been studied and analysed from various angles [1]. In association with other institutes (University of Technical Sciences, Institute of Pharmaceutical Research, State Institute of Geology, Institute of Haematology and Blood Transfusion, Budapest), we have studied some hitherto unexamined physical and chemical properties of the callus, and the results of these investigations will be reported in the present paper. A similar analysis of callus forming after compression osteosynthesis has already been described [10].

I. Crystallographic studies

Available literature seems to contain no crystallographic analysis of the callus. To elucidate the formation of minerals in the callus is an important problem of osteology: besides throwing light on regenerative osteogenesis, it provides the possibility of comparing physiological with non-physiological bone formation and of studying its disturbances.

(1) Owing to the small size of the crystals, the crystalline structure of bones can be studied only by means of short wave rays. X-rays seem to be the most appropriate for the purpose, and their diffraction is the best available method in this respect. The technique of Debye—Scherrer was employed for the examination of the callus.

In this series of experiments, guinea pigs and rabbits were used [4]. The right leg of the anaesthetized animals was fractured. No splints were applied and the animals were killed 10, 14, 21 and 28 days later. When removing the callus, care was taken not to let bone pass into the preparations which were lyophilized and pulverized, and subjected to X-ray diffraction analysis.

The ossifying callus contained three calcium compounds: hydroxylapatite,* brushite** and monetite.***

Hydroxylapatite was found together with either brushite or monetite, whereas no simultaneous presence of brushite and monetite was observed.

(2) However subtle, the method of X-ray diffraction has certain limitations in osteological analysis. It does not identify irregularly arranged hydroxylapatite crystalline structures, nor does it differentiate the possible existence of carbonate apatite which, according to certain authors, forms the bulk of bone salts. The problem was approached from another angle by derivatography [5] which reveals at rising temperatures the changes in the weight of the given sample (or rather the rate of such changes), further the endothermal and exothermal phenomena following chemical and physical processes, thus allowing conclusions as to the composition of the sample. Derivatographic examinations showed the fully ossified bone to represent a transitory phase between pure hydroxylapatite, carbonate apatite and octocalcium phosphate [9].

In this series of experiments, the femur of young rabbits was fractured. No splint was applied and the animals were killed after 10 and 20 days. The callus was detached with great care lest original bone pass into the material to be examined by derivatography. When evaluating the results it had to be considered that the samples contained much organic matter which, decomposing and thus generating heat, affect the resulting curves. It follows that examination of the entire substance of the callus must not be expected to yield curves that would reliably indicate the presence of each individual mineral. A 14-day callus of the present series yielded a curve which was closely similar to but not quite identical with the curve of pure monetite. Analysis of the purified mineral substance of the calluses is now in progress [5].

(3) A notable shortcoming of osteological crystallography is the inhomogeneity of the material examined. Any small volume of bone under examination contains three phases, mixed up in it: the phase of construction, that of maturity and that of breakdown. It was impossible to distinguish between these phases by routine crystallographic analysis; if, moreover, a phase amounted to less than about 10% of the entire volume it escaped notice altogether. Small amounts of crystals may therefore defy demonstration.

A further difficulty lies in the biological and morphological conditions of the phases. There is no exact measure to show how far the crystalline structure of bones can be regarded as fully developed, what are the precursors of the mature phase, how disintegration sets in and how the phases are topographically arranged in the sample under examination.

* $3Ca_3(PO_4)_2 \cdot Ca(OH)_2$
** $HCaPO_4 \cdot 2H_2O$
*** HCaPO

The only way to overcome these difficulties is to make numerous X-ray diffraction pictures of a given volume of bone, while the topography of the various phases can be studied by the method of electron diffraction.

In principle, the method of electron diffraction is similar to that of X-ray diffraction as it is the lattice which is examined in both procedures. The difference is that X-ray diffraction provides information about the deeper layers of the material, whereas electron diffraction does so in respect of a thin superficial layer. The thickness of this is the same as that of the layer that can be studied

FIG. 1. Electron diffraction pattern of 10-day-old callus. Arrangement of the rings indicates the presence of hydroxylapatite and monetite in the sample

by means of the electron microscope, *viz.*, a few hundred Å. This is a great advantage inasmuch as it affords the possibility to obtain practically simultaneous morphological and crystallographic pictures and also because the examined layer, measuring not more than one or two crystals, may be regarded as being fairly homologous crystallographically. Electron diffraction was employed in the present study in order to examine the callus formed after femoral fracture of rabbits [6]. The method in question revealed the presence of hydroxylapatite and monetite but not that of brushite (Fig. 1).

(4) The results allowed the following conclusions:

(a) The mineral substance of the callus is composed of crystals of three Ca-compounds, *viz.* hydroxylapatite, brushite and monetite. Formation of the

biological mineral substance is presumably similar to that of synthetic apatite inasmuch as it passes likewise through the brushite and monetite phases.

(b) With a view to making comparisons, physiological osteogenesis was also studied. Crystallographic analysis concerning the mineral contents of the ossifying zone of long bones showed the presence of the same mineral components as in the callus. In the mineralogical respect, physiological and certain forms of regenerative bone formation were similar.

II. Biochemical studies

The biochemical analyses made so far have mostly been concerned with the chemical constituents of the callus. The present experiments were designed to identify its enzymes and their changes.

The right leg of rats was fractured; no splint was applied and the animals were decapitated on the 7th, 14th, 21st and 28th day. The callus was isolated immediately after death and care was taken not to allow bones or soft tissues to gain access into the preparations.

Research into bone enzymes is still at the tentative stage, especially as regards quantitative and global enzymatic contents. The quantitative method employed in the present investigations seems to be preferable to the more widely adopted histochemical analysis inasmuch as it provides information about the total enzyme contents of the given bone. It has, on the other hand, the limitation that it provides no information on the differentiated enzymatic activity of the various cells contained in the osseous tissue. The two methods are, however, mutually supplemental for practical purposes. By homogenizing the callus and treating it with ultrasound it was possible to determine the enzymatic contents of small callus too (0.3 g). Six kinds of enzyme were encountered: acid and alkaline phosphatase, acid beta glycerophosphatase, beta glucuronidase, lactic dehydrogenase and cathepsin.

Table I shows the changes which occurred in the activity of the various enzymes after the fracture. Activity increased in some, and decreased in other kinds of cells [8]. Cells showing increased activity are identifiable by the histochemical method.

Enzymatic activity of ossified bone differed from that of the callus. Since changes in activity were followed only for four weeks after the fracture, the present experiments provided no information about the enzymological phenomena accompanying the final transformation of callus into normal bone.

These studies allowed the following conclusions.

(a) Enzymes active in the callus can be determined also quantitatively.

(b) Changes in enzymatic activity go hand in hand with osseous regeneration. A more exact definition of the role played by the various enzymes is necessary.

TABLE I

Of the six enzymes identified in the callus, the activity of lactic dehydrogenase (U/mg) is shown. It diminishes sharply after a 14-day rise

Enzyme	No.	Callus after			
		7 days	14 days	21 days	28 days
Lactic dehydrogenase	1	1027	1565	190	133
	2	980	1370	223	126
	3	992	1150	259	132
	4	1070	1350	207	181
	5	844	1092	226	159
Mean		983	1305	221	146

III. Studies by means of ^{85}Sr

These examinations revealed an intensified radioactivity over the traumatized bone. Other experiments, too, have shown [2] that any injury of the bone (even surgical trauma limited to the periosteum) results in increased radioactivity. Intensification of specific activity above the fracture has long been known [11]. The purpose of the present experiments was to clarify whether the increased radioactivity over healing fractures originated from the tissue of the callus itself or from some other source.

Rabbits were treated with ^{85}Sr and their tibia was fractured. 10 and 20 days later, the callus and, separately, the bone next to the fracture as also a control sample from the contralateral bone were removed. Radioactivity per g of bone and callus as well as their Ca-contents were then determined. In order to do the latter, callus, the adjoining bone and the control bone — all of identical weight — were extracted with equal volumes of EDTA, and the Ca-contents measured by the method of activation. The theory that the increase in specific activity above healing fractures was due to an enhanced metabolism of the bone was not confirmed by the present experiments. Activity of both the 10- and the 20-day-old callus was inferior to that of the other parts of the fractured bone or to that of the contralateral control (Table II).

The amount of calcium extracted from both the 10- and the 20-day-old callus was 40 to 60% less than that extracted from the bones.

The isotope studies allowed the following conclusions.

(a) The enhanced radioactivity above a healing fracture does not originate from the callus. Previous investigations admit of the assumption that hyperaemia of the surrounding tissues is the source of increased activity.

(b) The degree of activity does not depend on the rate at which calcium is deposited but rather on its amount.

TABLE II

Activity (cpm/mg) of ^{85}Sr-labelled callus, fractured bone and contralateral bone, 10 and 20 days after the fracture. Activity of callus is considerably inferior to that of bone

Callus	Fractured bone	Contralateral bone
	At 10 days	
5098	17.268	15.713
6420	18.091	25.894
8019	32.996	25.629
10.533	18.430	21.530
5528	13.009	10.249
	At 20 days	
9313	17.732	30.350
12.958	15.678	31.775
9124	14.381	19.235
12.002	17.544	28.652
9981	22.610	26.832

References

1. Callus Formation Symposium on Biology of Fracture Healing. Akadémiai Kiadó, Budapest 1967.
2. GLAUBER, A., LÉNÁRT, G., KÉRY, L., SZÁSZ, I.: Arch. orthop. Unfall-Chir. **72,** 28 (1972).
3. GLAUBER, A., LÉNÁRT, G., ÁRKY, I.: Proc. 1st International Symposium on Nuclear Medicine, Charles University, Prague 1970.
4. LÉNÁRT, G., BIDLÓ, G., PINTÉR, J.: Acta biochim. biophys. Acad. Sci. hung. **3,** 305 (1968).
5. LÉNÁRT, G., BIDLÓ, G., PINTÉR, J.: Clin. Orthop. **83,** 263 (1972).
6. LÉNÁRT, G., VERES, I., PINTÉR, J., BIDLÓ, G.: Acta biol. Acad. Sci. hung. **22,** 431 (1971).
7. LÉNÁRT, G., BIDLÓ, G., KÉRY, L.: Acta biochim. biophys. Acad. Sci. hung. **6,** 307 (1971).
8. LÉNÁRT, G., SZÉLL, V., CSORBA, E.: Acta biochim. biophys. Acad. Sci. hung. **6,** 243 (1971).
9. PAULIK, F., PAULIK, J., ERŐSS, K., FARKAS, T., VIZKELETY, T.: Hoppe-Seyler's Z. physiol. Chem. **350,** 418 (1969).
10. PINTÉR, J., RISCHÁK, G., LÉNÁRT, G.: Clin. Orthop. **83,** 285 (1972).
11. WENDENBERG, B.: Acta orthop. scand. Suppl. 52, 1961.

Untersuchung des Knochenkallus mit physikalischen und biochemischen Methoden

G. LÉNÁRT, J. PINTÉR und L. KÉRY

Die mit physikalischen und biologischen Methoden durchgeführten, den Knochenkallus betreffenden Untersuchungen führten zu folgenden Feststellungen: Mineralogisch erwies sich der Kallus nicht als einheitlich. Hinsichtlich der Kristallstruktur sind physiologische und nicht physiologische Knochenbildung in mancher Hinsicht ähnlich. Die Untersuchung des Enzymgehalts des Kallus zeigte die Anwesenheit und die quantitative Änderung einiger Enzyme. Die aus dem Kallusgewebe stammende Radioaktivität erreicht die Intensität der aus dem entwickelten Knochen stammenden Radioaktivität nicht und richtet sich nicht zum Tempo der Kalziumablagerung sondern zur Menge des abgelagerten Kalziums.

Изучение костной мозоли физикальными и биохимическими методами

Д. ЛЕНАРТ, Й. ПИНТЕР и Л. КЕРИ

Костная мозоль была изучена авторами физикальными и биохимическими методами. В минералогическом отношении костная мозоль не оказалась однородной. В отношении кристаллической структуры физиологическое и нефизиологическое костеобразование очень похожи друг на друга. Определение содержания энзимов в костной мозоли доказало наличие отдельных энзимов и изменение их количества. Величина радиоактивности, происходящей из ткани костной мозоли, не достигает величины радиоактивности, происходящей из развитой кости, и она изменяется по мере увеличения количества отложенного кальция, а не по мере скорости отложения кальция.

Dr. György LÉNÁRT
Dr. József PINTÉR
Dr. Lajos KÉRY
} Ortopédiai Klinika, 1113 Budapest XI., Karolina u. 27.

Acta Chirurgica Academiae Scientiarum Hungaricae, Tomus 13 (4), pp. 403—411 (1972)

Histologische und enzymhistochemische Untersuchungen über die Wirkung langdauernder Testosteronverabreichung auf den Epiphysenknorpel bei Ratten

Von

E. TARSOLY und P. MATEESCU

Histologisch-Embryologisches Institut (Direktor: Prof. Dr. O. BUCHER) der Universität Lausanne

(Eingegangen am 12. Oktober 1971)

Die Wirkung der Testosteronverabreichung auf den Epiphysenknorpel männlicher Wistar-Ratten wird mit histologischen und enzymhistochemischen Methoden untersucht.

Unter einer mehrere Wochen dauernden Verabreichung von Testosteron erfolgt eine schnellere Verknöcherung der Epiphysenfuge. Das Testosteron bewirkt anfänglich eine Erhöhung, später aber eine Hemmung der Aktivität der Oxydo-Reduktasen der Knorpelzellen. Es beschleunigt deren Reifung und anschließende Degeneration und Resorption. Auf eine gesteigerte Aktivität der alkalischen Phosphatase folgt die Verkalkung der Interzellularsubstanz in der ganzen Breite des Epiphysenknorpels. Trotz des rascheren Ablaufs der verschiedenen Phasen der enchondralen Ossifikation kommt es zu keiner vermehrten Knochenbildung. Die Spongiosabalken der Metaphyse sind infolge erhöhter Knochenresorption schwächer ausgebildet als bei den Kontrolltieren.

Die Rolle der Hormone bei Entwicklung und Wachstum des Skelettsystems der Säugetiere ist ein seit langem häufig untersuchtes Problem, ohne daß bis heute eine einheitliche Meinung erreicht worden wäre. Der Einfluß einiger Hormone scheint klar zu sein, so z. B. der des von den azidophilen α-Zellen des Hypophysenvorderlappens gebildeten Somatotropins und der des Thyroxins [8], während über den Wirkungsmechanismus der Hormone der C-Zellen der Schilddrüse, der Parathyroidea, der Nebennierenrinde und der Geschlechtsdrüsen in der Literatur die verschiedensten Angaben gefunden werden können.

Die männlichen und weiblichen Gonaden beeinflussen wesentlich die Bildung des Skelettes sowie die Geschwindigkeit seines Wachstums [19, 50]. Beide Vorgänge verlaufen bei männlichen Tieren langsamer als bei weiblichen Tieren [48, 49]; das ist auch beim Menschen der Fall [13].

Die Wirkung von Testosteron auf den Epiphysenknorpel wurde mit histologischen und autoradiographischen Methoden vor allem an Mäusen und Ratten untersucht (zunächst an kastrierten Tieren); die erhaltenen Ergebnisse sind auch hier uneinheitlich, gelegentlich sogar widerspruchsvoll [7, 19, 20, 29, 35, 36, 43, 47, 50, 52]. Die beobachteten Unterschiede hängen aber wesentlich

von der Verabreichungsweise und -dauer und der Dosierung des Testosterons sowie von Art, Geschlecht und Alter der Tiere [54] ab.

Mit der Einführung der Autoradiographie in die Forschung der Hormonwirkungen auf das Skelettsystem konnten wohl mehrere Fragen beantwortet, jedoch längst nicht alle Probleme gelöst werden [19, 44, 45, 58]. Weitere Fortschritte verspricht die Anwendung enzymhistochemischer Untersuchungsmethoden, indem diese über die Änderungen des Stoffwechsels der Zellen Aufschluß geben [2, 3, 4, 12, 16, 18, 42, 46, 60, 61].

Während die Wirkung von Testosteron auf den Epiphysenknorpel vorwiegend nach ein- bis vierwöchiger Hormongabe untersucht worden ist, beschreiben wir in der vorliegenden Arbeit die Veränderungen nach länger dauernder Testosteronbehandlung (5 bis 12 Wochen). Unsere Untersuchungen berücksichtigen außer der Morphologie auch das Verhalten der Mukopolysaccharide und verschiedene Enzymaktivitäten.

Die Bezeichnung der einzelnen Teile des Epiphysenknorpels ist in der Literatur nicht einheitlich; wir benutzen die von Ham [15] gegebene Nomenklatur. Auch die an der Knochenbildung beteiligten undifferenzierten Zellen werden verschieden benannt: »Osteoprogenitorzellen« [62], Präosteoblasten [10], undifferenzierte Mesenchymzellen [26], Namen, unter denen die zitierten Verfasser jedoch denselben Zelltyp verstehen.

Da sich diese Zellen je nach Lokalisation und Umständen verschieden differenzieren können (Chondroblasten, Chondroklasten, Osteoblasten, Osteoklasten), verwenden wir die Bezeichnung »undifferenzierte Bindegewebszellen«, welche deren Pluripotenz und Herkunft am besten ausdrückt. Es gibt Forscher, die unter »Osteoprogenitorzellen« lediglich die Zellen verstehen, aus denen sich im Laufe der Differenzierung Osteoblasten und schließlich Osteozyten entwickeln [5]. Jene Zellen stellen schon eine differenziertere Form der Mesenchymzellen dar, deren Entwicklungsrichtung — ihrem Namen nach zu urteilen — genau so wie die der Präosteoblasten bereits festgelegt ist.

Versuchsmaterial und Methodik

Für unsere Experimente benutzten wir 35 noch nicht ganz ausgewachsene männliche Wistar-Ratten von 200—250 g Körpergewicht. 20 Tieren wurde täglich 1 mg Perandren* (Testosteronpropionat) in 0,2 ml Sesamöl gelöst unter die Rückenhaut gespritzt [23, 52]. 15 unbehandelte Ratten dienten zur Kontrolle. Die Tiere wurden am 35., 42., 56., 70. und 84. Tage nach Versuchsbeginn getötet. Dann wurde ihnen die distale Hälfte des linken Femurs zur Untersuchung des Epiphysenknorpels herausgenommen.

Für die Enzymhistochemie wurden die unfixierten Knochen zuerst 4—5 Tage lang in einer 10%igen wäßrigen EDTA-Lösung (pH = 7,0) bei +4 bis +10°C entkalkt [2] und dann im Kryostat 16 µm dick geschnitten. Darauf wurden nach den Methoden von Nachlas [31–33], Burstone [9], Pearse [38], Barka und Anderson [6] und Arnold [1] die folgenden Enzymaktivitäten studiert: Laktat-Dehydrogenase, Malat-Dehydrogenase,

* Das Präparat wurde uns in dankenswerter Weise von der Firma Ciba-Geigy AG, Basel, zur Verfügung gestellt.

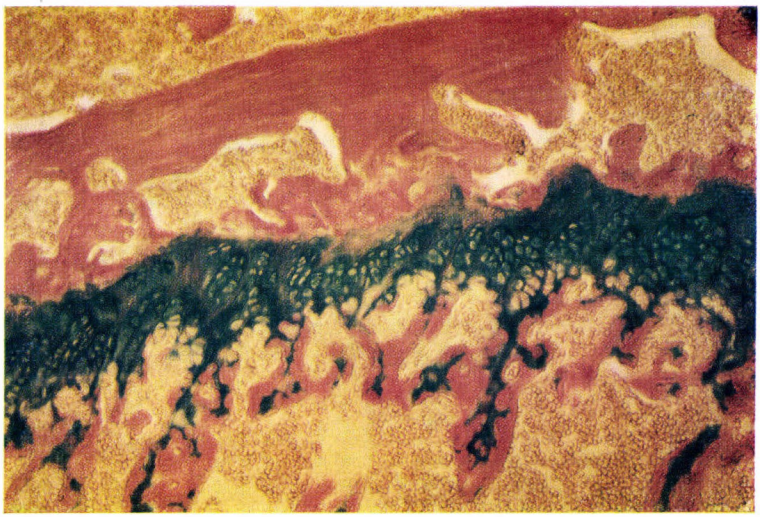


Abb. 1. Nach 6wöchiger Testosteronverabreichung ist die Epiphysenscheibe auffällig verschmälert; die Interzellularsubstanz ist zum größten Teil verkalkt. Die Zahl der Knochenbalken in der Metaphyse ist gering. Alciangrün-Pikrofuchsinfärbung

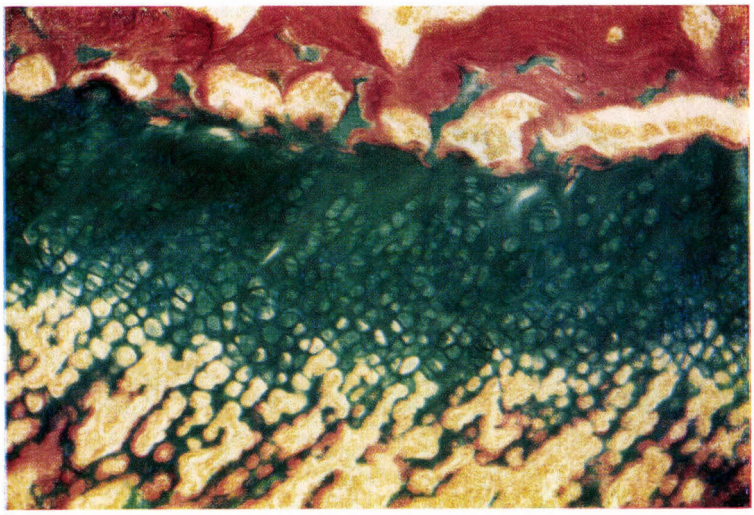


Abb. 2. Nach 6wöchiger Versuchsdauer ist die Epiphysenscheibe der Kontrolltiere immer noch breit; man unterscheidet deutlich die Proliferations- und die Reifungszone. Alciangrün-Pikrofuchsinfärbung

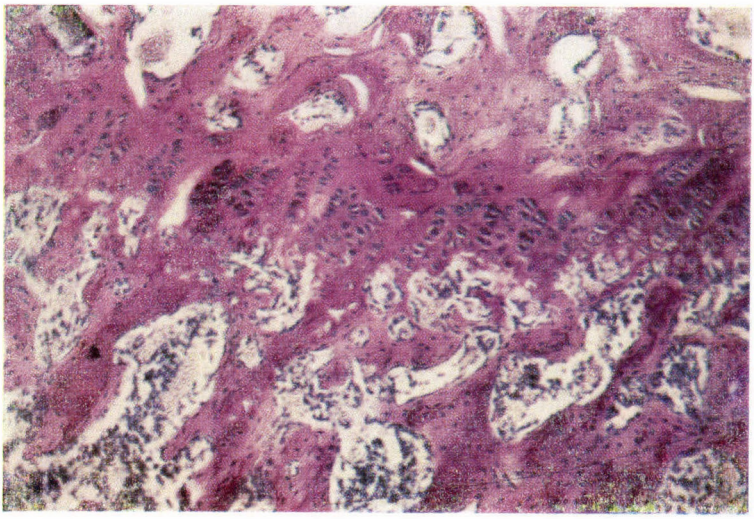


Abb. 3. Nach 10wöchiger Testosteronverabreichung zeigen sowohl die »ruhende Knorpelzone«, die Proliferationszone und die Interzellularsubstanz der Reifungszone der Epiphysenscheibe als auch die Knorpelreste im Inneren der Knochenbalken der Metaphyse eine stark positive PAS-Reaktion

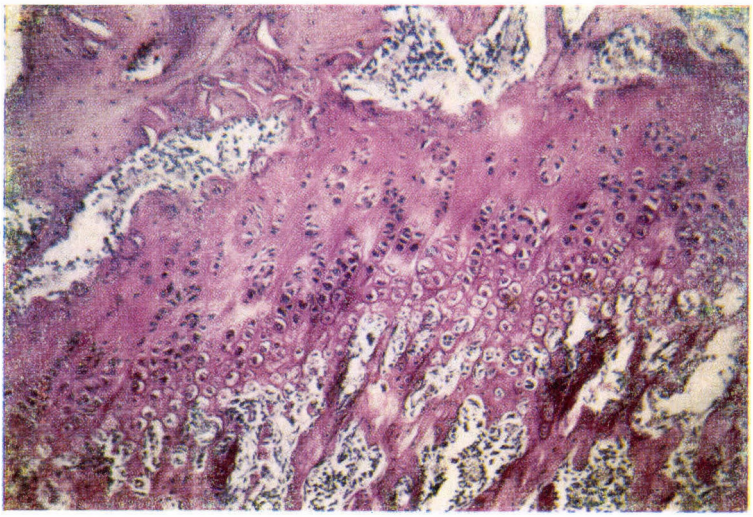


Abb. 4. Nach 10wöchiger Versuchsdauer weist die breitere Epiphysenscheibe der Kontrolltiere eine schwächere PAS-Reaktion auf als die der mit Testosteron behandelten Tiere

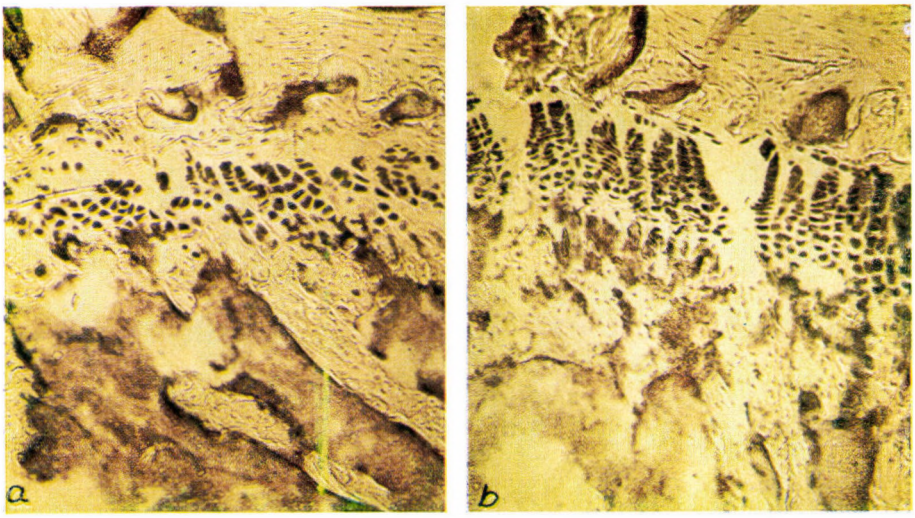


Abb. 5a. Nach 10wöchiger Testosteronverabreichung sieht man lediglich in den Zellen der Proliferationszone der Epiphysenscheibe sowie in den Osteoblasten und den Zellen des Knochenmarks eine Laktat-Dehydrogenaseaktivität

Abb. 5b. Nach 10wöchiger Versuchsdauer findet man in der Epiphysenscheibe der Kontrolltiere eine sehr starke Laktat-Dehydrogenaseaktivität in der breiten Proliferationszone und eine schwächere Aktivität in der Zone der »ruhenden« Knorpelzellen

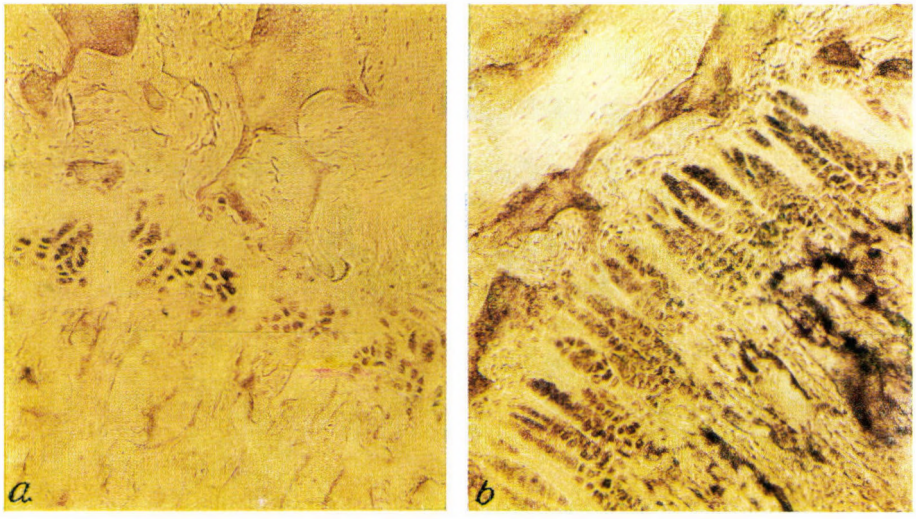


Abb. 6a. Nach 10wöchiger Testosteronverabreichung ist die Glukose-6-Phosphat-Dehydrogenaseaktivität der Knorpelzellen der Proliferationszone sehr schwach

Abb. 6b. Nach 10wöchiger Versuchsdauer weisen bei den Kontrolltieren die Knorpelzellen der Proliferationszone eine lebhafte Glukose-6-Phosphat-Dehydrogenaseaktivität auf

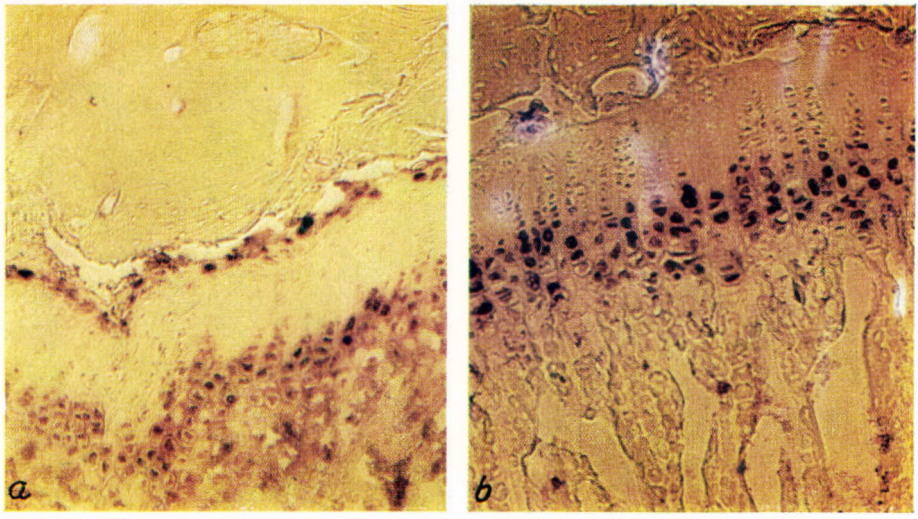


Abb. 7a. Nach 5wöchiger Testosteronverabreichung ist in der Zone des »ruhenden Knorpels« und in der Reifungszone sowie in den Osteoblasten eine starke alkalische Phosphatase-Aktivität feststellbar

Abb. 7b. Nach 5wöcniger Versuchsdauer zeigen bei den Kontrolltieren nur die Zellen der Reifungszone und die Osteoblasten eine alkalische Phosphatase-Aktivität

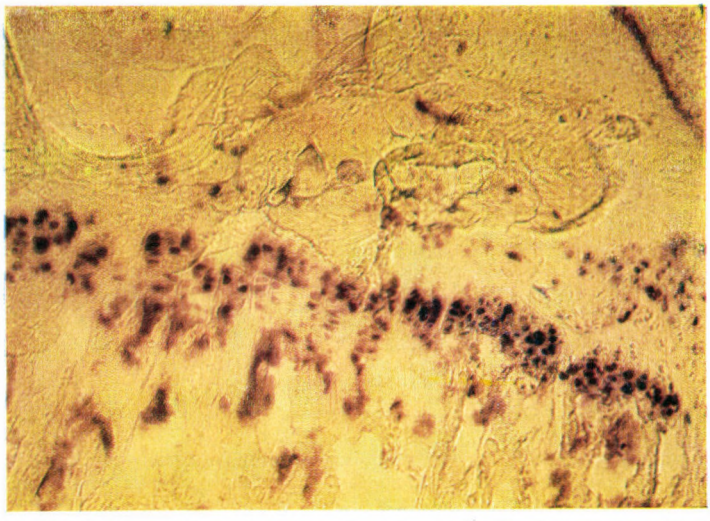


Abb. 8. Nach 12wöchiger Testosteronverabreichung ist in der ganzen Breite des Epiphysenknorpelrestes eine alkalische Phosphatase-Aktivität zu sehen

Isozitrat-Dehydrogenase, Glukose-6-Phosphat-Dehydrogenase, Sukzinat-Dehydrogenase, Cytochrom-Oxydase sowie alkalische Phosphatase mit Echtrot- und Echtblausalz.

Die zu den Enzymuntersuchungen benutzten Stoffe sind: Natrium-DL-Lactat (Fluka), Isocitronensäure-Trinatriumsalz (Fluka), Glukose-6-Phosphat-Dinatriumsalz (Fluka), Nitrotetrazolblau BTN (Chroma), DPN (Fluka), TPN-H_2Na (Fluka), 4-Amino-Diphenylamin (Fluka), 1'-Hydroxy-2'-Acetonaphthone (Eastman), 1-Naphthylphosphat-Mono-Natriumsalz (Fluka), Echtrotsalz TR (Chroma) und Echtblausalz B (Fluka).

Für die histologischen Untersuchungen wurden die Femora wie oben angegeben entkalkt, darauf in Susa fixiert, in Paraffin eingebettet und die Schnitte schließlich mit Alciangrün-Pikrofuchsin sowie mit Azan gefärbt [30]; ferner wurde noch die PAS-Reaktion durchgeführt.

Ergebnisse

a. *Alciangrün-Pikrofuchsin- und Azan-Färbungen*

Nach einer Hormonverabreichung von 5 Wochen ist die Epiphysenscheibe der Tiere verschmälert; die Knorpelzellen zeigen eine unregelmäßige Anordnung. In der Metaphyse finden sich kräftige junge Knochenbalken mit Knorpelresten im Inneren. In den gleichaltrigen Kontrolltieren ist das bekannte normale Epiphysenfugenbild mit regelmäßigen Knorpelzellenreihen zu sehen. In der Metaphyse ist nur ein schmales endochondrales Knochenbalkennetz, in dessen Innern auch hier Knorpelreste vorkommen.

Nach 6 Wochen ist die Epiphysenscheibe bei den mit Testosteron behandelten Tieren noch schmaler geworden; sie beträgt jetzt etwa ein Drittel der der Kontrolltiere. Fast in ihrer ganzen Breite lassen sich ungeordnet liegende Knorpelzellen erkennen, und die Interzellularsubstanz ist verkalkt. In der Metaphyse sieht man in geringer Anzahl Knochenbalken, die Knorpelreste enthalten. Der Raum zwischen den Knochenbalken ist von zellreichem hämoblastischem Knochenmark ausgefüllt (Abb. 1). Im Epiphysenknorpel der 6wöchigen Kontrolltiere sind die Proliferationszone und auch die Reifungszone breit. Die Zellreihen sind durch schmale Interzellularsubstanzsepten voneinander getrennt. Unter der Verkalkungszone ist eine normale Knochenbildung und in der Metaphyse ein schmales Knochenbalkennetz mit eingeschlossenen Knorpelresten zu sehen. Die Zwischenräume sind von hämoblastischem Knochenmark ausgefüllt (Abb. 2).

Nach 8 und 10 Wochen ist das histologische Bild dadurch charakterisiert, daß sich die Verschmälerung und die Mineralisation der Epiphysenscheibe bei den mit Testosteron behandelten Tieren fortgesetzt haben.

Nach einer Hormonverabreichung von 12 Wochen ist der Epiphysenknorpel sehr schmal, und er weist in seiner ganzen Breite Knochensalzablagerungen auf. Manchenorts besteht er nun lediglich aus Knorpelinterzellularsubstanz. In der Metaphyse liegen sehr wenige Knochenbalken; zwischen ihnen befindet sich Knochenmark. Auch die Epiphysenfuge der Kontrolltiere ist in der 12. Woche schmaler geworden, aber Knorpel- und Knochenbildung verlaufen hier normal.

b. *PAS-Reaktion*

In der 5. Woche zeigt bei den mit Testosteron behandelten Tieren der verschmälerte Epiphysenknorpel in der Zone des »ruhenden Knorpels« und der Proliferationszone eine positive, in der Reifungszone eine negative PAS-Reaktion. Bei den Kontrolltieren mit den gut ausgebildeten »Ruheknorpel«- und Proliferationszonen findet man einen breiten PAS-positiven Streifen.

Nach einer Hormonverabreichung von 10 Wochen ist in einem schmalen, an die Epiphyse grenzenden Streifen des Epiphysenknorpels und in der ganzen Proliferationszone sowie auch in der Interzellularsubstanz der Reifungszone und in den Knorpelresten im Inneren der Knochenbalken eine stärkere PAS-Reaktion vorhanden (Abb. 3). In der Reifungszone sind nur 2—3 Lagen von angeschwollenen, degenerierenden Zellen erkennbar; hie und da fehlen diese sogar. Auch in der an die Epiphyse grenzenden Knochenzone kann eine bedeutende Menge PAS-positiver Substanz gefunden werden, weshalb die Knorpel-Knochen-Grenze nicht so scharf ist wie bei den Kontrolltieren. Bei diesen zeigt der breite Epiphysenknorpel, mit Ausnahme der großblasigen Zellen der Reifungszone, fast in seiner ganzen Dicke eine positive PAS-Reaktion mit scharfer Grenze gegen den epiphysalen Knochen. Auch im Inneren der jungen Knochenbalken können positiv reagierende Knorpelreste gefunden werden (Abb. 4). Die Reaktion ist aber schwächer positiv als bei den Testosteron-Tieren, obwohl sie sich über ein größeres Gebiet erstreckt.

Nach 12 Wochen ist die PAS-Reaktion in der Epiphysenfuge der mit Testosteron behandelten Tiere infolge der Verkalkung und der Ossifikation schwächer geworden. Bei den Kontrolltieren jedoch entspricht der Befund dem vorigen Stadium.

c. *Enzymhistochemische Untersuchungen*

Nach einer Hormonverabreichung von 5 Wochen zeigt der Epiphysenknorpel in der Proliferationszone eine starke Laktat- und Malat-Dehydrogenaseaktivität. Die Zellen der Proliferationszone geben auch eine — geringere — positive Sukzinat-, Isozitrat- und Glukose-6-Phosphat-Dehydrogenasereaktion. Eine rege Enzymaktivität ist in der Knochenbildungszone in den jungen Osteozyten zu beobachten, während in den tiefer liegenden Knochenbalken diese Aktivität nachläßt. Die Cytochrom-Oxydaseaktivität ist lediglich in den jungen Knochenzellen und Osteoblasten lebhaft. Die Endothelzellen der Gefäße zwischen den Knochenbalken und die undifferenzierten Bindegewebszellen zeigen eine hohe Aktivität aller oben genannten Enzyme. Der Epiphysenknorpel der gleichaltrigen Kontrolltiere weist bei allen Enzymbestimmungen eine schwächere Aktivität auf.

In der 10. Woche nimmt im Epiphysenknorpel der mit Testosteron behandelten Tiere die Aktivität der Oxydo-Reduktasen wesentlich ab. Die oben

erwähnte Laktat- und Malat-Dehydrogenaseaktivität der Proliferationszone ist immer noch zu finden. Eine gewisse Aktivität kann auch in den Knochenmarkszellen, in den Osteoblasten und, weniger stark, in den Osteozyten gesehen werden (Abb. 5a). Im Epiphysenknorpel der Kontrolltiere ist diese Aktivität jetzt etwas stärker geworden, und zudem erstreckt sie sich über ein größeres Gebiet (Abb. 5b). Die schon früher schwächere Sukzinat-, Isozitrat- und Glukose-6-Phosphat-Dehydrogenaseaktivität hört in der 10. Woche in der Epiphysenfuge der mit Testosteron behandelten Tiere fast ganz auf. Nur wenige, in der Proliferationszone liegende Knorpelzellen zeigen eine schwache Aktivität (Abb. 6a). Bei den Kontrolltieren ist die Aktivität dieser Enzyme auch in der 10. Woche unverändert stark (Abb. 6b).

Der Nachweis der alkalischen Phosphatase gibt ein interessantes Ergebnis. Ihre Aktivität ist im Epiphysenknorpel der mit Testosteron behandelten Tiere schon in der 5. Woche in der Nachbarschaft der Knochenbildungszone und auch in den Osteoblasten der Metaphyse beträchtlich (Abb. 7a). Im Epiphysenknorpel der entsprechenden Kontrolltiere ist die alkalische Phosphatase in den degenerierenden Knorpelzellen der Reifungszone sowie, in geringerem Maße, in den Osteoblasten auf der Oberfläche der Knochenbalken nachweisbar (Abb. 7b).

Nach 12wöchiger Hormonverabreichung gibt der ganze noch übrig gebliebene Epiphysenknorpel eine positive alkalische Phosphatase-Reaktion; nur hie und da können kleinere negative Knorpelinseln gefunden werden (Abb. 8).

Besprechung

Silberberg und Silberberg führten mehrere Untersuchungen über die Wirkung von Testosteron auf den Epiphysenknorpel durch [47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54]. Nach ihren Feststellungen fördert die Verabreichung dieses Hormons in kleinen Dosen das Wachstum des Epiphysenknorpels, was auch von anderen Autoren bestätigt wurde [20, 21]. Sie erklärten diesen Einfluß mit der günstigen Wirkung auf den Protein-Anabolismus [21, 24, 34, 54]. Bei infantilen Tieren beschleunigt die Testosteronverabreichung die Entwicklung des Skeletts, während die Kastrierung sie verlangsamt [37, 50, 55]. Eine große Dosis Testosteron fördert die Verknöcherung [43] und damit den Verschluß der Epiphysenfugen [29, 51, 52].

Demgegenüber fanden Noback und Mitarb. [35], daß kleine Dosen von Testosteron keinen Einfluß auf die Zeit des Auftretens der Knochenkerne ausüben. Holzer [19] konnte bei seinen Untersuchungen keine schnellere Knochenreifung feststellen. Nach 27tägiger Hormonbehandlung fand er die Spongiosabildung und die Zahl der Präosteoblasten gleich wie bei den Kontrolltieren, womit auch Uehlingers Beschreibung übereinstimmt [59]. Im Gegensatz

zu LICHTWITZ und Mitarb. [28] hat HOLZER nicht beobachtet, daß das Testosteron die Entwicklung der Knorpelzellen der Epiphyse anfangs stimulieren, später aber vermindern könne. Im Sinne der Angaben von SILBERBERG und SILBERBERG [50] sowie von BARKER und CROSSLEY [7] hemmte das Testosteron zuerst die subepiphysale Knochenresorption, dann hörte die Hemmung bei weiterer Hormongabe auf, und schließlich folgte eine gesteigerte Knochenresorption. HOLZER [19] konnte keine Hemmung der Knochenresorption wahrnehmen; seines Erachtens hat das Testosteron auch keine anregende Wirkung auf die Knochenregeneration, indem es die enchondrale Osteogenese nicht stimuliert.

In unserer eigenen Untersuchung prüften wir die Wirkung von längere Zeit (5 – 12 Wochen) verabreichtem Testosteron auf die Epiphysenfuge. Dabei kam es zu deren beschleunigter Verschmälerung und Verknöcherung; die Breite der Knorpelscheibe betrug nach 6 Wochen etwa ein Drittel der der gleichaltrigen Kontrolltiere, was mit der Beschreibung von SILBERBERG und SILBERBERG [50] übereinstimmt. Zu Beginn des Versuchs ergaben sich als charakteristische Befunde die Breitenabnahme der Proliferationszone und besonders der Reifungszone mit ihrer unregelmäßigen Anordnung der Zellen sowie die Zunahme der Interzellularsubstanz, später die Verschmälerung des Knorpels mit gleichzeitiger Verkalkung der Interzellularsubstanz. In keinem einzigen Fall fanden wir in den späteren Stadien eine die Verkalkungszone des Epiphysenknorpels gegen die Metaphyse abschließende Knochenplatte. Die Aktivierung der Knochenresorption konnte aber an den Knochenbalken der Metaphyse beobachtet werden, deren Zahl mit der Behandlungsdauer immer mehr abnahm. Wir halten diesen Befund auch deshalb für interessant, weil in unserer vorigen, sich mit der Kallusbildung befassenden Untersuchung [57] die Zahl der Osteoklasten auf den Knochenbalken des Kallus der mit Testosteron behandelten Tiere viel kleiner war als bei den Kontrolltieren. Offenbar verläuft die Knochenregeneration in der Kallusbildung unter Testosteronwirkung anders als die enchondrale Ossifikation in der Epiphysenlinie. Im Kallus war eine gesteigerte Zellvermehrung zu sehen, im Epiphysenknorpel jedoch eine Hemmung der Proliferation.

Für alle diese Prozesse geben auch die autoradiographischen Untersuchungen keine hinreichende Erklärung [19, 58].

PEDEN [39], KOWALEWSKI [25], SILBERBERG und SILBERBERG [54] vertraten die Ansicht, daß das Testosteron auf den Epiphysenknorpel durch eine Stimulierung der N-Retention und des Protein-Anabolismus direkt und nicht auf dem Umweg über andere endokrine Organe wirkt.

Unsere enzymhistochemischen Untersuchungen haben gezeigt, daß bei länger dauernder Testosteronverabreichung die Oxydo-Reduktaseaktivität der Zellen, welche die Epiphysenscheibe bilden, am Anfang ansteigt, später jedoch bis auf Null abfällt; die Knorpelzellen degenerieren, und es erfolgt schließlich

die Knochenbildung. Das Testosteron wirkt also auf das Enzymsystem der Knorpelzellen in dem Sinne, daß diese schneller altern. Einen analogen Befund — rasche Enzymaktivitätsabnahme der Knorpelzellen und Beschleunigung des Knorpelabbaus — haben wir schon bei der Untersuchung der Kallusbildung erhoben [57]. Dort beobachteten wir auch einen schnelleren Ablauf der verschiedenen Phasen der enchondralen Ossifikation [27], was auch im Epiphysenknorpel der Fall war, weshalb die behandelten Tiere am Ende des Versuchs etwas kleiner waren als die Kontrolltiere.

Puche und Romano [41] fanden nach vierwöchiger Testosteronverabreichung im Epiphysenknorpel infantiler Mäuse eine Aktivitätssteigerung der Glukose-6-Phosphat-Dehydrogenase und beobachteten eine Verbreiterung der Zone der hypertrophierten Knorpelzellen.

Die positive PAS-Reaktion des Epiphysenknorpels der mit Testosteron behandelten Tiere war bis zur 10. Woche stärker, aber auf einen schmaleren Bereich beschränkt als bei den Kontrolltieren. Nach Solheims Beschreibung [56] kommt die Verkalkung ohne die Anwesenheit von Chondroitinsulphaten und Kollagen nicht zustande. Diese Substanzen sollen nach Hall [14] auch die Differenzierung der Bindegewebszellen in Osteoblasten beeinflussen. Wir fanden eine stärkere Verkalkung der verschmälerten Reifungszone des Epiphysenknorpels bei den mit Testosteron behandelten Tieren. In jener war vorausgehend eine große Menge von Mucopolysaccharid vorhanden.

Die erhöhte Aktivität der alkalischen Phosphatase spielt bei der Einwirkung von Testosteron auf den Epiphysenknorpel auch eine Rolle. Es ist möglich, daß diese nach der Beschreibung von Jibril [22] eine Anhäufung von die Verkalkung hemmenden Stoffen verhindert und dadurch die Mineralisation der Reifungszone des Epiphysenknorpels sowie der Knochenbalken fördert. Es ist denkbar, daß gemäß der Theorie von Hekkelman [17] die alkalische Phosphatase mit dem Ca- und PO_4-Transport in Beziehung steht. Sie erscheint aber immer früher als die Mineralisation [11, 36], und in der Verkalkungszone nimmt sie unter normalen Umständen rasch ab [8]. In unserer Untersuchung jedoch war sie in dem schon mit Kalksalzen imprägnierten Epiphysenknorpelrest in großer Menge nachweisbar.

Aus unseren Befunden kann geschlossen werden, daß die die gesteigerte Reifung und Verknöcherung des Epiphysenknorpels auslösende Wirkung von Testosteron vor allem über das Enzymsystem der Zellen erfolgt. Anfänglich steigert, später aber hemmt Testosteron die Aktivität der Oxydo-Reduktasen der Knorpelzellen, was zu Stoffwechseländerung, Überalterung und dann zur Resorption der Zellen führt.

Literatur

1. Arnold, M.: Histochemie. Springer, Berlin—Heidelberg—New York 1968.
2. Balogh, K. jr.: J. Histochem. Cytochem. **10,** 232 (1962).
3. Balogh, K. jr.: J. Histochem. Cytochem. **12,** 485 (1964).
4. Balogh, K. jr., Dudley, H. R., Cohen, R. B.: Lab. Invest. **10,** 839 (1961).
5. Balogh, K. jr., Hajek, J. V.: Amer. J. Anat. **116,** 429 (1965).
6. Barka, T., Anderson, P. J.: Histochemistry; Theory, Practice and Bibliography. Hoeber, New York 1963.
7. Barker, D. J. P., Crossley, J. N.: Nature (Lond.) **194,** 1088 (1962).
8. Bucher, O.: Cytologie, Histologie und mikroskopische Anatomie des Menschen. (7. Aufl.) Hans Huber, Bern—Stuttgart—Wien 1970.
9. Burstone, M. S.: J. Histochem. Cytochem. **8,** 63 (1960).
10. Eger, W.: Internist **3,** 267 (1962).
11. Enneking, W. F.: Anat. Rec. **101,** 515 (1948).
12. Fullmer, H. M.: J. Histochem. Cytochem. **12,** 210 (1964).
13. Greulich, W. W.: Endocrinology **30,** 1023 (1942).
14. Hall, B. K.: J. exp. Zool. **173,** 383 (1970).
15. Ham, A. W.: Histology. (6th ed.). Lippincott, Philadelphia 1970.
16. Handelman, C. S., Morse, A., Irwing, J. T.: Amer. J. Anat. **115,** 363 (1964).
17. Hekkelman, J. W.: Acta pharmacol. neerland. **14,** 502 (1967).
18. Hekkelman, J. W.: Koninkl. ned. Akad. Wetensch. **74,** 60 (1971).
19. Holzer, F.: Z. ges. exp. Med. **139,** 213 (1965).
20. Howard, E.: Endocrinology **70,** 131 (1962).
21. Hurxthal, L. H., Musulin, N.: Clinical Endocrinology. Lippincott, Philadelphia 1953.
22. Jibril, A. O.: Biochim. biophys. Acta (Amst.) **141,** 605 (1967).
23. Kazumasa, H., Lin, C. D.: Anat. Rec. **167,** 489 (1970).
24. Kochakin, C. D.: Endocrinology **66,** 786 (1960).
25. Kowalewski, K., Morrison, R. T.: Canad. J. Biochem. **35,** 771 (1957).
26. Krompecher, St.: Die Knochenbildung. Fischer, Jena 1937.
27. Krompecher, St.: Orthopädie **5,** 87 (1958).
28. Lichtwitz, A., Thiery, G., Parlier, R., Delaville, M.: Sem. Hôp. Paris **27,** 247 (1951).
29. McCullagh, E. P., McGurl, F. J.: Endocrinology **26,** 377 (1940).
30. Módis, L., Földes, I., Nagy, Z.: Acta histochem. (Jena) **35,** 411 (1970).
31. Nachlas, M. M., Tsou, K. C., Souza, E. D., Cheng, C. S., Seligman, A. M.: J. Histochem. Cytochem. **5,** 420 (1957).
32. Nachlas, M. M., Walker, D. G., Seligman, A. M.: J. biophys. biochem. Cytol. **4,** 29 (1958).
33. Nachlas, M. M., Walker, D. G., Seligman, A. M.: J. biophys. biochem. Cytol. **4,** 467 (1958).
34. Nimni, M. E., Bavetta, L. A.: Proc. Soc. exp. Biol. (N. Y). **106,** 738 (1961).
35. Noback, C. R. Barnett, J. C., Kupperman, H. S.: Anat. Rec. **103,** 49 (1949).
36. Ogata, E., Shimazawa, E., Suzuki, H., Yoshitoshi, Y., Asano, H., Ando, H.: Endocrinology **87,** 421 (1970).
37. Ostrow, P. T.: Anat. Rec. **169,** 393 (1971).
38. Pearse, A. G. E.: Histochemistry, Theoretical and Applied. (2nd ed.) Churchill, London 1960.
39. Peden, J. C. jr., Maxwell, M. C., Ohin, A.: Arch. Surg. **75,** 625 (1957).
40. Pritchard, J. J., Ruzicka, A. J.: J. Anat. **84,** 236 (1950).
41. Puche, R. C., Romano, M. C.: Calc. Tiss. Res. **6,** 133 (1970).
42. Raekallio, J.: Progr. Histochem. Cytochem. **1,** 51 (1970).
43. Reiss, M., Fernandez, J. E., Golla, Y. M. L.: Endocrinology **38,** 65 (1946).
44. Rohr, H. P.: Z. ges. exp. Med. **138,** 150 (1964).
45. Rohr, H. P.: Z. ges. exp. Med. **138,** 461 (1964).
46. Semb, T. H., Gudmundson, C. R., Westlin, N. E., Hallander, L. B.: Clin. chim. Acta **31,** 375 (1971).
47. Silberberg, M., Silberberg, R.: Arch. Path. **32,** 85 (1941).
48. Silberberg, M., Silberberg, R.: Amer. J. Anat. **68,** 69 (1941).
49. Silberberg, M., Silberberg, R.: Arch. Path. **36,** 512 (1943).
50. Silberberg, M., Silberberg, R.: Anat. Rec. **95,** 97 (1946).
51. Silberberg, M., Silberberg, R.: In: Bourne, G. H. (ed.): The Biochemistry and Physiology of Bone. Academic Press, New York 1956.

52. Silberberg, M., Silberberg, R.: Lab. Invest. **12,** 285 (1963).
53. Silberberg, M., Silberberg, R.: Endocrinology **72,** 449 (1963).
54. Silberberg, R., Silberberg, M.: Anat. Rec. **139,** 51 (1961).
55. Simpson, M. E., Marx, W., Becks, H., Evans, H. M.: Endocrinology **35,** 309 (1944).
56. Solheim, K.: Acta Univ. Lund II, **28,** 1 (1965).
57. Tarsoly, E., Mateescu, P.: Acta chir. Acad. Sci. hung. **13,** 1 (1972).
58. Tonna, E. A.: J. biophys. biochem. Cytol. **9,** 813 (1961).
59. Uehlinger, E.: Calcified Tissues. Springer, Berlin—Heidelberg—New York 1965.
60. Vaes, G., Jacques, P.: Biochem. J. **97,** 380 (1965).
61. Vaes, G., Jacques, P.: Biochem. J. **97,** 389 (1965).
62. Young, R. W.: J. Cell Biol. **14,** 357 (1962).

Histological and Enzyme-histochemical Aspects of the Effect of Prolonged Testosterone Administration on the Epiphyseal Plate of Rats

E. Tarsoly and P. Mateescu

The effect of prolonged testosterone treatment on the epiphyseal plate of male Wistar rats has been studied by means of histological and enzyme-histochemical methods. Administration of testosterone for several weeks induced a rapid ossification of the epiphyseal plate. Testosterone first stimulated but later inhibited the activity of oxidoreductases in the chondrocytes; by doing so it facilitated their ripening and finally led to their degeneration and resorption.

Increased alkaline phosphatase activity was followed by the calcification of the ground substance through the entire width of the epiphyseal cartilage. The enhanced process of endochondral ossification was not accompanied by intensified bone formation. Owing to increased resorption, the number of metaphyseal trabecules was less than in the control animals.

Гистологическое и ферментно-гистохимическое изучение действия продолжительной дачи тестостерона на хрящевую пластинку эпифиза крыс

Э. ТАРШОЛЬ и П. МАТЕЕСКУ

Авторами было изучено действие продолжительной дачи тестостерона на эпифизарный хрящ мужских крыс породы Вистар, при помощи гистологических и ферментно-гистохимических методов исследования. В случае дачи тестостерона на протяжении нескольких недель наблюдалось быстрое окостенение эпифизарного хрящевого диска. Тестостерон вначале повышает, а позже понижает активность оксидо-редуктазы в хрящевых клетках, стимулируя этим их созревание, а затем их дегенерирование и всасывание. После повышения активности щелочной фосфатазы наступает обызвествление основного вещества по всей толщине эпифизарного хряща. В течение отдельных фаз более быстрого энхондрального окостенения не отмечается более значительного костеобразования. В результате повышенного всасывания кости количество балок губчатого вещества метафиза меньше чем у контрольных животных.

Dr. Emil Tarsoly, Anatomisches Institut. H — 4012 Debrecen, Ungarn.
Dr. Paul Mateescu, Histologisch-Embryologisches Institut der Universität, 1011 Lausanne, Schweiz

Acta Chirurgica Academiae Scientiarum Hungaricae, Tomus 13 (4), pp. 413—417 (1972)

Closure of Experimental Hepatic Wounds with Adhesive and Absorbable Cellulose

By

GY. BORNEMISZA and R. CZEHELNIK

Institute of Experimental Surgery (Director: Prof. GY. BORNEMISZA), University Medical School, Debrecen, Hungary

(Received October 20, 1971)

Two wounds, each, have been inflicted on the liver of 15 dogs. Results achieved by applying a continuous adhesive layer were compared with those of a procedure in which the adhesive was applied solely at the sites of bleeding. Surgicel was applied on the liver capsule over the wound and then fixed to the organ at a few points. Microscopic inspection showed a better healing when the adhesive layer was not continuous.

When attending to hepatic wounds, the surgeon has to stop and prevent bleeding and biliary seepage and to create the best conditions of healing. Treatment of atypical liver resections has been discussed earlier [2]; the Gelfoam saturated with thrombin and a thin polyamide net were applied. The Gelfoam was gradually absorbed, while the meshes of the loose polyamide net on the surface of the liver became overgrown by cellular elements. The new capsule so formed was termed auto-alloplastic structure. Although at the time of those experiments, some ten years ago, no up-to-date adhesive tolerated by the host tissues was yet available, the method proved so satisfactory that it was employed also at other sites such as splenic wounds [7].

Adoption of compatible adhesives [3] suggested their use for the treatment of hepatic wounds. In addition to cyanoacrylate preparations, GRF (gelatin-resorcinol-formaldehyde) products, as described by BONCHEK and BRAUNWALD [1] and other authors, seemed useful. At first, the compound elicited tissue reactions owing to its formaldehyde constituent. When this had been substituted by glutaraldehyde, the adhesive strength was somewhat reduced but the irritative effect disappeared.

Reports on the use of adhesives in hepatic surgery [5, 8, 9, 10, 11, 12] described satisfactory results.

Considering that for the closure of extensive wounds several workers used an excessive amount of adhesive and in view of the experience that the amount applied is not without significance, the problem to be solved was to find the most suitable substance for the desired purpose and to elaborate the most promising surgical technique. The toxicity of alkylcyanoacrylate preparations has been thoroughly examined by GOTTLOB and BLÜMEL [6]. The present

experiments were designed to elaborate a method which seems to achieve the desired result by means of a small amount of adhesive.

Earlier experiments [4] in which the adhesive Histoacryl-N-blau* was combined with the haemostatic cellulose preparation Surgicel,** yielded satisfactory results in the field of vascular surgery. The gauze-like absorbable substance, wrapped around and pasted to the ends of the vessels, made it possible to unite without a single stitch not only minor vessels but even the abdominal aorta of dogs. Healing was by first intention. These results have encouraged our attempts at applying the combination of Histoacryl-N-blau and Surgicel for the management of hepatic wounds.

Material and method

Fifteen dogs were used. Both the lateral and the medial left lobe of the liver were incised radially to a depth of 25 mm and the experiments were based on these 30 hepatic wounds. Incisions of the lateral left lobe were marked with the letter *A*. These wounds were treated by covering their surface with a continuous layer of adhesive and pressing together the edges of the wound. With incisions of the medial left lobe (marked *B*), the adhesive was applied only to a few bleeding points, while if bleeding was insignificant, no such material was placed between the lips of the wound. These were pressed together manually and their surface was covered with Surgicel at a width of 8 to 10 mm which was then attached to a few points of the hepatic surface by means of adhesive. Owing to its gauze-like structure, the Surgicel — adhering to the capsule of the liver — held the edges of the wound closely together so that no dehiscence occurred.

Results

All animals survived the intervention; in no case were secondary haemorrhage, biliary seepage or other complications observed. The animals were killed between the second week and the fourth month after the intervention.

Gross inspection showed both the wounds *A* and *B* to have healed in the same manner. Microscopic sections revealed, however, a considerable difference. Wounds *A* had healed at a slower rate, the scar line was wider, and signs of foreign body reaction were visible in the hepatic tissue. Wounds *B* had healed more smoothly and rapidly; the scar line was narrower, and no sign of foreign body reaction was found in the vicinity. There was no perceptible difference between the cases in which the adhesive substance was applied to a few points of the wound and those in which even this was omitted. The Surgicel placed on the surface of the liver appeared to have been completely absorbed. Figs 1 to 4 illustrate these observations.

Fig. 1 shows conditions a month after the operation at which the adhesive material was applied in a continuous layer. The photomicrograph was taken at the junction of the parenchyma and the fairly wide scar tissue. Fig. 2 shows the end of the incision. Cellular infiltration indicative of foreign body reaction

* B. Braun, Melsungen, West Germany
** Johnsons Professional Products Co., New Brunswick, N. J., U. S. A.

in the adjacent tissues can be seen in both figures. Fig. 3 represents the other lobe of the same animal where the adhesive was applied only at a few points. The scar line is narrow and no sign of reaction is visible in the surrounding tis-

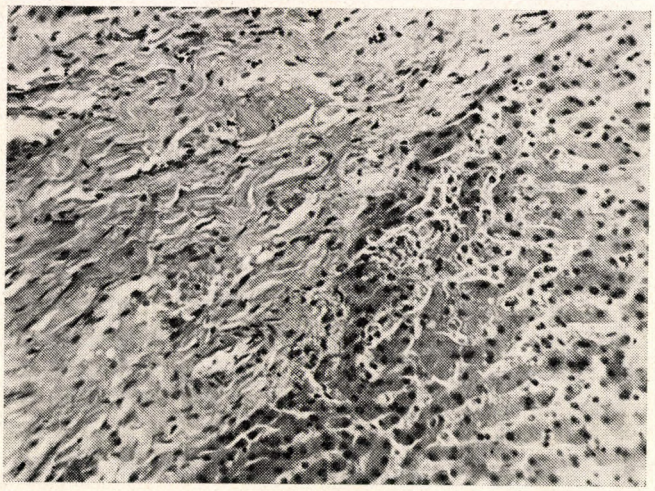


FIG. 1. Scar and its surroundings at site of injury where adhesive was applied in a continuous layer. ×200

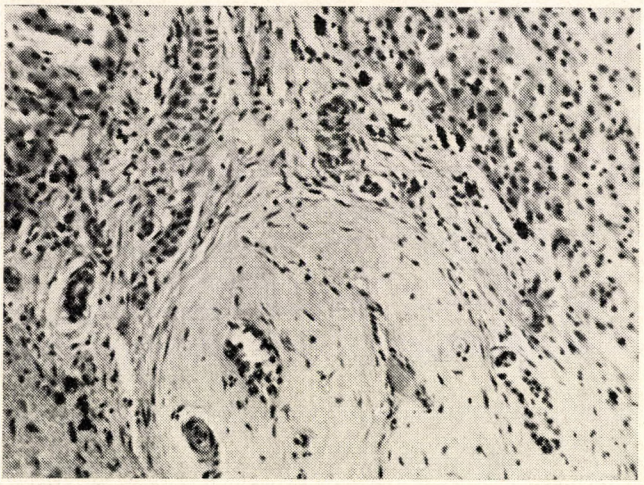


FIG. 2. End of the incision shown in Fig. 1. Residue of adhesive and surrounding cellular infiltration. ×200

sues. Proportionally, the difference between the two lobes remained unchanged throughout. Fig. 4 shows conditions at the end of the third month. Traces of Surgicel on the surface of the liver were still visible; even these disappeared in the fourth month.

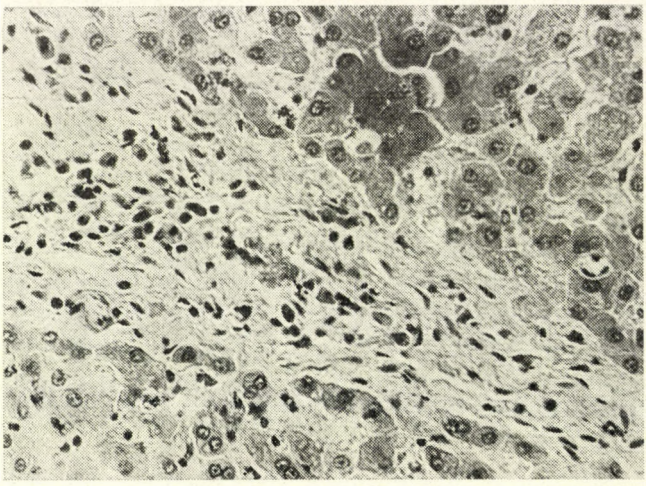


FIG. 3. Wound (with adjacent tissues) inflicted on the other hepatic lobe of the animal in Figs 1 and 2. The scar is considerably narrower and the surrounding tissues show hardly any reaction. ×400

FIG. 4. Remnants of Surgicel on liver surface three months after operation. ×200

As expected, wounds of the liver healed satisfactorily even if they were united on the surface only or if the adhesive had been applied to just a few points. This shows the high regenerative power of the liver and proves at the same time that conditions of healing are optimal if the possibly minimum amount of foreign material is introduced into the wound even if that material is well tolerated and readily absorbed. It seems therefore justified to recommend the combined use of Surgicel and adhesive in surgical practice.

References

1. Bonchek, L. I., Braunwald, N. S.: Ann. Surg. **165,** 420 (1967).
2. Bornemisza, Gy.: Bruns Beitr. klin. Chir. **204,** 277 (1962).
3. Bornemisza, Gy.: Műanyagok kísérletes felhasználása a sebészet egyes területein. D. Sc. Thesis, Budapest 1968.
4. Bornemisza, Gy., Furka, I.: Acta chir. Acad. Sci. hung. **12,** 49 (1971).
5. Braunwald, N. S., Ave, W. C.: Surgery **51,** 786 (1962).
6. Gottlob, R., Blümel, G.: J. surg. Res. **7,** 362 (1967).
7. Gyurkó, Gy., Kovács, E.: Acta Chir. scand. **5,** 87 (1964).
8. Marable, S. A., Wagner, D. E.: Surg. Forum **13,** 264 (1962).
9. Narezo, M. Q., Cordera, R. A.: J. Chir. (Paris) **94,** 521 (1967).
10. Nemes, A., Sótonyi, P.: Orv. Hetil. **108,** 2270 (1967).
11. Nemes, A.: Acta chir. Acad. Sci. hung. **10,** 73 (1969).
12. Nemes, A.: Adatok a ragasztásos szövetegyesítés sebészklinikai felhasználásához. D. Sc. Thesis, Budapest 1969.

Versorgung experimenteller Leberverletzungen mit Klebstoff und resorbierbarem Zellulosepräparat

Gy. Bornemisza und R. Czehelnik

Die bei 15 Hunden herbeigeführten 30 Leberverletzungen wurden aufgrund zweierlei Methoden versorgt: 1. Anwendung eines, eine zusammenhängende Schicht bildenden Klebstoffs und 2. punktartige Anwendung des Klebstoffs an der Stelle eventueller Blutungen und Bedeckung der Wundfläche, der Leberkapsel mit Surgicel, welches stellenweise zur Leber geklebt wurde. Im Laufe der histologischen Kontrolluntersuchungen hat sich die Heilung in den Fällen, in denen der Klebstoff nicht in zusammenhängender Schicht auf die Leberwunde aufgetragen wurde, als ungestörter erwiesen.

Лечение экспериментальных повреждений печени при помощи клеющего вещества и всасывающегося препарата целлюлозы

Д. БОРНЕМИСА и Р. ЦЕХЕЛНИК

У 15 собак авторами были вызваны 30 повреждений перени в целях сравнения метода применения клеющего вещества, создающего сплошной слой, с методом, при котором клеющее вещество применяется только в виде точек на месте возможных кровотечений, и на поверхность раны, на капсуле печени, применяется препарат Сюргицел, который приклеивают на нескольких местах к печени. При гистологическом исследовании заживление раны печени оказалось лучшим в тех случаях, в которых клеющее вещество не было применено сплошным слоем.

Dr. György Bornemisza
Dr. Rózsa Czehelnik
H—4012 Debrecen, Kísérletes Sebészeti Intézet, Hungary

Acta Chirurgica Academiae Scientiarum Hungaricae, Tomus 13 (4), pp. 419—431 (1972)

Surgical Management of the Superior Vena Cava Syndrome

By

J. KUDÁSZ, S. HUSVÉTI and I. BESZNYÁK

Fourth Department of Surgery (Director: Prof. J. KUDÁSZ), Semmelweis University Medical School, Budapest

(Received October 26, 1971)

The clinical aspects of the superior vena cava syndrome are surveyed and the possibilities of its surgical correction discussed. Problems regarding the replacement of the vessel are pointed out. Fourteen cases are described, eight of which were treated surgically. It is suggested that, when dealing with an inoperable mediastinal primary disease, palliative treatment of the superior vena cava syndrome by means of extrathoracic and extracorporeal shunts should more frequently be resorted to.

Obstruction of the superior vena cava (to be referred to as SVC in the following) is, as a rule, due to some pathologic process in its vicinity and is often more dangerous than the primary disease so that restoration of the vessel's patency may be imperative even if the causative disease is not amenable to surgery.

Both pathology and aetiology of SVC obstruction have thoroughly been investigated and literature abounds in reports on the subject [4, 9, 10, 11, 30, 32, 33, 49, 60, 61, 66 etc.].

Aetiology

Disorders causing obstruction of the SVC cover a wide range:

(1) Pericardial bands, results of congenital anomaly, may compress the SVC [64].

(2) The vessel may be obstructed by an organized mediastinal haematoma arising from trauma [15, 42, 65].

(3) Inflammations and granulomas in the vicinity of the vessel often lead to its obstruction [24, 53]. Earlier authors referred in this connection to specific infections (tuberculosis, syphilis), while recent reports to idiopathic chronic mediastinal fibrosis [28] and American authors draw attention to histoplasmosis as an aetiological factor [47]. An individual disposition may also contribute to the development of mediastinal fibrosis, shown by the simultaneous presence of keloids in these patients. Inflammation of the mediastinal lymph nodes may be an important intermediary process. They grow together with the adjacent organs, and so also with the SVC, undergo scarring and atrophy and lead to a stenosis and then to thrombosis of the vessel.

(4) The most frequent cause of the SVC syndrome is an occlusion by some tumour [1]. Thymomas [40], mediastinal Hodgkin's disease, other mediastinal neoplasms and the mediastinal dissemination of bronchial carcinoma (feequently indicative of inoperability) may give rise to the SVC syndrome. Although not of tumorous nature, a space reducing mediastinal struma may also be the source of the syndrome.

(5) Syphilitic, arteriosclerotic and dissecting aneurysms of the aorta may sometimes also induce stenosis or occlusion of the SVC [5, 59].

(6) SVC syndrome may be provoked by localized phlebitis or in connexion with polycythaemia vera.

As regards the interproportion of aetiological factors during the last decades, the statistical data of McIntire and Sykes [38] from 1949 refer to primary intrathoracic tumour in 33%, to aortic aneurysm in 30, and to chronic mediastinitis in 15% as the cause of the SVC syndrome, while according to the figures of Banker and Maddison [5] from the year 1967, 65% of the cases were due to pulmonary and bronchial carcinomas. It was in 82% of 438 cases reported in the literature that some tumour was responsible for the symptoms, whereas the incidence of aneurysms and mediastinal fibrosis showed a marked decrease.

Symptoms

Clinical manifestation and consequences of the syndrome depend on the site of the obstruction, the rate at which the occlusion is developing and on the formation of collateral paths. Occlusion advances more slowly if it is occasioned by a benign tumour or fibrotic mediastinitis: there is usually time for a collateral circulation to develop. Rapidly growing malignant neoplasms, on the other hand, may provoke violent symptoms in a short time. The SVC syndrome displays typical symptoms. Head, face, neck and the upper extremities become oedematous and cyanotic; the supraclavicular fossae are filled up; the cervical veins are dilated; the configuration of a plexus of distended collateral veins is visible beneath the skin of the shoulder girdle, chest and abdomen. Venous pressure is elevated in the upper half of the body. Laboured breathing, dizziness, disturbances of vision and unconsciousness may supervene. Forward inclination of the head and physical exertion aggravate the symptoms. Venous hypertension threatens with glottic and cerebral oedema and may lead to grave damage of the nervous system. The obstructed segment of the SVC is bridged by a collateral system which maintains communication with the inferior vena cava. The internal thoracic, vertebral, intercostal and azygos veins constitute the most important collateral systems [9, 50, 62]; they communicate with the extrathoracic venous plexus also. It is the azygos which plays the most important role in this respect. Depending on the point at which

the SVC is obstructed, the blood flow in the azygos is anterograde or retrograde because its valves are small and thus allow flow in both directions. Besides, the azygos vein is the most important communication with the inferior vena cava. It was demonstrated by the animal experiments of ANDREASON and WATSON [2] that the volume of blood flowing to the right atrium through the azygos vein suffices for a temporary maintenance of the organism's gas exchange. Although it was subsequently found in clinical practice that the azygos system was insufficient for the maintenance of a complete cardiopulmonary bypass in the course of operations under extracorporeal circulation, it is nevertheless significant as a collateral pathway so that no large venous network in the chest or beneath the abdominal skin is necessarily formed if the SVC is obstructed above the orifice of the azygos vein. If, however, the impediment is situated below the orifice of the azygos, practically the entire venous blood will arrive into the right atrium via the inferior vena cava. Simultaneous closure of both the SVC and the azygos is promptly fatal.

Occlusion of the SVC can easily be detected on the basis of the clinical picture, the venous hypertension in the upper half of the body and the angiographic evidence. Venous pressure increases during inspiration (paradoxic venous hypertension), a phenomenon of differential diagnostic value since the venous hypertension due to constrictive pericarditis decreases during inspiration. Angiography by means of radiopaque medium simultaneously injected through both cubital veins is the best method to determine the site and extent of the constriction or occlusion. The picture may be completed by angiocardiography via the saphenous vein. Transcostal venography, as elaborated by SZÜCS and MISKOVITS [61], is likewise a useful method of examination. By following the course of the contrast material, it is possible to study the dynamics of collateral circulation and to draw up the surgical plan. Much more difficult than the demonstration of the existence of the SVC syndrome is the diagnosis of the primary disease and the correct estimation of its nature; it is mandatory that all available diagnostic possibilities be explored for the sake of aetiological clarity.

Indications of surgery

In the last analysis, surgery in cases of the SVC syndrome is indicated if collateral circulation proves to be inadequate: the vitally dangerous consequences of increased venous pressure have to be averted even if the primary disease is incurable.

When dealing with patients in a grave general condition or afflicted with an inoperable malignant tumour we do not insist on intrathoracic exploration: we try to achieve venous decompression by creating an extrathoracic shunt while treating the primary disease with irradiation [36] and cytostatic agents [37].

Thoracotomy is justified if all other methods have failed to throw light on the source of the SVC syndrome and if the surgical intervention promises to assuage the patient's condition [27, 58]. If possible, the operation should remedy the primary disease as well.

Surgical treatment

Elimination of the causative factor may simultaneously eliminate the SVC syndrome. Its symptoms will disappear after the removal of benign tumours compressing the vein or after the resection of intrathoracic struma, provided the SVC is not yet thrombosed and cicatrized.

Thrombectomy may be useful in cases of fresh thrombosis, while recanalization may be achieved by endovenectomy if the thrombus had organized [23, 63]. Strictures may sometimes be corrected by patch grafting [52].

In cases of specific and unspecific lymph node inflammations, mediastinal decompression, as described in 1934 by EHRLICH et al. [19], may produce good results. It may be possible to release the SVC from its cicatricial surroundings and its lumen may be restored by venolysis [9, 10]. In the majority of cases these procedures do not, however, yield the desired result: it is not possible to free the vein from its fibrosed and often calcified bed or, else, it cannot be elevated from the tumorous mass. The measures to be considered in such cases are as follows.

1. *Shunts created to strengthen the collateral path:*
   (a) Intrathoracic: azygos–inferior caval anastomosis [13]; azygos–right atrial anastomosis.
   (b) Extrathoracic: great saphenous–jugular vein anastomosis [12, 57]; extracorporeal SVC–inferior caval shunt (temporary venous decompression) [8].
2. *Resection of the occluded segment and restoration of the continuity of the SVC* by direct anastomosis, autoplasty, alloplasty or heteroplasty.
3. *Bridging the segments above and below the point of occlusion:* SVC–right auricle bypass; brachiocephalic vein–right auricle bypass [25].

Vascular grafting or prosthesis is necessary for the execution of operations belonging to categories 2 and 3 [46]. However, results are far from satisfactory as regards the replacement of major veins. Only exceptionally do the grafts remain permanently patent, a phenomenon attributable to that

(1) a high percentage of the grafts becomes occluded postoperatively;

(2) grafts (synthetic vessels in particular) are not readily incorporated by the large veins.

It is only natural that under such circumstances everything possible has been done to find substances tolerated and incorporated by the host tissues and to elaborate measures that would prevent the occlusion of grafts. Numer-

ous autogenous tissues have been tested, and the literature contains some quite bizarre propositions in this respect. Autografts from the patient's skin, dura mater [48], fascia lata, trachea [3] and even the small intestine [41] have been used with more or less success to replace the SVC but none of them has found general acceptance, nor have tubes prepared by the coaptation of autogenous pericardial membranes or pedicle flaps formed from the right auricle stood the test: almost all such prostheses lost their patency in a short time. The best results were obtained with venous autografts [18, 21], especially if their lumen equalled or slightly exceeded that of the vena cava to be replaced [14]. Since, as a rule, venous autografts of adequate dimensions are not available in clinical practice, it was tried to construct composite grafts by splitting open a smaller vein (e.g. the femoral) along its whole length and forming tubes by fitting together several transverse segments. This procedure is, however, too laborious and consequently not often employed [7].

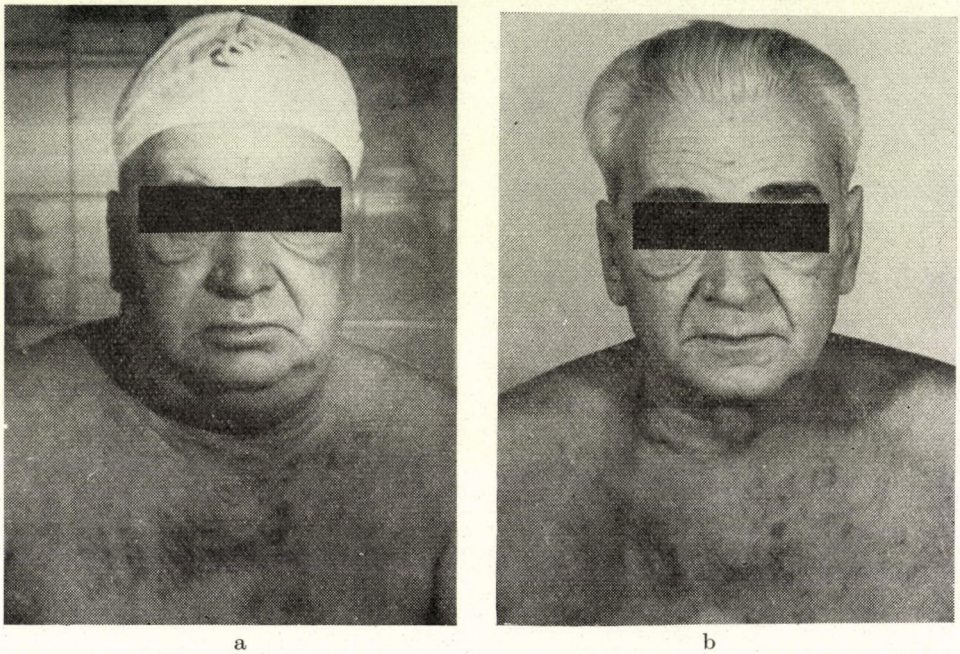
Experimental results obtained from preserved arterial homografts [39, 54] have been unsatisfactory. Trials were also made with preserved heterografts [51].

It follows that for practical purposes we have to rely on synthetic vascular prostheses which are always available in the desired dimensions [35]. Eliciting but negligible immune reaction, Teflon [26] has to be considered in the first place. While highly useful for the replacement of arteries, Dacron seems to be less practicable for that of veins [31, 34]. It is advisable to use ribbed prostheses in order to prevent kinking. A certain resistance of the host tissues has to be taken into account. Veins incorporate prostheses less readily than do the arteries: they — so to say — just tolerate them. Prostheses are often separated from the adjacent tissues by a zone of granulation tissue.

Early loss of patency is attributed by many workers to compression by the adjacent tissues and the collapse of the wall of the graft. Synthetic vessels braced by rigid rings or a reinforcement of the line of anastomosis by metal rings [22] have yielded somewhat more satisfactory results. It is, however, evident from experiments and clinical observations that the rate of blood flow and the degree of intravenous pressure are the really decisive factors [56]. By a constriction of the collateral path and the ligation of the azygos vein it was possible to elevate venous pressure and to increase flow in animal experiments with the result that a higher proportion of the grafts or by-passes remained patent. With a view to stimulating perfusion, temporary arteriovenous shunts were formed in animals and also in humans [68], thus an aorto-caval fistula [17], internal mammary artery-SVC fistula [20], or a jugular-carotid fistula [29]. The incidence of patency was demonstrably higher in these cases. Arteriovenous shunts are closed after a few weeks in order to prevent haemodynamic complications. Loss of patency need not be feared after a few weeks because it is in the early phase that the fate of the graft is decided.

Perfusion is moreover improved by postoperative hydration, haemodilution with infusions of dextrose or low molecular weight dextran [6]. Dextran counteracts early occlusion also owing to its antithrombotic effect.

Opinions are divided regarding postoperative anticoagulant and fibrinolytic therapy; several authors are questioning the usefulness of such treatment and point to the possibility of secondary haemorrhage.



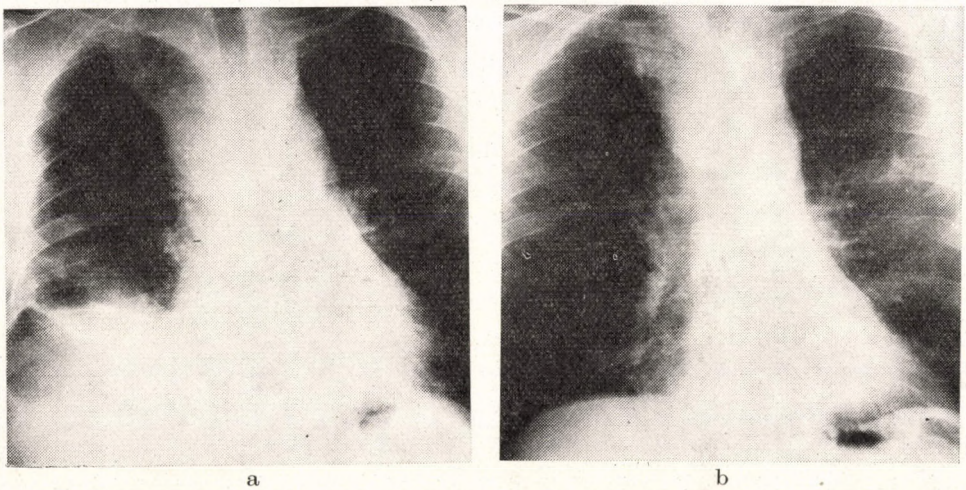
a b

FIG. 1a. 50-year-old male patient with superior vena cava syndrome caused by bronchial carcinoma. b. Notable improvement after operation

The surface of prostheses in contact with the blood has received much attention: numerous forms of coating thought to be suitable for the prevention of thrombosis have been tested [44]. Prostheses coated with graphite-benzalkonium-heparin have proved to be the least inclined to becoming occluded [67]. Thrombosis may be prevented also by electric charges of the prosthetic surface [55]. Comparative examinations made by WHIFFEN and GOTT [67] showed that patency persisted longest in prostheses provided with stiffening rings and coated with graphite-benzalkonium-heparin.

It has been noted that the future of the graft is decided at an early stage. Are the conditions of blood flow and coagulation favourable, it will remain patent, if not, it will become occluded. If the process of occlusion takes some time, collateral circulation can be established meanwhile. It occurs therefore quite frequently that patients, after having survived the vitally dangerous

acute phase of SVC occlusion, continue later in a better condition even if the graft has occluded. There are opinions to the effect that no surgical decompression is worth as much as the patient's own collateral circulation. Late results out of proportion with major thoracic operations provided the incentive for the creation of extrathoracic and extracorporeal shunts which are practicable also on patients in bad general condition and do not mean for them too much of a stress. Creation of a sapheno-jugular bypass was described by SCHRAMEL and OLINDE [57] and then by CHANG and SUNG [12]. Highly effective and simple palliation can be achieved in rapidly progressing SVC syndrome of



a b

FIG. 2. Preoperative postero-anterior X-rays in Case No. 2/a. Widening of uper mediastinum; b. Considerable improvement of mediastinal widening after operation

malignant origin by the extracorporeal shunt described by BERMAN et al. [8]. In this procedure, a synthetic tube is passed into the inferior vena cava through the saphenous vein, and another tube into the SVC through the external jugular vein, and the two tubes are then connected extracorporeally. Rapid decompression is thus achieved in cases of vitally dangerous venous hypertension, and time is gained for the spontaneous development of collateral circulation.

After having given a rough outline of problems connected with the surgical management of the SVC syndrome we propose to present a few concise case reports.

(1) A male patient of 50 years, with a history of pneumonia and pleuritis, and, in the last two months, dizziness, headaches, choking, facial and cervical swelling. Physical examination revealed cyanosis of the upper half of the body, oedema of the neck and face, further dilated subcutaneous veins on the chest and the upper arm (Fig. 1a). X-rays showed a widened mediastinal

shadow (Fig. 2a). The cavogram proved the SVC to be occluded along a 2 cm segment. Cardiac arrest supervened during the patient's preparation for surgery (when being intubated), but resuscitation was successful. The symptoms of SVC syndrome became thereafter more and more serious, and there were signs of central nervous system damage. In view of the grave condition it was decided two weeks after the resuscitation to eliminate the SVC obstruction surgically. A tumour was found in the right pulmonary apex which invaded the mediastinum and obstructed the SVC above the orifice of the azygos vein. By means of

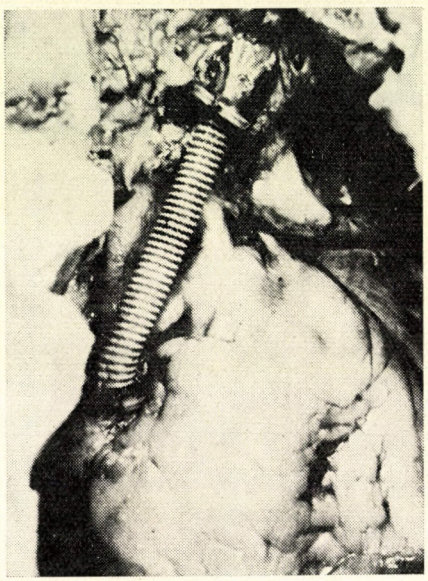


FIG. 3. Bypass between right auricle and upper segment of superior vena cava

a Teflon tube, a bypass was formed between the SVC and the right auricle (Fig. 3). Venous hypertension disappeared after the operation, the neurological signs improved and the faculty of speech was restored. The primary disease proved to be a bronchogenic carcinoma. The patient felt well for a number of months but succumbed at last to the inoperable tumour. Necropsy revealed occlusion of the vascular prosthesis.

(2) A female patient 33 years of age had had as a child pneumonia and pleuritis. For the last five years she had been choking, her face and head were swollen and turned cyanotic on movement. Physical examination revealed facial oedema and cyanosis, further a subcutaneous network of dilated veins on the shoulder, chest and abdomen. Pressure in the cubital veins amounted to 35, in the femoral, to 11 cu. cm water. Chest X-rays showed a gross pleural callus, calcified foci and bundles in the right apex of the lung. The mediastinum was

widened. Angiography: absence of filling in the SVC and the right atrium; abundant collateral network. At operation, we found the SVC partly embedded in calcified granulation tissue and completely obliterated. By means of Teflon tubing, a bypass was created between the brachiocephalic vein and the atrial orifice of the SVC. The patient received postoperative antituberculous treatment. Facial cyanosis and oedema ceased immediately. An angiogram made a month later showed occlusion of the prosthesis but an ample collateral network. The patient's condition has been satisfactory for the last 10 years.

(3) A male patient, 34 years of age, had had in 1961 a mediastinal cystic hamartoma removed and postoperative radiotherapy, then in 1965 facial oedema, cyanosis, headache and dizziness. At admission, X-rays revealed a mediastinal tumour with multiple metastases in pelvis, upper arm and skull. As a palliative measure, the left great saphenous vein was freed in its entire length, brought up in a subcutaneous tunnel to the armpit and connected to the subclavian vein. Cyanosis and oedema ceased immediately. The control angiogram provided no clear information; the shunt had presumably become occluded. The patient received cytostatic treatment but succumbed to the primary disease after six months.

(4) A male patient of 61 years, who had had weakness and choking one and a half year before admission, then facial swelling, dilated veins on his chest and coughing fits during the last months. Physical examination showed a collar of Stokes, oedema of the jugular region and the supraclavicular fossa, facial swelling and cyanosis, and dilated veins on the chest. X-rays showed a widened mediastinum with the shadow of a tumour on the right side at the division of the main bronchus. The cavogram showed the contrast material to have been arrested at the corner formed by the brachiocephalic and the caval vein. Surgical exposure revealed the presence of a tumour which involved the venous angle, the right subclavian and the brachiocephalic vein. A bypass was prepared between the brachiocephalic vein and the right auricle by means of a ribbed Teflon prosthesis. The lines of anastomosis were circularly stretched to the ring of Hufnagel's valve. Respiratory disturbance and loss of consciousness supervened three hours after the operation. The patient died despite intubation and mechanical ventilation. Post-mortem examination showed the prosthesis to have remained patent.

(5) A male patient 55 years of age had been operated upon on account of metastased cerebral tumour three years before admission. The primary tumour had remained undetected. Two weeks before admission, the neck and face of the patient had become swollen, and venous dilatations appeared on the chest. Physical exertion considerably aggravated the laboured breathing and headache. Physical examination at admission revealed cyanosis of the head and neck with a large cerebral oedema. Dilated veins were observed on the neck and the chest. X-rays showed a fist-sized paratracheal tumour in

the right upper part of the anterior mediastinum. The cavogram failed to show the SVC (Fig. 4). A rich collateral network was found in the region of the shoulder and the supraclavicular fossae.

Surgical intervention exposed a vast tumorous mass in the mediastinum. A Teflon bypass was established between the external jugular vein and the right auricle, the orifices of the anastomosis were fixed to metal rings. The tumour proved to be a solid metastatizing cancer. The venous hypertension subsided in a short time. Telecobalt irradiation and cyclophosphamide treat-

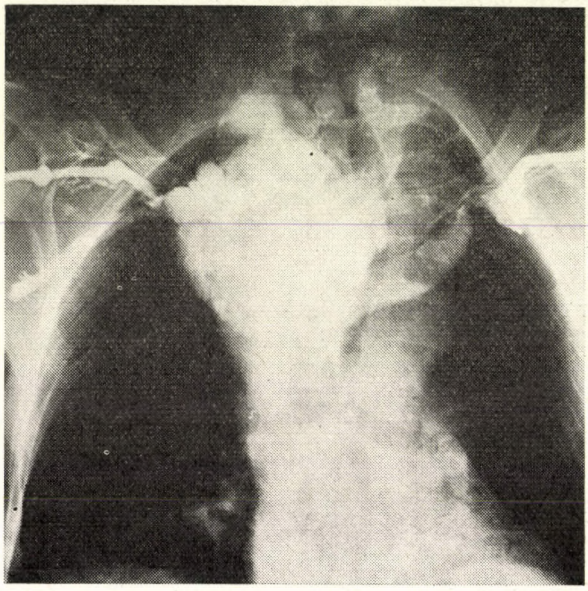


FIG. 4. Superior vena cava syndrome due to mediastinal struma. The cavogram shows occlusion of the vessel

ment were instituted but the patient succumbed to the primary disease after 4 months. The post-mortem examination revealed the pea-sized primary tumour in the prostate gland. The prosthesis was partially patent.

The data regarding the above cases are assembled in Table I.

To sum up, the creation of a bypass between the SVC and the right auricle helped three patients over the critical phase of SVC occlusion by allowing time for increasing the capacity of the inadequate collateral paths. Case No. 3 is an instructive example to illustrate that a humane outcome of the final torments of the SVC syndrome can be ensured even in cases of undoubtedly inoperable and extensive mediastinal malignancies.

TABLE I

No.	Age (yrs)	Sex	Primary disease	Treatment		Result			Cause of death	
				Operation	Else	Venous decompression	Graft occluded	Shunt patent	Primary disease	Else
1	50	m	Bronchial carcinoma	Bypass SVC–right aur. (Teflon)	—	+	+	—	+	—
2	33	f	Mediastinal fibrosis	Bypass brachioceph. vein–SVC (Teflon)	Antituberculotics	+	+	—	—	—
3	54	m	Cystic hamartoma metastasis	Shunt saphen.–subclav. vein	Cytostatics	+	+	—	+	—
4	61	m	Bronchial carcinoma	Bypass brachioceph. vein–right aur. (Teflon)	—	+	—	+	—	Cerebral anoxia
5	55	m	Prostatic carcinoma with remote metastasis	Bypass jugul. vein–right aur. (Tefl.)	Telecobalt	+	—	+	+	—
6	64	f	Mediastinal struma	Strumectomy	+cyclophosphamide	+	—	—	—	—
7	61	f	Malignant struma	—	Palliative	—	—	—	+	—
8	56	f	Mediastinal struma	Strumectomy	—	+	—	—	—	—
9	57	m	Mediastinal struma	Strumectomy	—	+	—	—	—	Cardiac decompensation
10	74	m	Thrombosis of SVC	—	Cardiacs	+	—	—	—	
11	57	m	Bronchial carcinoma	Explor. + partial removal of tumour	—	+	—	—	+	—
12	65	m	Thymoma	—	Radiotherapy	+	—	—	—	—
13	44	m	Thymoma	—	Radiotherapy	+	—	—	—	—
14	65	m	Mediastinal tumour	—	Radiotherapy	+	—	—	—	—

m = male, f = female

References

1. Allansmith, R.: J. thorac. cardiovasc. Surg. **44,** 258 (1962).
2. Andreason, A. T., Watson, F.: Brit. J. Surg. **39,** 548 (1952).
3. Asko, J. S., Kilman, J. W., Ahn, C.: Ann. thorac. Surg. **2,** 429 (1968).
4. Bakulyev, A. N., Savelyev, V. S., Dumpe, E. P.: Hirurgicseszkoje lecsenyie akljuzii verehnyej poloj venü i jijo pritokov. Medicina, Moscow 1967.
5. Banker, V. P., Maddison, F. E.: Dis. Chest **51,** 656 (1967).
6. Barnes, R. W., Mohri, H., Nelson, R. J., Merendino, K. A.: Dis. Chest **53,** 390 (1968).
7. Benvenuto, R., Rodman, F. S. B. Gimour, J.: Arch. Surg. **84,** 570 (1962).
8. Berman, I. R., Morgenthaler, F. W., Clauss, R. H.: Ann. Surg. **167,** 269 (1968).
9. Bikfalvi, A., Erdélyi, M., Balás, A.: Magy. Seb. **8,** 23 (1955).
10. Bikfalvi, A., Erdélyi, M., Balás, A.: Zbl. Chir. **80,** 81 (1955).
11. Cattani, C., Respighi, E.: Minerva chir. **22,** 1250 (1967).
12. Chang, C. H., Sung, H. M.: Chin. med. J. **83,** 125 (1964).
13. Cooley, D. A.: J. thorac. cardicvasc. surg. **47,** 325 (1964).
14. Dale, W. A.: Graft Replacement of the Venous System. In: Fundamentals of Vascular Grafting. Ed. Weselowski, S. A. and Dennis, C., McGraw-Hill, New York—Toronto—London 1963.
15. Derra, E.: Traumatische Schäden des Herzens und seiner Beutel. In: E. Derra (Ed.), Handbuch der Thoraxchirurgie. II. Band. Spezieller Teil I. Springer, Berlin—Göttingen—Heidelberg 1958.
16. Deterling, R. A. jr., Bhonsley, S. B.: Surgery **38,** 1008 (1955).
17. Dost, K.: Arch. klin. Chir. **313,** 854 (1964).
18. Earle, A. S., Horsley, J. S., Villavicencio, J. L., Warren, R.: Arch. Surg. **80,** 127 (1960).
19. Ehrlich, W., Ballon, H. C., Graham, E. A.: J. thorac. surg. **3,** 352 (1934).
20. Ellis, P. R. jr., DelRosario, V. C.: Ann. thorac. surg. **4,** 75 (1967).
21. Epfelbaum, R., Dimaria, G.: J. Chir. **89,** 47 (1965).
22. Eufinger, H.: Arch. klin. Chir. **313,** 49 (1965).
23. Fadhli, H. A.: J. thorac. cardiovasc. Surg. **53,** 881 (1967).
24. Ferguson, T. B., Burford, T. H.: Ann. thorac. Surg. **1,** 125 (1965).
25. Gerbode, F., Yee, J., Rundle, F. F.: Surgery **25,** 556 (1949).
26. Hambreus, G., Andersen, M. N.: Arch. Surg. **85,** 220 (1962).
27. Hanlon, C. R., Dania, R. K.: Ann. Surg. **161,** 771 (1965).
28. Hansen, K.: Radiology **85,** 433 (1965).
29. Holt, M. H., Lewis, F. J.: J. thorac. cardiovasc. Surg. **49,** 818 (1965).
30. Illés, I., Papp, A.: Orv. Hetil. **103,** 602 (1962).
31. Irmer, W., Niemann, F.: Zbl. Chir. **91,** 559 (1966).
32. Kudász, J.: Meeting of Hungarian Cardiologists, 1961.
33. Kulka, F.: Tuberkulózis **21,** 272 (1968).
34. Laustela, E., Tala, P.: Chirurg **34,** 267 (1963).
35. Lloyd-D'Silva, J., Crampton, A. H., Hohf, R. P.: J. thorac. cardiovasc. surg. **48,** 276 (1964).
36. Longacre, A. M., Shockman, A. T.: Radiology **91,** 713 (1968).
37. Lowenberg, E. L., Hotchkiss, W., McDaniel, S.: Dis. Chest **47,** 323 (1965).
38. McIntire, F., Sykes, E. M.: Ann. intern. Med. **30,** 925 (1949).
39. MacLean, L. D., Phibbs, C. M., Flom, R. S., Brainard, J. B.: Ann. Surg. **149,** 549 (1959).
40. Marshall, R. J., Hughes, J. T., Gilbert, E. F.: Dis. Chest **52,** 251 (1967).
41. Matsumoto, T., Holmes, R. H., Burdick, C. O., Heisterkamp, C. A., O'Connell, T. J. jr.: Ann. Surg. **164,** 845 (1966).
42. Mayer, J. H. jr., Benoit, H. W. jr., Crow, N. L.: J. thorac. cardiovasc. surg. **46,** 725 (1963).
43. Moore, T. C., Teramoto, S., Heimburger, I. L., Harshman, J. A.: J. thorac. cardiovasc. surg. **42,** 379 (1961).
44. Moore, T. C., Mandelbaum, I.: Surgery **54,** 340 (1963).
45. Moore, T. C., Yong, N. K.: Bull. Soc. int. Chir. **23,** 274 (1964).
46. O'Hara, I., Sakai, T.: Surgery **42,** 928 (1957).
47. Pate, J. W., Hammon, J.: Ann. Surg. **161,** 778 (1965).
48. Petropoulos, P. C.: Thorax **18,** 136 (1963).
49. Pinet, F., Honel, J., Le Go, R., Pinet, A.: Presse méd. **70,** 1763 (1962).

50. Respighi, E., Cattani, C.: Minerva chir. **22,** 1239 (1967).
51. Riberi, A., Moore, T. C.: J. thorac. cardiovasc. surg. **38,** 172 (1959).
52. Riberi, A., Pompey, D. T., Hritzo, R. E.: J. thorac. cardiovasc. surg. **41,** 802 (1961).
53. Sakulsky, S. B., Harrison, E. G. jr., Dines, D. E., Payne, W. S.: J. thorac. cardiovasc. surg. **54,** 279 (1967).
54. Sauvage, L. R., Gross, R. E.: J. thorac. cardiovasc. surg. **53,** 549 (1967).
55. Sawyer, P. N., Wu, K. T., Weselowsky, S. A., Brattain, W. H., Boddy, P. J.: Arch. Surg. **91,** 735 (1965).
56. Scheinin, T. M., Jude, J. R.: J. thorac. cardiovasc. surg. **48,** 781 (1964).
57. Schramel, R., Olinde, H. D. H.: J. thorac. cardiovasc. surg. **41,** 375 (1961).
58. Skinner, D. B., Salzman, E. W., Scannel, J. G.: J. thorac. cardiovasc. surg. **49,** 824 (1965).
59. Strax, T. E., Ryvicker, M. J., Elguezabal, A.: Dis. Chest **55,** 338 (1969).
60. Szücs, S., Gaál, J., Miskovits, G.: Tuberkulózis **11,** 206 (1958).
61. Szücs, S., Miskovits, G.: Magy. Radiol. **2,** 85 (1959).
62. Tavares, A. S., Ramos, A.: J. franç. Méd. Chir. thorac. **19,** 253 (1965).
63. Templeton, J. Y.: Amer. J. Surg. **104,** 70 (1962).
64. Tilney, N. L., Dainko, E. A.: J. thorac. cardiovasc. surg. **47,** 544 (1964).
65. Vosschulte, K.: Die Verletzungen des Mediastinums. In E. Derra (Ed.): Handbuch der Thoraxchirurgie. III. Band. Spezieller Teil II. Springer, Berlin—Göttingen—Heidelberg 1958.
66. Wanke, R.: Chirurgie der großen Körpervenen. Thieme, Stuttgart 1956.
67. Whiffen, J. D., Gott, V. L.: J. thorac. cardiovasc. surg. **50,** 31 (1965).
68. Yamaguchi, A., Eguchi, S., Iwasaki, T., Asano, K.: J. cardiovasc. surg. **2,** 99 (1968).
69. Yong, N. K., Klein, N., Moore, T. C.: Brit. J. Surg. **51,** 374 (1964).

Über die chirurgische Behandlung des V. cava superior-Syndroms

J. Kudász, S. Husvéti und I. Beszняk

Klinik und chirurgische Behandlungsmöglichkeiten des V. cava superior-Syndroms werden überblickt und anschließend die Problematik des Ersatzes der V. cava superior besprochen. In 8 der 14 dargestellten Fälle kam eine chirurgische Behandlung zur Anwendung. Die Erfahrungen sprechen dafür, daß im Falle einer inoperablen mediastinalen Grundkrankheit als palliative Behandlung des V. cava superior-Syndroms die extrakorporalen und extrathorakalen Shunts eine weitläufigere Anwendung finden könnten.

Хирургическое лечение синдрома верхней полой вены

Й. КУДАС, Ш. ХУШВЕТИ и И. БЕСНЯК

Дается обозрение клиники синдрома верхней полой вены и подробное обсуждение возможностей хирургического лечения. Авторы указывают на проблемы при замещении верхней полой вены. Они сообщают историю болезни 14 больных, среди которых у 8 больных произвели операцию. По мнению авторов в случае неоперабельного медиастинального основного заболевания рекомендуется широкое применение внеторакальных и внекорпоральных шунтов для паллиативного лечения синдрома верхней полой вены.

Dr. József Kudász
Dr. Sándor Husvéti
Dr. István Beszняk

1122 Budapest Városmajor u. 68.
IV. Sebészeti Klinika, Hungary

Recensiones

Gy. Luzsa

Röntgenanatomie des Gefäßsystems

Akadémiai Kiadó, Budapest 1972. [Gemeinschaftsausgabe mit dem Verlag Johann Ambrosius Barth, Frankfurt/M]. 384 Seiten mit 222 Abbildungen in 346 Einzeldarstellungen

Unter den morphologischen Zweigen der Medizin zeigt sich die Notwendigkeit der funktionellen Betrachtungsweise am ehesten in der Radiologie. Die vorliegende Arbeit stellt eine röntgenologische Gefäßanatomie dar, in der die typischen Gefäßbahnen in Röntgenaufnahmen aus zwei oder drei Richtungen dargestellt werden.

Der Verfasser betont, daß sich die Gefäßauffüllungen in vivo und post mortem in mancher Hinsicht voneinander unterscheiden.

Bei der Untersuchung in vivo ist die Gefäßauffüllung vom Muskeltonus, von der direkten Wirkung der den Kreislauf regulierenden Stoffe, von der Temperatur und von der Innervation der Gefäße abhängig. Bei den postmortalen Injektionen wird die Gefäßauffüllung von der Weite der Gefäße und den physikalischen Eigenschaften des Kontrastmittels sowie vom angewendeten Druck determiniert.

Als Kontrastmittel wurde ein wasserlösliches Bariumpräparat (Novobarium orale) verwendet. Das Kontrastmittel wurde auf dem Röntgentisch eingespritzt und die Aufnahmen erfolgten sogleich nach der Injektion. So erübrigte sich oft die Anwendung der üblichen 5—10%igen Formalinlösung. Die Kontrastauffüllung kann im gegebenen Fall durch die Röntgendarstellung isolierter Organpräparate ergänzt werden, die in jedem Fall nach Injektion in situ und sekundärem Herauspräparieren des Organs vorgenommen werden muß.

Die Röntgenbilder wurden mit der Auto-Heliphos 500 Apparatur auf Ferrania, Supervidox und Forte Filme aufgenommen.

Nach der Beschreibung der Methodik (Injektionstechnik, Präparation und Kontrastfüllung) werden die Blutgefäße dargestellt: Blutgefäße des Thorax, des Halses und Kopfes, der oberen und unteren Extremitäten, der Bauchhöhle und des Beckens.

Der Anhang befaßt sich mit der Röntgenmorphologie der Blutzirkulation des Neugeborenen.

Schließlich wird bemerkt, daß die postmortale Angiographie keinen Ersatz für die Kenntnis von Normalbildern der Angiographie in vivo bietet.

Die Zeichnungen und Aufnahmen sind ausgezeichnet. Das Buch gewährt einem breiten Kreis von ärztlichen Interessenten eine Hilfe und einen Überblick über die Röntgenanatomie des Gefäßsystems.

L. Soltész

Spezielle Frakturen und Luxationslehre

Band I/2: Wirbelsäule, Tetra- und Paraplegie, Becken. Herausgegeben von H. Nigst. Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1972. 527 Seiten mit 209 Abbildungen. DM 148,—

Dieses Buch ist ein wichtiger Teil der 5bändigen Arbeit; es besteht aus drei großen Kapiteln.

Das von Jonasch (Wien) geschriebene erste Kapitel befaßt sich mit den Brüchen und Luxationen der Wirbelsäule ohne Lähmung. Nebst Entwicklungsmechanismus und Diagnostik werden die verschiedenen konservativen und chirurgischen Behandlungsverfahren erläutert, wonach eine auf Literaturangaben und eigenen Erfahrungen beruhende therapeutische Zusammenfassung folgt. In diesem Rahmen wird die Wichtigkeit der

konservativen Therapie hervorgehoben. Anschließend werden die Fragen der im Kindesalter vorkommenden Wirbelverletzungen und der Begutachtung erörtert.

Im zweiten Kapitel befassen sich HARDY (Sheffield) und ROSSIER (Genf) mit den Lähmungen nach Rückenmarkverletzung. Der Pathomechanismus der neurologischen Schädigungen findet unter gleichzeitiger Berücksichtigung der verschiedenen Formen der Wirbelverletzungen eine ausführliche Besprechung. In der Entwicklung der primären und sekundären Rückenmarkschädigungen wird den Rükkenmarkgefäßen eine wichtige Bedeutung beigemessen. Nach einem genauen und ausführlichen diagnostischen Überblick berichten die Verfasser über die eigenen therapeutischen Erfahrungen. Anstatt des operativen Eingriffs bevorzugen sie auf neuropathologischer Grundlage eher die konservative Behandlung. Die Durchführung einer sofortigen Laminektomie wird abgelehnt. Anschließend werden auch die mit der Behandlung der para- und tetraplegischen Patienten verbundenen Fragen besprochen.

Das von POIGENFÜRST (Wien) verfaßte dritte Kapitel beschäftigt sich mit dem Entstehungsmechanismus der Beckenbrüche und weist auf die Wichtigkeit der der Entstehung entsprechenden Einteilung hin. In den darauffolgenden Abschnitten werden die Typen der traumatischen Frakturen, ihre konservative und chirurgische Behandlung inbegriffen, die Begleitverletzungen der inneren Organe, die Beckenverletzungen der Kinder sowie die Auswirkungen der Beckenbrüche bei Frauen auf die Schwangerschaft und den Entbindungsprozeß erörtert. Das im leicht verständlichen Stil abgefaßte Buch wird durch viele Abbildungen bereichert. Abschließend findet man ein reichliches, sich auf 20 Seiten erstreckendes Literaturverzeichnis, welches sämtliche diesbezüglichen Mitteilungen der letzten Jahrzehnte enthält.

Das Werk bietet Traumatologen, Orthopäden und Neurologen sowohl auf theoretischem, als auch auf praktischem Gebiet eine wertvolle Hilfe.

J. RUPNIK

K. NITTNER und W. BARTSCH

Handbuch der Neurochirurgie

Band 7, Teil 2: Wirbelsäule und Rückenmark. Springer Verlag, Berlin—Heidelberg—New York, 1972. 772 Seiten mit 203 Abbildungen. DM 496,—

Im ersten umfangreicheren Teil befaßt sich der ersterwähnte Verfasser auf 390, mit 171 Abbildungen bereicherten Seiten mit den raumbeengenden Prozessen des Spinalkanals. In einem allgemeinen und einem ausführlichen Abschnitt finden sämtliche mit den raumbeengenden Prozessen verbundene Fragen eine Besprechung: geschichtlicher Überblick, Ätiopathologie, Tumortypen, Entzündungen raumbeengenden Typs, Blutungen, Wirbelveränderungen sowie statische Veränderungen der Wirbelsäule. Hierzu gesellt sich die ausführliche Darlegung der diagnostischen, klinischen und therapeutischen Beziehungen und ein verhältnismäßig kurzer Bericht über die Ergebnisse der chirurgischen Behandlung. Die vielseitige, sich auf alle Einzelheiten erstrekkende Erläuterung der einzelnen Krankheitsbilder ist ein großer Vorteil der Arbeit. Bei der Aufarbeitung der einzelnen Kapitel stützt sich der Verfasser auf sämtliche zugängliche Literaturangaben und erfüllt auf diese Weise alle, einem Handbuch gegenüber gestellte Anforderungen.

Die individuelle Ansicht des Verfassers kommt jedoch bei der teils der geschichtlichen, teils der logischen Reihenfolge nach angeführten riesigen Datenmenge nicht zum Ausdruck, so daß dieses Kapitel eigentlich als ein umfangreiches Literaturreferat aufzufassen ist. Dies widerspiegelt sich auch darin, daß während sich der meritorische Teil auf 390 Seiten erstreckt, das Sachverzeichnis 216 Seiten in Anspruch nimmt. Immerhin ist man von der Beherrschung einer derart ungewöhnlichen Menge von Literaturdaten beeindruckt.

Das zweite, von BARTSCH abgefaßte Kapitel ist rationaler, zugegeben daß auch das Thema mehr abgegrenzt ist. Die spinalen Durchblutungsstörungen und überhaupt die Kreislaufstörungen des gesamten Nervensystems stehen neuestens unzweifelhaft im Vordergrund des Allgemeininteresses.

Pathogenese und Klinik der normalen und pathologischen spinalen Durchblutung finden auf mit 32 Abbildungen und 3 Tabellen bereicherten 48 Seiten eine maßhaltende Besprechung.

Dieser Teil enthält ebenfalls fast sämtliche diesbezügliche Mitteilungen, insbesondere was die anatomischen, pathologischen und klinischen Beziehungen der Frage anbelangt. Nützliche Dienste leisten die sich mit den als Konsequenz anderer Krankheiten entstandenen sekundären Myopathien und den durch sui generis Kreislaufstörungen verursachten klinischen Syndromen befassenden Kapitel. Auch dieser Teil ist eher eine chronologische Anführung der Literaturangaben, was aber hier insofern natürlich und akzeptabel ist, weil sich die pathophysiologische und klinische Forschung auf diesem Gebiet noch ziemlich im Initialstadium befindet und die definitive Festlegung der gesetzmäßigen Veränderungen noch einige Zeit in Anspruch nehmen wird. Auch diesem Abschnitt ist ein ausführliches, fast vollkommenes Literaturverzeichnis hinzugefügt.

Vor allem wegen der ungewöhnlich umfangreichen Bibliographie, kann das Werk Fachärzten und Instituten aufrichtig empfohlen werden.

L. Zoltán

E. Gitsch und A. H. Palmrich

Gynäkologisch-operative Anatomie. Einfache und erweiterte Hysterektomie

Ein Atlas

Walter de Gruyter, Berlin—New York 1972. 162 Seiten mit 200 Abbildungen. DM 160,—

In atlasartiger Aufarbeitung wird die einfache und radikale Exstirpation der Gebärmutter und der Adnexe demonstriert. In die ausführlich aufgeschlüsselten bekannten Phasen der abdominalen und vaginalen Varianten der Operation werden die wichtigsten Details der topographischen Anatomie des Parametriums projiziert. Von besonderer Bedeutung ist die Darstellung der aktuellen Lage von Blase und Ureter in den einzelnen Phasen des Eingriffs. Diese Darstellungsweise bedeutet selbst dem gewandten Gynäkologen eine Hilfe zur Vermeidung von Blasen- und Ureterverletzungen. Der Anfänger erhält dabei zur Erlernung der fraglichen Operationen einen Stützpunkt, den die klassischen, einige wichtigen Phasen der Operation demonstrierenden Lehrbücher nicht zu bieten haben.

Die Arbeit von Gitsch und Palmrich ist eine würdige Zusammenfassung der auf diesem Gebiet verrichteten ausgezeichneten Arbeit der berühmten Wiener Schule. Seitens der gynäkologischen Operateuren begrüßen wir den schön illustrierten, mit neuer Methode ausgezeichnet zusammengestellten, hervorragenden chirurgischen Atlas mit großer Freude und Anerkennung.

I. Szemesi

P. Hinz und R. Plaue

Die Begutachtung von Schleuder- und Abknickverletzungen der Halswirbelsäule

J. Dreyer und O. Georgi

Möglichkeiten und Grenzen der Skelett-Szintigraphie für die Orthopädie

Aktuelle Orthopädie Heft 4. Herausgeber: H. Cotta. Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1972. 60 Seiten mit 34 Abbildungen. DM 39,60.

In dem Werk werden zwei aktuelle Themen der Traumatologie — die Wiplash-Verletzungen der Halswirbelsäule — bzw. der Orthopädie — die Skelett-Szintigraphie — in einer den modernen Ansprüchen entsprechenden Weise dargelegt.

Im Zusammenhang mit der Verletzung der Halswirbelsäule ging das Bestreben der Verfasser dahin, diese indirekte Verletzung vom Standpunkt der auslösenden Faktoren aus zu erläutern und die Läsionen auf anatomische und funktionelle

Gegebenheiten zurückzuführen. Ihrer Ansicht nach verhelfen zur Diagnostik und auch zur Erklärung der entstandenen Schädigung die gemeinsame Bewertung von Morphologie, Funktion und der außergewöhnlichen Krafteinwirkung.

Vom Standpunkt des Begutachtens werden die Umstände des Unfalls, die Frühsymptome, die verschiedenen Untersuchungsverfahren sowie die Bedeutung der auf dem betroffenen Gebiet bereits vor dem Unfall bestehenden Veränderungen ausführlich besprochen.

Der den Standpunkten der Begutachtung entsprechenden Einteilung und Bewertung wird ein separates Kapitel gewidmet, in dem die minimalen Verletzungen des Weichteilmantels, die isolierte intervertebrale Bandscheibenruptur, die Verletzungen des Bandsystems, die Gefäßverletzungen, die isolierten Wirbelfrakturen, die Nerven- und Rückenmarkverletzungen, sowie die konsekutiven vegetativen Störungen eine Besprechung finden. Davon ausgehend, daß jede Verletzung individuell bewertet werden muß, ist der Arbeit keine, sich auf den Rentensatz beziehende Tabelle zugefügt. Die uneinheitliche Beurteilung dieser Verletzungen fällt teils zu Lasten der Unwissenheit, teils zu Lasten der ungenügenden Sorgfalt.

Im zweiten Teil des Heftes sind die Möglichkeiten der Skelett-Szintigraphie dargelegt. Vor allem werden die verwendbaren radioaktiven Isotopen, die Grundprinzipien des Verfahrens, die erforderlichen technischen Einrichtungen sowie die Bewertungsmethoden erläutert. Der Arbeit liegen die Untersuchungsergebnisse von 290 orthopädischen Fällen (traumatische, entzündliche, degenerative, tumoröse Veränderungen, System- und Stoffwechselkrankheiten, Deformitäten, Nekrosen) zugrunde.

Aufgrund der Literaturangaben und der eigenen Erfahrungen bezeichnen Verfasser als das Hauptindikationsgebiet der Szintigraphie den Verdacht einer Knochenmetastase sowie die frühe Lokalisation von Knochen- und Gelenkläsionen. Die relativen Indikationsmöglichkeiten sind: Differenzierung erworbener und angeborener Knochenveränderungen, Therapiekontrolle bei einigen orthopädischen Krankheiten, Verifizierung des Knochenumbaus, usw.

Laut Feststellung der Verfasser vermag die Szintigraphie auf dem Gebiet der Diagnostik, der Differentialdiagnostik sowie der Therapie gleichfalls eine wertvolle Hilfe zu liefern. Bei den periossealen Läsionen sind semiquantitative Angaben zu gewinnen, hinsichtlich der Ätiologie gibt aber die Methode — die eigentlich eine ergänzende Untersuchung darstellt — keine Aufklärung.

Beide Abhandlungen geben über die betreffenden Fragen eine kurzgefaßte, mit vielen Angaben bereicherte, den Kern der Sache anpackende Zusammenfassung und werden deshalb den Interessenten von großem Nutzen sein.

GY. LÉNÁRT

Diagnose und Therapie in der Praxis

Nach der amerikanischen Ausgabe von M. A. Krupp, M. J. Chatten, S. Margen et al., übersetzt, bearbeitet und ergänzt unter der wissenschaftlichen Leitung von K. Huhnstook und W. Kutscha. Springer Verlag, Berlin—Heidelberg—New York 1972. 1421 Seiten, 25 Abbildungen. DM 78,—

Das Vorbild dieses Werkes »Current Diagnosis and Treatment« erscheint seit vielen Jahren mit großem Erfolg in Amerika. Zehn Auflagen haben das Buch stets auf den neuesten Stand diagnostischer und therapeutischer Kenntnisse gebracht und zu spanischen, italienischen, rumänischen und anderen Übersetzungen geführt.

Das Buch gliedert sich in 31 Kapitel und befaßt sich mit den Krankheiten der einzelnen Organe, mit Allgemeinsymptomen, Wasser- und Elektrolytstörungen, mit der Diät. Der Anhang enthält Ratschläge für Reisen, Impfplan für Erwachsene, chemische Zusammensetzung von Blut und Körperflüssigkeiten, Allergietests und Desensibilisierung usw.

Im Vorwort der deutschen Ausgabe wird betont, daß lediglich eine getreue Übersetzung aus dem Amerikanischen nicht sinnvoll war, sondern daß vielfach eine Angleichung an die europäischen Verhältnisse erfolgen mußte. Die Übersetzer haben daher versucht, bei aller Beobachtung des amerikanischen Originaltextes, die notwendigen Anpassungen vorzunehmen.

Der Leser findet alle wichtigen Diagnose- und Therapieformen und enthält gleichzeitig einen Einblick in die modernen Verfahren.

F. RÉNYI-VÁMOS

Cardiovascular Surgery 1971

Council on Cardiovascular Surgery. American Heart Association, Scientific Session. Guest Editor: E. B. Mahoney. The American Heart Association Inc., New York 1972. US $ 5.00.

The present volume contains 23 papers.

REID et al. performed haemodynamic evaluation in 24 patients following mitral valve replacement with the Beall valve prosthesis. The majority of the patients displayed high transvascular pressure gradients at rest, accompanied by elevated pulmonary capillary pressure. Most patients had improved symptomatically.

WINTER et al. implanted 277 cloth-covered prosthetic cardiac valves in 245 patients. The prototype cloth-covered prostheses were haemodynamically unsatisfactory, but with the improved later models the mean aortic peak systolic gradient was 16.2 mm Hg, and the mitral mean diastolic gradient was 5.4 mm Hg. Twenty-seven prostheses implanted for an average of 20 months were examined; all were overgrown by a layer of collagen.

BEACH et al. report on fifty patients who had been subjected to aortic valve replacement using frozen irradiated homografts. The overall follow-up extended from 4 to 5 1/2 years. Operative mortality was 13.3%. Thirty-nine patients survived the operation. Of these, 35.9% died subsequently.

PACIFICO et al. used aortic calf homografts for the isolated replacement of the aortic valve in 187 patients. Hospital and late mortality was 4.8% and 1.7% respectively. The authors recommend homografts in appropriate cases.

SELZER et al. performed application of the prolapsing portion of the posterior mitral cusp in a series of 26 patients with isolated rupture of the chordae tendineae to the posterior mitral cup, producing clinically disabling mitral regurgitation. One early and two late deaths occurred, none as a direct result of the operation or of its sequelae. Long-term follow-up revealed continuing asymptomatic states in nearly all the patients.

BOURASSA et al. performed angiographic studies two weeks and one year after aortocoronary bypass surgery in 88 patients. Of 124 venous grafts, 17 were occluded after two weeks and 23 were occluded after one year.

JOHNSON et al. evaluated the effect of myocardial revascularisation on abnormal left ventricular function in 11 patients. The data suggest that serial measurement of systolic time intervals may be a useful indicator of changes in left ventricular performance following myocardial revascularisation.

DeWEESE et al. observed a rupture of the ventricular septum after acute myocardial infarction in six patients. Three operated patients are well 16—29 months later.

STARK et al. report on 143 patients who had been subjected to Mustard's operation for transposition of the great arteries; 113 were immediate survivors. Of these, nine had complications related to the pericardial path.

Of the 32 patients receiving heart transplantates at Standford (GRIEPP et al.), 26 underwent operation more than 60 days ago and survived beyond the immediate postoperative period (72 hours). Standard immunosuppression consisted of prednisolone and azathioprine administration for maintenance and methylprednisolone and actinomycin D for rejection episodes. Thirteen patients received a three-month course of equine antihuman thymocyte globulin. The results suggest that short-term treatment with antithymocyte globulin may delay the onset of cardiac allograft rejection and allow a reduction of the dosage of other immunosuppressive agents.

This thorough and well documented volume provides valuable information about the problems of cardiovascular surgery.

Z. SZABÓ

K. PARSCH und K. P. SCHULITZ

Das Spina-bifida-Kind

Georg Thieme Verlag, Stutgart 1972. 131 Seiten mit 68 Abbildungen. DM 58,—

Das Buch wurde von Orthopäden unter der Mitwirkung von verschiedenen Fachärzten — Neurologe, Pädiater und Psychologe — geschrieben; so verwirklichte sich auch hierbei das Prinzip, welches die Verfasser bei der Behandlung des Spina

bifida-Kindes als wünschenswert betrachten, namentlich daß die optimale Versorgung des Patienten nur durch eine harmonische Zusammenarbeit von Pädiater, Neurochirurg, Orthopäden und Urologen gesichert werden kann. Die beste Lösung ist, wenn die Teamarbeit unter der Leitung eines Pädiaters steht.

Die Aktualität und Wichtigkeit der Frage widerspiegeln sich auch in der Gestaltung der Lebensdauer der Spina bifida-Kinder: Während früher 95% dieser Kinder im ersten Lebensjahr starben und auch in dem vorletzten Jahrzehnt nur die Hälfte der Patienten das 5. Lebensjahr erreichte, unterscheidet sich heute die voraussichtliche Lebensdauer nicht wesentlich von der der durchschnittlichen Bevölkerung.

Die Verfasser behandeln sämtliche wichtigen Probleme der Krankheit aufgrund ihrer bei 240 Patienten gewonnenen Erfahrungen und der bezüglichen Literaturangaben.

Bei der Besprechung von Pathogenese und Ätiologie der Myelomeningozele wird auch auf die geographische Verteilung und auf die genetischen Untersuchungen eingegangen.

Was die Behandlung anbelangt, ist der Verschluß der Myelomeningozele die dringendste Aufgabe, die möglichst im Laufe der ersten 6—12 Lebensstunden stattfinden soll. Wichtig ist außerdem ein nervenchirurgischer Eingriff, nämlich die Verfertigung eines ventrikuloatrialen Shunts zur Lösung des in der Mehrzahl der Fälle entstehenden Hydrozephalus, im Alter von 2—3 Wochen.

Im Vordergrund der pädiatrischen Therapie stehen die Blasen- bzw. Mastdarmlähmung und ihre Konsequenzen. Nach ausführlicher Erläuterung der Typen der Blasenlähmungen und der die Normalisierung bzw. Besserung der Miktion fördernden Verfahren, werden auch die Blasen- und Ureteroperationen, ihre Indikationen sowie die voraussichtlichen Ergebnisse besprochen.

Eines der umfangreichsten Kapitel befaßt sich mit den orthopädischen Aufgaben und der Therapie. In Kenntnis der Höhe und Ausbreitung der Läsion kann der Entwicklung von Kontrakturen bzw. Deformitäten vorgebeugt werden.

Nach ausführlicher Beschreibung der verschiedenen Lähmungstypen werden die Deformitäten und ihre Lösungen den Körpergegenden entsprechend erörtert.

Um das Kind zum Gebrauch eines Gehapparats vorzubereiten, erweist sich wegen Hüftgelenkkontrakturen und -luxationen häufig ein chirurgischer Eingriff als erforderlich.

Wegen Hüftgelenksluxation oder Luxationstendenz und gleichzeitiger Kontraktur kommt es nicht selten zur Derotations- und Extensions-Varisierungs-Osteotomie des Femurs, nötigenfalls mit Reposition und Iliopsoas-Transposition. Die Lösung der Hüftenkontraktur ist auch im Interesse der Verhinderung der konsekutiven Skoliose von Wichtigkeit.

Ein ausführliches Kapitel ist den verschiedenen Fußdeformitäten und den Korrektionsoperationen — Tenotomie, Sehnentransplantation und Knocheneingriffe — gewidme . Die wichtigste Anforderung eines anhaltenden Ergebnisses ist die Korrektion der Muskelgleichgewichtsstörung.

Zur Korrektion der lumbalen Kyphose, die eine der schwersten Wirbelsäuledeformitäten darstellt, eignet sich die Kolumnotomie.

Es wird empfohlen, daß anläßlich der Operationen die Immobilisationszeit auf ein Minimum vermindert werde, um dadurch die Gefahr der Inaktivitätsatrophie herabzusetzen.

Die Zusammenarbeit der verschiedenen Fachgebiete sichert die optimale Versorgung der Myelomeningozele-Kranken; zu dieser Aufgabe bietet dieses Buch eine ausgezeichnete Hilfe.

T. VIZKELETY

Die Operationen an der Hand

Allgemeine und spezielle chirurgische Operationslehre. Band 10: Die Operationen an den Extremitäten, Teil 3. Herausgeber: H. Wachsmuth und A. Wilhelm. Springer-Verlag, Berlin—Heidelberg—New York 1972. 641 Seiten mit 393 Abbildungen. DM 590,—

In den letzten 2 Jahrzehnten hat sich die Chirurgie der Hand zunehmend zu einem Spezialgebiet innerhalb der allgemeinen Chirurgie entwickelt. In den vergangenen Jahren haben sich Indikation und Technik weitgehend gewandelt. Es war also erforderlich, die Operationslehre der Hand in einem gesonderten Buch darzustellen.

Der Band gliedert sich in 27 Teile. Die einzelnen Kapitel befassen sich mit den Maßnahmen vor und nach den Eingriffen

an der Hand, mit dem Instrumentarium, der Schmerzverhütung bei den Eingriffen, den Grundprinzipien der Versorgung der Verletzungen, den Amputationen, mit den verschiedenen Eingriffen am Hautmantel und bei Verbrennungen, mit den verschiedenen Operationen an Knochen, Gelenken, Nerven, Muskeln und Gefäßen, mit den Kleinfragmentosteosynthesen, mit den Eingriffen bei Eiterungen, Kontrakturen und Tumoren, schließlich mit den Ersatzoperationen.

Ein so umfassendes Werk kann nicht mehr von einem einzigen Autor geschrieben werden. Die Monographie ist das Resultat der Zusammenarbeit von 26 Verfasser.

Das Buch ist jedem in der Handchirurgie tätigen Arzt unentbehrlich.

S. Papp

Long-Term Prognosis Following Valve Replacement

Advances in Cardiology, Vol. 7. Editor: J. H. K. Vogel. S. Karger AG., Basel—München—Paris—London—New York—Sydney 1972. 281 pages with 83 figures and 60 tables. Sfr. 99,—

The purpose of the second cardiovascular conference held in Snowmass-Aspen, Colo., in 1971, was the assessment of the fate of patients who had undergone valve replacement.

The first part of the volume deals with valve structure. Wieting et al. present a hydrodynamic comparison of a natural human mitral, a diseased (stenosed) human mitral, and 4 prosthetic mitral valves. Their resistance in increasing order was (1) natural human mitral, (2) Lemole elliptical (poppet), (3) Wada-Cutter (hinged leaflet), (4) Kay-Shiley (caged disk), (5) Starr-Edwards (caged ball), and the stenosed mitral valve.

Gott summarizes the status of the primary prosthetic materials currently used for making valves. In every case, the materials appear adequately to meet the requirements for durability and long-term function.

Long-term results and prosthetic valves constitute the subject of the second part of the book. Weinberg and Julian report on 890 patients available for study after initially successful replacement of one or more cardiac valves. Of these, 608 had exclusively mitral or aortic valve disease. 80—90% of the patients improved functionally at 1 and 2 year follow-up examinations. The overall late mortality rate was 14.3% for 608 patients surviving single valve replacement for isolated acquired mitral or aortic valve disease.

Hallman et al. inserted the Wada-Cutter prosthesis in 235 patients (age range 2—72 years). 5 had congenital heart disease and 230 had acquired lesions. 97% were functionally of class III or IV, and 92% or 178 patients catheterized had an elevated pulmonary pressure. Overall hospital mortality was 14%.

The third part contains the long-term results with valve grafts. Angell et al. conclude that fresh aortic homografts continue to ensure the best clinical results of any tissue valve available. 50% of the original survivor group in the 3rd year are alive and well with well-functioning valves, without murmurs.

Binet et al. use heterografts in 3 special instances: (1) in congenital heart disease if it is necessary to make a by-pass between the right ventricle and the pulmonary artery; (2) when anticoagulant treatment for the patient is contraindicated; (3) in certain cases of Fallot's tetralogy or truncus arteriosus.

The fourth part is devoted to clinical considerations. Horsley presents a number of patients who on cine-fluoroscopy demonstrated significant abnormality of prosthetic valves.

Hylen summarizes the clinical and diagnostic problems of mechanical malfunction of various prosthetic valves. A low haptoglobulin and high serum lactic dehydrogenase level are good indicators of haemolytic disease, and the elevation of serum lactic dehydrogenase corresponds to the degree of shortening of the ^{51}Cr erythrocyte survival time.

It is hoped that by long term follow-up, a more realistic picture of the current status of valve replacement would be gained.

The volume represents a wide and very thorough source of information for every clinician and research worker.

Z. Szabó

Pathophysiologie

Ein kurzgefaßtes Lehrbuch in zwei Bänden. Herausgegeben von H. E. Bock. G. Thieme Verlag, Stuttgart 1972. 942 Seiten mit 235 Abbildungen. Je Band DM 15,80

Die Pathophysiologie bedeutet die Grundlage für das Verständnis pathogenetischer Zusammenhänge. Sie ist deshalb unentbehrlich für Studenten während ihrer klinischen Ausbildung und auch für jeden Arzt.

Ein Lehrbuch der klinischen Pathophysiologie hat ferner das Ziel, eine Synthese der theoretischen und praktischen Medizin zu finden, d. h. Symptome in ihrer pathophysiologischen Genese zu klären.

Nur durch die Zusammenarbeit von 29 Autoren war es möglich, ein dem Stand der heutigen Kenntnisse gerecht werdendes Werk zu schaffen.

Das Buch gliedert sich in 21 Teile. Die einzelnen Kapitel besprechen die wichtigeren Fragen der Infektion, Genetik, des Metabolismus (Eiweiß-, Kohlenhydrat-, Fettmetabolismus), des Wasser- und Elektrolyt- und Säure–Basen-Haushalts, der Vitamine und der Ernährung.

Die folgenden Kapitel enthalten die physiologischen und pathophysiologischen Probleme der Organe.

Der letzte Teil wird der Hämostase und Thrombose gewidmet.

Das Buch richtet sich an die Ärzte; es soll ihnen helfen, die Zusammenhänge besser zu verstehen. Es soll aber auch dem Studenten ermöglichen, die Kenntnisse systematisch auf einer Grundlage aufzubauen, die ihm eine befriedigende Tätigkeit erlaubt.

F. Rényi-Vámos

H. Schaer

Kreislaufwirkungen von nicht depolarisierenden Muskelrelaxantien

Anaesthesiologie und Wiederbelebung. Vol. 63. Springer Verlag, Berlin—Heidelberg—New York 1972. 51 Seiten und 12 Abbildungen. DM 28,—; US $ 8.90

In diesem Buch wird eine vergleichende Beurteilung der Kreislaufwirkungen der zur Zeit verwendeten Relaxantien erörtert.

Kapitel 1 umfaßt die Pharmakologie der Kreislaufwirkungen von Relaxantien (d-Tubocurarin, Gallamin, Alcuronium und Pancuronium). Der Verfasser betont, daß die klinischen Beobachtungen oft nicht mit den aufgrund von tierexperimentellen Befunden erwarteten Reaktionen übereinstimmen.

Kapitel 2 enthält die Fragestellungen: Histaminfreisetzung, hypotensive Wirkung, Potenzierung, Kreislaufstörung, kardial-vagolytische und sympathikomimetische Effekte, Ausschaltung der den Kreislauf beeinflussenden Effekte, Dosierung usw.

Kapitel 3 befaßt sich mit der Methodik der Untersuchungen: Prämedikation (Atropin-Pethidin), Narkoseeinleitung (Thiopental), Intubation, Weiterführung der Narkose mit N_2O/O_2 und Halothan, Punktion der V. cubitalis zur Einführung eines zentralen Venenkatheters, nach Rückkehr der Spontanatmung, Ventilation ohne Rückatmung usw.

Die Untersuchungen wurden an kreislaufgesunden Patienten durchgeführt, die anschließend operiert wurden.

Kapitel 4 wird den Resultaten gewidmet. Nach allen Relaxantien kam es zu einer Abnahme des zentralvenösen Druckes um 1—2 cm H_2O, der keine Bedeutung für die Kreislaufeffekte zuzukommen scheint. Sämtliche Relaxantien besitzen Nebenwirkungen (Abfall des totalen Widerstandes und des arteriellen Druckes, Zunahme des Herzzeitvolumens, Zunahme der Herzfrequenz usw.), welche gewisse Kreislaufparameter beeinflussen. Diese Effekte sind beim Gesunden nur gering, müssen aber bei Patienten mit gestörtem Kreislauf unter Umständen völlig verschieden erwogen werden.

Im Kapitel 5 ist die Diskussion vorzufinden. In diesem Teil werden die Nebenwirkungen in einer Tabelle zusammengestellt.

Kapitel 6 enthält die Diskussion in deutscher und englischer Sprache.

Die auf klinisch-pharmakologischen Untersuchungen basierenden Ergebnisse sind für jeden praktisch tätigen Anästhesisten eminent wichtig.

M. Pásztor

K. M. Bauer

Taschenbuch der Urologie

F. K. Schattauer Verlag, Stuttgart 1972. 164 Seiten mit 33 Abbildungen. DM 16,80

Die Zahl der Fachabteilungen für Urologie in den Krankenhäusern und der Lehrstühle an den Universitäten in Westdeutschland hat sich vergrößert, das Fach ist neuerdings Pflicht- und Prüfungsfach geworden. Die zunehmende Überalterung der Bevölkerung progrediert weiter, der Anteil von urologischen Kranken in der Allgemeinpraxis ist auf 20% gestiegen.

Im allgemeinen Teil werden Anatomie und Physiologie des Urogenitalsystems, die Untersuchungsmethoden und die allgemeinen Krankheitssymptome im Urogenitalbereich erörtert.

Der spezielle Teil enthält die Erkrankungen, die Verletzungen des Urogenitaltraktes, die Urologie der Frau und des Kindesalters, die renale Hypertonie, die Fertilitätsstörungen, die Hämo- und Peritonealdialyse, die Nierentransplantation und schließlich die allgemeinen und speziellen Richtlinien bei der Bekämpfung der Harnwegsinfektionen mit Antibiotika und Chemotherapeutika.

Das Buch ist kein Lehrbuch, sondern vermittelt Fachinformationen. Es wird den Studenten, jungen Ärzten und den im urologischen Fachbereich weniger gewandten Kollegen eine Hilfe bei der Erkennung und Behandlung von urologischen Erkrankungen bieten.

A. Hamvas

L. S. Geisler und H. D. Rost

Hyperkapnie

Pathophysiologie, Klinik und Therapie der CO_2-Retention. G. Thieme Verlag, Stuttgart 1972. 160 Seiten und 62 Abbildungen. DM 39.—

Das vorliegende Buch ist das Resultat experimenteller Untersuchungen sowie klinischer Beobachtungen und Erfahrungen.

Nach Besprechung der Definition, Schweregrade und Ätiologie der Hyperkapnie wird die Pathophysiologie der CO_2-Retention erörtert. Es wird betont, daß die Mikroanalysemethode bei Zentralisation im Schock und bei anderen Störungen nicht anwendbar ist.

Das nächste Kapitel wird der CO_2-sensiblen zentralen Atemregulation gewidmet. Jene Faktoren, die die Wirkung von Pharmaka auf die Atmung beeinflussen können, sind in einer Tabelle zusammengestellt.

Im V. Kapitel wird das Verhalten der einzelnen Organsysteme während der Hyperkapnie zusammengefaßt. Die klinischen Symptome bei CO_2-Retention sind: Zyanose, Somnolenz, Kopfschmerzen, Tachykardie, Blutdruckerhöhung, Hirndruckzeichen und neurologische Ausfallerscheinungen.

Als spezielle klinische Hypoventilationssyndrome werden das Pickwick-Syndrom und die primäre alveoläre Hypoventilation besprochen.

Das nächste Kapitel befaßt sich mit der Therapie (medikamentöse Behandlung, Sauerstofftherapie, Tracheotomie usw.).

Dieses Buch wird zu einem besseren Verständnis der klinischen Symptomatik und zu einer differenzierten Therapie der CO_2-Retention beitragen.

M. Pásztor

Pyelonephritis

Band III. Experimentelle, immunologische, epidemiologische und klinische Probleme. Herausgegeben von H. Losse und M. Kienitz. G. Thieme Verlag, Stuttgart 1972. 356 Seiten, 225 Abbildungen, 142 Tabellen. DM 100,—

Im vorliegenden Buch sind die Referate und Diskussionen der 3. internationalen Arbeitstagung über die Probleme der Pyelonephritis zusammengefaßt. Das Ziel war, die neuesten Forschungsergebnisse auf dem Gebiet der Pyelonephritis ausführ-

lich zu diskutieren und Anregungen für weitere Untersuchungen zu bieten.

Im Mittelpunkt der Tagung standen die folgenden 4 Fragen:

1. *Experimentelle Pyelonephritis* (12 Vorträge). DIETRICH und KRIZ stellten fest, daß da die Lymphgefäße im Nierenmark fehlen, muß man annehmen, daß jedes Extravasat im Nierenmark nur über die Blutkapillaren abfließen kann.

KONIČKOVÁ und Mitarb. fanden, daß die erhöhte Empfindlichkeit trächtiger Ratten gegenüber einer aszendierenden E. coli-Infektion dadurch erklärt werden kann, daß die Keime bis ins Nierenbecken und nachher in das Nierenparenchym eingedrungen sind.

2. *Immunologische Probleme* (11 Vorträge). LOEW und Mitarb. interpretieren ihre Ergebnisse folgendermaßen; Als Antwort auf eine einmalige hämatogene Keiminvasion (E. coli) entwickelt sich beim Kaninchen ein E. coli-Antikörpertiter im Serum mit einer bestimmten Gesetzmäßigkeit. Die Versuche sprechen dafür, daß das immunologische System innerhalb der ersten 24 Stunden nach hämatogener Keimapplikation voll angeregt wird.

KIENITZ hat Untersuchungen zum Nachweis von Serum-Antikörpern bei akuter und chronischer Pyelonephritis des Kindes vorgenommen. Bei akuter Pyelonephritis sind hohe Titerwerte vorzufinden. Bei vollständiger Ausheilung der Krankheit normalisieren sich die Werte. Bei chronischer Pyelonephritis besteht keine absolute Korrelation zwischen der Nierenparenchymbeteiligung und den erhöhten Serumtitern.

3. *Epidemiologische Probleme* (10 Vorträge). BALL fand bei Pyelonephritis der Kinder, daß mit dem Ausscheidungsurogramm in einem Fünftel der Fälle eine Anomalie der Harnwege zu beobachten ist.

Die Untersuchungen von PRÁT bei Frauen mit Bakteriurie, die vor 2 bis 5 Jahren anläßlich einer Schwangerschaft erfaßt wurde, zeigen, daß in etwa einem Drittel der Personen eine Harnwegsinfektion besteht.

4. *Klinische Probleme* (11 Vorträge). Dieser Teil befaßt sich mit der Bedeutung der Blasenpunktion, dem Screening-Test, der Behandlung, der Problematik perspektiver Studien usw.

Da die Pyelonephritis im Mittelpunkt der Nephrologie steht, wird das Buch den Nephrologen, Kinderärzten, Internisten, Pathologen eine anregende Hilfe leisten.

F. RÉNYI-VÁMOS

Hämorrhagische Diathesen

V. HIEMEYER, H. RASCHE und K. DIEHL

Grundlagen, Diagnostik, Therapie mit einem Beitrag über medikamentöse antithrombotische Therapie. Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1972. 252 Seiten, mit 19 Abbildungen und 16 Tabellen. DM 14,80

Dieser kleine Band ist das neueste ausgezeichnete Produkt der flexiblen Taschenbuchserie des Thieme-Verlags. Die Störung der Blutung und Gerinnung bedeutet dem Nichtspezialisten sowohl theoretisch als auch praktisch immer ein großes Problem. Dieses Buch faßt Physiologie und Pathophysiologie der Frage klar und anschaulich zusammen, so daß auch die im Mittelpunkt der Arbeit stehenden klinischen Fragen leicht verständlich werden. Nach den bereits erwähnten Kapiteln finden die diagnostischen Methoden und die Bewertung der ermittelten Ergebnisse eine Besprechung. Der die mit Blutungs- und Gerinnungsstörungen einhergehende Krankheiten behandelnde Teil beginnt mit der Erläuterung der Krankheiten, denen eine Funktionsstörung der Thrombozyten zugrunde liegt, worauf die Koagulopathien und schließlich die vasogenen Blutungsstörungen folgen. Bedauerlicherweise sind im Inhaltsverzeichnis wegen eines Druckfehlers viele eine vaskuläre Blutungsstörung verursachende Krankheiten irrtümlich in das Unterkapitel der C-Avitaminose eingereiht. Das nächste Kapitel ist der Therapie der hämorrhagischen Diathesen gewidmet; besonders lehrreich und interessant ist der darauffolgende Abschnitt, welcher einen Überblick der Antikoagulantien- und fibrinolytischen Therapie bietet. Das letzte Kapitel befaßt sich mit methodologischen Laboratoriumsproblemen. Das Literaturverzeichnis, welches dieses nützliche Taschenbuch schließt, enthält in erster Linie neuere Angaben zusammenfassenden und richtungsweisenden Charakters.

I. HOLLÓ

W. Wenz

Abdominale Angiographie

Unter Mitarbeit von G. van Kaick, D. Beduhn und F. J. Roth. Springer Verlag, Berlin—Heidelberg—New York 1972. 226 Seiten mit 183 zum Teil farbigen Abbildungen in 351 Einzeldarstellungen und 34 Zeichnungen. DM 96,—; US $ 30.50

Das vorliegende Buch gibt einen Überblick über die Indikationen der Angiographie im Abdomen und beschreibt diejenigen Methoden ihrer Anwendung, die auch in einer kleineren röntgendiagnostischen Abteilung routinemäßig benützt werden können. Grundlage hierzu sind die Erfahrungen an 2804 Angiographien im Bauchraum, die sowohl nach ihrer klinischen Fragestellung als auch organbezogen gegliedert erörtert werden.

Kapitel I enthält eine Einleitung und einen historischen Überblick des Themas.

Kapitel II enthält die Röntgenanatomie der Abdominalgefäße (4 Seiten).

Kapitel III befaßt sich mit der angiographischen Technik (19 Seiten). Es wird betont, daß die Angiographie für jeden Patienten und in jedem Fall durch die Manipulation am Gefäßsystem und die Injektion einer kontrastgebenden Substanz ein belastender Eingriff ist.

Kapitel IV wird den abdominalen Syndromen und der Angiographie gewidmet (27 Seiten). In diesem Kapitel werden die Besonderheiten der angiographischen Technik, die Indikationen und Ergebnisse im Kindesalter erörtert. Bei 235 Kindern wurden Gefäßdarstellungen vorgenommen.

Im Kapitel V ist die allgemeine Angiographie vorzufinden (63 Seiten).

Im Kapitel VI (Häufigkeit und Wertigkeit der abdominalen Angiographie, 8 Seiten) werden die Schlußfolgerungen, die sich aus den Ergebnissen für das künftige Krankengut ergeben, zusammengefaßt: noch kritischere Beurteilung angiographischer Befunde, bessere Korrelation angiographischer Pathomorphologie mit dem tatsächlich vorhandenen Substrat, bessere klinische Informationen über den zu untersuchenden Patienten und kritische Verwendung all jener technischen Hilfsmittel, die superselektive Untersuchungsmethoden, Pharmakoangiographie, elektronische Bildauswertung usw. ermöglichen.

Atlasartig sind die angiographischen Befunde in einem besonderen Bildteil (Kapitel VII, 74 Seiten) zusammengefaßt.

Dieses ausgezeichnete Buch wird jenen Radiologen, Chirurgen, Internisten und Pädiatern, die sich mit dem Abdomen im weitesten Sinne beschäftigen, eine große Hilfe leisten.

Z. Szabó

Innere Medizin

Ein kurzgefaßtes Lehrbuch in zwei Bänden. 3., überarbeitete und erweiterte Auflage. Herausgegeben von G. Schettler. G. Thieme Verlag, Stutgart 1972. 1189 Seiten mit 145 Abbildungen. Je Band DM 16,80

Das vorliegende Taschenbuch ist eine Einführung in die Innere Medizin. Im Vorwort schreibt der Herausgeber, daß zahlreiche Rezensionen, kritische und anregende Zuschriften besonders von Studenten die Verfasser (44 Mitarbeiter) zu vielen Änderungen und Ergänzungen veranlaßten. Fast alle Kapitel wurden gründlich überarbeitet und das Bildmaterial größtenteils um- oder neugezeichnet und erweitert.

Neu verfaßt wurden die Kapitel Tuberkulose, tropische und kosmopolitisch-parasitäre Erkrankungen und der Abschnitt über den Mißbrauch psychoaktiver Drogen. Neu sind die Kapitel über Schock, Störungen des Säure–Basengleichgewichtes und des Elektrolyt- und Wasserhaushaltes.

Im ersten Band werden Herzkrankheiten, Hypertonie, vegetative Regulationsstörungen, Schock, Nierenkrankheiten usw. behandelt.

Der zweite Band enthält die Krankheiten der Atemwege und der Lunge, die hämatologischen Erkrankungen, die Leber-, Pankreas-, Gallenblasen-, Magen- und Darmkrankheiten, Endokrinologie usw.

Das Taschenbuch für Innere Medizin wird nicht nur den Studenten sondern auch den approbierten Ärzten in der Praxis und als Nachschlagwerk den Klinikern der verschiedenen nicht-internistischen Fachrichtungen eine Hilfe bieten.

F. Rényi-Vámos

DIE ENDOSKOPISCHE BIOPSIE

(Ein Rundtischgespräch)

herausgegeben von I. WITTMAN

Im Kampf gegen den Krebs des Verdauungstraktes erlangen in den letzten 10 Jahren die Endoskopie und die sich daran anschließende gezielte Biopsie hervorragende Bedeutung, da die frühzeitige Krebsdiagnose in erster Linie durch die endoskopische Biopsie ermöglicht wird. In dieser Arbeit werden die neuesten Methoden und Möglichkeiten der gezielten Biopsie im Anschluß an die endoskopische Untersuchung des Ösophagus, Magens, Dünndarms, Dickdarms, Mastdarms und der Leber diskutiert. Die lichtmikroskopische Untersuchung des bioptischen Materials und die Möglichkeiten der nativen und elektronenmikroskopischen Untersuchung werden behandelt sowie die histochemischen Verfahren und neuen Methoden der histologischen Technik dargestellt.

In deutscher Sprache · 164 Seiten · Ganzleinen

AKADÉMIAI KIADÓ
Verlag der Ungarischen Akademie der Wissenschaften
B u d a p e s t

RÖNTGENANATOMIE DES MENSCHLICHEN GEFÄSSYSTEMS

von Gy. Luzsa

In deutscher Sprache · 383 Seiten · Ganzleinen
Erscheint auch in russischer Sprache

AUGENÄRZTLICHE DIFFERENTIALDIAGNOSE DER GEHIRNTUMOREN

von P. Weinstein

In deutscher Sprache · 185 Seiten · Ganzleinen
Eine Gemeinschaftsausgabe mit Ferdinand Enke Verlag, Stuttgart

RECENT PROGRESS IN THE STUDY OF DISORDERS OF THE COLON AND RECTUM

Proceedings of the 4th International Congress of Hedrologicum Conlegium — June 1970 Budapest — Hungary

Herausgegeben von S. Drobni und M. Fehér

In englischer Sprache · Etwa 450 Seiten · Ganzleinen

AKADÉMIAI KIADÓ

Verlag der Ungarischen Akademie der Wissenschaften
Budapest

Georg Thieme Verlag
Stuttgart

A New Journal 1973

Journal of Maxillo-Facial Surgery

Official Publication of the European Association for Maxillo-Facial Surgery

Volume 1 (1973)
Editor-in-Chief: H. L. OBWEGESER, Zurich
Assistant-Editors: H. P. Freihofer, Jr., Zurich, L. A. Nwoku, Dusseldorf
Editorial Board: P. Cernéa, Paris, J. Conley, New York; I. Cupar, Zagreb; P. Egyedi, Utrecht; R. J. Corlin, Minneapolis; I. R. H. Kramer, London; O. Neuner, Bern; G. Pfeifer, Hamburg; V. Popescu, Bukarest; R. Roccia, Torino; N. L. Rowe, Woking; P. Tessier, Paris
Published quarterly, Annual subscription price approx. DM 88,– plus forwarding charges
(Special price for members of the European Association for Maxillo-Facial Surgery approx. **DM 61,60)** plus forwarding charges

The JOURNAL will publish articles in the following areas: Original reports of high professional quality, reviews as requested by the editor, case reports of special interest, books and literature on valuable contributions, and announcements of the European Association for Maxillo-Facial Surgery.

The JOURNAL will publish only manuscripts of high scientific quality covering the whole field of maxillo-facial surgery and its related and adjacent specialities. It will promote the knowledge of maxillo-facial surgery and the communication between all colleagues who are interested in its various fields of work: maxillo-facial trauma, tumors, congenital and acquired anomalies (cleft-lip and palate, maxillo-mandibular disharmonies, cranio-orbital-facial anomalies etc.), syndroms (involving maxillo-facial area), infections, pathology, aesthetic surgery, reconstructive surgery of oral-facial soft tissues and bones, preprosthetic surgery, research etc.

GEORG THIEME Publishers, D 7000 Stuttgart, W-Germany, P. O. Box 732

We should like to order:
Journal of Maxillo-Facial Surgery
Official Publication of the European Association for Maxillo-Facial Surgery
Volume 1 (1973)
☐ Subscription starting from ..... Published quarterly. Annual subscription price approx. DM 88,– plus forwarding charges
☐ Speciman copy of „Journal of Maxillo-Facial Surgery" (free of charge)

Full address: .....
.....
.....Signature .....
KS

ANNOUNCEMENT

CONGRESS OF THE HUNGARIAN SOCIETY OF UROLOGY AND NEPHROLOGY WITH INTERNATIONAL PARTICIPATION
Will be held in Budapest from 10th to 12th October, 1974.

Main subjects:

Section A: Urology

1. Functional aspects in the surgery of the urogenital system.
2. Application of up to date X-ray and radioisotope methods in the practice of Urology
3. Actual Urology

Section B: Nephrology

1. Allergic nephropathies
2. Renal hypertension
3. Free communications

Section C: Andrology

1. Andrology in the aged.

Informations: D. FRANG M. D. C.Sci. 1082 Budapest, Üllői út 78/b.
Urológiai Klinika, Hungary

Printed in Hungary

A kiadásért felel az Akadémiai Kiadó igazgatója Műszaki szerkesztő: Zacsik Annamária
A kézirat nyomdába érkezett: 1972. X. 19. — Terjedelem: 9,8 (A/5) ív, 57 ábra (8 színes), 1 melléklet

73.74245 Akadémiai Nyomda, Budapest — Felelős vezető: Bernát György

The *Acta Chirurgica*, a periodical of the Hungarian Academy of Sciences in the field of medical sciences, publish original scientific treatises in surgery and related disciplines (general surgery, surgical aspects of gynecology, urology, rhino-oto-laryngology, orthopaedics, ophthalmology as well as nerve and brain surgery, pulmonary, oral surgery, heart and blood-vessel surgery) in English, German, French or Russian, with abstracts in languages other than that of the paper.

The *Acta Chirurgica* appear in one volume per year, on some four hundred pages, divided into four fascicules issued quarterly.

Manuscripts should be addressed to

Acta Chirurgica
1082 Budapest, Üllői út 78/b, Urológiai Klinika

The rate of subscription is $ 24.00 a volume.

Orders may be placed with *Kultúra* Hungarian Trading Company for Books and Newspapers (1389 Budapest 62, POB 149, Hungary) or with representatives abroad.

Les *Acta Chirurgica*, une nouvelle revue de l'Académie des Sciences de Hongrie, publient des communications scientifiques originales du domaine de la chirurgie et ses disciplines voisines (chirurgie générale, gynécologie, urologie, oto-rhino-laryngologie, orthopédie, ophthalmologie, ainsi que la neuro-chirurgie, chirurgie du poumon, stomatologie, chirurgie du coeur et des vaisseaux sanguins, etc). Les langues des communications sont: le français, l'anglais, l'allemand ou le russe, avec des résumés en d'autres langues que celle de la communication.

La revue *Acta Chirurgica* est un périodique publié en un volume par an — 400 pages environ — réparti en quatre livraisons: à paraître chaque trimestre.

On est prié d'envoyer les manuscrits destinés à la rédaction à l'adresse suivante:

Acta Chirurgica
1082 Budapest, Üllői út 78/b, Urológiai Klinika

Les prix de l'abonnement est de $ 24.00 par volume.

On peut s'abonner à la Société Hongroise pour le Commerce de Livres et de Journaux *Kultúra* (1389 Budapest 62, POB 149, Hongrie) ou à l'étranger chez tous les représentants ou dépositaires.

Журнал Академии Наук Венгрии по медицинским наукам *Acta Chirurgica* публикует научные трактаты из области хирургических дисциплин (общая хирургия, гинекология, урология, ото-рино-ларингология, офтальмология, ортопедия, также как и нейрохирургия, легочная хирургия, стоматология, сосудистая хирургия, хирургия сердца и т. д.) на русском, английском, немецком или французском языках, с краткими резюме на языках, отличных от языка данной статьи. Авторами трактатов являются выдающиеся венгерские и зарубежные ученые.

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

Предназначенные для публикации рукописи следует направлять по адресу:

Acta Chirurgica
1082 Budapest, Üllői út 78/b, Urológiai Klinika

Подписная цена — $ 24.00 за том.

Заказы принимает предприятие по внешней торговле книг и газет *Kultúra* (1389 Budapest 62, POB 149) или его заграничные представительства и уполномоченные.

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

ALBANIA

Drejtorija Qändrone e Pärhapjes
dhe Propagandimit tä Librit
Kruga Konferenca e Päzes
Tirana

AUSTRALIA

A. Keesing
Box 4886, GPO
Sydney

AUSTRIA

GLOBUS
Höchstädtplatz 3
A-1200 Wien XX

BELGIUM

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

BULGARIA

HEMUS
11 pl Slaveikov
Sofia

CANADA

Pannonia Books
2, Spadina Road
Toronto 4, Ont.

CHINA

Waiwen Shudian
Peking
P. O. B. 88

CZECHOSLOVAKIA

Artia
Ve Směčkách 30
Praha 2
Poštovní Novinová Služba
Dovoz tisku
Vinohradská 46
Praha 2
Mad'arska Kultura
Václavské nám. 2
Praha 1
SLOVART A. G.
Gorkého
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
Fruchtstraße 3—4
1004 Berlin

GERMAN FEDERAL REPUBLIC

Kunst und Wissen
Erich Bieber
Postfach 46
7 Stuttgart S.

GREAT BRITAIN

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

HOLLAND

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

INDIA

Hind Book House
66 Babar Road
New Delhi 1

ITALY

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

JAPAN

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

KOREA

Chulpanmul
Phenjan

NORWAY

Tanum-Cammermeyer
Karl Johansgt 41—43
Oslo 1

POLAND

Ruch
ul. Wronia 23
Warszawa

ROMANIA

Cartimex
Str. Aristide Briand 14—18
Bucureşti

SOVIET UNION

Mezhdunarodnaya Kniga
Moscow G—200

SWEDEN

Almquist and Wiksell
Gamla Brogatan 26
S—101 20 Stockholm

USA

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

VIETNAM

Xunhasaba
19, Tran Quoc Toan
Hanoi

YUGOSLAVIA

Forum
Vojvode Mišića broj 1
Novi Sad
Jugoslavenska Knjiga
Terazije 27
Beograd