

ACTA MEDICA

ACADEMIAE SCIENTIARUM HUNGARICAE

ADIUVENTIBUS

A. BABICS, P. GEGESI KISS, P. GÖMÖRI, Ö. KERPEL-FRÓNIUS,
I. KÖRNYEY, Ö. RAJKA, I. ZOLTÁN

REDIGIT

I. RUSZNYÁK

TOMUS XIV

FASCICULUS 1



1959

ACTA MED. HUNG.

ACTA MEDICA

A MAGYAR TUDOMÁNYOS AKADÉMIA
ORVOSTUDOMÁNYI KÖZLEMÉNYEI

KIADÓHIVATAL: BUDAPEST V. ALKOTMÁNY UTCA 21.

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

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

Acta Medica
Budapest 502, POB 24

Ugyanerre a címre küldendő minden szerkesztőségi levelezés.

Az *Acta Medica* előfizetési ára kötetenként belföldre 80 forint, külföldre 110 forint. Megrendelhető a belföld számára az »Akadémiai Kiadó«-nál (Budapest V. Alkotmány utca 21. Bankszámla : 05-915-111-44), a külföld számára pedig a »Kultúra« Könyv és Hírlap Külkereskedelmi Vállalatnál (Budapest VI. Népköztársaság útja 21. Bankszámla 43-790-057-181), vagy annak külföldi képviseleteinél, bizományosainál.

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

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

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

Acta Medica
Budapest 502, POB 24

An die gleiche Anschrift ist auch jede für die Redaktion bestimmte Korrespondenz zu richten.

Abonnementspreis pro Band : 110 Forint. Bestellbar bei dem Buch- und Zeitungs-Außenhandels-Unternehmen »Kultúra« (Budapest VI. Népköztársaság útja 21. Bankkonto Nr. 43-790-057-181) oder bei seinen Auslandsvertretungen und Kommissionären.

THE SIGNIFICANCE OF RADIOLOGICAL CHANGES IN THE KNEE JOINT IN TUBERCULOUS COXITIS IN CHILDHOOD

By

T. RISKÓ

"FODOR JÓZSEF" STATE TUBERCULOSIS INSTITUTE

(Received June 23, 1958)

The tuberculosis of bones and joints, as it occurs in childhood, presents many radiological problems. The growing cartilaginous epiphysis of the child makes the response of the bone to tuberculosis different from what we see in adults. Moreover, in the tuberculous coxitis of the child we find interesting and significant radiological changes not only in the affected bones, but also in adjacent ones, first of all in those forming the knee joint.

These knee joint changes require attention for two reasons. First, it is common knowledge that tuberculous coxitis of the child often presents with pain referred to the knee joint, presumably as a result of the irritation of the obturator nerve [1]. In this phase bilateral X-rays of the knees show a slight atrophy in the affected joint, apparently due to disuse and toxic effects.

The other reason warranting attention must be discussed in more detail. It is commonly known from the reports by GILL (1944), KESTLER (1947) and Ross (1948) that in adults the affected limb is often considerably shortened if the tuberculous coxitis had developed in childhood, but was diagnosed in adult age. Destruction of the hip joint (including the cartilaginous epiphysis) by tuberculosis is not the sole cause of this shortening. It has been shown recently that the lesion chiefly responsible for it is a premature destruction and ossification of the cartilaginous epiphysis in the knee joint, resulting from a lack of physiological weight bearing. This change means at the same time a cessation of bone growth in that area. As the legs grow mainly from the direction of the knee joint, the leg as a whole will be considerably shorter. This happened in one of our cases (W. B., No. 755—1954). The girl, now 14 years of age, had been treated for tuberculous coxitis since the age of 6 years. Her affected left hip joint had been immobilized in plaster casts for 18 months and subsequently she had been wearing leg splints and orthopaedic shoes for 2 years. This treatment had failed to arrest the hip joint affection and the left leg had continued to shorten. On admission to our Institute the left leg was 17 cm shorter than the right one, the motions of the left hip were restricted and the left knee was painless. An X-ray of the knees (the first ever made, because she had no complaints about her knees)

revealed in the right knee joint an epiphysis normal for her age, whereas in the left knee osseous epiphyseal fusion (*Fig. 1*).

In their study of 90 patients with 91 diseased hip joints, with a history dating back from 4 months to 22 years, PARKE *et al.*, recognizing the important role played by the epiphysis of the knee joint, sought for early radio-

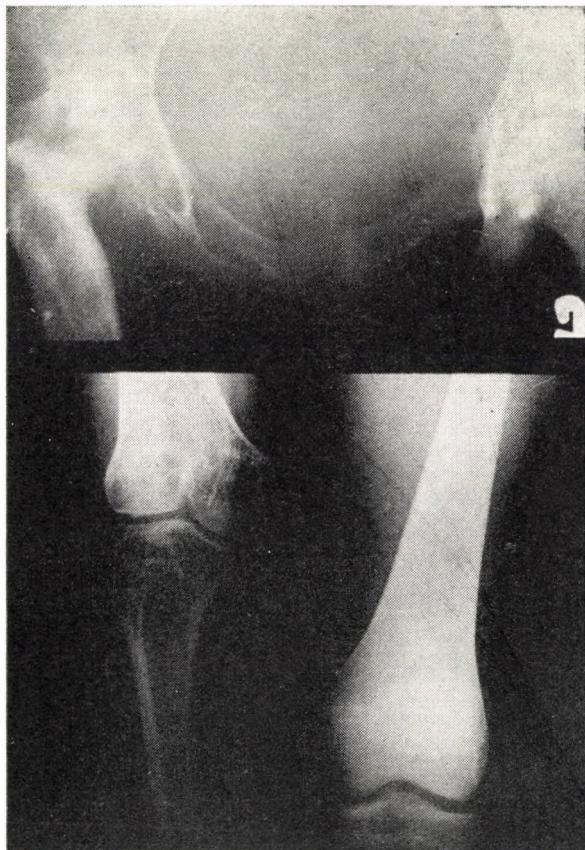


Fig. 1. Radiological appearance of the knee joints of W. B., a girl 14 years of age. — Note ossification of cartilaginous epiphysis and extensive destruction of the femoral head in the right lower limb, as compared to the normal appearance of the joints of the left leg

logical changes indicative of premature epiphyseal fusion in that joint, apart from examining the course of coxitis itself.

As a result of this study they pointed out diffuse atrophy, tenderness and a flame-shaped transparency in the epiphysis of the knee joint as the early signs. If immobilization is continued in such cases, as a result of the absorption of the spongiosa, the epiphyseal lamellae rupture and the epiphy-

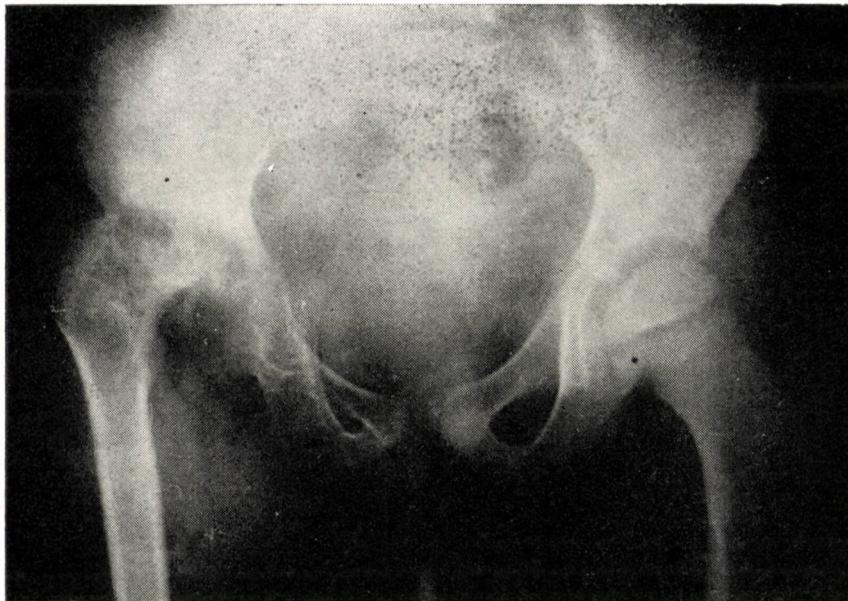


Fig. 2. Extensive destruction of the hip joint in M. F., a boy 10 years old

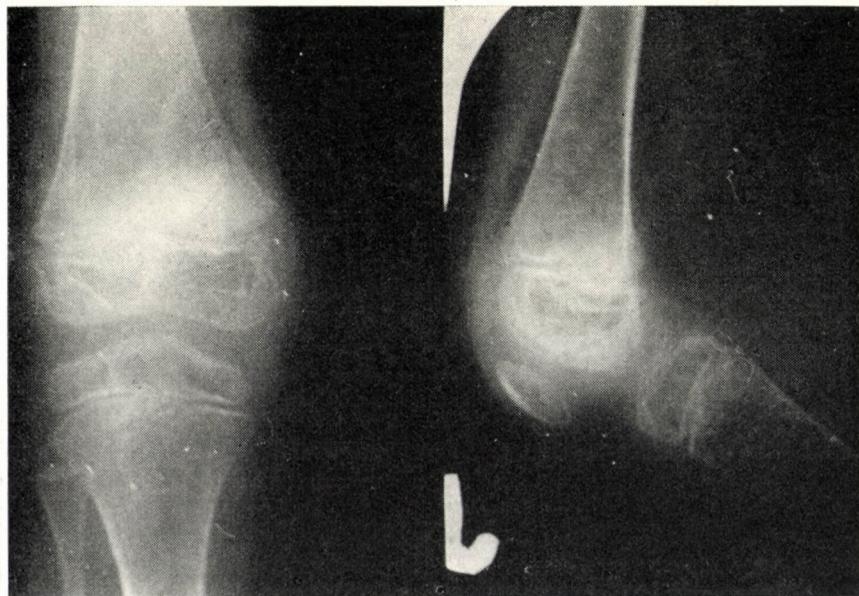


Fig. 3. The right knee of the same patient. Note transparent areas in the femoral and tibial epiphyses, atrophy of knee joint bones, rupture of the cartilaginous plate in the central part of the tibial epiphysis. The rupture is difficult to visualize in the lateral roentgenogram.
(March 14, 1952)

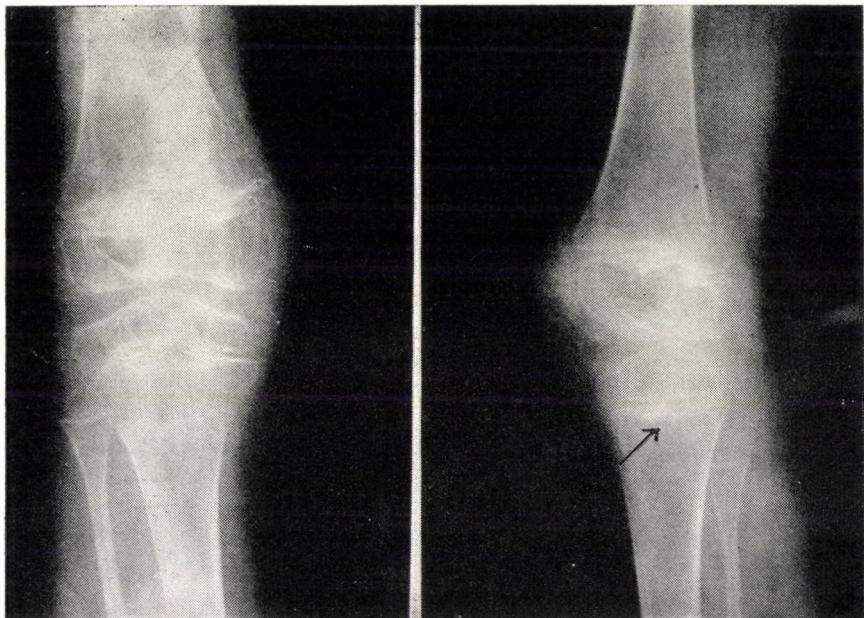


Fig. 4. On September 13, 1952, the rarification of bones and the size of the rupture of the plate are increased

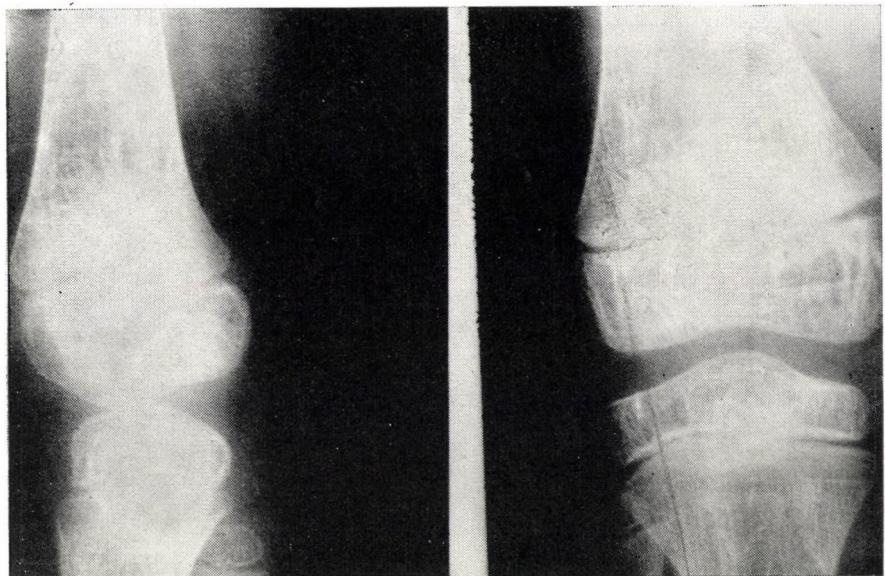


Fig. 5. On October 29, 1953, improvement is evident. The bones forming the right knee are thicker, bony trabecules are visible in the formerly transparent areas, there is no sign of rupture and the cartilaginous epiphysis is nearly normal in width

seal and diaphyseal medullar matter will mix ; the destruction of the cartilage plate alters the circulation of the epiphysis. If we fail to ensure the physiological stimulus of weight bearing by walking, ossification is inevitable. The incidence of premature epiphyseal ossification (bony union) has been estimated at 15 per cent by PARKE and 23 per cent by DOBSON. As it is illustrated by our case mentioned above, with time the leg may shorten by as much as



Fig. 6. Radiological appearance of the right hip joint on January 16, 1958, after ischio-femoral arthrodesis

4 to 19 cm, although no hip joint resection, an operation commonly blamed for such shortening, had been performed.

In many of our cases an atrophy detected in the knee joint had been misinterpreted in diagnosis. We had, however, a case in which we detected changes resembling those outlined above as being the early X-ray signs of premature epiphyseal fusion. The case history presented in brief below contains evidence as to the radiological changes accompanying healing. This

case illustrates clearly that, if recognized early and treated properly, the epiphyseal fusion in the knee joint is not irreversible.

M. F. (No. 885—1957) a boy born in 1943, was admitted for the second time in March, 1952, after about 5 years of treatment for tuberculosis of the right hip joint. He had been immobilized in plaster casts for a few years, then walked with crutches, but could not expose his right leg to weight bearing, owing to a 90° flexion deformity of the hip joint. Thus, the epiphyseal cartilage had for several years not been exposed to the physiological stimulus of walking. The X-ray of the right hip (*Fig. 2*) showed at that time a total destruction of the head of the right femur and an excessive damage to the acetabulum. The patient was



Fig. 7. On January 23, 1958, the epiphyseal parts of the right knee joint appear to be normal, except for a moderate deformity of the tibial epiphysis

readmitted because of fistula formation in the area of the right trochanter and pain in the right knee, although he had not used his right leg. He had been advised to our department because a radiograph showed excessive atrophy and "punched out areas" in the right knee, suspected of being due to acute tuberculous infection. On admission the right knee could be moved without pain and was only slightly tender; the radiological changes correspond to those described above as the early signs of premature epiphyseal fusion. For these reasons we did not believe the affection of the right knee to be tuberculous (*Fig. 3*, *Fig. 4*). Unfortunately, the presence of fistulae prevented us from performing an osteotomy and starting exercise right away. Immobilization had to be continued and we could observe the further destruction it caused (*Fig. 5*). After the fistulae had healed and osteotomy was performed, the patient was back on his feet again. After one year of walking there was no sign of further epiphyseal destruction, on the contrary, the epiphyseal cartilage showed regeneration and bony trabecules appeared in the epiphysis which had earlier been quite transparent. Shortening of the right leg did not continue, the difference remained 5 cm, the value found when the patient had begun to walk. At the age of 14 years, the patient had undergone ischio-femoral arthrodesis for an adduction deformity of the right hip joint (*Fig. 6*). Except for the few weeks following surgery, the patient had been up and about throughout the 5 years of observation. As a result, the epiphyseal cartilage continued to improve (*Fig. 7*) and the right leg did not become shorter.

Although these radiological changes seem to occur exclusively in association with tuberculosis (in which we consider them valuable aids for prescribing treatment), they are of significance also in other conditions necessitating prolonged immobilization, for example in case of dislocation. Disuse and local toxæmia often lead to premature ossification of the cartilaginous epiphysis and a secondary shortening of the limb. PARKE and COLVIN suggest that, in order to avoid such shortening, immobilization should not exceed two years. We do not wish to deny the value of immobilization in cases of tuberculous coxitis, but it has to be emphasized that on the basis of the radiological changes in the knee joint, immobilization should be terminated as soon as possible. If this can be achieved by surgery, then the radiological signs outlined above lend the basis for the indication to operate in childhood; as far as growth is concerned, operation means less of a risk than continued immobilization in recumbency. Our case is the proof that if the patient is put back on his feet in time, the premature ossification of the epiphysis will be prevented.

SUMMARY

In connection with a case of tuberculous coxitis observed for more than 5 years, it has been emphasized that in that disease attention should be drawn to the condition of the cartilaginous epiphysis in the knee joints. The appearance of the early signs of premature ossification in the X-ray picture indicates that the child should be put back on his feet as soon as possible. By so doing, regeneration may be achieved and the otherwise inevitable shortening of the limb by 9 to 14 cm may be prevented.

REFERENCES

1. WERTHEIMER, L. G.: J. Bone Joint. Surg. **34-A**, 477 (1952).
2. PARKE, W., COLVIN, G. S., ALMOND, G. H.: J. Bone Joint Surg. **31-B**, 63 (1949).
3. DOBSON, J.: Bone Joint Surg. **33-B**, 149 (1951).
4. RISKÓ, T.: Orv. Hetil. **31**, 845 (1953).
5. RISKÓ, T.: Gyermekgyógy. **11**, 346 (1954).

NEW DATA ON THE CARIES MORBIDITY IN THE POPULATION OF HUNGARY

COMPARISON OF THE CARIES INCIDENCE IN DIFFERENT AGE GROUPS

By

P. BRUSZT

DEPARTMENT OF DENTISTRY, MUNICIPAL HOSPITAL, BAJA

(Received August 21, 1958)

Not only in this country, but all over the world the collection of data concerning the incidence of dental caries is restricted mainly to examinations on readily accessible school-children. There are few data pertaining to adults and even those have rarely been gained from unselected material.

In 1949, we made a study of the caries frequency in the population of Nagybaracska [6]. The fact that these data had repeatedly been cited and utilized [2, 27, 29], has made us to continue the investigations.

The present report deals with observations made on the inhabitants of the two villages Dávod and Vaskut, both neighbouring the town Baja. The results will be compared to one another as well as to those recorded in Nagybaracska. Thereafter, the attempt will be made to standardize the data according to age.

The performance of these examinations was rendered possible by the fact that a compulsory survey of the rural inhabitants for trachoma had to be carried out. An opportunity has thus been given to make observations on unselected population.

Technique of the investigations and collection of data

The examinations were organized by J. MIHÁLY, chief medical officer of the Baja district and were carried out by four physicians in each village; all four were practising dentist; two of them had taken part in the study in Nagybaracska.

The findings were registered on a card system.

Wisdom teeth, though recorded, have been left out of account, just like in the investigations in Nagybaracska [6]. (They figure only in the comparison of Hungarian to American data.)

Every second crown holding a bridge was ranged among carious teeth. Similarly, all decayed, filled and missing teeth, even if replaced, as well as the solitary crowns and roots have been considered carious.

It should be noted that, with the increase in the number of missing teeth, the possibility of errors in collecting data on caries incidence decreases with age. The number of missing teeth is namely easily established and the empty spaces allow free perception of the cavities.

Grouping of the subjects

An important factor in the reliability of statistical data is the appropriate number of the examinations, which has to amount to at least 100 subjects [7].

Since the number of subjects in individual age-groups failed to attain this value, groups comprising 5 years were set up.

In Dávod, the subjects between the age of 15 and 55 years were sufficient in number for this purpose, provided that no sex differentiation was made. In addition, the Tables contain the data of patients 14 years of age as well as those beyond 55. These values have been included also in the data concerning the whole population.

Investigations in Dávod

Dávod lies 36 km south of the town Baja, not far from the Danube. The village was mentioned under the name Daut as early as the fourteenth century. The population in the days of the Turkish occupation was Serbian. In 1762, however, 109 Hungarian families came from Upper Hungary to the village called at that time Dautovár. The Serbian inhabitants then moved to Sztanisics and from that time Dávod has been a village of pure Hungarian population.

Colonization following World Wars I and II did not affect the village. In 1949, it had 3096 inhabitants [4, 11, 18].

About half of the population over school-age was subjected to dental examination in December, 1955.

As to the frequency [1, 6] of dental caries (*Table 1*), only 32 out of 1145 adults proved to have intact teeth. Of these subjects 22 were between the age of 15 and 29, a fact showing that, over 30 years of age, one can hardly find one or two individuals with intact teeth. Caries incidence between 15 and 19 years of age was 87 per cent, *i. e.* only 13 per cent of this age group had intact teeth. In the next age-group this value decreased to 5 per cent, whereas above 30 years of age the caries frequency came very close to, or even attained, 100 per cent.

The intensity of dental caries [1, 6] started with a DMF index* of 4.9**, which then rapidly increased (*Fig. 1* and last two vertical columns of *Table 1*); it was double that value [8, 9] between the ages of 30 and 34, and was elevated to 12.5 in subjects between 40 and 44 years of age. Thereafter, the decay seemed to stop increasing in frequency and augmented to 15.5 only at 55 to 59 years of age. In the following years, 18 then 20 injured teeth occurred. These data are, however, less characteristic of caries incidence, partly because there were less subjects in those groups and partly owing to the role of parodontosis, which probably had contributed to the loss of teeth.

The most remarkable feature of the DMF indexes was that the curve of missing teeth (extracted plus lost through parodontosis) ran almost parallel with the DMF curve (*Fig. 1*). In subjects between 25 and 30 years of age on the average more than 3 teeth were missing, 6 teeth at the age of 35, and

* D = decayed; M = missed; F = filled teeth DMF; index = average of DMF teeth per person.

** Children 14 years of age have been left out of account.

Table 1
Frequency and intensity of dental caries in Davod
(Age groups of five years)

Age and sex	Number of inv.	With good teeth		With carious teeth		Number of carious teeth	Number of carious teeth per person (DMF index)
		number	per cent	number	per cent		
M 14	6	—	—	6	100.—	29	4.8
F	5	1	20	4	80.—	14	2.8
Total	11	1	9.0	10	91.—	43	3.9
M 15—19	48	7	14.5	41	85.—	214	4.5
F	45	5	11.1	40	88.—	248	5.5
Total	93	12	12.9	81	87.—	462	4.9
M 20—24	38	3	7.9	35	92.—	200	5.3
F	56	2	3.6	54	96.—	441	7.9
Total	94	5	5.3	89	84.6	641	6.8
M 25—29	48	3	6.2	45	93.—	297	6.2
F	73	2	2.7	71	97.—	621	8.5
Total	121	5	4.1	116	95.—	918	7.6
M 30—34	59	1	1.6	58	98.—	489	8.3
F	81	—	—	81	100.—	882	10.9
Total	140	1	0.7	139	92.2	1371	9.8
M 35—39	57	1	1.7	56	98.2	480	8.4
F	56	—	—	56	100.—	648	11.6
Total	113	1	0.8	112	99.1	1128	9.9
M 40—44	46	—	—	46	100.—	542	11.8
F	56	—	—	56	100.—	728	13.0
Total	102	—	—	102	100.—	1270	12.5
M 45—49	65	1	1.5	64	98.5	652	10.0
F	71	1	1.4	70	98.5	912	12.8
Total	136	2	1.4	134	98.5	1564	11.6
M 50—54	46	1	2.2	45	97.8	464	10.0
F	49	1	2.4	48	97.9	682	13.9
Total	95	2	2.1	93	97.8	1146	12.06
M 55—59	33	—	—	33	100.—	479	14.5
F	42	—	—	42	100.—	685	16.3
Total	75	—	.	75	100.—	1164	15.5
M 60—64	27	2	7.4	25	92.5	522	19.3
F	32	—	—	32	100.—	556	17.4
Total	59	2	3.6	57	96.6	1078	18.2
M 65—69	25	—	—	25	100.—	342	13.7
F	34	—	—	34	100.—	649	19.9
Total	59	—	—	59	100.—	991	16.7
M 70—74	18	1	5.5	17	94.4	288	16.0
F	18	—	—	18	100.—	387	21.5
Total	36	1	2.7	35	97.2	675	18.7
M 75—79	6	—	—	6	100.—	131	21.8
F	5	—	—	5	100.—	90	18.0
Total	11	—	—	11	100.—	221	20.0
M	522	22	—	502	—	5129	—
F	623	12	—	611	—	7543	—
Total	1145	32	—	1113	Mean : 97.2	12672	Mean : 11.1

8 at the age of 45 years. Thereafter, the curve rose more steeply, probably because of paradentosis. The loss of teeth so far protected by filling may have also contributed to the rise. Adding the number of roots to the values composing the curve resulted in a curve running even more close to the

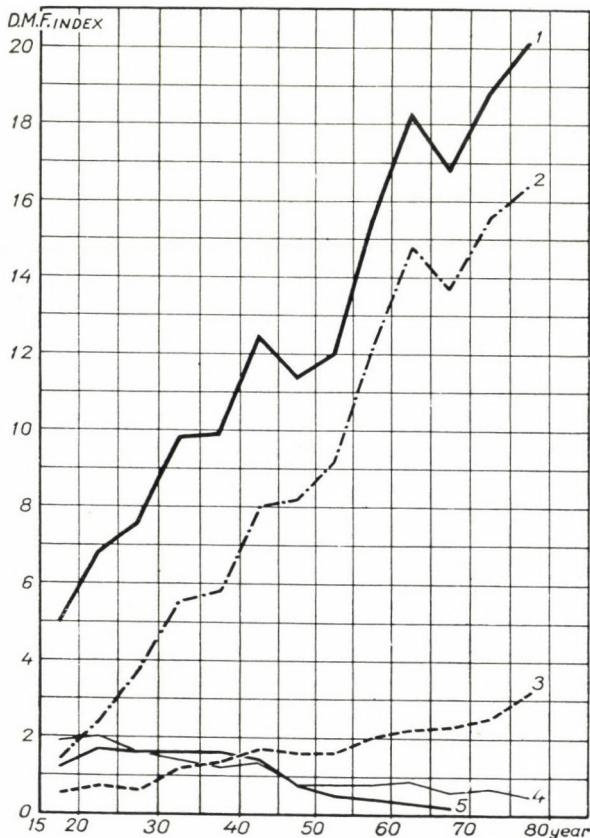


Fig. 1. The number per head of decayed, missing, filled and crowned teeth as well as roots (males + females). Explanations: 1 total number of carious teeth; 2 missing teeth; 3 roots; 4 teeth with cavities; 5 filled + crowned teeth

DMF curve. Such a manipulation may be rightful since these roots must have shortly been lost.

The number of filled and crowned teeth culminated with two at 35 years of age. Thereafter, it slowly declined. The number of decayed teeth, on the contrary, was at first two and subsequently gradually decreased.

From the above it has been concluded that in view of the great number of decayed and missing teeth, dental treatment of the inhabitants of Dávod had not been satisfactory. Even at the age of 14, an average deficiency of

one and a half teeth was observed, or, if the number of half roots was also added, an average of two teeth. In this connection the importance of school-dentistry must be stressed; by adequate fillings the above numbers could be markedly reduced. Unfortunately, the travelling school-dentistry was not capable of visiting annually all villages in the district of Baja. Because of the incomplete organization, visits could be made only at intervals of two years. Decayed and filled teeth were rare, as compared to the missing ones, a fact indicating that most of the decayed teeth had probably been extracted, although they could have been saved by fillings, at least for a time.

The number of roots was also great, each root an infectious focus, involving permanent hazards.

If the frequency and intensity of caries were calculated for the whole population, the values were 97.3 per cent, and 11.1, 0.47 index, respectively, at the average of 40.8 years (weighed arithmetic mean), or, in other words, 39.5 per cent of the teeth of the inhabitants was injured. By taking into account also the wisdom teeth, these numbers would even increase.

Investigations in Vaskut

This village is situated 10 km south of Baja. The examinations were made in January, 1956.

2494 subjects, *i. e.* about two thirds of the adult inhabitants [4, 11, 18] were examined.

As to the population of Vaskut before World War II, $\frac{6}{7}$ of the inhabitants were of German origin. After the war, however, some 40 per cent has been replaced by Hungarians coming from Upper Hungary, Transylvania, Bukovina and the region beyond the Tisza. The inhabitants are mainly agricultural labourers.

Since it was known from where the inhabitants had originated and how long they have been living in the village, it was possible to classify them according to origin. It was assumed that an eventual difference in the caries incidence of subjects from different regions and with somewhat different habits and diet would give certain informations concerning the conditions involved into the development of caries. Further, examination of this single village supplied data characteristic of other parts of Hungary.

The subjects in Vaskut were therefore divided into the following categories.

(I) Subjects born and permanently living in Vaskut. This was the most numerous group, embracing 1044 persons.

(II) Subjects born in the Middle Danube region who came to Vaskut later. Within this group certain subdivisions were made.

a) 245 subjects, who had moved to Vaskut from a little distance, *i. e.* from the Baja district.

b) 106 subjects from the region beyond the river Tisza.

c) 276 subjects from South Hungary (Bácska and Bánát).

d) subjects from other parts of the country.

(III) 171 subjects from Bukovina and 315 from Upper Hungary.

The inhabitants were at first divided into two groups, *viz.* original and settled inhabitants. From the latter group the subjects originating from Bukovina and Upper Hungary were left out, in view of eventual difference in their habits. Thus, two groups were obtained, consisting of 964 and 1044 members, respectively. These were then classified into 5 year age groups, though not all of these comprised 100 subjects.

Frequency and intensity of dental caries

Caries frequency was 78 per cent between the ages of 15 and 19 years; 87.5 per cent between 20 and 24 years; 94 per cent in the next group; 98.3 per cent between 30 and 34 years. In the subsequent groups the frequency increased, finally to attain 100 per cent. It was rare to find a person with intact teeth under the age of 60 years, but none over this.

Summing up the results and leaving out the few children 14 years of age, a very high caries incidence was found, practically identical in the subjects born in Vaskut and those who had settled there (*Table 2*).

The intensity of dental caries in the original and settled inhabitants is presented in *Table 3*. The last column of *Table 3* shows the DMF index for the total population.

Children 14 years of age have not been included in *Table 3* because of their small number. Between the ages of 15 and 19 years the DMF index was some decimals higher in the original inhabitants than in the settled subjects (3.8—3.2). In the 20—25 year age group the teeth of the settled, between the ages of 25 and 29 years those of the original inhabitants were more decayed (8.3—7.0). The index was the same between 30 and 34 years. In the next two groups the index was higher in the original inhabitants, whereas between the ages of 45 and 49, in the settled. Caries intensity was identical in both groups between 50 and 55 years, while later it showed changes similar to those described above.

As to the intensity of dental caries, this was completely or nearly completely identical in four of the age groups. In two other groups, the original inhabitants exhibited a higher intensity than did the settled subjects, while the situation was the opposite in the two further groups. There were little differences in the remaining age groups. This fact, as well as the small number

Table 2

Caries frequency in Vaskut (Age groups of five years)

I. Settled in Vaskut from other parts of Hungary

II. Original inhabitants

Age	Number of persons investigated			Subjects with decayed teeth								
	I	II	Total	number			per cent			I	II	Total
				I	II	Total	I	II	Total			
F 14	10	9		7	6		70	66.7				
M	13	4		12	4		92.3	100.—				
Total	23	13	36	19	10	29	82.7	77.—				80.—
F 15—19	54	36		40	25		74.1	69.4				
M	46	38		38	33		82.6	86.8				
Total	100	74	174	78	58	136	78.—	78.4				78.1
F 20—24	16	23		13	20		81.3	86.9				
M	50	40		45	35		90.—	87.5				
Total	66	63	129	58	55	113	87.9	87.3				87.5
F 25—29	46	58		41	54		89.1	93.1				
M	73	52		69	52		94.5	100.—				94.3
Total	119	110	229	110	106	216	92.4	96.4				
F 30—34	49	55		49	53		100.—	96.3				
M	39	73		38	73		97.4	100.—				
Total	88	128	216	87	126	213	98.9	98.4				98.6
F 35—39	29	38		29	37		100.—	97.4				
M	43	32		42	32		97.7	100.—				
Total	72	70	142	71	69	140	98.6	98.6				98.5
F 40—44	42	41		42	40		100.—	97.6				
M	49	48		49	48		100.—	100.—				
Total	91	89	180	91	88	179	100.—	98.9				99.4
F 45—49	61	55		61	54		100.—	98.2				
M	76	57		75	57		98.7	100.—				
Total	137	112	249	136	111	247	99.3	98.2				99.3
F 50—54	58	51		58	50		100.—	98.—				
M	71	74		71	74		100.—	100.—				
Total	129	125	254	129	124	253	100.—	99.2				9.99
F 55—59	32	61		31	61		96.9	100.—				
M	24	54		24	54		100.—	100.—				
Total	56	115	171	55	115	170	98.2	100.—				99.4
F 60—64	19	38		19	38		100.—	100.—				
M	17	48		17	48		100.—	100.—				
Total	36	86	122	36	86	122	100.—	100.—				100.—
F 65—69	18	21		18	21		100.—	100.—				
M	17	15		17	15		100.—	100.—				
Total	35	36	71	35	36	71	100.—	100.—				100.—
F 70—74	4	7		4	7		100.—	100.—				
M	7	8		7	8		100.—	100.—				
Total	11	15	26	11	15	26	100.—	100.—				100.—
F 75—79	1	7		1	7		100.—	100.—				
M	—	1		—	1		100.—	100.—				
Total	1	8	9	1	8	9	100.—	100.—				100.—
F			939	413	473							
M			1069	504	534							
Total	964	1044	2008	917	1007	1924	95.1	96.5				95.8

Table 3

Caries intensity in Vaskut (Age groups of five years)

I. Settled in Vaskut from other parts of Hungary II. Original inhabitants of the village

Age	Number of persons investigated			Number of carious teeth			Number per person of carious teeth (DMF index)		
	I	II	Total	I	II	Total	I	II	Total
F 14	10	9		25	26		2.5	2.9	
M	13	4*		49	27		3.4	6.7	
Total	23	13	36	74	53	127	3.2	4.1	3.5
F 15—19	54	36		157	106		2.9	2.9	
M	46	38		159	174		3.5	4.6	
Total	100	74	174	316	280	596	3.2	3.8	3.4
F 20—24	16	23		86	99		5.4	4.3	
M	50	40		326	271		6.5	6.8	
Total	66	63	129	412	370	782	6.3	5.9	6.—
F 25—29	46	58		288	340		6.3	5.8	
M	73	52		555	570		7.6	11.—	
Total	119	110	229	843	910	1 753	7.—	8.3	7.6
F 30—34	49	55		398	454		8.1	8.3	
M	39	73		442	769		11.3	10.5	
Total	88	128	216	840	1 223	2 063	9.5	9.6	9.5
F 35—39	29	38		239	385		8.2	10.1	
M	43	32		448	400		10.4	12.5	
Total	72	70	142	687	785	1 472	9.5	11.2	10.3
F 40—44	42	41		409	419		9.7	10.2	
M	49	48		659	682		13.4	14.2	
Total	91	89	180	1 068	1 101	2 169	11.7	12.3	12.—
F 45—49	61	55		738	589		12.—	10.7	
M	76	57		1 130	809		14.9	14.2	
Total	137	112	249	1 868	1 398	3 266	13.6	12.5	13.1
F 50—54	58	51		817	640		14.—	12.5	
M	71	74		1 168	1 169		16.5	15.8	
Total	129	125	254	1 985	1 809	3 794	15.4	14.4	14.9
F 55—59	32	61		475	1 025		14.8	16.8	
M	24	54		395	1 017		16.4	18.8	
Total	56	115	171	870	2 042	2 912	15.5	17.7	17.—
F 60—64	19	38		337	603		20.4	15.8	
M	17	41		310	913		18.2	22.2	
Total	36	86	122	647	1 516	2 163	17.9	17.6	17.7
F 65—69	18	21		310	330		17.2	15.7	
M	17	15		366	362		21.5	24.1	
Total	35	36	71	676	692	1 368	19.3	19.2	19.2
F 70—74	4	7		73	128		18.3	18.3	
M	7	8		159	173		22.7	21.6	
Total	11	15	26	232	301	533	21.—	20.—	20.—
F 75—79	1	7		20	144		20.—	20.5	
M	—	1		—	28		—	28.—	
Total	1	8	9	20	172	192	20.—	21.5	20.—
F			939	4 372	5 288				
M			1069	6 166	7 364				
Total	964	1044	2008	10 538	12 652	23 190	10.9	12.1	11.5

of subjects investigated, does not permit to attach significance to these findings.

It has also to be taken into account that some of the age groups consisted of less than 100 persons.

The data for males and females are separately shown in the Tables. Though the number of the investigations was thereby reduced, this arrange-

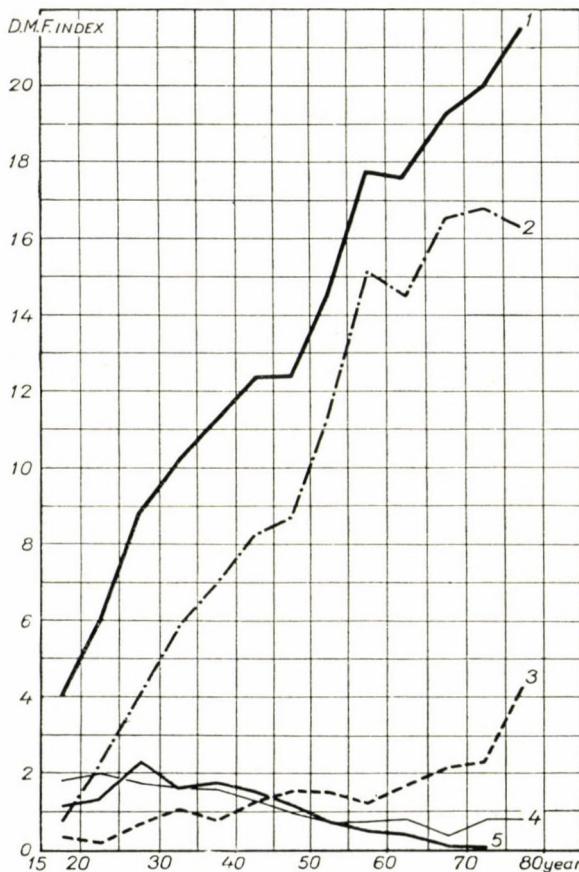


Fig. 2. Components of the DMF indices in subjects born and lived permanently in Vaskut. Explanations: 1 total number of carious teeth; 2 missing teeth; 3 filled+crowned teeth; 4 roots; 5 teeth with cavities

ment resulted in a support of the known statement that the intensity of dental caries is greater in females than in males.

Figs 2 and 3 show the *components of the DMF index* in both groups of the population. It is the curve of the missing teeth which dominates the picture, just like it did for the inhabitants of Dávod.

In the older age groups the original inhabitants possessed more roots; this is the cause of the slight decrease at the end of the curve of missing teeth.

The settled subjects, on the other hand, seem to have lost their roots; the curve of missing teeth for these subjects therefore approaches the DMF curve.

Both DMF curves are almost linear, a fact indicating that, beyond the age of 15 years, there is no year predisposing for caries, since tooth decay was uniformly distributed (at least as far as teeth and not surfaces are concerned).

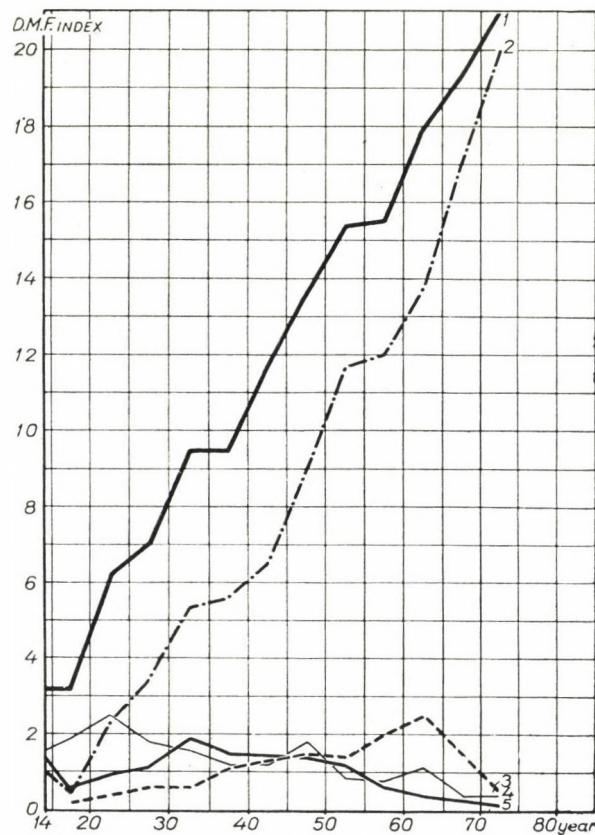


Fig. 3. Components of the DMF indices in incomers of Vaskut. Explanations: 1 total number of carious teeth; 2 missing teeth; 3 filled and crowned teeth; 4 teeth with cavities; 5 roots

Another classification of the data concerning the subjects settled in Vaskut was made with the assumption that these individuals, born and educated in different regions of the country, would show perhaps a different caries incidence.

Correspondingly, four groups, each consisting of 100 to 300 subjects, were made. The small number of the persons in the individual age groups has allowed merely of an approximate comparison. And, since the age of the

subjects in the different groups was not identical, the means of the ages, too, had to be calculated (weighed arithmetical mean).

Table 4 shows the caries intensity. This was the lowest, 9.5, in the Bukovinans; 10.5 both in the subjects immigrated from the region beyond the Tisza and those from the district of Baja. A DMF index of 11.3 was found in the settlers from other Hungarian regions; the highest index, 13.1, occurred in the subjects from upper Hungary.

Table 4

*Average caries incidence in the inhabitants over 14 years of age in Vas k u t
(From 14 to 79 years of age)*

Place of origin of the subjects	Number of persons investigated	Mean age	Persons with carious teeth per cent	Number per person of carious teeth (DMF index)
Original inhabitants	1044	41.5	96.5	12.1
Settled inhabitants	964	39.1	95.1	10.9
District of Baja	245	40.3	95.5	10.5
South Hungary	276	40.5	95.6	12.7
Region beyond the Tisza	106	34.4	90.1	10.5
Other parts of Hungary	337	38.7	95.3	11.3
Upper Hungary	315	40.0	97.7	13.1
Bukovina	171	37.1	91.8	9.5

The average caries intensity was 12.1 in the original inhabitants and 10.9 in the settled. This would correspond to a difference of about 10 per cent, but it has to be noted that the mean age of the original inhabitants was 41.5 years, while that of the settled subjects, 39.1 years.

As to the correlation between age and caries intensity, the index was generally lower in the young age groups. At 37.1 years of age, the Bukovinans had a low DMF index (9.5). On the other hand, younger subjects from the region beyond the Tisza showed a somewhat higher index (10.5).

This discrepancy required statistical analysis. For this purpose, the so-called standardization method was used. The procedure will be discussed following paragraph.

As to the results of this calculation, the MDF index was 10.85 in adults immigrated from Baja; 11.06 in those from South Hungary; 12.37 in subjects from the region beyond the Tisza; and 11.67 in individuals from other parts of Hungary. The highest was the index in subjects immigrated from beyond the river Tisza (Csongrád, Szentes) the significance of which fact was, however, difficult to interpret because of the small number of the persons examined (106; *Table 5*). The maximum difference between indivi-

Tab.
Standardization of the DMF indexes in the
(In Vaskut, the origin of the inhabitants

Age	Dávod			Indigenous inhabit.			Incomers from Baja			Vaskut		
										Incomers from the Middle Danube basin		
	I	II	III	I	II	III	I	II	III	I	II	III
14	11	43	32	13	53	37	4	10	12	8	31	23
15—19	93	462	365	74	280	290	31	92	122	30	90	118
20—24	94	641	598	63	370	401	11	80	70	24	131	153
25—29	121	918	933	110	910	848	31	213	239	47	345	362
30—34	140	1371	1359	128	1223	1243	21	207	204	28	287	272
35—39	113	1128	1151	70	785	713	19	183	194	29	279	296
40—49	238	2834	2835	201	2499	2394	57	756	679	77	1104	917
50—59	170	2310	2494	240	3851	3521	51	659	748	66	1036	968
60—79	165	2965	2878	138	2681	2407	20	377	349	28	506	488
Total	1145	12672	12643	1037	12652	11854	245	2577	2617	337	3809	3597
found	1,00			1,07			0,98			1,06		
calculated										Settled, total		
CER	11,04			11,76			10,85			11,67		
										Settled, total		

I = Number of subjects investigated

II = Number of carious teeth found

III = Number of carious teeth calculated

dual groups was 1.52 (as expressed in DMF index), or roughly 14 per cent. This difference does not permit any conclusion, except that the *DMF index in Hungarians over the age of 14 years is probably about 11—12.*

In the present study the earlier Hungarian data will not be discussed; their comparison with the present findings will be given in another report.

Caries intensity in the adult inhabitants of Nagybaracska, Dávod and Vaskut, as compared to one another, as well as to foreign data

Fig. 4 shows the incidence of dental decay in adults of Nagybaracska, Dávod and Vaskut. Between the ages of 15 and 40 years the curves are nearly identical. Beyond 40 years of age, the curve for Vaskut continues to be almost linear, while that for Dávod shows some deviations. The curve for Nagy-

Ie 5

*inhabitants of Dávod, Vaskut and Nagybaracska
was also taken into account)*

Incomers from Bácska—Bánát			Incomers from other region (Region beyond the Tisza)			Nagybaracska			Total		Number per person of carious teeth
I	II	III	I	II	III	I	II	III	I	II	
6	17	17	6	22	17	44	89	127	92	265	2.88
26	87	102	16	57	63	212	822	831	482	1890	3.92
21	128	134	10	73	64	218	1380	1386	441	2803	6.36
24	138	185	17	147	131	243	1899	1874	593	4570	7.71
28	248	272	11	98	107	123	1216	1194	479	4650	9.71
17	174	173	7	51	71	258	2628	2629	513	5228	10.19
74	845	881	15	216	179	492	5486	5860	1154	13740	11.91
49	777	719	20	382	293	301	4148	4416	897	13163	14.67
31	621	541	4	71	70	383	6192	6680	769	13413	17.44
276	3055	3024	106	1117	995	2274	23860	24997	5420	59722	11.02
1.00			1.12			0,96					
1.03											
11.06			12,37			10,52					
11.40											

baraeska runs somewhat lower, but generally parallel with that for Vaskut. The maximum deviation between the curves amounted to four teeth, at the age of 70 years, when the data are less reliable due to the restricted number of the subjects examined. In addition, paradentosis may have contributed to the loss of teeth.

The intensity of dental caries in the three villages was essentially identical.

An attempt was made to express caries intensity by one single number, namely, by the DMF index of the subjects beyond the age of 14 years. This value, calculated on the basis of weighed arithmetical means, was 10.5 for Nagybaracska ; 11.1 for Dávod ; 12.1 for the original inhabitants of Vaskut ; and 10.9 for the subjects settled there. The weighed arithmetical mean age in the individual groups was also calculated. This was 41.5 in Nagybaracska ; 40.8 in Dávod ; 41.5 for the original inhabitants of Vaskut ; and 39.1 for those settled in that village. With the exception of this last value, the differences in the DMF index seemed to be related to age, since the higher the

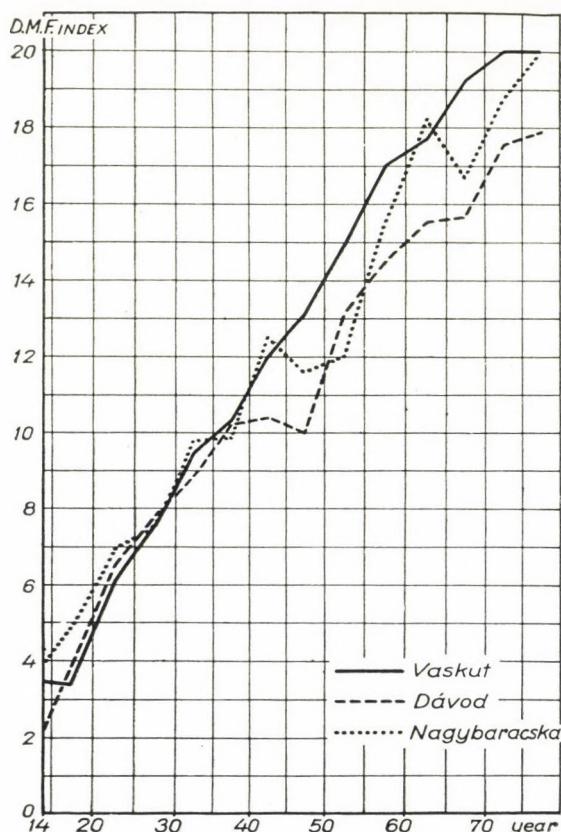


Fig. 4. Caries intensity in the adult population of Nagybaracska, Dávod and Vaskut

age, the higher the DMF index (*Table 4*). This was true also for the frequency of dental caries.

Standardization

The results were controlled by statistical methods.

The so-called standardization procedure makes it possible to compare data obtained from subjects of different age. Essentially, standardization is nothing else as the examination under identical conditions of age distribution of two or more populations comprising different groups.

The method of standardization, first applied by the Hungarian JOSEPH KÖRÖSSY for an international comparison of mortality data, is generally employed in treating demographic, birth and death data. There are namely conditions, which may profoundly affect the reliability of the data, when the crude numbers alone are taken into account. A population comprising

many young women naturally exhibits a high birth rate, while the crude mortality figure is high in groups with numerous subjects of advanced age. This means that, because of the different age distribution [20, 25], crude mortality data may differ even for populations with the same number of individuals and with the same mortality rate.

Age distribution naturally affects not only demographic data, but also figures in other fields of health statistics. It plays a decisive part in the calculation of the average occurrence of carious teeth. Since the incidence of dental caries is a function of age — as evidenced also by the above Tables and Graphs — the circumstance is not indifferent, whether the bulk of the subjects under investigation belongs to younger or older age groups. Correspondingly, when a comparison is made between caries intensity in two or more villages, the crude numbers obtained have to be standardized. In other words, it must be determined what caries intensity would occur in the population, if the age distribution were equal, and if all age groups would contain the same number of individuals as does the population chosen as standard.

A standard population has, therefore, to be chosen and the caries data of the other villages have to be related to this standard. The standard may be any of the populations investigated, or the sum of those, or even a third village chosen arbitrarily. It is, however, of importance to choose a population, the age distribution of which comes as near as possible to the country average. In the present study, the standardization was made on basis of the total population in three villages. This was done by the so-called indirect method, as follows.

The number of carious teeth actually found in all the age groups of the three villages were added. The sum was then divided by the number of the persons investigated, a procedure yielding the standard DMF value of every age group. This value was multiplied by the number of subjects investigated in the single villages, which resulted in the number of the calculated carious teeth. This value shows that incidence of carious teeth which would occur in the individual groups if the age distribution in the villages were identical with that in the standard. By adding these values is obtained the number of calculated carious teeth in each of the villages.

Dividing the number of the actually found carious teeth by the number of the calculated ones resulted in a quotient which shows the actual deviation of the caries incidence from the standard. A quotient under 1.0 indicates that the caries incidence in the villages in question is less than the standard. If the quotient is 1.0, the caries incidence is identical with, while a quotient over 1.0 points to a caries incidence greater than that of the standard. Utilizing the above calculations, the standardized DMF index can be computed also for the whole village: in this case the standard DMF index (11.02) has to be multiplied by the above quotient.

The standardized DMF values for the inhabitants over the age of 14 years were, accordingly, in Nagybaraeska 10.52 ; in Vaskut, for the original inhabitants, 11.76, and for the settled, 11.40 ; in Dávod, 11.04 (*Table 5*).

With the standardization, the difference between the DMF indexes in the two Vaskut groups has vanished. In the light of the results obtained from the weighed arithmetical means and standardization, the difference seemed *a priori* insignificant. The maximum deviation between the two extreme values (10.5 and 11.76) amount to 1.26. Statistically, this difference is certainly significant but, from a medical point of view, its significance is, however, questionable. Neither the distribution of the inhabitants, nor environmental and nutritional factors can namely account for this small difference. In addition, the difficulties must also be taken into account, which are involved in the examination of dental caries and in the quantitative and qualitative recording and evaluation of nutritional factors, social position, etc. Accordingly, the small differences do not suffice for drawing far-reaching conclusions. In spite of these considerations, some investigations have been conducted also in this direction.

Studies of nutrition and drinking water

On our request, L. FEKETE and his co-workers, of the National Institute of Nutritional Science, have made investigations into the nutritional state of the inhabitants of Dávod and Vaskut, with the result as follows.

"Clinical investigations revealed that hypovitaminoses and deficiency diseases were more frequent in Dávod than in Vaskut. In fact, atrophic manifestations have not been encountered in the latter village. Vitamin A deficiency and goitre occurred to the same extent in both villages. Laboratory studies showed that the protein content of the plasma, the specific weight of blood and plasma, as well as the haemoglobin value were identical in both villages. A difference was found in the vitamin C content of the plasma ; this was normal in the inhabitants of Vaskut (0.52 mg per 100 ml) but less than normal in those of Dávod (0.35 mg per 100 ml).

A survey of the nutritional conditions revealed that the food of the inhabitants was more satisfactory in Vaskut than in Dávod, both by the calorie and protein intake and by the consumption of vitamins and minerals. Green vegetables and fruits are hardly consumed in Dávod. This results in an unsufficient vitamin supply and an increased frequency of dietary injuries.

The development of children is much better in Vaskut than in Dávod, as manifested mainly with the different rates of weight gain. As compared to the number of hypotrophic children, the number of eutrophic and adipose ones is small in Dávod.

All these data lead to the conclusion that the nutritional and hygienic culture is more advanced in Vaskut than in Dávod. In Vaskut, the occurrence of vitamin deficiencies is less frequent, the plasma vitamin C level is higher and also the calorie, protein and fat consumption as well as the vitamin uptake of the inhabitants is greater than in Dávod. The development of the children is similarly better in Vaskut, there being a great number of hypotrophic children in Dávod. These differences can be accounted for by the different dietary habits and cultural development of the inhabitants.

In Dávod, unlike in Vaskut, there is a predominance of old, inveterate nutritional habits and the food is lacking vitamin-rich vegetables and fruits."

As the intensity of dental caries is essentially identical in both villages, it may be supposed that the nutritional differences observed have failed to exert any measurable influence on the development of dental caries.

In all the three villages examined, the fluorine content of the wells was below the protective level.

The National Institute of Public Health examined the fluorine content of the drinking water ingested by the inhabitants of both villages. In Dávod, the water of 30 wells was analyzed; the fluorine content was found very low (0.10—0.25 mg/l) in all but one well. This single exception with a fluorine level of 2.7 mg/l was the well Püspökkpuszta.

In Vaskut, only one out of the ten most frequented wells exhibited a fluorine content which could be considered to have some protective effect (0.4 mg/l). All the remaining wells had very low fluorine levels ranging from 0.10 to 0.20 mg/l.

Similar values were found in the drinking water of Nagybaracska [6].

Comparison between the DMF indexes in Dávod and those in the USA

The insignificance of the differences in caries incidence in the three villages examined appears clearly when our Figures are compared to those plotted by HOLLÄNDER and DUNNING [14] in the United States. For this comparison the wisdom teeth, too, had to be taken into account, since they figure also among the data of the above authors.

Neither in our investigations, nor in the American ones were there X-ray studies made. Data mentioned by the subjects concerning the fate of their wisdom teeth seemed unsatisfactory, especially in the older age groups. All wisdom teeth missing beyond the age of 20 years were therefore considered carious.

The pertaining data are shown in *Table 6*. The sign + served to complete the DMF index with the wisdom teeth data.

Table 6
Caries intensity in Dávód with added wisdom teeth

Age and sex		Number of subjects investigated	Number of carious teeth	Number per person of carious teeth (DMF index)
F	20—24	38	200 + 19 = 219	5.3 + 0.4 = 5.7
M		56	441 + 23 = 464	7.9 + 0.4 = 8.3
	Total	94	42	6.8 7.2
F	25—29	48	297 + 24 = 321	6.2 + 0.5 = 6.6
M		73	621 + 65 = 686	8.5 + 0.9 = 9.4
	Total	121	89	7.6 8.3
F	30—34	59	489 + 45 = 534	8.3 + 0.9 = 9.1
M		81	882 + 88 = 970	10.9 + 10.8 = 11.9
	Total	140	133	9.8 10.7
F	35—39	57	480 + 34 = 514	8.4 + 0.6 = 9.—
M		56	648 + 89 = 737	11.6 + 1.58 = 13.1
	Total	113	123	9.9 11.—
F	40—44	46	542 + 77 = 619	11.8 + 1.6 = 13.4
M		56	728 + 107 = 835	13.0 + 1.9 = 14.9
	Total	102	184	12.5 14.2
F	45—49	65	652 + 104 = 756	10.0 + 1.6 = 11.6
M		71	912 + 125 = 1037	12.8 + 1.7 = 14.6
	Total	136	229	11.6 13.1
F	50—54	46	464 + 73 = 537	10.0 + 1.6 = 11.6
M		49	682 + 85 = 767	13.9 + 1.7 = 15.6
	Total	95	158	12.06 13.6
F	55—59	33	479 + 69 = 548	14.5 + 2.1 = 16.6
M		42	685 + 98 = 783	16.3 + 2.3 = 18.2
	Total	75	167	15.5 17.7
F	60—64	27	522 + 91 = 613	19.3 + 3.3 = 22.6
M		32	556 + 68 = 624	17.4 + 2.1 = 19.5
	Total	59	159	18.2 20.9
F	65—69	25	342 + 45 = 387	13.7 + 1.8 = 15.4
M		34	649 + 89 = 738	19.9 + 2.6 = 21.7
	Total	59	134	16.7 19.1
F	70—74	18	288 + 47 = 335	16.0 + 2.6 = 18.6
M		18	387 + 53 = 440	21.5 + 2.9 = 24.8
	Total	36	100	18.7 21.5
F	75—79	6	131 + 24 = 155	21.8 + 4.0 = 26.—
M		5	90 + 20 = 110	18.0 + 4.0 = 22.2
	Total	11	44	20.0 24.2

In all but one age group (from 60 to 64 years) the DMF index of wisdom teeth was higher in females than in males. (In subjects more than 75 years old, all the wisdom teeth were decayed.)

The difference between the DMF indexes calculated with and without added wisdom teeth started with 0.4 and reached 1 at the age of 35. It was

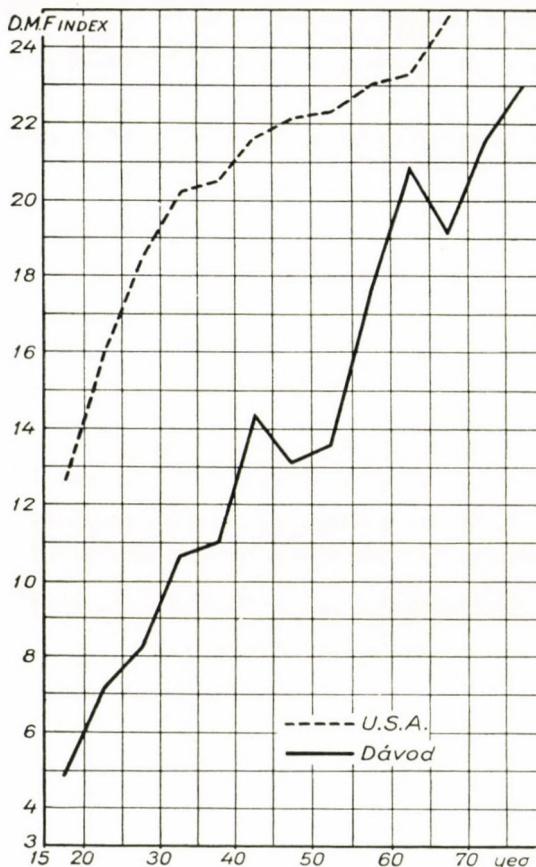


Fig. 5. DMF indices of the inhabitants in Dávod and in the USA

2.2 at the age of 55 years; 2.7 at the age of 60 years; and 4 beyond 75 years of age.

In Dávod the mean DMF value between 14 and 79 years of age was 13.3 with added wisdom teeth, and 11.1 without those. Accordingly, the mean difference was 2.2.

These values allowed a comparison between HOLLÄNDER's and our own data (Table 6 and Fig. 5). The first fact to be noted was the remarkable intensity of tooth decay in young Americans.

The average DMF index in the American subjects between the age of 17 and 19 years is namely 12.66, whereas in our first age group (from 15 to 19 years) it was only 4.9. The indexes in the next group are 15.8 and 7.2, respectively, showing a difference of 8.6 teeth. This great difference persists until about 50 years of age, thereafter it decreases.

It may be seen that the American curve of dental caries lies considerably higher than the Hungarian one. *The overall incidence of dental caries is also much higher in the USA than in Hungary.*

The mean DMF index for the whole population was 16.2 in the examinations of HOLLÄNDER and DUNNING, and 12.6 in our own ones. The difference thus amounts only four. It must, however, be noted that the age distributions were different, since the average age of HOLLÄNDER's subjects was 25 years. This fact, too, shows that without standardization the difference in the caries incidence would not be obvious.

The data for Dávod and those for the USA were brought to a common denominator by means of indirect standardization, a method allowing appropriate comparison in spite of the difference in age distribution. The DMF values actually found in Dávod were multiplied with the number of subjects in the corresponding American age group and the sum of the products was then divided by the total number of individuals in the USA groups. This procedure resulted in the standardization of the Dávod data according to the age distribution in the USA.

Similarly were standardized the USA data according to the age distribution in Dávod.

According to the results, the average DMF values in Dávod were about half of those in the USA. The ratio, however, greatly depended on whether the age distribution in Dávod or that in USA was taken as the basis of standardization (20.2 : 12.1, and 16.2 : 7.8, respectively). Since the American data did not comprise subjects over the age of 69 years, subjects beyond 70 years of age were left out also in Dávod.

The above discrepancy can be accounted for by the fact that, examinations of the youngest age groups show the highest differences and much more young subjects have contributed to the total population in the USA than in Dávod. The fact that the youngest age groups exhibit the most marked differences, renders the comparison even more reliable, since in young age the DMF index shows the true caries incidence and the situation is not complicated by the teeth lost owing to parodontosis.

Any attempt to find the cause of the small differences in caries incidence between individual Hungarian villages is obviously superfluous before the background of the vast differences between Hungarian and American data had been clarified. In this connection let us mention one single factor, namely, the great difference in the sugar consumption of Hungarian and

Table 7

DMF indexes of the inhabitants in Dávod and the USA (HOLLÄNDER and DUNNING) as well as standardization of the values

Age	Dávod			USA		
	Number of invest.	Number of carious teeth	DMF index	Number of invest.	Number of carious teeth	DMF index
15—19	93	462	5.0	4 343	54 981	12.66
20—24	94	683	7.3	4 427	70 017	15.82
25—29	121	1 007	8.3	1 301	23 785	18.28
30—34	140	1 504	10.7	757	15 305	20.22
35—39	113	1 251	11.1	591	12 107	20.49
40—44	102	1 454	14.2	432	9 335	21.61
45—49	136	1 793	13.2	385	8 521	22.13
50—54	95	1 304	13.7	250	5 590	22.36
55—59	75	1 331	17.7	159	3 820	24.03
60—64	59	1 237	21.0	65	1 519	23.37
65—69	59	1 125	19.1	43	1 070	24.88
Total	1 087	13 151	D : 12.1 U : 7.8	12 753	206 050	D : 20.2 U : 16.2

D = standardization to the age distribution in Dávod

U = standardization to the age distribution in USA

The data of Dávod were standardized to the USA age-distribution by multiplying the actual DMF values in Dávod with the number of subjects in the corresponding US age group. The sum of the products was then divided by the total number of subjects in the USA investigations.

The same was the procedure of standardization of the USA data to the age distribution in Dávod.

American subjects. In 1938, the annual sugar consumption in Hungary was less than 10 kg per person, a value which by now has increased to 24.5 kg [28], whereas the sugar consumption in the USA during the years of the investigations was 46 kg per person. In addition, especially in the warmer states of the USA, great quantities of ice-cream and sweet iced drinks are consumed, both certainly injurious to the teeth. In Hungary, ice-cream consumption is far less, though in recent years it was markedly increasing, probably owing to the general use of electric refrigerators.

It would mean no difficulty to collect the literary data concerning the caries incidence in the adult population, since there are few reports on the question. In his review published in 1952, FINN [24] mentions only 7 surveys and even of those, the data of HOLLÄNDER and DUNNING [14] alone were collected on great and unselected material.

FRISCH' [12] data collected in Madison, Wisconsin, almost completely agree with those of HOLLÄNDER and DUNNING [14].

In 1945, four Italian towns have been investigated by SCHOUR and MASSLER [17] as to the caries incidence of the population. Caries frequency was considerably lower than the American values, and the lower sugar consumption has been suspected of being responsible for the difference.

DRIAK [10] examined 1000 hospitalized subjects. Even though his material was to a certain degree unselected, it consisted of sick subjects, not giving the real cross-section of the population.

CRAMER [8] examined only male hospitalized subjects; in the studies of SEILER and ANGEL [23, 3] the material was small. In 1942, BRINTON and JOHNSTON [5] examined a great number (2365) of male workers and found an average DMF index of about 15. This value is considerably higher than our own, but still smaller than that of HOLLÄNDER and DUNNING. This latter discrepancy can perhaps be accounted for by the fact that the investigations of HOLLÄNDER and DUNNING included also females having, as a rule, more decayed teeth.

SUMMARY

Data have been collected on the incidence of dental caries among the unselected inhabitants of the two Hungarian villages, Dávod and Vaskút.

The data obtained in different age groups as well as those concerning the whole population have been compared to one another and to the data previously collected in Nagybaracska. Taking into account the age distribution, the caries incidence in the adult inhabitants of the three villages was nearly identical, but it was markedly lower than that reported for the USA, both as regards identical age groups and the total material.

It has been proven by standardization that the difference was not due to the different age distribution of the respective populations. No final explanation can be given for it, but the great disparity in American and Hungarian sugar consumption is underlined.

The author is indebted to Dr. J. BUCHWALD, L. BUCSÁNYI, L., KÖVESI and L. POLGÁR for their assistance in the examinations; to Mr. A. SCHER of the State Institute of Public Health for the fluorine analyses; and to Dr. I. JUVANČ and Mrs. J. TAMÁSSY of the Division of Medical Statistics, Institute for Mathematical Research of the Hungarian Academy of Sciences, for their help in the statistical evaluation.

REFERENCES

1. ADLER, P.—BRUSZT, P.—HRADECZKY, C.: Vergleich verschiedener Indexzahlen zur Kennzeichnung der Kariesintensität. *Dtsch. Zahnärztl. Z.* **7**, 19 (1952).
2. ADLER, P.—ZÁRAY, E.: Konzerváló fogászat. Egészségügyi kiadó. Budapest (1954).
3. ANGLE, J. L.: Greek teeth: Ancient and Modern Human Biol. **16**, 281 (1944), Cit. Finn.
4. Bács-Kiskun megye legfontosabb statisztikai adatai, Kecskemét (1956).
5. BRINTON, H. P.—JOHNSTON, D. C.—THOMPSON, E. O.: Dental status of adult male mine and smelter workers. *Publ. Hlth. Rep. (Wash.)* **57**, 218 (1942).
6. BRUSZT, P.: Der Kariesbefall der Bevölkerung eines Dorfes in Ungarn (Nagybaracska). *Schweiz. Mschr. Zahnteilk.* **67**, 777 (1957).
7. BRUSZT, P.: Die Subjektivität der Kariesuntersuchungen. *Dtsch. Stomat.* **3**, 279 (1953).
8. CRAMER, H. C.: Dental Survey of 1000 Adult Males. *J. Amer. dent. Ass.* **16**, 122 (1929).
9. CZAPPÁN, E.: Az iskolafogászati ellátás szociális jelentősége és feladataink. *Népegészségügy* **37**, 208 (1956).
10. DRIAK, F.: Bemerkungen zur Kariesfrequenz der Wiener Bevölkerung. *Z. Stomat.* **27**, 743 (1929).

11. FÉNYES, E.: Magyarországnak mostani állapotja. (1837), Pest, II. kötet.
12. FRISCH, J. G.: Fluoride Effects on Dental Decay. *J. Wisconsin State Dent. Soc.* **24**, 185 (1948) Cit. Finn.
13. HATTYASY, D.: Táplálkozás és fogromlás. *Népegészségügy* **35**, 297 (1954).
14. HOLLÄNDER, F.—DUNNING, I. M.: A Study by Age and Sex of the Incidence of Dental Caries in over 12 000 Persons. *J. dent. Res.* **18**, 43 (1939).
15. JANCSIN, J.—TÓTH, A.—SÁNDOR, M.—MIHÁLY, Gy.—KÖVESI, F.—ÁCS, J.: Egy bácskai őslakosságú magyar község tuberkulosis kérdezése. *Népegészségügy* **34**, 328 (1953).
16. JUVANČZ, I.: Az orvosi statisztika kérdései. *Természet és Technika* **12** (1949).
17. MCKAY, F. I.: Mass Control of Dental Caries. *Amer. J. publ. Hlth.* **878**, (1948).
18. Magyarország vármegyei és városai. Bács-Bodrog vármegye. (1909).
19. MEYER, W.: The Frequency of Caries in 2000 Polish Farmers. *Dtsch. Zahnärztl. Wschr.* **41**, 1029 (1938).
20. PETRILLA, A.: Közegészségügyi statisztika. Magyar Orvosi Könyvkiadó, Budapest (1934).
21. SCHMIDT, H. J.: *Zahnärztliche Statistik*. Hippokrates, Stuttgart (1938).
22. SCHOUR, I.—MASSLER, M.: Dental Caries Experience in Postwar Italy. *J. Amer. dent. Ass.* **35**, 1—6 (1947).
23. SEILER, V.: Frühere Ernährungsweise und die Zähne älterer Taleinwohner von Bezirk Goms. Schweiz. *Mschrr. Zahnheilk.* **41**, 489 (1931).
24. FINN, B. S.: Prevalence of Dental Caries in a Survey of the Literature of Dental Caries. Washington (1952).
25. SOMOGYI, Gy.: Az egészségügyi statisztika alapjai. Statisztikai Kiadó, Budapest (1952).
26. SÓS, J.: Magyar néptáplálkozástan. Magyar Orvosi Könyvkiadó, Budapest, (1942).
27. SUGÁR, L.: A fogszuvasodás és fogágybetegség gyakorisága édesipari dolgozókon. *Népegészségügy*. **35**, 303 (1954).
28. SZÁNTÓ, E.: A cukor karrierje. Élet és Tudomány **12**, 1235 (1957).
29. SZÜLE, L.: Felnőttek fogainak romlásáról. *Fogorv. Szle.* **50**, 50 (1957).

KLINISCHES BILD UND HISTOPATHOLOGIE DER IM KOMITAT BÉKÉS BEOBACHTETEN ZECKENENZEPHALITIS

Von

A. JUBA

NEUROLOGISCHE-PSYCHIATRISCHE ABTEILUNG DES KOMITATSKRANKENHAUSES IN GYULA

(Eingegangen am 7. September 1958)

1. Einleitung

Die Zeckenenzephalitis hat man zuerst in der Sowjetunion eingehend untersucht; im Gegensatz zu der in den Wäldern des Fernen Ostens und Urals im Frühjahr und Sommer vorkommenden Enzephalitis verläuft die Erkrankung in westlichen Gebieten oft diphatisch, in leichterer Form [3, 24, 29 usw.], und nach einigen Autoren [7] sei die rein meningeale Form häufiger zu beobachten. So dachte man an die Möglichkeit, daß die »westliche« Zeckenenzephalitis der »looping ill« nahestehe [27]. Zeckenenzephalitisepidemien wurden neuerdings auch in Tschechisch-Mähren [12, 15, 16, 22 usw.; »tschechische Zeckenenzephalitis«], Jugoslawien [34], Österreich [13, 33; »zentraleuropäische Enzephalitis«] und Polen [28] beschrieben.

In Ungarn vermochten im Zusammenhang mit einer Meningoenzephalitisepidemie zuerst FORNOSI und MOLNÁR [9] durch Virusneutralisation zu bestätigen, daß es sich um Zeckenenzephalitis handelt. Von Zecken wurden später 2 Virusstämme isoliert, die mit dem RAMPAS- und GALLIASchen Virus (Tschechoslowakei) in enger Verwandtschaft stehen. Nach weiteren Untersuchungen ist die ungarische Zeckenenzephalitis sowohl in den Wäldern von Sarkad [18], als auch in der Gegend von Balassagyarmat [1] und im Komitat Somogy [8; Erkrankungen im Jahre 1929] anzutreffen.

2. Klinisches Bild der Erkrankung

Unter Personen, die sich im Wald von Sarkad aufgehalten haben, konnten wir 1954—1956 weitere 11, durch Neutralisation bestätigte Zeckenenzephalitisfälle beobachten; in 1 Fall — bei dem Angehörigen eines Kranken der jetzigen Serie — identifizierten wir die 1950 überstandene Erkrankung; 1 weiterer Fall stammt aus einem kleineren Waldgebiet (Bánkút), das vom obigen Wald ziemlich weit entfernt liegt. Über das Schicksal der von der Erkrankung befallenen Waldtiere wissen wir bisher nichts; unter den Zecken kommt vor allem *Ixodes ricinus* vor. — Für die Durchführung der Neutralisat-

tionsproben danken wir auch an dieser Stelle Dr. F. FORNOSI von der Virusabteilung des Staatl. Instituts für Gesundheitswesen.

Analysieren wir die Fälle (Tabelle I), so muß festgestellt werden, daß die Kranken, den 1. und 2. Fall ausgenommen, regelmäßig Zeckenbefall erwähnen; die Infektion hängt daher wahrscheinlich mit dem Zeckenstich zusammen, und die in Ungarn von ÁBRAHÁM [1] erwähnte Virusübertragung durch Genuß der rohen Milch kranker Ziegen kommt nicht vor. Die Inkubationszeit ist verschieden lang: im 5. Fall beträgt sie 3 Tage, im 7. Fall 2—3 Wochen, im 8. Fall 2 Wochen, so daß es sich im Durchschnitt um Perioden von 3 Tagen bis 3 Wochen handelt, was den Literaturangaben entspricht. Die Erkrankung beginnt im allgemeinen mit meningealem Syndrom; diphäischen Verlauf sahen wir nur selten, im 4. und 13. Fall, was eine Abweichung von den Erfahrungen tschechoslowakischer [16, 22] und einiger ungarischer Autoren [1] bedeutet. Jahreszeitlich traten etwa 50% unserer gegenwärtigen Fälle im Juni auf; unter Berücksichtigung auch der früheren 9 Beobachtungen [18] läßt sich feststellen, daß die Erkrankungen zwischen Mai und Oktober, am häufigsten jedoch im Juni in Erscheinung treten.

Ein rein meningeales Syndrom zeigt das entwickelte Krankheitsbild lediglich im 3. Fall; ähnlich sind aber auch die Fälle Nr. 2, 4, 7 und 13, wo nur bedingt als Nervenparenchymläsionen bewertbare Anzeichen (Papillenhyperämie, horizontaler Nystagmus, Hyporeflexie) anzutreffen sind. Ein überzeugenderes enzephalitisches bzw. enzephalomyelitisches Bild (Pupillen- und Pyramidensymptome, schwere Somnolenz) hat sich im 5. und 10. Fall entwickelt, während wir im 1., 6. und 12. Fall im Hinblick auf die Parese bzw. die Hypo- und Areflexien ohne Störungen der Sensibilität weniger mit polyradikuloneuritischer als eher mit spinaler Vorderhornläsion rechnen müssen. Bei den Beobachtungen Nr. 8, 9 und 11 waren praktisch überhaupt keine neurologischen Symptome anwesend; hier haben wir es also mit der »grippösen« Form des Leidens zu tun, bei der lediglich der Liquorbefund auf eine Erkrankung des Nervensystems hinweist. Es muß damit gerechnet werden, daß ein Teil der »grippösen« und vielleicht auch der mit leichten meningealen Symptomen verbundenen Fälle in der täglichen Kassenpraxis (»Influenza«, »Kopfschmerzen«) zum Ablauf kommt.

Zusammengefaßt sei nochmals festgestellt, daß das gegenwärtige Krankenmaterial aus 3 »grippösen«, 3 teils abortiv poliomyelitischen, 2 (meningo-) enzephalomyelitischen und 5 meningealen Fällen besteht; unter Berücksichtigung der 9 früheren Beobachtungen [18] kamen demnach im Rahmen der Zeckenenzephalitisendemie in der Gegend von Sarkad 6 (meningo-) enzephalomyelitische, 6 — teils abortive — poliomyelitische, 6 meningeale und 4 »grippöse« Erkrankungen vor. So befinden sich die ohne Läsion des Nervenparenchyms auftretenden, rein meningealen und »grippösen« Fälle anscheinend in der Minderheit; in der Sowjetunion stellten SAMOWITSCH [29],

PANOW [24] und BEJLMAN [3], in der Tschechoslowakei HLOUCAL und SLONIM [16], in Ungarn ÁBRAHÁM [1] ähnliches fest. Die Nervenparenchymläsion tritt jedoch im allgemeinen nicht in schwerer Form auf und verläuft eher gutartig. Unser Krankenmaterial steht daher den Beobachtungen in der westlichen Sowjetunion und in der Tschechoslowakei sehr nahe ; der auffallendste Unterschied besteht darin, daß unsere Fälle selten diphatisch verlaufen.

Der Liquorbefund entspricht einer akuten entzündlichen Erkrankung des Nervensystems : Pleozytose (Lymphozytenübergewicht) und mäßige Globulinvermehrung sind fast regelmäßig vorhanden. Nach HLOUCAL und SLONIM [16] kommt schwere Pleozytose in erster Linie bei der Läsion des Nervenparenchyms, bei der meningoenzephalitischen Form vor. Unsere Erfahrungen stimmen damit nicht überein. SAMOWITSCH [29] erwähnt bei den Liquor-Chlor- und Zuckerwerten der im westlichen Gebiet der Sowjetunion heimischen Zeckenenzephalitis in 35% der Fälle ausgeprägte Hyperglykorrhachie und in 85 — 7% der Fälle ausgeprägte Hypochlororrhachie ; die Kolloidkurven sind nicht charakteristisch. Letzteres können wir auf Grund eigener Beobachtungen bestätigen ; der Chloridwert variiert jedoch, ebenso der Zuckerspiegel (der sich jedoch schwer bewerten läßt, weil eine gleichzeitige Blutzuckerbestimmung nicht erfolgte).

Im Zusammenhang mit der Differentialdiagnose können wir unseren früheren Standpunkt wiederholen : die Diagnose darf man als erwiesen betrachten, wenn sie durch die biologische Untersuchung (gegebenenfalls Virusisolierung, in der Praxis jedoch eher Neutralisations- und Komplementbindungsprobe) gestützt wird, d. h. retrospektiven Charakters ist ; eine Wahrscheinlichkeitsdiagnose kann man auf Grund der epidemiologischen Angaben (vom Gesichtspunkt der Zeckenenzephalitis endemische Gegend ; Walddarbeit, Zeckenbefall usw.) allein bei der atypischer Poliomyelitis der Erwachsenen stellen. In bezug auf die therapeutischen Maßnahmen verweisen wir gleichfalls auf unsere vorangegangene Mitteilung.

3. Die Spätsymptome der Krankheit

Fast zu gleicher Zeit mit der Entdeckung der fernöstlichen Form der Zeckenenzephalitis häuften sich auch Beobachtungen, wonach die Krankheit nicht spurlos, sondern mit Residualsymptomen heilt. Laut CHAPOVAL und GLASUNOW [4] setzen sich diese teils aus chronisch gewordenen schweren Defekten des Zentralnervensystems (z. B. Lähmungsatrophie der Halsmuskulatur und Muskulatur der oberen Extremitäten, Hemiplegien), teils aus feineren neuralen Abweichungen in Begleitung subjektiver Beschwerden (Kopfschmerzen, Müdigkeit, Erinnerungsschwäche usw.) zusammen ; SKOBLO [31] spricht von Parkinsonismus, der sich nach der Krankheit entwickelt, MELNI-

KOWA [23] von Schulter- und Extremitätenparese, Hyperkinesen und dem Auftreten epileptischer Krämpfe, KANTER [19] vom Ingangkommen der Koschewnikowschen Epilepsia part. continua. — Bei der in den westlichen Gebieten der Sowjetunion heimischen Zeckenenzephalitis hat man ebenfalls Defekte beobachtet: so bleibt laut SAMOWITSCH [29] in 17% der Fälle eine atrophische Parese der oberen Extremitäten zurück, die auch CHASIS [5] als sehr häufig bezeichnet. In der Spätphase können auch Psychosen vorkommen [11, 32]. Die Analyse des Residualbildes der Krankheit hat nach der Erkennung der »chronisch-progressiven« Form noch an Bedeutung gewonnen: nach CHUMAKOW [6] handelt es sich hier um ein spinales, bulbäres oder epileptisches Krankheitsbild, bei dem das Virus noch 6, 9 bzw. 13 Monate nach Erkrankungsbeginn im Nervengewebe nachgewiesen werden kann. PANOW [24] fand, diese chronische Form sei in westlichen Gebieten öfter zu beobachten.

Bereits aus dieser kurzen Übersicht geht hervor, daß im Bereich der Residualerscheinungen die in der akuten Phase aufgetretenen Lähmungen mehr oder minder chronische Form annehmen und auch die Atrophie der betroffenen Muskulatur oft vorkommt; in Österreich und Slowenien hat man die gleichen Erfahrungen gemacht. In der Tschechoslowakei sind die an Zeckenenzephalitis Erkrankten laut HLOUCAL [5] im allgemeinen völlig genesen; in einem Fall blieb jedoch die schwere Hypotonie und epileptische Krampfbereitschaft der Rumpf- und Extremitätenmuskulatur zurück. Unter den in Ungarn, in der Umgebung von Tatabánya, beobachteten und biologisch bestätigten 23 Fällen sahen FORNOSI und MOLNÁR [9] bei 3 Kranken die Atrophie des Schultergürtels und einer oberen Extremität, in 1 Fall die Atrophie des Lumbalabschnitts der langen Rückenmuskulatur und in 1 Fall späte Schwerhörigkeit. FORNOSI und ERŐS [8] beschrieben als Restsymptom der im Jahre 1929 im Komitat Somogy aufgetretenen Zeckenenzephalitis einen Fall von schwerer Schultergürtel- und Oberarmatrophie. Dieser Fall zeigt zusammen mit einer anderen, zu gleicher Zeit aufgetretenen, aber ohne Residualsymptome geheilten Erkrankung, daß die Zeckenenzephalitis in Ungarn bereits seit 25 Jahren vorkommt.

Es stehen indessen nur ziemlich wenige Angaben zur Verfügung, und es scheint, daß man die Spätsymptome der mitteleuropäischen und auch der einheimischen Zeckenenzephalitis bisher kaum systematischer Nachprüfung unterzogen hat. Wir haben uns daher entschlossen, unter den im Komitat Békés beobachteten und durch Serumneutralisation bestätigten Fällen diejenigen erneut zu untersuchen, bei denen seit der Krankenhausbehandlung mindestens $2\frac{1}{2}$ Jahre verstrichen sind. Von den zwischen 1950 und 1955 behandelten 20 Kranken erschienen 16 zur Untersuchung, während wir in weiteren 2 Fällen zuverlässige Informationen über das Schicksal der Kranken erhielten. Bei diesen Untersuchungen ermittelten wir auch Angaben, die uns über die nach Zeckenenzephalitis zur Entwicklung kommenden psychopatho-

logischen Syndrome orientieren. Die Angaben über die seinerzeit verlaufenen akuten Erkrankungen, die Ergebnisse der Neutralisationsproben und der eingehenden neurologischen Nachuntersuchungen der 18 Fälle finden sich in Tabelle II.*

Wir teilen unsere Fälle nach dem ursprünglichen Krankheitsbild in poliomyelitische, meningoenzephalitische, meningitische und abortive Formen ein und behandeln nachfolgend vor allem das Spätbild der poliomyelitischen Form (1., 2., 3., 8. und als symptomarmes Krankheitsbild die 13. Beobachtung). Nach dem Resultat der Nachuntersuchungen bessert sich zwar die Lähmung bei dieser Form, und die aktive Bewegungsfähigkeit ist letzten Endes ziemlich groß, aber es kommt nicht mehr zu völliger Heilung: die Kraft der seinerzeit lahmen oder paretischen Muskulatur ist auch nach Jahren verringert, und im Einklang mit den bisherigen Erfahrungen entwickelt sich Atrophie (1., 2., 8. Fall). Die partielle Funktionsfähigkeit der Muskulatur wird auch dadurch begünstigt, daß gegebenenfalls (z. B. 2. Fall) einzelne Muskelstränge auffallend hypertrophisieren und die Funktion des ganzen Muskels übernehmen; wahrscheinlich handelt es sich darum, daß einige Ganglionzellinseln im spinalen Vorderhorn erhalten geblieben sind oder reichlich regenerierten. Beachtenswert erscheinen auch die an der betroffenen Extremität beobachteten partiellen feinen Sensibilitätsstörungen (2., 8., 13. Fall), bei denen neben der Erhaltung der Lage- und Bewegungsempfindung im allgemeinen das Schmerzempfinden und gröbere Tastempfinden beeinträchtigt sind: man könnte annehmen, daß der Prozeß einen Teil der in die spinale graue Substanz eintretenden, aus der hinteren Wurzel stammenden Fasern ebenfalls betroffen hat. Die Arbeitsfähigkeit der Kranken geht der partiellen Muskelkraftsenkung ungeachtet nicht verloren, ja innerhalb gewisser Grenzen kommt auch Körperarbeit in Frage. Der symptomarme 13. Fall blieb im wesentlichen unverändert; hervorzuheben ist hingegen die 3. Beobachtung, wo sich zum Muskelschwund wahrscheinlich auch ein bulbäres Syndrom gesellte, das den Kranken schließlich zum Selbstmord trieb.

Bei der meningoenzephalitischen Form (5., 6., 12. und 17. Fall) verhält es sich ähnlich: man sieht eher ausgeprägte Besserung, wenn auch im Augenhintergrund, im Bereich der langen Bahnen usw., pathologische Anzeichen weiterhin anzutreffen sind; dementsprechend sieht man häufig subjektive Beschwerden, jedoch keine Arbeitsunfähigkeit (den Depressionsfall Nr. 17 nicht gerechnet). So ist z. B. im 6. Fall die Stauungspapille hyperämisch geworden und ist — vielleicht auf Grund der ursprünglich beobachteten vestibulären Läsion — ein feiner zerebellarer Symptomenkomplex anwesend. Im 17. Fall ist die ursprünglich beobachtete Augenmuskellähmung chronisch geworden, und sehr bemerkenswerterweise waren in 2 Fällen (Nr. 12 und 17)

* Die Fälle 1 und 9—18 sind mit den Fällen 1—11 der Tabelle I identisch; die Fälle 2—8 entsprechen den Fällen 1—4, 6 und 8—9 unserer vorigen Mitteilung [18].

konkrete psychische Abweichungen anzutreffen. — Bei der meningealen (7., 9., 10., 11. und 14. Fall) und abortiven Form (4., 15., 16. und 18. Fall) war der Nachuntersuchungsbefund unterschiedlich: ein Teil der Fälle zeigte keine bewertbare Veränderung, die Kranken waren beschwerdefrei und voll arbeitsfähig. Bei anderen jedoch (Nr. 7, 11 und 18) waren in Begleitung subjektiver Beschwerden Augenhintergrundsveränderungen, bitemporale Dekoloration, ausgeprägte Hyporeflexie zu beobachten, wozu sich im Fall 18 noch ausgeprägte psychische Abweichungen gesellten. Aus diesen Befunden darf geschlossen werden, daß bei einem Teil der Erkrankungen das Gehirn und das funktionierende Nervenparenchym selbst bei der klinisch rein meningealen oder rein abortiven Form nicht ganz verschont bleiben; diese abortive Enzephalitis geht später mit feinen, die Läsion des Nervenparenchyms bestätigenden Residualsymptomen einher.

Besondere Beachtung verdienen die Fälle, in denen später psychische Veränderungen auftraten. Bei der 12. Beobachtung sahen wir ausgesprochen gehobene Stimmung, gesteigertes Ichbewußtsein und daraus stammende betonte holothyme Doxasmen (»wichtiger, unentbehrlicher Mensch«), gewisse Ideenflut, d. h. im ganzen ein leicht manisches Bild. Im Fall Nr. 17 war das Entgegengesetzte zu beobachten: gedrückte Grundstimmung, Initiativenmangel, auffallend stilles Verhalten, d. h. das Bild leichter Depression. Der Fall Nr. 18 hingegen demonstriert die mit nicht zu bändigender Aktivität, schlechter Anpassungsfähigkeit an die Umgebung, Unerziehbarkeit und Affektivität einhergehende, unter dem Namen „Apachentypus“ bekannte Charakterveränderung. In allen 3 Fällen handelt es sich demnach um Defekte des Gefühlslebens, der Stimmung und Aktivität, d. h. in erster Linie um die pathologische Veränderung der Persönlichkeit.

Bereits GALANT [11] hat hervorgehoben, daß sich im Anschluß an Zeckenenzephalitis ein akutes, aber auch chronisches psychotisches Syndrom entwickeln kann; weitere ausgeführliche Angaben — insbesondere über die Erfahrungen des II. Weltkrieges — finden sich in der Zusammenfassung von TIMOFEEW [32]. Seiner Ansicht nach kommen psychotische Späterscheinungen bei der westlichen Zeckenenzephalitis häufiger vor und treten — vom psychasthenischen Bilde abgesehen — vor allem in der Form des depressiven sowie maniakalen Syndroms auf. — Unsere Erfahrungen entsprechen dennoch weitgehend obigen Beobachtungen; da uns jedoch über die prämorbidie Persönlichkeit, die Eigentümlichkeit der Umgebung, die temporäre Entwicklung des psychischen Bildes und dessen eventuelle Veränderungen bei unseren Kranken ausführliche Angaben nicht zur Verfügung stehen, können wir nicht mit Sicherheit behaupten, daß das psychopathologische Syndrom der 3 Fälle ohne weiteres mit der überstandenen Zeckenenzephalitis zusammenhänge. Es erscheint indessen angezeigt, die einheimische Zeckenenzephalitis in dieser Beziehung sorgfältiger zu beobachten.

Tabelle I

Nr.	Name, Alter, Wohnort	Wichtigere anamnestische Angaben		Krankenhaus		Meningale Symptome	Nervenparenchymsymptome	Pandy	Zell- zahl	Liquor Kolloid	Chlor	Zucker	Wa. R.	Bakt.	Rekonvaleszentenserum		Bemerkungen
		Aufnahme	Entlassung												Datum	Neutr. (Index)	
1.	Frau K. C. 59 j. Sarkad	Seit 9 Tagen schwach, Bauchschmerzen. Ihr Acker liegt im Waldgebiet, wo es viele Zecken gibt	1. IX. 1950	30. XI. 1950	Nackenstarre, Brudzinski-Sympotm	Somnolent, r. Arm schmerzt. 21. XI. r. Armmuskeln schwach. Bizepssehnen- und Radial-Peristreflexe fehlen, Sensorium intakt	++	—					—	4. IX. 1955	positiv 200	Gehört zur Familie des Kranken Nr. 4. Liquorzellzahl nicht frisch gezählt. Blut WaR neg.	
2.	M. V. 18 j. Sarkad	Seit einigen Tagen Kopfschmerzen, Fieber, Erbrechen. Tochter eines Jägers, geht viel in den Wald.	27. IX. 1954	28. X. 1954	Mäßige Nackenstarre, Kernig-Sympotm	Papille beidseitig hyperämisch	+	600/3						20. III. 1956	positiv 600	Blut WaR neg.	
3.	K. K. jr. 16 j. Sarkad	Hat im Wald gearbeitet, wurde mehrmals von Zecken befallen. Seit 2 Wochen Kopfschmerzen, Brechreiz.	17. IX. 1954	9. X. 1954	Nackenstarre, Kernig-Sympotm	—	++	700/3						2. VI. 1955	positiv 1000	Blut WaR neg.	
4.	L. C. 40 j. Sarkad	Sein Acker liegt im Waldgebiet, wurde mehrmals von Zecken befallen. Vor 2 Wochen Husten und Fieber. Nach 2tägigem Wohlbefinden Kopfschmerzen, Schwäche, Brechreiz.	23. VI. 1955	28. VII. 1955	Nackenstarre, Kernig-Sympotm	Horizontaler Nystagmus	+	225/3		889 mg%	46 mg%	—	—	20. II. 1956	positiv 50	Bei Aufnahme Bronchitis. Erythrozyten 4 500 000, Hb 105%, Leukozyten 8400, Se 80%, Ly 20%	
5.	B. M. 43 j. Sarkad	Arbeitet in der Forstwirtschaft, wurde vor 4 Wochen von Zecken befallen. 3 Tage später traten Kopfschmerzen, Erbrechen auf. Zeitweise Taubheitsgefühl in der l. Körperhälfte	1. VII. 1955	10. VII. 1955	—	Anisokorie. Linker inverser Radialperiostreflex, links Rossolimo-, Babinski-, Schuckowsky-Sympotm. Romberg positiv	—	15/3		819 mg%	69 mg%	—	—	22. IV. 1956	positiv 2000		
6.	G. K. 32 j. Sarkad	Waldbauer, wurde oft von Zecken befallen. Seit 5 Tagen Kopfschmerzen, Schwindelgefühl	2. VII. 1955	10. VII. 1955	—	Linker Sulc. nasolabialis verstrichen. Knie-, Achillensehnenreflexe fehlen	—	—		553 mg%	50 mg%	—	—	9. III. 1956	positiv 50		
7.	Gyulavári	„... vor 2 Wochen von Zecken befallen. Seit 2 Wochen Kopfschmerzen, Fieber	3. VIII. 1955	30. VIII. 1955	Nackenstarre, Kernig-Sympotm	Sehr träge Knie- und Achillensehnenreflexe	—	120/3	112332 100000	749 mg%	28 mg%	—	—	20. III. 1956	positiv >100	Vater des Kranken Nr. 2	
8.	F. D. 43 j. Gyulavári	Jäger, ist oft, zuletzt vor 2 Wochen, von Zecken befallen. Seit 2 Tagen Kopfschmerzen, Fieber, Erbrechen	13. VII. 1955	29. VII. 1955	—	Horizontaler Nystagmus	+	180/3	111221 000000	655 mg%	86 mg%	—	—	21. III. 1956	positiv 1000	Erythrozyten 6 200 000, Hb 90%, Leukozyten 4000, Se 74%, Mo 2%, Ly 24%	
9.	Frau K. P. 61 j. Gyulavári	War angeblich im Mai im Wald gewesen und von einer Zecke gestochen worden. Seit 10 Tagen schwach, febril, erbricht	18. VII. 1955	11. VIII. 1955	—	—	+	198/3	112222 100000	842 mg%	35 mg%	—	—	23. II. 1956	positiv >100	Erythrozyten 4 220 000, Leukozyten 6600, St 2%, Se 75%, Eos 1%, Mo 6%, Ly 17%	
10.	Á. R. 15 j. Bánkút	Hirt, wurde im Wald oft, zuletzt vor etwa 4 Wochen, von Zecken befallen. Seit 5 Tagen Kopfschmerzen, Fieber, Erbrechen	13. VIII. 1955	18. IX. 1955	Nackenstarre	Bei Aufnahme Bewusstseinstrübung, später somnolent (Beiderseits Abducensparese)	op.	600/3	100000 000	870 mg%	50 mg%	—	—	23. II. 1956	positiv >100	Erythrozyten 4 240 000, Hb 80%, Leukozyten 7800, St 6%, Se 80%, Eos 2%, Mo 4%, Ly 8%	
11.	S. B. 11 j. Gyulavári	Geht oft in den Wald, wurde häufig, zuletzt im August, von Zecken befallen. Seit Anfang September Kopfschmerzen, Erbrechen, Fieber	20. IX. 1955	10. X. 1955	—	—	—	45/3	112322 100000	889 mg%	73 mg%	—	—	19. III. 1956	positiv 600		
12.	L. S. 28 j. Sarkad	Gelegenheitsarbeiter, wurde vor 2 Wochen im Sarkader Wald von Zecken befallen. Vor 1 Woche trat »Schwäche« auf, ferner Kopfschmerzen, Schüttelfrost, Brechreiz; hat Schmerzen im Kreuz und r. Bein	9. VI. 1956	4. XI. 1956	—	R. u. Extremität schlaff, schwer paretisch. R. Knie- und Achillessehnenreflexe fehlen	++	60/3	001221 000000	703 mg%	54 mg%	—	—	25. VII. 1956	positiv 50		
13.	L. Sz. 26 j. Doboz	Waldbauer; ist in dem mit dem Sarkader Waldgebiet zusammenhängenden Wald von Doboz oft von Zecken befallen worden. Seit 2 Wochen Kopfschmerzen, 3 Tage lang Fieber. Nach 5-tägigem Wohlbefinden wieder Fieber, Kopfschmerzen, Erbrechen	26. VI. 1956	28. VII. 1956	Mäßige Nackenstarre, Kernig-Sympotm	Beide Papillen hyperämisch	+	105/3	112220 000000	620 mg%	72 mg%	—	—	25. VII. 1956	positiv >100		

Tabelle II

Nr.	Name, Alter, Wohnort	Krankenhaus- aufenthalt	Erkrankung				Datum	Nachuntersuchung		
			Neurologischer Befund		Liquor	Rekonvaleszentenserum		Subjektive Beschwerden	Neurologischer Befund	
			Pändy	Zellzahl	Datum	Neutr. index				
1. Frau K. C. 67. j. Sarkad	s. Tabelle I, Fall Nr. 1						14. VI. 1958	Leidet viel an Kopfschmerzen und temporären Schwächenfällen. Rechter Arm schwächer, fällt oft hin; r. Arm und Rücken schmerzt oft. Verrichtet Hausarbeit	Rechter M. infraspinatus, deltoideus minimal atropisch. Muskelaufwand in der Schulterabduktion, in den Ellbogengelenkbewegungen etwas schwächer. Der r. Trizepsehnenreflex stark vermindert	
2. M. V. 40 j. Sarkad	5. VI.—15. X. 1952	Nackenstarre, Muskelkraft d. l. u. Extrem. vermindert. Linker Kniestreflex fehlt. Beide Achillessehnenreflexe schwächer. Am distalen Abschnitt der l. u. Extremität subj. Hypästhesie	++	—	11. VII. 1952	>1000	5. V. 1958	Rechte u. Extremität schwach, ist zeitweise »im Krampf«, Taubheitsgefühl, knickt viel um, Das Bein mit entsprechender Methode entlastend, verrichtet Pat. Erdarbeit	Am Fundus leichte bitemporale Dekoloration. R. Pup. >1. Reaktionen normal. Sämtliche Muskeln der linken unteren Extremität partiell atrophisch, die restlichen Bündel sind jedoch gut innerviert und wölben sich vor; im M. vastus med. Fibrillation. Aktive Bewegungen mit verringelter Kraft durchführbar, bei der Dorsalflexion des Fusses Medianrotation, linker Knie- und Achillensehnenreflex schwächer. An der linken unteren Extremität taktile und Schmerzhypästhesie. Situations- und Bewegungsempfinden erhalten.	
3. I. K. 51 j. Sarkad	19. VI.—11. X. 1952	Nackenstarre, Markiertes Kernig-Symptom. Kopfmuskulatur, Schulterhebemuskeln, Deltoidei schwer paretisch, atropisch. Faradische Reizbarkeit mit hohen Werten erhalten. Rechter Trizepsehnenreflex fehlt, linker schwächer	+	75/3	11. II. 1953	100	—		Laut Information: später war die Sprache erschwert, »aus dem Munde tröpfelte Speichelk. 1952 Suizid	
4. Frau I. T. 28 j. Sarkad	9. IX.—20. IX. 1953		+	345/3	4. XI. 12. XII. 1954	> 100 > 338	30. IV. 1958	Leidet viel an Kopfschmerzen. Verrichtet Feldarbeit	Linker Mundast des Facialis schwächer, ausgestreckte Zunge deviiert nach links. Sonst keine Abweichungen	
5. Frau L. B. 45 j. Sarkad	21. IX.—22. X. 1953	Beide Papillen nasal unscharf begrenzt, links feine zentrale Facialisparesis. Beidseitig inverser Radialperiost-Reflex; beidseitig — links stärker — Schuckowsky-Symptom	+	350/3	26. IX. 4. XII. 1954	> 19 >1000	9. V. 1958	Seit der Erkrankung verschlechtertes Sehvermögen. Verrichtet Landarbeit	Am Fundus ausgeprägte bitemporale Dekoloration. Sonst keine Abweichungen	
6. M. J. 32 j. Sarkad	6. VII.—12. IX. 1954	Geringe Nackenstarre. Beidseitig Stauungspapille (2 D.); Gesichtsfeld konzentrisch eingeengt. Links vestibuläre Hypästhesie	op.	30/3	12. VI. 1955	> 50	30. IV. 1958	Selten Kopfschmerzen, Sehvermögen verschlechtert, Beinschmerzen. Arbeitet im Elektrizitätswerk	Beidseitig am Fundus hyperämische Papillen mit verschwommenen Grenzen und weiten Venen. Linker oberer und mittlerer Bauchreflex fehlt. Rechte obere Extremität weicht bei Grundversuch nach rechts aus, mit rechter Hand. Vorbeizeichen nach rechts. Keine anderen Abweichungen	
7. K. D. 32 j. Sarkad	24. VIII.— 6. X. 1954	Geringe Nackenstarre	+	130/3	16. V. 1955	> 100	28. IV. 1958	Nervöser, ermüdet rasch. Verspürt Druck in den Augen, hat zeitweise Kopfschmerzen. Wirtschaftet auf 4 Morgen Land	Beidseitig am Fundus bitemporale Dekoloration. Rechter Facialismundast ermüdbar. Sonst keine Abweichung	
8. K. K. sen. 53 j. Sarkad	17. IX.—9. XI. 1954	Nackenstarre, Kernig- und Brudzinski-Symptom. Rechte o. Extremität hypotonisch; Schultergelenkbewegungen fehlen, Ellbogen- und Handgelenkbewegungen schwach. Reflexe und Sensorium normal	op.	115/3	23. V. 1955	< 50	30. IV. 1958	Rechter Arm schwächer: vermag damit keine Last zu heben und nicht zu hacken. Verrichtet Landarbeit	Rechter M. deltoideus, Oberarm, Unterarm, Thenar und Hypotenar atrophischer, Muskelkraft schwächer; Fibrillation im M. deltoideus. Opposition, Extension der Finger mangelhaft. Rechter Trizepsehnen-, Bizepsehnen-, Radialperiost-Reflex stark vermindert. Im Bereich der rechten oberen Extremität subj. taktile und Schmerzhypästhesie; Lage- und Bewegungsempfindung intakt	
9. Frau J. P. (M. V.) 22 j. Gyulavári	s. Tabelle I, Fall Nr. 2						26. V. 1958	Keine Beschwerden. Arbeitet als Waschfrau	Keine Abweichung	
10. K. K. jr. 20 j. Sarkad	s. Tabelle I, Fall Nr. 3							Laut Information des Vaters (1958) völlig beschwerdefrei		
11. L. C. 43 j. Sarkad	s. Tabelle I, Fall Nr. 4						14. VI. 1958	Morgens oft Kopfschmerzen mit Schwindelgefühl. Verrichtet Landarbeit	Am Fundus bitemporale Papillendekoloration; beim Seitwärtsblicken horizontaler Nystagmus ($r > 1$).	
12. B. M. 46 j. Sarkad	s. Tabelle I, Fall Nr. 5.						28. IV. 1958	Leidet zeitweise an Kopfschmerzen. »Liebt die Ruhe; die Stadt, viele Menschen machen ihn nervös.«	Linke Pup. >r. Pup. Linker oberer Bauchreflex träger. Links Schuckowsky-Symptom. Ausgeprägte Euphorie, verstärktes Ichbewusstsein (er sei sein wichtiger, unentbehrlicher Mann auf dem Hofe), geringe Ideenflut, Logorrhoe	
13. G. K. 35 j. Sarkad	s. Tabelle I, Fall Nr. 6						25. IV. 1958	Mitunter Kopfschmerzen. Arbeitet bei der Kleinbahn	Beide Knie-, rechter Achillensehnenreflex fehlen. Linker Achillensehnenreflex verringert. An linker unterer Extremität subj. taktile und Schmerzhypästhesie von der Inguinalgegend abwärts; Lage- und Bewegungsempfindung bewahrt.	
14. Gy. V. 55. j Gyulavári	s. Tabelle I, Fall Nr. 7						26. V. 1958	Keine Beschwerden. Arbeitet als Nachtwächter	Keine Abweichung	
15. F. D. 46 j. Gyulavári	s. Tabelle I, Fall Nr. 8						19. VI. 1958	Keine Beschwerden	Horizontaler Nystagmus	
16. Frau K. P. 64 j. Gyulavári	s. Tabelle I, Fall Nr. 9						25. IV. 1958	Keine Beschwerden	Keine Abweichung	
17. A. R. 18 j. Bánkút	s. Tabelle I, Fall Nr. 10						14. V. 1958	Leidet oft an Kopf- und Magenschmerzen; Augen sind lichtempfindlich. Schwindelgefühl, verstimmt	Linksseitig komplette Abducenslähmung. Beim Grundversuch divergiert r. Hand rechts, mit r. Hand Vorbeizeigen nach rechts. Beim Romberg geringe Schwankung. Auffallend still, initiativarm, gedrückte Stimmung, verzögerte Antworten	
18. S. B. 14 j. Gyulavári	s. Tabelle I, Fall Nr. 11						1. V. 1958	Hat oft und tagelang Kopfschmerzen und seit der Erkrankung ein »sehr unangenehmes Wesen«, ist ungehorsam, heftig, die Eltern und die Schule »können seiner nicht Herr werden«. Das Schulzeugnis ist mittelmäßig, nur Rechnen geht leicht	Bitemporale Dekoloration am Fundus. Kniestreflex beidseitig, Achillensehnenreflex links stark vermindert	

Unsere Erfahrungen zusammenfassend, dürfen wir feststellen, daß jene Formen der im Komitat Békés aufgetretenen Zeckenenzephalitis, die anfangs sicher mit einer Läsion des Nervengewebes einhergehen, d. h. die poliomyelitischen und die enzephalitischen (meningoenzephalitischen) Formen, über die subjektiven Beschwerden hinaus auch nach Jahren noch anwesende Residualsymptome (Muskelatrophie, Augenhintergrundsveränderungen, Anzeichen einer Läsion der langen Bahnen usw.) verursachen, obgleich im allgemeinen beträchtliche Besserung wahrgenommen werden kann und der Zustand nicht zum Verlust der Arbeitsfähigkeit führt. Die einer Läsion des funktionierenden Nervenparenchyms entsprechenden neuralen Abweichungen sind nach Abklingen der reinen meningealen und abortiven Form ebenfalls mehrmals vorzufinden; sie sind im allgemeinen unbedeutend, treten aber vor allem bei denjenigen Kranken in Erscheinung, bei denen ausgeprägte subjektive asthenische Beschwerden bestehen. Die von anderen Autoren erwähnte »chronisch-progressive« Form kommt also unter unseren Fällen entweder überhaupt nicht oder zumindest sehr selten vor; an diese Form können wir höchstens bei den mit späten psychischen Veränderungen einhergehenden 3 Kranken sowie dem Fall Nr. 3 (Muskelatrophie, später mit Bulbärssymptomen) denken.

4. Die Histopathologie der Zeckenenzephalitis

Was das Verhältnis der Zeckenenzephalitis zu den anderen »neurotropen« Viruserkrankungen betrifft, so kann im gegebenen Fall (z. B. bei der »poliomyelitischen« Form der akuten Phase) zweifellos klinisch Ähnlichkeit in Richtung der Heine—Medinschen Krankheit in Erscheinung treten, die sich auch im histopathologischen Bild widerspiegelt: nach JERVIS und HIGGINS [17], ferner HAYMAKER, SATHER und HAMMON [14] entsprechen die von der Zeckenenzephalitis verursachten Rückenmarkveränderungen in jeder Hinsicht den bei der Heine—Medinschen Krankheit beobachteten. Eine gewisse Abweichung besteht in der Kleinhirnrinde: auf die Läsion der Purkinjeschen Zellen bei Zeckenenzephalitis haben auf Grund tierexperimenteller Untersuchungen SILBER und SHUBLADSE [27] hingewiesen, und auch HAYMAKER, SATHER und HAMMON [14] heben in ihrem Fall den Defekt der Purkinje-Zellen hervor. SEMENOVA TYAN SANSKAJA und CHAPOVAL [30] fassen die Histopathologie der Zeckenenzephalitis folgendermaßen zusammen: In erster Linie ist im allgemeinen die graue Hirnsubstanz betroffen, und die schwersten entzündlichen und degenerativen Veränderungen befinden sich im zervikal-spinalen Vorderhorn; kranialwärts nimmt die Schwere der Läsionen ab; in der Oblongata sind die Hypoglossus-, die Vaguskerne und die Oliva inferior, in der Brücke fast der ganze Querschnitt, im Kleinhirn die

Purkinjeschen Zellen, im Mesenzephalon die obere Mammillarregion, der Oculomotoriuskern und die Substantia nigra lädiert; die Stammganglien sind nur leicht geschädigt; in der Rinde sieht man fast überall Gliaknoten und Ganglienzellgeneration.

Mit der Histopathologie der Erkrankungen von Versuchstieren hat sich in Ungarn KÖRNYEY [21] beschäftigt: in der Kleinhirnrinde der mit dem tschechoslowakischen und ungarischen Virus infizierten Mäuse war Infiltration und Defekt der Purkinje-Zellen zu sehen und auch Rückenmarkschädigung anwesend. Für die Krankheit wäre demnach Neurotropismus den Purkinje-Zellen gegenüber kennzeichnend, und histopathologisch gehört die Zeckenenzephalitis nach der SPATZSchen Einteilung zu den »fleckförmigen Polioenzephalitiden mit Bevorzugung des Hirnstamms«.

Da die in Ungarn bei Menschen auftretende Zeckenenzephalitis bisher histopathologisch noch nicht untersucht worden ist, wollen wir nachfolgend die klinisch-anatomischen Angaben eines einschlägigen Falles mitteilen, in dem die klinische Diagnose durch die biologische Untersuchung unterstützt wurde.

Fall Nr. 1. E. P., 53j. Landarbeiter aus Gyulavári, wurde am 24. VI. 1955 in die Nervenabteilung des Krankenhauses in Gyula aufgenommen. Er hatte im Sarkader Wald gemäht und war oft, zuletzt vor einer Woche, von Zecken befallen. Seit 4 Tagen bestehen Fieber und Sprachstörungen, er vermag den r. Arm nicht zu bewegen.

Status: schwer somnolent, deliriert; Fieber 39,2, Bradykardie. — Ödematöse Papillen, Pupillen — R. normal, Blickschwäche nach links, I. Mundwinkel minimal behindert. Die aktive Bewegung der r. oberen Extremität — von den Fingerbewegungen abgesehen — fehlt, die Sehnenperiostreflexe sind auslösbar; I. Trizepssehnenreflex fehlt. Bauchdecken-, Crema-sterreflex fehlen beidseitig, Kniestreflexe sind schwächer, Achillessehnenreflexe stark verringert. Sensorium, Kleinhirn lassen sich nicht untersuchen, feine choreiforme Spontanbewegungen in der Mundmuskulatur und in den Fingern und Zehen. Nackenstarre, Kernig- und Brudzinski-Symptome. — Handtellergroße Dämpfung in der l. Lunge, darüber röchelnde Atmung. — Blutbild: Erythrozyten 5 600 000, Leukozyten 16 400; Ju 2%, St 6%, Se 79%, Ly 13%. Im Liquor Pándy-R. opaleszierend, Zellzahl 360/3.

Behandlung: Dehydratation, Penicillin, Aureomycin, Transfusion, Strophantin und Kardiaka. Der Kreislauf verschlechtert sich weiterhin, am 25. VI. Exitus.

Diagnose: Meningoenzephalitis (Zeckenenzephalitis).

Obduktionsbefund: Bronchopneumonia confluens I. inf. sin., Bronchitis catarrhalis diffusa; Degeneratio parenchymatosa myocardii, renum et hepatis.

Anlässlich der nach 2 Stunden vorgenommenen Gehirnsektion (Befund: stark hyperämische Hämorrhagien) wurden Gehirnteile unter sterilen Kautelen in 50%-igen Glyzerin konserviert und an die Virusabteilung des Staatlichen Instituts für Gesundheitsweisen in Budapest übersandt. Resultat: nach Anreicherung an der Choriollantoismembran des Hühnerembryos blieb die Tierimpfung negativ; als aber die geimpften Mäuse mit Zeckenenzephalitis-Virus (2 L. D. 50) superinfiziert wurden, gingen 4 von 9 Tieren, bei der Wiederholung 5 von 10 Tieren, d. h. etwa 50% ein, während der Verlust bei der Kontrollserie 80—90% betrug (Dr. F. FORNOSI).

Histopathologischer Befund: Lymphozytäre Infiltration und kleine Blutungen in den weichen Hirnhüllen. Aus kleineren, mikroglialen Polybasten und einigen Lymphozyten bestehende, auch mit Gefäßen verbundene Gewebsinfiltrationen in den motorischen, frontalen, parietalen und Ammonshornregionen der Rinde, die praktisch immer in der 3—5. Schicht anwesend sind (Abb. 1). Zwischen den größeren Pyramidenelementen der 3. und 5. Schicht sieht man mehrere blasses, geschwollene Nervenzellen und beginnende Neuronophagie. Spärliche perivaskuläre Infiltrationen (Lymphozyten) im Bereich der Substantia perforata ant., in der subkortikalen Marksubstanz vereinzelt kleine Gliaknoten. Der Nucl. caudatus, das Pallidum und der laterale Teil des Thalamus ist praktisch intakt; im medialen Tha-

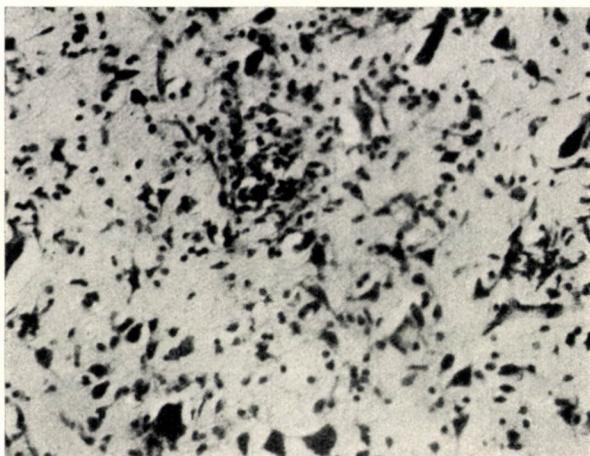


Abb. 1. Fall Nr. 1. Umschriebene Infiltrationen in der motorischen Rinde. Nissl-Färbung, Mikrophotogramm, etwa 150fache Vergrößerung

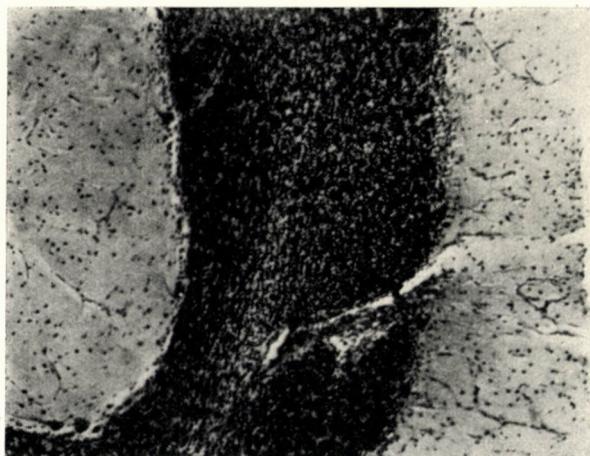


Abb. 2. Fall Nr. 1. Defekt der Purkinjeschen Zellen in der Kleinhirnrinde. Nissl-Färbung, Mikrophotogramm, etwa 80fache Vergrößerung

Iamusabschnitt und in der Tubergegend sieht man unscharf begrenzte, massive Gewebsinfiltrationen, in denen die Ganglienzellen verschwunden sind. In der grauen Substanz des vordersten Aqueductusabschnitts sind schwere perivaskuläre Lymphozyteninfiltrate und wieder aus mikrogliaen Polyblasten sowie hämatogenen Elementen bestehende Gewebsinfiltrationen zu sehen; Degeneration der Ganglienzellen, Neurophagie. Nucl. ruber und C. Luysii sind intakt, in der Substantia nigra sieht man verstreute, lockere Gewebsinfiltrationen.

In der Rinde der Kleinhirnhemisphäre fehlen viele Purkinje-Zellen, in einigen Regionen mehr als die Hälfte (Abb. 2); bei den schwer erkrankten Purkinje-Zellen kommt es zur Bildung von Neuronophagie (Abb. 3). Im Bereich des Nucl. dentatus cerebelli befinden sich sehr viele umschriebene Gewebsinfiltrationen von verschiedener Größe. Verstreute, umschriebene Gewebsinfiltrationen sieht man — stellenweise von Ganglienzelldefekten begleitet —

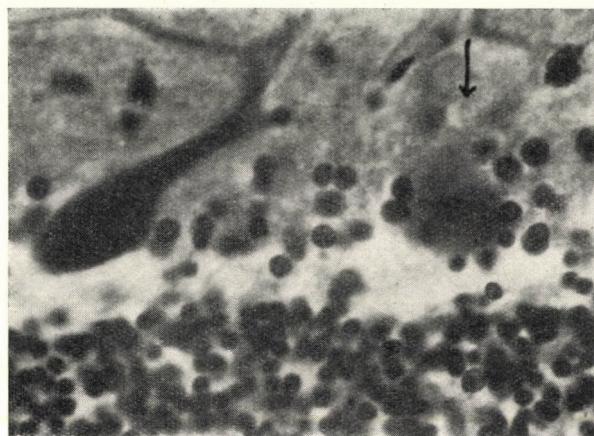


Abb. 3. Fall Nr. 1. Lädierte Purkinje-Zelle, beginnende Neuronophagie in der Kleinhirnrinde.
Nissl-Färbung, Mikrophotogramm, etwa 500fache Vergrößerung

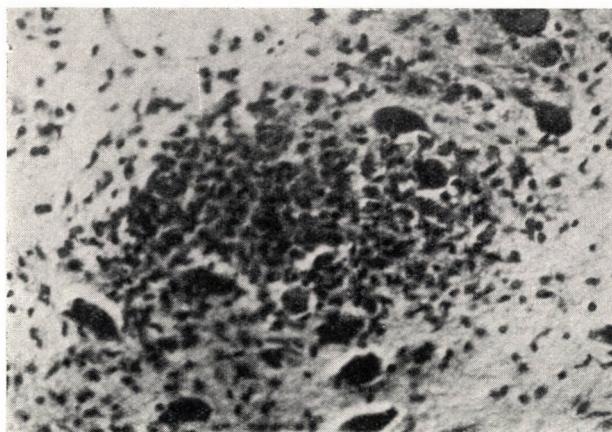


Abb. 4. Fall Nr. 1. Umschriebene Gewebsinfiltration in der Oliva inferior. Nissl-Färbung,
Mikrophotogramm, etwa 250fache Vergrößerung

auch im ventralen Ponsabschnitt, im Griseum pontis; ausgeprägter erscheinen sie in der Substantia reticularis tegmenti, wo man verstreut Neuronophagie sieht. In der Oblongata sind einige perivaskuläre Infiltrationen anwesend; der Hypoglossuskern ist intakt, im dorsalen Vaguskern befinden sich akute perivaskuläre Blutungen. Im Vestibulkarkern, im Goll-Burdach-Kern, in der Zone des Nucl. ambiguus und der Substantia reticularis sind ausgedehnte Gewebsinfiltrationen anwesend, ein großer Teil der Ganglienzellen ist degeneriert, und auch Neuronophagie ist sichtbar. In der Oliva inferior finden wir sehr zahlreiche umschriebene Gewebsinfiltrationsherde (Abb. 4), in denen die Ganglienzellen zum Teil verschwunden sind.

In den Vorder- und Seitenhörnern des unteren zervikalen Rückenmarks sieht man diffuse, lockere Gewebsinfiltration und Gliosis; ein Teil der motorischen Ganglienzellen fehlt, ihre Mehrzahl färbt sich homogen dunkel an; zahlreiche Neuronophagien und Noduli residuales sind vorhanden; auf einer Seite ist der Prozeß erheblich ausgeprägter. Die massive Gewebsinfiltration an der zerviko-thorakalen Grenze erscheint auch im Hinterhorn (Abb. 5).

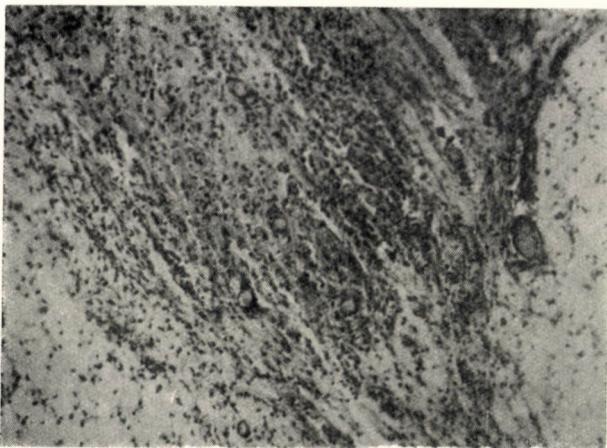


Abb. 5. Fall Nr. 1. Schweres Gewebsinfiltration im Hinterhorn der grauen Substanz des unteren zervikalen Rückenmarks. Nissl-Färbung, Mikrophotogramm, etwa 120fache Vergrößerung

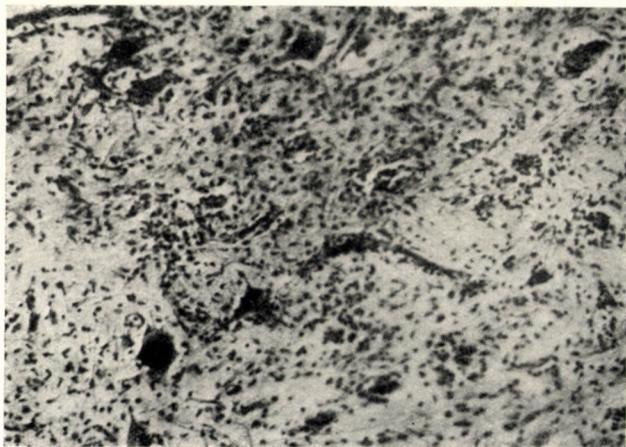


Abb. 6. Fall Nr. 1. Gewebsinfiltration, Ganglienzelldefekt, Noduli residuatae im Vorderhorn der grauen Substanz des lumbalen Rückenmarks. Nissl-Färbung, Mikrophotogramm, etwa 120fache Vergrößerung

Im Bereich des lumbalen Vorderhorns sind die Gewebsinfiltrationen und die Gliose vielleicht noch ausgeprägter (Abb. 6), neben mikroglären Polyblasten sieht man auch verstreute Lymphozyten; im Vergleich zum zervikalen Abschnitt sind hier die Ganglienzellen vielleicht weniger geschädigt. Verstreute meningeale und perivaskuläre Lymphozyteninfiltrationen. — Der Plexus chorioideus weist keine bewertbare Abweichung auf.

Der Kranke hat auf dem von der Zeckenenzephalitis bedrohten Gebiet gearbeitet, wo er vor der Erkrankung mehrmals von Zecken befallen worden war, und zwar zu einem Kulminationszeitpunkt der Zeckenenzephalitis, im Monat Juni. Im klinischen Bild ist neben den meningealen Symptomen

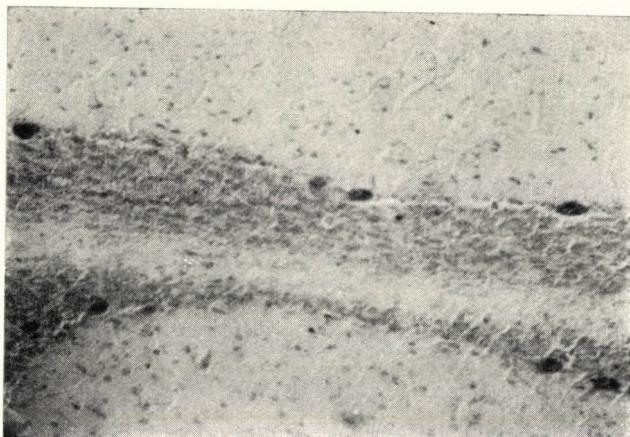


Abb. 7. Fall Nr. 2. Purkinjezellendefekt in der Kleinhirnrinde. Nissl-Färbung, Mikrophotogramm, etwa 120fache Vergrößerung

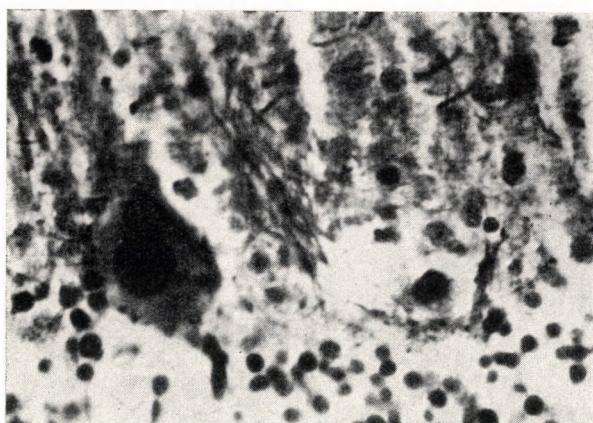


Abb. 8. Fall Nr. 2. Zurückgebliebener Axonenkorb an der Stelle einer zugrunde gegangenen Purkinjeschen Zelle. Silberimprägnation nach Schulze—Gross, Mikrophotogramm, etwa 600fache Vergrößerung

an erster Stelle die Monoparese der r. oberen Extremität zu erwähnen, die im Hinblick auf das Fehlen pathologischer Pyramidenreflexe eher nuklear bedingt erschien. Hierzu gesellten sich später als Gehirnstammsymptom feine choreiforme Spontanbewegungen. Die unaufhaltsame Kreislaufverschlechterung zeigte zentralen, bulbären Charakter. All dies entspricht der meningoenzephalo-polioenzephalitischen Form der Zeckenenzephalitis, und diese Diagnose fand ihre Stütze im Ergebnis der biologischen Laboruntersuchung: obwohl die mit der Gehirnsubstanz des Kranken nach Anreicherung geimpf-

ten Versuchstiere nicht erkrankten, zeigten sie nach Superinfektion mit dem Standard-Zeckenvirus im Vergleich zum Verhalten der Kontrollserie (80—90%iger Ausfall) ausgeprägten Schutz (50%iger Ausfall).

Die histopathologischen Charakteristika des Falles lassen sich wie folgt zusammenfassen : 1. Als mesodermale Komponente trat diffuse meningeale und ziemlich spärliche perivaskuläre Lymphozyteninfiltration auf. 2. In der grauen Substanz des Zentralnervensystems : im spinalen Vorderhorn (seltener im Hinterhorn), in der Oblongata, Brücke, in den Kleinhirnkernen, im Mesenzephalon und in der grauen Substanz der III. Hirnkammer sowie in der Rinde sieht man verstreut aus mikroglialen Polyblasten sowie wenigen hämatogenen Elementen bestehende diffus-fleckartige und mehr umschriebene Gewebsinfiltrationen ; in kaudo-oraler Richtung wird die Schwere der Infiltrationen im allgemeinen geringer. Sehr charakteristisch sind die Gewebsinfiltrationsherde der Oliva inferior. 3. Im Bereich der schwereren Infiltrationen besteht auch Ganglienzelldestruktion ; es tritt jedoch der Defekt der motorischen Ganglienzellen des spinalen, vor allem des zervikalen Vorderhorns hervor, wozu sich — als ein Prozeß von nahezu gleicher Intensität — der auch zahlenmäßig schwere Schwund der Purkinje-Zellen der Kleinhirnrinde gesellt. 4. Die Beteiligung der weißen Substanz rückt ganz in den Hintergrund. — Das histopathologische Bild unserer Zeckenenzephalitisfälle entspricht also in jeder Hinsicht den Beobachtungen, die wir in den bisherigen einschlägigen Angaben finden, außerdem treten grundsätzlich jene kennzeichnenden Züge hervor (z. B. ausgedehnte, aber mit der Parenchymläsion nicht parallel gehende mesodermale Reaktion, die fleckige oder umschriebene Gewebsentzündung der grauen Substanz, selbständige Ganglienzellerkrankung), die im Zusammenhang mit »neurotrophen« Viruserkrankungen allgemein bekannt sind.

Nachdem das klinische Bild der Zeckenenzephalitis gegebenenfalls an das der Heine—Medinschen Krankheit erinnert kann, wollen wir folgende histologische Abweichungen hervorheben : 1. Die geweblichen Infiltrationen können sich bei der Zeckenentphalitis auch auffallend auf das spinale Hinterhorn erstrecken ; die umschriebenen Infiltrationsherde der Oliva inferior sind bei der Zeckenenzephalitis sehr charakteristisch ; kortikale Infiltrationen sieht man bei der Zeckenenzephalitis nicht nur in der motorischen Rinde. 2. Der Ganglienzelldefekt ist bei der Zeckenenzephalitis nicht nur im spinalen Vorderhorn, sondern auch in der Kleinhirnrinde : an den Purkinje-Zellen sehr auffallend ; unsere Beobachtungen bestätigen demnach die Tatsache der Kleinhirnrindendestruktion, ohne daß wir behaupten könnten, die Neurotropie des Zeckenenzephalitisvirus sei allein gegen die Purkinje-Zellen gerichtet. Der Encephalitis japonica gegenüber besteht in Übereinstimmung mit den Feststellungen von HAYMAKER, SATHER und HAMMON [14] folgende Abweichung : Bei letzterer Erkrankung erleidet die Hirnrinde viel schwerere

Schädigungen, und die Gewebsinfiltrationen weisen nicht fleckartigen, sondern nodulären Charakter auf; die Encephalitis epidemica zeigt gleichfalls eine ganz andere Lokalisation.

Das hirnpathologische Bild der Zeckenenzephalitis ist demnach sehr charakteristisch, und es ergibt sich die Frage, ob die Diagnose auf Grund der histopathologischen Untersuchung gestellt werden kann; offenbar wird der entscheidende Gesichtspunkt die Feststellung des ausgedehnten Defektes der Purkinje-Zellen sein. Nach GRINSCHGL [13] kann man die Erkrankung von der Heine—Medinschen Krankheit histopathologisch nicht differenzieren, nachdem BAKER und CORWALL [2] nachgewiesen haben, daß in der Kleinhirnzone bei mehr als 75% der »bulbären« Poliomyelitiden Abweichungen zu sehen sind und hierbei auch die Kleinhirnrinde betroffen wird. Indessen heben gerade BAKER und CORNWALL [2] hervor, daß die Läsion der Purkinje-Zellen (Chromatolyse, Fragmentation, Pyknose usw.) bei der Heine—Medinschen Krankheit in der Vermiszone in 25% der Fälle in Erscheinung tritt und höchstens 8% der Zellen berührt; die Purkinje-Zellen der Hemisphären waren nur in 11 von 75 Fällen geschädigt, und zwar betraf die Schädigung lediglich 5,5% aller Zellen. Bei der Heine—Medinschen Krankheit kommt es demnach, wie auch den Angaben von KÖRNYEY [20] sowie PETTE, DEMME und KÖRNYEY [25] entnommen werden kann, zu einer ganz unbedeutenden Erkrankung der Purkinje-Zellen, was aber zu dem auch zahlenmäßig großen Defekt in scharfem Gegensatz steht, der bei Zeckenenzephalitis in der Kleinhirnrinde bereits im Übersichtsbild sofort auffällt.

Zur Veranschaulichung obiger Ausführungen teilen wir nachfolgend die klinisch-histopathologischen Befunde der »ponto-bulbo-zervikalen Poliomyelitis« eines Erwachsenen mit, bei dem bereits die anamnestischen Angaben Verdacht auf Zeckenenzephalitis erweckten; die Diagnose wurde jedoch mit großer Wahrscheinlichkeit durch die histopathologische Untersuchung bestätigt.

Fall Nr. 2. Sz. L., 46j. Mann, Waldarbeiter, wurde am 13. VIII. 1950 in die Nervenabteilung des Krankenhauses in Gyula aufgenommen. Vor der Erkrankung hatte er längere Zeit im Sarkader Wald gearbeitet; von Zeckenbefall wissen seine Angehörigen nichts. Seit 2 Tagen bestehen Fieber, Schüttelfrost, Brechreiz, Erbrechen. Schmerzen im Nacken und in der Kreuzgegend. Seit 24 Stunden sind die Hände gelähmt, den Kopf vermag er nicht zu bewegen.

Status: Augenhintergrund intakt, Pupillen-R. normal, beidseitig Abducensparese, beim Seitwärtsblicken grober horizontaler Nystagmus. Der labiale Ast des r. Facialis paratetisch. — Die Kopffixier-, Schultergürtel- und obere Extremitätenmuskulatur gelähmt, die Diaphragmen bewegen sich nicht. Eigen- und Fremdreflexe der oberen Extremitäten, Bauchdeckenreflexe (mit Ausnahme des r. mittleren) fehlen. Untere Extremitäten normal, lebhafte Knie- und Achillensehnenreflexe, beidseitig Babinski- und Schuckowsky-Symptom. Nackenstarre, oberes und unteres Brudzinski- und Kernig-Symptom. Über 40° Fieber. Im Liquor Pandy-R.+, Zellzahl 1050/3.

Behandlung: Transfusion, Dextrose-Strophantin, Salizylat, Penicillin, Lobelin, Strychnin. — Somnolent, am Abend desselben Tages Exitus durch Atemlähmung.

Pathologisch-anatomischer Befund: Myocarditis et endocarditis chr., Hypertrophia et dilatatio cordis; Hypostasis et oedema pulmonum; Degeneratio parenchymatoso hepatis et renum; Induratio cyanotica lienis.

Histopathologischer Befund: In der Pia des lumbalen Rückenmarks, besonders in der Region der Fissura media ant., lockere lymphozytäre, auch einige Leukozyten enthaltende Infiltrate; überall im Rückenmark perivaskuläre Lymphozyteninfiltrationen. In der ventralen und seitlichen Region der lumbalen Vorderhörner fallen teils konfluierende, teils noch umschriebene Gewebsinfiltrationen auf, die aus Mikroglia- und hämatogenen Elementen, Leukozyten und Lymphozyten, bestehen; im ganzen Vorderhorn diffuse Gliavermehrung. Die Mehrzahl der motorischen Ganglienzellen ist intakt, eventuell die Tigroidstruktur getrübt; in den Infiltrationen oder in ihrer unmittelbaren Umgebung sieht man Noduli residuales. Umschriebene Infiltrationen im Hinterhorn und in den seitlichen und vorderen Strängen der weißen Substanz. — In den Vorder- und Hinterhörnern des Dorsalmarks sind die Infiltrationen wieder anwesend und ebenso im Seitenhorn sowie in der weißen Substanz nachweisbar; Neurophagie ist nicht zu sehen, obwohl Ganglienzellen fehlen. — In den Vorderhörnern des spinalen Rückenmarks progrediert der Prozeß sehr stark, und sowohl in der ventral-seitlichen Region als auch im Hinterhorn konfluieren die Herde. Man sieht praktisch keine intakten Ganglienzellen, obwohl geschrumpfte Elemente selbst in den Infiltrationen vorzufinden sind; ziemlich viele Noduli residuale. Auch im Seitenstrang sind Herde nachweisbar.

Der ganze Oblongataquerschnitt, die Hypoglossus-, dorsalen Vagus-, Vestibulärkerne usw., die Substancia reticularis, Oliva inf., ja auch die ventralen Pyramiden sind voller Gewebeinfiltrationsherde, die häufig auch mit kleinen Gefäßen zusammenhängen; in den größeren Herden sieht man fast überall die Destruktion der Grundsubstanz. Die Ganglienzellen sind im allgemeinen intakt, jedoch im Bereich der Herde verschwunden. Schwere perivaskuläre Infiltrate. — Im Ponsbereich treten die Herde sowohl im Tegmentum wie ventral in den Brückengerüsten massenhaft in Erscheinung und erstrecken sich hier auf die weiße Substanz.

Die sehr ausgedehnte Läsion der Purkinje-Zellen fällt bereits in den Überzichtsbildern der Kleinhirnhemisphäre auf: sehr viele Purkinje-Zellen fehlen (Abb. 7), außerdem sind zahlreiche weitere Ganglienzellen tigroidarm, geschwollen, eventuell im Zerfall; auch Neuronophagie ist wahrnehmbar. In den Silberimprägnationspräparaten sind in der Umgebung der zugrunde gegangenen Purkinje-Zellen die aus dem Geflecht afferenter Axone bestehenden Körbe noch anzutreffen (Abb. 8). Im Str. granulosum keine bewertbare Abweichung. Die Kleinhirnerne sind intakt, schwere perivaskuläre Infiltrationen im Hilus des Nucl. dentatus. — Im Mesenzephalon tauchen die Herde in der oberen Mammillarregion, in der die Wand des Aquaeductus bildenden grauen und weißen Substanz sowie in der Substantia nigra auf. Ein selbständiger Ganglienzellprozeß ist nicht anwesend. Zahlreiche Herde sitzen im Thalamus und in der Wand der III. Hirnkammer. — Die Ganglienzellen des Striatum und der Hirnrinde sind intakt, man sieht einige sehr spärliche Mikrogliaherde an der Grenze des 4. und 6. Feldes sowie im 6. und 8. Feld.

In diesem Fall wiesen die anamnestischen Daten an und für sich auf die Möglichkeit der Zeckenenzephalitis hin: der Kranke hatte als Waldarbeiter in einem mit Zeckenenzephalitis infizierten Wald gearbeitet und erkrankte im Sommer an »ponto-bulbo-zervikaler«, d. h. für die Zeckenenzephalitis bezeichnender akut-nuklearer Lähmung. Vom üblichen Bild der Heine-Medinschen Krankheit weicht im histopathologischen Befund vielleicht bereits die schwere Läsion des spinalen Hinterhorns und der ventralen Ponszone sowie die Beteiligung der weißen Substanz ab; der Defekt der Purkinje-Zellen ist indessen von einem Ausmaß, das bei der Heine-Medinschen Krankheit nicht und (von der den Menschen kaum infizierenden looping ill abgesehen) nur bei der Zeckenenzephalitis vorkommt. So kann man im vorliegenden Fall an der Richtigkeit der auf Grund des histopathologischen Befundes gestellten Diagnose der Zeckenenzephalitis kaum zweifeln. Es scheint demnach, daß die Zeckenenzephalitis gegebenenfalls auch nach den pathologischen Veränderungen und insbesondere dem Verhalten der Purkinje-Zellen, d. h. auf Grund des pathohistologischen Bildes diagnostiziert werden kann.

ZUSAMMENFASSUNG

Es wurden weitere 13 biologisch bestätigte Fälle von Zeckenenzephalitis mitgeteilt, die bei Personen auftraten, die sich im Sarkader Wald (Komitat Békés) aufgehalten hatten. Die Krankheit ist von Mai bis einschließlich Oktober und am häufigsten im Juni zu beobachten; die Inkubationszeit dauert 3 Tage bis 3 Wochen; diphänischer Verlauf wurde nur in 2 Fällen beobachtet. Das klinische Bild des Leidens entspricht dem der im Westen der Sowjetunion und in der Tschechoslowakei beobachteten Zeckenenzephalitis. In der gegenwärtigen Erkrankungsreihe kamen 2 meningoenzephalitische, 3 (teils abortive) poliomyelitische, 5 meningeale und 3 »grippöse« Formen vor. Nach sämtlichen bisherigen Erfahrungen sind die mit einer Läsion des Nervenparenchyms verbundenen Erkrankungen relativ öfter zu beobachten. Bei der »grippösen« Form ist der neurologische Befund negativ, und die Infektion des Nervensystems geht nur aus dem Liquorbefund hervor.

Zwecks Feststellung der Residualsymptome der Zeckenenzephalitis wurden 16 Personen, die in den Jahren 1950—1955 an Zeckenenzephalitis erkrankt waren, mindestens $2\frac{1}{2}$ Jahre nach der Krankenhausbehandlung nach untersucht und in weiteren 2 Fällen authentische Informationen beschafft. In 1 der 5 zur poliomyelitischen Form rechnenden Fälle entwickelten sich später bulbäre Symptome; in 3 Fällen war jedoch die Lähmung gebessert, und die Kranken verrichteten Arbeit; in 1 Fall zeigte das symptomarme Bild kaum eine Veränderung. Bei den 4 seinerzeit meningoenzephalitischen Symptome aufweisenden Kranken bestehen gleichfalls ausgeprägte Residualsymptome und subjektive asthenische Beschwerden, und in 2 Fällen traten auch psychopathologische Veränderungen auf, doch kann vom Ausfall der Arbeitsfähigkeit — vielleicht den Fall von Depressionssyndrom ausgenommen — auch hier nicht die Rede sein. Ein Teil der Kranken, die an der meningealen oder abortiven Form erkrankt waren (insgesamt 9 Personen), erschien völlig symptom- und beschwerdefrei; in den restlichen Fällen lagen jedoch subjektive Beschwerden und feine neurologische Abweichungen vor; in 1 Fall war ebenfalls eine psychische Abweichung, die dem Apachentypus entsprechende Persönlichkeitsveränderungen, zu beobachten.

Im histopathologisch untersuchten Fall Nr. 1 (im Waldgebiet arbeitender Bauer, vorangegangener Zeckenbefall, Erkrankung im Juni) wurden klinisch meningeale Symptome, Monoparesie an der rechten oberen Extremität und feine choreiforme Spontanbewegungen im Endstadium beobachtet. Nach Impfung von Mäusen mit der Gehirnsubstanz zeigten die Tiere dem Standard-Zeckenvirus gegenüber unzweifelhafte Immunität. Die histopathologische Untersuchung ergab neben einer diffusion mesodermalen Komponente schwere Gewebsinfiltrationen der grauen Substanz, die in der spinalen grauen Substanz am ausgeprägtesten und kranialwärts immer schwächer in Erscheinung traten, obwohl auch die Gehirnrinde lädiert war. Der Ganglienzelldefekt war am schwersten im zervikalen und im lumbalen spinalen Vorderhorn, auch die Destruktion der Purkinje-Zellen doch ist sehr auffallend. Die Zeckenenzephalitis lässt sich demnach aus dem histopathologischen Bild, vor allem aus dem Defekt der Purkinje-Zellen, mit großer Wahrscheinlichkeit diagnostizieren, was auch durch eine zweite Beobachtung veranschaulicht wird.

LITERATUR

1. ÁBRAHÁM, K.: Orv. Hetil. 1177 (1955).
2. BAKER, A. B., COWNALL, S.: Arch. Neurol. Psychiat. (Chicago) 71, 455 (1954).
3. BELJMAN, E. L.: Nevropat. i psihatr. 19/2, 21 (1950).
4. CHAPOVAL, A. N., GLASUNOV, I. S.: Nevropat. i. d. t. 9/1—2, 38 (1940).
5. CHASIS, G. K.: Nevropat. i. d. t. 54, 224 (1954).
6. CHUMAKOV, M. P.: Vortrag am mikrobiologischen Kongress in Prag, 1949.
7. DAVIDENKOW, S. N., PIGURINA, M. M., KULKOWA, E. F., POKROWSKAJA, O. A.: Klinischesk. Med. 2, 19 (1952).
8. FORNOSI, F., ERŐS, A.: Orv. Hetil. 1134 (1955).
9. FORNOSI F., MOLNÁR, E.: Orv. Hetil. 993 (1952).
10. FORNOSI, F., MOLNÁR, E.: Orv. Hetil. 154 (1954).
11. GALANT, I. B.: Amer. Rev. Soviet Med. 7, 428 (1943—44).
12. GALLIA, F.: Excerpta Med. VIII, 1, 457 (1948).
13. GRINSCHGL, G.: Bull. Wld. Hlth. Org. 12, 535 (1955).
14. HAYMAKER, W., SATHER, G. E., HAMMON, W.: Arch. Neurol. Psychiat. (Chicago) 73, 609 (1955).
15. HLOUČAL, L.: Schweiz. med. Wschr. 83, 78 (1953).

16. HLOUCL, L., SLONIM, D.: Schweiz. med. Wschr., **85**, 1088 (1954).
17. JERVIN, G. A., HIGGINS, G. H.: J. Neuropath. **10**, 1 (1953).
18. JUBA, A.: Acta Med. Hung., **9**, 337 (1956).
19. KANTER, W. M.: Nevropat. i. d. t. II/7—**8**, 28 (1940).
20. KÖRNYEY, I.: Dtsch. Z. Nervenheilk. **130**, 15 (1933).
21. KÖRNYEY, I.: Acta Med. Hung. Suppl. 6. 119 (1954).
22. KREJCI, J.: Presse Med. **74**, 1084 (1949).
23. MELNIKOWA, E. J.: Nevropat. i psihiatr. **17/5**, 26 (1948).
24. PANOW, A. G.: Nevropat i psihiatr. **20/2**, 29 (1951).
25. PETTE, H., DEMME, H., KÖRNYEY, I.: Dtsch. Z. Nervenheilk. **128**, 125 (1932).
26. PROPPER-GRASCHTSCHENKOW, N. I.: Acta Med. URSS, **3**, 202 (1940).
27. SILBER, E., SHUBLADSE, A. K.: Zschurn. mikrobiol. epid. i immunbiol. **6**, 23 (1946).
28. SZAJNA, M.: Pol. Tyg. lek. **9**, 1625 (1954).
29. SAMOWITSCH, N. W.: Nevropat. i psihiatr. **19/2**, 19 (1950).
30. SEMENOWA TYAN-SANSKAJA, W. W., CHAPOWAL, A. N.: Опыт сов. мед. в великой отечественной войне, 1941—45, **26**, 146 (1949).
31. SKOBLO, M. S.: Nevropat. i psihiatr. **17/5**, 30 (1948).
32. TIMOFEW, N. N.: Опыт сов. мед. в великой отечественной войне 1941—45, **26**, 193 (1949).
33. VERLINDE, J. D., VAN TONGEREN, H. A. E., PATTYN, S. R., ROSENZWEIG, A.: Bull. Wld. Hlth. Org. **12**, 565 (1955).
34. VESEJAK-ZMIJANAC, J., BEDJANIC, M., RUS, S., KMET, J.: Bull. Wld. Hlth. Org. **12**, 513 (1955).

К ИЗУЧЕНИЮ ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИХ СВОЙСТВ ДИАФИЛЛИНА (ТЕОФИЛЛИН-ЭТИЛЕНДИАМИНА) В КЛИНИЧЕСКИХ БОЛЕЗНЕЙ

М. Е. СЛУЦКИЙ

II И III КАФЕДРЫ ЦЕНТРАЛЬНОГО ИНСТИТУТА УСОВЕРШЕНСТВОВАНИЯ ВРАЧЕЙ
НА БАЗЕ КЛИНИЧЕСКОЙ БОЛЬНИЦЫ ИМ. Д-РА С. П. БОТКИНА

(Поступило 2. Ноября 1958 г.)

В настоящее время все более широкое распространение в клинике внутренних и нервных болезней получают водорастворимые соединения теофиллина. Наиболее популярное из них — теофиллин-этилендиамин — применяется в лечении больных бронхиальной астмой (4, 5, 12, 36, 32, 48, 49, 54), грудной жабой (6, 9, 10, 27, 42, 30, 31, 38, 45), при инфарктах миокарда (9, 10, 52, 39, 16, 45), гипертонических кризах, мозговых инсультах (11, 34, 53), в качестве диуретика при застойной недостаточности сердца (3, 8, 20, 37, 43, 44, 51), для купирования приступов печеночной колики (17, 25, 18) и т. д.

Несмотря на широкое применение диафиллина (эуфиллина) в клинике внутренних болезней, вопрос о его терапевтической эффективности в лечении некоторых болезней сердечно-сосудистой системы, наиболее рациональных способах введения в организм, дозировке, а также о механизме его влияния на функцию ряда органов и систем человеческого организма до настоящего времени служит предметом спора и разногласий. Так, например, не существует единого мнения относительно механизма действия эуфиллина на сердце и, в частности, его расширяющего влияния на венечные сосуды сердца, а в связи с этим и о целесообразности его применения в лечении больных с хронической коронарной недостаточностью. Весьма противоречивы литературные данные относительно гипотензивных свойств препарата и его терапевтической ценности в лечении гипертонической болезни, а также при нарушениях периферического кровообращения. Не совсем ясен механизм благотворного влияния эуфиллина при сердечной астме, мозговом инсульте, аритмиях дыхания.

Хотя диуретическое действие эуфиллина признается большинством авторов, данные исследователей относительно влияния препарата на почечный кровоток, фильтрационно-реабсорбционную функцию почек, участие так называемых экстраренальных факторов весьма противоречивы.

Уточнение механизма мочегонного действия диафиллина представляет не только теоретический интерес, но имеет и большое практическое значение, позволяя ставить более обоснованные показания и противопоказания.

зания к применению препарата, как одного, так и в комбинации с другими диуретиками.

Не менее противоречивы данные исследователей относительно непосредственного механизма бронхолитического действия эуфиллина, наиболее рациональных способов введения препарата для купирования приступов бронхиальной астмы, дозировке препарата и наличия противопоказаний к его применению.

Перед нами была поставлена задача уточнения фармакологических свойств и терапевтической активности диафиллина при некоторых внутренних болезнях на основе широкого клинико-фармакологического изучения действия препарата с применением ряда инструментально-диагностических методик.

В основном наши исследования были посвящены изучению влияния диафиллина на сердечно-сосудистую систему, дыхание и диурез.

Исследования проводились нами в двух направлениях: клинико-экспериментальном и терапевтическом.

Клинико-экспериментальный раздел работы включает в себя изучение непосредственного влияния диафиллина на устранение приступа стенокардии, его купирующего эффекта на высоте приступа бронхиальной астмы, а также установление степени и длительности действия препарата на сердечно-сосудистую систему, дыхание и фильтрационно-реабсорционную функцию почек в кратковременных наблюдениях. Для решения клинико-экспериментальных задач мы широко использовали ряд инструментально-диагностических методик, включая электрокардиографические, динамокардиографические, пневмографические, плетизмографические, пневмотахометрические, окси гемометрические и другие виды исследования.

Задачей терапевтического раздела явилось уточнение терапевтической эффективности диафиллина в лечении ряда заболеваний сердечно-сосудистой системы и органов дыхания, разработка показаний и противопоказаний к его применению, изыскание наиболее рациональных способов введения в организм, изучение продолжительности действия препарата, наличия кумуляции или привыкания к препарату, возможных побочных токсических симптомов.

Для уточнения специфиности фармакологического действия диафиллина препарат назначался циклически с обязательным включением в межкурсовые интервалы индиферентных веществ (плацебо).

В ряде случаев проводилась сравнительная терапия кофеином и некоторыми другими медикаментами.

Влияние диафиллина на сердечно-сосудистую систему

Всего исследовано 106 больных, из них 37 женщин и 69 мужчин в возрасте от 27 до 73 лет. По нозологическим единицам больные распределились следующим образом: склероз венечных артерий сердца и атеросклеротический кардиосклероз — 31, гипертоническая болезнь — 27, пороки сердца — 19, атеросклеротический кардиосклероз в сочетании с пневмосклерозом и эмфиземой легких — 12, бронхиальная астма и пневмосклерозы — 8, тиреотоксическая дистрофия миокарда — 1, посттравматическая энцефалопатия и вегетативная дистония — 3, язвенная болезнь — 12, перстной кишке — 3, лимфосаркома переднего средостения — 1 и забрюшинная гематома — 1 больной.

Влияние на миокард. — Результаты, полученные с помощью динамокардиографического исследования, подтверждают литературные данные о положительном инотропном влиянии эуфиллина на мышцу сердца (20, 21, 22, 46, 47). После однократного внутривенного введения 0,24—0,36 гр. диафиллина 10 больным гипертонической болезнью и атеросклеротическим кардиосклерозом без симптомов застойной недостаточности сердца у 8 из них на динамокардиограмме отмечено увеличение зубцов и продолжительности фазы быстрого изгнания и укорочение фазы изометрического напряжения желудочек. При контрольных исследованиях с внутривенным введением 0,25 кофеина в 20 мл. 40% раствора глюкозы, так же как и при введении одной глюкозы аналогичных изменений на динамокардиограмме не получено. Инотропный эффект эуфиллина кратковремен и длится не более 5—10 минут.

Усиление сократительной функции миокарда, очевидно, зависит от непосредственной стимуляции миокарда диафиллином, а не является следствием первично усилившегося кровотока, так как одновременно зарегистрированная ЭКГ может иногда обнаруживать изменения электрической активности сердца, характерные для ухудшившегося кровоснабжения сердечной мышцы.

Влияние однократного внутривенного введения 0,24 гр. диафиллина на частоту пульса изучалось нами у 87 больных по данным плетизмографического, электрокардиографического и динамокардиографического исследований.

У подавляющего большинства исследованных (77 больных) внутривенное введение эуфиллина либо не влияло на частоту сердечных сокращений, либо вызывало кратковременное учащение или урежение его менее 10 ударов в 1 мин. Лишь у одной больной отмечено учащение пульса с 66 до 100 ударов в минуту.

Результаты собственных исследований не позволяют подтвердить литературные указания на улучшение проводимости по автономной системе сердца после введения эуфиллина (19, 21, 13).

При изучении 180 ЭКГ, снятых до и через различные сроки после внутривенного введения 0,24—0,36 гр. диафиллина в 20 мл. 40% р-ра глюкозы у 32 больных (причем у 8 из них исходная ЭКГ указывала на нарушение дромотропной функции сердца), ни в одном случае мы не могли отметить улучшения проводимости по автономной системе сердца.

В то же время выявилось другое свойство диафиллина — способность возбуждать гетеротропные очаги миокарда.

После внутривенного введения 0,24 гр. диафиллина у 2 больных появилась бигеминия и в одном случае — групповая предсердная и желудочковая экстрасистолия.

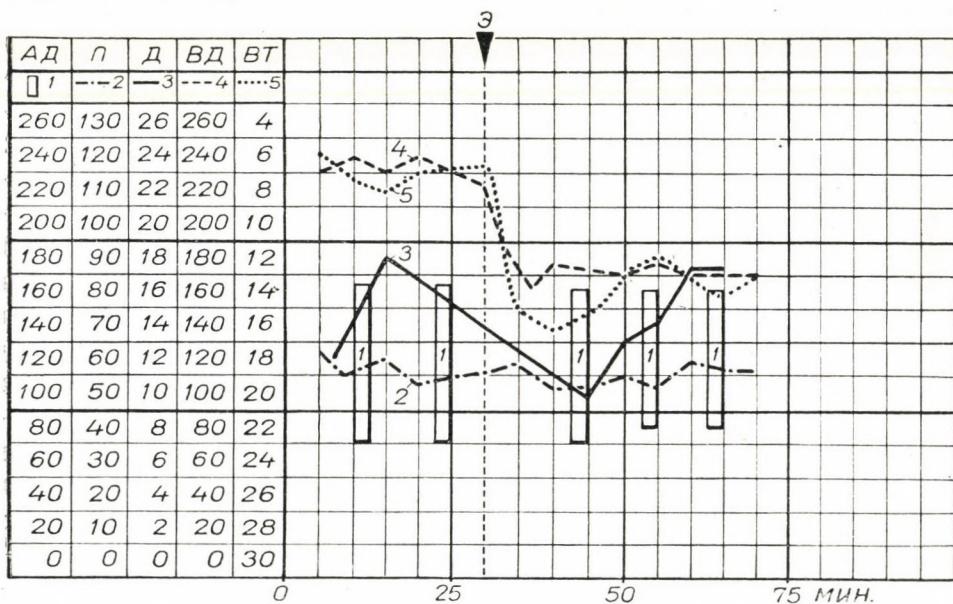


Рис. 1. Влияние однократного внутривенного введения 0,24 эуфиллина на пульс, дыхание, артериальное и венозное давление и венозный тонус у больного Г.

Условные обозначения: 1 — артериальное давление в мм Hg; 2 — пульс в 1 мин; 3 — число дыханий в 1 мин; 4 — венозное давление в мм H_2O ; 5 — венозный тонус в мм

Венозное давление и скорость кровотока. — Непосредственный эффект внутривенного введения 0,24 гр. диафиллина на венозное давление и скорость кровотока изучен нами у 30 больных, большинство из них имело симптомы застойной недостаточности сердца II-III степени.

У 24 из 25 больных после введения диафиллина отмечено падение венозного давления, причем у 18 это снижение было значительным (от 40 до 120 мм. водн. ст.).

Падение венозного давления, в общем, было тем круче, чем выше был его исходный уровень.

Наиболее выраженное падение венозного давления отмечалось обычно через 5—10 минут после окончания вливания диафиллина и держалось на этом уровне еще 5—10 минут, после чего медленно повышалось, не достигая, однако, исходных цифр в течение одного — полутора часов.

У 5 больных, где одновременно с длительной флеботензиометрией (по Мориц-Табора) исследовалось влияние диафиллина на венозный тонус по Вотчалу, отмечен полный параллелизм в изменении обоих показателей (см. рис. 1.).

Таким образом, наши исследования не подтверждают мнение авторов (29, 40), связывающих падение венозного давления после введения в вену терапевтических доз диафиллина исключительно с его стимулирующим воздействием на миокард, увеличением минутного объема сердца и последующим перераспределением крови между артериальной и венозной системами.

Инотропный эффект эуфиллина длится не более 15 минут, тогда как снижение венозного давления удерживается в течение 1—1,5 часов. Кроме того, никак нельзя объяснить снижение венозного давления усилением сократительной функции сердца у больного с лимфосаркомой переднего средостения, где имелось препятствие оттoku крови из венозного русла вследствие сдавления опухолью верхней полой мены.

При подобных обстоятельствах главную причину снижения венозного давления следует искать в расширении периферических вен, resp. понижении венозного тонуса, что и подтверждается плеизомографическими исследованиями.

При исследовании скорости кровотока по цититону (lobelinu) во всех 15 случаях через 5 минут после внутривенного вливания 0,24 гр. диафиллина отмечено ускорение кровотока, причем у 9 больных это ускорение превышало 11—31 секунду.

В то же время скорость кровотока по флюоресцеину на участке «плечо-ухо» (у этих же больных) под влиянием введения диафиллина значительно не менялась (рис. 2.).

Значительное ускорение «цититонового» кровотока (время от момента введения вещества в вену до первого глубокого вдоха) после введения диафиллина, очевидно, обусловлено его возбуждающим влиянием на дыхательный центр, снижением порога возбудимости хеморецепторов аортально-каротидной зоны и улучшением проведения нервного импульса в синапсах.

Артериальное давление. Непосредственный эффект внутривенного введения диафиллина (0,24—0,36) на артериальное давление изучен нами у 86 больных, из них у 36 исходное давление было нормальным, у 37 — выше 140/90 и у 13 — ниже 100/70 мм. рт. ст.

В группе больных с нормальными исходными цифрами АД внутривенное введение диафиллина только в 2 случаях вызвало изменение системического давления более 20 мм. рт. ст. (в одном повышение, в другом —

понижение) и в 5 случаях диастолического давления более 10 мм. рт. ст. (в 4 повышение и в одном — понижение).

Из 37 больных — «гипертоников» снижение систолического давления более 20 мм. отмечено у 10 и повышение его у 4 больных, а снижение диа-

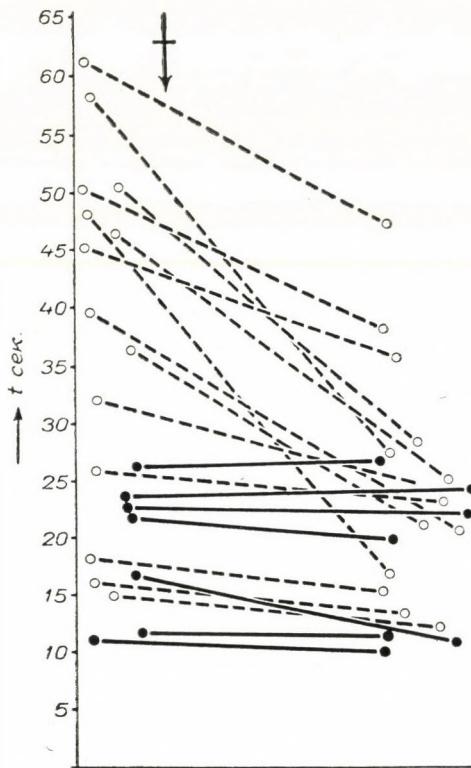


Рис. 2. Влияние диафиллина на скорость кровотока.
 — Скорость кровотока по флюресцензу.
 - - - Скорость кровотока по ЦИТИОНУ.

столического давления более 15 мм. рт. ст. наблюдалось у 7 и повышение его у 3 больных.

Улучшение субъективного состояния больных, уменьшение или прекращение головных болей, головокружений и других тягостных для больного симптомов после введения диафиллина могло не только не сопровождаться снижением артериального давления, но иметь место даже при одновременном его повышении.

Возможно, что уменьшение «гипертензивных» головных болей зависит от повышения тонуса мозговых сосудов и уменьшения их перерастяжения высоким артериальным давлением (41).

В случае так называемых энцефалопатических болей благоприятное действие эуфиллина может быть связано с уменьшением внутричерепного давления (26) вследствие изменения проницаемости гемато-энцефалического барьера и усиления тока жидкости из перикапиллярных пространств в сосудистое русло.

Полученные нами данные не позволяют нам согласиться с мнением авторов (9, 54), считающих наличие гипотонии противопоказанием к внутривенным вливаниям эуфиллина. Ни у одного из 13 больных с низкими исходными цифрами артериального давления не наступило его дальнейшее снижение; в 6 случаях повысилось систолическое и в 9 — диастолическое давление.

Коронарный кровоток. Эффективность диафиллина в лечении больных с коронарной недостаточностью изучено нами у 55 больных, из них 12 женщин и 43 мужчин в возрасте от 32 до 73 лет.

Влияние диафиллина на частоту и интенсивность ангинозных приступов клинически прослежено нами у 37 больных с частыми приступами стенокардии. У остальных больных изучался непосредственный эффект препарата на ангинозную боль, его влияние на ЭКГ, динамокардиограмму, плецизмограмму.

У 14 из 37 больных назначение диафиллина вело к урежению приступов стенокардии, к уменьшению интенсивности и продолжительности ангинозных болей.

Из 9 больных, где внутреннее вливание диафиллина производилось на высоте приступа стенокардии, в 6 случаях мы наблюдали отличный купирующий эффект препарата, однако у 3 из них идентичное действие на ангинозную боль оказывало внутривенное введение одной глюкозы.

У 16 больных введение диафиллина не оказывало влияния на частоту приступов стенокардии. В то же время внутривенное введение 0,24—0,36 гр. диафиллина у 3 из 10 больных этой группы вызвало изменения на ЭКГ, характерные для ухудшения кровоснабжения миокарда.

У 7 из 37 больных энтеральное и внутривенное введение диафиллина вело к сокращению безболевого межприступного периода и интенсификации ангинозных болей, а у 3 больных внутривенное введение диафиллина явились непосредственной причиной возникновения приступа стенокардии.

Анализ клинического материала обнаруживает наличие совершенно определенной группы больных с симптомами вегетативной дистонии, где обычные терапевтические дозы диафиллина могут вызвать токсические симптомы, связанные с перераздражением коры головного мозга и высших вегетативных центров. Назначение диафиллина этим больным нередко сопровождалось учащением приступов стенокардии, сердцебиением, потливостью, резким возбуждением, бессонницей, головной болью, судорожными подергиваниями конечностей.

Однако внутривенное вливание диафиллина вело иногда к провоцированию ангинозных болей у больных с коронаросклерозом без выраженной вегетативной дистонии. В подобных случаях правомерно предположить возникновение относительной ишемии более энергично работающей под влиянием диафиллина сердечной мышцы без адекватного увеличения кровотока через склерозированные, неспособные к оптимальному расширению венечные сосуды, что и подтверждается при изучении одновременно зарегистрированных ЭКГ и динамокардиограмм (девиация интервала ST и уменьшение зубца Т на ЭКГ при одновременном увеличении зубцов и продолжительности фазы быстрого изгнания крови из желудочков на динамокардиограмме).

С другой стороны, во многих случаях положительного влияния диафиллина на течение коронарной болезни нельзя исключить фактор внушения (веры во врача, в новое лекарство), так как подобное же действие оказывало применение индиферентных веществ.

В литературе встречаются попытки объяснить улучшение самочувствия больных («ощущение полного благополучия» по Бойеру 14) не сердечно-сосудистым эффектом эуфиллина, а его стимулирующим воздействием на ПНС. Такое объяснение приемлемо прежде всего для таких случаев, где диафиллин оказался более эффективно купирующим боль средством чем нитроглицерин, тогда как последний неизмеримо больше и постояннее снижает артериальный тонус как коронарных, так и периферических сосудов (21, 47).

Особо благоприятное действие диафиллина при сочетании ангинозных болей с сердечной астмой находит свое объяснение в устранении левожелудочковой недостаточности вследствие увеличения ударного объема сердца и вторичного увеличения коронарного кровотока. При этом уменьшение легочного застоя дополняется отличным бронхолитическим действием диафиллина.

Периферический кровоток. Влияние диафиллина на периферический кровоток исследовалось с помощью пальцевой плеизографии по Б. Е. Вотчalu у 51 больного, из них 12 женщин и 39 мужчин в возрасте от 27 до 74 лет.

После внутривенного введения 0,24—0,36 гр. диафиллина объемный пульс (ОП) увеличился у половины всех больных, а у 20 из 51 больных — уменьшился. Даже у одного и того же больного в разные дни реакция артериального тонуса на введение диафиллина могла быть различной.

Изменение артериального притока под влиянием введения диафиллина не было однородным: в 15 случаях из 30 имело место уменьшение, а в 13 — увеличение его.

Более закономерным было снижение венозного тонуса (ВТ), особенно в группе больных с застойной недостаточностью сердца.

Внутривенное введение диафиллина примерно у одной трети всех больных (у 18 из 51) влекло за собой появление или усиление волнообразности плетизмографической кривой (волн II и III порядка).

В то же время у 2 больных одновременно с купированием ангинозных болей отмечалось «успокоение» плетизмограммы.

Разнообразие полученных данных относительно влияния диафиллина на тонус периферических сосудов находит свое объяснение в том, что окончательная реакция сосудов зависит от преобладания местного (сосудорасширяющего) или центрального (сосудосуживающего) действия препарата.

Влияние диафиллина на диурез

Влияние диафиллина на диурез изучено нами у 38 больных, из них у 16 женщин и 22 мужчин в возрасте от 26 до 65 лет.

По нозологическим единицам больные распределились следующим образом: пороки сердца — 18, атеросклеротический кардиосклероз — 10, гипертоническая болезнь — 4, легочное сердце — 3, тиреотоксическая дистрофия миокарда — 1, амилоидно-липоидный нефроз — 1 и бронхиальная астма — 1 больной. У 34 больных имели место симптомы недостаточности кровообращения II-В и III степени (по Стражеско—Василенко).

Диафиллин давался в течение 2—3 дней с такими же короткими двухтрехдневными интервалами. Такой «шахматный» порядок назначения диафиллина обеспечивал возможность не только правильной оценки его диуретического действия, но и позволял сравнивать эффективность препарата при различных способах введения на одном и том же больном.

Диуретический эффект диафиллина оценивался положительным при закономерном увеличении диуреза не менее, чем в полтора раза.

Лучший диуретический эффект мы наблюдали при внутривенном введении диафиллина по 0,48 гр. в сутки (у 13 из 14 больных). Хороший диуретический эффект отмечен у 21 из 34 больных после внутривенного введения диафиллина по 0,24 в сутки.

Влияние внутримышечных инъекций диафиллина на диурез изучено нами лишь у 3 больных. В дальнейшем мы решили воздержаться от этого способа введения, так как, несмотря на добавление 2% р-ра новокаина, внутримышечные инъекции были резко болезнены и не вели к сколько-нибудь значительному увеличению диуреза.

Применение диафиллина в свечах по 0,4—0,6 гр. в сутки вызвало увеличение диуреза у 3 из 19 больных. Непостоянный и нерезко выраженный диуретический эффект после применения диафиллина в свечах, очевидно, зависел от неполного всасывания препарата из прямой кишки.

Более эффективным явилось применение диафиллина в микроклизмах (40—50 мл. 1% р-ра), обусловившее хороший диурез у 4 из 6 больных. Однако длительное введение оказалось невозможным вследствие резкого раздражающего действия препарата на слизистую прямой кишки.

Из 24 больных, получавших комбинированную терапию внутримышечными инъекциями меркузала с внутривенными вливаниями диафиллина, у 19 мы могли отметить потенцирующее влияние диафиллина на меркузоловый диурез. Такая комбинированная диафиллин-меркузоловая терапия оказалась успешной даже в так называемых ртутнорезистентных случаях.

Для выяснения влияния, оказываемого диафиллином раздельно на фильтрационную и реабсорбционную функцию почек, у 12 больных проводилась проба Реберга до и после внутреннего введения 0,24 гр. диафиллина в 20 мл. 40% р-ра глюкозы.

Уменьшение реабсорпций в канальцах почки после введения диафиллина отмечено у всех 12 больных, а увеличение клубочковой фильтрации от 1,7 до 63,6 мл/мин. у 8 больных.

В основном, увеличение диуреза зависело, повидимому, от угнетения канальцевой реабсорпции, так как это увеличение имело место у 4 больных даже при одновременном уменьшении количества клубочкового фильтрата от 0,5 до 21,2 мл/мин. В то же время увеличение клубочковой фильтрации без выраженного уменьшения канальцевой реабсорпции у больного М. не сопровождалось значительным увеличением диуреза. Только в одном случае значительное увеличение минутного диуреза могло быть отнесено за счет увеличения клубочковой фильтрации с 43,7 до 107,3 мл/мин. Это был единственный больной, который, несмотря на наличие симптомов застойной недостаточности сердца, не получал прежде препараты наперстянки.

Таким образом, можно полагать, что при сердечной декомпенсации диафиллин может действовать двояко:

а) При недостаточной дигитализации введение препарата приводит к значительному увеличению минутного объема, сердца, что в сочетании с его расширяющим действием на сосуды почек обусловливает выраженное увеличение почечного кровотока и ускорение фильтрации в клубочках.

б) Специфическое же действие препарата заключается в угнетении реабсорпции в канальцах почки воды и электролитов (43, 44).

Нами получены некоторые данные, свидетельствующие в пользу первичного «экстракоронарального» действия диафиллина.

Внутривенное введение диафиллина вызвали увеличение выделения отечной жидкости и концентрации хлоридов в ней у 2 больных, где вследствие угрожающего нарастания отеков, не уступавших строфантино-меркузоловой терапии пришлось прибегнуть к механическому дренажу тканевой жидкости.

Влияние диафиллина на дыхание

Бронхолитическое действие. Влияние диафиллина на устранение и предупреждение приступов бронхиальной астмы прослежено нами у 32 больных, из них у 15 женщин и 17 мужчин в возрасте от 21 до 68 лет.

У 22 из них длительность заболевания колебалась от 10 до 46 лет. Течение болезни у 25 больных было осложнено одновременным наличием диффузного или очагового пневмосклероза, эмфиземой легких или бронхэктомиями; у 4 из них диагностировано легочное сердце. У 4 больных имели место симптомы нарушения кровообращения II—III степени вследствие одновременного наличия атеросклеротического кардиосклероза или гипертонической болезни.

У 19 из 28 больных внутривенное введение 0,24—0,48 гр. диафиллина в 20 мл. 40% р-ра глюкозы на высоте приступа бронхиальной астмы вело к устраниению приступов удышья и исчезновению (или уменьшению) свистящих хрипов в легких в ближайшие 5—10 минут, а иногда еще до извлечения иглы из вены.

Весьма эффективным способом купирования приступов бронхиальной астмы явилось введение диафиллина в микроклизме и в аэрозоле. Инстилляция 30—50 мл. 1% раствора диафиллина через введенный в прямую кишка (на глубину в 8—10 см.) катетер купировала тяжелые приступы удышья у 7 из 11 больных в течение ближайших 5—10 минут.

Введение в аэрозоле даже сравнительно небольшой дозы диафиллина (0,06—0,12) оказывало купирующее действие на легкие и средней тяжести приступы бронхиальной астмы у 15 из 16 больных. Ингаляция более концентрированных растворов диафиллина (0,48 гр.) у 4 из 6 больных вызвало обильное экспекторирующее действие.

Внутривенное введение диафиллина или применение его в микроклизме было эффективно в 6 из 10 адреналинрезистентных случаев; у 4 из этих 6 больных введение диафиллина способствовало восстановлению утраченной реактивности к адреналину.

Менее эффективным оказалось применение диафиллина в свечах (0,2—0,4), купировавшие приступы удышья лишь у 2 из 10 больных.

Мало эффективным оказалось также введение диафиллина с профилактической целью. Предупреждение возникновения приступов или уменьшение их частоты после внутривенного вливания 0,24—0,36 диафиллина на ночь отмечено только у 2 из 10, при введении в микроклизме (0,3—0,5) у 3 из 9, а в свечах (0,3—0,5) — у 5 из 19 больных.

У 6 из 28 больных даже внутривенное введение диафиллина не всегда вело к устраниению приступа удышья, а у 3 больных бронхолитический эффект препарата полностью отсутствовал.

У 5 больных внутривенное или ректальное введение диафиллина вызывало появление головной боли, томноты, рвоты. У одной больной после внутривенного введения 0,24 диафиллина усилилось удушье, цианоз, появились судороги.

Одновременным назначением люминала (и других барбитуратов) или добавлением к микроклизме 1,5—2,0 хлоралгидрата удалось предупредить появление побочных токсических симптомов у 3 из 5 больных.

Клинические наблюдения, указывающие до известной степени на бронхолитическое действие диафиллина, дополняются объективными данными спирометрии и тахометрии.

Влияние диафиллина на жизненную емкость легких (ЖЕЛ) и мощность выхода и входа (по данным пневмотахометрии) изучено нами у 45 больных, из них у 24 больных бронхиальной астмой (1 группа), у 9 — пневмосклерозами и эмфиземой легких, с одышкой но без выраженных приступом удушья (2 группа) и у 12 больных с кардиогенным пневмосклерозом (3 группа).

У 14 из 15 больных бронхиальной астмой после внутривенного вливания 0,24 диафиллина отмечено увеличение ЖЕЛ, причем у 7 из них оно превышало 500 мл.

Значительное увеличение жизненной емкости легких (более 500 мл) отмечено также у 10 из 19 больных этой группы сразу же после ингаляции вчетверо меньшей дозы аэрозоль-диафиллина (0,06). У остальных больных с увеличением дозы диафиллина до 0,24—0,48 отмечалось дальнейшее увеличение показателей спирометрии и пневмотахометрии, но максимальное увеличение ЖЕЛ достигалось лишь через 15—20 минут после ингаляции, т. е. через период, необходимый для резорбции препарата из дыхательного тракта и слизистой полости рта.

В группе больных с пневмосклерозом и эмфиземой легких без приступов удушья внутривенное вливание диафиллина (0,24) не привело к увеличению ЖЕЛ ни у одного из 5 больных, а применение аэрозоля диафиллина (0,06—0,48) оказалось эффективным лишь у 1 из 6 больных. Даже при отсутствии увеличения ЖЕЛ после введения диафиллина в ряде случаев отмечено значительное увеличение мощности выхода.

В группе больных с кардиогенным пневмосклерозом внутривенное введение 0,24—0,36 диафиллина обусловило увеличение ЖЕЛ у 3 из 11 больных. В одном случае имело и место значительное увеличение ЖЕЛ после ингаляция 0,24 диафиллин-аэрозоля.

Отсутствие выраженного увеличения ЖЕЛ у большинства больных 2. и 3. группы объясняется большим удельным весом органических изменений, обуславливающих нарушение бронхиальной проходимости. Однако применение более чувствительных тестов, какими являются определение мощности выдоха и степень артериализации крови при вдыхании чистого кислорода,

и здесь обнаруживает наличие функциональных нарушений, устраниющихся или уменьшающихся после введения диафиллина (и других бронхолитических средств).

Действительно, при определении с помощью ушного оксиметра (и оксигемографа) степени и быстроты артериализации крови при вдыхании чистого кислорода у 8 из 12 больных отмечено более быстрое и значительное насыщение крови кислородом после внутривенного 0,24 гр. диафиллина (см. рис. 3).

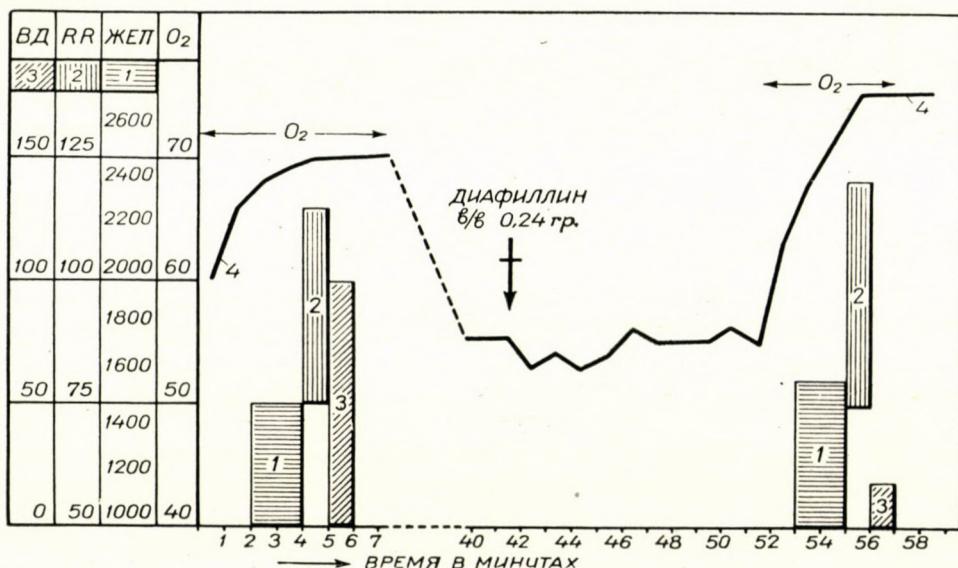


Рис. 3. Влияние диафиллина на степень и скорость артериализации крови. (Больной Г-ев 68 лет. Д-з: Диффузный пневмосклероз. Эмфизема легких.)

Условные обозначения: 1 — жизненная емкость легких (ЖЕЛ); 2 — артериальное давление (RR); 3 — венозное давление (ВД); 4 — показания ушного оксиметра в относительных единицах

Менее чувствительным тестом улучшения бронхиальной проходимости после введения диафиллина явилось пневмотахографическое исследование. Большой частью (у 16 из 18 больных), несмотря на поразительное субъективное улучшение и увеличение ЖЕЛ, пневмотахографическая кривая, не претерпевала изменений.

Надо полагать, что при длительном нарушении бронхиальной проходимости складывается определенный тип дыхания («манера дышать» по Б. Е. Вотчалу), сохраняющийся длительное время даже после устранения факторов, обусловивших его появление.

Мы не можем дать удовлетворительного объяснения отмеченному нами факту непостоянства, или даже полного отсутствия бронхолитического эффекта диафиллина у некоторых больных бронхиальной астмой. Вряд ли это может быть связано с тахифилаксией. Часто уже первое введение диа-

филлина могло давать «осечку»; с другой стороны, после нескольких дней малоэффективного применения диафиллина он снова обретал свою прежнюю эффективность.

Аритмии дыхания. Полностью подтверждаются литературные указания на купирующий Чейн—Стоксово дыхание эффект внутривенных вливаний теофиллин-этилендиамина (51, 28, 7, 26, 24, 35).

После внутривенного вливания 0,24 гр. диафиллина в 20 мл. 40% р-ра глюкозы или физиологического раствора у всех больных периодическое дыхание (у 3 — Чейн—Стоксово и у 2 больных — волнообразное дыхание) сменилось нормальным ритмом дыхания.

Механизм устранения Чейн—Стоксова дыхания диафиллином в конечном счете зависит от восстановления нормальной реакции дыхательного центра на обычные физиологические раздражители, и в первую очередь, на CO_2 . Является ли это результатом прямой химической стимуляции диафиллином дыхательного центра или следствием улучшившегося кровообращения мозговой ткани не вполне ясно.

Одновременным и взаимоусиливающим проявлением этих факторов, в равной мере присущих диафиллину, возможно, и объясняется разительный эффект препарата по устранению периодического дыхания.

На основании литературных данных и результатов собственных исследований мы можем сделать следующие.

Выводы

1. Диафиллин обладает выраженным, но кратковременным положительным инотропным влиянием на мышцу сердца. На частоту сердечных сокращений и проводимость по автономной системе сердца терапевтические дозы препарата существенно не влияют.

Возбудимость гетеротопных очагов миокарда под влиянием диафиллина может усиливаться.

2. Введение диафиллина ведет к немедленному падению венозного давления. Снижение патологически повышенного венозного давления зависит как от усиления сократительной мощности миокарда, так и от расширения под влиянием диафиллина периферических вен.

Падение венозного тонуса, подобно кровопусканию или перетягиванию конечностей жгутами, благоприятно влияет на кровообращение у декомпенсированных сердечных больных, уменьшая перерастяжение правого сердца и создавая условия для улучшения работы и кровоснабжения утомленного миокарда.

3. Внутривенное введение 0,24 гр. диафиллина ведет к небольшому ускорению кровотока в малом круге кровообращения.

4. Немедленно наступающее, энергичное, но быстро истощающееся влияние диафиллина на миокард с одновременным падением венозного дав-

ления и улучшением кровообращения в легких может быть использовано в неотложных случаях сердечной недостаточности, когда нужно выиграть время до наступления действия препаратов наперстянки.

5. Благоприятное действие диафиллина в лечении больных с коронарной недостаточностью скорее всего связано с вторичным улучшением коронарного кровотока вследствие усиления сократительной способности сердца и увеличения ударного объема сердца; в ряде случаев от стимулирующего воздействия препарата на центральную нервную систему и его бронхолитических свойств.
6. Применение диафиллина прежде всего показано в случаях грудной жабы с одновременным наличием симптомов застойной недостаточности сердца, особенно при сердечной астме.
7. В случаях с резко выраженным коронаросклерозом без ослабления сократительной функции сердца введение диафиллина может обусловить относительную ишемию миокарда вследствие усиления работы сердца без соответствующего расширения склерозированных коронарных сосудов и поэтому не может быть рекомендовано.

Следует воздержаться от назначения диафиллина больным с выраженным симптомами вегетативной дистонии, невротикам, эмоционально лябильным субъектам, обычно обнаруживающим повышенную чувствительность к препарату. Противопоказанием к назначению диафиллина является так же наклонность к пароксизмальной тахикардии, экстракистолия и некоторые другие виды аритмий.

8. Диафиллин не обладает специфическим гипотензивым действием при лечении больных гипертонической болезнью. С другой стороны, гипотония не служит противопоказанием к его применению.
9. Диафиллин не может быть рекомендован для лечения больных с нарушением периферического кровообращения.
10. В диафиллине мы находим хорошее диуретическое средство, с успехом могущее быть использованным в лечении больных со средними степенями застойной недостаточности сердца и в случаях, где имеются противопоказания к назначению ртутных мочегонных.

Лучший мочегонный эффект наблюдается при внутривенном введении препарата.

11. Диафиллин потенцирует действие ртутных мочегонных. Хороший диурез наблюдается даже при одновременной даче малых, недиуретических доз обоих средств.

Применение диафиллина может обусловить меркузоловый диурез в некоторых ртутнорезистентных случаях.

12. Увеличение диуреза после введения диафиллина зависит как от увеличения клубочковой фильтрации, так и от уменьшения канальцевой реабсорбции.

13. Диафиллин — весьма ценное бронхолитическое средство.

Внутривенные вливания 0,24—0,48 гр. диафиллина оказывают хороший купирующий эффект в средних и тяжелых случаях бронхиальной астмы. Применение диафиллина особенно показано в адреналин-резистентных случаях и при астматическом состоянии.

Весьма эффективным является применение диафиллина в аэрозоле и в микроклизмах.

14. Одновременным назначением хлоралгидрата или барбитуратов достигается устранение (или смягчение) побочных токсических симптомов, связанных с применением диафиллина и тем самым усиление его терапевтической эффективности в лечении бронхиальной астмы.

15. Применение диафиллина с целью предупреждения приступов бронхиальной астмы мало эффективно.

16. Диафиллин — ценное лечебное средство в терапии некоторых аритмий дыхания.

Марк Ефимович Слуцкий. Адрес : Москва, Новослободская улица 57/65 кв 27.

РЕЗЮМЕ

Автором было установлено, что возбудимость гетеротопных очагов миокарда под влиянием диафиллина может усиливаться. Введение диафиллина ведет к падению венозного давления и к ускорению кровотока в малом круге кровообращения. Эти действия сильно потенцируют действие наперстянки. Действие диафиллина на коронарные сосуды — непосредственное сосудистое действие и является результатом вторичного повышения сердечной деятельности. На основе всего этого применение препарата прежде всего показано в случаях грудной жабы и сердечной недостаточности.

В случаях коронаросклероза, вегетативной дистонии, гипертонической болезни и нарушения периферического кровообращения, диафиллин не имеет значительного терапевтического действия.

Диуретическое действие препарата также значительное, и он может быть с успехом использован особенно в лечении больных со застойной недостаточностью сердца ; диафиллин имеет синергическое действие на другие мочегонные.

Весьма эффективным является применение диафиллина для купирования приступов астмы.

ЛИТЕРАТУРА

1. Вотчал, Б. Е. : Дисс. докт. М. (1941).
2. Вотчал, Б. Е. — Бибикова, Т. И. : Клин. медиц. **27**, 1, 19—32 (1949).
3. Ерофеева, М. М. : Практ. врач. **11**, 3—4, 41—43, и 62—64.
4. Коган, Б. Б. : Бронхиальная астма. М. (1950).
5. Коган, Б. Б. : Тер. архив. **28**, 8, 30—38 (1956).
6. Ланг, Г. Ф. : Учебник внутренних болезней. Л. И. (1939).
7. Масуев, А. М. : Клин. медиц. **35**, 5, 37—42 (1957).
8. Михайлов, З. Н. — Мир-Тагив М. : Практ. врач. **12**, 30—34, стр. 409—410, 419—421, 430—432 и 439—442 (1914).
9. Незлин, В. Е. : Нарушения венечного кровообращения. М. (1955).
10. Черногоров, И. А. : Грудная жаба. М. (1954).
11. Членов, Л. : Медиц. работник. № 1527 от 16 ноября (1956).
12. ВАРАСИ, А. З.: J. A. M. A. **128**, 8, 589 (1945).
13. BAUMANN, CL.: Med. Klin. **49**, 34, 1328—1329 (1954).
14. BOYER, N. H.: J. A. M. A. **122**, 5, 306—309 (1943).

15. BOYER, N. H.—GREEN, H. D.: Am. Heart J. **21**, 2, 199—214 (1941).
16. BROWN, M. G.—RISMAN, J. E. F.: J. A. M. A. **109**, 4, 256—258 (1937).
17. BUTECH, W. Z. M.—GOWAN, J. M.—WALTERS, W. W.: Surg. Gynecol. and Obst. **63**, 4, 451—456 (1936).
18. COLE, F. R.: Am. J. surg. **72**, 5, 719—723 (1946).
19. DONATH, F.: Ztschr. f. klin. Med. **132**, 6, 802—806 (1937).
20. FOWELL, D. M.—WINSLOW, J. A.—SYDENSTRICKER, V. P.—WHEELER, N. C.: Arch. Int. Med. **83**, 2, 150—157 (1949).
21. FREY, J.—HESS, W.: Ztschr. Ges. Exp. Med. **101**, 509—519 (1937).
22. FRIEDMAN, B.—CALHOUN, J. A.—HARRISON, T. K.: Arch. Int. Med. **56**, 2, 341—350 (1935).
23. GILBERT, N. C.—FENN, G. K.: Arch. int. Med. **44**, 1, 118—127 (1929).
24. GILMORE, H. R.—KOPELMAN, H.: Brit. Med. j. **4902**, 1439—1444 (1954).
25. GLADSTONE, A.—GOODMAN, L.: J. A. M. A. **126**, 17, 1084—1085 (1944).
26. GREENE, J. A.—PAUL, W. D.—FELLER, A. E.: J. A. M. A. **109**, 1712—1714 (1937).
27. GUGENHEIMER, H.: Prakt. Arzt. **17**, 1, 26—27 (1932).
28. GUGENHEIMER, H.: Ztschr. f. Kreislaufforsch. **25**, 3, 98—109 (1933).
29. HEINRICH, K.—WEISSBECKER, Z.: Münch. med. Wschr. **9**, 260—261 (1955).
30. LE ROY, G. V.—FENN, G. K.—GILBERT, N. C.: Am. Heart J. **23**, 5, 637—643 (1942).
31. LEVY, D. L.—BRUENN, H. G.—WILLIAMS, N. E.: Am. Heart J. **19**, 6, 639—654 (1940).
32. LINKE, H.: Münch. med. Wschr. **42**, 96, 1231—1235 (1954).
33. MAINZER, F.: Schweiz. med. Wschr. **5**, 108—110 (1949).
34. MAINZER, F.: Klin. Wschr. **33**, 45/46, 1101 (1955).
35. MARAIS, O. A. S.—MCMICHAEL, J.: Lancet. **233**, 437—440 (1937).
36. MARTINI, H.: Dtsch. med. Wschr. **11**, 373—375 (1953).
37. MARVIN, H. M.: J. A. M. A. **87**, 25, 2043—2046 (1926).
38. MASSEL, H. M.: J. Lab. Clin. Med. **24**, 4, 380—383 (1939).
39. McMAHON, A.—NUSSBAUM, R. A.: South. med. J. **33**, 11, 1127—1140 (1939).
40. MCMICHAEL, J.: Schweiz. med. Wschr. **76**, 37/38, 851—856 (1946).
41. MAYER, J. H.—TASHNEK, A. B.—MILLER, S. I.—SNYDER, M. D.—BOUMAN, R. O.: Am. J. Med. Sc. **224**, 4, 377—385 (1952).
42. NAEGELI, H.—VERNIER, P.: Ther. Gegenw. **50**, 7, 327—332 (1909).
43. NEWMAN, E. V.: Bull. Johns Hopkins Hosp. **31**, 6, 430—445 (1947).
44. SINCLAIR-SMITH, B.—KATTUS, A. A.—GENEST, J.—NEWMANN, E. V.: Bull. Johns Hopkins Hosp. **34**, 4, 369—395 (1949).
45. SMITH, F. M.—RATHE, H. W.—PAUL, W. D.: Arch. Int. Med. **56**, 6, 1250—1262 (1935).
46. STARR, I.—GAMBLE, C. J.—MARGOLIES, A.—DONAL, J. S. JR.—JOSEPH, N.—EEGLE, E.: J. Clin. Invest. **16**, 5, 799—823 (1937).
47. STEWART, H. J.—JACK, N. B.: Am. Heart J. **20**, 2, 205—222 (1940).
48. TAPLIN, G. W.—GROPER, A. L.—SCOTT, G.: Ann. Allergy. **7**, 4, 513—523 (1949).
49. UNDE, M.: Dtsch. med. Wschr. **78**, 46, 1593—1595 (1953).
50. VOGL, A.: Med. Klin. **1**, 9—11 (1932).
51. VOGL, A.—ESSERMAN, P.: J. A. M. A. **147**, 7, 625—630 (1951).
52. WAITZKIN, L.: Ann. int. Med. **21**, 3, 421—431 (1944).
53. WINTER, R.: Wien. med. Wschr. **105**, 1, 37—38 (1955).
54. WOLFER-BIANCHI, R.: Med. Klin. **49**, 25, 1010—1014 (1954).

THE MEDICAL USES OF DIAPHYLLINE (THEOPHYLLINE ETHYLENEDIAMINE)

H. E. SLUTSKY

Diaphylline is capable of increasing the irritability of heterotopic myocardial foci, decreasing the venous pressure, and accelerating the lesser circulation. These actions of the drug furnish marked support to that of digitalis. The effect it exerts on the coronary arteries, is the result, primarily, of a direct action on the vessels and, secondarily, of an increased cardiac output. On these grounds the preparation is especially suited for the treatment of cardiac insufficiency and angina pectoris.

In coronary sclerosis, vegetative dystonia, hypertension and peripheral circulatory failure the drug is of little therapeutic avail.

Its diuretic action is noteworthy, particularly in oedema of cardiac origin; it acts synergistically with other diuretic agents.

Diaphylline is of more than average efficacy in attacks of asthma.

BEMERKUNGEN ZUR ROLLE DES LYMPHGEFÄSSSYSTEMS DER NIERE BEI »BENIGNER PROTEINURIE«

Von
F. RÉNYI-VÁMOS

UROLOGISCHE KLINIK DER MEDIZINISCHEN UNIVERSITÄT IN BUDAPEST

(Eingegangen am 16. Januar 1959)

Die Bezeichnung »benigne Proteinurie« kann man nur für jene Proteinurien gebrauchen, bei denen keine Nierenveränderungen anwesend sind. So kommt sie bei den im Wachstum befindlichen Jugendlichen, bei an Lordose Leidenden usw. vor. In ihrem Zustandekommen soll nach einigen Autoren das Lymphgefäßsystem der Niere eine Rolle spielen.

Laut QUINCKE (1912) soll es sich in diesen Fällen eigentlich um »Lymphurie« handeln, indem Lymphe in den Harn gelangt. Zur Erklärung wies er auf die anatomische Nähe der Lymphgefäße einerseits zu den Tubuli, andererseits zum Höhlensystem hin.

Diesen Gedanken erneuerte LÖWGREN (1955), der in seiner Arbeit über die benigne Proteinurie erklärt: »... das Harnprotein stammt aus dem Lymphapparat der Niere«. Seiner Ansicht nach strömt die Lymphe durch den Fornix in das Nierenbecken, und es handelt sich um einen postrenalen Mechanismus.

Da seit LÖWGRENS Arbeiten in der Literatur wiederholt darauf hingewiesen wurde, im Zustandekommen der »benignen Proteinurie« könne dem Lymphgefäßsystem der Niere eine Rolle zufallen, schien es uns nötig, die Frage in Kenntnis der anatomischen Verhältnisse des Lymphgefäßsystems zu überprüfen.

Zunächst sei ganz kurz der Lymphapparat der Niere beschrieben. Im Gegensatz zu den Forschern, die das Injektionsverfahren anwandten, wurde zuerst von KAISERLING (1940), sodann von uns [1, 2, 8, 9] nachgewiesen, daß die Niere wesentlich weniger Lymphgefäße enthält, als es bei Anwendung des Injektionsverfahrens scheint. Wir vermochten festzustellen, daß die Lymphgefäße der Niere von der Rinden- und Marksubstanz ausgehen und dann als interlobuläre, arciforme Zweige verlaufen. Im Parenchym bilden sie keinen Plexus, sie laufen nicht perivaskulär usw. Aus dem Nierenparenchym tretend, verlaufen die großen klappentragenden Lymphgefäße in der Wand des Höhlensystems zum Stiel, wo sie die Blutgefäße mit mehreren Ästen umgeben.

Im Nierenbecken sieht man außer diesen großen Lymphgefäßen auch noch einige kleine Kapillaren. Ihre Zahl ist zwar klein, aber ihre Bedeutung

groß, weil sie die »eigenen« Lymphgefäß des Höhlensystems, d. h. die zu seinem normalen Leben gehörenden, darstellen. Die großen ableitenden Lymphgefäß rechnen nur »anatomisch« zum Nierenbecken, funktionell gehören sie zum Nierenparenchym.

Wollte man demnach das Lymphgefäßsystem für die Proteinurie verantwortlich machen, so müßte man für die Beimengung der Lymphe zum Harn u. a. zwei Bedingungen voraussetzen: 1. Den Austritt der Lymphe aus den Lymphgefäßen, 2. eine Fornixruptur, durch welche die Lymphe in das Höhlensystem strömt.

1. *Der Austritt der Lymphe aus den Lymphgefäßen.* Aus den Lymphgefäß kann die Lymphe in die Umgebung nur gelangen, wenn die Gefäßwand rupturiert. Wenn die »eigenen« Lymphkapillaren des Höhlensystems platzen, so gelangt aus diesen nur sehr wenig Lymphe in die Pyelumwand. Eine größere Lymphmenge kann lediglich aus den großen ableitenden Nierenlymphgefäß stammen.

Es ergibt sich also die Frage, warum eine Lymphkapillare oder gar ein größeres Lymphgefäß platzen sollte. Bei Hydronephrose [1, 2] beobachten wir keine Lymphgefäßrupturen, obwohl der Lymphapparat erhöhte Transportarbeit leistet. Derselbe Fall würde naturgemäß auch vorliegen, wenn es, wie LÖWGREN meint, wegen Lordose zur Venenstase kommt. Bei jeder Venenstauung ist bekanntlich die interstitielle Flüssigkeitsmenge vermehrt, doch wird sie vom Lymphgefäßsystem gewöhnlich abtransportiert [1, 2, 10]. Der Abtransport einer größeren Lymphmenge kann also nicht die Ursache der Ruptur sein. Man könnte — zumindest theoretisch — auch an die Obliteration der Nierenlymphgefäß denken. Nach experimentellem Lymphgefäßverschluß sahen wir jedoch niemals, weder in der Niere noch in anderen Organen [11, 12], Lymphgefäßrupturen, sondern nur hochgradige Lymphgefäßweiterung mit ausgedehntem Gewebsödem. Aber auch sonst kann es sich nicht um Lymphgefäßobliteration handeln, weil in diesem Fall außer der Proteinurie auch andere Symptome anwesend sein müßten (KAISERLING und SOOSTMEYER, FÖLDI und ROMHÁNYI, u. a.) und die Diagnose nicht »benigne Proteinurie« wäre.

Es besteht demnach kein Anlaß, bei »benigner Proteinurie« eine Ruptur der Lymphgefäß vorauszusetzen.

2. *Fornixruptur.* In der intakten Niere kommt eine Fornixruptur spontan — ohne besonderen Grund — nicht zustande. Meist beruht sie auf einer »urologischen« Ursache, die der Urologe auch pyelographisch nachzuweisen vermag. Bei Fornixruptur enthält der Harn sowohl in stehender wie in liegender Stellung zumindest Blut oder bei Entzündung außerdem auch Leukozyten, Epithelzellen und Bakterien. In diesem Fall fällt natürlich die Eiweißreaktion im Harn positiv aus, ohne daß wir von »benigner Proteinurie« sprechen könnten.

Bei benigner Proteinurie ist demnach keinerlei Anhaltspunkt für die Ruptur des intakten Fornix oder irgendeiner anderen Region des Höhlen- systems vorhanden.

Wir vertreten daher die Ansicht, daß das Lymphgefäßsystem der Niere bei »benigner Proteinurie« keine bzw. nicht die von LÖWGREN erwähnte Rolle spielt.

ZUSAMMENFASSUNG

Es wird die Meinung vertreten, daß dem Lymphgefäßsystem in der Pathogenese der »benignen Proteinurie« keine Bedeutung zukommt.

LITERATUR

1. BABICS, A., RÉNYI-VÁMOS, F.: Z. Urol. **48**, 618 (1955).
2. BABICS, A., RÉNYI-VÁMOS, F.: Das Lymphgefäßsystem der Niere und seine Bedeutung in der Nierenpathologie und Chirurgie. Akademischer Verlag, Budapest, 1957.
3. FÖLDI, M., ROMHÁNYI, Gy.: Acta Med. Hung. **4**, 323 (1953).
4. KAISERLING, H.: Virchows Arch. path. Anat. **306**, 322 (1940).
5. KAISERLING, H., SOOSTMEYER, Th.: Wien. klin. Wschr. 1113 (1940).
6. LÖWGREN, E.: Acta Med. Scand. Suppl. 300.
7. QUINCKE, H.: Münch. Med. Wschr. 1316 (1912).
8. RÉNYI-VÁMOS, F.: Kisérl. Orvostud. **2**, 331 (1950).
9. RÉNYI-VÁMOS, F.: Acta Med. Hung. **3**, 1 (1952).
10. RÉNYI-VÁMOS, F.: Z. Urol. **48**, 355 (1955).
11. RÉNYI-VÁMOS, F.: Acta Med. Hung. **9**, 153 (1956).
12. RÉNYI-VÁMOS, F.: Acta Med. Hung. **10**, 295 (1957).

FURTHER STUDIES ON THE CORONARY RESISTANCE AND ELECTROCARDIOGRAPHIC CHANGES FOLLOWING EXPERIMENTAL NECROSIS OF ABDOMINAL VISCERA

By
M. PAPP and F. SOLTI

DEPARTMENT OF PATHOPHYSIOLOGY, RESEARCH INSTITUTE FOR EXPERIMENTAL MEDICINE OF THE HUNGARIAN ACADEMY OF SCIENCES AND THE 1st MEDICAL DEPARTMENT OF THE MEDICAL UNIVERSITY, BUDAPEST

(Received January 17, 1959)

It has been reported [1] that the ECG changes after experimental necrosis of abdominal viscera are only rarely due to an increase in coronary resistance, although this is known to give rise to changes in the ECG [2]. Data in the literature [3, 4] and our own observations [1] suggest, however, that the ECG changes following experimental necrosis of abdominal viscera are reflexory in origin.

We have therefore investigated in dogs the reflex mechanism underlying such ECG changes.

Methods

Dogs of both sexes weighing 10 to 15 kg each, were used. In some animals left thoracic sympathectomy (from Th3 to Th9) was performed under aseptic conditions, positive pressure breathing and ether anaesthesia. Five days after the sympathectomy the left chest was entered through the fourth interspace. The pericardium was opened and the left coronary artery was prepared under chloralose anaesthesia (0.1 g/kg) and under positive pressure breathing. The circumflex ramus of the left coronary was cannulated after administering 0.1 ml/kg of heparin. Blood supply to this branch was ensured through a cannula from the left carotid artery, interposing a calibrated rotameter. Subsequently, the chest was closed. During the experiment we recorded coronary blood flow, arterial pressure (by means of a mercury manometer, from the femoral artery), pulse and ECG (using needle electrodes and an Elmquist Triplex apparatus). After recording the appropriate control values, 10 to 15 ml of a normal hydrochloric acid solution was injected into the parenchyma of the left kidney, which had been previously desympathetized, exposed from a lateral incision and isolated from its environment; this was carried out in 6 experiments. In 2 other experiments similar doses of normal HCl were injected into the right kidney as well; this organ had intact nervous connections, but had also been isolated from its environment. In 4 experiments no thoracic sympathectomy was performed; in these experiments similar doses of normal HCl were injected into the parenchyma of the innervated left kidney. To prevent eventual falls in blood pressure, transfusions of heparinized dog blood were given. The experiments lasted from 30 minutes to 1 hour. Coronary resistance was calculated from the formula,

$$\text{Coronary resistance} = \frac{\text{mean arterial pressure, mm Hg}}{\text{coronary blood flow, ml/min}}.$$

Thus, coronary resistance was obtained in terms of "peripheral resistance units".

Results

Coronary blood flow varied from 15 ml/min to 52 ml/min in our experiments.

The injection of HCl into the innervated left kidney altered the ECG in every case. As it has already been described [1], inversion or elevation of T waves depression of ST segment and ventricular extrasystoles were noted. Also a complete A—V block occurred. A characteristic tracing is shown in *Fig. 1*.

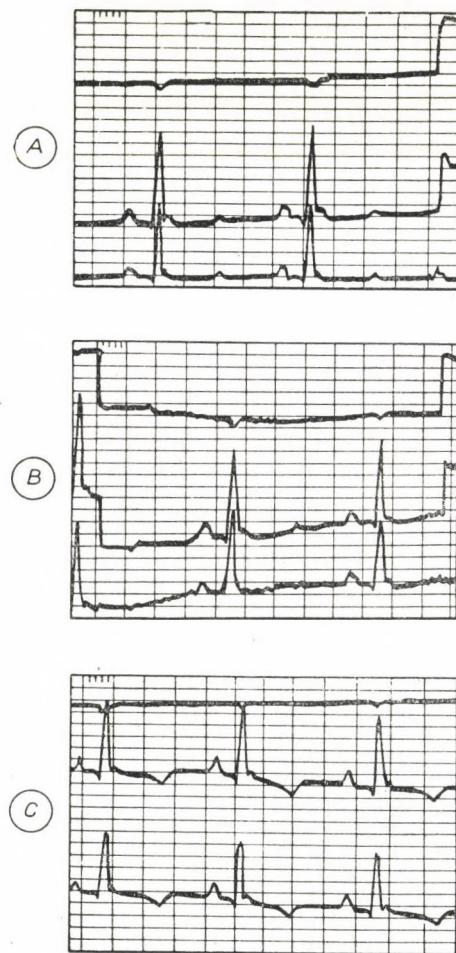


Fig. 1. A. Control ECG. — B. 10 minutes after necrosis of the innervated kidney. — C. 20 minutes after necrosis of the innervated kidney; inversion of T²—T³ waves and depression of ST₂—ST₃ segment

After thoracic sympathectomy the injection of HCl into the denervated left kidney produced no change in the ECG (as compared to the tracings in the preliminary period) in any of the 6 experiments (*Fig. 2*).

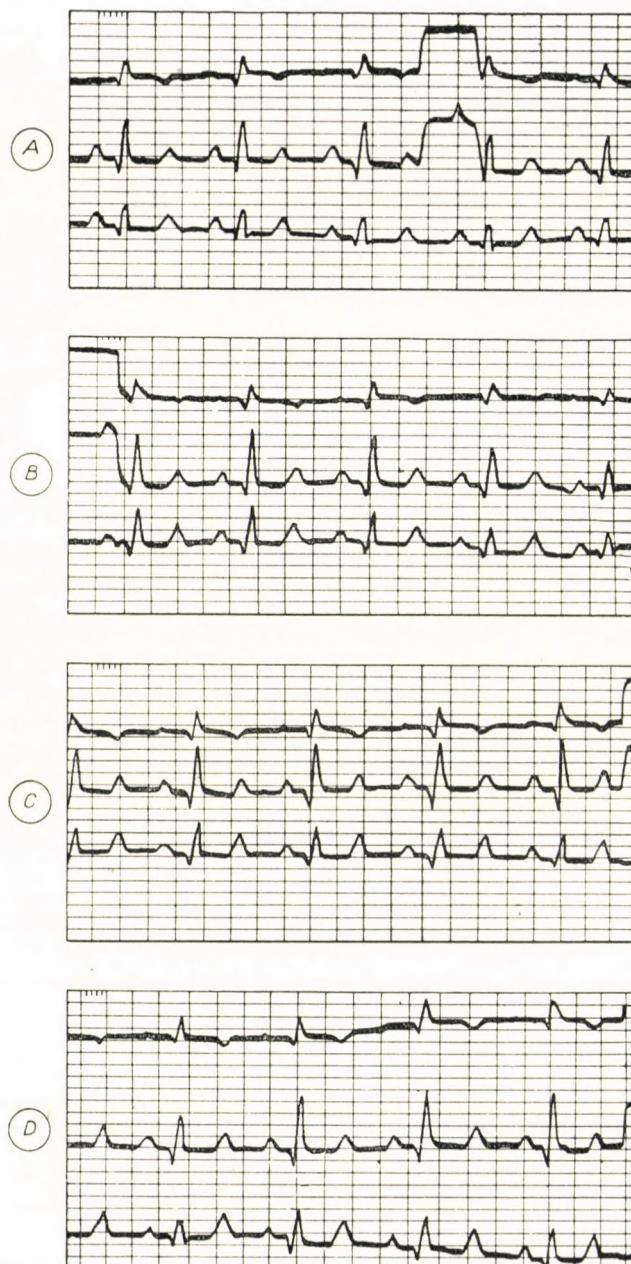


Fig. 2. A. Control ECG. — B. ECG registered during manipulation of the kidney in the course of surgery; no changes. — C. 3 minutes after necrosis of the denervated kidney; no changes. — D. 15 minutes after necrosis of the denervated kidney; no changes

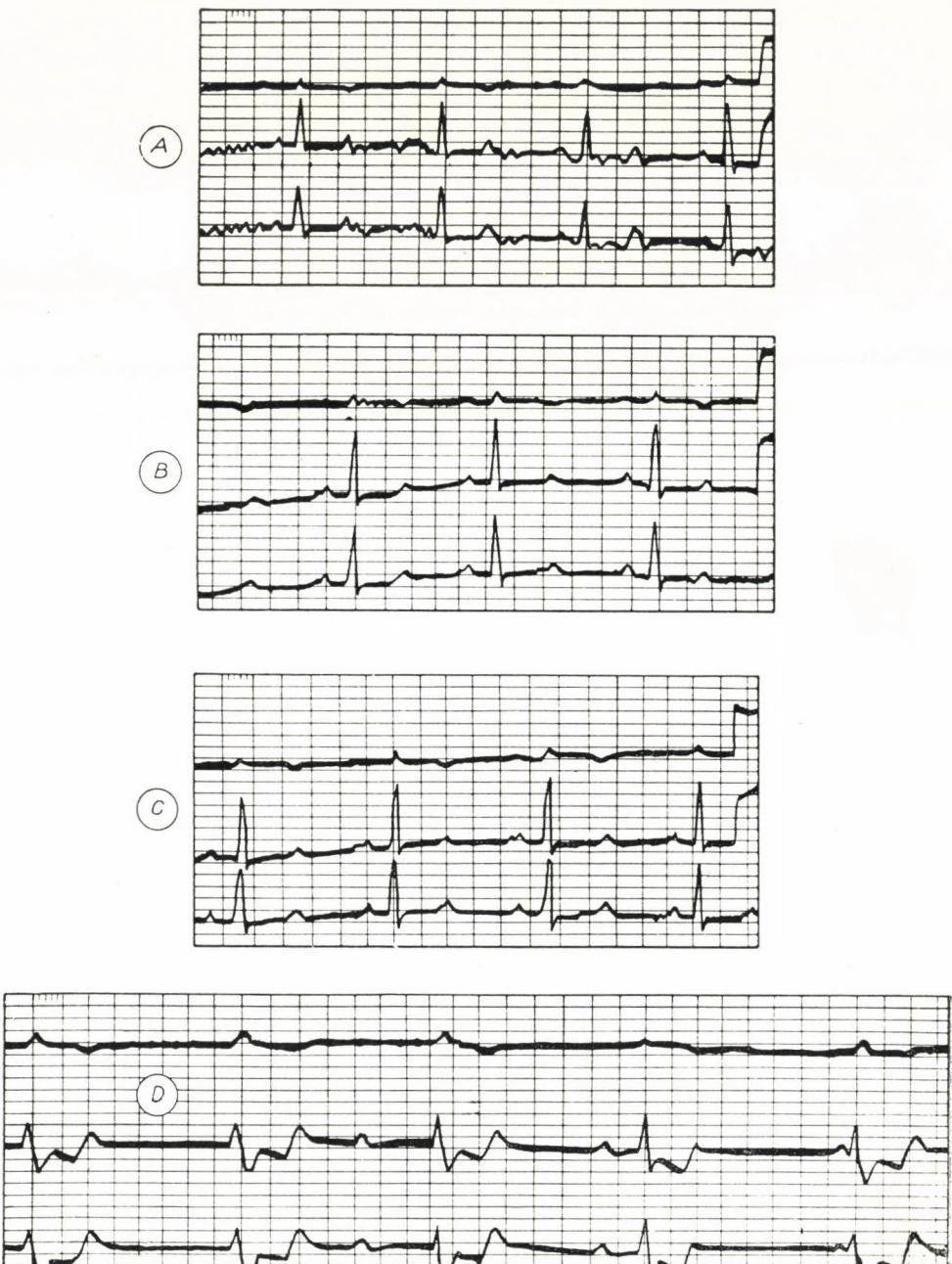


Fig. 3. A. Control ECG. — B. ECG registered while the kidney was being manipulated during surgery; no changes. — C. 5 minutes after necrosis of the denervated kidney; no changes. — D. 3 minutes after necrosis of the innervated kidney; A-V block with intra-ventricular conduction disturbance

On the other hand, when the injection of HCl into the left, denervated kidney was followed by one into the innervated right kidney, marked changes were noted in the ECG (*Fig. 3*), while no ECG change arose after the denervated kidney had necrosed. In 2 cases coronary resistance increased and in 4 it decreased in response to the injection of HCl into the innervated kidney. The changes ranged from -30 to +300 per cent, taking the value in the preliminary period to be 100 per cent (*Table I*). Necrosis of the denervated kidney caused a transitory increase of coronary resistance in 6 cases. As compared to the preliminary period, the changes in coronary resistance ranged from -60 to +80 per cent.

Table I

Experimen-tal protocol Nº	Coronary resistance values in the preliminary period	Coronary resistance values			
		HCl into innervated kidney		HCl into denervated kidney	
		maximum	minimum	maximum	minimum
VII Ø	6.0	19.0	6.1	—	—
X Ø	5.0	5.0	3.2	—	—
XI Ø	8.8	4.1	3.8	—	—
XV+	2.5	2.3	1.8	—	—
XVI	4.0	—	—	5.0	3.0
XVII	2.9	—	—	5.0	1.1
XVIII	3.4	—	—	3.7	2.3
XIX	2.0	—	—	2.4	1.3
XX++	5.2	10.9	6.5	8.6	7.3
XXI++	3.0	2.0	2.0	3.5	1.9

+ Clamping of renal artery and vein before injection of HCl.

++ HCl injected first into the denervated, then into the innervated kidney.

Ø Experiments included also in the previous report [1].

Laparotomy and manipulation of the kidney during operation caused no ECG changes in any of the 7 dogs tested, only coronary resistance was altered in the range of from -50 to +70 per cent.

Immediately after the innervated kidney had necrosed, blood pressure increased temporarily in 4 cases (by 10 to 40 mm Hg), was unchanged in 1, and in 1 it decreased, obviously as a result of the A-V block. Necrosis of the denervated kidney was followed by a fall in blood pressure in 3 cases, whereas in 3 cases blood pressure remained unchanged. The pulse rate was increased in all the cases examined.

Discussion

According to our results, the ECG changes which follow experimental necrosis of the kidney are started and maintained by a reflex mechanism.

In dog experiments ECG changes indicative of coronary insufficiency were produced (without anatomical changes in the myocardium) by a conditioned reflex procedure involving electric shock as a signal [7]. Changes in the ECG have been described to follow stimulation of the thoracic sympathetic [9, 10]. A rise in blood pressure (due to an increase in systolic volume), tachycardia and a dilatation of coronary vessels and dilatation of the ventricles during diastole have resulted from the stimulation of the sympathetic fibres running to the heart, or from that of the thoracic sympathetic trunk [11, 12, 25]. Previously, pathological ECG tracings often show improvement after thoracolumbar sympathectomy, but this improvement is due mainly to the fall in blood pressure after surgery [8]. In the majority of cases, however, there is no change after thoracolumbar sympathectomy [8]. In man, no changes in ECG were noted after the extirpation of the cervical sympathetic ganglia [9].

In animal experiments ECG changes, a rise in blood pressure and an increase in pulse rate were noted in response to an increase of intravesical pressure [13, 14, 15]. The reflex is bound to the intactness of the sympathetic trunk, vagus nerve and carotid sinus [15]. Other authors [16, 17] failed to reproduce the above results in experiments of similar type.

Inflammation and necrosis of abdominal viscera [3, 5, 20, 21, 22, 23, 24], as well as perforation of gastric or duodenal ulcers [18, 19] have been described to cause changes in the ECG, as a result of shock [18, 19] or on the basis of a reflex mechanism [3, 4].

According to our experiments, one of the afferent pathways of the reflex responsible for the ECG changes is the sympathetic trunk. The vagus nerve, too, is involved in the phenomenon, as it is suggested by the appearance of A—V block and arrhythmia in some cases. Arrhythmia and A—V block were noted only after necrosis of the innervated kidney [1].

We suggest the following mechanism to be responsible for the ECG changes accompanying experimental renal necrosis. The development of renal necrosis is followed by an increase of sympathetic tone which, either directly through the sympathetic trunk, or indirectly by mobilizing adrenaline, increases the work of the heart by increasing heart rate and blood pressure. The blood supply to the heart will soon become insufficient, in spite of the reduction in coronary resistance observable in most experiments. The result is a relative ischaemia of the myocardium, producing marked ECG changes. The absence of ECG changes after necrosis of the denervated kidney and the increase in blood pressure and pulse rate after necrosis of the innervated

kidney both seem to confirm our view. In a few cases parasympathetic tone has increased; this we think to be a result of the increased sympathetic tone, considering that it never occurred after the denervated kidney had necrosed. Humoral mechanisms [26] seem to play an insignificant role, if any, considering that changes were brought about by the necrosis of the kidney temporarily deprived from its blood supply.

It has to be noted that, in agreement with our earlier observations [1], no direct relationship was demonstrable between the severity of ECG changes and the increase of fall of coronary resistance.

SUMMARY

(i) After left thoracic sympathectomy, experimentally induced necrosis of the left kidney was found to cause no electrocardiographic changes, whereas necrosis of the innervated kidney was accompanied by changes of T waves, depression of ST segment, A—V block.

(ii) The pathological changes in the electrocardiogram are started by a reflex mechanism. The afferent pathway of the reflex is the sympathetic trunk, but the vagus nerve is also involved.

(iii) No direct relationship was found to exist between the increase or decrease of coronary resistance and the severity of the electrocardiographic changes.

REFERENCES

1. PAPP, M., SOLTI, F., MAGYAR, Zs.: *Acta Med. Hung.* **13**, 219, 1959.
2. WÉGRIA, R., SEGERS, M., KEATING, R. P., WARD, H. P.: *Amer. Heart J.* **38**, 90 (1949).
3. GOTTESMANN, J., CASTEN, D., BELLER, A. J.: *J. Amer. Med. Ass.* **123**, 892 (1943).
4. LINKO : *Ann. chir. gynec. Fenniae* **43**, Suppl. 5, 226 (1954).
5. POLLOCK, A. V., BERTRAND, C. A.: *Surgery* **40**, 951 (1956).
6. KOVÁCH, A., FÖLDI, M., PAPP, M., ROHEIM, P., KOLTAY, E.: *LANCET* **1**, 338 (1959).
7. STARK, E., SOLTI, F., GÁBOR, G.: *Magy. Belorv. Arch.* **10**, 78 (1957).
8. LEPESCHKIN, E.: *Modern Electrocardiography*. Williams and Wilkins, Baltimore. 1951.
9. CHAMBERLAIN, E. N.: *Clin. Sci.* **3**, 267 (1937—38).
10. OTTO, H. L.: *Amer. Heart J.* **3**, 691 (1929).
11. ANZOLA, J., RUSHMER, R. F.: *Circulation. Res.* **4**, 302 (1956).
12. RANDALL, W. C., ROHSE, W. G.: *Circulation. Res.* **4**, 470 (1956).
13. GANELINA, J. E., Cvibel, J. V.: *Bull. Exp. Biol. Med.* **41/1**, 14 (1956).
14. MUKHERJEE, S. R.: *J. Physiol.* **138**, 300 (1957).
15. TALAAT, M. J.: *J. Physiol.* **89**, 1 (1937).
16. ROBERTSON, H. S., WOLFF, H. G.: *Arch. Neurol. Psychiat. (Chicago)* **63**, 52 (1950).
17. BERMANN, L. B., ROSE, J. C.: *Amer. J. Physiol.* **193**, 260 (1958).
18. McGEE, L. C., CONRAD, H. A., WILSON, A. K.: *Ann. intern. Med.* **10**, 1222 (1937).
19. MURPHY, F. D., Livezey, M. M.: *Amer. Heart J.* **28**, 533 (1944).
20. BAUERLEIN, T. C., STOBBE, L. H. O.: *Gastroenterology* **27**, 861 (1954).
21. BOCKHUS, H. L., RAFFENSPERGER, E. C.: *N. Y. ST. J. Med.* **48**, 2252 (1948).
22. CONARD, V., LE CLUYSE, R.: *Belg. T. Geneesk.* **11**, 589 (1955).
23. DITTLER, E. L., McGAVACK, T. H.: *Amer. Heart J.* **16**, 354 (1938).
24. LEGER, L., PÉRIER, R., LESUR, A.: *Presse méd.* **63**, 1744 (1955).
25. HAUSNER, E., ESSEX, H. E., HERRICK, J. F., BALDES, E. I.: *Amer. J. Phys.* **131**, 43 (1940).
26. ROBERTS, K. E., MAGIDA, M. G., SATRAN, H., WARD, S.: *Circulation Res.* **1**, 206 (1953).

ELECTROCARDIOGRAPHIC CHANGES INDUCED BY CARBUTAMIDE

By

A. TISZAI and SUSANNE SZÜCS

1st DEPARTMENT OF MEDICINE, UNIVERSITY MEDICAL SCHOOL, SZEGED

(Received January 19, 1959)

In previous clinical and experimental studies with carbutamide (Nadi-san) we observed a decrease of the serum potassium level in humans and dogs. It is well-known that hypopotassaemia is accompanied by characteristic changes in the electrocardiogram. Most authors regard the changes of insulin-induced hypoglycaemia as being due to concomitant hypopotassaemia [1-8].

In our present experiments we endeavoured to examine whether

1. carbutamide induces changes in the electrocardiogram and, if so, whether
2. these are caused by hypoglycaemia or hypopotassaemia, or by some other mechanism.

Methods

Observations were made on an unselected group of diabetic persons and on normal and pancreatectomized dogs.

(i) We administered to 20 diabetic persons (16 reacting and 4 not reacting to carbutamide) 3 g of carbutamide by mouth. They were made to rest one hour before starting the experiment; before treatment we took samples of blood for glucose and serum potassium estimation and recorded the electrocardiogram. Subsequently, electrocardiograms were made $\frac{1}{2}$, 1, 2, 3 and 4 hours later. In our previous experiments we had noted that in persons reacting well to carbutamide, the decrease of glucose and potassium levels was the most marked in the 4th hour; therefore in the present experiments the second blood glucose and serum potassium values were determined in the 4th hour. Up to this time the patients had to rest.

(ii) 14 pancreatectomized dogs fasted for 18 hours were treated with 0.5 g/kg body weight of carbutamide intravenously after the fasting blood glucose and serum potassium levels had been determined and the electrocardiogram had been recorded. Then we proceeded exactly as with the patients of the first group. The experiments took place at least 3 weeks after pancreatectomy; 48 hours before the experiment we discontinued the administration of insulin required to control the diabetes of the dogs.

(iii) 5 normal dogs were treated with a dose of 0.5 g/kg body weight of carbutamide intravenously.

(iv) 3 other normal dogs received the same dose of intravenous carbutamide. Immediately afterwards an intravenous drip infusion of 500 ml of 0.5 per cent KCl was started and maintained throughout the 4 hours of the experiment.

(v) 3 normal dogs were treated intravenously with 0.5 g/kg body weight of 2-sulphanyl-amido-4-methylthiazole (Ultraseptyl, an antibacterial sulphanyl amide compound, which does not affect the blood glucose level). This served as a supplementary control.

Blood samples were taken and electrocardiograms made in groups 3 and 4 exactly as in the 2nd group. In group 5 no glucose and potassium determinations took place.

Blood glucose was determined by the method of SOMOGYI and serum potassium by flame-photometry. The electrocardiograms were recorded from standard leads I, II, III for

an average of 20 periods. The QT intervals were calculated according to the BAZETT formula as modified by TARAN and SZILÁGYI, to obtain the corrected QT interval, independently of changes in heart rate.

$$QT_c = \frac{QT}{\sqrt{RR}}$$

Results

Carbutamide in the doses used produced a marked decrease of the blood glucose level by the 4th hour in diabetic patients and normal dogs. This decrease averaged 36 per cent in the diabetics, but even the lowest values were at hyperglycaemic levels.

In pancreatectomized dogs a slight fall in the blood glucose level took place, but this change proved insignificant.

Blood glucose decreased in normal dogs by 38 per cent on the average and the lowest values reached hypoglycaemic levels.

In the 3rd group the blood glucose level behaved differently. While in the pancreatectomized dogs the initial hyperglycaemia underwent no significant change during the 4 hours of the experiment, and in the diabetic patients the high initial glucose value did not fall under the normal level, in the normal dogs the initial blood sugar value was low and hypoglycaemia developed promptly.

The blood glucose value of the KCl-treated dogs behaved exactly like that of the normal uninfused dogs after carbutamide administration.

The serum potassium level was significantly decreased, with a minimum in the 4th hour, in all the 3 groups not given supplementary KCl. In the diabetic patients (*Table 1*) and the pancreatectomized dogs (*Table 2*) this

Table 1
Average electrocardiographic, blood sugar and serum potassium values in diabetic patient after administration of carbutamide

Time	0 ^h	1/2 ^h	1 ^h	2 ^h	3 ^h	4 ^h
Frequency/min (n = 20)	86.2	76.****	76.1****	75.6****	74.4****	75.3****
PQ sec180	.186***	.188****	.185*	.187	.186
QT sec345	.359	.367	.373	.381	.376
QT _c sec411	.413	.412	.420*	.424***	.420*
Blood sugar mg per 100 ml	235.2	—	—	—	—	150.2****
Serum potassium mg per 100 ml	20.31	—	—	—	—	18.60***

° : p > 0.05, * : p < 0.05, ** : p < 0.02, *** : p < 0.01, **** : p << 0.01.

Table 2

Average electrocardiographic, blood sugar and serum potassium values in pancreatectomized dogs after administration of carbutamide

Time	0 ^h	½ ^h	1 ^h	2 ^h	3 ^h	4 ^h
Frequency/min (n = 14)	94.5	47.8****	52.5	53.3	58.1	68.5
PQ sec116	.142****	.134	.127	.124	.116
QT sec216	.295****	.290****	.292****	.289****	.277
QT _c sec263	.259	.261	.268	.277	.290****
Blood sugar mg per 100 ml	273.7	269.3	271.6	272.2	269.5	256.0
Serum potassium mg per 100 ml	21.34	21.30	20.62	21.10	21.10**	19.4***

° : p > 0.05, * : p < 0.05, ** : p < 0.02, *** : p < 0.01, **** : p << 0.01

Table 3

Average electrocardiographic, blood sugar and serum potassium values in normal dogs after administration of carbutamide

Time	0 ^h	½ ^h	1 ^h	2 ^h	3 ^h	4 ^h
Frequency/min (n = 5)	122.2	85.2**	84.4****	81.0****	81.2****	82.8****
PQ sec102	.126****	.124	.124	.120	.112
QT sec174	.218	.212****	.210	.220	.214
QT _c sec248	.264°	.248°	.236°	.254°	.250°
Blood sugar mg per 100 ml	60.0	42.4****	46.8****	45.5****	45.4****	36.8****
Serum potassium mg per 100 ml	17.46	16.02°	14.44**	14.60**	14.70**	15.1

° : p > 0.05, * : p < 0.05, ** : p < 0.02, *** : p < 0.01, **** : p << 0.01

Table 4

Average electrocardiographic, blood sugar and serum potassium values in normal dogs infused with KCl after administration of carbutamide

Time	0 ^h	½ ^h	1 ^h	2 ^h	3 ^h	4 ^h
Frequency/min (n = 3)	200	134	142	133	99	118
PQ sec093	.122	.110	.132	.100	.100
QT sec143	.205	.200	.118	.200	.225
QT _c sec259	.311	.302	.278	.271	.255
Blood sugar mg per 100 ml	76	37	30	23	27	28
Serum potassium mg per 100 ml	16.8	19.8	19.2	19.4	18.8	18.0

change was statistically significant, but the values did not fall below the normal, whereas in normal dogs definite hypopotassaemia developed (*Table 3*). In contrast with this, the KCl-infused animals exhibited a slight rise in the serum potassium level.

Electrocardiographic changes

These changes can be divided into constant ones present in all groups, and inconstant alterations.

1. Constant changes

a) *Heart rate.* The most prominent and constant phenomenon was a decrease in heart rate, observed in all carbutamide-treated groups. In the

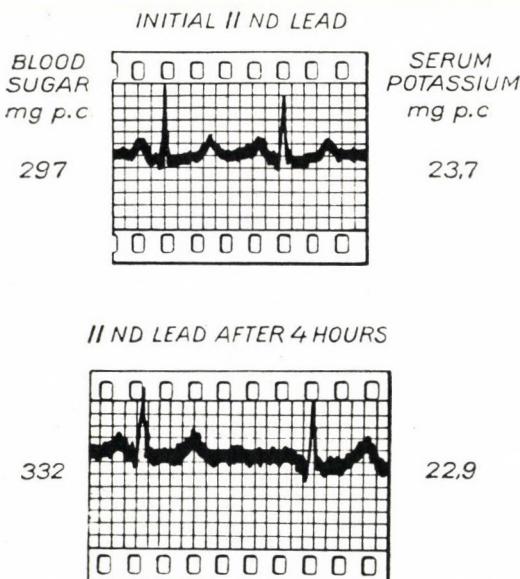


Fig. 1. Electrocardiographic changes in a female patient not reacting to orally administered carbutamide

diabetic patients the pulse rate started to decrease after 30 minutes, with a minimum in the 3rd hour; the decrease was highly significant in the patients reacting to the drug as well as in those not reacting to it.

Fig. 1 shows the electrocardiograph of a female patient not reacting to carbutamide. (Initial and terminal records.) The blood glucose level increased, the serum potassium remained at the same level during the whole experiment. *Table 1* shows the average heart rates of 20 patients in various periods.

In pancreatectomized dogs a marked fall of the heart rate took place after 30 minutes, then it gradually increased, but did not return to the initial

value even after 4 hours (*Table 2*). In normal dogs the maximal decrease was observed in the 2nd hour; the rate began to be faster only in the 4th hour (*Table 3*).

Dogs infused with KCl exhibited the same decrease of frequency after carbutamide administration as the other two treated groups. The pulse rate

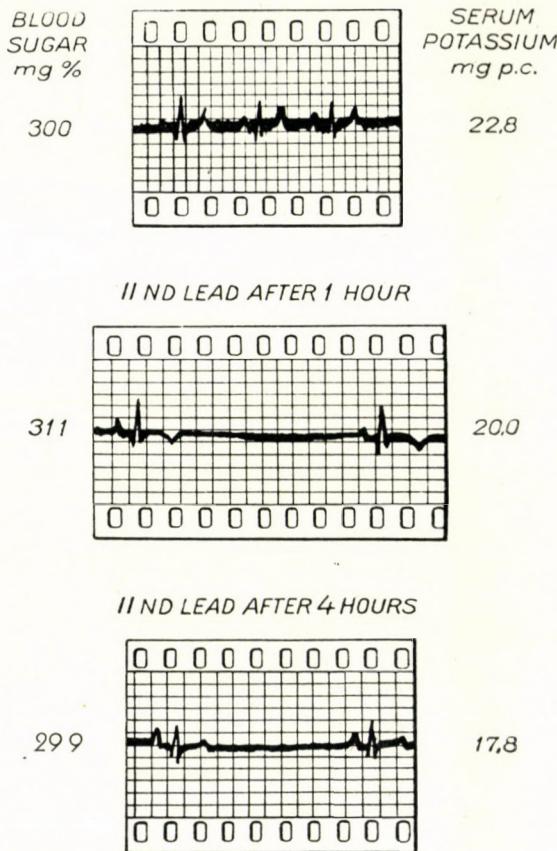


Fig. 2. Electrocardiographic changes in pancreatectomized dog after intravenous administration of carbutamide

of dogs treated with Ultraseptyl showed a significant rise during the experiment.

The slowing down of frequency was less marked in the diabetic subjects than in the treated animals, probably owing to the smaller dose.

b) *PQ intervals.* In diabetic patients the PQ interval was prolonged 1 hour after carbutamide administration. This prolongation was statistically significant (*Table 1*), but a clinically pathologic prolongation occurred in 3 patients only. The PQ interval increased in one subject from 0.20 sec to

0.23 sec; in the other two patients from 0.18 sec to 0.21 sec, in all cases 1 hour after carbutamide. The increase persisted throughout the period of observation.

In the groups of pancreatectomized and normal dogs, as well as in the group infused with KCl, a significant prolongation of the PQ interval occurred as early as in the 30th minute.

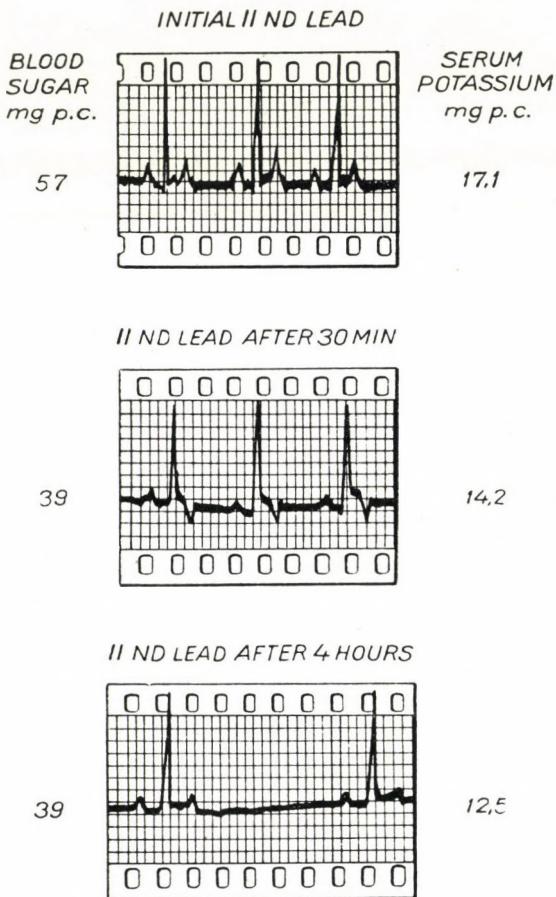
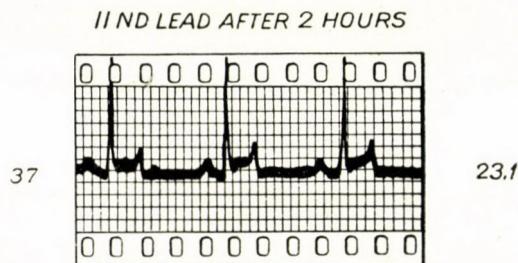
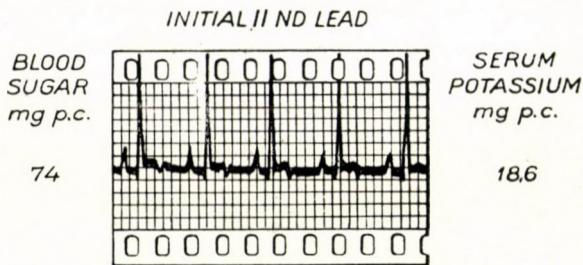


Fig. 3. Electrocardiographic changes in normal dog after intravenous administration of carbutamide

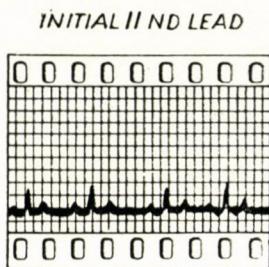
c) *QRS intervals.* The QRS interval did not change during the 4 hours of the experiment.

d) *QT_c intervals.* After calculating the QT_c values in the diabetic subjects a significant extension was noted in the 3rd hour, in pancreatectomized dogs in the 4th hour, whereas in normal dogs (not infused with KCl) the change of the QT_c was not significant.



INITIAL II ND. LEAD

Fig. 4. Electrocardiographic changes in normal dog infused with KCl after intravenous administration of carbutamide



II ND LEAD AFTER 30 MIN

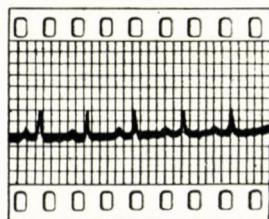


Fig. 5. Electrocardiographic changes in normal dog after intravenous administration of sulphamethylthiazole

2. Inconstant electrocardiographic changes

In diabetic subjects the P and T waves and ST segments did not change, and we noted no disturbances in rhythm, not even in patients suffering from coronary disease.

In all the pancreatectomized dogs but two the P waves were slightly flattened in leads II and III. In one dog the T waves did not change, in another they became biphasic, and in all the other dogs the T waves were negative for a time, turning to positive by the 4th hour. Nodal rhythm occurred in one case, beginning in the 30th minute; and in another animal partial block set in in the 30th minute.

In the normal dogs the inconstant electrocardiographic changes were fundamentally the same as in pancreatectomized dogs.

Discussion

When analysing the results, first we sought for relations between the shifts of the blood glucose and serum potassium levels and the electrocardiographic changes.

The most constant electrocardiographic changes after carbutamide administration were a decrease in heart rate and the lengthening of the PQ and QT_c intervals. The prolongation of the PQ intervals — although statistically significant — has no clinical significance. Taking into consideration that in diabetic patients and pancreatectomized dogs the blood glucose value always remained at normal or hyperglycaemic levels, whereas the normal dogs became hypoglycaemic, there is probably no relation between electrocardiogram and blood glucose value. The case is the same concerning serum potassium, because although in two experimental groups the potassium level decreased, it did not reach hypopotassemia values, whereas in the normal dogs frank hypopotassemia developed. One group of normal dogs was given KCl in drop infusion, in order to maintain a constant serum potassium level. Considering the fact that a significant decrease in heart rate occurred in all the groups after one half hour, whereas in diabetic subjects and pancreatectomized dogs the fall of the potassium level was the most marked in the 4th hour, the decrease in heart rate following carbutamide administration was in no relation whatever with the extracellular changes of potassium. Furthermore, HADORN and RIVA observed an increase of heart rate in hypopotassemia [5].

The QT_c interval was prolonged in the diabetic subjects and the pancreatectomized dogs, but did not change in the normal animals. As hypopotassemia was most marked in the last group, the prolongation of the QT_c after carbutamide administration seems to be independent of the decrease of the potassium level.

Neither the rhythm nor the T waves underwent a change after therapeutic doses of carbutamide. The flattening and inversion of T waves and the appearance of arrhythmia in certain pancreatectomized and normal dogs might have been the consequence of the decrease in potassium level, although it can be argued that these changes appeared in the first two hours of the experiment, whereas the maximum fall of the potassium level occurred only later.

Consequently, the electrocardiographic changes observed after carbutamide administration were not due to the decrease in the extracellular potassium level. The random changes noted in animal experiments after large doses of carbutamide seem to be equally unrelated to the fall of the serum potassium level, but this possibility cannot yet be ruled out.

Concerning the mechanism of the electrocardiographic changes after carbutamide administration, two possible explanations seem to offer themselves. The first possibility is a direct effect upon the heart muscle, strongly resembling that of quinidine. The other is a nervous effect, probably via the vagal nerve. Experiments to clarify this mechanism are in progress.

SUMMARY

Electrocardiographic studies of the effect of carbutamide have been made in 20 diabetic patients, 14 pancreatectomized and 8 normal dogs. A marked reduction of heart rate and prolongation of the QT_c intervals was observed to occur. In the patients, carbutamide caused no significant change in the P and T waves, the ST segment, or in rhythm. In animals, however, large dose of carbutamide brought about the flattening of P waves, as well as a flattening or inversion of T waves and also disturbances of rhythm.

On the basis of the experimental findings, the described electrocardiographic changes were in no relation to the changes of blood glucose and serum potassium levels.

The electrocardiographic changes observed after carbutamide administration, may be due to a nervous effect (vagal nerve), or may be the consequence of a quinidine-like effect on the myocardium.

We are indebted to Dr. Á. BOTOS for performing the pancreatectomies, and to M. NACSA for technical assistance.

REFERENCES

1. SZÜCS, S. and TISZAI, A.: Diabetes **7**, 288 (1958).
2. KÜHNS, K.: Z. Kreisl. Forsch. **44**, 4 (1955).
3. SURAWICZ, B. and LEPESHKIN, E.: Circulation **3**, 801 (1953).
4. SJÖSTRAND, T.: Acta Med. Scand. **151**, 73 (1955).
5. HADORN, W. und RIVA, G.: Schweiz. med. Wschr. 761 and 792 (1951).
6. BELLET, S. and DYER, W. W.: Amer. Heart J. **13**, 72 (1937).
7. PARRISH, A. E., SUGAR, S. J. M., and FAZEKAS, J. F.: Amer. Heart J. **43**, 815 (1952).
8. SOLTI, F. és HEDRI, E.: Magyar Belorv. Arch. **10**, 164 (1957).

ÜBER DIE ROLLE DES PROKONVERTINS (VII. FAKTOR) IN DER HÄMOSTASE

Von

K. RÁK

I. MEDIZINISCHE UNIVERSITÄTSKLINIK, SZEGED

(Eingegangen am 3. Februar 1959)

Obgleich seit mehr als 10 Jahren als Gerinnungsfaktor bekannt, ist die physiologische Funktion des Prokonvertins auch heute noch umstritten. In der Blutgerinnung scheint er eine eigentümliche, von den anderen Gerinnungsfaktoren abweichende Rolle zu spielen, indem es nur im sog. Extrinsic-Gerinnungssystem, d. h. bei der in Anwesenheit des Gewebsfaktors vor sich gehenden Gerinnung, eine entscheidende Funktion ausübt. Anderseits ist auch die zweifellos wesentliche Rolle umstritten, die dem Prokonvertin in der Hämostase zukommt. Die Untersuchung von Fällen mit Senkung des mit Cumarin-Derivaten herbeigeführten Prokonvertinspiegels und noch mehr seltenen Fällen kongenitaler Hypoprokonvertinämie führten zu dem auffallenden Resultat, daß eine — mit gewissen Koagulationsproben nachweisbare — Gerinnungsstörung auch nach wesentlicher Senkung des Prokonvertinspiegels nicht zustande kommt, zugleich aber klinisch auffallende Blutungsbereitschaft im Vordergrunde stehen kann. All dies läßt sich mit der eigen-tümlichen Funktion des Prokonvertins in der Hämostase erklären.

Zur Untersuchung der physiologischen Funktion irgendeines der sog. gerinnungsaktiven Proteine, im vorliegenden Fall des Prokonvertins, sind Fälle geeignet, in denen isolierter Mangel oder erhebliche Spiegelsenkung vorliegt. Mitunter bietet die Natur solche als ideal zu bezeichnende Versuchsbedingungen. In einem Fall der durch kongenitale Hypoprokonvertinämie bedingten hämorrhagischen Diathese konnten wir die Blutgerinnungs- und hämostatischen Verhältnisse eingehend untersuchen und damit auch die physiologische Rolle des Prokonvertins studieren. Wir haben den Fall, die Ergebnisse der zur Diagnosestellung erforderlichen Untersuchungen und unsere Beobachtungen über die therapeutische Beeinflußbarkeit des Zustandes bereits früher ausführlich beschrieben (RÁK und WALTNER, [1]). Hier wollen wir vor allem informative Daten über die Prokonvertinfunktion mitteilen und im Spiegel der Literaturangaben besprechen.

Kurze Beschreibung des Falles

H. I., 16j. Mädchen, neigt seit seiner Säuglingszeit zu Blutungen. Gingiva- bzw. Nasenbluten, starke Menstruationsblutungen, Hämorrhagie bzw. Hämatombildung nach Zahnextraktion oder Trauma stehen im Vordergrund. Es handelt sich um familiäre Blutungsbereitschaft, da eine ähnliche Blutungsneigung bei der Schwester der Kranken im Alter von 25 Jahren zum Verblutungstod führte. Die Eltern und männlichen Geschwister sind keine Bluter. Aus dem Status sei die beträchtliche Anämie hervorgehoben (RBK 2,9 Millionen). Hautblutungen waren nicht wahrnehmbar. Die sog. Leberfunktionsproben gaben normale Resultate. Am Blutplättchen- und vaskulären System war kein wesentlicher Defekt nachweisbar. Die Diagnose stellten wir auf Grund folgender Untersuchungsergebnisse: Normale Gerinnungs- und Rekalzinierungszeit, gute Prothrombin-Konsumption, normale partielle Thrombokinasezeit, normales Resultat des Quick-Testes in Anwesenheit von Stypven (RUSSELS Viperngift) sowie gute Thrombokinasebildung im Biggs-Douglas-Test. Prothrombin- und Proakzelerinspiegel waren normal. Die Thrombinerinnungszeit, die Thrombininaktivierung und der Fibrinogenspiegel im Plasma waren mit den normalen Kontrollen übereinstimmend, bzw. lagen die Werte innerhalb der physiologischen Grenzen. Pathologische Resultate ergaben folgende Untersuchungen: Quick-Test mit Gewebskinase, indem die im Quick-System gemessene Gerinnungszeit zwischen 45 und 102 sec variierte (Kontrolle: 16 sec). Der Prokonvertinspiegel (KOLLER-JÜRGENS) betrug 3—15%. Die Gerinnungszeit des Plasmas der Kranken wurde im Quick-System außer dem Kontrollplasma von frischem und konserviertem Normalserum normalisiert, von BaSO₄-Plasma bzw.-Serum nicht beeinflußt und vom Plasma und Serum einer cumarinbehandelten Person wenig verkürzt. Bei zwei älteren Brüdern der Kranken fanden wir keine Gerinnungsstörung. Die Prothrombinzeit beider Eltern war etwas verlängert (19 bzw. 20 sec neben dem Kontrollwert von 16) und der Prokonvertinspiegel mäßig herabgesetzt (60 bzw. 70%). Auf dieser Grundlage halten wir die Kranke für eine an kongenitaler Hypoprokonvertinämie leidende sog. aktiv blutende Homozygote, ihre Eltern aber für nicht blutende Heterozygoten mit einer Genanomalie. (Ihre älteren Brüder dürften gesunde Homozygoten sein.)

Die Untersuchung des sog. Intrinsic-Gerinnungssystems

Bezüglich unserer in Anwesenheit von Gewebsthrombokinase (Gehirn) im Quick-System durchgeführten Versuche zur Messung pathologisch verlängerter Gerinnungszeiten und der damit zusammenhängenden Austauschversuche, die über die Funktion des sog. Extrinsic-Gerinnungssystems orientieren und dessen pathologischen Zustand anzeigen, verweisen wir auf die vorangegangene Mitteilung. Die zur Beurteilung der Gerinnung ohne Gewebskinase wichtigen Untersuchungen, wie die Ergebnisse einer Untersuchung der Gerinnungszeit (LEE-WHITE), Rekalzinierungszeit (HOWELL), Prothrombinkonsumption bzw. korrigierten Prothrombinkonsumption (QUICK) wurden ebenfalls dort ausführlich besprochen.

Eingehend untersuchten wir die Bildung der *eigenen Thrombokinase des Blutes* und deren Wirkung auf das zur Kontrolle dienende (Prothrombin und Fibrinogen enthaltende) »Substratplasma« sowie auf das Plasma der Kranken. Wir wandten die Methode von BIGGS und DOUGLAS [2] mit einigen unserseits für vorteilhaft gehaltenen und früher beschriebenen [3] technischen Modifikationen an. Die Thrombozyten-Komponente ersetzten wir in einem Versuch mit partieller Thrombokinase (BELL-ALTON, 1954), wobei ein ähnliches Resultat zustande kam. Die Untersuchungsergebnisse sind in Tabelle I zusammengefaßt.

Tabelle I

*Untersuchung der Thrombokinasebildung bei Hypoprokonvertinämie
(nach BIGGS—DOUGLAS)*

Thrombozyten	Inkubationsgemisch		Herkunft des »Substrat«- Plasmas	Inkubationszeit (min)				
	Quelle der Plasma Komponente	Serum		1	3	5	7	9
Gerinnungszeiten in sec								
normal	normal	normal	normal	76	46	16	18	19
normal	normal	krank	normal	82	50	23	16	24
krank	krank	krank	normal	85	45	20	15	23
normal	normal	normal	krank	72	46	16	17	20
normal	normal	krank	krank	78	52	22	16	22
krank	krank	krank	krank	81	56	21	16	23

Bei der Inkubation der die zur Bildung der eigenen Thrombokinase des Blutes erforderlichen Faktoren enthaltenden Komponenten bildet sich demnach — in Übereinstimmung mit der Kontrolle binnen 5—7 Minuten, in kürzerer Zeit als 20 sec — aktiv koagulierende Kinase, und zwar auch dann, wenn das Plasma bzw. Serum der Kranken im Inkubationsgemisch enthalten ist. Die entstandene aktive Kinase bringt nicht nur das Kontrollplasma, sondern auch das Mangel an VII. Faktor aufweisende »Substrat«-Plasma der Kranken innerhalb der Normalwerte zur Gerinnung.

Wir untersuchten die Gerinnungszeit des Plasmas der Kranken im Quick-System in Anwesenheit verschiedener Thrombokinase-Arten, unter besonderer Berücksichtigung der sog. *partiellen Thrombokinasezeit*. Die partielle Thrombokinase ist Cephalin. Im Gegensatz zur vollwertigen (kompletten) Gehirnkinase, die imstande ist, sämtliche Faktoren der Vorphase des Intrinsic-Koagulationsprozesses zu ersetzen, substituiert die partielle Thrombokinase nur die Thrombozytenkomponente (3. Thrombozytenfaktor). Im Quick-System setzt sie die Kettenreaktionen des Intrinsic-Gerinnungssystems in Gang, so daß die gewonnene Gerinnungszeit, die partielle Thrombokinasezeit, über den zeitlichen Verlauf dieser Reaktion Auskunft gibt. Der Test wurde zuerst von LANGDELL, WAGNER und BRINKHOUS (1953) [4] beschrieben. Cephalin stellten wir nach BELL und ALTON [5] her. In Tabelle II sind die Gerinnungszeiten des Kontroll- und Krankenplasmas in Anwesenheit der verschiedenen Kinasen angegeben. (Stypven gelangte in 10 000facher Verdünnung zusammen mit Cephalin im Verhältnis 1:1 zur Anwendung.)

Mit kompletter Gewebskinase war also die Gerinnungszeit wesentlich verlängert, während sie mit partieller Kinase sowie mit dem Stypven-Cephalingemisch normale Werte ergab.

Tabelle II

Gerinnungszeiten des Kontrollplasmas und Prokonvertinmangel-Plasmas im Quick-System in Anwesenheit verschiedener Thrombokinaseformen

Plasmaquelle (ml)		Thrombokinaseart		
normal	krank	komplett (Gewebe)	partiell (Cephalin)	Stypven+Cephalin
		Gerinnungszeit in sec		
0,1	0,1	16	70—100	9—11
		45—102	85—95	9,5
0,05	0,05	16	90	9—10

Wir versuchten, die *Dynamik der Prothrombinkonsumption* durch Reproduktion des Versuches von QUICK und FAVRE-GILLY [6] zu untersuchen. Vorher fanden wir [1], daß die Untersuchung des Serumprothrombinverbrauchs, wenn wir dem System eine entsprechende Prokonvertinmenge zugeben, d. h. den nach QUICK korrigierten Prothrombinkonsumptionstest anwenden [7] ein normales Resultat gibt, was zu bedeuten hat, daß die bei der Gerinnung entstandene Kinase auch in Ermangelung des VII. Faktors zur Prothrombin—Thrombin-Konversion imstande ist. (Das Residualprothrombin des Serums lässt sich jedoch — *in vitro*, mit Gewebskinase — nur durch Beigabe von Prokonvertin zum System zu Thrombin umgestalten.) Darüber hinaus weist auch der Versuch von QUICK und FAVRE-GILLY (1949) auf den Intrinsic-Gerinnungsmechanismus hin. Die Autoren haben die Untersuchung zwecks Studiums des Tempos der Prothrombinutilisation mit Normalblut durchgeführt. Sie stellten fest, daß Fibrin bzw. seine Retraktion hierbei einen wesentlichen Faktor darstellt. Bei der Gerinnung entsteht eine sehr geringe Thrombinmenge (d. h. es wandelt sich wenig Prothrombin um), die zur Fibrinbildung ausreicht. Das an das nicht retrahierte Fibrin adsorbierte überflüssige Thrombin wird bei der Retraktion wieder freigesetzt, setzt eine Kettenreaktion in Gang, induziert Thrombokinasebildung, und auf deren Wirkung schreitet die Prothrombinkonsumption in raschem Tempo fort (und entsteht eine größere Thrombinmenge). QUICK benutzte später (1958) diese Versuchsergebnisse auch zur Erklärung seiner Thrombogenese-Theorie [8]. Um weitere Angaben über die Dynamik der auf die Gerinnung des prokonvertinarmen Blutes folgenden Prothrombinkonsumption bzw. Thrombingeneration zu gewinnen, haben wir die Prüfung mit dem Blut der Kranken vorgenommen.

Man entnimmt 2 ml Blut in zwei Teströhren, die bis zur Gerinnung bzw. weitere 15 Minuten bei 37° C gehalten werden. Bevor man das Serum durch Zentrifugieren separiert, werden in eine Röhre über das Blutkoagulat 0,2 ml 0,2 M Natriumzitrat geschichtet. Das Zitrat dient zur Blockierung aller weiteren Gerinnungsprozesse. Die Prothrombin-Aktivität des Serums

der nach dem Zentrifugieren wieder bei 37° C gehaltenen Röhrchen wird zeitweise bestimmt.

Die Versuchsergebnisse enthält Tabelle III.

In bezug auf die Dynamik der Prothrombinkonsumption und das Tempo der Thrombinbildung besteht demnach zwischen dem Kontrollblut und Prokonvertinmangel aufweisenden Blut kein wesentlicher Unterschied.

Tabelle III

Untersuchung der Dynamik der Prothrombinkonsumption

(Nach QUICK und FAVRE-GILLY)

Untersuchtes Blut	Prothrombinkonsumptionszeit (nach Zentrifugieren, in min)		
	30	60	120
Gerinnungszeit in sec			
Normalblut	15	47	60
Normalblut + Zitrat ...	17	19	22
Krankes Blut	15,5	49	62
Krankes Blut + Zitrat	17	20	22

Beschprechung

Wir untersuchten eingehend die Blutgerinnungsverhältnisse einer an Hypoprokonvertinämie leidenden Kranken, und zwar waren wir bestrebt, Untersuchungsmethoden zu wählen, deren Ergebnisse möglichst Einblick in den Prozeß der spontanen — ohne Gewebsthrombokinase vor sich gehenden — Gerinnung geben. Über diesen unterrichtet die Gerinnungszeit und auch die Rekalzinerungszeit, doch sind diese Untersuchungen wenig empfindlich. Bevor wir die Resultate der ausführlich beschriebenen Untersuchungen kurz auswerten, erscheint es berechtigt, die Konzeption zu umreißen, die im Rahmen des Blutgerinnungssystems zwei verschiedene Systeme voraussetzt, d. h. das sog. Extrinsic- und Intrinsic-Gerinnungssystem unterscheidet. Die Konzeption ist mit den Namen BIGGS und MACFARLANE [9] bzw. BERG-SAGEL [10] verknüpft. Hiernach kann die Prothrombinase (das Prothrombin zu Thrombin umwandelnde letzte Prinzip) auf Wechselwirkung der im Blut anwesenden Faktoren — wie der Thrombozyten und der Antihämophiliefaktoren — entstehen (Intrinsic-System) oder — wenn das Blut mit verletzten Geweben in Kontakt kommt — durch Wechselwirkung gewisser Blutfaktoren und eines Gewebsfaktors zustande kommen (Extrinsic-System). Beide Prothrombinasen sind — obgleich sie sich wahrscheinlich chemisch unterscheiden — imstande, Prothrombin rasch zu konvertieren. In der physiologischen

Hämostase dürften beide Systeme eine wichtige Rolle spielen. Die Auffassung welche die Duplizität des Gerinnungsprozesses akzeptiert, vermag Fragen zu beantworten, die sich im Zusammenhang mit der pathophysiologischen Deutung gewisser Hämorrhagiezustände ergeben. Beispielsweise erklärt sie die Natur der hämophilen Gerinnungsstörung, bei der die in Anwesenheit von Gewebsskinase gewonnenen Werte normal sind und das an sich vielleicht gerinnungsunfähige Blut im Falle einer Gewebsverletzung zufriedenstellend gerinnt. In diesem Fall ist also das Extrinsic-System normal, und der Defekt liegt in der Bildung der Intrinsic-Prothrombinase, ja in Ermangelung von Prokonvertin scheint — auch nach vielen bisherigen Beobachtungen — ausschließlich das Extrinsic-System geschädigt.

Die normale Bildung der eigenen Thrombokinase des Blutes und ihre Prothrombin-Konversionsfähigkeit sind Daten, die auch bei Mangel an VII. Faktor, wie das Ergebnis der ersten Untersuchung zeigt, für die Unversehrtheit des Intrinsic-Systems sprechen. Die Untersuchung der partiellen Thrombokinasezeit informiert — mit Ausnahme der Blutplättchen — über sämtliche Faktoren des spontanen Gerinnungsprozesses; ihr normales Resultat bedeutet also, daß Prokonvertin darin nicht unentbehrlich ist. Endlich dürfte auf Grund der normalen Dynamik der Prothrombinumwandlung, die auch das Ergebnis des QUICK—FAVRE—GILLYSchen Versuches zu bestätigen scheint, die Rolle von Prokonvertin im Intrinsic-System ebenfalls sehr unwahrscheinlich sein.

Die eigentümliche Funktion des Prokonvertins in der Blutgerinnung wurde von mehreren Autoren wahrgenommen, und zwar — nicht zufälligerweise — gerade in den selten vorkommenden Fällen der kongenitalen, d. h. gewöhnlich isolierten Hypoprokonvertinämie. Wenn auch in der Mehrzahl der Fälle über die zur Diagnosestellung erforderlichen Untersuchungen hinaus eine ausführliche Gerinnungsanalyse nicht vorgenommen wurde, sprachen doch die normale Blutgerinnungszeit der Kranken, die normale Prothrombinkonsumption und noch mehr die zufriedenstellende Thrombokinasegeneration für die ungestörte spontane Blutgerinnung. Hervorzuheben sind die gründlichen Untersuchungen von ACKROYD [11].

Daß dennoch keine einheitliche Auffassung über Prokonvertin besteht, beruht auf einigen früheren Feststellungen. Man hat mehrere mit pathologischer Thrombokinasegeneration einhergehende Fälle von Prokonvertinmangel beschrieben und die These, daß die von Gewebsskinase verursachte Gerinnung in Ermangelung von Prokonvertin langsamer vor sich geht, verallgemeinernd, die Notwendigkeit der Anwesenheit dieses Faktors auf sämtliche Formen der Prothrombin—Thrombin-Umwandlung ausgedehnt. Schließlich hat man aus der Beobachtung, daß sich das Serum cumarinbehandelter Personen im Thrombokinasebildungstest pathologisch verhält, die Schlußfolgerung gezogen, der VII. Faktor sei in der Vorphase unerlässlich. (Bekanntlich setzen jedoch

die Cumarine neben Prokonvertin auch den Spiegel der anderen Faktoren der Vorphase, so den des IX. oder Christmas-Faktors herab.)

Man kann die auf modernen gerinnungsphysiologischen Beobachtungen beruhende Auffassung KOLLERS und seiner Schule akzeptieren [12, 13, 14], die auch in unseren mitgeteilten Untersuchungen in jeder Hinsicht eine Stütze findet. Die nach ihrer Konzeption zusammengestellte nachfolgende Übersicht veranschaulicht den Platz des Prokonvertins im Blutgerinnungssystem.

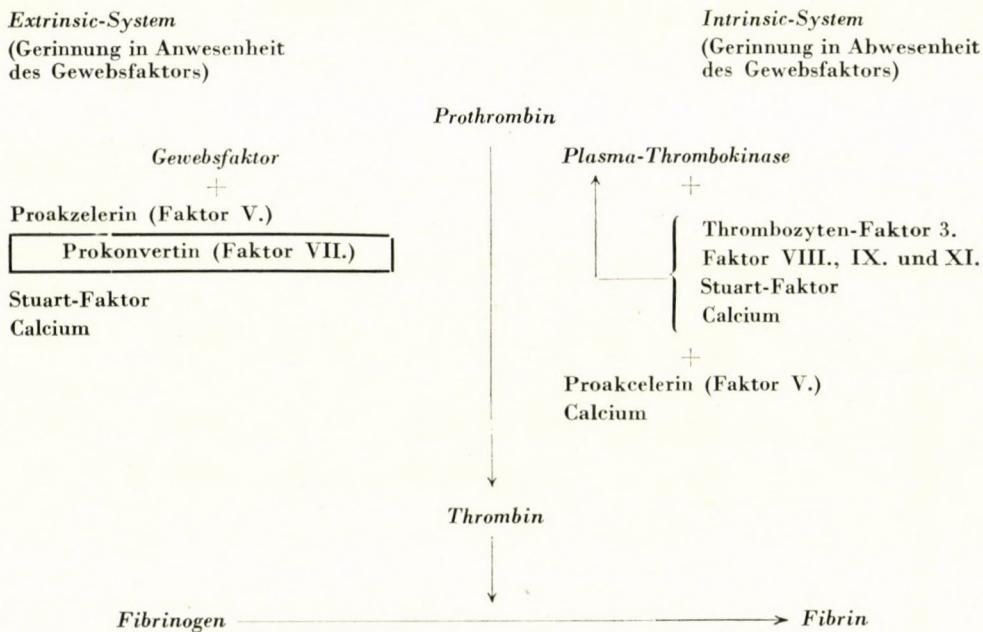


Abb 1. Die Prothrombin—Thrombin Umwandlung in Anwesenheit des Gewebsfaktors und ohne diesen (Extrinsic- und Intrinsic-Gerinnungssystem)

In Verbindung mit dem sowohl im Intrinsic- wie Extrinsic-System vorkommenden Stuart-Faktor (HOUGIE, 1956) ergeben sich einige weitere — mit Prokonvertin eng zusammenhängende — Probleme. Die beiden Faktoren stehen einander nicht nur in physikalisch-chemischer, sondern auch in gerinnungsphysiologischer Beziehung nahe. Da sie mit den üblichen Verfahren nicht voneinander getrennt werden können, gab man ihnen gemeinsam die Benennung VII. Faktor-Komplex. Mangel an Stuart-Faktor kann ebenfalls die Ursache der — von der Hypoprokonvertinämie klinisch nicht differenzierbaren — kongenitalen Bluterkrankheit sein. Die Differenzierung der

beiden hämorrhagischen Zustände ist im Laboratorium auf folgende Weise möglich :

Tabelle IV

*Gerinnungsphysiologische Analyse des »Faktor VII. Komplexes«
(Differenzierung des Prokonvertin- und Stuart-Faktor-Mangels)*

Untersuchungsmethode	Mangel an echtem Faktor VII	Mangel an Stuart-Faktor
Prothrombinaktivität (QUICK)		
mit Thrombokinase	pathol.	pathol.
mit Stypven	normal	pathol.
Faktor VII. Komplex (KOLLER, OWREN)		
mit Gehirnthrombokinase	pathol.	pathol.
mit Stypven	normal	pathol.
Gerinnungszeit.....	normal	pathol.
Rekalzinierungszeit.....	normal	pathol.
Prothrombinkonsumption	normal	pathol.
Untersuchung der Thrombokinase- bildung mit Serum.....	normal	pathol.

In der Mehrzahl der in der Literatur mitgeteilten Fälle ebenso wie in unserem Fall stand schwere Hämorragie im Vordergrund des klinischen Bildes. Der defekte Zustand der Hämostase ist bei Hypoprokonvertinämie aller Wahrscheinlichkeit nach auf die Läsion des Extrinsic-Systems zurückzuführen. Es scheint unerlässlich, daß die bei der Zell-Läsion freigesetzte Gewebskinase imstande sei, die sonst normale Blutgerinnungszeit auch unter physiologischen Verhältnissen zu verkürzen, auf ein Minimum zu reduzieren, und dieser Prozeß kann nicht vor sich gehen, wenn der VII. Faktor fehlt. Wie JÜRGENS [15] sich treffend ausdrückt, kommt es zur Erstarrung des Gerinnungssystems, die notwendige lokale hämostatische Funktion der Gewebskinase bleibt aus.

Im Zusammenhang mit der Rolle des Prokonvertins in der Hämostase ergeben sich aus den einschlägigen Feststellungen und Beobachtungen einige Fragen von praktischer Bedeutung, die hier nur berührt werden sollen.

Eine dieser Fragen gilt der Antikoagulantientherapie mit Cumarin-präparaten bzw. der Kontrolle dieser Therapie. Die zur Hemmung der intravaskulären Gerinnung angewandten Cumarinderivate senken in erster Linie die Konzentration dieses Faktors; der im allgemeinen zur Nachprüfung dieser Behandlung vorgenommene Quick-Test ist ebenfalls den Veränderungen dieses Faktors gegenüber am empfindlichsten. Aus dem Vorangegangenen

folgt, daß die Senkung des Prokonvertinspiegels nicht herabgesetzte Gerinnbarkeit bedeutet; der auf Wirkung der Cumarine *in vitro* beobachtete Defekt der Blutgerinnung, z. B. die herabgesetzte Prothrombinaktivität, ist mit dem antithrombotischen Effekt *in vivo* nicht gleichbedeutend. Die Cumarine üben eine Komplexwirkung aus, aber vor allem und am ausgeprägtesten schädigen sie das Extrinsic-System, gegenüber dem in der intravaskulären Gerinnung und daher auch bei der Thrombusbildung eine entscheidende Rolle spielenden Intrinsic-System. Die Quick-Methode reagiert sehr empfindlich auf die in dieser Hinsicht weniger wichtige Prokonvertinveränderung, ist aber gegenüber der Prothrombinsenkung nicht empfindlich und noch weniger oder überhaupt nicht gegenüber der Senkung der für die Hypoagulabilität verantwortlichen Faktoren der Vorphase. Die den Spiegel des VII. Faktors wiedergebenden heutigen Kontrollmethoden sind nur solange und in dem Maße als informativ zu betrachten, als und soweit die Veränderung des VII. Faktors und des Spiegels der anderen Faktoren parallel verläuft. Auf Grund ähnlicher Überlegungen empfehlen neuestens ZOLLIKOFER und Mitarbeiter [16] die Bestimmung der Konzentration des Stuart-Faktors zur Kontrolle der Antikoagulantienbehandlung. Die Konzentrationssenkung dieses Faktors dürfte vom therapeutischen Gesichtspunkt von größerer Wichtigkeit sein, und es ist wahrscheinlich, daß auch die durch Überdosierung verursachten Blutungen eher bei der Senkung der Konzentration dieses Faktors auftreten.

ZUSAMMENFASSUNG

Über die physiologische Funktion von Prokonvertin hat sich angesichts der widersprechenden Beobachtungen bis zum heutigen Tage keine allgemein anerkannte, einheitliche Meinung entwickelt. Wahrscheinlich nimmt Prokonvertin einen speziellen Platz im Gerinnungssystem ein und ist für die Hämostase unentbehrlich.

In einem Fall von isolierter Hypoprokonvertinämie wurde das Intrinsic-Gerinnungssystem untersucht. Die Ergebnisse der Thrombokinasebildungsprobe, der mit partieller Thrombokinase vorgenommenen Untersuchungen sowie des QUICK—FAVRE—GILLY—Versuches werden mitgeteilt. Verfasser schließt sich der Ansicht KOLLERS und aller jener Autoren an, welche die Meinung vertreten, daß in der die Duplicität des Gerinnungssystems (Extrinsic- bzw. Intrinsic-System) respektierenden Kategorisierung dem Prokonvertin eine wesentliche Rolle nur im Extrinsic-System zugeschrieben werden kann.

Die Frage der gerinnungsphysiologischen Verschiedenheit des Prokonvertins und Stuart-Faktors sowie einige praktische Probleme der Cumarintherapie werden kurz erörtert.

LITERATUR

1. RÁK, K., WALTNER, K.: Thromb. Diath. haem. (erscheint demnächst).
2. BIGGS, R., DOUGLAS, A. S.: J. clin. Path. **6**, 23 (1953).
3. RÁK, K.: Z. ges. inn. Med. **13**, 347 (1958).
4. LANGDELL, R. D., WAGNER, R. H., BRINKHOUS, K. M.: J. Lab. clin. Med. **41**, 637 (1953).
5. BELL, W. N., ALTON, H. G.: Nature **174**, 880 (1954).
6. QUICK, A. J., FAVRE—GILLY, J.: Amer J. Physiol. **158**, 387 (1949).

7. QUICK, A. J., PISCIOTTA, A. V., HUSSEY, C. V.: Arch. intern. Med. **95**, 2 (1955).
8. QUICK, A. J.: Surg. Clin. N. Amer. 1031 (1958).
9. BIGGS, R., MACFARLANE, R. G.: Human blood coagulation and its disorders. Blackwell, Oxford 1957.
10. BERGSAGEL, D. E.: zit. WAALER, B. A.: Scand. J. clin. Lab. Invest. **9**, 322 (1957).
11. ACKROYD, J. F.: Brit. J. Haematol. **2**, 397 (1956).
12. KOLLER, F.: BLOOD **9**, 286 (1954).
13. DUCKERT, F., FLÜCKIGER, P., ISENSCHMID, H., MATTER, M., VOGEL-MENG, J., KOLLER, F.: Acta haemat. (Basel) **12**, 197 (1954).
14. FLÜCKIGER, P., HITZIG, W. H., BACHMANN, F., DUCKERT, F.: Helv. paediat. Acta **12**, 260 (1957).
15. JÜRGENS, J.: Acta haemat. (Basel) **16**, 181, 1956.
16. ZOLLIKOFER, H., SCHULTHESS, P., PUGATSCH, I.: Helv. med. Acta **25**, 465 (1958).

COMPENSATORY RELATIONSHIP BETWEEN THE DIENCEPHALON AND THE HYPOPHYSIS IN HYPERMETABOLIC STATES AND IN SUPRAVENTRICULAR PAROXYSMAL TACHYCARDIA

I. HAYNAL, F. GRÁF and E. MATSCH

2nd MEDICAL CLINIC, MEDICAL UNIVERSITY, BUDAPEST

(Received March 7, 1959)

It is generally accepted that thyroid function is humorally regulated by the hypophysis, by means of the thyrotrophic hormone secreted by its anterior part, especially by the β -group of the basophilic cells (HALMI, 1950).

The secretion of thyrotrophic hormone is regulated by the thyroxine level of the blood, either by a direct action on the cells of the anterior part or indirectly, through the diencephalon. It was thought previously that thyroxine exerts a humoral control on the hypophysis, notably on the secretion of thyrotrophic hormone which in its turn determines thyroxine secretion. At present, the favoured assumption is that of HOFF (1954) that thyroxine acts on the diencephalon (hypothalamus), which by nervous impulses influences the oxidative processes of the peripheral cells. In addition, thyroxine circulating in the blood takes part in the regulation of combustion in the peripheral cells.

MAHAUX (1947) developed the theory that the "substance thyroxin-affine" or "thyroéostimuline", which should be identical with or closely related to the thyrotrophic hormone, regulates the function of the diencephalon. Thyroxine produced by the action of "thyroéostimuline" reaches the anterior pituitary through the blood and forms with the "substance thyroxinaffine" a complex molecule identical with the eosinophile granules. The saturated thyroxinaffine substance inhibits the function of the diencephalon, whereas the unsaturated original thyroxinaffine substance stimulates it. The action of thyroxinaffine substance on the eye muscles should cause the exophthalmos; its action on the thyroids and on the peripheral cells should bring about an increase in metabolism through nervous mediation.

The latest investigations, however, have thrown some doubt on these mechanisms. JENSEN and CLARK (1951), JENTZER (1953), STURM and WERNITZ (1956) showed that thyroxine containing radio-iodine is deposited in the posterior pituitary, in the median eminence and in the tuber cinereum.

ENGSTRÖM and MARKARDT (1954) ascribe a regulatory function also to the peripheral oxidations. These could regulate the production of thyrotrophic hormone independently of the blood level of thyroxine. It appears

to be proven that a fall in blood thyroxine in consequence of diminished thyroid function enhances the release of thyrotrophic hormone. On the other hand, it is questionable whether there exists between the hypothalamus and the pituitary a similar compensatory relationship, or, in other words, whether a change in pituitary activity elicits the reciprocal change in the function of the hypothalamus.

The close relationship between the central nervous systems and the endocrine system is well-known from both clinical observations and animal experiments. The fact is undeniable, but the mode of activity and the anatomical substrate of the correlation still need clarification. The endocrine glands with the exception of the posterior pituitary and the adrenal medulla have no secretomotor nerves; more precisely, the existence of secretomotor nerves has not been proven. It is generally assumed that their function is regulated through the pituitary trophic hormones.

If the diencephalic control of the secretion of the trophic hormones were proved, this would decide the question of the nervous regulation of the endocrine glands under pituitary control. The functional-anatomical investigations of POPA and FIELDING (1931), instigated by RAINER, and the similar studies by WISLOCKY and KING (1933, 1937); HARRIS (1948, 1951); HILD and ZETLER (1952); TÖRÖK (1954); KOVÁCS, BACHRACH, JAKOVOVITS, HORVÁTH and KORPÁSSY (1954); MERÉNYI (1948); and others have elucidated the anatomical and neurohormonal basis of the connections between the diencephalon and the pituitary. In the anterior lobe of the pituitary only the blood vessels are alleged to have an innervation which is both sympathetic and parasympathetic, but the glandular elements do not have a proper secretomotor innervation. It has been presumed, further, that the nervous impulses of the diencephalon, after having reached the neurohypophysis, are "translated into the chemical language" and the chemical messengers reach the adenohypophysis humorally in the portal vessel system of the infundibular stalk and the tuberal part of the adenohypophysis. The majority of the above-mentioned authors agree in that the direction of the blood flow in this portal system is from the hypothalamus to the adenohypophysis. POPA and FIELDING (1931), who were the first to describe this system, asserted that the direction of flow was in the reverse direction. TÖRÖK (1954) observed the main flow from above downwards; and another flow in the neighbourhood of the pituitary groove, which is directed upwards. SPANNER (1925) pointed out that the direction of the blood flow can be varied by appropriate means such as arterio-venous anastomoses, constrictor muscular rings in the small blood vessels, etc. It is certainly also possible, although it is a mere surmise, that thyroxine, reaching the posterior pituitary and the eminentia mediana of the tuber cinereum, influence in some way the function of the anterior pituitary and that the reciprocal influences between the pituitary

and the hypothalamus can be doubled in case of need by changes in the portal circulation with repeated alternation from the hypothalamus to the pituitary and thence from the pituitary back to the hypothalamus. The investigations of BARGMANN (1954) and his school should be mentioned at this juncture. According to them, the neuro-endocrine secretions of the paraoptic nucleus are lead by nervous paths to the posterior lobe of the pituitary ; the secretions found in the posterior pituitary are not synthetized there but in the paraoptic nucleus ; the posterior lobe cells are merely their place of storage.

One of us (I. H.) gave a description of the syndrome of hypopituitary hyperthyroidism at the 1949 Meeting of the Hungarian Physiological Society. These patients are asthenic, have normal thyroids and exhibit "vegetative stigmata" (BERGMANN) (wide open eyelids, moderate protrusion of the bulbi, slight sign of GRAEFE, tremor, hyperhydrosis, small temperature rises, tachycardia and labile cardiac activity, etc.). They have an elevated BMR. It was proved by functional tests (diminution of the specific dynamic action of proteins ; flat glucose-tolerance curve ; increased insulin sensitivity ; Thorn test, etc.) that the activity of their pituitary is below the normal. In some of these patients an increased serum iodine level was found using DEMECZKY's (1943) method of catalytic iodine determination (based in the principle of SANDERS-KOLTHOF) ; in others it was at the upper normal limit. Since that time we have estimated the protein-bound iodine in all cases. The normal value was found to be 4 to 7,5 $\mu\text{g}/100 \text{ ml}$, with an error of $\pm 2-4 \mu\text{g}/100 \text{ ml}$.

A total of 30 patients was investigated (*Table I*). The values for protein-bound iodine in their serum were as follows. In 3 patients with hyperthyroidism the value was above 7,5 $\mu\text{g}/100 \text{ ml}$; in 8 patients it was normal ; in 14 diminished, less than 4 $\mu\text{g}/100 \text{ ml}$. In 5 patients no iodine determination was made. All these patients, regardless of their serum iodine value, exhibited an increased BMR and all the above-described symptoms. They were, therefore, diagnosed as suffering from hypopituitary hypermetabolism. The patients with hyperthyroidism formed a small fraction of this group. In all the 3 groups intramuscular treatment with thyrotrophic hormone (Praeglandol forte, Roche ; or Ambinon, Organon, for 6 to 10 days) or implantation of pituitary brought about a decrease in the BMR, a drop in the intensity or the complete disappearance of the vegetative stigmata and in some cases an increase in body weight. The level of protein-bound iodine diminished in most patients in which it had been elevated, and rose in those in which it had been low. In the patients with normal serum iodine values, small increases and decreases occurred.

On the basis of the current theories of the correlation between hypothalamus, pituitary and thyroid, one would have expected, as a consequence

Table I

No.	Name, age, sex	Treatment	Before treatment		After treatment	
			BMR %	Serum I ₂ μg%	BMR %	Serum I ₂ μg%
1.	T. I. 56 y. ♀	Ambinon (12 Amp.)	+37	11.4	+ 5	7.3
2.	L. N. 26 y. ♀	Ambinon (8 Amp.)	+20	9.6	+ 9	12.1
3.	D. S. 34 y. ♀	Praeglandol forte (12 Amp.)	+22	9.0	+15	5.5
4.	P. P. 33 y. ♀	Praeglandol forte (12 Amp.)	+24	7.5	+ 9	6.0
5.	Sz. P. II. 24 y. ♂	Praeglandol forte (8 Amp.)	+20	7.5	+ 9	3.8
6.	L. B. 31 y. ♀	Ambinon (8 Amp.)	+17	7.5	+ 8	15.4
7.	B. J. 27 y. ♂	Praeglandol forte (8 Amp.)	+30	6.6	+12	—
8.	P. I. 38 y. ♀	Ambinon (6 Amp.)	+30	6.5	— 8	15.4
9.	T. S. 33 y. ♀	Ambinon (7 Amp.)	+29	6.2	— 2	11.9
10.	H. L. 50 y. ♂	Praeglandol forte (6 Amp.)	+17	6.2	+ 8	6.0
11.	Sz. P. I. 24 y. ♂	Praeglandol forte (6 Amp.)	+28	5.5	+ 8	4.3
12.	Sz. G. 32 y. ♀	Praeglandol forte (10 Amp.)	+30	3.8	+12	4.7
13.	F. B. 34 y. ♀	Praeglandol forte (12 Amp.)	+30	3.3	+24	6.6
14.	R. Y. 27 y. ♀	Transplantation of ant. pituit.	+17	3.2	— 1	4.1
15.	Sz. I. 29. y. ♀	Praeglandol forte (5 Amp.)	+46	3.1	+45	2.1
16.	R. M. 27 y. ♀	Ambinon (8 Amp.)	+42	3.1	+23	1.6
17.	F. M. 38 y. ♀	Ambinon (11 Amp.)	+33	2.8	+30	4.6
18.	K. I. 35 y. ♂	Ambinon (8 Amp.)	+37	2.8	+ 8	4.4
19.	G. D. 49 y. ♂	Praeglandol forte (10 Amp.)	+25	1.7	+ 3	4.8
20.	M. Y. 21 y. ♀	Ambinon (12 Amp.)	+34	1.6	+20	8.7
21.	Sz. I. 38 y. ♀	Ambinon (17 Amp.)	+34	1.6	+ 7	4.8
						8.5
22.	Sz. M. 43 y. ♀	Praeglandol forte (10 Amp.)	+22	1.5	+10	2.6
23.	B. L. 39 y. ♀	Ambinon (10 Amp.)	+30	0.9	+11	3.3
24.	Sz. P. 27 y. ♀	Transplantation of ant. pituit.	+17	4.3	+ 7	6.2
25.	Sz. y. 53 y. ♀	Transplantation of ant. pituit.	+21	4.1	—	—
26.	B. K. 56 y. ♀	Praeglandol forte (11 Amp.)	+26	—	+ 9	—
27.	V. Y. 25 y. ♀	Praeglandol forte (4 Amp.)	+19	—	+ 3	—
28.	B. S. 36 y. ♀	Praeglandol forte (4 Amp.)	+17	—	+ 6	—
29.	B. I. 36 y. ♀	Praeglandol forte (20 Amp.)	+64	—	+34	—
30.	B. B. 39 y. ♀	Praeglandol forte (9 Amp.)	+21	—	+ 0	—

of the diminished pituitary function, a low BMR and a low serum iodine level; after treatment with thyrotrophic hormone and pituitary implantation, on the other hand, one would have expected an increase in these values. Contrary to these expectations, the BMR was above the normal in all of the cases, and in about half of the cases showing this clinically sharply defined syndrome the diminished pituitary function coincided with a low serum iodine value and in a smaller number of patients with a normal or elevated iodine content. The effect of the treatment with thyrotrophic hormone was also contrary to these assumptions. BMR and serum iodine did not rise; BMR diminished independently of the change (a rise or a fall) in serum iodine.

We suggest that the mechanism of these changes is as follows. The diminished activity of the pituitary stimulates the hypothalamus. The hypothalamus accelerates BMR through nervous channels without an involvement of the thyroid. In the few [3] cases in which the serum iodine level was high, we must assume a direct stimulation of the thyroid through nervous impulses. The administration of thyrotrophic hormone is a substitution therapy. By supplying the missing hormone, the hyperactivity of the hypothalamus is soothed and made to return to the normal level. The consequence of a normal hypothalamic activity will be the disappearance of the stigmata of automatic nervous hyperexcitability and the decrease of BMR. It appears that this mechanism is similar to the depression of increased pituitary activity by an elevated thyroxine level.

In 3 patients (cases Nos. 6, 8, 9) the blood serum iodine was normal and in one (case No. 2) it slightly raised; thyrotrophic hormone slowed down the BMR in all of them although the serum iodine values increased. It may be assumed that in these patients the normal or even the elevated serum iodine level was relatively low in consequence of an increased thyroxine resistance or thyroxine demand of the tissues. The insufficient hypophyseal activity was not able to raise thyroxine production to the necessary level. The inadequacy of thyroxine supply to the diencephalon stimulated this area to increased activity, with the accelerated BMR by nervous means. When the thyrotrophic hormones administered had elevated the serum thyroxine level, the excitatory state of the diencephalon diminished, the neurogenous rise in BMR ceased; thus was developed the state in which BMR diminished simultaneously with a rise in serum iodine level.

Table II shows the data of 17 obese patients who exhibited the following signs and symptoms of thyroid hyperactivity: wide open eyelids, moderate exophthalmus, the sign of GRAEFE, tremor, sweating, cardio-vascular lability, etc. Except for cases 6 and 10, the thyroids were normal. These two exceptions had a small, flat goiter. Such patients are generally classified as obese hyperthyroidies. The distribution of excess weight of the patients calculated according to BROCA's rule was as follows:

Less than	15 per cent,	2 cases
15—20 per cent,	11 cases	
26—30 per cent,	3 cases	
more than 30 per cent		1 case.

As regards their serum iodine content, the patients fall into 3 groups. The 1st group was formed by 3 patients with elevated serum iodine content; these were obese persons with real hyperthyroidism. The 2nd group was made up by 5 patients who had normal iodine values. In the 3rd group the patients had subnormal iodine levels; these, therefore, were obese persons with hypothyroidism. Although the serum iodine values varied widely, clinical considerations revealed no difference amongst these patients. The function of the pituitary of these patients with accelerated BMR was not uniform, either; it was increased in 6 and diminished in 4 of the 10 investigated subjects.

	Activity of the pituitary	
	high	low
Patients with normal serum iodine content	4 (?), 8	6
,, with diminished iodine content	9, 12, 16, 17	10, 14, 15 (?)

In pituitary hyperfunction, therefore, some of the patients had a normal, the rest a diminished serum iodine content. This means that for attaining the normal serum iodine value, an increase in the activity of the pituitary was necessary, resp. that not even the increased hypophyseal function had sufficed to raise the iodine value to the normal level. In the 2nd group pituitary function was diminished and the iodine values were either normal or subnormal. In spite of the diminished pituitary function, therefore, a normal serum iodine value was established, resp. the diminished pituitary function had brought about a diminished function of the thyroids.

All these patients, without regard to their serum iodine content, were subjected to treatment with 0,5 to 1,5 g thyroid daily for 3 to 6 weeks. The result of this therapy was a rise in serum iodine content and slowing of the BMR. What is the mechanism of this paradoxical phenomenon?

Besides thyroxine a role has been ascribed to the following hormones or nervous organizing centres in governing the metabolism of the organism. Thermothyroxine (MANSFIELD 1943), the existence of which hormone does not appear to be sufficiently substantiated; thyrotrophic hormone (COLLIP 1947, HOUSSAY, ARTUNDO, MAHAUX 1947, etc.); the diencephalon, and according to some authors, the mesencephalon or at least the paths passing through it (SZENTÁGOTAI, DONHOFFER 1953); finally, there exists evidence of a cortical control. Thyroxine acts on the diencephalon, perhaps also on the peripheral cells; thyrotrophic hormone acts on the diencephalon.

Table II
Obese persons with hypermetabolism

No.	Name, age, sex, weight kg height cm	Treatment	Before treatment		After treatment	
			BMR %	Serum I ₂ μg%	BMR %	Serum I ₂ μg%
1.	K. I. 43 y. ♂ 76.30 kg 167 cm	Dityrin, Sevenal	+28	15.9	—	—
2.	M. I. 29 y. ♀ 74.20 kg 161 cm		+19	11.2	—	—
3.	L. L. 62 y. ♀ 65 kg 149 cm	Thyroid tabl. daily 0.5 g for 8 days	+24	9.1	+41	6.5
4.	J. V. 52 y. ♀ 90.60 kg. 174 cm.	Thyroid tabl.	+26	7.2	—	—
5.	F. S. 58 y. ♀ 72 kg. 158 cm	Thyroid tabl.	+19	6.9	—	—
6.	T. I. 33 y. ♀ 82.6 kg. 168 cm	Phenobarbiton 0.20 per day	+47	5.6	+14	—
7.	R. I. 53 y. ♂ 83.5 kg. 172 cm.	Thyroid tabl. (daily 0.5 g for 3 weeks)	+21	4.8	+ 4	7.1
8.	H. K. 38 y. ♀ 78.7 kg. 160 cm.	Thyroid tabl. (0.3 g t. i. d. for 4 weeks)	+19	4.1	+ 7	5.8
9.	Z. Y. 27 y. ♂ 80 kg. 162 cm.	Thyroid tabl. (daily 0.5 g for 4 weeks)	+20	3.7	— 1	5.3
10.	R. P 27 Y. ♀ 78 kg. 162 cm.	Thyroxine tabl. (daily 1 mg for 6 months)	+28	3.7	+ 9	9.8
11.	S. GY. 58 y. ♀ 84 kg. 168 cm.	Thyroid tabl. (0.3 g b. i. d. for 6 weeks)	+43	3.4	+ 8	13.8
12.	V. GY. 56 y. ♀ 66 kg. 158 cm.	Thyroxine inj. 1 mg daily for 16 days	+41	3.3	— 2	13.0
13.	V. GY. 59 y. ♀ 70 kg 158 cm.	Thyroid tabl. (0.5 g for 3 years)	+41	3.3	+26	6.0
14.	P. J. 35 y. ♀ 71.9 kg. 163 cm.	Thyroid tabl. (0.5 g b. i. d. for 8 weeks)	+30	3.0	— 2	4.7
15.	B. A. 53 y. ♀ 62 kg. 150 cm.	Thyroid tabl. (0.3 g b. i. d. for 4 weeks)	+29	2.9	+11	6.1
16.	D. V. 46 y. ♀ 65 kg. 150 cm.	Thyroid tabl. (0.3 g b. i. d. for 18 days)	+20	2.0	+ 2	4.3
17.	T. Y. 38 y. ♀ 86.3 kg. 149 cm.	Thyroid tabl. 0.3 g b. i. d. for 6 weeks)	+32	1.1	+ 7	6.2

In our cases (*Table II*) the increased BMR could not have been the consequence of an increased thyroid function because in the majority of the cases there were proofs of a diminished thyroid function. In contrast with this, thyroid therapy brought about a slowing of BMR together with an increase in the value of serum iodine and a suspension or abolition of the other signs and symptoms of an increased excitability of the autonomic nervous system. The increased BMR must have been due to an increased activity of the diencephalon, which then was depressed by the administration of thyroid extract, that is by a substitution therapy. These facts make it seem probable that the excitatory state of the diencephalon serves a compensatory purpose.

In the following paragraph we describe 24 patients who had been operated on (resection of the thyroid) because of thyroid hyperfunction (*Table III*). The indication for the operation had not been assessed by us. The patients came to us because their "hyperthyroidism" had relapsed. The patients fell into three groups. In the 1st group there were 3 patients with real hyperthyroidism, with an elevated serum iodine level, accelerated BMR and all the usual clinical signs and symptoms. Of these no more will be said. There were 13 patients in the 2nd group; the serum iodine level and the high BMR proved that they actually suffered from hypothyroidism with an accelerated BMR. The patients were given thyroid extract or thyroxine, their serum iodine level rose and BMR slowed down. Cases 7, 9, 16 did not belong to these groups because they were treated with para-hydroxy-propiophenon. The 3rd group was made up of 3 patients, real hypothyroids with low serum iodine and low BMR and clinical symptoms so obvious that the diagnosis could be made without any laboratory examination. Finally, in addition to the above groups we observed 5 cases in which the serum iodine was normal and therefore they did not interest us in this connection.

In the 2nd group, in some of the patients pituitary hyperfunction developed in consequence of the thyroid hypofunction. In these cases the acceleration of BMR was brought about by the increased activity of the pituitary-diencephalic system. In those cases in which the activity of the hypophysis was diminished, either originally or in consequence of exhaustion, the acceleration of BMR was, in our opinion, due exclusively to an increased activity of the diencephalon.

It follows from the above observations that the BMR supplies only restricted information concerning thyroid activity and it is only in certain diseases of the thyroid that that information can be relied upon. There is no doubt that in GRAVES' disease or in hyperfunctional goitres the BMR is a valuable guide both in diagnosis and treatment. It is, however, questionable whether it can furnish useful directives in other cases, such as the climacterics, obesity, after thyroidectomy and in pituitary cachexia, since BMR may be

Table III
Thyroidectomized patients

No.	Name, age, sex, weight, height	Treatment	Before treatment		After treatment	
			BMR %	Serum I ₂ μg%	BMR %	Serum I ₂ μg%
1.	H. M. 33 y. ♀ 45 kg. 164 cm.	—	+44	16.3	—	—
2.	Sch. S. 56 y. ♀ 63 kg. 163 cm.	—	+34	16.1	—	—
3.	Cs.M. 56 y. ♀ 57 kg 164 cm.	—	+25	10.9	—	—
4.	F. L. 31 y. ♀	Dimenform tabl. implantation	+36	3.7	+12	6.1
5.	D. J. 38 y. ♀ 78.8 kg. 168 cm.	Thyroid tabl. (0.3 g b. i. d. for 8 weeks)	+20	3.7	± 0	5.7
6.	V. B. 51 y. ♀ 56.5 kg. 158 cm.	Thyranon tabl. (daily 50 mg for 14 weeks)	+18	3.3	+12	6.0
7.	V. J. 41 y. ♀ 62 kg. 165 cm.	Parahydroxy-propio- phenon (daily 3 g for 7 weeks)	+27	3.1	+ 9	2.9
8.	P. O. 47 y. ♂ 77.5 kg. 181 cm.	Thyroid tabl. (0.3 g b. i. d. for 6 weeks)	+16	2.9	— 2	6.2
9.	Sz. P. 38 y. ♀ 82,7 kg. 170 cm.	Frénantol tabl. (daily 3 g)	+42	2.7	—	—
10.	Sz. S. 35 y. ♂ 66.5 kg. 177 cm.	Thyroid tabl. (0.3 g b. i. d. for 3 weeks)	+25	2.6	— 2	5.2
11.	R. A. 31 y. ♀ 59.5 kg. 167 cm.	Thyroid tabl. (0.3 g b. i. d. for 3 weeks)	+35	2.5	+ 5	4.9
12.	H. J. 71 y. ♀ 81 kg. 165 cm.	Thyroid tabl. (0.3 g b. i. d. for 2 weeks)	+22	2.1	+ 5	4.9
13.	B. A. 43 y. ♀ 43 kg. 150 cm.	—	+34	2.0	—	—
14.	M. E. 25 y. ♀ 56 kg. 164 cm.	Thyroid and thyro- xine combined for 40 days	+28	1.5	+22	5.1
15.	D. I. 21 y. ♀ 54.8 kg. 154 cm.	Dityrin tabl. (once a day for 30 days)	+16	1.0	+11	3.1

Table III (continued)

No.	Name, age, sex, weight, height	Treatment	Before treatment		After treatment	
			BMR %	Serum I ₂ μg%	BMR %	Serum I ₂ μg%
16.	D. J. 23 y. ♀ 46 kg. 148 cm.	Parahydroxypropio-phenon (daily 1 g for 25 days)	+29	0.7	+21	1.9
17.	H. K. 34 y. ♀ 57 kg. 162 cm.	Thyroid tabl.	— 3	3.7	—	—
18.	B. L. 34 y. ♀ 63 kg. 170. cm.	Thyroid tabl.	—19	3.2	—	—
19.	D. J. 51 y. ♀ 88. 7 kg. 145 cm.	Thyroid tabl.	+28	2.0	—	—
20.	S. E. 36 y. ♀ 66 kg 166 cm.	Thyroid tabl. (0.3 g daily for 3 weeks)	+16	7.0	+12	
21.	G. A. 38 y. ♀ 48.4 kg. 158 cm.	—	+ 4	6.7	—	—
22.	V. L. 27 y. ♀ 50 kg. 162 cm.	—	+24	6.2	—	—
23.	F. M. 28 y. ♀ 73 kg. 159 cm.	Thyroid tabl. (0.5 g b. i. d. for 3 weeks)	— 1	5.6	+17	7.2
24.	R. S. 48 y. ♀ 49 kg. 149 cm.	—	— 1	5.5	—	—

influenced also by the thyrotrophic hormone and, as our investigations have shown, by the diencephalon. Results of both clinical observations and animal experiments prove that removal of the thyroid or the depression of its function causes either an increase in the function of the pituitary or a hyperexcitability of the diencephalon. In patients with a hypo-functioning pituitary and a hyperactive thyroid and in analogous obese persons, in whom, in spite of a diminished activity of the pituitary, the serum iodine level is either normal or elevated, it must be assumed that the diencephalon, if need arises, can stimulate the activity of the thyroids through nervous channels and it can thus raise the level of serum iodine.

Finally, a group of patients will be discussed in whom supraventricular paroxysmal tachycardia was present without any heart disease.

In 17 out of 24 cases of supraventricular paroxysmal tachycardia a hypofunction of the pituitary could be shown to be present (*Table IV*). 12 of them had an asthenic constitution, 15 bore the stigmata of BERGMANN's autonomic nervous lability; in 2 men and 1 woman level of protein-bound iodine of the serum was higher, in 2 men it was lower than normal, yet their

Table IV

	Name, sex, age	Age at 1st attack	B. W. kg.	Height cm.	Frequency of attacks	Duration	Results of pituitary implantation
1.	Cs. P. ♂ 49	42	63	174	In the 1st 10 years 10 in last month 10	At the beginning $\frac{1}{2}$ —4 hrs., later 16 hrs.	In 3 months 1 short after 2nd impl. in 3 attacks
3.	F. D. I. ♂ 39	35	54	168	As first once every $\frac{1}{2}$ year, then once every month	30 min.—4 hrs. then 12 hrs.	In 2 years 2 attacks in connection with an accident and a cold
4.	F. A. ♂ 19	15	60	176	2—3 times a month	$\frac{1}{2}$ to 1 hr.	After 1st impl. 1 att. in 3 months; after 2nd impl. no attack for 2 years
5.	P. Z. ♂ 16	16	44	163	5 every month	2—3 hrs.	None for 12 months
6.	F. J. ♂ 27	21	62	168	Daily, weekly sometimes 1 in 2 months	10 min.-s 2 hrs.	None for 2 months then rarely, short ones
8.	K. P. ♂ 27	8	83	181	2 to 3 monthly	Min. to $1\frac{1}{2}$	None for 16 months
10.	V. S. ♂ 22	20	72	178	Of first weekly, then several a day	10 min.-s 1 hr.	None for 2 years
13.	G. I. ♂ 32	31	68	176	About monthly	10—15 min.	None for 9 months
17.	S. J. ♂ 22	18	50	170	Of first 1 in 2 years; then 1 every 2 months	10 min. to 6 hrs.	None for a year
18.	V. M. ♀ 25	15	54	150	1 to 2 months	10 to 15 min.	Rare, for 2 years none
19.	S. B. ♀ 31	28	50	155	Several a week then 2—3 every month	5 min.—1 hrs.	None after 1st impl. abortus, attacks, 2nd impl., none
20.	V. M. ♀ 48	45	76	162	About monthly	15 min. to 20 hrs.	None for 26 months
23.	P. I. ♀ 34	13	66	171	Sometimes 2 a day for weeks none, after delivery none for 3 months	1 to 2 hrs.	$\frac{1}{2}$ year none thence rare short attacks
25.	C. B. ♀ 23	23	52	167	3 a week	3 to 4 hrs.	Did not return for control
27.	K. M. ♀ 21	18	50	160	Monthly, last year several a week	15 to 8	4 months none
28.	E. E. ♀ 44	43	44	159	Weekly	Several hrs. one day	None for 3 months thence rare short attacks
30.	E. M. ♀ 50	35	55	154	3 to 4 months last year monthly	12 to 24 hrs.	None for 3 months lately new attacks

thyroids, like that of the other patients, were of normal size. The attacks appeared frequently and regularly. In these patients hypophyseal implantation was made according to KYLIN's technique. This consists in the intramuscular injection of the suspension in saline of two homogenized calf anterior pituitaires. According to our experience with more than 800 cases of implantation in different diseases, the effect lasts for several months.

The results were most satisfactory in 3 cases. The attacks did not recur for 3 to 6 months. In 2 cases during the months following implantation, the attacks appeared less frequently and they were milder and passed off spontaneously. One patient did not appear for reexamination. In two of the 3 boys the attacks did not recur after 2 implantations and in the 3rd after one. In one girl no attack occurred after one implantation. All these patients appeared to be completely cured as during the 2 to 2½ years which elapsed since these implantations no attacks occurred. The patients, regardless of age and sex, put on weight, became stronger and the signs and symptoms of the lability of the autonomous nervous system became slighter or completely disappeared. In those cases in which after the period of acute effectiveness of the implantation the attacks had returned or had become rarer and milder, the implantation was, following desensitization, repeated. The signs and symptoms of an increased excitability of the autonomous nervous system disappeared or became much milder. Our cases indicate that supraventricular paroxysmal tachycardia may develop as a consequence of diencephalic hyperexcitability which in its turn is due to an inadequate function of the anterior pituitary. We assume that this hyperexcitability of the diencephalon is originally "intended" to stimulate through nervous means the diminished pituitary function. In this state of hyperexcitability, impulses are misled to the heart and bring about there paroxysmal tachycardia. Pituitary transplantation suspends or at least reduces this hyperexcitability as a substitutional therapy and thereby abolishes the flow of impulses to the cardiac innervation and prevents supraventricular tachycardia as long as the implanted pituitary hormones are present.

SUMMARY

In asthenic patients, with thyroids of apparently normal size, vegetative stigmatization and raised basal metabolism, a hypofunction of the pituitary gland could be detected by means of clinical functional tests. On the basis of the protein-bound iodine content of the blood, the cases could be divided into three groups *viz.* (i) with increased protein-bound blood iodine content ("hypopituitary hyperthyroidism"); (ii) with normal and (iii) with decreased protein-bound iodine content in the blood. If these patients were treated with thyrotropic hormone (Praeglandol, Roche; or Ambinon, Organon), BMR was decreased, the vegetative nervous symptoms disappeared. When the blood iodine level has been formerly high, it became mostly lower; when formerly low, it increased; when normal, a slight decrease occurred. Since an increase of BMR could be expected from the action of the thyrotrophic hormone, this paradoxical action seems to be explicable by supposing that the hypofunction of the pituitary had brought about a compensatory stimulation of the diencephalon which produced hyper-

metabolism; the introduction of thyrotrophic hormone, as a substitution therapy inhibited the excitation of the diencephalon and thus resulted in a decrease of the BMR.

Of the hypermetabolic obese patient with normal thyroid gland, some showed raised and others normal or decreased values for protein-bound iodine in the blood. If the patients of the second and third groups were treated with thyroid tablets, the BMR decreased although the blood iodine level was raised. We suggest that the hypermetabolism is due to an absolute or relative decrease in pituitary function and that the substitutional therapy with thyroid gland inhibits the hyperactivity of the diencephalon so that the BMR slows down.

Amongst cases of relapse of operated hyperthyroidism there are patients with hypermetabolism whose illness is diagnosed as hypothyroidism on the basis of the blood iodine level. If these patients were treated with thyroid preparations, there occurred a rise in blood iodine values and a decrease of BMR. In these cases the hypermetabolism was probably caused by a stimulation of the diencephalon which resulted in pituitary and thyroid excitation and could be soothed by substitutional therapy. The BMR therefore cannot be considered in every case of hypermetabolism as a sign of increased thyroid activity.

Among patients with a healthy heart showing supraventricular paroxysmal tachycardia, there are cases in which pituitary hypofunction could be established. In these patients hypophyseal implantation was carried out with the result that the attacks disappeared for the duration of the action of the implant (3–6 months) or became at least less frequent and of shorter duration. It seemed that in these cases the paroxysmal tachycardia had been caused by a compensatory stimulation of the diencephalon that "intended" to increase hypophyseal function but has been diverted; this could successfully be checked by substitutional therapy.

REFERENCES

- BARGMAN, W.: Das Zwischenhirn-Hypophysensystem. Springer, Berlin 1954.
 COLLIP, HOUSSAY, ARTUNDO cit. MAHAUX in Essai de Physiopathologie Thyro-Hypophysaire. Masson, Paris 1947.
 DEMECZKY, M.: Thesis. Budapest 1943.
 DONHOFFER, SZ., MESTYÁN, GY., OBRINCSÁK, E., PAPP, T., TÓTH, I.: Acta Physiol. Hung. **4**, 63 (1953).
 ENGSTRÖM, W. W., MARKARDT, B.: J. clin. Endocrin. **14**, 215 (1954).
 HALMI, N. S.: Endocrinology **47**, 289 (1950).
 HARRIS, G. W.: Physiol. Rev. **28**, 139 (1948); J. Physiol. **107**, 418 (1948); Brit. med. J. 4732, 627 (1951).
 HILD, W., ZETLER, G.: KLIN. Wschr. 433 (1952).
 HOFF, F.: Klinische Physiologie und Pathologie. Thieme, Stuttgart 1954.
 JENSEN, J. M., CLARK, D. E.: J. labor. clin. Med. **38**, 663 (1951).
 JENTZER, A.: Revue neurol. (Paris) **89**, 6 (1953).
 KOVÁCS, K., BACHRACH, D., JAKOVOVITS, A., HORVÁTH, E., KORPÁSSY, B.: Endokrinologie **31**, 17 (1954).
 MAHAUX, J.: Essai de Physiopathologie Thyro-Hypophysaire. Masson, Paris 1947.
 MANSFELD, G.: Die Hormone der Schilddrüse und ihre Wirkungen. Schwabe, Basel 1943.
 MERÉNYI, D.: Virchows Arch. path. Anat. **315**, 534 (1948).
 OLÁH, F., VARRÓ, V., KOVÁCS, K., BACHRACH, D.: Endokrinologie **30**, 12 (1953).
 POPA, G. T., FIELDING, U.: J. Anat. **65**, 88 (1931).
 SPANNER, R.: Klin. Wschr. 721 (1925).
 STURM, A., WERNITZ, W.: Klin. Wschr. **34**, 3/4, 93 (1956).
 SZENTÁGOVTHAI, J.: Pathophysiologia diencephalica (Symposium A. D. III. ad V. M. Mai A. MCMLVII Mediolani Habitum, Springer 1957).
 TÖRÖK, B.: Acta Morph. Hung. **4**, 83 (1954).
 WISLOCKI, G. B., KING, L. S.: Amer. J. Anat. **58**, 421 (1936).
 WISLOCKI, G. B.: Anat. Rec. **69**, 361 (1937).

A kiadásért felel az Akadémiai Kiadó igazgatója

Műszaki felelős: Farkas Sándor

A kézirat nyomdába érkezett: 1959. III. 31. — Terjedelem: 10 (A/5) ív, 32 ábra, 1 melléklet

48532/1959 — Akadémiai Nyomda Budapest, V, Gerlóczy u. 2. — Felelős vezető: Bernát György

ACTA MEDICA

Том XIV — вып. 1

РЕЗЮМЕ

ЗНАЧЕНИЕ РАДИОЛОГИЧЕСКИХ ИЗМЕНЕНИЙ КОЛЕННОГО СУСТАВА ПРИ ТУБЕРКУЛЕЗНОМ КОКСИТЕ В ДЕТСКОМ ВОЗРАСТЕ

Т. РИШКО

Автор излагает случай 15 летнего мальчика, страдающего туберкулезным кокситом. Наблюдения проводились в течение 5 лет. Указывается на то, что при туберкулезном коксите следует уделять большое внимание эпифизарным хрящам коленного сустава. При появлении начальных признаков раннего слияния эпифиза, ребенка следует по возможности раньше поставить на ноги, так как в этом случае имеется надежда на восстановление, и не происходит впрочем неизбежного укорочения 9—14 см.

НОВЫЕ ДАННЫЕ К ЗАБОЛЕВАЕМОСТИ НАСЕЛЕНИЯ ВЕНГРИИ КАРИЕСОМ Сравнение показателей кариеса групп населения с различным возрастным составом

П. БРУСТ

Автор и его сотрудники собирали и разработали данные заболеваемости кариесом населения без отбора двух сел — Давод и Вашкут — на Большой Венгерской низменности (Алфельд).

Приводятся сравнения данных заболеваемости кариесом определенных групп населения, затем всего населения двух сел между собою, а также сравнения с собранными уже раньше данными села Надьбарацка. Устанавливается, что если принимать во внимание также различное распределение по возрастным группам (стандартизацию), то кариоз взрослого населения трех сел едва ли отличается друг от друга.

Большая разница проявляется, однако, между этими данными и имеющимися в распоряжении данными из США, ибо последние значительно превышают венгерские данные, как в отношении пятилетних возрастных групп, так и в случае глобального сравнения всех исследованных больных. При помощи стандартизации доказывается, что разница не вытекает из различного возрастного распределения населения. Автор не может дать объяснения этой разницы, но указывает на большое различие в потреблении сахара между американским и венгерским населением.

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА И ПАТОГИСТОЛОГИЯ КЛЕЩЕВОГО ЭНЦЕФАЛИТА, НАБЛЮДАЕМОГО В ОБЛАСТИ БЕКЕШ

А. ЮВА

Автор излагает 13 новых, биологически доказанных случаев клещевого энцефалита, наблюдавшегося среди людей, пребывающих в шаркадском лесу в области Бекеш. Заболевание появляется от мая до октября включительно, чаще всего в июне; время инкубации колеблется от 3 дней до 3 недель. Протекание болезни в двух фазах наблюдалось только в двух случаях. Клиническая картина болезни идентична с той клещевого энцефалита, наблюдавшегося в западной части СССР и в Чехословакии. Среди больных автор наблюдал

2 менинго-энцефалитических, 3 (от части abortивных) полиомиелитных, 5 менингеальных и 3 «гриппозных» форм. Согласно наблюдениям до сего времени заболевания по большей части сопровождены поражением нервной паренхимы. В «гриппозной» форме нейрологические исследования дали отрицательные результаты, и заражение нервной системы выявилось только в результате исследования ликвора.

В ходе установления остаточных симптомов клещевого энцефалита автор обследовал 16 больных, зараженных между 1950—1955 годами клещевым энцефалитом в течение по меньшей мере $2\frac{1}{2}$ лет после их лечения в больнице, а в дальнейших 2 случаях он основывался на достоверные сообщения. В 1 из 5 случаев полиомиелитных форм впоследствии развивались бульбарные симптомы, в 3 случаях паралич улучшался и эти лица даже были способны совершать полезную работу, а в 1 случае бедная симптомами картина в течение исследуемого периода почти что не изменилась. У больных, имевших менинго-энцефалитические симптомы, существуют все еще выраженные остаточные признаки и субъективные астенические жалобы и 2 случая сопровождены также патопсихологическими отклонениями; однако, об отсутствии работоспособности — быть может за исключением больного с депрессивным синдромом — и в этих случаях не может быть речи. Одна часть больных, заболевших менингеальной или abortивной формой (всего 9 лиц), была совершенно свободной от симптомов и жалоб. У другой группы, однако, существовали субъективные жалобы и проявились тонкие нейрологические отклонения. В 1 случае наблюдалось также психологическое отклонение, выражющееся в изменении личности, соответствующее типу апаша.

Автор наблюдал на одном больном, исследованном патогистологически (землемелец, работающий на территории шаркадского леса, предварительные укусы клещей, заболевание в июне), клинически менингеальные симптомы, монопарез правой верхней конечности и терминально тонкие хореiformные движения. Мыши, после прививки мозговым веществом умершего больного показали в отношении стандартного клещевого вируса выраженный иммунитет. В ходе патогистологического исследования, наряду с диффузным мезодермальным компонентом, в сером веществе были выявлены тяжелые тканевые инфильтрации, которые оказались выраженнее всего в сером веществе спинного мозга. Эти инфильтрации краинально постепенно уменьшались, хотя кора головного мозга также была поражена. Выпадение ганглиозных клеток больше всего в шейном и в поясничном передних спинальных рогах; бросается в глаза также гибель клеток Пуркинье. Значит, клещевой энцефалит можно с большой вероятностью распознать из патогистологической картины, главным образом по выпадению клеток Пуркинье. Последнее утверждение автор излагает на основе другого наблюдения.

К ИЗУЧЕНИЮ ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИХ СВОЙСТВ ДИАФИЛЛИНА (ТЕОФИЛЛИН ЭТИЛЕНДИАМИНА) В КЛИНИКЕ ВНУТРЕННИХ БОЛЕЗНЕЙ

М. Е. СЛУЦКИЙ

Автором было установлено, что возбудимость гетеротопных очагов миокарда под влиянием диафиллина может усиливаться. Введение диафиллина ведет к падению венозного давления и к ускорению кровотока в малом круге кровообращения. Эти действия сильно потенцируют действие наперстянки. Действие диафиллина на коронарные сосуды — непосредственное сосудистое действие и является результатом вторичного повышения сердечной деятельности. На основе всего этого применение препарата прежде всего показано в случаях грудной жабы и сердечной недостаточности.

В случаях коронаросклероза, вегетативной дистонии, гипертонической болезни и нарушения периферического кровообращения, диафиллин не имеет значительного терапевтического действия.

Диуретическое действие препарата также значительное, и он может быть с успехом использован особенно в лечении больных с застойной недостаточностью сердца; диафиллин имеет синергическое действие на другие мочегонные.

Весьма эффективным является применение диафиллина для купирования приступов астмы.

ПРИМЕЧАНИЯ О РОЛИ ЛИМФАТИЧЕСКОЙ СИСТЕМЫ ПОЧЕК В «ДОБРОКАЧЕСТВЕННОЙ ПРОТЕИНУРИИ»

Ф. РЕНЬИ-ВАМОШ

Автор придерживается того мнения, что в патогенезе «доброкачественной протеинурии» лимфатическая система не играет роли.

ДАЛЬНЕЙШЕЕ ИССЛЕДОВАНИЕ ИЗМЕНЕНИЙ КОРОНАРНОЙ РЕЗИСТЕНТНОСТИ И ЭКГ ПОСЛЕ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО НЕКРОЗА БРЮШНЫХ ОРГАНОВ

М. ПАПП и ШОЛЬТИ

1. После левосторонней грудной симпатектомии экспериментальный некроз почки той же стороны не вызывает изменения ЭКГ, в то время как некроз иннервированной почки сопровожден электрокардиографическими изменениями.

2. Патологические изменения ЭКГ вызываются рефлекторным механизмом. Пограничный ствол симпатического нерва представляет из себя афферентный путь рефлекса. Блуждающий нерв играет также роль в создании изменений ЭКГ.

3. Между повышением или же уменьшением коронарной резистентности и степенью возникших изменений ЭКГ не удалось выявить непосредственной связи.

ВЫЗВАННЫЕ КАРБУТАМИДОМ ЭЛЕКТРОКАРДИОГРАФИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ

А. ТИСАИ и Ж. СЮЧ

Авторы исследовали вызванные карбутамидом электрокардиографические изменения на 20 больных диабетом, на 14 собаках после удаления поджелудочной железы, и на 8 нормальных собаках. Во всех случаях наблюдалось выраженное ослабление сердцебиения и удлинение интервалов QTc. На человеке на действие карбутамида не наблюдалось значительных изменений, ни в отношении Р и Т волн, ни в интервале ST, ни в ритме.

В опытах над животными большие дозы препарата вызывали плоские Р волны, плоские или инвертированные Т волны, как и нарушения ритма.

На основе экспериментов нельзя было выявить связи между электрокардиографическими изменениями и содержанием сахара в крови, или же концентрации калия в сыворотке.

Возможно, что наблюдаемые после подачи карбутамида изменения представляют из себя последствие какого либо нервного действия (вагус), или какого либо кининино-подобного действия, оказанного на сердечную мышцу.

О РОЛИ ПРОКОНВЕРТИНА (ФАКТОРА VII.) В ГЕМОСТАЗЕ

П. РАК

О физиологической функции проконвертина — ввиду противоречивых наблюдений — до сих пор еще не существует общепринятого, однородного мнения. Вероятным кажется, что проконвертин занимает своеобразное место в системе свертывания крови и необходим для гемостаза.

Авторы исследовали в случае изолированной гипопроконвертинемии внутреннюю систему свертывания. Излагаются исследования, проведенные с пробой по образованию тромбокиназы, как и частичной тромбокиназой, далее результаты исследований Квик—Фавр—Жиллы. Авторы присоединяются к мнению Коллера и всех тех авторов, согласно которым в категоризации, учитывающей двойственность системы свертывания (внешняя и внутренняя системы), проконвертину следует приписать значительную роль только во внешней системе. В статье обсуждаются также вопросы различия проконвертина и фактора Стюарта в отношении физиологии свертывания, далее некоторые практические вопросы, возникающие в связи с лечением кумарином.

КОМПЕНСАТОРНАЯ СВЯЗЬ МЕЖДУ ПРОМЕЖУТОЧНЫМ МОЗГОМ И ГИПОФИЗОМ ПРИ ГИПЕРМЕТАБОЛИЧЕСКИХ СОСТОЯНИЯХ И СУПРАТЕНТРИКУЛЯРНОЙ ПАРОКСИЗМАЛЬНОЙ ТАХИКАРДИИ

И. ХАЙНАЛ, Ф. ГРАФ и Э. МАЧ

На больных астенического телосложения, у которых щитовидная железа имеет нормальную величину, вегетативно стигматизированных и обмен веществ которых повышен, можно установить клиническими методами исследования понижение функции гипофиза. На основании содержания иода, связанного с белками крови, случаи могут быть разделены на три группы:

1. Лица, у которых содержание связанного с белками иода в кровиено («гипопитуитарный гипертиреоз»),
2. лица с нормальным содержанием связанного с белками иода в крови,
3. лица, у которых связанный с белками иод в крови уменьшен.

Подвергая этих больных лечению тиреотропным гормоном (прегландол сек. Рош или амбион сек. Органон) их обмен веществ уменьшается и уменьшаются или полностью исчезают явления со стороны вегетативной нервной системы, ранее повышенный уровень иода в крови обычно уменьшается, ранее пониженный уровень иода в крови повышается и ранее нормальный уровень иода в крови немножко понижается или повышается. Ввиду того, что от действия тиреотропного гормона можно было бы ожидать повышение основного обмена, это парадоксальное действие объяснимо таким образом, что пониженная функция гипофиза вызывает за счет возбуждения промежуточного мозга повышенный основной обмен и введение тиреотропного гормона как субSTITУЦИОННАЯ терапия прекращает возбуждение промежуточного мозга и приводит к понижению основного обмена.

У части тучных лиц с нормальной щитовидной железой и с повышенным основным обменом веществ содержание связанного с белками иода в кровиено, а у других — нормальное или пониженное. Если лечить членов второй или третьей групп тиреоидными таблетками, то основной обмен веществ уменьшается, хотя содержание иода в крови повышается. Авторы предположили и доказали, что повышенный основной обмен веществ вызывается абсолютным или сравнительным уменьшением деятельности гипофиза и что субSTITУЦИОННОЕ лечение вытяжкой из щитовидной железы прекращает возбуждение промежуточного мозга и поэтому основной обмен падает.

Из оперированных по поводу повышенной деятельности щитовидной железы больных, у которых наблюдается рецидив имеются такие, у которых на основании содержания иода в крови на самом деле имеется гипотиреоз, несмотря на то, что их основной обмен веществ повышен. Если мы лечим этих больных препаратами щитовидной железы, то содержание иода в крови повышается и основной обмен веществ уменьшается. Можно предполагать, что в этих случаях повышенный основной обмен веществ был вызван возбуждением промежуточного мозга, что привело к стимулированию деятельности гипофиза и щитовидной железы и что было прекращено субSTITУЦИОННЫМ лечением. Таким образом повышение основного обмена веществ не означает во всех случаях гиперметаболизма повышенную деятельность щитовидной железы.

Среди лиц с нормальным сердцем, страдающих суправертикулярной пароксизмальной тахикардией имеются случаи, в которых можно установить понижение функции гипофиза. Проводя на этих больных пересадку гипофиза по Килину (введение в ягодичную мышцу растертых в физиологическом растворе поваренной соли передних долей двух телячьих гипофизов) на срок действия пересаженной железы (3—6 месяцев) приступы прекращаются или по крайней мере становятся более редкими и короткими. Очевидно, в этих случаях пароксизмальная тахикардия вызывается компенсаторным возбуждением промежуточного мозга, «желающего» вызвать повышение функции гипофиза, но идущего в другое направление. Возбуждение может быть прекращено субSTITУЦИОННОЙ терапией «пересадкой гипофиза».

CORRIGENDUM

Compensatory Relationship between the Diencephalon and the Hypophysis in Hypermetabolic States and in Supraventricular Paroxysmal Tachycardia: I. Haynal, F. Gráf, E. Matsch. Acta Medica Tom. XIV. Fasc. 1. P. 112. —

In the first line of the second paragraph "The results were most satisfactory in 3 cases" should have read "The results were most satisfactory except in 3 cases".



YOU CAN ENJOY

The Pleasures of a Plentiful Board again with the Help of

GASTRIPON

4-Biphenylmethyl-(DL-tropeyl- α -tropinium)-bromide

Anticholinergic

Spasmolytic

Gastric and duodenal ulcers

Gastritis

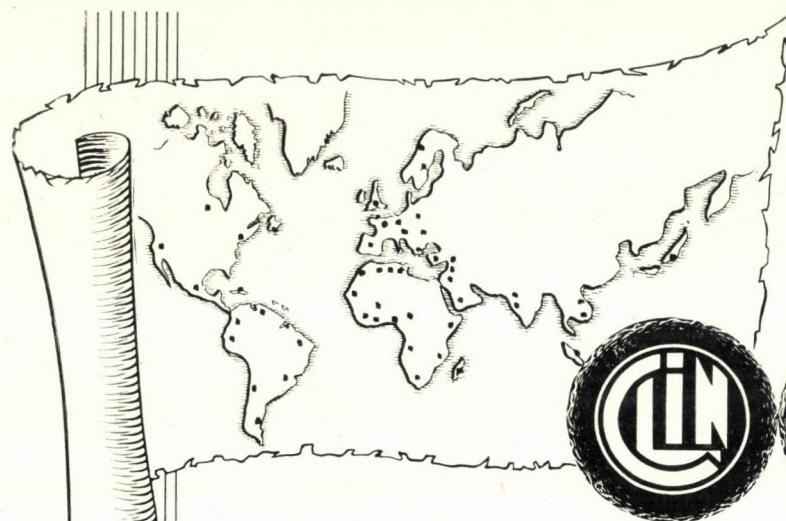
A m p o u l e s

T a b l e t s

United Works of Pharmaceutical and Dietetic Products

B U D A P E S T

H U N G A R Y



Fidèles à la tradition depuis 1885
— à l'avant-garde du progrès

Présentent:

l'Acepromazine

-Acétyl-3-N-diméthylaminopropyl
phénotiazine (Maléate)

Le plus récent
des dérivés majeurs
de la phénotiazine

The *Acta Medica* publish papers on medical science in English, German, French and Russian.

The *Acta Medica* appear in parts of varying size, making up volumes.

Manuscripts should be addressed to:

Acta Medica
Budapest 502, POB 24

Correspondence with the editors and publishers should be sent to the same address.

The rate of subscription to the *Acta Medica* is 110 forints a volume. Orders may be placed with "Kultura" Foreign Trade Company for Books and Newspapers (Budapest VI. Népköztársaság útja 21. Account No. 43-790-057-181) or with representatives abroad.

Les *Acta Medica* paraissent en français, allemand, anglais et russe et publient des mémoires du domaine des sciences médicales.

Les *Acta Medica* sont publiés sous forme de fascicules qui seront réunis en volumes.

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

Acta Medica
Budapest 502, POB 24

Toute correspondance doit être envoyée à cette même adresse.

Le prix de l'abonnement est de 110 forint par volume. On peut s'abonner à l'Entreprise du Commerce Extérieur de Livres et Journaux «Kultura» (Budapest VI. Népköztársaság útja 21. — Compte-courant No. 43-790-057-181) ou à l'étranger chez tous les représentants ou dépositaires.

«*Acta Medica*» публикуют трактаты из области медицинских наук на русском, немецком, английском и французском языках.

«*Acta Medica*» выходят отдельными выпусками разного объема. Несколько выпуск-ов составляют один том.

Предназначенные для публикации рукописи следует направлять по адресу :

Acta Medica
Budapest 502, POB 24

По этому же адресу направлять всякую корреспонденцию для редакции и администрации.

Подписная цена «*Acta Medica*» — 110 форинтов за том. Заказы принимает пред-приятие по внешней торговле книг и газет «Kultura» (Budapest VI. Népköztársaság útja 21. Текущий счет № 43-790-057-181) или его заграничные представительства и уполномоченные.

I N D E X

Riskó, T.: The Significance of Radiological Changes in the Knee Joint in Tuberculous Coxitis in Childhood	1
Bruszt, P.: New Data on the Caries Morbidity in the Population of Hungary.....	9
Juba, A.: Klinisches Bild und Histopathologie der im Komitat Békés beobachteten Zeckenenzephalitis	33
Слуцкий, М. Е.: К изучению фармакологических свойств диафиллина в клинике внутренних болезней	51
Rényi-Vámos, F.: Bemerkungen zur Rolle des Lymphgefäßsystems der Niere bei »benigner Proteinurie«	69
Papp, M. and Solti, F.: Further Studies on the Coronary Resistance and Electrocardiographic Changes Following Experimental Necrosis of Abdominal Viscera.....	73
Tiszai, A. and Szűcs, S.: Electrocardiographic Changes Induced by Carbutamide.....	81
Rák, K.: Über die Rolle des Prokonzertins (VII. Faktor) in der Hämostase.....	91
Haynal, I., Gráf, F. and Matsch, E.: Compensatory Relationship between the Diencephalon and the Hypophysis in Hypermetabolic States and in Supraventricular Paroxysmal Tachycardia	101

ACTA MEDICA

ACADEMIAE SCIENTIARUM HUNGARICAE

ADIUVANTIBUS

A. BABICS, P. GEGESI KISS, P. GÖMÖRI, Ö. KERPEL-FRÓNIUS,
I. KÖRNYEY, Ö. RAJKA

REDIGIT

I. RUSZNYÁK

TOMUS XIV

FASCICULUS 2



1959

ACTA MED. HUNG.

ACTA MEDICA

A MAGYAR TUDOMÁNYOS AKADÉMIA
ORVOSTUDOMÁNYI KÖZLEMÉNYEI

KIADÓHIVATAL: BUDAPEST V. ALKOTMÁNY UTCA 21.

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

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

Acta Medica
Budapest, VIII., Korányi S. u. 2/a, I. Belklinika

Ugyanerre a címre küldendő minden szerkesztőségi levelezés.

Az *Acta Medica* előfizetési ára kötetenként belföldre 80 forint, külföldre 110 forint. Megrendelhető a belföld számára az „Akadémiai Kiadó”-nál (Budapest V. Alkotmány utca 21. Bankszámla: 05-915-111-44), a külföld számára pedig a „Kultúra” Könyv és Hírlap Külkereskedelmi Vállalatnál (Budapest VI. Népköztársaság útja 21. Bankszámla 43-790-057-181), vagy annak külföldi képviseleteinél, bizományosainál.

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

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

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

Acta Medica
Budapest, VIII., Korányi S. u. 2/a, I. Belklinika

An die gleiche Anschrift ist auch jede für die Redaktion bestimmte Korrespondenz zu richten.

Abonnementspreis pro Band: 110 Forint. Bestellbar bei dem Buch- und Zeitungs-Außenhandels-Unternehmen »Kultura« (Budapest VI. Népköztársaság útja 21. Bankkonto Nr. 43-790-057-181) oder bei seinen Auslandsvertretungen und Kommissionären.

ÜBER DEN WERT DER HYSTEROSALPINGOGRAPHIE IN DER DIAGNOSTIK UND OPERATIVEN BEHANDLUNG DER WEIBLICHEN GENITALTUBERKULOSE*

Von

F. KARDOS

GYNÄKOLOGISCHE ABTEILUNG DER STAATLICHEN JÓZSEF FODOR-TUBERKULOSEHEILANSTALT,
BUDAPEST

(Eingegangen am 16. September 1958)

In der Diagnostik der weiblichen Genitaltuberkulose wurden nach der histologischen Untersuchung des Abrasionsmaterials die von DIETEL, HALBRECHT und KIRCHHOFF eingeführten bakteriologischen Untersuchungen des Zervixsekrets oder des Menstrualblutes zur Anwendung gebracht. Heute be- weisen bereits zahlreiche Mitteilungen die Bedeutung und Unentbehrlichkeit beider Untersuchungsverfahren für die Feststellung der weiblichen Genitaltuberkulose. Die auf anderen Tuberkulosegebieten ausgedehnt angewandten Röntgenuntersuchungen haben den ihnen gebührenden Platz in der Diagnostik und operativen Behandlung der Genitaltbc erst in jüngster Zeit eingenommen.

Es ist nämlich offenbar geworden, daß ungeachtet des negativen Be-fundes der histologischen Untersuchung des Abrasionsmaterials sowie der Züchtungsuntersuchung des Zervixsecrets und Menstruationsblutes der Genitaltbc klinisch Verdächtigen mit der Hysterosalpingographie (HSG) ausgedehnte tuberkulöse Veränderungen der Adnexe zu erkennen sind, welche die postoperative histologische Untersuchung bestätigt. In manchen Fällen der Genitaltbc ergibt sich demnach die Möglichkeit, trotz des negativen Aus-falls der bakteriologischen und histologischen Untersuchungen die Diagnose röntgenologisch zu stellen und die zweckentsprechende tuberkulostatische Therapie einzuleiten. Aus diesem Grunde ist die Frage der Anwendung der HSG in den Vordergrund gerückt. Daß diese Feststellungen zutreffen, soll nachfolgend bewiesen werden.

In einer früheren Mitteilung haben wir uns mit der Anwendung, den Komplikationen und Indikationen der HSG befaßt und auch ihre Methodik beschrieben. In Übereinstimmung mit EKENGREN—RYDÉN, JEDBERG, FINKE, MADSEN, YLINEN—JOHANSON und anderen Autoren haben auch wir diesem Verfahren nur eine diagnostische Rolle zugeschrieben. Im Zusammenhang mit einzelnen Operationsfällen erwähnten wir die Bedeutung des Verfahrens für die operative Behandlung und lenkten die Aufmerksamkeit auch auf die Hilfe, welche die HSG in der Erforschung der Krankheitspathogenese zu bieten ver-

* Vortrag, gehalten am 2. Mai 1958 auf der Konferenz über extrapulmonale Tbc in Miskolc-Tapolca.

mag. Später, als wir die HSG-Untersuchungen zu gleicher Zeit mit den bakteriologischen und histologischen vornahmen, gelangten wir zu der Feststellung, daß die drei Untersuchungsverfahren einander nicht ersetzen, sondern lediglich ergänzen. Die Resultate der in mehr als 200 Fällen durchgeführten HSG-Untersuchung analysierend, fanden wir mehrere Fälle, wo neben dem für Tbc charakteristischen Röntgenbild sowohl die bakteriologischen Untersuchungen als auch die histologische Untersuchung des Abrasionsmaterials

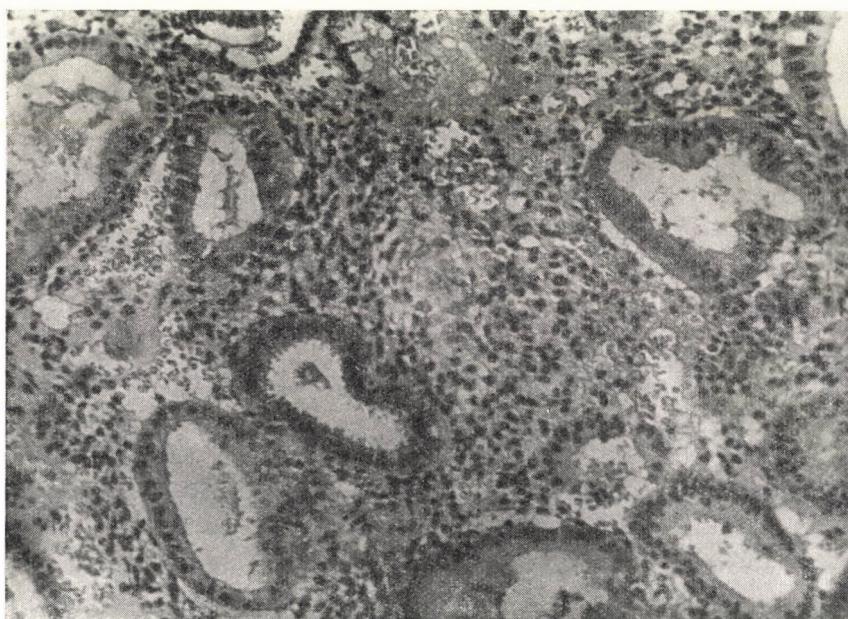


Abb. 1. Proliferative Uterusschleimhaut mit mäßiger rundzelliger Infiltration. Nestartig angeordnete, an »Epitheloidzellen« erinnernde nekrobiotische Zellgruppe im Stroma, zum Teil ohne Kernfärbung. Zur Diagnose der Tbc reicht das histologische Bild nicht aus. Pseudotuberkulöse Uterusschleimhaut. Frau B. I., 30j., Nr. 751/1956. H.—E., 120×

negativ ausgefallen waren. In einigen operierten Fällen ergab die nachträgliche histologische Untersuchung dennoch Adnextuberkulose. In derartigen Fällen zeigte die histologische Untersuchung des Abrasionsmaterials gewöhnlich chronische Schleimhautentzündung oder seltener atypische, »pseudotuberkulöse« Veränderungen, die nicht ausreichten, um auf Grund des histologischen Befundes die Diagnose Tbc zu stellen. Die vom klassischen tuberkulösen Schleimhautbild abweichenden Veränderungen hielten wir anfangs nicht für Schleimhauttuberkulose, aber in einigen operierten Fällen trat bei der postoperativen histologischen Untersuchung zutage, daß es sich hier um Adnextuberkulose handelte. Diese Übergangsbilder der Uterusschleimhaut suchten wir auf die

bakteriostatische Behandlung zurückzuführen, brachten ihr Zustandekommen aber auch mit der monatlichen Abstoßung der Schleimhaut bzw. mit den wiederholten Abrasionen in Zusammenhang. Möglicherweise steht bis zur folgenden Menstruation nicht genügend Zeit zur Entwicklung des üblichen histologischen Bildes zur Verfügung, wohl aber kann das erwähnte »pseudo-tuberkulöse« Übergangsbild entstehen. Bei ausgedehnter Schleimhauttuberkulose, oder wenn in der basalen Schleimhautschicht Tuberkel anwesend sind,

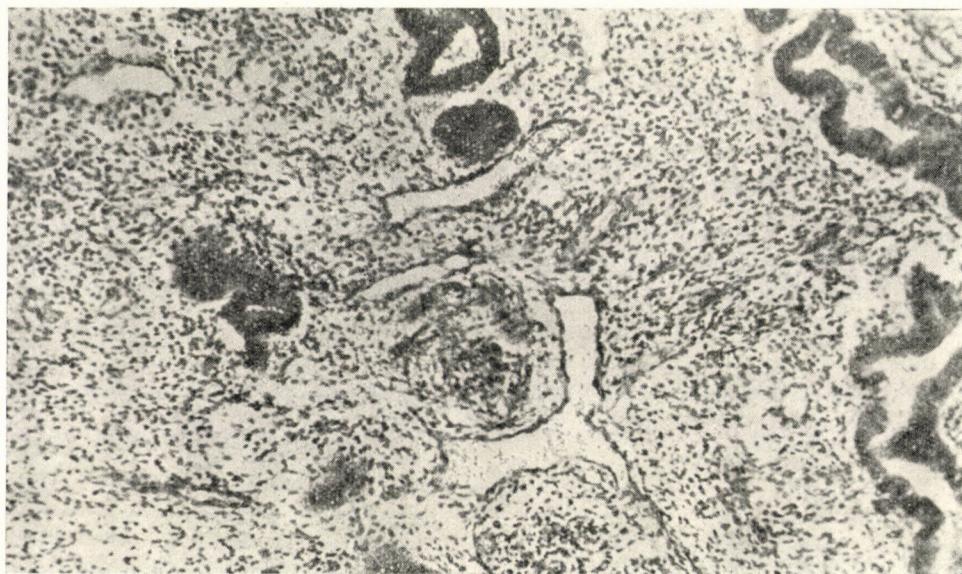


Abb. 2. Proliferative Uterusschleimhaut. Diffuse rundzellige Infiltration im Stroma. Zwiebelblattartig angeordnete Stromazellen und Fibrozyten sowie einige »epitheloide« Zellen zwischen den erweiterten Kapillaren. Die Tbc-Diagnose ist nach diesem histologischen Bild nicht möglich. Pseudotuberkulöse Uterusschleimhaut. Frau P. S., 40j., Nr. 369/1957. H.—E., 120×

verhält es sich naturgemäß nicht so, worauf NEVINNY—STICKEL, ferner KARDOS bereits hingewiesen haben.

Im Rahmen unserer weiteren Untersuchungen beobachteten wir tbc-negative, chronisch entzündliche Schleimhaut, seltener das »pseudotuberkulöse« Schleimhautbild auch bei Kranken mit nachgewiesener, aber nicht medikamentös behandelter Genitaltbc. Infolgedessen sehen wir unsere Hypothese als erwiesen an, daß »pseudotuberkulöse« histologische Übergangsbilder auch ohne tuberkulostatische Behandlung an der Uterusschleimhaut zustande kommen können. Das histologische Bild von zwei derartigen »pseudotuberkulösen« Uterusschleimhäuten zeigen die Abb. 1 und 2.

Solche für Tuberkulose nicht typische Uterusschleimhautveränderungen hatte MORICARD beschrieben, der diese als Übergangsbilder ansah, aber die

Genitaltbc auf Grund des histologischen Bildes als erwiesen erachtete. Im Gegensatz zu MORICARD hält NOGALES diese pseudotuberkulösen Schleimhautveränderungen nicht für die Ursache, sondern für die Folge der Tbc, weshalb er die sichere Diagnose nur in Anwesenheit typischer Tuberkel stellt. Letztgenannter Autor vermochte in derartigen Fällen typische Tuberkel in Serienschnitten nachzuweisen.

Nach unseren Erfahrungen liegt im Falle einer spezifischen Anamnese und eines verdächtigen klinischen Bildes auch bei negativem bakteriologischem Befund sicher Genitaltbc vor, wenn die histologische Untersuchung der Uterusschleimhaut eine derartige pseudotuberkulöse Umwandlung ergibt. Wenn die durchgeführte HSG in solchen diagnostisch schwierigen Fällen ein für Tbc charakteristisches Bild zeigt, so kann die Diagnose der Genitaltbc mit voller Gewißheit gestellt werden. Ein Irrtum ist auch dann nahezu ausgeschlossen, wenn obige Umstände vorliegen, aber die histologische Untersuchung der Uterusschleimhaut ausgedehnte, chronische rundzellige Entzündung zeigt.

Für das Gesagte zeugen unsere operierten Fälle.

Unter unseren wegen Genitaltbc operierten Kranken waren 40 Operationsfälle, bei denen wir die histologische, Züchtungs- und HSG-Untersuchung ohne Gegenindikation parallel durchzuführen vermochten. Die diagnostischen Verhältnisse der 40 »komplex« untersuchten und operierten Kranken veranschaulicht Tabelle I.

Tabelle I

Diagnostische Verhältnisse von 40 komplexe untersuchten und operierten Kranken

Vor der tuberkulostatischen Behandlung	Zahl der operierten Kranken	40	Von sämtlichen
	HSG-positiv	40	Untersuchungen
	Nur histologisch positiv (Abrasion)	16	fieler 30 positiv aus
	Nur bakteriologisch positiv (Züchtung) .	8	
	Histologisch und bakteriologisch positiv.	6	
	Nur HSG-positiv (bakteriologisch und histologisch negativ)	0	
Nach der tuberkulostatischen Behandlung	Nur histologisch positiv (Abrasion)	5	Von sämtlichen
	Nur bakteriologisch positiv (Züchtung) .	4	Untersuchten waren
	H istologisch sowie bakteriologisch positiv	±	9 positiv
		Operationspräparat histologisch positiv .	32
		Operationspräparat histologisch negativ (nur chronische Entzündung oder Salpingitis follicularis)	8
		(Präoperativ nur 1 fall HSG-positiv)	

Die diagnostischen Angaben sind in drei Gruppen geteilt; die erste enthalten die Werte vor, die zweite die Werte nach der medikamentösen Behandlung, die dritte Gruppe die Ergebnisse der postoperativen histologischen Untersuchung. Die HSG ergab bei allen operierten Kranken ein spezifisches Bild, während die histologische und bakteriologische Untersuchung nur bei 30 Kranken positiv ausfiel. In den restlichen 10 Fällen ergab neben

der spezifischen Anamnese und dem klinischen Verdacht lediglich die HSG die destruktive spezifische Veränderung der Tuben.

Die Anzahl der histologisch oder bakteriologisch positiven Fälle sank nach der 8—18 Monate dauernden tuberkulostatischen Behandlung von 30 auf 9.

Die postoperative histologische Untersuchung zeigte in 32 Fällen typische, käsite oder produktive Adnextuberkulose. In den restlichen 8 Fällen war histologisch lediglich die chronische, entzündliche bindegewebige Entzündung der Adnexe oder die Salpingitis follicularis genannte Tubenveränderung festzustellen. Unter den letzteren 8 Fällen kam einer vor, wo die präoperativen histologischen und bakteriologischen Untersuchungen negativ ausgefallen waren und wir die Diagnose unter Berücksichtigung des klinischen Bildes und der spezifischen Anamnese auf Grund des HSG-Bildes aufgestellt hatten. In diesem Fall vermochten wir bei der histologischen Untersuchung keine typischen Tuberkel in den Adnexen nachzuweisen, sondern ermittelten »Salpingitis follicularis«.

Auf Grund von Tabelle I und unserer Untersuchungen können wir folgendes feststellen :

Bei den 10 nur auf Grund des positiven HSG-Bildes operierten Kranken zeigten neben dem negativen Resultat der bakteriologischen Untersuchungen die histologische Untersuchung des Abrasionsmaterials nur chronische Entzündung oder ein »pseudotuberkulöses« Schleimhautbild, während die postoperative histologische Untersuchung die käsite oder produktive Tuberkulose der Adnexe in 9 Fällen nachwies und in 1 Fall »Salpingitis follicularis« ergab.

Nach der tuberkulostatischen Behandlung war die ursprünglich vorhandene bakteriologische oder histologische Positivität ausgeprägt herabgesetzt : von 30 positiven Fällen blieben nur 9 positiv. Der größere Teil der Fälle scheint also auf Grund dieser Untersuchungen nach der tuberkulostatischen Therapie geheilt zu sein. Die postoperative histologische Untersuchung bringt aber kein ähnliches Heilungsverhältnis des Adnexprozesses zutage, weil die käsite oder produktive Tbc der Adnexe in 32 von 40 operierten Fällen nach 8—18 Monaten tuberkulostatischer Behandlung noch immer nachgewiesen werden konnte.

Wenn auch die geringe Zahl unserer Fälle die Heilungsverhältnisse der tuberkulostatischen Behandlung der Adnextuberkulose vielleicht nicht real wiedergibt, so lenkt sie doch die Aufmerksamkeit auf den Umstand, daß die Tbc der Adnexe in vielen Fällen auch durch tuberkulostatische Behandlung nicht geheilt wird und im Falle des destruktiv verschlossene Eileiter zeigenden HSG-Bildes operativ vorgegangen werden muß. Um die Adnex-Tbc als geheilt betrachten zu können, genügt es nicht, wenn die bakteriologischen Untersuchungen und die histologische Untersuchung des Abrasionsmaterials negativ ausfallen. Die negativen Ergebnisse dieser Untersuchungen sind für die Fest-

stellung der Heilung des Adnexprozesses nicht von entscheidender Bedeutung. Das negative Resultat dieser Untersuchungen zeigt nur die Genesung des Adnexprozesses an, ist aber bei der Beurteilung der Heilung nicht von definitivem Wert. Die definitive Feststellung einer Restitution der Adnextuberkulose bleibt weiterhin — auch nach Einführung der HSG-Untersuchung — in vielen Fällen eine offene Frage.

Die günstige Beeinflussung der an Tuberkulose erkrankten Uterschleimhaut durch die tuberkulostatische Behandlung läßt sich auch in

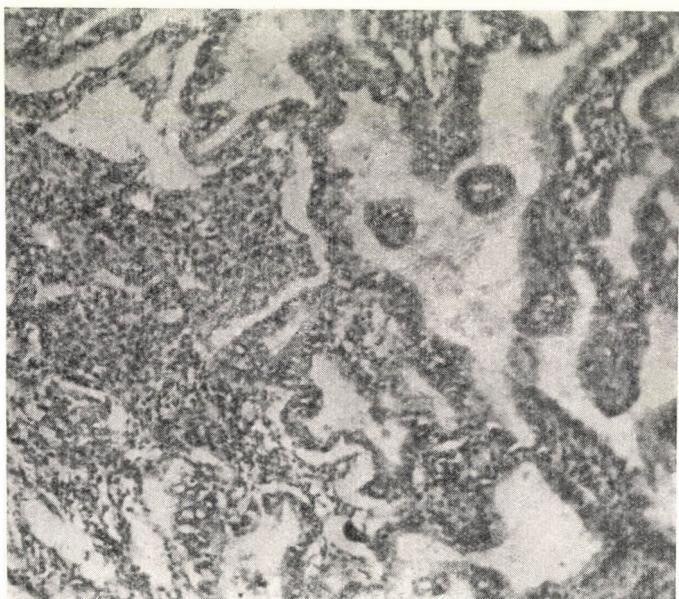


Abb. 3. Atypische Tubenveränderung von spezifischem Charakter: Salpingitis follicularis. Von rundzelliger Infiltration begleitete »adenomartige« Proliferation der Tubenschleimhaut. An anderer Stelle des Präparates war fibroid-käsig Veränderung zu beobachten. Frau P. S., 40j., Nr. 369/1957. H.—E., 120×

unserem Untersuchungsmaterial feststellen: 17 von 22 Endometritis tbc-Fällen genasen. In Kenntnis dieser Lage können wir, wenn die Adnex-Tbc junger Frauen operiert werden muß und die Untersuchung des Abrasionsmaterials sowie die bakteriologischen Untersuchungen tbc-negativ ausfallen, den Uterus ohne Rezidivgefahr belassen und uns, wenn keine andere Ursache zur Uterusexstirpation vorliegt, mit der KNAUSCHSchen bilateralen Salpingektomie begnügen.

Wie bereits erwähnt, ergab die postoperative histologische Untersuchung lediglich in 1 von 10 nur HSG-positiven Fällen keine typisch tuberkulöse Tubenveränderung, sondern bloß die »adenomartige« Proliferation der Tubenschleimhaut (Salpingitis follicularis) (Abb. 3).

Ähnliche Tubenveränderungen beschrieben BRUX und RAUZY in einem Fall von latenter Genitaltb. Nach tuberkulostatischer Behandlung sahen auch wir mehrmals solche histologischen Veränderungen, die wir an anderer Stelle



Abb. 4. Tuberkulöses HSG-Bild. Bei regelmäßiger Uteruskontur isthmisch verschlossene rechte Tube. Die linke Tube ist dick, rigid, drahtartig, an der isthmisch-ampullären Grenze verschlossen. Der Kalkintensität zeigende homogene Schatten rechts vom Uterus ist von Pfeilen umgeben. Frau B. I., 30j., Nr. 751/1956. Kontrastfüllung mit »Joduron-S«. A-p-Aufnahme

beschrieben haben. In Übereinstimmung mit BRUX und RAUZY halten wir die histologische Veränderung, die wahrscheinlich dem Übergangsbild des tuberkulösen Prozesses entspricht, für spezifisch. In diesem Sinne hat sich

unsere nach dem Röntgenbild gestellte Diagnose nach der Operation histologisch 100%ig bestätigt.

Die HSG-Bilder und Operationspräparate von 2 der erwähnten 10 nur HSG-positiven operierten Kranken (Frau B. I., 30j., Nr. 751/1956 und Frau P. S. 40j., Nr. 369/1957) veranschaulichen die Abb. 4—10. Die histologischen

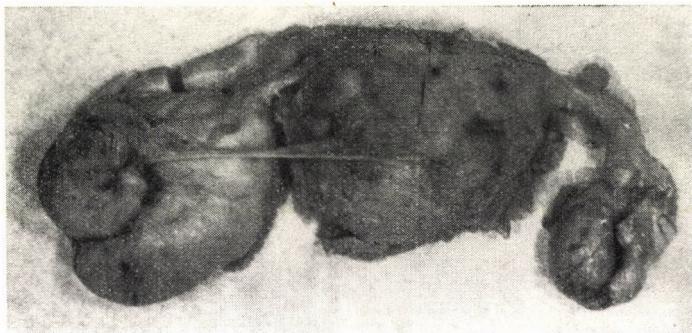


Abb. 5. Operierte Genitaltuberkulose. Dem in Abb. 4 sichtbaren HSG-Bild entsprechendes Operationspräparat. Operation : Amputatio uteri supravaginalis cum salpingoophorectomia 1. d. et salpingectomy 1. s. Dem HSG-Bild entsprechend sieht man rechts ein Adnexitumor-konglomerat, links eine verkürzte dicke Tube. Frau B. I., 30j., Nr. 751/1956.



Abb. 6. Operierte Genitaltuberkulose. Das in Abb. 5 sichtbare Operationspräparat, nach Formalinfixierung aufgeschnitten. Käsig Veränderung des rechtsseitigen Ovariums. Histologisch : Salpingoophoritis caseosa 1. d., salpingitis tuberculosa 1. s. Frau B. I., 30j., Nr. 751/1956

Bilder des präoperativ gewonnenen Abrasionsmaterials derselben Fälle zeigen die Abb. 1—2.

In einem anderen ähnlichen Fall zeigte ebenfalls nur das HSG-Bild für Tbc bezeichnende Veränderungen : die bakteriologischen und histologischen Untersuchungen waren negativ geblieben. Das histologische Bild des Abrasions-

materials Abb. 2, Abb. 7 gibt die leere Beckenaufnahme wieder, Abb. 8 das HSG-Bild, Abb. 9 und 10 das Operationspräparat.

Die demonstrierten beiden Fälle von fortgeschrittener käsiger Tuben-Tbc beweisen anschaulich die Richtigkeit der HSG-Diagnose und die Tatsache, daß selbst in derartigen progressiven Fällen die Uterusschleimhaut nicht immer erkrankt und das Uterussekret oder die Züchtung des Menstruationsblutes nicht immer Koch-positiv ausfällt.



Abb. 7. Beckenaufnahme ohne Kontrastfüllung. Im kleinen Becken rechts ein walnußgroßer, links zwei haselnußgroße Schatten von Kalkintensität. Frau P. S., 40j., Nr. 369/1957. A-p-Aufnahme

Die HSG ist aber nicht nur für die Diagnostik unentbehrlich, sondern auch bei der Aufstellung der Operationsindikation in bekannten, therapeutisch behandelten Fällen oft von entscheidender Bedeutung, wenn sie größere Tubendestruktion oder nach konservativer Behandlung Progression zeigt.

An einer histologisch negativ gewordenen 26j. Kranken (K. M., Nr. 903/1957), bei der laut HSG eine verschlossene destruktive Tubenveränderung bestand, nahmen wir die Operation nach anderthalbjähriger medikamentöser tuberkulostatischer Behandlung vor (auch die kontrollweise durchgeführten Züchtungsuntersuchungen waren negativ ausgefallen). Das HSG-Bild zeigt Abb. 11, das Operationspräparat Abb. 12, das postoperative histologische Bild Abb. 13.



Abb. 8. Für Tbc charakteristisches HSG-Bild. Neben normaler Uterusfüllung sieht man einen in den Tubenbereich projizierten inhomogenen Kalkschatten, der rechts von Kontrastbrei umgeben ist: es handelt sich also nicht um einen verkalkten Lymphknoten im kleinen Becken, sondern um käsite, verkalkte Veränderungen in der Tube. Die linke Tube ist abschnittweise ungleich gefüllt. Der Kontraststoff gelangte nicht in die Bauchhöhle. Frau P. S., 40j., Nr. 369/1957. Füllung mit »Joduron-S«. A-p-Aufnahme

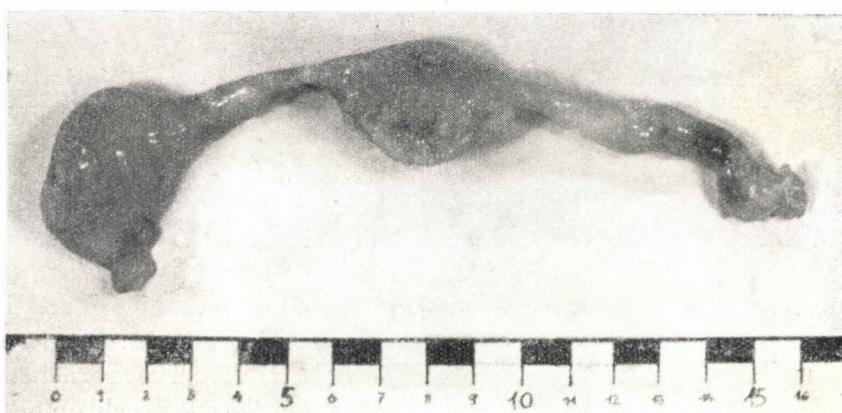


Abb. 9. Operierte Genitaltbc. Operation: Amputatio uteri supravaginalis cum salpingoophorectomia l. u. Dem HSG- und Röntgenbild der Abb. 7 und 8 entsprechend ist der Ampullenabschnitt der rechten Tube walnußgroß und verschlossen. Die linke Tube ist perlenschnurartig verdickt und ebenfalls verschlossen. Frau P. S., 40j., Nr. 369/1957



Abb. 10. Operierte Genitaltbc. Das in Abb. 9 dargestellte Operationspräparat nach Formalinfixierung aufgeschnitten. Die käsig Veränderung des Eileiters ist auch makroskopisch sichtbar.
Frau P. S., 40j., Nr. 369/1957



Abb. 11. Tuberkulose zeigendes HSG-Bild. Die rechte Tube ist dick, rigid, ihr Ampullenabschnitt enthält eine ungleichmäßige, ausgedehnte destruktive Veränderung. Die linke Tube ist isthmisch verschlossen. Normale Uterusfüllung. Frau K. M., 26j., Nr. 903/1957. Füllung mit »Joduron-S«. A-p-Aufnahme



Abb. 12. Operierte Genitaltbc. Operation: Exstirratio uteri totalis; adnexitomia l. d.; salpingectomia l. s. An dem Abb. 11 entsprechenden Operationspräparat rechts ein eingeschlossenes Adnexkonglomerat. Links ebenfalls ausgedehnte Tubenveränderung. K. M., 26j., Nr. 903/1957

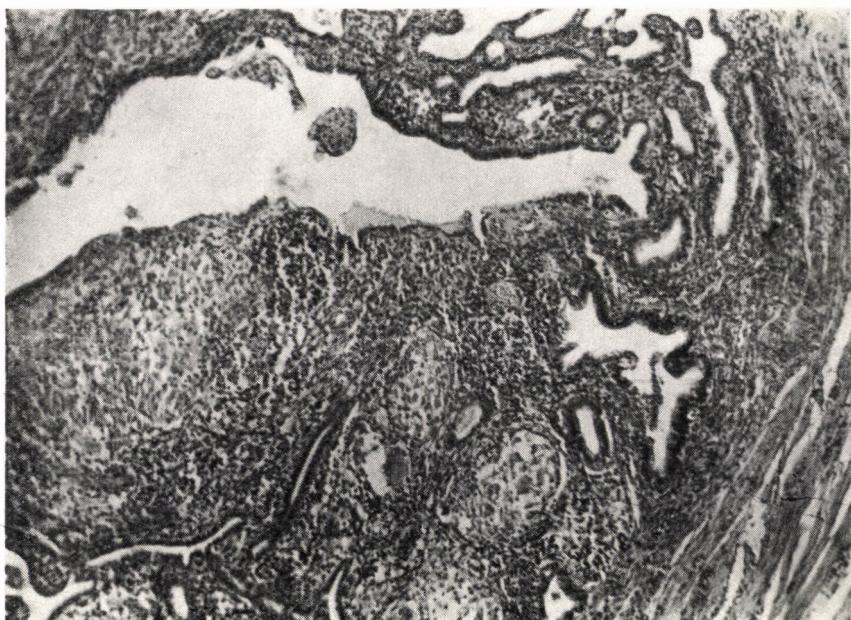


Abb. 13. Histologisches Bild des in Abb. 12 dargestellten Operationspräparates. Das Mikrophotogramm zeigt ausgedehnte epithelioidzellige Tubentuberkulose. K. M., 26j., Nr. 903/1957. H.—E., 120 ×

Im HSG-Bild ist auch die peristaltische Bewegung des Eileters wahrnehmbar, die bei der Röntgendifurchleuchtung ebenfalls beobachtet werden kann. Dieser Befund lässt sich auch bei der Feststellung der Operationsindikation und bei der Wahl des Operationsverfahrens verwerten.

Eine 20j. sterile Patientin (Frau M. L., Nr. 1245/1957) war histologisch und bakteriologisch negativ geworden. Ungeachtet des rigiden, drahtartigen,



Abb. 14. HSG-Bild mit Tbc-Symptomen. Normale Uterusfüllung. Beide Tuben weisen rigide, drahtartige Veränderungen auf. Beide Seiten sind zweifellos durchgängig, doch besteht keine Peristaltik. Frau M. L., 20j., Nr. 1245/1957. Füllung mit »Joduron-S«. A-p-Aufnahme

aber die Durchgängigkeit beider Tuben zeigenden Befundes in dem für Tbc bezeichnenden HSG-Bild führten wir nach gründlicher tuberkulostatischer Behandlung wegen der Arbeitsunfähigkeit verursachenden Beschwerden die Operation aus und fanden käsig umgewandelte Eileiter. Das HSG-Bild dieses Falles veranschaulicht Abb. 14.

Die Kranke wurde auch nach 2jähriger medikamentöser Behandlung trotz des durchgängigen Eileters (Abb. 14) nicht schwanger. Die Züchtungen und die histologische Untersuchung des Abrasionsmaterials waren negativ

geworden. Die der Beschwerden wegen vorgenommene Operation enthüllte hinter das durchlässigen, aber destruierten, rigidem, Peristaltik nicht zeigenden HSG-Bild eine käsige Veränderung der Tuben.

Wenn das HSG-Bild Peristaltik aufweist und neben durchgängigen Tuben nur ein kleineres Gebiet lädiert erscheint, so kann man, falls auch der histologische und bakteriologische Befund negativ ist, wegen der Möglichkeit des Eintrittes einer Gravidität die konservative Therapie erfolgreich

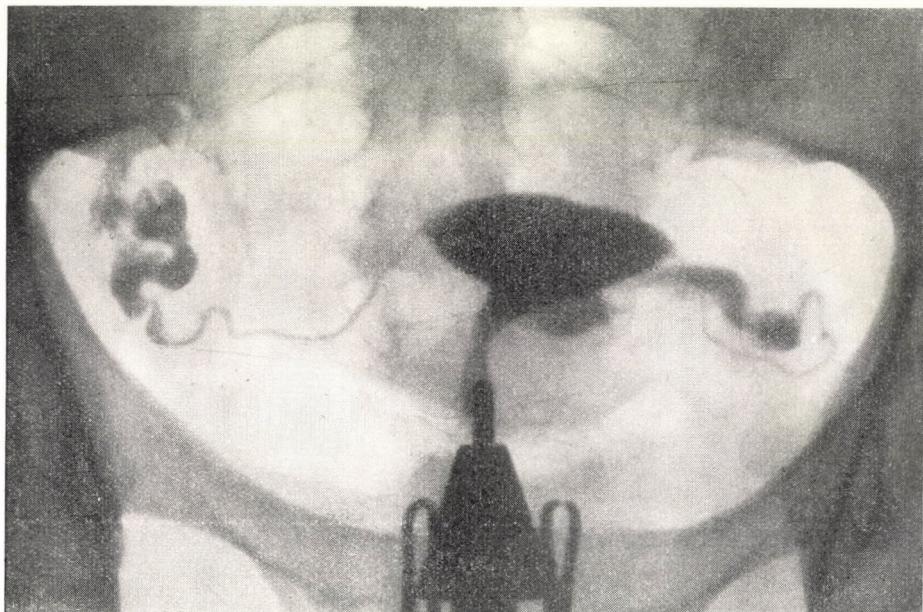


Abb. 15. HSG-Bild mit Tbc-Symptomen. Normale Uterusfüllung. Beide Tuben sind gleichmäßig und fein gefüllt. Am Kontrastbild der Tuben ist auf beiden Seiten peristaltische Bewegung zu beobachten. Eine kleine Erweiterung, Ausgezacktheit am Ampullenabschnitt der rechten Tube sowie die fleckige Füllung zeigen eine infolge Übergreifens der Peritonitis tbc. entstandene kleine endosalpingeale Läsion an. Der Kontrastbrei entleert sich beidseitig in die Bauchhöhle. Frau P. I., 23j., Nr. 371/1956. Füllung mit »Joduron-S«. A-p-Aufnahme

anwenden. Zweckmäßig kann in derartigen Fällen auch die von KIRCHHOFF empfohlene »Hydrotubation« sein.

Eine unserer Kranken (Frau P. I., 23j., Nr. 371/1956) war nach 5jähriger unfruchtbare Ehe im Anschluß an die lokale Hydrotubationsbehandlung schwanger geworden und befindet sich jetzt im 5. Monat ihrer Gravidität. Laut Anamnese hatte sie eine laparoskopisch bestätigte produktive spezifische Peritonitis überstanden. Das Abrasionsmaterial hatte chronisch-entzündliche Schleimhautveränderungen gezeigt, die Züchtungen waren negativ geblieben. Die HSG ergab die feine, biegsame, gleichmäßige Füllung und Durchgängigkeit beider Tuben. Lediglich am ampullären Abschnitt des rechtsseitigen

Eileiters waren eine gewisse Unebenheit, unregelmäßige Füllung und leichte endosalpingeale Läsion festzustellen. Anderthalb Jahre nach der konservativen Therapie wurde Pat. schwanger. Das HSG-Bild des Falles ist in Abb. 15 zu sehen.

Besprechung

Wie aus obigen Ausführungen hervorgeht, lassen sich manche Fälle der Genitaltbc weder durch Abrasion noch durch Züchtung diagnostizieren. Wenn die histologische Untersuchung des Abrasionsmaterials im Falle kochnegativer Züchtungsergebnisse »unsichere«, auf Tbc verdächtige Veränderungen ergibt, die Anamnese aber ein spezifisches und die HSG ein charakteristisches Bild zeigt, so kann man die Diagnose der Genitaltbc stellen. Naturgemäß wird man allein auf Grund des HSG-Bildes niemals Genitaltbc diagnostizieren. Im Falle negativer Züchtungsresultate, wenn die histologische Untersuchung chronische, entzündliche Infiltration der Uterusschleimhaut oder »unsichere« tuberkuloseverdächtige Veränderungen zeigt, so kann man auch bei negativem Tastbefund Genitaltbc feststellen, falls die Anamnese spezifisch ist und das HSG-Bild charakteristische Veränderungen zeigt.

Die Diagnose der Tuberkulose anderer Organe läßt sich bekanntlich ebenfalls nicht in allen Fällen bakteriologisch oder histologisch nachweisen, vielmehr stützt sie sich sehr oft auf die Ergebnisse der sog. »Komplexuntersuchungen«. Einen sehr wesentlichen Teil dieser Komplexuntersuchungen bilden die Röntgenuntersuchungen. Natürlich gibt es auch bei der Lungen-, Knochen- und Nieren-Tbc typische, für Tbc bezeichnende Röntgenbilder (ebenso wie bei der Genitaltbc), aber auch in diesen Fällen erfolgt die Diagnosestellung nicht allein nach dem Röntgenbild. Die Diagnose der Nieren-Tbc wird in der Praxis auch in bakteriologisch negativen Fällen festgestellt, wenn das pyelographische Bild charakteristisch, die Anamnese spezifisch ist und die Zystoskopie die entzündliche, narbige Veränderung der Uretermündungen ohne Tuberkulose zeigt.

Weiterhin ergaben unsere Untersuchungen, daß die Uterusschleimhaut in vielen Fällen auch histologisch erheblich schneller heilt, während zugleich die Tuberkulose der Tuben (eventuell der Ovarien) histologisch auch nach der medikamentösen Behandlung weiterhin nachgewiesen werden kann. Auf dieser Grundlage kann auch das negative Resultat der wiederholten bakteriologischen und histologischen Untersuchung zur Feststellung der histologisch verstandenen Restitution nicht ausreichen. Es bleibt also auch weiterhin eine offene Frage, wann man die Kranken als geheilt betrachten darf. Der negative Ausfall der histologischen und bakteriologischen Untersuchung deutet nur auf die Regression des Prozesses. Sofern diese Untersuchungen negative Resultate ergeben, aber die Kranken klinisch auch weiterhin nicht beschwerdefrei wird,

kann bei ausgeprägt destruktive Tubenveränderungen aufweisendem HSG-Bild und unter Berücksichtigung noch vieler anderer Umstände die operative Behandlung angezeigt sein.

Wenn man die HSG in Anspruch nimmt, läßt sich demnach die Frage der Operationsindikation und Selektion mit größerer Sicherheit entscheiden. Nach der HSG erweist sich neben intakten, gute Peristaltik zeigenden, durchgängigen Tuben der positive Tastbefund mitunter als eine retentionsbedingte Ovarialzyste (ein häufiger Befund bei Genitaltbc) oder als nach abgeklungener Peritonitis tbc. aufgetretene sog. »entzündliche Pseudozyste« (Cysta inflammat.), die durch DOUGLAS-Punktion abgesaugt werden kann und operative Behandlung nur beansprucht, wenn sich die Resistenz bei der unter Kontrolle gehaltenen Kranken wieder herstellt. (Mit Hilfe der HSG vermag man zu klären, ob die palperte Resistent in der Tube anwesend ist. Für diesen Zweck bildet auch die Douglasskopie ein geeignetes Verfahren, das aber in vielen Fällen wegen der Verwachsungen im kleinen Becken nicht zur Anwendung kommen kann.) Sehr selten kommen auch Fälle vor, wo neben einer destruktiven oblitterierten Tubenveränderung auf einer Seite der kontralaterale, gute Peristaltik zeigende, grazile, durchgängige Eileiter im Besitze des HSG-Bildes bei der Operation zurückgelassen werden kann und sich die Möglichkeit zur Durchführung der »konservativen« Operation eröffnet. Ohne vorherige HSG, allein auf Grund der Inspektion, erscheint es nicht zweckmäßig, einen Eileiter zurückzulassen, weil es sich makroskopisch oft nicht beurteilen läßt, ob der Eileiter krank ist oder nicht. In derartigen Fällen bedeutet die Sondierung des Eileiters für die Tubenschleimhaut eine größere Belastung als die Röntgenuntersuchung mit wäßrigem Kontrastmaterial. Im übrigen läßt sich die Obliteration des Tubenisthmus durch Sondierung gar nicht ermitteln.

Naturgemäß darf weder die Feststellung der Operationsindikation noch die Wahl der Operationsmethode allein auf Grund des HSG-Bildes erfolgen, sondern — ebenso wie bei den Eingriffen in Fällen von Tuberkulose anderer Organe — nur unter Berücksichtigung des klinischen Bildes und anderer Laboratoriumsbefunde. In diesem Falle aber bedeutet die HSG für den erfahrenen Arzt eine wertvolle, zuweilen unentbehrliche Hilfe. Im Bereich der weiblichen Genital-Tbc kommt der HSG eine ähnliche Bedeutung zu wie den Röntgenuntersuchungen bei der Tuberkulose im allgemeinen.

ZUSAMMENFASSUNG

An Hand eines bakteriologisch (Zervixsekret und Menstruationsblut), histologisch (Abrasionsmaterial) und mit der Hysterosalpingographie »komplex« untersuchten und operierten Krankenmaterials (40 Fälle) wird darauf hingewiesen, daß wiederholt klinisch verdächtige Fälle von Genitaltuberkulose vorkommen, bei denen die bakteriologischen Untersuchungen negativ ausfallen, aber die histologische Untersuchung des Abrasionsmaterials eine chronisch entzündete Schleimhaut oder eine »pseudotuberkulöse« Veränderung zeigt.

In diesen Fällen sind im hysterosalpingographischen Bild gewöhnlich charakteristische spezifische Tubenveränderungen zu sehen, und nach tuberkulostatischer Behandlung ergibt die postoperative Untersuchung die Tuberkulose der Tuben.

Wenn eine spezifische Anamnese und ein klinisch verdächtiges Bild vorliegt und entzündliche Infiltrate oder »pseudotuberkulöse« Veränderungen in der Uterusschleimhaut anwesend sind, so zeugt der charakteristische, spezifische Destruktion zeigende hysterosalpingographische Bild auch ohne bakteriologische Positivität für die Adnextuberkulose.

In der Diagnostik der Genitaltuberkulose sowie für die Operationsindikation und Selektion ist die Hysterosalpingographie von ähnlicher Bedeutung wie die üblichen Röntgenuntersuchungen bei der Tuberkulose anderer Organe. Falls die Hysterosalpingographie größere, spezifische, destruktive Tubenveränderungen zeigt, so ist im allgemeinen — unter Berücksichtigung aller anderen Umstände — die chirurgische Behandlung der Adnextuberkulose angezeigt.

Es wurden weiterhin einige prognostische Fragen erörtert. Das negative Züchtungsresultat oder die negative histologische Untersuchung des Abrasionsmaterials genügen nicht um den Adnexprozeß als geheilt zu beurteilen, da die Adnextuberkulose nach tuberkulostatischer Behandlung trotz dieser negativen Resultate in der Mehrzahl der Fälle auch weiterhin nachgewiesen werden konnte. Die Negativität dieser Untersuchungen beweist lediglich die Heilung der Uterusschleimhaut, bedeutet aber nur einen Hinweis auf die Möglichkeit der Heilung des Adnexprozesses.

LITERATUR

1. BRUX, J., RAUZY, A. DE : Gynéc. prat. **7**, 193 (1956).
2. DIETEL, H.: In Seitz und Amreich : Biologie und Pathologie des Weibes. Urban u. Schwarzenberg, München 1953.
3. EKENGREN, K., RYDÉN, A.: Acta radiol. **34**, 193 (1950); Acta radiol. **36**, 485 (1951).
4. FINKE, L.: Die Tuberkulose der weiblichen Genitalien. F. Enke, Stuttgart (1954).
5. HALBRECHT, I.: Lancet **2**, 26 (1947).
6. JEDBERG, H. A.: Study on genital tuberculosis in women. Berlingska Boktryckeriet, Stockholm 1950.
7. KARDOS, F.: Zbl. Gynäk., **80**, 13 (1958); Z. Geburtsh. Gynäk. (erscheint demnächst); Geburtsh. u. Frauenheilk. **18**, 6 (1958); Zbl. Gynäk. **79**, 31 (1957); Magy. Nőorv. Lapja **2**, 85, (1958); Tuberkulózis **1—2**, 36 (1957); XXXI. Tuberkulose-Kongreß, Budapest, 1957, Veröffentlichung der Tbc-Fachgruppe, 1957; Magy. Nőorv. Lapja **5**, 295 (1956).
8. KIRCHHOFF, H.: Dtsch. med. Wschr. **78**, 25, 899 (1953).
9. KIRCHHOFF, H., KRÄUBIG, H.: Ergebni. ges. Tuberk. Forsch. **13**, 207 (1956).
10. MANDSEN, V.: Hysterosalpingographie. Stockholm 1956.
11. MORICARD, R. u. Mitarb.: C. R. XII. Congrès français de gynécologie. Montpellier 1948. zit. NOGALES, F.
12. NEVINNY-STICKEL, J.: Arch. Gynäk. **104**, 182 (1952).
13. NOGALES, F.: Geburtsh. Frauenheilk. **11**, 4 (1951).
14. YLINEN, O., JOHANSON, C. E.: The Role of Hysterosalpingography in the Diagnosis of Genital Tuberculosis in Women. Ann. Chir. Gynaec. Fenn. (Suppl. 4, 1955)

REPAIR OF VESICOVAGINAL FISTULAS ACCORDING TO LATZKO

By

B. SZENDI

DEPARTMENT OF OBSTETRICS AND GYNAECOLOGY, COUNTY HOSPITAL, GYULA

(Received November 3, 1958)

As a result of the advance in preventive and curative obstetrics, the incidence of damage to the bladder and of vesicovaginal fistulas caused during delivery has decreased throughout Hungary and such lesions are practically non-existent in Gyula county. Nowadays vesicovaginal fistulas tend to arise mainly in connection with gynaecologic conditions, in the course of hysterectomy, plastic surgery, treatment for cancer of the cervix, vagina, bladder, etc. on the other hand, vesicovaginal fistula formation has become more frequent throughout the world, owing to the increase in the number of gynaecologic operations in general and of hysterectomies in particular [1, 2, 3, 4, 5]. The obstetrical and gynaecological fistula differ from each other in site, extent, in the functional impairment they cause and in the method of surgery to repair them. Obstetrical fistulas may arise as a result of necrosis due to pressure exerted by the head of the foetus, or the vagina and bladder may be damaged by the forceps; these fistulas, as suggested by NOSZKAY [2] and others, usually develop praetrigonally, involve the vesical sphincter, the internal urethral orifice or even the posterior aspect of the urethra. Such fistulas cause total incontinence of urine; although easily accessible owing to their deep position, they are difficult to repair, not only because of the extensive damage and necrosis, but also because surgery must achieve both anatomical and functional restitution. Often it does not suffice to unite the ruptured sphincter muscles; in addition the repaired organs (bladder, urethra) must be supported, mostly by the plastic operations recommended by MARTIUS [14], GÖBBEL and STOECKEL [8], BATIZFALVY [1] and others. The vesicovaginal fistulas resulting from gynaecologic operations (except those caused by certain vaginal plastic operations) are always retrotrigonal, lying high in the vaginal stump, in scar tissue. Urinary incontinence in such cases is incomplete, voluntary voiding is also possible, as in the presence of an unilateral ureteral fistula. These fistulas are mostly narrow, except when surgical damage to the bladder was brutal and has not been resolved. In spite of this, their repair is difficult, because they are surrounded by scar tissue and, lying high, they are not easily accessible. This is why some surgeons (see GREENHILL [10]) recommended intra-

abdominal techniques for the repair of such fistulas. In some cases deep episiotomy according to SUCHARD or SJÖVALL [6] may facilitate access to the fistula. In SJÖVALL's operation an ureter catheter is inserted into the fistula, the adjacent tissue is sutured to the catheter and the affected structures are pulled down. This, however, is seldom feasible, because of the presence of scar tissue, adhesion of adnexa or of the round ligament to the vaginal stump, etc. Special operations have been developed to overcome these difficulties, such as the "vaginal vault obliteration" recommended by LATZKO [7], as well as the partial colpocleisis described by several authors [5, 1, 3]. The two procedures differ not only in name, but also in technique and efficacy (see later). It is remarkable that NOSZKAY [2] has made no mention of LATZKO's operation when reporting on his experience, although among his 31 cases there were 25 retrotrigonal fistulas resulting from gynaecologic operations. It is true that the report does not reveal how many of these fistulas had been caused by transabdominal or vaginal hysterectomy and thus it is unclear in how many of the cases LATZKO's operation would have been feasible. In Hungary, BATIZFALVY and BOROS [1] dealt with this method of fistula repair. Of 31 fistulas 15 were repaired by high colpocleisis, with immediate results in 9 cases, whereas in 6 cases reoperation was necessary. The authors consider the operation to be applied when there is no other possibility to repair the fistula vaginally and agree with KRAATZ [2] in the around the fistulas repaired by this technique an artificial diverticulum often develops in the obliterated upper part of the vagina, causing complaints similar to those caused by vesical diverticula, such as retention of urine, recurrent cystitis, stone formation, etc. To eliminate or lessen the latter, HOLDEN [3] and others recommended to remove the vaginal mucosa around the fistula and to unite in layers the denuded vaginal wall. In our experience, however, the formation of a diverticulum may be avoided also by leaving a cuff of vaginal mucosa sufficient to flap the fistulous opening, but small enough to exclude the possibility of diverticulum formation. In contrast with HOLDEN [3] and others, we think that retaining a cuff of vaginal mucosa around the fistula has the further advantage of ensuring an adequate blood supply to the scar tissue around the fistula, improving thereby the chances of healing. This may have been LATZKO's original idea and in this way the method will be easy to carry out and its results, both immediate and late, most favourable. This induced us to give an account of 9 cases of vesico-vaginal fistula repaired by LATZKO's method during the past 7 years. The patients were observed and operated on at our Department; cystoscopy was performed by the Department of Urology (Dr. Ö. FÓRIZS). Two of the cases will be discussed in detail.

Case 1. A female patient 62 years of age, mother of two children, had been subjected to abdominal hysterectomy 10 years ago in a hospital in Northern Hungary. Surgery had been followed by prolonged periods of fever. Partial urinary incontinence had been noted two days

after operation. Then she had been treated by X-rays. One year later she had been operated on to relieve the incontinence, but without success. In 1956 she had been treated at a Budapest hospital, but repeated intravesical coagulations had failed to bring the desired result. The left ureter had been found to be inactive and could not be catheterized. Incontinence had persisted but in addition she could void 50 to 100 ml urine every hour. There had been also rheumatic complaints, with deformity of the joints and restriction of motion.

At admission to our department the obese patient was suffering from rheumatic polyarthritis and compensated cardiomyopathy. There were scars in the perineum and vagina. The vagina was shortened by about $\frac{1}{3}$ and narrowed in the upper part. In its wall there was scar tissue under the bladder and urether. A pea-sized fistulous opening was found in the vaginal vault. The fistulous area and the stump could not be mobilized. Cystoscopy showed

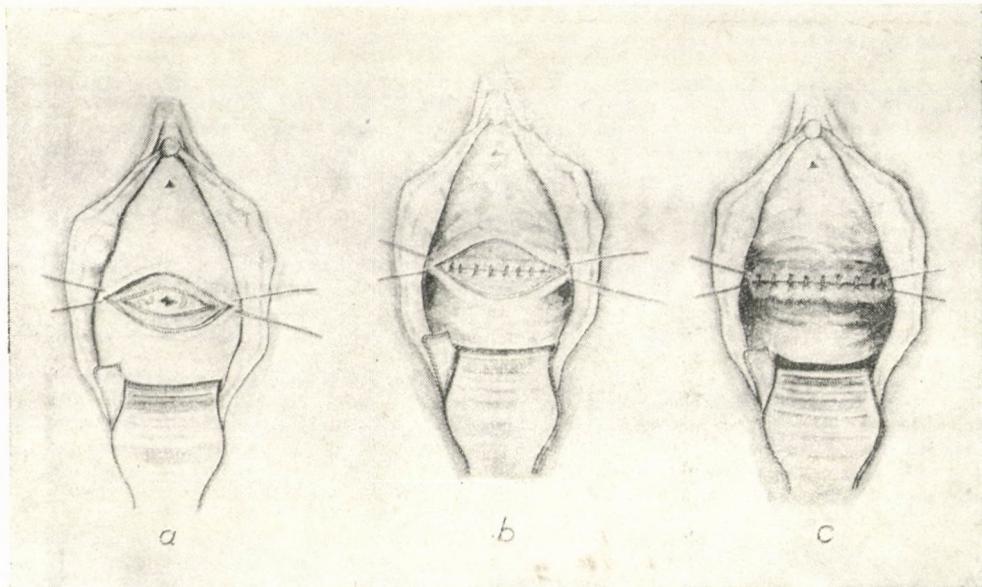


Fig. 1. The three layers in LATZKO's vaginal vault obliteration operation for closure of fistula
a) Cuff of vaginal mucosa to be inverted for closure of fistulous opening ; b) Second row of sutures uniting the plates of vesico- and rectovaginal septa ; c) Third row of sutures approximating mucous membrane edges of vaginal vault

the right urether to be functioning well and a fistulous opening retrotrigonally, on the inner surface of the right ureteral orifice. The ureter catheter inserted into that opening emerged in the vagina. The right kidney functioned normally. Laboratory findings : dilution and concentration test, 1003—1024 ; NPN, 35 mg per 100 ml ; the alkaline urine contained albumin (+), pus (++) and aureomycin-sensitive *E. coli*. Excretion urography failed to demonstrate the pattern of the left kidney and renal pelvis. It seems that hysterectomy or the operation for the repair of fistula had caused the left ureter to obstruct and, as a result, the left kidney had ceased to function. Preoperative treatment consisted in acidification, administration of aureomycin and fluids for 4 days. Subsequently the fistula was closed by LATZKO's vaginal vault obliteration. Episiotomy was performed according to SCHUCHARD and the scar tissue around the fistulous opening was loosened by injecting procaine. Around the fistulous opening a cuff of vaginal mucosa $\frac{1}{2}$ cm in diameter was left for covering the opening after inverting it by thin catgut sutures. The margins of the vaginal mucosa were further prepared in the distal direction and in the second layer the urethrovaginal and rectovaginal plates were united. In the third layer the mucous membrane edges of the vaginal vault were approximated and sutured (*Fig. 1*). An indwelling catheter was left in the bladder for 9 days ; acidification and urinary disinfectants were prescribed. The patient made an uneventful recovery and was discharged 21 days after operation. The incontinence was completely relieved.

On re-examination 8 weeks later cystoscopy showed a pea-sized in traction near the left ureteral outlet, marking the site of the former fistulous opening. This in traction was too shallow to cause retention of urine. The vagina was reduced to half its original size, as a result of hysterectomy, posthysterectomy inflammation and X-ray therapy. The patient refused to undergo plastic surgery.

The size of the fistula, the extensive scar formation around it, as well as the fact that incontinence had appeared immediately after hysterectomy, suggested that the fistula had been created by bladder injury caused but unrecognized during the first operation. In this case LATZKO's method was the one of choice not only because it alone made the fistula accessible, but also because the fistula was located near the right ureter and this, by the indirect suturing of the environment, angulation, narrowing or functional impairment of the right ureter could be avoided.

Case 2. A female patient 52 years of age, 1 parturition, 1 abortion had been subjected by us to hysterectomy by the abdominal technique, because of a large myoma, erosion of the portion, etc. The postoperative course was uneventful for 10 days, when (beside regular voiding) ample, dilute discharge was noted. The vagina was exposed and the silk sutures were removed from the stump.

No fistula could be discovered in the granulation tissue. Three tampons were inserted into the vagina and indigo carmine was administered. The innermost tampon became stained, thus it was obvious that a fistula was present. Cystoscopy did not reveal whether it was vesicovaginal or urethrovaginal, because the bullous oedema at the inflamed fundus made visualization extremely difficult. Yet, the normal ureteral activities, as well as the fact that incontinence ceased for shorter periods suggested that we had to deal with a vesicovaginal fistula. After a period of two weeks during which an indwelling catheter was held in place and the vaginal vault was treated with silver nitrate to promote healing, the patient wanted to go home. The indwelling catheter was removed, although incontinence persisted.

When re-examined 8 weeks later, incontinence was unchanged. In the vaginal vault right to the stump there was a fistulous opening surrounded by granulation tissue. On filling the bladder, urine flew from the opening into the vagina. Extensive scars made the vaginal stump and the fistula immobilizable. Cystoscopy showed mild trigonal cystitis and, retro-trigonally, a fistulous opening. The ureter catheter inserted into it emerged in the vagina. Both ureters showed normal action. In the acid urine there was some pus, without bacteria.

The fistula was repaired according to LATZKO, as in Case 1., without specific preparatory measures. A long episiotomy was made in order to gain access to the immobile, scarry fistula. The indwelling catheter was removed 8 days later. Two weeks after operation the patient was discharged, free of complaints. She voided normally.

Six weeks later cystoscopy showed only a minute mucosal injection at the former site of the fistulous opening. Both ureters functioned normally, the urine was clear. There was no diverticulum. The vagina was slightly shorter, a small part of it having been removed at hysterectomy. In this case LATZKO's operation had been indicated not only because of the immobility of the vaginal stump and scar formation around the fistula, but also because the fistula was near to the ureteral outlet. Indirect repair of the fistula caused no narrowing angulation or impairment in the function of the ureter.

LATZKO's operation was performed on 7 further patients to repair post-hysterectomy fistulas, with complete success in all of them. Reoperation was not necessary in any of the cases and no diverticula were formed. The small in traction mentioned in Case 1. was too shallow to cause retention of urine. This was due to the fact that instead of colpocleisis we obliterate the vaginal mucosa around the fistulous opening, leaving only so much of the vaginal mucosa there as suffices to obliterate the fistulous opening. This is achieved by placing fine catgut sutures into the cuff of vaginal mucosa and inverting it, similarly to the procedure of FÜTH and STOECKEL [8].

In 7 years we performed 4410 hysterectomies (3086 abdominal and 1324 vaginal); the bladder was injured in 26 cases (0.6 per cent) and vesicovaginal fistula developed in 4 (0.09 per cent). These data compare favourably with

those published by WHARTON [13], who had 83 cases (0.5 per cent) of bladder injury and 6 (0.05 per cent) of vesicovaginal fistula in consequence of 16 100 major gynaecologic operations, not only hysterectomies, performed in the course of 21 years. In 5 of our cases the fistula developed after surgery in other institutes. At our Department 4 cases of vesicovaginal fistula occurred; these were not among the 26 cases of bladder injury, which were recognized and repaired during operation already and healed primarily. Nor did they result from penetrating bladder injury escaping detection. The fistulas which had developed at our Department were apparently due to late necrosis, caused by ligation of blood vessels during hysterectomy. Such ligations may occur not only by mistake, but also in consequence of the irregular course of dislocation of blood vessels e. g. by a myoma. In other cases, suturing, circumscribed ligation of the bladder wall, necrosis resulting especially from peritonisation, suppuration around the stump or under the bladder, or imperfect injury involving the bladder muscle may be responsible for fistula formation. In all of our cases the fistula was retrotrigonal. As a result, incontinence was more or less incomplete, depending on the size of the fistula. The fistulous openings were pea to pinhead sized. Cystoscopy showed that the 9 fistulous openings were all above the lig. interuretricum: four in the centre line and five near to one ureteral inlet. As it has been mentioned, this localization means that preference should be given to LATZKO's operation, because direct suturing of the bladder wall may cause angulation, narrowing and functional impairment of the ureteral orifice. To avoid this, EVERETT and MATTINGLY [5], NOSZKAY [2] apply an ureter catheter for 8 to 10 days. We did not employ this method and yet ureteral function remained normal throughout.

In general, the fistulas which had developed at our Department were repaired in 8 to 10 weeks, because by that time the vaginal stump had healed, scar formation ended and the consequential cystitis was quiescent. Other authors suggest the fistula to be closed after 5 to 6 months. When we noticed incontinence following hysterectomy, we immediately placed an indwelling catheter into the bladder and tried to remove conspicuous sutures from the vaginal stump. Thereby inflammation in the stump and near the bladder are localized, heal soon, and if the fistula was due to a suture placed into the bladder, even spontaneous healing may result. The indigo carmine test allows to differentiate the incontinence from an ample discharge from the stump as it has been described above. In 2 cases the fistulas had developed in other institutes and we repaired them after 10 and 5 years, respectively. One of these cases has been described in detail. We agree with NOSZKAY [2] and others in that the bladders should be prepared for surgery by the use of an indwelling catheter, drug treatment chosen according to the sensitivity of the microorganisms isolated, instillation, acidification of urine, etc. Vaginal abrasion and treatment with silver nitrate will hasten the disappearance of

granulation and epithelialization around the fistula. We, too, use an indwelling catheter after surgery, to prevent retention and avoid irritation of the bladder. The catheter is removed in 8 to 10 days, except when the patient cannot empty her bladder or if there is a residuum. In none of our cases was it necessary to apply suprapubic bladder drainage [5, 2] or ureter catheterization, although in 5 cases the fistulous opening was near to the ureteral orifices. If necessary (bacterial infection, pyuria), urinary disinfectants are prescribed after operation. We found that in this respect LATZKO's operation was not more demanding than any other method employed for repairing fistulas. Operation is performed in the position usual with vaginal surgery. No special instrument is used for closing the fistula. We do not apply vaginal tamponade. The blood vessels in the operative area are carefully ligated, the environment of the fistula is loosened and sufficiently mobilized so that the layers to be united should overlap and not kept together by tense sutures. No dead space is left between layers, but in the two deep layers a few sutures are only placed, to avoid interference with the usually poor blood supply. We use only catgut, in the first layer the thinnest kind.

In all of our 9 cases recovery was uneventful. Cystoscopy done months later showed no diverticulum formation in any of our cases, only the minor alterations mentioned. Recently, EVERETT and MATTINGLY [5] reported that of 48 cases in which LATZKO's operation had been performed primary healing resulted in 46 and 2 had to be reoperated. The operation may undoubtedly shorten the vagina, causing discomfort at cohabitation. However, for this shortening hysterectomy is more responsible than LATZKO's operation, especially when the WERTHEIM and SCHAUTA methods have been employed. If we take care at hysterectomy not to cause an excessive shortening of the vagina (which is warranted only in the presence of proliferative cancer of the collum), the Latzko operation as performed by our technique will not considerably alter the length of the vagina. And even if this should occur and cause disturbance in sexual life, there are several means to elongate the vagina. Such a consideration must not discredit an operation, which is simple to carry out and which produces excellent early and late results.

SUMMARY

In nine cases of retrotrigonal vesicovaginal fistula caused at hysterectomy the lesion was repaired by Latzko's vaginal vault obliteration method. Primary healing resulted in all 9 cases, without diverticulum or sac formation. The operation is the method of choice for the closure of vesicovaginal fistulas embedded in scar tissue and difficult to expose; it is easy to carry out and produce excellent early and late results.

REFERENCES

1. BATIZFALVY, J., BOROS, I.: Magy. Nőorv. Lapja **2**, 65 (1956).
2. NOSZKAY A.: Z. Urol. **51**, 206 (1958).
3. HOLDEN, C.: Amer. J. Obstet. Gynec. **44**, 880 (1942).
4. MILLER, F.: Amer. J. Obstet. Gynec. **44**, 873 (1942).
5. EVERETT, H. S., MATTINGLY, R. F.: Year Book of Obstetrics and Gynecology. The Year Book Publishers Chicago. 1957—58. Amer. J. Obstet. **72**, 712 (1952).
6. SJÖVALL, A.: cited by BATIZFALVY and BOROS [1].
7. LATZKO, W.: Amer. J. Obstet. Gynec. **44**, 887 (1942).
8. STOECKEL, W.: Handbuch der Gynäkologie, Vol. 10, part II. Gynäkologische Urologie, Vol. 2. Bergmann, München 1938. (p. 217).
9. BALL, TH. L.: Gynecologic Surgery and Urology. Mosby, St. Louis. 1957, p. 180.
10. GREENHILL, J. P.: Year Book of Obstetrics and Gynecology. The Year Book Publishers, Chicago. 1957—58. (p. 380).
11. FALK, H. C., TANCER, M. L.: Amer. J. Obst. Gynec. **71**, 97 (1956).
12. KRAATZ, H.: Zbl. Gynäk. **70**, 215 (1948).
13. WHARTON, L. H.: Year Book of Obstetrics and Gynecology. The Year Book Publishers, Chicago. 1957—58. (p. 371).
14. MARTIUS, H.: Die gynäkologischen Operationen. Thieme, Leipzig 1937, (p. 329).

NUTRITION AND DENTAL STATE OF BOYS IN A SZEGED CHILDREN'S HOME

By

K. TÓTH and D. HATTYASY

DEPARTMENT OF STOMATOLOGY, MEDICAL UNIVERSITY, SZEGED

(Received December 5, 1958)

A group of 72 boys living in a Szeged children's home has been examined by one of the present authors (K. T.); in the group of boys who had spent in the home more than two and a half years significantly better teeth were found than in the boys who had lived there for a shorter period (*Table I*).

Table I

Years spent in the institute	Number of boys	Age group		Dental state	
		Extreme values	Mean	df	DMF
				index	
>2.5	32	7—13	9.49	1.90 ±0.106	1.15 ±0.026
<2.5	40	7—14	9.64	3.70 ±0.135	2.20 ±0.027

The mean age of the test subjects was at the time of the present study 9.5 years and the body weight averaged 29.2 kg. This compares favourably with the 27.8 kg published for boys of thi group by SCHALL [37], on the basis of Schlesinger's table.

Children's homes should keep precise records of the diet, such data being essential for an analysis of the correlation between nutrition and dental caries. In the home in question the records had been carefully kept and were made available to us.

In the present report we shall describe and analyse the data of nutrition for a period of two years.

Method

In the children's home the quantity of raw materials issued to the kitchen and the number of subjects fed are recorded daily. We have grouped the records for each month and recorded the daily ratios of the different foodstuffs. We have then summarized the data per year and computed the values for calories, protein, fat, carbohydrate, vitamins and mineral salts, as determined from various tables [3, 6, 11, 37, 40]. The average number of persons fed per month and per year was also recorded. Dividing the quantity of food issued by

the number of persons yielded the yearly, monthly and daily averages for one child. It is to be noted that the average values in our Tables represent the issued amounts and not the consumed ones; these must have certainly differed from the former. This source of error could not be eliminated, though we have been assured that all the quantities issued were usually consumed.

It should further be mentioned that in 1955, 19, and in 1956, 20 adults (mostly females) were consuming the same diet. There is good reason to believe that they ate not more than the average ratios. Many boys were under the average age for the group; they may have eaten less and the bigger boys may have eaten more, *ad libitum*, except of milk and meat, which were evenly distributed.

The yearly average of 2646 cal. daily for 1956, and 2761 cal. daily for 1955 have been computed from the daily quantities used up by the kitchen per one person. If we deduct 15 per cent of the gross values to allow a reasonable margin for loss, the net daily calorie intake was 2347 cal. in 1955, and 2250 cal. in 1956. According to the 1948 data published by the USA Food and Nutrition Board (40, p. 556), a male child weighing about 28 kg requires approximately 2200 cal. a day; thus the calorie intake was ample in our subjects.

During the two year period, the following kinds of foodstuffs have been issued and consumed:

Cereals: a) flour; semolina

b) spaghetti; egg barley; noodles

c) bread (half-brown); buns; bread crumbs.

d) cakes; corn on the cob.

Meats: a) veal; pork; beef; roast pig; pork sausage; liver-paste; brawn; bone

b) turkey; goose; pig's liver and lung

c) preserved meat preparations, such as smoked knuckle of ham; ham; sausages; salami; lean bacon; beef tongue.

Fats, oils: Bacon, fresh and fried; lard; goose fat, butter, margarine; edible oil.

Eggs: Whole, fresh and powdered.

Diary produce: Cow's milk; sour cream; cream; cheese; curd (cow's and sheep's)

Vegetables: Potatoes; savoy; cabbage; sauerkraut; cauliflower; turnip cabbage; dish made of stewed onions, tomatoes and paprika; tomato; spinach; common sorrel; carrots; parsley; vegetable marrow; garlic; dill; onions; paprika; French beans; celery; radish.

Mushrooms: cultivated mushroom.

Dry leguminous vegetables: Peas; beans.

Fruits: Apple; lemon; cherries; nut; muscat melon; strawberry; gooseberry; pears; morello cherry; prunes; grapes; peach; poppy-seed.

Preserves: Quince; apricot; cherry; gooseberry; pears; morello cherry; peach; prunes.

Jams and marmalades: Mixed marmalade; strawberry; lemon; morello cherry; peach; prunes.

Salads: Beetroot; pickled gherkin (fresh and canned); paprika in vinegar; cabbage lettuce (fresh).

Sweets: White sugar; sweatmeals, chocolate; ice cream; honey; cherry juice; starch sugar; cookies; cakes; pies; desserts; cocoa.

Spices, flavouring: Pepper; paprika; vinegar; synthetic lemon; cinnamon; meat cubes; caraway seeds.

Other: Yeast. Coffee; tea.

The drinking water comes from the city mains and contains no protective quantities of fluorides.

Dietary habits

There are three meals a day in the mess under the supervision of a teacher. In general, the children have a good appetite and consume the amounts offered. Those who so wish, may help themselves repeatedly. In addition, there is a snack in the forenoon.

The children have little pocket money, which can never buy more than just one bun. Only 10 per cent of the inmates get infrequently parcels from outside.

Before going to bed, the children cleanse their teeth with toothbrush and paste.

Cooking is in the traditional Hungarian style, with a modest amount of spices. Meats are roasted or stewed as soft as possible.

The children do not eat foods and sweets other than their ratios, nor do they eat anything outside the main meals.

Analysis of diet

A) *Calories (Table II and III)*

The daily calories intake averaged 2347 cal. in 1955, and 2250 cal. in 1956. This is ample even for the bigger children, who eat *ad libitum* (except milk and meat).

The diet is very high in carbohydrates, which were averaging daily 391 g in 1955, and 430 g in 1956; this is equivalent to 70 to 72 per cent respectively. Thus, the calories are made up in the eminent first place by carbohydrates. Thus, the distribution of calories was: protein, 17 to 18 per cent; fats, 11 to 12 per cent; carbohydrates, 70 to 72 per cent. The daily protein intake is thus ample, the fat intake rather low.

Protein intake was highly sufficient (gross 100 g, net., minimum 85 g a day, composed of 77 per cent plant and 23 per cent animal protein). This is much higher than the minimum requirement and is higher than the recom-

Table II

1955

Months	Calorie	Protein	Fat	Carbohydrate
		g		
January	2194	124	52	355
February	2836	92	70	436
March	2797	101	55	447
April	3450	95	55	436
May	2926	100	65	507
June	2359	80	52	222
July	2736	90	74	393
August	2801	87	50	426
September	2481	91	59	387
October	2761	94	69	390
November	2951	105	69	451
December	2772	126	95	401
Yearly mean	2761	100	64	391
		18%	12%	70%

Table III

1956

Months	Calorie	Protein	Fat	Carbohydrate
		g		
January	2654	90	69	766
February	2935	104	80	424
March	2751	95	67	411
April	2998	123	84	437
May	2544	89	71	386
June	2587	95	66	390
July	2424	83	70	356
August	2469	104	60	389
September	2624	92	64	384
October	2399	106	68	374
November	2629	99	68	408
December	2631	93	73	380
Yearly mean	2646	98	65	430
		17%	11%	72%

manded 65 g ratio. The animal proteins, high in essential amino acids, ensure normal growth, as it is proved also by the data below.

Forty one boys were studied for three years. The height and weight data for these boys are shown in Table IV.

Table IV

	Mean years	Mean weight, kg	Mean height, cm
1956	7.9	22.92	118.6
1957	8.9	26.00	123.1
1958	9.9	27.90	127.9

The 72 per cent carbohydrate intake is too high; it was obviously due to economical considerations to compensate for the low fat content (11 per cent of the total calorie value in 1956). We would prefer a higher fat diet, at the expense of carbohydrate and, in a lesser measure, of protein, without reducing the percentage of animal protein.

According to SHERMAN [40], essential fatty acids should make up 1 per cent of the total calorie intake. The essential fatty acids are contained mainly in plant oils. In 1955 the plant oil intake averaged daily 99 cal., and in 1956 54 cal. Thus, intake was just above the minimum level.

Refined sugar made up 14 per cent of the total daily carbohydrate intake in 1955 (57.0 g) and 10 per cent (46.4 g) in 1956. Sugar, sweet, as well as the carbohydrate in pastry, juices, jams, preserves and chocolate have been included in this group.

B) Vitamins

The diet contained optimum quantities of thiamine and riboflavin and an excess of nicotinic acid. Thus, there was an ample intake of these three highly important and best-known members of the vitamin B complex.

The daily intake of ascorbic acid (65 mg in 1955 and 78 mg in 1956) is near the minimum and was much lower during the winter. Ascorbic acid not being stored in the organism, an excess ingested during summer does not compensate for the deficiency.

The daily intake of vitamin A was somewhat lower than the recommended 3500 to 4500 I. U. (*Table V* and *VI*), obviously as a result of the low liver, milk and butter consumption. This will be discussed in more detail later.

The vitamin D complex intake was very low and unevenly distributed. During the winter months with little sunshine it did not amount to more than

Table V

1955

Months	Vitamins					
	C	Thiamine	Riboflavin	Nicotinic acid	A	D
	mg				I. U.	γ
January	68	1.34	0.71	19	2286	1.5
February	48	1.40	1.54	22	4464	1.7
March	53	1.32	1.39	21	4594	2.0
April	46	1.31	1.36	19	3721	10.0
May	47	1.16	1.53	20	2024	11.0
June	51	1.02	1.15	16	2121	9.0
July	98	1.35	1.60	22	6462	11.0
August	110	1.56	1.46	23	5285	9.0
September	134	1.36	1.29	23	4523	8.0
October	73	1.61	1.34	22	3885	9.0
November	46	1.44	1.67	14	2510	1.7
December	36	1.17	1.30	20	976	0.8
Yearly mean	65	1.33	1.34	20	3359	6.25

Table VI

1956

Months	Vitamins					
	C	Thiamine	Riboflavin	Nicotinic acid	A	D
	mg				I. U.	γ
January	38	1.48	1.36	19	2510	1.57
February	44	1.82	1.47	22	1978	1.66
March	56	1.34	1.37	20	2429	1.90
April	48	1.45	1.58	23	2599	10.10
May	52	1.45	1.37	18	2745	9.00
June	130	1.66	1.76	26	5511	9.80
July	91	1.43	1.24	21	4348	9.00
August	162	1.49	1.58	24	4840	9.60
September	122	2.12	1.62	32	5519	8.00
October	98	1.60	1.50	33	2758	10.00
November	45	1.45	1.36	23	2795	1.30
December	43	1.70	1.45	21	3490	1.60
Yearly mean	78	1.59	1.47	24	3891	6.30

$\frac{1}{3}$ or $\frac{1}{4}$ of the average. It is to be pointed out that enamel hypoplasia occurred infrequently and there were no symptoms suggesting vitamin D deficiency. The precise amount of vitamin D formed in the body on exposure to sunshine is not known, but it obviously had a compensatory effect.

C) Mineral salts (*Table VII*)

As it has been mentioned, the values for calories, vitamins and mineral salts have been computed from tables and thus are not exact.

Table VII

	Ca	P	Na	K	Cl	Fe	Mg	S
daily mean in g								
1955	0.91	1.91	3.12	3.63	4.50	0.028	0.58	1.11
1956	0.93	2.02	3.39	3.48	4.59	0.028	0.59	1.19
Sherman	0.73	1.58	1.94	3.39	2.83	0.0173	0.34	1.28

Nevertheless, the intake of Ca and P seems to be sufficient, yet in fact the value for P may have considerably exceeded the computed value. As a third datum, we present the analysed daily means for 150 American diets (SHERMAN [40], *Table 34*). Even in the light of this evidence, our calculated data indicate that in both years the diet in the children's home contained ample quantities of inorganic anions and cations, mainly Ca, P, Mg and Fe, which are important from the point of view of all essential functions, including the development of teeth and bones. F was not included in the analysis. The quantity of Na is not interesting, because the loss of NaCl resulting from cooking is amply replaced by salting at the table.

Discussion

The dietary data recorded for two years in a Szeged children's home have been presented. The values obtained resulted not by chance, but from economizing within the limits of the daily ratios per person. In similar institutions the same financial allowances seem to be available throughout the country. The daily allowance for one person is 9.20 Forints. This may be used up at will by the home and has not changed for several years. Thus, there is good reason to believe that the data for the two years studied are valid also for previous years, apart from minor variations. The relatively low monetary value explains many things, including the high intake of cereal products and carbohydrate, these being the cheapest calorie donor foods.

Table VIII

Foodstuffs groups	Calorie %	Institute		Minimal cost diet (Sherman)
		1955	1956	
Cereals	49.70	53.00		37.0
Milk	6.85	6.70		22.0
Green vegetables and fruits	10.30	11.90		13.0
Dried vegetables	1.50	1.60		3.0
Fats and oils	11.00	10.00		14.0
Sugar and candies	8.40	4.70		5.0
Meat, egg, cheese	6.90	5.90		6.0
Other	5.35	6.20		—

In *Table VIII* we compare our data with those published for "minimal cost diets" for children aged 7 to 12 years by SHERMAN [40].

There are three main differences between the recommended diet by SHERMAN and the diet in the Szeged children's home.

1. Cereal products amount in the home and make up much more of the calories than in SHERMAN's diet. In Szeged, 53 per cent of the calorie intake was supplied by cereals and thus the Szeged/Sherman cereal ratio is 1.4.

2. Milk intake is extremely low, amounting to not more than 6.7 per cent of the total calorie intake. Thus, it is not more than $\frac{1}{3}$ of the recommended value. We ought to give three times as much milk. This would improve not only the high-value protein and fat intake, but also the vitamin A and D supply, featuring low in the Szeged diet. The Szeged/Sherman milk index is 0.33.

3. Fat intake amounts to 10 per cent, less than the recommended 14 per cent. The Szeged/Sherman fat index is 0.71. We think that the diet was deficient mainly in butter.

As we have mentioned, a proper diet for a children's community is chiefly a financial problem, though certainly not exclusively so. When planning the diet, nutritional requirements should be considered in the first place, even though the costs must be kept low.

In the case under discussion, we disapprove of so many adults eating the children's diet. The diet could be made almost ideal if the present one were supplemented with $\frac{1}{2}$ litres of milk and 20 g butter a day, and with more fresh vegetables and fruits. Carbohydrate intake (especially cereal products) should and would thus decrease. We emphasize that this applies to the children and not to the adults, who can supplement their diet anyway.

It also appears that the home has a monthly budget, so that no plans for the entire year can be made. This may be the cause of the almost identical

calorie intake during the different seasons. Calorie intake does not increase during winter, as would be desirable, whereas unexpected rises also occur (e.g. in April and June, 1955, and February and October, 1956). The advantages offered by lower prices in certain seasons cannot be made use of, though by so doing it would be possible to include more milk and butter in the diet. Moreover, it would be desirable to consult an expert dietitian whenever diets for such communities are being planned.

On the other hand, we wish to point out emphatically that the diet under discussion was carefully planned and ensures adequate development of the children.

As to the relation between diet and tooth decay, we have drawn the following conclusions.

1. We can confirm the view that a diet sufficient in caloric value does not prevent the occurrence of caries. Teeth have been reported decaying even on low calorie diets [13, 18, 36, 38, 41, 45].

2. High carbohydrate diets have been suggested to be detrimental for the teeth [4, 20, 36, 45]. Our data indicate that this is not wholly true. Comparatively little tooth decay may occur with a carbohydrate rich diet, as it is shown by the fact that the children who had lived longer in the home had significantly better teeth than those living there for shorter periods (*Table I*).

During the 2 years studied, sugar made up 10 to 14 per cent of the total carbohydrate intake. This value compares well with the war-time data of KING *et al.* [17] for sugar consumption in Great Britain, *i. e.* it is relatively low, as compared with peace-time consumption. In a 2-year study, KING *et al.* found no difference in dental status between persons ingesting that amount of sugar and those eating more. We found that the effect manifests itself later, in about 2.5 years' time. Thus, under the conditions and with the dietary habits prevailing in Hungary, a restriction of refined carbohydrate intake cannot be expected to produce a rapid response; the effect will be manifest only later [46], but it will become manifest even if the diet is high in carbohydrates. This would presumably occur more rapidly were the relative proportions of caloric foods improved (more protein and fat, less carbohydrate).

It is also obvious from the data presented that an intake of refined carbohydrate not exceeding 10 to 14 per cent of the total carbohydrate intake has a good effect on the teeth in the long run, provided this quantity is divided into at most 3 to 4 doses a day. A higher percentage, in comparison with the data of KING *et al.*, appears to be detrimental.

4. In general, tooth decay is not ascribed to hypovitaminosis [9, 12, 19, 47]. On the other hand, KANTOROVICZ [16a] thinks caries to be due to vitamin D deficiency, and OTT [34a] suggests that vitamin C deficiency would be responsible. In the diet fed at the Szeged home, the vitamin D content was remarkably low. MELLANBY [27, 28, 33, 34] emphasized the important role

of vitamin D in the structural build-up of teeth, whereas an actual vitamin D deficiency does not seem to be decisive factor in the caries development [8, 15, 16, 28, 48]. It is known that vitamin D deficiency may be counteracted during the development of the denture and even markedly hypoplastic teeth are not more inclined to caries formation than are normal ones [1, 7, 8, 15, 25, 26, 29, 30, 42]. In the adult, vitamin D promotes the intestinal absorption of Ca. In the growing child, especially when sufficiently exposed to insolation, endogenous vitamin D formation meets the requirements and exogenous sources should be resorted to during winter, if necessary. The good health and satisfactory development of the boys in the home suggest that they did not suffer from vitamin D deficiency.

Anyway, even this potential deficiency could be eliminated if more milk were given as suggested.

5. The total intake of mineral salts was satisfactory, of some of them even ample. The role of Ca and P has been discussed in many reports [2, 5, 10, 14, 16, 21, 22, 23, 24, 35, 39, 48]. As analysed in the light of the evidence in the literature, our data suggest that P plays a more important role than Ca [14, 22, 23].

The enamel of the erupting tooth takes most of the cations and anions required for complete mineralization from the saliva. This may take more or less time [13a]. The chemical details of this process are not known, but it seems that the chemical and physical properties of saliva play a more important role in it than the dental structure does [13a]. In this process phosphorus is apparently important, as far as mineralization and prevention of tooth decay are concerned.

We know of no evidence in the literature as to the effect of high-Mg diets. Mg has an important role in bone formation, and there seems to be good reason to believe that it may be an important factor, beside P, in bringing about and maintain the mineralization of teeth.

6. Children with healthy, caries-resistant, teeth have been found among both those living in the home longer and those living there for a shorter period of time. Thus, the diet has no one-sided determinant action on caries-resistance. Nutritional data indicate that the diet may have an influence on the condition of the teeth, but it is only one of the factors [4, 10, 20, 24, 30, 31, 32, 33, 41].

7. A low sugar intake, four regular meals a day and the brushing of teeth after the evening meal seem to be favourable for teeth, in agreement with data in the literature.

We point out the regularity as the essential feature of life in a home; this, and the rigidly economizing nature of the diet result in good appetite, thorough mastication and mean at the same time that meals outside the regular ones are a rare occurrence. This is advantageous for saliva secretion, gastric secretion and for the mechanical function of teeth alike, though many details

still await elucidation. Fruit between meals must not be prohibited, and fruits after the main meals are strongly recommended ; ensuring this presents no difficulty in institutions.

The high Mg intake was a new and apparently important feature. The beneficial effect on the teeth of diets rich in minerals has been emphasized in our earlier studies ; in those, however, interest was focussed upon Ca and P, and not on Mg. Calcium plays an important role in the development of teeth ; after eruption less Ca and considerably more of Mg and P seem to be required keeping the denture free from caries.

In earlier investigations we found in the saliva of gypsies — who are remarkably free from caries — several times more F than usual [13b, c]. In the present series we have been unable to test the saliva for F. On the basis of the data in the literature (for a survey of which see ADLER [2a]) it appears that systematic F administration may further reduce the DMF number.

Iron has been thought to play no role in dental state. The high Fe values found in our investigations nevertheless warrant consideration.

Diets adequate from the nutritional and hygienic points of view (proper proportions of calories, sufficient intake of essential amino acids, ample vitamin intake, etc.) are advantageous also for the teeth. Within such a diet attention should be paid to the foodstuffs enhancing the development and maintenance of caries resistance.

Finally, we wish to call attention to the fact, confirmed once again by the evidence obtained in the Szeged children's home, that even if we observe traditional dietary habits we may work out inexpensive diets favourable for the teeth. The results may further be improved by including more milk and fruits and appropriate doses of F.

Acknowledgements

The authors take pleasure in expressing their thanks to S. KISS, Director of the Szeged Children's Home, for making the data available ; to Mrs. E. GYÖRI and Mrs. L. CSETNEKI, laboratory assistants, for valuable aid in analysis.

SUMMARY

The 2-year nutritional data of 72 boys resident in one of the children's homes of Szeged are presented. The caloric supply of the children is abundant in both years. The carbohydrate consumption is high (70—72%), protein sufficient and fat is little. The refined carbohydrate amounts to 10—14 per cent of the total carbohydrate intake. The requirement of essential fattyacid secured ; 77 per cent of the protein is of vegetable origin and 23 per cent is of animal. The vitamin intake is sufficient — except D vitamin, this does not reach the minimal level. Mineral salt of the food consumed was abundant. Especially high is the consumption of Ca, P, Mg. The boys consumed very little milk, but considerable quantity of farinaceous foodstuffs. The nutrition on the whole is carefully managed. From the point of view of dentition the small quantity of rafined carbohydrate, the abundant mineral intake and the regular meals are proper. The examinations prove that beside maintaining the established nutritional practices, it is possible to introduce an inexpensive nutritional system that complies with the requirements of both the organism and the dentition.

REFERENCES

1. AGNEW, M. C., AGNEW, R. G., TISDALL, F. F.: J. Amer. dent. Ass. **20**, 193 (1933).
2. ALBRIGHT, F., AUB, J. C., BAUER, W.: J. Amer. med. Ass. **102**, 1276 (1934).
- 2a. ADLER, P.: Über die Beziehungen zwischen Zahnkaries und Fluoriden. J. A. Barth, Leipzig 1950.
3. BRUGSCH, TH.: Ernährungslehre und allgemeine Diätik. Volk und Gesundheit, Berlin 1956.
4. BUNTING, R. W.: J. dent. Res. **14**, 97 (1934).
5. CARMOSIN, F.: Dent. Cosmos **77**, 1200 (1935).
6. CRUICKSHANK, E. W. H.: Food and Nutrition. 2nd ed. Livingstone, Edinburgh (1951).
7. DAY, C. D. M., SEDWICK, H. J.: J. Nutrition **8**, 309 (1934).
8. DAY, C. D. M., SEDWICK, H. J.: J. dent. Res. **14**, 213 (1934).
9. DAY, C. D. M.: Brit. dent. J. **76**, 115 (1944).
10. DRAIN, C. L., BOYD, J. D.: J. Amer. dent. Ass. **22**, 155 (1935).
11. FEKETE, L.: Táplálkozás-egészségügyi szűrővizsgálatok technikája. Egészségügyi Könyvkiadó, Budapest 1951.
12. GOELL, H.: Wien. klin. Wschr. **52**, 35 (1939).
13. GREENWALD, C.: J. Amer. dent. Ass. **26**, 665 (1939).
- 13a. HATTYASY, D.: Fogorv. Szle **42**, 66 (1949).
- 13b. HATTYASY, D.: Acta Med. Hung. **5**, 419 (1953).
- 13c. HATTYASY, D., STRAUB, J., TÓTH, K.: Acta Med. Hung. **10**, 171 (1956).
14. HEWAT, R. E. T.: N. Z. dent. J. **27**, 27 (1931).
15. JAMESON, A. B., COX, H.: N. Z. med. J. **32**, 41 (1933).
16. JUNDELL, I., HANSON, R., SANDBERG, T.: Acta paediat. (Uppsala) **23**, 141 (1932).
- 16a. KANTOROVICZ, A.: Die Kariesvorbeugung durch Hygienisierung des Schmelzbildungsalters. Int. Z. Vitaminforsch. Beiheft Nr. 7.: Vitamin D und Kariesprophylaxe.
17. KING, J. D., MELLANBY, M., STONES, H. H., GREEN, H. N.: The Effect of Sugar Supplements on Dental Caries in Children. Medical Research Council Special Report Series No. 288. H. M. Stationery Office, London 1955.
18. KLEIN, H.: J. dent. Res. **21**, 320 (1942).
19. KNIESNER, A. H., MANN, A. W., SPIES, T. D.: J. dent. Res. **21**, 259 (1942).
20. KOEHNE, M., BUNTING, R. W.: J. Nutrition **7**, 657 (1934).
21. KRONFELD, R.: Milit. Surg. **86**, 250 (1940).
22. LENNOX, J.: S. Afr. dent. J. **3**, 125 (1929).
23. LENNOX, J.: Brit. dent. J. **52**, 570 (1931).
24. MACK, P. B., URBACH, C.: A Study of Institutional Children with Particular Reference to the Caloric Values as well as to Other Factors of the Diet. Society for Research in Child Development. XIII Ser. No. 46. 1948.
25. MC.BEATH, E. C., ZUCKER, T. F.: J. Nutrition **15**, 547 (1938).
26. MC.CALL, J. O., CRASNOW, F.: J. Pediat. **13**, 498 (1938).
- 26a. MCCOLLUM, E. V. ET AL.: The Newer Knowledge of Nutrition. 5th ed. Macmillan London, cit. SHERMAN p. 543 (40) 1949.
- 26b. MANN, H. C. C.: Diets for boys during the school age. Medical Research Council, Special Report Series, No. 105. H. M. Stationery Office, London 1926.
27. MELLANBY, M.: Brit. dent. J. **44**, 1 (1923).
28. MELLANBY, M.: Proc. roy. Soc. Med. **16**, 74 (1923).
29. MELLANBY, M., PATTISON, C. L., PROUD, J. W.: Brit. med. J. **2**, 354 (1924).
30. MELLANBY, M., PATTISON, C. L.: Brit. dent. J. **47**, 1045 (1926).
31. MELLANBY, M., PATTISON, C. L.: Brit. med. J. **2**, 1079 (1928).
32. MELLANBY, M.: Brit. dent. J. **49**, 769 (1928).
33. MELLANBY, M.: Diet and the Teeth: An Experimental Study, Medical Research Council, Special Report Series No. 140. H. M. Stationery Office, London 1929.
34. MELLANBY, M.: Diet and the Teeth: An experimental Study. Part III. The Effect of Diet on Dental Structure and Disease in Man. Medical Research Council Special Report Series No. 191. H. M. Stationery Office, London 1934.
- 34a. OTT, E.: Organische Fluorverbindung zur Kariesprophylaxe. II. Congrès de ORCA, Genève 1955, p. 139.
35. ROBINSON, H. B. G.: J. Amer. dent. Ass. **30**, 357 (1943).
36. ROOS, A.: Die Kriegernährung in ihrer Bedeutung für die Entwicklung der Zahnkaries in der Schweiz. Selbstverlag des Verfassers, Buchdruckerei Berichthaus, Zürich 1950.
37. SCHALL, H. SEN., SCHALL, H. JUN.: Nahrungsmitteltabelle. 15. Verlag. J. A. Barth, Leipzig 1949.

38. SCHIÖTZ, E. H.: Brit. dent. J. **66**, 57 (1939).
39. SCHOUR, I.: J. Amer. med. Ass. **110**, 870 (1938).
40. SHERMAN, H. C.: Chemistry of Foods and Nutrition. Macmillan Co. New York. 8th Ed. 1955.
41. SONGNAES, R. F.: J. dent. Res. **18**, 243 '1939).
42. TÓTH, K.: Fogorv. Szle **45**, 257 (1952).
43. TÓTH, K.: Fogorv. Szle **47**, 316 (1954).
44. TÓTH, K.: Fogorv. Szle **50**, 361 (1957).
45. TOVERUD, G.: Krisen og tannelsa. Munnplein **28**, 4 (1945).
46. TOVERUD, K. V.: Med. Wom. J. **55**, 39 (1948).
47. WAISMAN, H. A., RASMUSSEN, A. F. JR., ELVEHJEM, C. A., CLARK, P. F.: J. Nutrition **26**, 205 (1943).
48. WIENMANN, J. R., SCHOUR, I.: Amer. J. Path. **21**, 821 (1945).

HISTOPATHOLOGICAL OCULAR CHANGES IN A CASE OF ACUTE HAEMORRHAGIC FEBRILE DISEASE

By

T. ORBÁN and L. SZIJÁRTÓ

DEPARTMENT OF OPHTHALMOLOGY OF THE JÁNOS HOSPITAL, BUDAPEST

(Received January 7, 1959)

During the influenza epidemic early in 1958 an extremely acute fatal case was examined at the Internal Department of János Hospital. The case history may be outlined in brief as follows.

K. I., male, aged 30 years, was admitted April 1, 1958, after one week of febrile disease. On admission he was severely dehydrated. The skin of the face was flushed, the sclera subicteric. The extremities were cool. The pulse was filiform, the heart sounds were normal. Liver and spleen were palpable. Blood pressure was 80/55 mm Hg. Body temperature was 38.2° C. Urine : albumin +++, Donné test +, urobilinogen increased. The patient complained of visual disturbance.

April 2. Ophthalmologic examination showed mild conjunctival injection, dilated pupils poorly reacting to light, clear refractory media, hyperaemic papillae with blurred outlines. Oedema was more marked in the right eye. The arteries and veins were filled and tortuous.

April 5. The patient developed anuria. Extensive suffusions, appeared under the bulbar conjunctiva of both eyes ; papillary and retinal oedema increased. The retina showed no sign of haemorrhage or degeneration.

The patient's condition continued to deteriorate. Suffusions appeared around the oedematous ankles. Blood pressure was 150/80 mm Hg. Urine obtained by catheterization displayed coffee ground-like haematuria, the supernatant contained 1.4 per cent protein. In the sediment round cells larger than the renal epithelial cells, with vacuolated cytoplasm and round nuclei, were visible.

The patient died on April 7, at dawn.

The most conspicuous changes found under autopsy were extensive subepicardiac and subendocardiac haemorrhages in the right auricle of the heart ; extensive pseudomembranaceous inflammation of the air passages ; disseminated focal pneumonia ; in the kidneys, patchy degeneration and extensive haemorrhages at the cortico-medullary junction ; haemorrhagic necrosis of the pituitary.

The clinical picture and the necropsy findings are strongly reminiscent of the condition described first as haemorrhagic nephroso-nephritis and more recently as epidemic haemorrhagic fever. An early ophthalmological sign was suggested to be the appearance of extensive subconjunctival bleeding. Papillary oedema was also described. The only mention of ocular histopathological changes found in the rather extensive literature on the disease was the statement by

HULLINGHORST, who observed no pathological change in the retina. In our case the ocular changes merit particular attention; occurrence of ocular changes of such severity have not been described either in epidemic haemorrhagic fever, or toxic influenza, or in eye-balls viral disease.

Three hours after death the eye-balls were enucleated and fixed in formalin. After embedding in celloidine the sections were stained with haematoxylin-eosin.

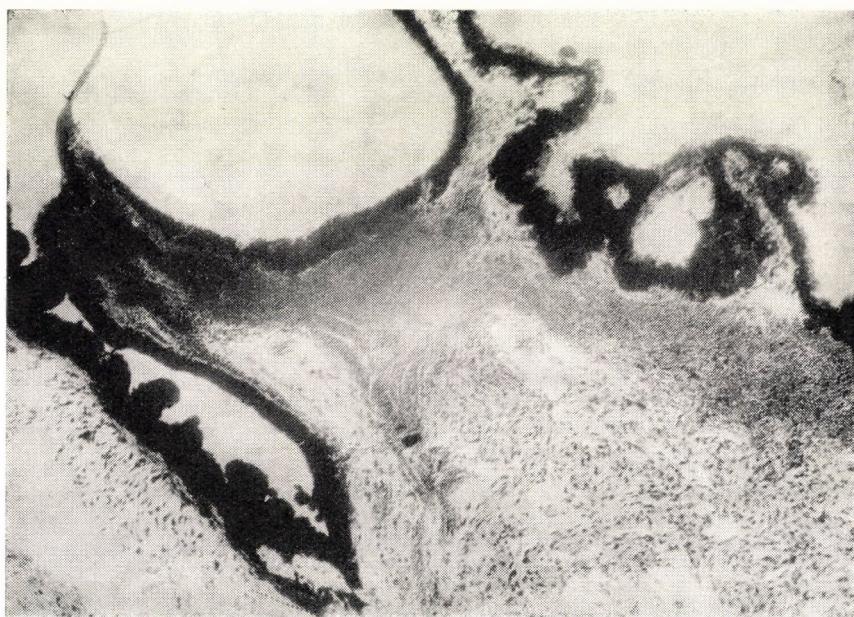


Fig. 1. Extensive haemorrhage in the ciliary body

The capillaries in the limbus were dilated and filled with blood. Extensive subconjunctival haemorrhages were visible. Along the blood vessels a leucocytic infiltration was observed, composed of small cells with dark nuclei and narrow cytoplasm and larger cells with light cytoplasm and nuclei displaced to the side. Interfibrillar haemorrhage was present in the episclera. The capillaries were dilated, filled with blood, the endothelial cells were swollen, cuboid. The cornea was normal and showed no precipitates. Apart from an oedematous imbibition, the iris was normal. Within the trabecular ligament pigment granules and lymphoid elements were visible. Around the Schlemm's canal haemorrhage was visible. The ciliary body was oedematous; there was no infiltration between the bundles of the ciliary muscle. Extensive haemorrhages were found in the ciliary processes (Fig. 1); in the posterior processes diffuse infiltration composed of lymphoid elements was seen.

The blood vessels of the choroid were dilated, filled with blood, and infiltrated throughout by lymphocytes, monocytes and plasma cells. There were also haemorrhagic spots (*Fig. 2A*). The lamina vitrea was relatively intact, except in some areas in which the pigment epithelium had been damaged.

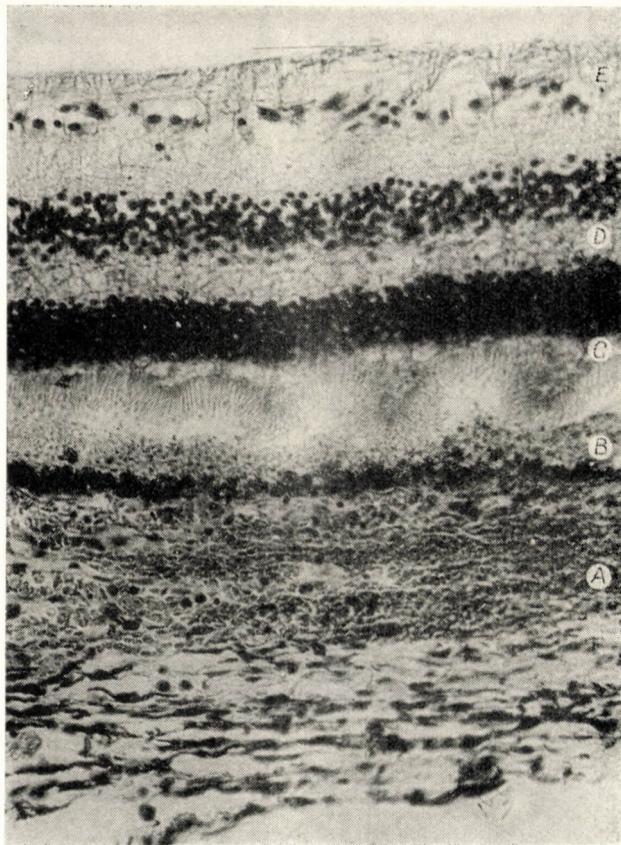


Fig. 2. Haemorrhage and lymphoid cell infiltration in the choroid (A). Pigment and detached epithelial cells in the subretinal transudate (B). Encapsulated transudate on the external limiting membrane (C). Oedema of the outer granular layer (D). Swollen ganglionic cells (E)

Most of the cells of the pigmented layer were swollen, at sites they were detached and lay free in the space between the pigmented layer and the external membrana limitans, which was filled with a homogeneous transudate containing numerous aggregates of pigment from the pigmented layer (*Fig. 2B* and *Fig. 3A*). The connexion between the pigmented layer and the outer aspect of the layer of rods was loosened by the transudate and the outer mem-

bers were swollen. At many sites the outer parts of the layer of rods and cones were detached from the external membrana limitans and, remaining in contact with each other, formed a garland-like pattern (*Fig. 3C*), most conspicuously in the areas in which the pigmented layer was extensively destroyed.

A few of the cells of the outer nuclear layer penetrated the subretinal transudate. The outer granular layer was oedematous and considerably widened (*Fig. 2D*). The cells of the inner nuclear layer took the stain well; among these numerous vacuoles extending over one or two cells, as well as hyperaemia

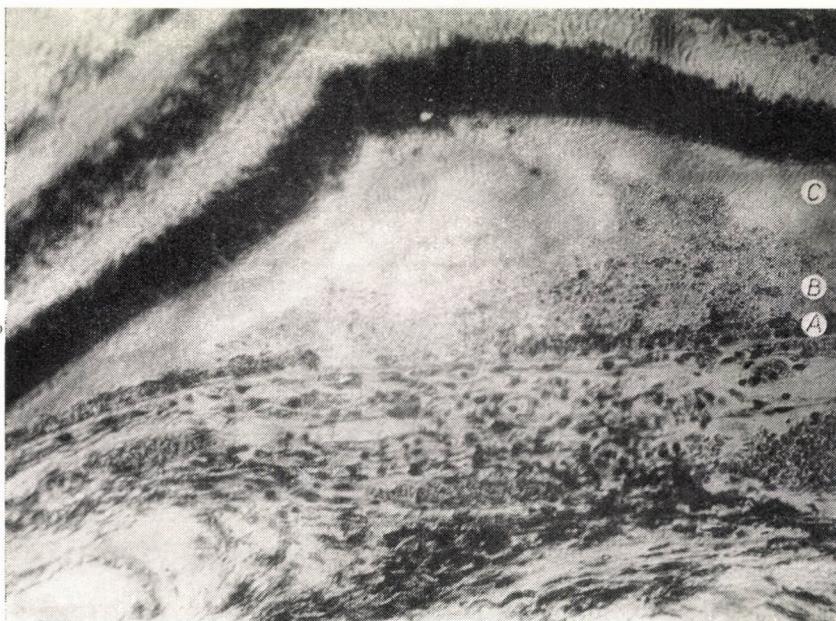


Fig. 3. Destruction of the pigmented layer (A). Granules of pigment and pigmented layer cells in subretinal transudate (B). Garland-like detachment of the outer members of the layer of rods and cones (C)

of the capillaries were visible. Near the ora serrata extensive, partly confluent cystic degeneration involving all layers of the retina was seen. The ganglion cells were swollen, the nucleus and nucleolus stained well (*Fig. 2E* and *Fig. 4*). In the ganglion cell layer and in the nerve fibre layer vacuoles and varicose degeneration (*Fig. 4*) were present. Both the larger vessels and the capillaries were dilated and filled with blood. No change was visible in the wall of these vessels. The oedema of the retina was confluent with that of the papilla (*Fig. 5*). No cellular infiltration was visible either in the retina or in the papilla. There was a slight lymphoid cell infiltration in the oedematous optic nerve.



Fig. 4. Vacuoles and varicose degeneration in the ganglionic and nerve fibre layers

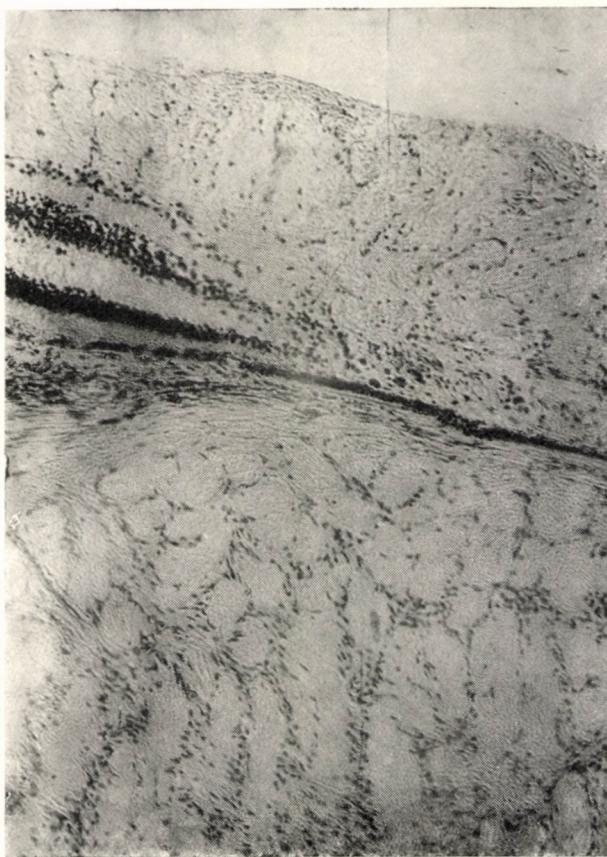


Fig. 5. Papillary oedema and oedema of the optic nerve

Discussion

The clinical picture and the post-mortem findings described above correspond to the syndrome called by Soviet authors infectious haemorrhagic nephroso-nephritis and by American authors epidemic haemorrhagic fever. There were, however, some essential differences, such as the presence of the pseudomembranaceous inflammation of the upper respiratory tract and the focal pneumonia. For this reason, highly toxic influenza or related virus disease was also considered as a possible diagnosis.

The aetiology of the cases of epidemic haemorrhagic fever is probably not uniform. First, the condition was claimed to be due to *Leptospira* infection, but series tests for the detection of *Leptospira* yielded consistently negative results. According to the present view, the disease is of viral origin, though even this could not be confirmed in some epidemics. The authors attribute the greatest significance to the toxic vascular lesions, occurring during the disease.

The ophthalmological findings resemble those seen in yellow fever, in which extensive subconjunctival, uveal or even corpus vitreum haemorrhages may occur, and resemble also those observable in WEIL's spirochaetosis icterohaemorrhagica, in the second phase of which subconjunctival and retinal haemorrhage, uveitis and retinitis may develop. Subconjunctival haemorrhage has been described occurring in glandular fever.

Similar histological changes have been found in cases of atoxyl and phosphorus poisoning, as well as in septic metastatic retinitis and syphilitic chorioretinitis. Yet, the histological changes bear the closest resemblance to those occurring in albuminuric retinitis, without the changes in the vascular wall. This may be due to the fact that the time was too short for the development of vascular lesions, although the kidneys were severely affected. In albuminuric retinitis the vessel walls are thickened, degenerative changes and endarteritis obliterans occur, whereas in our case the blood vessels of both the retina and uvea were dilated and filled with blood, exhibiting no changes in their walls. The extensive haemorrhage in the ciliary body and the excessive transudation may be explained by this fact. Thus, the eye exhibited changes induced by the same systemic affection which brought about the lesions of the vasomotor centre and the kidneys. Most authors ascribe the capillary congestion to a toxic action of the pathogenic agent on the capillaries and/or on the vasomotor centre. The absence of vascular wall changes in the eye seems to corroborate this view.

Clinically, our case closely resembled epidemic haemorrhagic fever. In the light of the post-mortem evidence, however, acute, toxic influenza could not be ruled out. It is not the task of the ophthalmologist to say the final word in this respect, though the histopathological changes in the eye confirm that the pathogen responsible for the disease was highly toxic.

SUMMARY

In a case of fatal acute haemorrhagic disease haemorrhage and diffuse lymphoid cell infiltration were found in the ciliary body and choroid, degenerative changes in the pigmented layer, in the layer of rods and cones and in the ganglionic layer of the retina, associated with papillary oedema and lymphoid cell infiltration of the optic nerve. This is believed to be the first report describing severe changes in certain parts of the eye in acute febrile haemorrhagic diseases.

REFERENCES

- HULLIGHORST R. L.—STEER A.: Ann. int. Med. **38**, 77, 1953.
PLICHET A.: Presse Méd. 61, 946, 1953.
TRENCSÉNYI T.—KELETI B.—KINCSES A.—SZABÓ J.—SZENTESI H.—BARCSAY F.: Orvosi Hetilap **95**, 645, 1954.
KISS J.—DÉVAI Gy.: Acta Med. Hung. 7, 49, 1955.
LIBRACH I. M.: Brit. J. Ophth. **40**, 619, 1956.
DUKE-ELDER ST.: Textbook of Ophthalmology vol. 2, 3, 7, ed. Kimpton, London.
HENKE F.—LUBARTSCH O.: Handbuch der speziellen pathologischen Anatomie. Springer, Berlin 1931.
SZÉKELY Á.—ESZÉKI J.—MIKLÓS Gy.: In the press.

BALANCE EXPERIMENTS IN CASES OF INFANTILE ACUTE HYPERNATRAEMIA

By

D. BODA and M. GALAMBOS

CENTRAL HOSPITAL FOR INFECTIOUS DISEASES, BUDAPEST

(Received January 8, 1959)

In previous reports [7, 8] we have called attention to a peculiar group among the acute conditions associated with hypernatraemia during infancy. The group is characterized by an extremely acute onset and by the rapid development of very severe symptoms, high fever, convulsions and disturbance of consciousness. Tissue studies revealed that these cases are not based on the known mechanism of systemic dehydration due to "thirsting" and to the presence of excess salt. The characteristic change, hypernatraemia, develops in some other way. Studies on viscera suggested a shift between the fluid spaces resulting from a disturbance of cellular metabolism to be in the axis of pathomechanism. There is a moderate extracellular dehydration, accompanied by an increase in the volume of the intracellular space. In the present report the term "acute hypernatraemia" will denote these conditions.

The hypernatraemic form of infantile toxicosis had been described more than two decades ago by KERPEL-FRONIUS [1] as a condition differing from the other kinds of infantile dehydration. After RAPOPORT [2, 3] had again drawn attention to the problem, KERPEL-FRONIUS *et al.* [4], FINBERG and HARRISON [5], as well as SKINNER and MOLL [6] published new observations in rapid succession, presenting evidence to show that the course of this pathological pattern was different from the common forms of dehydration and that in view of its incidence and poor prognosis, the syndrome merited careful consideration.

In the following, balance studies performed in cases of acute hypernatraemia will be presented. They were carried out in order to examine the following questions.

- (i) Is there dehydration present when the condition is at its worst and, if so, of what measure?
- (ii) Is the salt retention responsible for the development of hypernatraemia?
- (iii) Is it justified to adhere to our earlier hypothesis that in such cases the water content of the cells increases in spite of the presence of extracellular hypertonicity?

(iv) What fundamental principles should be followed in the fluid therapy of infants suffering from the condition in question?

Methods

In studies in the water—salt balance it is essential that all the substances introduced and excreted be exactly measured, resp. collected. Beside the difficult task of collecting faeces and urine without loss, the electrolytes excreted with sweat should also be determined.

These procedures must not expose the patient to strain, nor to interfere with treatment. The procedure used by us was as follows.

At the beginning of the period sufficient blood was taken without compressing the vein and the bladder of the infant was emptied by means of a catheter. To mark the beginning and end of the period, 1 g of charcoal was given each at each point. After the usual bath to secure cleanliness, the infant was bathed in distilled water in chemically pure dish, and subsequently weighed. The infant was then placed on a common hospital bed, covering mattress and sheet with a rubber sheet. The baby was dressed in previously non-laundried linen which had been thoroughly washed in distilled water. The common type of diaper was used, covered by rubber pants tight enough to secure sealing. The used linen was collected in a glass jar provided with a tight cover until the end of the period. To prevent ammoniacal fermentation the air in the jar was saturated with toluene vapour, by adding toluene dropwise. During the test period the amount of each infusion and food was measured with 0.1 g accuracy and the injections were administered from calibrated syringes. The only food employed was "Adapta", a low-fat, high carbohydrate powdered milk, using the same series of production throughout. Sufficient amounts of this food had been purchased and its composition was determined in a single sample.

At the end of the test period the baby was bathed again in distilled water, but this time the water was put aside for analysis. The urine obtained at this point by catheterization was poured into the jar containing the used linen. This was followed by an exact determination of the body weight. The bedding was completely exchanged and the infant was dressed in the usual hospital linen. All the beddings, linen, rubber pants, sheets, etc. used during the test period were placed into the glass jar, which was then weighed.

From the jar the above-mentioned items were transferred into a big, chemically pure vessel. The solidified pieces of faeces were collected, discarding the parts stained with charcoal and those passed before the administration of charcoal. The content of the jar was then soaked in a known volume of distilled water, to which was added the known volume of distilled water in which the baby had been bathed. The total volume was so selected that it cover well the items in the jar. In general, this was about 10 to 15 times the anticipated urine volume. From a stock solution sufficient sulphuric acid was added to the washing fluid to attain a concentration of about n/200. The items in the jar were thoroughly rinsed in the washing fluid and after covering tightly were allowed to stand for a day. Then they were rinsed and mixed twice and subsequently samples were taken from the fluid. The linen was then washed in hot distilled water, dried at 120° C, the tare weight of the dried linen, rubber clothing and dishes was measured. The net weight of excretes was obtained from the difference between the gross and net weights. Subtracting from this the weight of the faeces, the weight (or volume) of urine was obtained. This of course included also the more liquid faeces that could not be collected, the sweat, eventual vomited gastric contents, saliva, etc.

Chemical methods

Determinations in each material were made at least in duplicate. Nitrogen was estimated in a Wagner—Parnass apparatus, by Kjeldahl's method. The solids in faeces were determined after treatment with 1 per cent formaldehyde, and drying to constant weight at about 100° C. The electrolytes in the solid test materials containing organic substances (faeces, food) were extracted with 0.75 N HNO₃, according to LOWRY and HASTINGS [9]. Urinary and serum Na and K were determined also from the 0.75 N HNO₃ extracts appropriately diluted, in a Zeiss flame photometer, using as the standards electrolyte solutions similar to the expected composition.

Cl was estimated from the same material according to LOWRAY and HASTINGS. Total serum protein and haematocrit values were determined by the method of PHILLIPS and VAN SLYKE [10]. NPN was studied by the method of RAPPAPORT [11].

Calculations

Calculations on the basis of directly measured data yield detailed information as to the changes taking place in the volume and composition of body fluids. Such calculations have been widely employed in similar studies and will not be discussed in detail here. Those interested should consult the monograph by ELKINTON and DANOWSKI [12], whose designations and equations have been used in the present studies. The equations and the essential explanations are the following.

Changes in body water. (ΔW):

$$= \Delta W_t + (S_e - S_i) + (C + F - 0.54 P), \text{ where}$$

ΔW_t is the change in body weight.

S_e and S_i are the solids in all the introduced and excreted substances.

C , P , and F are the total of metabolized carbohydrates, proteins and fats respectively.

In the case of carbohydrate this is understood to mean the administered amount of carbohydrate. The protein value is obtained by multiplying the urinary N value by 6.25. Fat is expressed by the equation,

$$F = (IL - 2.12 C - 1.69 P) : 3.78$$

where IL means the insensible water loss. The quantity of IL is obtained by subtracting from the weight of all introduced materials the weight of the excreted substances and the change in body weight.

On the basis of the consideration that Cl is practically the anion of the extracellular space (in the following: EC space), the change in the extracellular (in the following: EC) fluid can be computed from the change in the EC Cl concentration ($(Cl)_E$) and from the Cl balance (b_{Cl}) of the period. The initial EC volume in the equation (E_1) has been taken in a percentage corresponding to the age weight of the infant from the data published by FRØSHANSEN [13], corrected according to the measure of the initial water-loss calculated. At the end of the period the EC volume (E_2) is expressed by the equation,

$$E_2 = [E_1 (Cl)_{E_1} + b_{Cl}] / (Cl)_{E_2}$$

The initial and end EC Cl [$(Cl)_{E_1}$ and $(Cl)_{E_2}$] can be computed from the serum Cl[(Cl)_S] value by the following equation.

$$(Cl)_E = \frac{(Cl)_S}{0.95 \times (H_2O)_S} \quad \text{where}$$

$(H_2O)_S$ is the water content of serum, expressed in kg/litre, which can be obtained either directly, either by calculation from the serum protein value.

The change in EC volume (ΔE) is

$$\Delta E = E_2 - E_1$$

The change in the intracellular (in the following: IC) fluid (ΔI) is obtained by the following simple subtraction:

$$\Delta I = \Delta W - \Delta E$$

The changes in the EC and IC Na and K (ΔNa_E , ΔK_E , ΔNa_I , ΔK_I) can be calculated from the values for EC Na and K and from the balance (b_{Na} and b_K) on the basis of the following equations:

$$\Delta Na_E = E_2(Na)_{E_2} - E_1(Na)_{E_1}$$

$$\Delta Na_I = b_{Na} - \Delta Na_E$$

$$\Delta K_I = b_K - \Delta K_E$$

$(\text{Na})_E$ can be computed from the serum Na value $(\text{Na})_S$:

$$(\text{Na})_E = \frac{0.95 (\text{Na})_S}{(\text{H}_2\text{O})_S}$$

The $(\text{K})_E$ can be considered to be identical with $(\text{K})_S$.

With the change of $IC\text{ K}$ the b_K value was corrected according to the NPN value, taking into consideration that the N balance is less than the value measured when initially the NPN value was increased. The corrected N balance is

$$b'N = b_N - (NPN \times W) \quad \text{where}$$

W is the body water content. In our calculations this was taken also from the data published by FRIS-HANSEN [13].

It is customary to compute in K metabolism also the changes in the so-called cell K "in excess of nitrogen" ($\Delta K'_I$). This value shows whether the K balance has changed from tissue catabolism or from anabolism, or that the $IC\text{ K}$ balance is above it negative or positive. The equation is as follows:

$$\Delta K'_I = \Delta K_I - \Delta K_P, \quad \text{where } \Delta K_P \text{ is three times the nitrogen balance.}$$

The measurement of the change of the so-called osmotically active cell base (ΔB_I) has been an important point in our investigations. In experiments, ELKINTON *et al.* demonstrated that the total base in body fluids, as computed on the principle that the fluid spaces are osmotically identical, often diverges from the values obtained by direct measurement. It has been suggested that a change in the osmotic activity of intracellular bases would be responsible for this phenomenon. This change can be expressed also numerically, if we know the Na concentration of EC fluid $[(\text{Na})_E]$ and the change in total body water (ΔW). Supposing that the initial water content W_1 and the active base concentration of body fluid $[(B)]$ equals $(\text{Na})_E + 10 \text{ m Eq/L}$, the initial and final total osmotically active total base (B_1 and B_2) is

$$B_1 = W_1 \times B_1$$

$$B_2 = (W_1 + \Delta W) \times B_2$$

the predicted base balance (b_B) $b_B = B_2 - B_1$.

The change in the osmotically active base is expressed by the difference between the predicted (b_B) and the actually found ($b_{\text{Na}+K}$)

$$\Delta B_I = b_B - b_{\text{Na}+K}$$

Patient material and results

To facilitate a better appraisal and to control the reliability of the experimental methods, 3 infants judged to be normal and absolutely free from any symptom and sign of a disturbance in water—salt metabolism have been tested for water—salt balance. The results for the normal cases No. 1, 2 and 3 along with the pathologic cases are presented in *Table II*.

In two of the normal cases the body weight increased, in one it decreased. The positive or negative deviations of the electrolyte and N balance were, however, ascribed to the changes in weight and the balance values obtained in the normal infants were considered reliable.

In the following we shall discuss the electrolyte balance studies made in 4 cases of acute hypernatraemia. To facilitate a proper evaluation of the clinical pictures and the results, the case records will be reported in some detail.

Case No. 1. K. I., aged $4\frac{1}{3}$ months. Admitted March 13, 1957. Three days before admission the well-nourished and well-developed infant, weaned 2 months earlier had run a temperature of above 39°C . He had vomited twice, and passed loose stools once a day. The night before admission his condition had deteriorated.

On admission the baby was unconscious. The skin was pale, greyish, the lips were darkly cyanosed. The tongue was dry. Respiratory rate was 76/min. Low crepitans was audible in the left axillary line. The fontanel was sunken, there were craniotabes and enlargement of the costochondral junctions. The heart sounds were dull and the pulse was hardly palpable, uncountable. The liver reached to the umbilicus. Body temperature was continuously above 39°C . During examination liquid faeces were passed. Treatment was begun with the intravenous injection of 0.1 mg strophanthine and with lumbar puncture. In the CSF the cell count was 3, the Pándy test negative; total protein, 18 mg per 100 ml; sugar, 99 mg per 100 ml; chlorine, 145.5 mEq/L; alkali reserve 13.5 mEq/L.

A continuous drip infusion was started with $\frac{1}{2}$ Ringer, 5 per cent dextrose and 20 ml mol Na lactate to 1 litre of infusion fluid. The infant's condition at that time was apparently hopeless; in addition to the mentioned symptoms, extremely severe eclampsia developed. The attacks ending with asphyxia appeared with unchanged intensity over 8 hours. Meanwhile, symptoms suggesting intestinal obstruction also developed, with one episode of coffee-ground vomiting. Artificial hibernation with cocktail lytique was started and cooling compresses were applied until the fever began to subside. The extreme cyanosis suggested methemoglobinæmia and for this reason 5 mg of methylene blue was injected intravenously, before the result of spectroscopic analysis had been obtained. The balance studies began 9 hours after admission, after the administration of 400 ml infusion fluid. At that time the eclamptic convulsions still appeared, though with less intensity and frequency, but cyanosis was marked. To relieve the grave meteorism, a gastric tube was introduced, through which gastric lavage was made at 30-minute intervals, with 20 ml $\frac{1}{2}$ Ringer and 10 per cent dextrose solution. The gastric contents obtained were dark brownish-green in colour. The drip infusion was continued at a slow rate and 40 ml of plasma was injected by the intravenous route.

Next day the infant's condition improved, hibernation equilibrium had developed, the eclampsia had ceased, there was no more cyanosis, meteorism was relieved. Slowly, the gastric contents became clear. Now the tube was used simply for the introduction of fluids; potassium-enriched Ringer-dextrose solution was given, the intravenous infusion was discontinued. On that day no pathological stools were passed. From the third day on feeding was begun, increasing the dose gradually; before the period had been completed, full-value food appropriate at the patient's age could be administered over twice 24 hours.

Subsequent recovery was smooth. Faecal cultures were negative for pathogenic *E. coli* strains, *Shigella* and *Salmonella*. A chest X-ray showed paravertebral bundles on both, but mainly on the right, side, which disappeared by the time the patient was discharged. At discharge the baby was lively, cheerful and showed no nervous symptoms.

Case No. 2. O. Å. The well-developing infant 10 months of age, was admitted February 23, 1957. The illness had begun one day before admission. No pathological stools had been observed. After continuous fever of around 40°C for hours, convulsions had developed. Before advising the baby to hospital, the attending physician had administered cardiac drugs, lobelin, cooling baths, compresses, pyramidon, but the fever had not subsided.

On admission the baby was in a most serious condition and was unconscious. The skin was pale, grey, the lips were cyanosed. The pulse was weak, with a rate of above 200/min. Over the lungs occasional rales were heard. The mucosae were hyperaemic, cyanosed and dry. The fontanel was sunken. Meningeal symptoms were absent. The muscles were hypertonic, but there were no convulsions. Body temperature was 39.7°C . After admission one slightly mucous stool was passed. The chest X-ray showed no pneumonic shadow. In the slightly blood-tinged CSF the Pándy test was weakly positive, the cell count 10, Cl 144 mEq/L, alkali reserve 16.5 mEq/L, sugar 119 mg per 100 ml.

Hibernation, combined with cooling with cold compresses was instituted to alleviate the hyperpyrexia until body temperature had become normal, and a continuous drip infusion first with $\frac{1}{2}$ Ringer-dextrose, then, after the lumbar puncture, with $\frac{1}{3}$ Ringer-lactate-dextrose. Meanwhile, 70 ml of plasma was injected intravenously.

The experimental period began immediately following admission. As a result of the treatment, body temperature became normal, tachycardia subsided in 4 hours, the respiratory rate decreased. 20 hours following admission the infant was still pale, cyanosed, slightly restless; the pulse rate was 160/min., its quality also improved. Until that time no urine was voided. The infant accepted a few spoonfuls of tea. The first urine was voided 10 hours later. By then circulation had much improved, the pulse rate was 144/min. There was still no stool passed. Tea with sugar and 0.3 per cent KCl was given at regular intervals. Then, feeding was

begun. For two days before ending the period the meals were appropriate for the age and weight of the infant, who was then well. Stools were normal. On discharge no pathological nervous symptoms were observable, the baby was cheerful and lively.

Case No. 3. R. M., an infant born with 2200 g, artificially nourished, moderately dys trophic, aged 5 months, was admitted February 16, 1957. One day before admission high fever and, around dawn, dyspnoea had developed. The baby was admitted in the early afternoon. On admission, remarkably rapid breathing with diffuse rales over the lungs, dullness over the right diaphragm, in one area coarse respiration, ample crepitus were found. There were laxness and moderate dehydration. The abdomen was swollen, the liver enlarged. Daily 1 million units of penicillin and 0.40 g streptomycin, as well as a slow drip infusion with $\frac{1}{2}$ Ringer were started.

The test period began 2 hours after admission, when serum Na was 167 mEq/L, i. e. hypernatraemia was considerable. In a few hours the baby became very restless, more and more cyanosed. After an episode of vomiting convulsions developed and continued overnight. The instituted treatment was continued, strophanthine and aureomycin were administered. In the phase of extreme restlessness artificial hibernation was started. By dawn, the convulsive state passed over into a peculiar form of respiratory distress. For about 5 minutes the infant breathed with maximum chest excursions, then breathing became more and more spastic and finally there followed a 1 minute period of apnoea during which the clonic convulsions ceased, the infant appeared lifeless. The apnoeic period ended gradually and in about 1 minute breathing again increased to a maximum intensity. Such episodes occurred first every 15 minutes, then at 5-minute intervals. Bloody vomiting and intestinal paralysis also developed. A new sample of venous blood was taken and analysed. The results were: potassium, 2.3 mEq; pH, 7.14; total CO₂, 22 vol per cent. To lessen the acidosis, 10 ml molar sodium lactate was injected intravenously and, in spite of the anuria, 20 per cent potassium (in the form of Darrow's solution) was added to the drip infusion fluid. To relieve the ileus, a gastric tube was introduced and the stomach was lavaged with $\frac{1}{2}$ Ringer-dextrose solution with potassium added. Respiration improved and $1\frac{1}{2}$ hours after introducing the new measures it became absolutely normal. Still, it took some more hours for the general condition to improve. Finally, circulation became normal and the meteorism disappeared. X-ray examinations showed initially a loss in the air content of the right lung as a whole and the presence of a nut-sized bronchopneumonic shadow at the superior pole of the right hilus. Later, the pattern became normal. At the time of the second blood sampling, when the patient's condition was extremely grave, in the CSF the Pándy test was negative, the cell count 3, sugar 140 mg per 100 ml, Na 149 mEq/L, Cl 112.6 mEq/L. The introduction of fluids through the gastric tube was begun early on the third day. On that day feeding was also started and on completion of the first period 90 cal/kg could be given. At that time the water—salt balance was not yet in equilibrium, latent oedema must have been present, since in spite of the ample feeding the infant lost 120 g during the next 4 days. Owing to technical reasons from among the data obtained in the second period only those for the final blood tests could be evaluated.

Subsequently, recovery was uneventful. No nervous symptoms persisted and a few weeks later the infant was discharged with due body weight.

Case 4. J. S., aged 7 months, of average development and weight. The condition of this baby was not so serious as that of the preceding case. Two days before admission the infant had had fever and had vomited a few times; stools had been normal. On admission a serious condition, increased muscle tonicity, reduced turgor, restlessness, scared look were found. Body temperature was about 40° C. The oral mucosa was dry, the tongue coated. Over the lungs, coarser basal breathing and a few rales were audible. Pulse rate was 180/min., the pulse readily suppressible. Heart sounds were clear. Meningeal symptoms were absent. Chest fluoroscopy showed rough bundles in both cardio-diaphragmal angles, otherwise the finding was negative. Bacteriological study of the stools revealed the presence of neither pathogenic E. coli nor Shigella, nor Salmonella. In the CSF the Pándy test was negative; the cell count $\frac{3}{3}$; total protein, 0.020 per cent; sugar, 73 mg per 10 ml; Cl, 145.5 mEq/L; alkali reserve, 13.7 mEq/L. The test period was begun immediately after admission.

At first $\frac{1}{2}$ Ringer-dextrose, then, after the CSF results had been obtained, $\frac{1}{3}$ Ringer-lactate dextrose were given, in the form of a slow constant drip infusion. Liquid stools were passed twice and for this reason aureomycin was injected intravenously for two days, followed by terramycin by mouth. Next day (one day after admission) the baby's condition was considerably improved, the fever subsided, respiration was normal and there was no vomiting. On the third day feeding was begun with 40 cal/kg. As this was tolerated well, the full dose c or responding to the baby's age was given. Tea was given in ample volumes throughout.

The pathomechanism of the dehydration due to salt and water deficiency, the form most often encountered in practice, is well-known. To facilitate comparison, we repeated the studies in a moderately severe case of dehydration due to water and salt deficiency.

Case No. 5. Ny. L., aged 4 months. Admitted March 22, 1957. For two days before admission major volumes of liquid faeces had been passed, causing a considerable loss of body weight. On admission, the muscles were flabby and dryness of the oral mucosa, sunken fontanel, 39° C fever were found. During admission liquid stools were passed, followed by a short episode of eclamptic convulsions, which disappeared completely within a short time after the administration of chlorpromazine by the intravenous route. Cold compresses were applied and the fever subsided. Results of CSF analysis: Na, 135 mEq/L; Cl, 125 mEq/L; alkali reserve, 17.5 mEq/L; sugar, 94 mg per 100 ml. Pády's test showed a very slight opalescence; the cell count was 10/3, protein 0.30, minute reduction according to Ferencz 1'30''. Treatment consisted of plasma infusion (30 ml), continuous drip infusion with $\frac{1}{2}$ Ringer — 10 per cent dextrose solution, aureomycin intravenously for 2 days, then terramycin by mouth. As a result of the rehydration, the patient's condition improved rapidly, the skin resumed its normal colour, circulation became normal and the baby was normally conscious. 8 hours after admission tea with 0.3 per cent KCl dissolved in it was given.

The experimental period began immediately after admission. The infant could be fed normally on the third day, when the stools were also normal. Bacteriological tests did not reveal pathogenic organisms in the faeces.

Discussion

(i) *Characteristic clinical features.* In a previous report (BODA and KISS [8]), in which an account was given of our studies on electrolytes in the organs of infants dead with acute hypernatraemia, we have already discussed the characteristic clinical features of our cases. There was a difference between these patients and those in whom dehydration, the loss of water and salts, was the leading symptom. In the former case the onset was usually sudden, some of the up to then perfectly healthy infants died within the first 24 hours. There occurred no significant loss of weight. The common symptoms were intractable hyperpyrexia and disturbance of consciousness; they were often accompanied by nervous symptoms, restlessness, intense convulsions. Signs of a severe impairment of vital functions also developed, such as extreme hyperventilation and dyspnoea, tachycardia in excess of the critical frequency, all the characteristic clinical and ECG signs of the coronary failure described by KISS [14], anuria indicative of renal failure, a considerable increase of NPN in blood, paralytic ileus. The post-mortem changes were poor, as compared to the acute symptoms; characteristic features were a grave parenchymatous degeneration of organs, cerebral oedema, as well as the absence of any well-definable fatal change in the organs.

The data in that report [8] concerned infants who had died. In the present paper we presented evidence obtained in cases in which the serious disease had a favourable outcome so that it was possible to make the measurements required in balance studies. In all the cases consciousness was severely impaired. The condition of two infants was for several hours judged to be certainly fatal. High fever and convulsions were common features; in spite

of all the therapeutic attempts to relieve the convulsions, these persisted even after fever had subsided. On the other hand, diarrhoea, the commonest cause of dehydration, was not excessive and the stools, although liquid, were not voluminous. For this reason the known symptoms of fluid loss were comparatively mild.

The identity of these cases with those described in our previous report [8] has been emphasized by the fact that pathogens or some organic disease could not be demonstrated in any of them. In one case only was there pneumonia present and even in diarrhoeic stools the bacteriological cultures were negative.

The relationship of our cases to the "hyperventilation toxicosis" of KERPEL-FRONIUS [1], the "hyperventilation syndrome" of RAPOPORT [2], the "acute coronary circulatory failure" of GEGESI-KISS [14] and to the "neurotoxic syndrome" of LEVESQUE [15] has been analysed in the previous report [8]. On the basis of the recent study by HUNGERLAND *et al.* [16], who observed severe hypo- and hypernatraemia in cases of encephalitis, it has been suggested that encephalitis might be in the background of the clinical picture. Nonetheless, we are convinced that, in spite of the presence of marked neurological symptoms, our cases were not associated with encephalitis. The CSF was tested in every case, because we always determine the ionic state of the organism by analysing the CSF [17] and in none of the cases was the composition of the CSF indicative of encephalitis. The high sugar values were ascribed to the convulsions. The presence of encephalitis was further discredited by the fact that the patients were fully conscious after the acute general symptoms had subsided and all the infants recovered without any residual symptoms. In addition to the fluid therapy to be discussed later, we administered tetracyclines. In 3 cases artificial hibernation was also instituted. This measure had a beneficial effect on hyperpyrexia, hyperventilation and tachycardia, but was not always capable of relieving the convulsions and of ameliorating the general condition.

(ii) *The results of the direct measurements* are presented in *Table I*. Serum sodium ranged from 155 to 167 mEq/L and the Cl level was also elevated. By the end of the test period these values approached the normal, but in several cases did not reach it, in spite of the fact that the clinical picture suggested the reestablishment of equilibrium. The initially high serum NPN levels (varying from 69 to 102 mg per 100 ml) were normalized by the end of the period. Body weight increased in all cases. The nitrogen balance was unequivocally negative, indicating that during the experiment no increased tissue catabolism had taken place. It was remarkable that, in spite of the negative nitrogen balance and the presence of hypernatraemia, the infants retained bases during reparation, at least the potassium balance was positive in every case. The sodium balance had also to be taken for positive in all the 3 grave

Table I

	Plasma electrolytes and body weight at beginning and end of balance period					Infusion (above) and food (below)					Urine (above) and Faeces (below)					Balance			
	Na ⁺ m. Eq.	K ⁺ Eq.	Cl ⁻ /L	HCO ₃ ⁻ plasma	Wt. gr.	H ₂ O g	N g	Na ⁺ m.	K ⁺ Eq./L	Cl ⁻	H ₂ O g	N g	Na ⁺ m.	K ⁺ Eq./L	Cl ⁻	N g	Na ⁺ m.	K ⁺ Eq.	Cl ⁻ /L
Case 1. K. J. 4 mo. Balance period : 13. III.—19. III. 1957.	158	5.3	111.1	13.5	5190	399	—	41.3	24.4	62.3	1904	9.22	108.8	83.6	128.2	—3.83	—14.6	+8.7	—3.83
	138	4.9	109.2	—	5100	2600	5.92	54.1	68.2	47.0	50	0.53	1.2	0.3	1.4				
Case 2. O. A. 10 mo. Balance period : 23. II.—1. III. 1957.	167	5.3	128.7	16.5	8040	1774	0.02	115.8	16.3	92.2	1866	13.67	115.0	80.8	133.1	—4.34	+71.3	+33.1	+34.1
	148	4.0	111.9	—	8630	2653	9.91	72.2	104.7	72.2	115	0.60	1.7	7.0	1.2				
Case 3. R. M. 4 mo. Balance period : 16. II.—20. II. 1957.	162	4.1	120.1	13.0	3180	864	0.07	131.6	40.4	123.8	1010	4.40	113.4	38.3	61.9	—2.72	+74.3	+30.7	+28.5
	148	4.6	112.0	—	3420	895	1.61	12.6	22.4	12.4	—	—	—	—	—				
Case 4. J. S. 7 mo. Balance period : 21. III.—26. III. 1957.	155	4.1	118.0	13.6	6900	1095	—	103.6	13.4	81.2	1057	8.20	140.0	52.2	120.6	—4.57	—6.0	+1.35	—10.8
	145	4.0	95.5	—	7010	1590	3.68	30.3	40.9	28.9	15	0.05	—	0.8	0.4				
Case 5. Ny. L. 4 mo. Balance period : 22. III.—26. III. 1957.	139	2.9	102.4	17.5	4470	615	—	50.1	17.2	64.7	1413	4.17	48.3	47.3	52.1	—1.1	+33.5	+11.5	—42.7
	145	4.7	92.3	—	4740	2496	3.86	31.9	42.8	30.2	8	0.79	0.2	1.2	0.1				

Table II

Initials	Age months	<i>IL</i>	<i>ΔW</i>	<i>ΔE</i>	<i>ΔI</i>	<i>ΔNa_E</i>	<i>ΔNa_i</i>	<i>ΔK_i</i>	<i>ΔK'_i</i>	<i>ΔLBM</i>	<i>b_B</i>	<i>b_{Na+K}</i>	<i>ΔB_i</i>	<i>Wt_i</i>
Normal														
R. M.	7	34	-19.5	-13.4	-6.1	-1.51	+1.98	-0.77	-0.64	-0.12	-2.1	-0.66	-1.55	6220
S. M.	2	46	+16.5	+4.9	+11.6	+0.79	+0.03	+0.98	-0.18	+11.6	+1.89	+1.81	+0.18	3265
K. I.	3	63	+16.4	-1.4	+17.8	-0.73	-1.27	+2.11	+1.65	+4.6	+0.95	+0.73	+0.87	4115
Hypernatraemia														
K. I.	4	28	+37.2	-25.4	+62.6	-8.14	+5.27	+1.93	+3.03	-11.0	-10.63	-1.16	-9.47	5079
O. Å.	10	47	+113.7	+68.5	+45.2	+4.35	+4.02	+3.86	+4.04	-1.87	+5.23	+13.1	-7.87	8030
R. M.	4	46	+120.0	+204.3	-84.3	+26.8	-17.2	+7.78	+9.93	-21.5	+10.3	+18.76	-8.46	3158
J. S.	7	28	+30.0	+39.6	-9.6	+3.41	-4.28	+0.03	+1.25	-12.2	-2.23	-0.67	-1.57	6900
Hyponatraemia														
Ny. L.	4	40	+63.4	+126.0	-62.6	+19.7	-12.2	+1.87	+2.6	-7.41	+14.2	+10.1	+4.06	4460

cases, considering that in the 3rd case 400 ml salt-containing fluid had been administered before the onset of the experiment.

(iii) *The calculated values for the fluid spaces*, as determined on grounds of the equations discussed earlier, are presented in *Table II*, computed per kg body weight, except for the IL (insensible water loss) data, which are given per kg per day.

The data in *Table II* reveal that during the experiment body water content increased in every case. The increase was due mainly to the increased tissue catabolism and less to the gain in weight resulting during reparation. This means that at the beginning of the period dehydration was undoubtedly present.

The data also show that mainly the EC space was affected by the fluid deficiency. Taking into account that in case 1 the period had been preceded by an infusion of fluid, the volume of the EC space increased in the 3 serious cases. As compared to this shift, the IC space either slightly increased or was reduced during reparation. The maximum values for the changes in the IC fluid are presented. Discounting eventual errors in the calculations, the values may actually have been only smaller.

Considering the hypernatraemia, this has been suggested to have been due either to an overdosage of salt, or to salt retention resulting from a disturbance of regulation. In some reports [6, 19] there is actually evidence of salt overdosage. This possibility was excluded by the fact that in our cases 2 and 3 the base balance was positive, *i. e.* notwithstanding the initial hypernatraemia the organism retained salt. (Since in case 1 an initial fluid infusion had been given, the base balance must be considered positive in that case, too.) The slight negativity of the base balance in case 4 does not affect this conclusion.

As far as the retention of single bases in the individual fluid spaces is concerned, the data in *Table II* reveal that, in spite of the initial hypernatraemia, the sodium content of the EC space as a whole increased during reparation. There was no clear-cut change in the sodium content of the IC space. It is of particular practical significance, however, that at the peak of the serious condition, especially in case 2, there was potassium deficiency in the IC space. It should be emphasized that in the initial phase of reparation potassium retention was associated with a negative nitrogen balance; thus, the potassium retention was in fact due to the initial potassium depletion of the IC space. Our most interesting observation was that, as ELKINTON and DANOWSKI also pointed out, the osmotic activity of cellular base had decreased in each case of hypernatraemia tested. This observation is a new contribution to the now much-discussed problem of the mechanism of cell hydration.

Cellular swelling of metabolic origin

In recent years, evidence has been accumulating to contradict the view that the water content of cells is being determined exclusively by the osmotic pressure of the EC fluid. In animal experiments ELKINTON and DANOWSKI [20] found considerable differences between the values predicted on basis of that earlier view and the actually measured ones, and expressed that difference by the ΔB_I value, the value indicating the change in the osmotic activity of cell bases. Recent investigations have shown, however, that the negativity or positivity of ΔB_I can be explained not only by the increase in osmotic activity of intracellular bases or the formation of inactive complex linkage by some of the previously ionized intracellular bases.

OPIE [21], ROBINSON [22], as well as CONWAY and McCORMACH [23] demonstrated that *in vitro*, even without changes in the osmosis of EC fluid, the cells react in an equal manner, with considerable swelling, to a variety of injuries (CCl_4 , chloroform, potassium chromate, anoxia, cold). This phenomenon is reversible. Cellular oedema can be abolished by restoring to normal the intracellular energy processes. HAMBURGER and MATHÉ [24] succeeded in proving in animal experiments that this rule applies to the living body as a whole, so that this mechanism must play a more important role than the osmotic factor.

The results of our present balance studies have supported our earlier assumption in that it is the metabolic swelling of cells that is in the centre of the disturbance of water—salt metabolism involved in acute infantile hypernatraemia. According to this view, the negative ΔB_I found by us in the stage of reparation indicates that, as long as the condition of the patients was poor, the cells were swollen; when the equilibrium was restored, the volume of the IC fluid decreased. The numerical data in *Table III* reveal that the above outlined mechanism of cellular swelling has a considerable influence on the water—salt metabolism of the organism as a whole. We have computed the amount of water corresponding to the numerical value of ΔB_I per 1 liter of IC and EC fluid. It is seen from *Table III* that, for example in case 2, the 1 litre of intracellular water rose by 123 ml at the expense of the narrowed

Table III

Initials	Age mo.	Water balance expected in experiment, ml	Water balance measured in experiment, ml	Difference ml/L body water	Expansion of IC space ml/L IC water	Narrowing of EC space ml/L EC water
K. I.	4	352	189	49	+ 80	- 128
O. Á.	10	1310	913	83	+ 123	- 197
R. M.	4	535	429	52	+ 86	- 135
J. S.	7	270	207	14	+ 23	- 37

EC space. The same amount of fluid meant an even greater loss (197 ml/L) on the side of the EC space.

In our cases the process of metabolic cellular swelling was accompanied by moderate dehydration. In *Fig. 1* we illustrate schematically the situation arising as a result of the increasing difference between the fluid spaces. Column 1 shows the fluid spaces at the peak of the severe illness, at the beginning of the balance experiment. The distribution is determined by the actual rate of dehydration and the shift in the fluid space. Column 2 illustrates the situa-

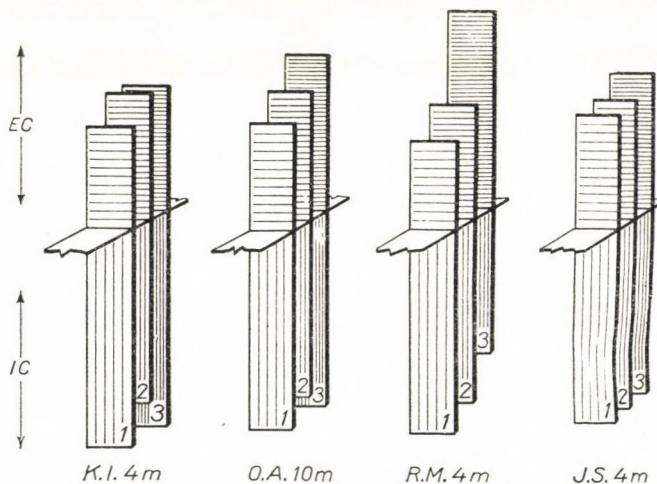


Fig. 1. Representation of the shift between fluid spaces

Column 1: The fluid spaces at the peak of the serious condition, at the beginning of the balance experiment. Dehydration and the shift in fluid spaces combine to determine the distribution

Column 2: The fluid spaces, as they would be if distribution were determined solely by dehydration

Column 3: The fluid spaces at equilibrium, at the end of the stage of reparation, on completion of the balance experiment

tion that would arise if the mechanism of metabolic cellular swelling did not take part in the process and dehydration alone would be responsible for the distribution. Column 3 shows the final equilibrium between the fluid spaces at the end of the balance experiments. It is clear from *Fig. 1* that a considerable metabolic cellular swelling means an additional grave damage to the organism affected by dehydration.

However seriously the body is affected by it, the process of metabolic cellular swelling is only a secondary phenomenon. The primary one is an impairment of cellular energy exchange. Here we must refer to an earlier series of experiments in which ample evidence was obtained to prove that the cause of metabolic cellular swelling is a disturbance in the energy exchange.

In our observations made with FERENCSZ [25, 26] it has been demonstrated that in infantile toxicosis aggressive reducing substances accumulate in body fluids; most of these substances originate from the degradation of purines, which are not only the building stones of cells, but also their most important source of energy [26, 28]. The humoral factors (in blood and cerebrospinal fluid) appear to inhibit metabolism itself, at least in the Warburg apparatus they greatly reduced the sugar uptake of cells [29]. The phenomenon is not a specific one. Such an effect was found by us to be exerted by the serum from infants in toxic states due to different conditions, as well as by sera from animals with experimentally induced traumatic shock [30]. These data suggest that the phenomenon of metabolic cellular swelling is not a metabolic disturbance peculiar to a certain type of infantile hypernatraemia, but a response to any noxious agent sufficiently potent to impair the energy exchange of cells. It has to be mentioned that in the disturbance of water and salt metabolism caused by experimental carbon tetrachloride poisoning [18] the anatomical equivalent of the pathophysiological process of metabolic cellular swelling is the well-known parenchymal degeneration, or the so-called cloudy swelling of cells. Should this assumption be confirmed by adequate data, the common post-mortem finding of cloudy swelling would supply relevant information as to the origin and significance of the process.

Practical conclusions

The finding that in infantile hypernatraemia the disturbance of water and salt metabolism is merely a secondary sequel to the impairment of cellular energy exchange, puts into a new light the clinical observation that in such cases the parenteral administration of fluid has no such dramatic effect as in the conditions characterized by salt and water deficiency, in which anhydramic circulatory shock is in the axis of the pathological process. Nevertheless, there were also changes which could be corrected by parenteral salt and fluid administration. The data at the same time have outlined the principles to be followed when prescribing the fluid therapy in such cases.

It is of great practical importance to realize that in infantile hypernatraemia the basic process is not a simple hypertonic dehydration, in which the body loses disproportionately great amounts of water. Should one introduce so much fluid as would dilute the concentrated body fluids according to the measure of extracellular hypertonicity, the hypertonic fluid introduced would be far in excess of the permissible volume. This would mean a serious overdosage of fluid and by so acting the metabolic cellular swelling would be complicated by cellular overhydration. Such patients require much less fluid than what would follow from the grade of hypernatraemia in the cases of true hypertonic weight-loss dehydration.

Similarly significant was the observation that, notwithstanding the hypernatraemia presenting itself with the usual symptoms, the babies must be given salts. To improve renal function, sodium should anyway be administered in the course of infusion therapy. More important than this is the circumstance that the regenerating patients need considerable amounts of potassium. The potassium deficiency in one of our cases manifested itself with grave clinical symptoms (marked meteorism, ECG changes). This means a broadening of the field of potassium therapy, which has represented such a great advance in the treatment of the different pathological conditions associated with disturbances of water and salt metabolism. In the cases under discussion, every effort must be made to administer as much potassium as only possible, without, however, involving the danger of intoxication.

SUMMARY

To elucidate the pathomechanism of infantile acute hypernatraemia, water and electrolyte balance studies have been carried out.

(i) It has been shown that the condition does in fact involve water loss, but a much smaller one than what could explain the development of hypernatraemia.

(ii) The earlier assumption has been confirmed that in hypernatraemia the metabolic cellular swelling results in a shift between the fluid spaces; the intracellular space expands and the cells swell at the expense of the narrowed extracellular space. All these are the sequel to a disturbance in cell metabolism.

(iii) In the course of fluid therapy it should be borne in mind that patients with acute hypernatraemia require comparatively less fluid. In contrast with this, during the stage of reparation higher doses of salts (mainly of potassium) are required than if water loss were the sole cause of the condition.

REFERENCES

- KERPEL-FRONIUS, E.: Z. ges. exp. Med. **85**, 235 (1932).
- RAPOPORT, S.: Amer. J. Dis. Child. **74**, 628 (1947).
- RAPOPORT, S.: Ann. Paediat. **176**, 137 (1951).
- KERPEL-FRONIUS, E., VARGA, F., KUN, K. and VÖNÖCZKY, J.: Ann. Paediat. **177**, 1 (1951).
- FINBERG, L. and HARRISON, H. E.: Pediatrics **16**, 1 (1955).
- SKINNER, A. L. and MOLL, F. C.: Amer. J. Dis. Children **92**, 562 (1956).
- BODA, D. and KISS, S.: Helv. paediat. Acta, **10**, 17 (1955).
- BODA, D. and KISS, S.: Acta Med. Hung. **9**, 97 (1957).
- LOWRY, O. H. and HASTINGS, A. B.: J. biol. Chem. **143**, 257 (1942).
- PHILLIPS, R. A., VAN SLYKE, D. D., HAMILTON, P. B., DOLE, V. P., EMERSON, K. JR. and ACHIBALD, R. M.: J. biol. Chem. **183**, 305 (1950).
- RAPPAPORT, F.: Klin. Wschr. **16**, 1190 (1937).
- ELKINTON, J. R. and DANOWSKI, T. S.: The body fluids. Williams and Wilkins, Baltimore 1955.
- FRIIS-HANSEN, B.: Changes in body water compartments during growth. Acta paediat. Suppl. 110.
- KISS, P.: Arch. Kinderh. **125**, 124 (1942).
- LEVESQUE, J., BASTIN, R. and LAFOURCADE, J.: Sem. hôp. Paris **25**, 3716 (1949).
- HUNGERLAND, H., VOGTHERR, H. and WEBER, H.: M̄schr. Kinderheilk. **104**, 147 (1956).
- FERENCS, P. and BODA, D.: M̄schr. Kinderheilk. **102**, 227 (1954).
- BODA, D. and GALAMBOS, M.: MTA Biol. Orvostud. Oszt. Közl. **8**, 172 (1957).
- PRADER, A. and ROSSI, E.: Helvet. paediat. Acta, **4**, 482 (1949).
- ELKINTON, J. R., WINKLER, A. W. and DANOWSKI, T. S.: Yale J. Biol. Med. **17**, 838 (1944),

21. OPIE, E. L.: *J. exp. Med.* **89**, 185 (1949).
22. ROBINSON, J. R. and McCANCE, R. A.: *Ann. Rev. Physiol.* **14**, 115 (1952).
23. CONWAY, E. J. and MCCORMACH, J. I.: *J. Physiol.* **120**, 1 (1953).
24. HAMBURGER, J. and MATHÉ, J.: *Métabolisme de l'eau*. Flammarion, Paris 1952.
25. FERENCSZ, P. and BODA, D.: *Gyermekgyógy.* **1**, 32 (1950).
26. FERENCSZ, P. and BODA, D.: *Ann. paediat.* **175**, 459 (1950).
27. BODA, D.: *Acta Med. Hung.* **9**, 85 (1956).
28. BODA, D.: *Acta Med. Hung.* **9**, 97 (1956).
29. BODA, D. and KISS, S.: *Acta paediat.* **46**, 177 (1957).
30. BODA, D.: *Kísérleti Orvostud.* **9**, 185 (1957).

NEW TYPES OF RADIOCOBALT SOURCES IN GYNAECOLOGY*

By

F. VÁNDOR and L. BOZÓKY

DEPARTMENT OF GYNAECOLOGY NO. 2 OF THE MEDICAL UNIVERSITY OF BUDAPEST
AND THE INSTITUTE FOR ONKOLOGY

(Received 5 February, 1959),

Radium treatment of cancer of the uterus has a long and successful past. Owing to its favourable properties, radiocobalt may be used whenever radium treatment is indicated.

On request by the Isotope Committee we have prepared and put to the test new radiocobalt sources at the Department of Gynaecology, Medical University of Budapest.

In the present report we shall deal with cobalt globes suitable for treating cancer of the uterine body and cobalt rods for the treatment of cancer of the cervix.

I. Cobalt globe applications

An essential requirement in the treatment of carcinoma of the uterine body is that the organ as a whole be irradiated evenly, with special attention to the fundus and tubal angles. The carcinomatous uterine cavity is often dilated, irregular in shape and it frequently happens that the rod-shaped radiation sources of old type, which are still being used, will insufficiently irradiate tumours in the fundus and tubal angles.

Small sources of radiation completely filling the uterine cavity provide an optimum distribution of irradiation. HEYMAN's pack method and the use of the ovoids of RIES are advantageous from this respect. These two methods considerably improved the efficiency of radiation therapy of cancer of the uterus.

The cobalt-pearl technique (including the best-known method of cobalt pearls of BECKER and SCHEER) has been developed on the same principles.

The cobalt pearls can so fill the uterine cavity that an even distribution of radiation throughout the uterus is achieved.

It has been shown, however, that the gold coating of cobalt pearls soon falls victim to corrosion and as a result the pearl cannot be considered safe [3, 5, 8]. Active cobalt may escape through the crevices in the coating and may endanger the patient and staff alike. In contrast with this, cobalt con-

* This work was supported by the Isotope Committee of the National Atomic Energy Authority.

tained in a plastic capsule is in fact a "closed" preparation. This new form has been introduced by GAUWERKY.

The plastic globe used by us differs from GAUWERKY's applicator in that the central thread-leading bore has been replaced by bores on the two sides. As a result, complicated closing apparatuses requiring precise and costly mechanical work are not needed and the globes can be shaped easily, at low cost. Moreover, fixation by two threads has the advantage of not letting the pearls to turn around the thread and to wedge in at removal.

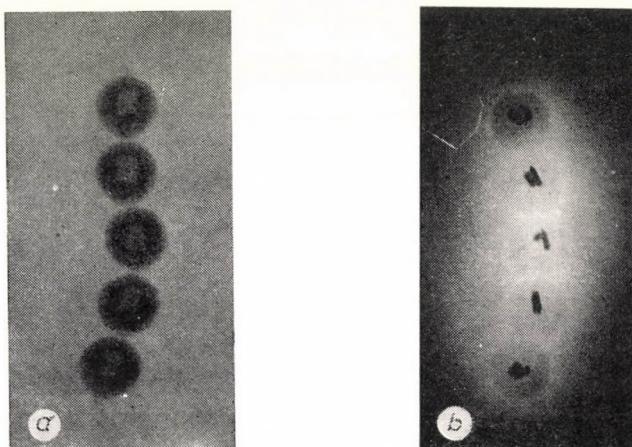


Fig. 1. a) Plastic globe series; b) Autoradiogram of globe series charged with radiocobalt

The globe is prepared of "Danamid", a product of the Hungarian Plastics Research Institute. Danamid becomes liquid above 210° C, thus withstands boiling. The cylinder-shaped cavity (3.5×3 mm in size) in the centre of the globe measuring 8 mm in diameter is closed by means of plastic screw stoppers (Fig. 1).

A sufficient number of radiocobalt wires is placed in the cavity, the stopper painted with plastic glue is screwed in place, and the cobalt globe is ready for use. Repeated sterilization tests showed that there is no escape of radiation from the globes thus sealed.

Before beginning treatment with the cobalt globe we must determine the size and shape of the uterine cavity by hysteroscopy, under antibiotic protection, in order to assess in advance how many globes may be placed into the cavity. If we force into the uterine cavity more globes than it can hold, we may cause perforation. When, on the other hand, a big uterine cavity is not filled to capacity, treatment will be insufficient.

Fig. 2 illustrates the uterus, as it appears after hysteroscopy and after filling with cobalt globes.

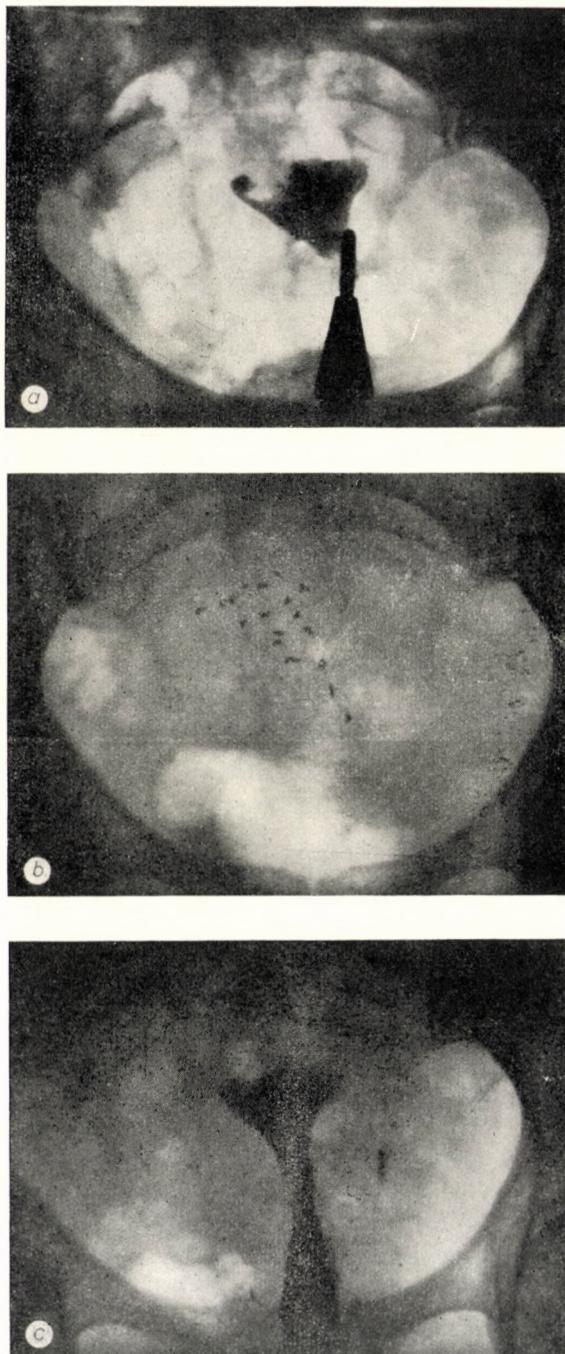


Fig. 2. a) Hysteroangiographic appearance of cancer of the corpus ; b) Cobalt globes filling evenly the uterine cavity ; c) Hysteroangiography 4 weeks later. No tumour is visible. At operation scar tissue was found at the site of the tumour

Next, we determined the isodose curves around the uterus filled with cobalt globes, using 10 to 15 and 20 globes, respectively. The cervix contained 5 globes in every case. The results are shown in Figs. 3, 4 and 5.

Without being influenced by the number of globules, the isodose curves are characteristically wider in the area of the fundus and run in the shape of a hand-mirror around the uterus, indicating that irradiation is evenly distributed over the whole uterus and that sufficient doses reach the fundus as well as the tubal angles.

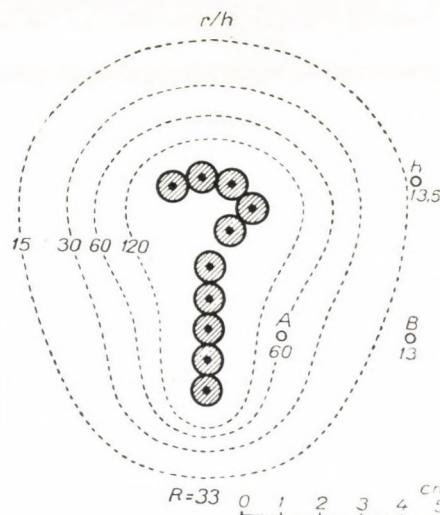


Fig. 3. Isodose curves for 10 radiocobalt globes (3 mC, a total of 48 mg Raeequ.)

This is certainly not the case when rod-shaped applicators are used. In this instance the isodose curve is ovoid in shape and even when the applicator reaches the fundus the maximum dose of radiation is found near the internal orifice of the cervix, so that to ensure sufficient irradiation of the fundus and the tubal angles, the cervix must be exposed to excessive doses.

At treatment with cobalt globes the maximum activity is in the desired area, *i. e.* in that of the corpus. The low-lying maximum point with the rod-shaped applicators exposes the rectum and bladder to unduly high radiation.

Several smaller rodlets undoubtedly produce a more even distribution of radiation than does one intrauterine rod, but there are inactive parts of considerable size and thus the elongated source cannot ensure an optimal distribution of the dose, especially at the upper pole.

As to the dosage, it should be pointed out that computing in mg/hour is not reliable, because of the variable position of the sources and differences in the size of the uterus. Uterine mucosa and muscle tolerate very high doses. The dose supplied by the cobalt globes should be determined in regard to the

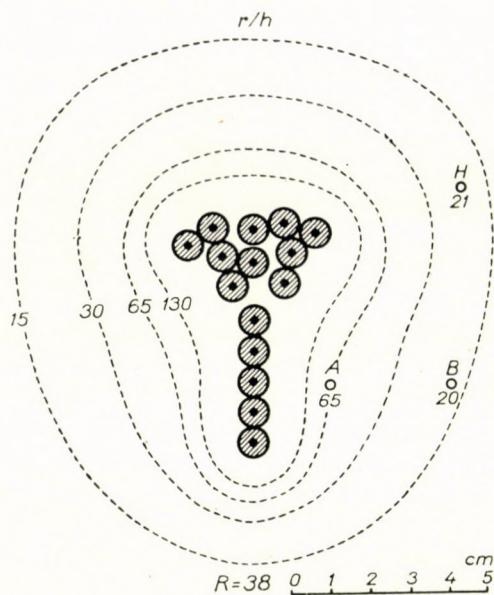


Fig. 4. Isodose curves for 15 radiocobalt globes (3 mC, a total of 72 mg Raaequ.)

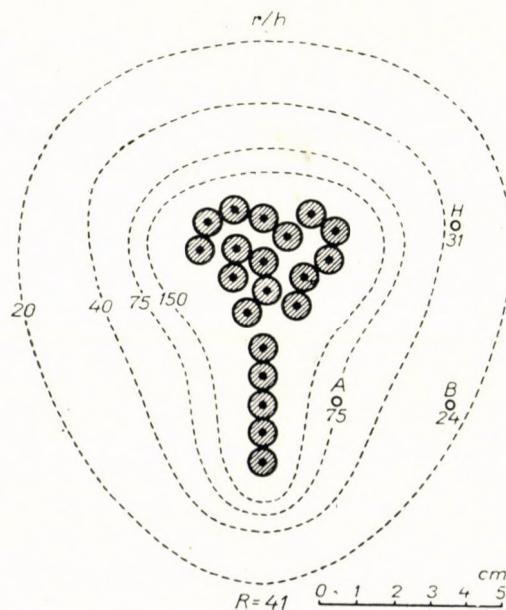


Fig. 5. Isodose curves for 20 radiocobalt globes (3 mC, 72 mg Raaequ.)

tolerance of adjacent organs, such as first of all the intestines, and not on the basis of the higher tolerance of the uterus proper, just as it is done with the pack method of HEYMAN.

On the basis of the investigations by HEYMAN, REUTERWALL and BENNER, a maximum intestinal load of around 3000 rep. should be accepted as the dose to be delivered on one occasion, when determining the dosage time with the pack method.

The duration of radiation treatment with a maximum intestinal exposure of 3000 rep. and with a different number of intrauterine globes (as determined from our isodose curves) is shown in *Table I*.

Table I

Number of globes	mg Ra aequ.	r/h on intestine	Intestinal exposure rep.	Duration of treatment	mg-hr
10	48	120	3000	25	1200
15	72	130	3000	23	1660
20	96	150	3000	20	1920

The data in *Table I* show that with a low number of globes and a small uterus the permissible intestinal load of 3000 rep. is attained with 1200 or 1660 mg-hr.

Thus, when the usual dose of 2000 mg-hr is delivered in a small uterus, intestinal exposure will be considerably greater, as it is shown by *Table II*.

Table II

Number of globes	mg Ra aequ.	r/h on intestine	mg-hr	Hour	Intestinal exposure rep
10	48	120	2000	42	5040 (= 3000 + 2040)
15	72	130	2000	28	3640 (= 3000 + 640)
20	96	150	2000	21	3150 (= 3000 + 150)

This means that with a small uterus holding a small number of globes the intestinal overdose will be considerable and for this reason it is imperative to calculate in rep. units.

Provided the uterine cavity is completely filled, the favourable distribution of the dose results in a more intensive irradiation of the fundus and the

tubal angles than the tolerance dose measured on the outer surface of the uterus.

To compute the required duration of treatment, instead of concluding from the isodose curves, it is advantageous to measure directly the rectal or intravesical r/h values with a dosimeter or a small condensator chamber series placed into the rectum. Recently, BUTTENBERG and LAU have reported on direct dosimetry of the duration of cobalt globe treatment of the corpus.

Thus far, owing to the short period of observation, we can give an account only of preoperative results. Surgery has proved such preoperative treatment to be as effective as anticipated.

The plastic radiocobalt globe is a new, powerful weapon in the treatment of cancer of the corpus. It has proved to be superior to radium in preoperative irradiation therapy.

II. Radiocobalt rod application

When preparing cobalt rod applicators suitable for use in the treatment of cancer of the cervix, our aim was to adhere to the techniques which have stood the test in radium therapy. Another point of view was to prolong the effect as long as possible.

Two types of rod have been devised.

One is similar in charge and size to the radium tubes used in Hungary. The other, the intracervical rod, differs from the usual preparations in both shape and charge, measuring 7 mm in diameter and 45 mm in length and being charged with 56 mg Ra equivalent. The radiocobalt is so placed into it that the activity be greater in the direction of the fundus. In a length of about 1 cm there is an empty part at the site corresponding to the external orifice of the cervix, in order to avoid overdosage in the lower part of the cervical canal (*Fig. 6*).

Clinical experience has shown that the biological reactions to Co⁶⁰, as computed for radium equivalent by multiplying with 1.6, developed in the same time as the reactions to radium. Epithelitis was somewhat milder and shorter in duration.

In cases of cancer of the corpus irradiation of the fundus was enhanced. With cancer of the cervix the aim was to irradiate the parametria, as well as the portion and cervical canal.

We have determined the dose distribution patterns in the minor pelvis, on grounds of the isodose curves (*Fig. 7*).

According to phantom measurements, the dose distribution is practically the same as that obtained by the Stockholm technique if we employ intracavitary treatment divided into three series, of which $\frac{1}{3}$ falls to intrauterine and $\frac{2}{3}$ to vaginal application.

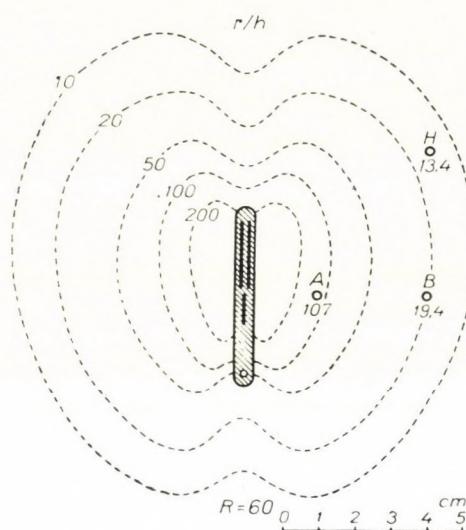


Fig. 6. Isodose curves for an intracervical radiocobalt rod (56 mg Raeequ.)

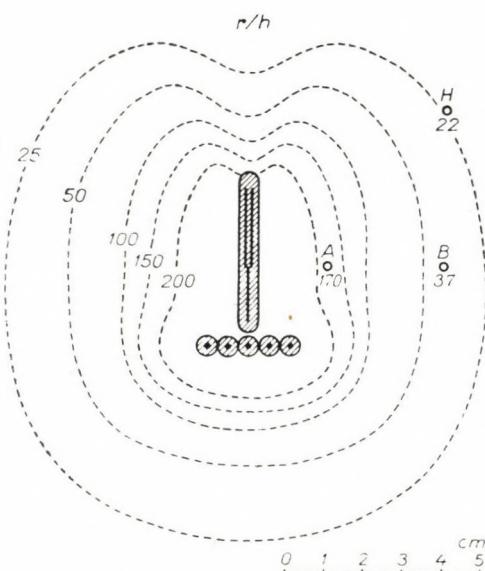


Fig. 7. Isodose curves for 56 mg Ra equ. intracervical Co⁶⁰ and for 56 mg Raaequ. vaginal Co⁶⁰

With cervical and vaginal charges of the same Curie count, 200 mg-hr Raeequ. intrauterine and 4000 mg-hr Raeequ., vaginal Co⁶⁰ delivers in the paracervical triangle at point A 6000 r, at point B on the wall of the minor pelvis 1400 r. At the same time, 6200 r is measured in the rectum. It is to be pointed out, however, that if we apply combined intrauterine and vaginal irradiation, the rectum will be exposed to 140 r/h. Considering that the 6000 r tolerance of the rectum with fractionated irradiation is valid only when radiation intensity is 60 to 90 r/h, intrauterine and vaginal radiocobalt treatment must not be employed simultaneously, but should be applied in succession. Thus it will be achieved that the rectum is exposed to 94 r/h only and at the same time the duration of irradiation may be prolonged.

When analysing the isodose curves for vaginal and cervical application we found that, just as in the case of radium, intracervical application greatly improved the dose distribution in the minor pelvis. Even when vaginal application is optimal, the dose of the paracervical triangle decreases by 1100 r and that of the rectum increases by 800 r. Thus, with exclusively vaginal application recurrences and damage to the rectum are more likely to occur.

Cobalt globes and rods may replace radium, which is available in limited quantities and thus radiation therapy for gynaecological tumours can be employed more extensively.

SUMMARY

Radiocobalt globes for the treatment of cancer of the corpus uteri and radiocobalt rods for the treatment of cancer of the cervix have been devised.

Owing to their shape, these new sources of radiation proved to be superior to the radium sources used thus far in Hungary.

The dose values have been determined by physical measurements and are presented in tables and curves.

REFERENCES

1. BECKER, J., SCHEER, K. E.: Strahlentherapie **86**, 590 (1952).
2. BECKER, J., SCHEER, K. E., SCHICK, E.: Strahlentherapie **103**, 158 (1957).
3. BRAUNBEHRENS, H., BUNDE, E., WITTENZELLNER, R.: Strahlentherapie **103**, 112 (1957).
4. BUTTENBERG, D., LAU, H.: Strahlentherapie **106**, 593 (1958).
5. FROST, D.: Strahlentherapie **103**, 139 (1957).
6. GAUWERKY, F.: Strahlentherapie **103**, 16 (1957).
7. HEYMAN, J., RENTERWALL, F., BENNER, S.: Acta radiol. (Stockholm) **22**, 11 (1941).
8. RIES, I. K.: Strahlentherapie **104**, 605 (1957).
9. VÁNDOR, F.: Magy. Nőorv. Lap **22**, 1 (1959).

ÜBER DIE GEFÄSSVERÄNDERUNGEN IN DER WEGEN GAUCHERSCHER KRANKHEIT ENTFERNTEN MILZ

Von

L. HARANGHY und D. KLIMKÓ

II. INSTITUT FÜR PATHOLOGISCHE ANATOMIE UND II. CHIRURGISCHE KLINIK
DER MEDIZINISCHEN UNIVERSITÄT, BUDAPEST

(Eingegangen am 12. Februar 1959)

Die von GAUCHER im Jahre 1882 beschriebene Erkrankung hielt man noch vor 20 Jahren für ein äußerst selten vorkommendes Leiden, die Krankheit wurde von den Ärzten nämlich nicht erkannt. Es muß indessen festgestellt werden, daß das Krankheitsbild öfter beobachtet werden kann, als man allgemein annahm, und auch wenn die Erkrankung nicht als eine häufige Krankheitsform angesehen werden kann, sind doch zahlreiche Fälle bekannt und damit verschiedene mit dem Krankheitsbild zusammenhängende Fragen geklärt worden. Zahlreiche diesbezügliche Probleme sind aber auch heute noch ungelöst, u. a. bestehen in bezug auf die Therapie noch Meinungsverschiedenheiten. LIPPMANN, PICK und andere wandten sich entschieden gegen die Splenektomie. Ihrer Auffassung nach handle es sich bei der Gauscherschen Krankheit um eine schwere Allgemeinerkrankung des Organismus, bei der die Milzveränderungen nur Teilsymptome bilden, so daß von der Splenektomie keine radikale Besserung des Krankheitsbildes erwartet werden könne. Dieselben Autoren hoben zugleich auch die Gefährlichkeit der Milzextirpation hervor, und im Hinblick auf das zu erwartende unwesentliche Ergebnis hielten sie den schweren Eingriff nicht für angezeigt.

NORDMANN, FISCHER, NAEGELE und andere halten die bei der Gaucherschen Krankheit mit der Splenektomie erzielten Resultate für zufriedenstellend. Die verhältnismäßig viele Fälle enthaltenden amerikanischen Statistiken, wie die von ERDMANN (10 Fälle) sowie MEDOFF und BAYRD (29 Fälle), berichten gleichfalls über günstige Resultate. In der neuesten französischen Literatur referierten HARVIER und LEBÉE über 13 wegen Gaucherscher Krankheit vorgenommene Splenektomien, die in 10 Fällen zur Besserung führten, während 3 Kranke infolge postoperativer Komplikationen verstarben.

Der sowjetische Forscher BERNSTEIN schreibt im Zusammenhang mit der Gaucherschen Krankheit: »Die Splenektomie ist von sehr günstigem Einfluß auf die Gauchersche Krankheit. Je früher sie vorgenommen wird, desto besser ist ihre Wirkung.«

In Ungarn hat als erster HERCZEL eine vergrößerte Milz entfernt. Erst die histologische Untersuchung ergab, daß es sich um die Gauchersche Krank-

heit gehandelt hatte. Früher hat VEREBÉLY die mit den Milzerkrankungen und Splenektomieindikationen zusammenhängenden Fragen behandelt und auch die Gauchersche Krankheit beschrieben; da er jedoch über keinen eigenen Fall verfügte, hat er die Milzextirpation aus diesem Grunde nicht vorgenommen. Neuestens befaßte sich HEDRI mit der Splenektomiefrage. In bezug auf die Gauchersche Krankheit betont er, die Splenektomie führe keine Restitution herbei, wohl aber verringerten sich die Abdominalsymptome, das Blutbild könne sich bessern und die Neigung zu Hämorrhagie nachlassen. Die Splenektomie hält er für einen palliativen Eingriff.

Die Autoren, die sich für die Splenektomie einsetzten, hielten die Operation, ebenso wie wir, sozusagen in sämtlichen Fällen wegen der abnormen Milzvergrößerung für angezeigt. MEDOFF und BAYRD wandten in den Fällen, in denen die Milzextirpation technisch nicht möglich war (14 von 29), eine andere Therapie an. Mit Röntgenbestrahlung vermochten sie die Verkleinerung der Milz herbeizuführen. Das Blutbild zeigte im Vergleich zum präoperativen keine bewertbare Veränderung. Die Anämie beeinflußten sie mit Transfusionen.

Hiernach kommt die Splenektomie in erster Linie bei denjenigen Fällen der Gaucherschen Krankheit in Frage, in denen die Milz sehr groß ist und schwere Hyperspleniesymptome vorliegen. In seiner Abhandlung über die Bantische Krankheit führt PATRASSI den therapeutischen Wert der Splenektomie auf zwei Faktoren zurück: einerseits auf die Hypersplenie, die sich bis zur Cachexia splenica entwickeln kann, anderseits auf die splenogene portale Hypertension. Die Rolle dieses letzteren Faktors ist bei der Gaucherschen Krankheit bisher nicht genügend gewürdigt worden. Es ergibt sich also die Frage, ob die portale Hypertension bei der Indikation der Splenektomie irgendeine Rolle spielt und ob nicht das Verschwinden dieses Symptoms in der Wirkung der Splenektomie zur Geltung kommt. Die Frage erscheint uns um so bedeutungsvoller, als die frühzeitige Splenektomie, wenn die anatomischen Anzeichen der portalen Hypertension schon bei verhältnismäßig geringer Milzvergrößerung vorhanden sind, noch vor dem Eintritt der Hypersplenie ebenso angezeigt wäre wie bei der Bantischen Krankheit. Um diese Frage besser beurteilen zu können, teilen wir die von diesem Gesichtspunkt wesentlichen Angaben eines wegen Gauscherscher Krankheit splenektomierten Kranken nachfolgend mit:

B. D., 20j. Mann, wurde mit Verdacht auf Bantische Krankheit in die Chirurgische Klinik der Bólyai-Universität in Marosvásárhely aufgenommen. Die Beschwerden des Kranken beruhten hauptsächlich auf der Milzhypertrophie; seine Anämie war verhältnismäßig leicht (Erythrozytenzahl etwa 3 400 000). Wegen der Milzvergrößerung entschlossen wir uns zur Splenektomie. Von den Operationsdaten sei folgendes hervorgehoben: Wir drangen in der Mittellinie vom Processus ensiformis bis 2 cm unter den Nabel ein und stellten nach Öffnung des Peritoneums fest, daß sich die stark vergrößerte Milz nach rechts bis über die Mittellinie und abwärts bis zur Nabelhöhe erstreckte. Unter Umgehung der Leber, die normale Größe, Palpation und Farbe zeigte, nahmen wir die typische BRAUNSche Anästhesie vor und durchtrennten dann die Bauchwand über dem Nabel 3 querfingerbreit quer nach links. Hier-

nach suchten wir die Milz zu mobilisieren, was Schwierigkeiten bereitete, obwohl zwischen Milz und Diaphragma keine Adhäsionen bestanden. Die genauere Untersuchung der Milz ergab, daß ihre starke Fixierung einerseits auf die Verdickung des Ligamentum phrenicocolicum, anderseits auf den kurzen Milzhilus zurückzuführen war. Indem wir einige erweiterte Hilusgefäße unmittelbar an der Milz unterbanden, zogen wir die Milz nach und nach hervor und drehten sie nach Durchtrennung des Ligamentum phrenicocolicum unter dem Diaphragma heraus. Nahe am Margo anterior fanden wir im oberen Drittel eine am Stiel sitzende walnußgroße Nebenmilz. Die resezierte Nebenmilz wurde noch während der Operation histologisch untersucht. Die Milzarterien und Venen waren mittelmäßig weit und zeigten keine pathologischen Veränderungen. Nach Freilegung des Ligamentum pancreaticoileale beobachteten wir, daß sich die Arteria lienalis bereits hinter dem Schwanzabschnitt des Pankreas verzweigt, weshalb wir die Unterbindung der Gefäße nahe der Milz, in der schmalen Spalte zwischen der Milz und der Arteria gastroepiploica sinistra vornahmen. Am Ende der Operation exzidierten wir ein Leberstückchen zur histologischen Untersuchung. Die Bauchhöhle enthielt keine Flüssigkeit, auch waren keine sonstigen pathologischen Erscheinungen zu sehen. Nach schichtweise vorgenommener Bauchwandnaht kam es zu ungestörter Wundheilung. Nach der Entlassung kehrte der Kranke zu seinem Beruf zurück und war 12 Monate nach der Operation beschwerdefrei. Als wir uns 12 Jahre später nach dem Schicksal des Kranken erkundigten, erfuhren wir folgendes: Der heute 32jährige Mann übt einen Beruf aus, der hohe geistige Anforderungen stellt. Im Laufe der Jahre ist er wiederholt mit Anämie und chronischer hepatitis in der Klinik behandelt worden. Gegenwärtig ist er voll arbeitsfähig, sein allgemeiner Gesundheitszustand ist zufriedenstellend. Einer der Hauptgründe dafür, daß wir vorliegende Mitteilung jetzt veröffentlichen, ist gerade der Umstand, daß der verhältnismäßig gute Zustand des nach der Splenektomie so lange beobachteten Kranken für die Berechtigung des Eingriffszeugt.

Die exstirpierte Milz war 1438 g schwer und hatte eine glatte Oberfläche. Von einigen physiologischen Scharten abgesehen, war ihr Rand glatt, abgerundet. Die Kapsel war mäßig verdickt, glatt, prall, die Milzsubstanz kompakt. Die Schnittfläche war glatt, verhältnismäßig saftlos, im allgemeinen blaß ziegelrot. Die übliche Milzzeichnung war nicht zu erkennen, dagegen waren stecknadelkopf- bis linsengroße, graurote, dicht mit durchschimmernden Flecken bestreute, vereinzelt aber linsengroße und etwas größere dunkellivide scharf begrenzte Flecke in der Milzsubstanz anzutreffen. Die Schnittfläche der Milz ergab Abstrich von mittelmäßiger Menge. Die Stümpfe der Arteria und Vena lienalis waren mittelweit, ihre Wand mitteldick. Die Eigenschaften der 22 g schweren, fast ganz runden Nebenmilz stimmten in jeder Hinsicht mit denen der Hauptmilz überein.

Histologischer Befund: In der Milzsubstanz sind große, aus Rundzellen bestehende Haufen zu beobachten, die umschriebene Nester oder größere Gebiete mit verschwommenen Grenzen bilden. An verschiedenen Stellen kommen die großen Zellen auch einzeln vor, so insbesondere in den Lymphfollikeln. Mehrerenorts umschließen die Zellen die kleinen Arterien mantelartig, anderswo gruppieren sie sich um die Sinuswand. Die einkernigen Zellen waren in sämtlichen untersuchten Abschnitten in großen Massen vorzufinden und ließen meistens nur schmale Bündel von der Pulpa frei. Die Größe der Zellen schwankt zwischen 30—70 μ ; sie sind rund oder polygonal und scharf begrenzt. Der Zellkern ist zumeist vesikulös, hell gefärbt, hat eine lockere Chromatinstruktur und liegt gewöhnlich nahe dem Zellrand. Der Zellkern enthält meistens 1—2 typische Nukleolen. Im Gegensatz zu den vorstehend beschriebenen ist der Kern einzelner Zellen auffallend klein und dunkel gefärbt. Hier und da sieht

man mehrkernige Zellen, sich teilende aber nirgends. Das Protoplasma hat feine schaumige Struktur und wird von sauren Farbstoffen sehr blaß gefärbt. In nativen Präparaten ist das Protoplasma der Zellen stark durchscheinend, von mattem Glanz, und gab bei Anwendung sämtlicher Fettfarbstoffe, einschließlich der spezifischen Lipoidfärbungsverfahren, ein negatives Resultat. Bei der Turnbullblau-Reaktion gewann ein beträchtlicher Teil der Zellen eine diffuse blaßblaue Schattierung, aber körniges Eisenpigment war nirgends nachzuweisen.

Die Follikel sind klein, ihr Keimzentrum ist nirgends zu sehen, der Follikelhof tritt jedoch mitunter ausgeprägt in Erscheinung. In der Pulpa findet man außer den erwähnten großen Zellen verstreut auch neutrophile und insbesondere eosinophile Leukozyten; sonst sind Erythrozyten, Lymphozyten und mobile retikuläre Elemente nur in geringer Zahl in der Pulpa anwesend. In den Retikulumzellen der Pulpa sieht man keine Eisenpigmentation, ebensowenig läßt sich in den Follikeln Pigment nachweisen.

Die Hauptzweige der Arteria linealis weisen keine krankhaften Veränderungen auf. Die trabekulären Arterien sind im allgemeinen gleichfalls frei von Veränderungen, hier und da ist aber die Intima der trabekulären Arterien verdickt, hyalin umgewandelt, und die Hyperplasie der Elastica sowie zuweilen die Spaltung der elastischen Fasern zu beobachten. Die überwiegende Mehrzahl der präfollikulären Arterien zeigt folgende Veränderung: Die Intima ist uneben verdickt und enthält sich kissenartig vorwölbende hyaline Verdickungen. Die Elastica ist mehr oder weniger hyperplastisch, hier und da aufgefaserst. Die Adventitia ist mehr oder minder verbreitert, und ihre Randfasern sind von hochgradig zusammengeballten retikulären Bündeln umgeben. In den Spalten der Adventitiabündel finden sich Lymphozytengruppen (Abb. 1). An einigen Stellen ist die Verdickung der Media und Verbreiterung der Adventitia besonders stark, so daß diese Arterien um so eher den Anschein bindegewebig umgewandelter Follikel erwecken, als in den Spalten der Adventitia eine beträchtliche Anzahl von Lymphozyten anwesend ist (Abb. 2). Da und dort ist auch die vollständige Obliteration der Pulpaarteriolen zu beobachten, und das Gefäß hat sich zu einem durchtrennten Knäuel mit grober Faserung umgestaltet, in dem die einzelnen Schichten der Gefäßwand nicht mehr differenziert werden können (Abb. 3). Die große Mehrzahl der Follikelarterien weist im wesentlichen dieselben Veränderungen auf wie die präfollikulären Arterien, aber doch mit dem Unterschied, daß man zwei Typen von Krankheitsprozessen in diesen Gefäßen unterscheiden kann. Bei der einen Arterienart stehen hauptsächlich die Verdickung der Intima und Media, die hyaline Umgestaltung der Intima sowie die Hyperplasie, mitunter die Ausgefrantheit der Elastica im Vordergrund, obschon die Verbreiterung der Adventitia auch hier wahrgenommen werden kann; bei der anderen Art sind die Veränderungen der Intima und Media viel geringer, jedoch die

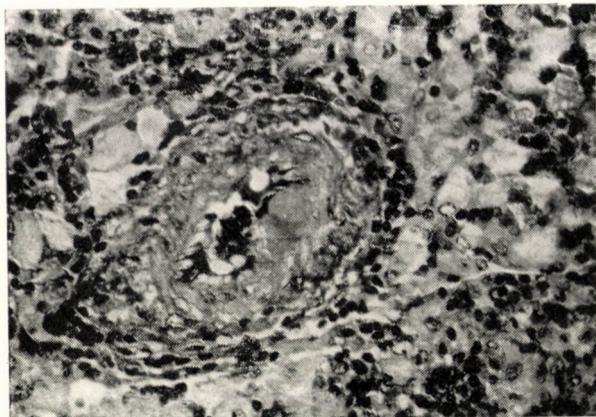


Abb. 1. Präfollikuläre Arterie mit hyaliner Intima und stark verbreiterter Adventitia. In der Umgebung Gauchersche Zellen. (Trichromfärbung nach Masson—Mallory. Vergrößerung 333×)

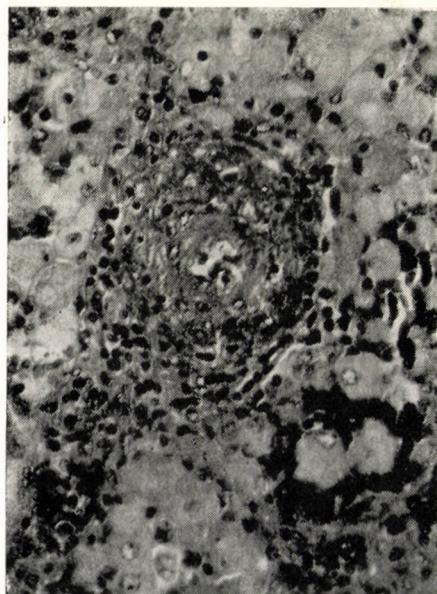


Abb. 2. Präfollikuläre Arterie mit verbreiterter Adventitia. In der Umgebung Gauchersche Zellen. (Trichromfärbung nach Masson—Mallory. Vergrößerung 333×)

Adventitia außerordentlich stark verbreitert. Zusammen mit der das Gefäß mantelartig umhüllenden starken retikulären Verdichtung bildet die verbreiterte Adventitia Fibroadenie. Die Sinus sind entweder ganz komprimiert oder im Gegenteil stark erweitert (Abb. 4). Die Sinuszellen sind im allgemeinen mäßig geschwollen und enthalten sehr ausgedehnte, überwiegend feinkörnige Eisenablagerung. Die großen einkernigen Zellen stützen sich vielenorts unmittelbar auf die Sinusoberfläche, lassen sich aber überall scharf von der Sinuskontur differenzieren. An den Venen sind pathologische Veränderungen nirgends nachzuweisen.

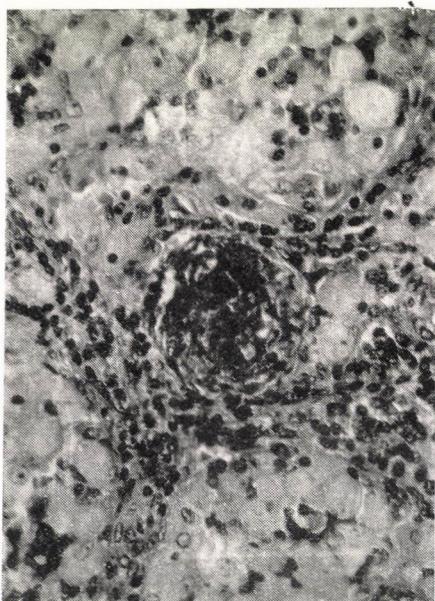


Abb. 3. Obliterierte Pulparteriole. In der Umgebung Gauchersche Zellen. (Trichromfärbung nach Masson—Mallory. Vergrößerung 333×)



Abb. 4. Von Gaucherschen Zellen umgebener weiter Sinus. (Färbung nach Masson—Mallory. Vergrößerung 195×)

Die Milzkapsel ist mäßig verbreitert, weist aber sonst keine krankhaften Veränderungen auf. Die Trabekeln sind im allgemeinen verbreitert und an einzelnen Stellen von den sich in der Pulpa fortsetzenden Blutungen imbibiert. An mehreren Stellen sind die Trabekelbündel gespalten und Erythro- sowie Lymphozyten zwischen den Bindegewebsspalten wahrnehmbar (Abb. 5). Hier und da sehen die im gespaltenen trabekulären Gewebe liegenden zentrotrabekulären Arterien mit verbreiterter Adventitia den die gleichen Veränderungen aufweisenden präfollikulären Arterien täuschend ähnlich.

Das retikuläre Gerüst ist ungleichmäßig vermehrt. Die vermehrten retikulären Bündel bilden oft massive Bündel mit engen Spalten, zwischen denen

kleinere oder größere, mit großen einkernigen Zellen angefüllte Hohlräume angetroffen werden können (Abb. 6). An manchen Stellen sind die retikulären Bündel stark verbreitert und befinden sich in »fibroider Metamorphose«. Anderswo bilden sich retikuläre Wirnel. An der Lokalisation der starken retikulären Vermehrung sind verhältnismäßig wenige große einkernige Zellen anwesend und im Bereich der zusammenhängenden Zellnester gewöhnlich nur schmale retikuläre Bündel anzutreffen. Das retikuläre Gerüst der Follikel ist im allgemeinen nicht verdickt, in der unmittelbaren Nachbarschaft der Fibroadenie zeigenden Zone jedoch sehr starke Verdichtung der retikulären Fäden



Abb. 5. Zentrotrabekuläre Arterien mit verbreiterter Adventitia. (Imprägnation nach Gömöri. Vergrößerung 130×)

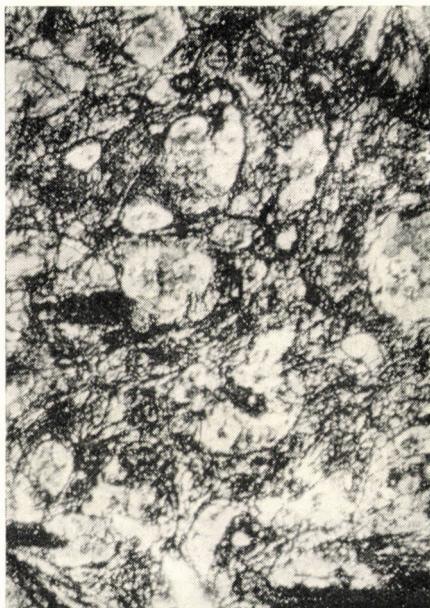


Abb. 6. Ungleichmäßige Retikulumvermehrung. Gauchersche Zellnester in den hellen Gebieten. (Imprägnation nach Gömöri. Vergrößerung 130×)

zu beobachten und die Bildung der mit der Adventitia der Gefäße verwobenen retikulären Mäntel zu sehen.

Das histologische Bild der Nebenmilz stimmte in jeder Hinsicht, also auch in bezug auf die Gefäßveränderungen, mit dem der Hauptmilz überein.

Im herausgeschnittenen Leberstückchen war die Läppchenzeichnung deutlich zu erkennen. Im Zentrum der Läppchen, in der Nachbarschaft der Vena centralis, waren Zellgruppen vorzufinden, die ganz den großen einkernigen Zellen der Milz entsprechen. An den peripheren Abschnitten der Läppchen kamen die Zellen nicht vor. Die Leberzellen wiesen keine pathologischen Veränderungen auf. Hier und dort war die Eisenpigmentation der Kupfferschen

Zellen zu beobachten. Das periportale Bindegewebe war zumeist verbreitert und reich an Lymphzellen.

Aus dem histologischen Bild der Milz geht unzweifelhaft hervor, daß der operierte Kranke an Gaucherscher Krankheit gelitten hat. Diese Diagnose ergibt sich mit aller Entschiedenheit aus der Anwesenheit der in jeder Hinsicht charakteristischen Zellgruppen. Die histologischen Bilder zeigen aber außerdem auch Veränderungen an den präfollikulären und follikulären sowie zum Teil an den trabekulären Arterien und darüber hinaus follikuläre Fibroadenie sowie ungleichmäßige Retikulumvermehrung. Die follikuläre Fibroadenie wird von vielen als ein bezeichnendes Symptom der Bantischen Krankheit angesehen, und auf Grund der Untersuchung verschiedener Splenomegalien waren auch wir früher zu der Auffassung gelangt, daß die follikuläre Fibroadenie bei den nicht der Bantischen Krankheit entsprechenden Prozessen lediglich in einzelnen Follikeln und in sehr leichter Form auftrete. Der hier beschriebene Fall läßt aber den Schluß zu, daß die follikuläre Fibroadenie auch bei einem sich von der Bantischen Krankheit wesentlich unterscheidenden Krankheitsbild ausgedehnt in Erscheinung treten kann, und wenn wir auch PATRASSIS Standpunkt, wonach die follikuläre Fibroadenie bei der Bantischen Krankheit ein »nebensächlicher und nicht spezifischer Faktor« sei, nicht akzeptieren, muß nach dem Gesagten schon auf Grund dieses einen Falles als sicher angenommen werden, daß mit dem Vorkommen dieser Veränderung auch bei anderen Krankheiten gerechnet werden kann. Vom Gesichtspunkt der Bantischen Krankheit kommt — wie wir anderswo erörterten — dieser Feststellung keine entscheidende Bedeutung zu, weil ihre Diagnose nicht auf Grund eines einzigen histologischen Anzeichens — der Fibroadenie — sondern unter Berücksichtigung mehrerer histologischer Symptome (Sinushyperplasie, Pulpafibrose, Fehlen der Eisenpigmentation usw.) gestellt wird. *Das Vorkommen der Fibroadenie bei der Gaucherschen Krankheit halten wir auch nicht aus diesem Gesichtswinkel, sondern deshalb für wichtig, weil wir die beschriebenen Gefäßveränderungen als anatomische Anzeichen der portalen Hypertension betrachten.*

Die einfache Milzstauung führt bekanntlich nicht zur Splenomegalie, und bei der Stauungsinduration tritt keine Fibroadenie auf. Die Gefäßprozesse der Gaucherschen Splenomegalie gleichen indessen den Gefäßveränderungen der zirrhotischen bzw. kongestiven Splenomegalie, die von der portalen Hypertension und konsekutiven Milzatonie hervorgerufen werden. PATRASSI erklärt die Entwicklung der Milzatonie im Zusammenhang mit der kongestiven Splenomegalie folgendermaßen: Der retraktile bzw. kontraktile Apparat der Milz vermag mit den hyperplastischen Prozessen der Milzpulpa über eine gewisse Grenze hinaus nicht mehr Schritt zu halten, so daß schließlich die Atonie der Milz zustande kommt. In diesem Fall strömt das Blut nicht ganz heraus, sondern bleibt ebenso in den erweiterten Blutreservoiren stecken, wie aus

einem sich sehr stark ausbreitenden Bach ein Sumpf entsteht. Nachdem jedoch der Blutzufluß unverändert bleibt, dehnt sich die Verlangsamung der Blutströmung auf immer weitere und entferntere Gebiete aus und schließlich auch auf das Arteriensystem. Aus den Untersuchungen von FIESSINGER und MESSIMY wissen wir aber, daß bei der zirrhotischen Splenosklerose als Resultat eines ebensolchen Prozesses die Hyperplasie der Elastica und Verbreiterung der Adventitia der Arterien zustande kommt. Beide Prozesse sind als Compensationsbestrebungen zu betrachten, deren Erscheinungsform durch die hyaline Umwandlung der späteren regressiven Veränderungen, die Brüchigkeit der Elastica usw. nachträglich modifiziert werden kann. Die starke Teilnahme der Follikelarterien an diesem Prozeß ist durchaus verständlich. Aus den Untersuchungen von HUECK wissen wir, daß hier die Wirkung der Hindernisse in der Blutströmung infolge des speziellen schlingenartigen Verlaufes der Follikelarterie und der außerordentlich engen Kapillarverzweigungen besonders in Erscheinung tritt. Es ist daher verständlich, daß die konsekutiven Gefäßveränderungen an dieser Stelle sehr intensiv beobachtet werden können. Bei der Gaucherschen Krankheit sind zwar die inneren Verhältnisse der Milz andere als bei den zirrhotischen oder kongestiven Splenomegalien, aber in einem Punkt zeigen sie doch Ähnlichkeit, nämlich darin, daß reichliche Gelegenheit zur Entwicklung der atonischen Kongestion besteht. Die Spalten der Pulpa sind hier von riesigen Massen Gaucherscher Zellen verschlossen. Diese Zellen stammen aller Wahrscheinlichkeit nach nicht aus dem Sinusendothel, sondern aus dem retikulären System. In unserem Fall war ganz entschieden zu beobachten, daß sich die Sinuszellen scharf von den Gaucherschen Zellen unterschieden (Abb. 4) und sich in bezug auf die Eisenpigmentation anders als die Gaucherschen Zellen verhielten. Wenn aber die Gaucherschen Zellen von den retikulären Zellen stammen, so liegt es auf der Hand, daß die mächtige Zellproliferation auch das retikuläre Gerüst nicht unberührt lassen kann, davon abgesehen, daß die Zellnesteder die Pulpalücken verstopfen und einen Teil der Sinus komprimieren. Für die Entwicklung der atonischen Hyperämie und zugleich für die Entstehung der beschriebenen Gefäßveränderungen sind demnach alle Voraussetzungen vorhanden.

Aus einem einzigen Fall darf man zweifellos keine weitgehenden Schlußfolgerungen ziehen. Aus der zur Verfügung stehenden Literatur vermochten wir nicht entschieden festzustellen, ob es sich bei den erwähnten Gefäßveränderungen um ständig oder nur ausnahmsweise vorkommende Prozesse der Gaucherschen Krankheit handelt. In den uns zugänglichen Mitteilungen fanden wir zwar außerordentlich ausführliche Beschreibungen der Gaucherschen Zellen, indessen kaum etwas über den Zustand der Gefäße. Unsere vorliegende Mitteilung verfolgt u. a. gerade den Zweck, zur Untersuchung der Gaucherschen Splenomegalie in dieser Richtung anzuregen. Erst in weiteren Untersuchungen wird klargestellt werden können, ob die beschriebenen Gefäßver-

änderungen bei der Gaucherschen Splenomegalie von konstantem oder nur zufälligem Charakter sind. Jedenfalls kommt aber auch schon unseren Beobachtungen eine bestimmte Bedeutung zu. Die mäßige Anämie verursachende Gauchersche Krankheit hat in unserem Fall mit entschiedenen pathologisch-anatomischen Symptomen einhergehende splenogene portale Hypertension hervorgerufen. Die Ausschaltung dieser Krankheitserscheinung hat im günstigen Resultat der Splenektomie aller Wahrscheinlichkeit nach eine beträchtliche Rolle gespielt. *Aus den angeführten Gründen kann es bei der Gaucherschen Krankheit stets zur Entwicklung der splenogenen portalen Hypertension kommen, und dieser Umstand läßt die Durchführung der Splenektomie unabhängig von allen anderen Gesichtspunkten eben so wie bei der an sich ganz andersartigen Bantischen Krankheit angezeigt erscheinen.* Wir wollten diese Tatsache betonen und darauf hinweisen, daß es solange, als wir keine erfolgreiche kausale Therapie der Gaucherschen Krankheit kennen, empfehlenswert ist, die Splenektomie bereits frühzeitig vorzunehmen.

ZUSAMMENFASSUNG

Die an einem an der Gaucherschen Krankheit leidenden 20jährigen Mann vorgenommene Splenektomie bewirkte die Besserung der Krankheitssymptome, so daß der Kranke heute 12 Jahre nach der Operation noch voll arbeitsfähig ist. In der exstirpierten Milz waren Veränderungen an den präfollikulären und follikulären Gefäßen, weiterhin pathologisch-anatomische Anzeichen der follikulären Fibroadenie und splenogenen portalen Hypertension nachweisbar. Unter Berücksichtigung dieser pathologisch-anatomischen Symptome wird die günstige Wirkung der Splenektomie unter anderem (splenogene Anämie usw.) auf das Verschwinden der splenogenen portalen Hypertension zurückgeführt und betont, daß dieser Krankheitsprozeß bei der Gaucherschen Krankheit immer bestehen kann, so daß die frühzeitige Exstirpation der Milz schon aus diesem Grunde angezeigt erscheint.

LITERATUR

1. BERNSTEIN, A. J.: Klin. Med. **5**, 71 (1949).
2. ERDMANN, I. F.: Amer. J. med. Sci. **147**, 213 (1914).
3. FIESSINGER, N., MESSIMY, R.: Ann. Anat. path. méd.-chir. **13**, 27 (1936).
4. FISCHER, A. W.: in Bier, Braund und Kümmel: Chirurgische Operationslehre. Springer, Berlin 1955, IV, 632.
5. HARANGHY, L.: Erdélyi Múzeum Egyesület Értesítője **56**, 24 (1943).
6. HARANGHY, L.: Ardealul méd. **8**, 548 (1949).
7. HARVIER, J., LEBÉE, M.: Nouveau Précis de Pathologie Chirurgicale. Masson, Paris 1957.
8. HEDRI, E., SZTANKAY, Cs., IFJ. KELEMEN, E.: Orv. Hetil. **17**, 425—434 (1957).
9. LIPPmann, H.: Dtsch. med. Wschr. 1495 (1922).
10. LUBARSCH, O.: Die Milz, in Henke und Lubarsch: Handbuch der speziellen pathologischen Anatomie und Histologie. Springer, Berlin, I, 2 (1927).
11. MEDOFF, S., BAYRD, E. D.: Ann. intern. Med. **40**, 481 (1954).
12. NAEGELI, O.: Blutkrankheiten und Blutdiagnostik. Leipzig. Chirurg. **6**, 616—620. Zbl. Chir., 1335 (1932).
13. NORDMANN, L.: Ber. Chir. 355 (1922).
14. PATRASSI, G.: Ergebn. inn. Med. Kinderheilk. **62**, 1 (1942).
15. PICK, L.: Ergebn. inn. Med. Kinderheilk. **29**, 519
16. PICK, L.: Med. Klin. **41** (1924).
17. SIEGMUND, H.: Ver. dtsch. path. Ges. **18**, 59 (1921).
18. VEREBÉLY, T.: Orvosképzés, 1922.
19. WELCH, ST., DAMASHEK, W.: Surg. Gynec. Obstet. **95**, 521 (1952).

ON THE DISTURBANCE OF INTESTINAL ABSORPTION FOLLOWING SUBTOTAL GASTRECTOMY

By

V. VARRÓ and L. CSERNAY

1st DEPARTMENT OF MEDICINE, MEDICAL UNIVERSITY, SZEGED

(Received February 15, 1959)

Among the symptoms of the postgastrectomy syndrome we often find loss of weight and weakness which, although overmasked by more prominent symptoms, may be responsible for serious invalidism. In some cases there is manifest postresection anomaly to account for weight loss and weakness, but in others the patients are virtually free of complaints, except that they are weak, thin and unable to gain weight. According to ELLISON (1957), two out of each three patients are under the ideal weight after subtotal gastrectomy, and in the estimate RANDALL (1958) 50 per cent of such patients never reach ideal weight. In MEURLING's (1953) material about 20 per cent of the patients lost 5 kg or more, and 75 per cent of RANSOM's (1947) patients lost weight after operation, only to mention a few data.

Two factors may be responsible for the loss of weight after gastric resection, *viz.*

1. Caloric loss due to insufficient food intake.
2. Nutritional deficiency due to impaired absorption.

There is disagreement in the literature as to the relative importance of these two causes. Most authors ascribe the loss of weight mainly to insufficient intake, first of all in consequence of the dumping syndrome observable in a certain percentage of the cases (BABB *et al.*, 1953, LASSEN 1956, JOHNSTON *et al.* 1958, RANDALL 1958, and others). Other authors emphasize the disturbance in the absorption of proteins and fats, particularly after resection by the Billroth II. technique (WOLLAEGER *et al.* 1946, EVERSON 1952, MACLEAN *et al.* 1954, FORSHAW 1958, etc).

In general, postresection weight loss cannot be traced back to a single cause. In the dumping syndrome fear of eating is obviously the decisive factor. Likewise, insufficient intake is the prominent feature for instance in the so-called small stomach syndrome. The serious nutritional defect in the "syndrome carentiel complexe" described by LAMBLING and CONTE (1949) is apparently a result of severe diarrhoea. If we rule out these conditions, there still remains a big group of postgastrectomy patients whose intake is normal, who exhibit no symptoms suggesting severe gastrointestinal affection (diarrhoea,

etc.), in other words, in whom resection did not interfere with adequate nutrition. We have studied digestion and absorption in such cases, *i. e.* in which the gastric stump was functioning well.

Methods

The investigations involved 29 patients who had undergone subtotal gastrectomy because of duodenal or gastric ulcer, and 17 normal controls, all of them in-patients of our gastroenterology department during the study. In view of the fact that the Billroth II. technique is the commonest in Hungary and that this operation has been described to cause disturbances in adsorption, we report exclusively on patients who had undergone this operation. Patients exhibiting the symptoms of dumping or other postresection complaints were excluded from the study. The normal controls were healthy medical students.

To study the absorption of amino acids, glycine tolerance tests were performed. Under fluoroscopic control a duodenal tube was introduced into the efferent loop, or in the controls proximal to the duodenojejunum flexure, on an empty stomach early in the morning. Through the tube 0.37 g/kg body weight of glycine in a 4 per cent solution of 37° C was administered in 30 minutes. Blood samples were obtained from the antecubital vein before administering the glycine, then at 30 min., 1 hour, 2 and 3 hours after it. The serum glycine level was determined according to ALEXANDER (1945).

For studying the absorption of carbohydrates, xylose was used. In a 4.5 per cent solution of 37° C 25 g of d-xylose were administered in 30 minutes by the above technique. The urinary output of xylose during the 5 hours following onset of administration was determined by the method of ROE and RICE (1948). During the test, food and fluid were withheld.

To study fats absorption, balance studies were carried out. The patients were fed a mixed diet containing exactly 150 g of fat for 6 days. From the second day on the 24-hour stools were collected and tested for fat content by the method of van de KAMER *et al.* (1949). In some cases we carried out quantitative tests for fatty acids and neutral fats in faeces by the same method. Care was taken that the patients consume all of the ratios, and that they eat nothing else during the 6-day period of the test.

Results

Absorption of amino acids

Glycine tolerance tests were made in 20 postgastrectomy patients and in 15 normal controls. We measured not the quantity of glycine absorbed, but its absorption rate. There was no significant difference in glycine absorption between the two groups (*Fig. 1*). In both groups the serum level of glycine rose rapidly, reaching the maximum within 1 hour, then it declined and at 3 hours it was at a low level.

Absorption of xylose

The amount of xylose excreted in the urine after loading was determined in 10 postgastrectomy patients and in 10 normal controls. No significant difference was noted between the two groups (*Fig. 2*).

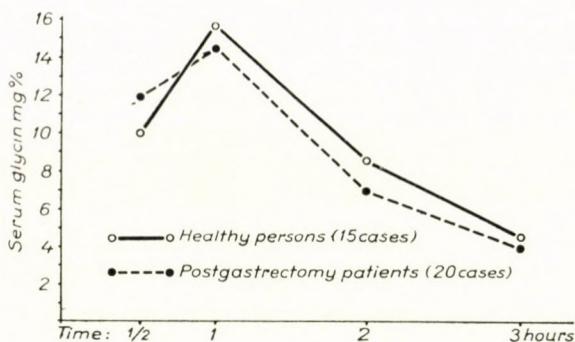


Fig. 1. Serum values after administration of glycine (0.37 g/kg body weight) to healthy persons and to postgastrectomy patients

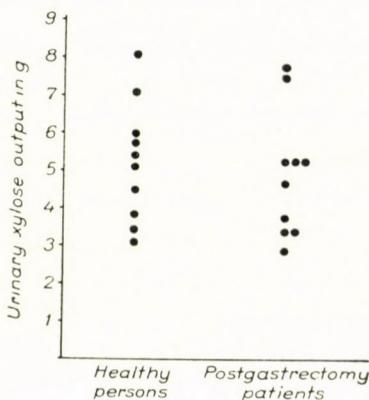


Fig. 2. Urinary xylose excretion 5 hours after administration of 25 g by mouth in healthy persons and in postgastrectomy patients

Absorption of fat

Fat balance studies were made in 29 postgastrectomy patients and in 17 normal controls. The normal subjects excreted 2 to 6 per cent of the ingested fat. In the postgastrectomy patients excretion was usually just above normal (6 to 16 per cent), but six patients showed normal excretion. One patient (designated by a triangle in Fig. 3) excreted 70 per cent of the ingested fat. Subsequent studies showed this patient to suffer from tuberculosis of the mesenteric lymph nodes (Fig. 3).

The free fatty acid : neutral fat ratio was 95 : 5 in the 5 normal subjects tested (this agrees well with the literary data) and it was 66 : 34 in the 10 postgastrectomy patients who showed increased fat excretion, *i. e.* the ratio shifted in favour of the neutral fats (Fig. 4).

Changes in body weight

In the postgastrectomy group 1 patient gained weight, 9 retained their preoperative weight and 19 lost weight after resection. Analysing the data

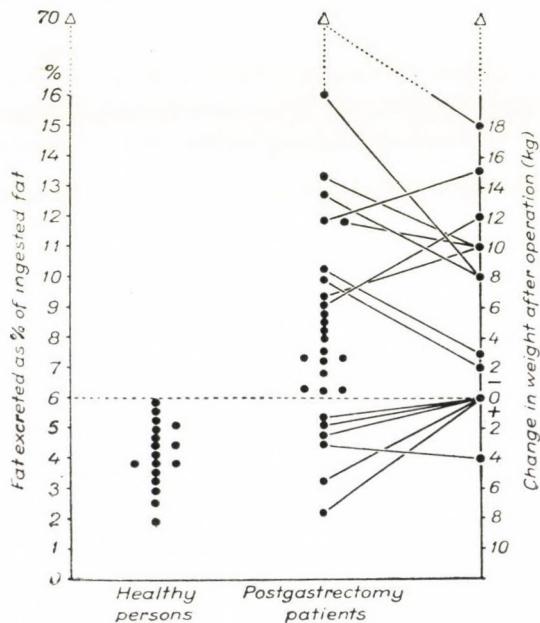


Fig. 3. Faecal fat output of healthy persons and postgastrectomy patients consuming a diet containing 150 g fat daily. Postoperative changes in body weight of patients with high, resp., low faecal fat loss

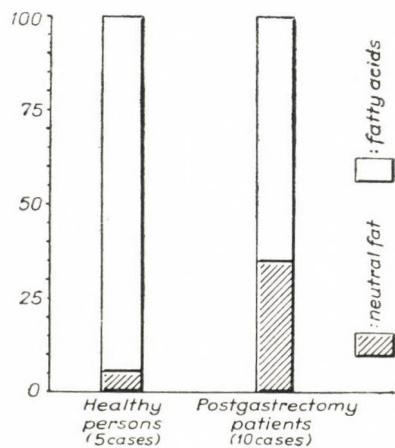


Fig. 4. Partition of neutral fat and fatty acids in the faeces of healthy persons and postgastrectomy patients

individually, it was found that 5 of the 6 normal excretors showed no change in weight and 1 gained 1 kg after operation. All of the patients excreting high amounts of fat had lost weight after surgery (*Fig. 3*).

Discussion

The normal values of the glycine curve and xylose excretion indicate that there was no primary disturbance in the absorption of amino acids and sugars in the postgastrectomy group. We used xylose instead of dextrose, because xylose, a phosphorylating pentose, is absorbed by a similar mechanism but takes part less intensely in metabolic processes than dextrose. Under normal conditions xylose is excreted in the urine at an even rate and is thus eminently suitable for use in studies on intestinal absorption, as it has been pointed out in the literature.

The balance studies revealed enhanced excretion of fat in certain post-gastrectomy patients. The increase of output was discrete and did not manifest itself with steatorrhoea. As compared with the controls, in the patients excreting much fat the neutral fat : fatty acid ration shifted in the direction of non-split neutral fats, indicating that not the absorption of fatty acids, but lipolysis was disturbed. This evidence against a primary disturbance in jejunal absorption agrees well with LEES and GRANDJEAN'S (1958) results who performed jejunal biopsies and found a normal mucosal pattern in postgastrectomy patients. SHINGLETON *et al.* (1957) used triolein and oleic acid labelled with I¹³¹ and observed after gastrectomy that the absorption of oleic acid was normal, whereas that of triolein was markedly diminished.

The weight loss of the patients excreting much fat and the unchanged weight of those excreting normal quantities suggest that the discrete, but continuous calorie loss may contribute to the loss of weight observed in some cases after subtotal gastrectomy. We agree with SHINGLETON *et al.* (1957) in that there is no substantial difference in calorie intake between those who lose weight after resection and those who do not.

The normal amino acid and carbohydrate absorption, the enhanced fat excretion and the protein loss observed by other authors indicate that the disturbance of absorption is not primary but secondary, resulting from an inco-ordination caused by surgery in the normal pattern of digestive function. To a digestive disturbance point, among others, the fact that SHINGLETON *et al.* (1957) found an increase in the rate of triolein absorption after the administration of bile acids and pancreatic extracts and that a similar increase in absorption has been described by TYOR and RUFFIN (1958), in response to preliminary feeding with fat. Finally, KIEKENS and LUNDH (1957) observed an inco-ordination between bile and pancreatic juice production and gastric

emptying in postgastrectomy patients by the transintestinal intubation technique.

The disorder of digestion, which we might call a "switchboard disturbance", is, in our opinion, not the result of a deficiency of some enzyme or of bile, but seems to be due to an interference with the nervous and humoral regulation of pancreatic juice and bile production; this inco-ordination upsets the chronological sequence of enzyme-substrate interaction. The removal of the antro-duodenum, so important in the humoral regulation of digestive processes, as well as the lesions caused by surgery to the nervous pathways, furnish the physiological basis to our hypothesis.

SUMMARY

- (i) Digestion and absorption have been studied in patients in whom after subtotal gastrectomy by the Billroth II. technique the gastric stump was functioning well.
- (ii) The glycine tolerance curve and xylose excretion in these patients did not differ markedly from the values obtained in normal controls.
- (iii) In some patients fat excretion was increased after resection; in these cases the fatty acid : neutral fat ratio shifted in favour of the neutral fat, as compared to the normal controls.
- (iv) After resection, the patients excreting normal quantities of fat usually show no change in body weight, whereas those excreting increased amounts of fat mostly suffer some loss of weight.
- (v) It is suggested that the increased fat excretion demonstrable after subtotal gastrectomy in some patients who are otherwise free from complaints is due not to a primary disturbance in absorption, but to a secondary disorder of digestion and that this results from an inco-ordination of digestive functions brought about by the operation. The discrete, but continuous calorie loss due to the digestive disturbance may be one of the factors responsible for the loss of weight not infrequently noted after partial gastrectomy.

REFERENCES

1. ALEXANDER, B.: J. Biol. Chem. **160**, 51 (1945).
2. BABB, L. J., CHINN, A. B., STITT, R. M., LAVIK, P. S., LEVEY, S., KRIEGER, H., ABOTT, W. E.: Arch. Surg. **67**, 462 (1953).
3. ELLISON, E. H.: Amer. J. digest. Dis. **2**, 669 (1957).
4. EVERSON, T. C.: Int. Abstr. Surg. **95**, 209 (1952).
5. FORSHAW, J. W. B.: Brit. med. J. **2**, 1020 (1958).
6. JOHNSTON, I. D. A., WELBOURN, R., ACHESON, K.: Lancet 1242 (1958).
7. KIEKENS, R., LUNDH, G.: Acta Chir. scand. **113**, 349 (1957).
8. VAN DE KRAMER, J. H., TEN BOKKEL-HUININK, H., WEYERS, H. A.: J. biol. Chem. **177**, 347 (1949).
9. LAMBLING, A., CONTE, M.: Bull. Soc. med. Hôp. Paris **65**, 151 (1949).
10. LASSEN, H. K.: Acta med. scand. **155**, 475 (1956).
11. LEES, F., GRANDJEAN, L. C.: Arch. intern. med. **101**, 943 (1958).
12. MACLEAN, L. D., PERRY, J. F., KELLY, W. D., MOSSER, D. G., MANNICK, A., WANGENSTEEN, O. H.: Surgery **35**, 705 (1954).
13. MEURLING, S.: Acta med. (Uppsala), Suppl. 3 (1953).
14. RANDALL, H. T.: Surg. Clin. North Amer. **4**, 585 (1958).
15. RANSOM, H. K.: Ann. Surg. **126**, 633 (1947).
16. ROE, J. H., RICE, E. W.: J. biol. Chem. **173**, 507 (1948).
17. SHINGLETON, W. W., ISLEY, J. K., FLOYD, R. D., SANDERS, A. P., BAYLIN, G. J., POSTLETHWAIT, R. W., RUFFIN, J. M.: Surgery **42**, 12 (1957).
18. TYOR M. P., RUFFIN, J. M.: Proc. Soc. exp. Biol. (N. Y.) **99**, 61 (1958).
19. WOLLAEGER, E. E., COMFORT, M. W., WEIR, J. F., OSTERBERG, A. E.: Gastroenterology **6**, 93 (1946).

OBSERVATIONS ON CHANGES IN THE AGE INCIDENCE OF ACUTE LEUKAEMIA

By

I. BIRÓ and E. KÉKES

DEPARTMENT OF MEDICINE No. 3, POSTGRADUATE SCHOOL OF MEDICINE, BUDAPEST

(Received March 1, 1959)

Analysis of the records of our patients treated for leukaemia has called attention on the fact that the age incidences of patients were different from the data published in textbooks and monographs.

According to the earlier view, acute leukaemia tends to occur in the young, whereas chronic forms seem to be more frequent in advanced age (WARD, STURGIS, LAMY and MALLARMÉ, RICHTER). According to WINTROBE, up to the age of 20 the vast majority of cases is acute leukaemia, up to 45 chronic myeloid, and beyond that age lymphoid leukaemia occurs most frequently. However, acute leukaemia may occur even in old age (as in a patient aged 105 years) and chronic leukaemia in childhood e. g. in an infant of 6 weeks (WINTROBE).

In recent years data in the literature and our own experiences differ from the above-mentioned in age incidence. There is an increase in the morbidity rate of leukaemia. Most authors report a five-fold increase (HEILMEYER, WILKINSON, LEA and ABBATT, SCHWARCZ and UPTON, GAULD *et al.*, JARMAKOVA, KREBSKIJ and SOBOLIEVA, KISVÁRDAY). As for recent data the increase in incidence is most conspicuous in the older age group. According to DAMESHEK, the age incidence had begun to change at about 1940. GUNZ and HUGH found a 183 per cent increase above 45 years of age. SACKS and SEEMANN found the mortality rate due to leukaemia to have increased in every age group (61 per cent), but the most pronouncedly in older age; between 65 and 74 years by 58.7, between 75 and 84 by 166.1 per cent and beyond 85 years of age by 86.5 per cent. SHIMKIN reported that in the past decade leukaemic mortality increased sevenfold in the 60 to 85 year age group, compared with mortality rates in the previous decades. Similar data have been published by COOKE, McMAHON and KOLLER, CLEMMESSEN and SORENSEN.

There has been a conspicuous change also in the incidence of acute and chronic forms. In earlier reports a dominance of chronic forms was emphasized. According to HEILMEYER in the material of the Jena clinic 78 per cent were chronic and 22 per cent were acute cases, with a myeloid

to lymphoid ratio of 54 to 46. Similar data have been reported by KRUMBHAAR and OSGOOD (62 : 33), as well as by ROSENTHAL and HARRIS (67 : 28). According to WINTROBE, associated with more frequent chronic forms the myeloid-lymphoid ratio is nearly the same (1 : 1). WARD reported in 1917 that of 729 cases described in the literature 54.5 per cent were acute, 33.8 per cent chronic granulocytic, and 11.5 per cent chronic lymphocytic forms. These data and the former ones seem to be in contradiction. But if we take in consideration that most of the 398 acute cases were under the age of 20 years in WARD's report, we get the true explanation. In recent years, GUNZ and HOUGH reported the following rates: acute leukaemia, 61 per cent; chronic granulocytic forms, 17.5 per cent; chronic lymphocytic forms, 14.5 per cent. Of the 112 cases of HUSEBYE and GAUSSTAD, 63 per cent were acute; of the 489 of ROSENTHAL, 59.4 per cent; of the 647 of GAULD *et al.*, 41.9 per cent; of the 916 of BEST and LIMARZI, 45.5 per cent; of the 495 of BETHELL, 41.6 per cent were acute cases. DAMESHEK summed up these data by estimating the incidence of acute leukaemia at 36 to 63 per cent, that of the chronic lymphoid form at 14.5 to 31.9 per cent, and that of the chronic granulocytic form at 17 to 37 per cent. A survey of 5000 cases showed that about 50 per cent were acute forms, 25 per cent were chronic myeloid and 25 per cent lymphoid forms.

We observed a total of 39 cases of leukaemia in the period 1945—1958, 19 acute and 20 chronic cases. Of the 20 chronic cases 6 were myeloid and 14 were lymphoid leukaemia. Nine of the 19 acute patients were males, 10 were females; of the 20 chronic patients 11 were males and 9 females. Only 7 of the 39 patients were younger than 50 years and 32 were above 50. Thus, $\frac{4}{5}$ of the patients were in advanced age, most of them between 60 and 79 years of age. Dividing our material into two parts, it was found that 11 of the 39 cases had been under treatment at our Department in the period 1945 to 1951, and 28 between 1952 and 1958. During the past 3 years all of the 7 patients with acute leukaemia treated at our Department were above 55 years of age, including 2 patients in the age group 50 to 59, one of 62, 3 in the group 70 to 79 years and one aged 84 years. (*Table I.*)

Thus, in our material acute leukaemia occurred mainly in aged patients. This is in agreement with recent data in the literature (GUNZ and HOUGH, COOKE, SACKS and SEEMANN).

Similar results are obtained if we analyse the necroptical data of the 67 cases of leukaemia died between 1945 and 1958. 51 of these cases were acute and 16 chronic. Of the 51 acute cases 15 were under 50 years of age, 36 were beyond 50 years of age. Of the 16 chronic cases 3 were under and 13 were beyond 50 years of age. In the group under 50 years of age there were 2 infants who had died of acute and 1 who had died of chronic leukaemia.

Table I
*Age incidence of the patients treated for leukaemia
 in the period 1945—1958*

Age, years	Leukaemia		
	Acute	Chronic	Total
0—30	—	—	—
30—39	3	1	4
40—49	2	1	3
50—59	4	6	10
60—69	5	6	11
70—79	4	5	9
80	1	1	2
Total	19	20	39

The acute : chronic ratio in the necropsied material is about 3 : 1. It is remarkable that less patients had died with chronic leukaemia in the whole hospital (16) than were treated at our department (20). This is due to the fact that most of these patients do not die in hospital. For example, only 4 of our 20 cases died at our department, the rest had been discharged. In

Table II
*Age incidence in the material examined post-mortem,
 in the period 1945—1958*

Age, group	Leukaemia		
	Acute	Chronic	Total
0—1	2	1	3
2—19	1	—	1
20—29	5	—	5
30—39	4	1	5
40—49	3	1	4
0—49	15	3	18
50—59	16	5	21
60—69	10	3	13
70—79	8	5	13
80—	2	—	2
50—	36	13	49
Total	51	16	67

contrast with this, nearly all patients with acute leukaemia died in hospital (18 of our 19 cases).

The post-mortem data are summarized in *Table II*.

As *Table II* clearly shows, acute leukaemia in the past few years had occurred mainly in advanced age. Of the 19 cases examined post-mortem in the period 1951–1954, 8 were less and 11 were more than 50 years old. In the period 1955–1958, all the 17 acute cases examined post-mortem were over 50 years of age.

If we subtract from the material examined post-mortem the number of patients treated at our department, it will be clear that the increased frequency of acute leukaemia in old age was apparent also in the material of the other departments of our hospital (*Table III*).

Table III

*Material examined post-mortem in the period 1945–1958,
without the cases from the Department of Medicine No. 3*

Age group	Leukaemia		
	Acute	Chronic	Total
0—1	2	1	3
2—19	1	—	1
20—29	5	—	5
30—39	1	1	2
40—49	1	1	2
50—59	13	5	18
60—69	5	2	7
70—79	4	2	6
80—	1	—	1
Total	33	12	45

SUMMARY

An analysis of 39 treated cases of leukaemia and 67 cases examined post-mortem revealed, in agreement with recent data in the literature, that the age incidence of acute leukaemia has recently become similar to that of chronic leukaemia. In adults, acute leukaemia is now more frequent over fifty years of age than in younger subjects. Acute and chronic leukaemia occurred with about the same frequency.

REFERENCES

1. BEST, W. R., LIMARZI, L. R.: *J. Lab. clin. med.* **40**, 778 (1952).
2. CLEMMESSEN, J., SØRENSEN, J.: *Danish med. Bull.* **5**, 73 (1958).
3. COOKE, J. V.: *Blood* **9**, 340 (1954).
4. DAMESHEK, W., GUNZ, F.: *Leukemia*. Grune and Stratton, New York 1958.
5. GAULD, W. R., INNES, J., ROBSON, H. N.: *Brit. med. J.* **1**, 585 (1953).

6. GUNZ, F. W., HOUGH, R. F.: Blood **11**, 882 (1956).
7. HEILMEYER, L., BERGMANN, H.: Handbuch der inneren Medizin, Berlin, Springer 1951.
p. 570.
8. JERMAKOVA, F. B.: Ark. Patol. (Moscow) **21**, 44 (1959).
9. KISVÁRDAY, Gy.: Orv. Hetil. **98**, 101 (1957).
10. KREBSKIJ, A., SOBOLIEVA, N.: Ark. Patol. (Moscow) **17**, 22 (1955).
11. LAMY, MALLARMÉ : Traité de Médecine, Masson, Paris, Vol. XII, pp. 171, 198, 214 (1949).
12. LEA, A. J., ABBATT, J. D.: Lancet, **2**, 231 (1958); Lancet **1**, 389 (1957).
13. McMAHON, B., KOLLER, E. K.: Blood **12**, 1 (1957).
14. RICHTER, M. N., in ANDERSON, W. A. D.: Pathology. Mosby, St. Louis 1953, p. 889.
15. SACKS, M. S., SEEMANN, I.: Blood **2**, 1 (1947).
16. SCHWARTZ, E. E., UPTON, A. C.: Blood **13**, 845 (1958).
17. SHIMKIN, N.: Ann. Int. Med. **35**, 194 (1951).
18. STURGIS, C. L. in CECIL and LOEB : A Textbook of Medicine. Saunders, Philadelphia 1955.
19. WARD : cit. DAMASHEK, W.
20. WILKINSON, J. F.: Modern Trends in Blood Diseases. Butterworth and Co., London 1955. p. 230.
21. WINTROBE, M. M.: Clinical Hematology. Lea and Febiger, Philadelphia 1956, p. 906.

A kiadásért fele az Akadémia Kiadó igazgatója

Műszaki felelős : Farkas Sándor

A kézirat nyomdába érkezett : 1959. VI. 24. — Terjedelem : 3,50 (A/5) iv, 42 ábra, 1 melléklet

1959/49251 — Akadémiai Nyomda Budapest, V., Gerlóczy u. — Felelős vezető : Bernát György

ACTA MEDICA

Том XIV. — Вып. 2

РЕЗЮМЕ

ЗНАЧЕНИЕ ГИСТЕРОСАЛЬПИНГОГРАФИИ В ДИАГНОЗЕ И ПРИ ОПЕРАТИВНОМ ЛЕЧЕНИИ ТУБЕРКУЛЕЗА ПОЛОВЫХ ОРГАНОВ ЖЕНЩИН

Ф. КАРДОШ

Автор на основе данных, полученных после операции 40 больных, исследованных предварительно бактериологически (выделения из матки, месячные крови) и гистологически (гистологическое исследование соскоба матки), и над которыми проводилось также рентгенография матки и яйцеводов после наполнения контрастным веществом (гистеросальпингография), приходит к тому заключению, что существует довольно много таких больных, страдающих туберкулезом половых органов, у которых бактериологическим исследованием или выскабливанием матки нельзя выявить туберкулеза придатков матки. Гистологическое исследование соскоба матки этих больных обычно показывает хроническое воспаление слизистой оболочки матки, или же так наз. «псевдотуберкулезное» изменение слизистой.

В таких случаях при которых клинически имелось основание к подозрению на туберкулез половых органов и это нельзя было доказать бактериологическим исследованием (10 случаев) исследование методом гистеросальпингографии показало типичное, специфическое, деструктивное изменение трубы, а проведенное после операции гистологическое исследование доказало туберкулез придатков.

По мнению автора, в случае специфического анамнеза и клинического подозрения, если бактериологическое исследование дает Кох-отрицательные результаты, но гистологическое исследование соскоба из слизистой оболочки матки показывает обширную кругоклеточную инфильтрацию или «псевдотуберкулезное» изменение, а методом гистеросальпингографии обнаружено деструктивное изменение трубы, с полной уверенностью можно поставить диагноз туберкулеза придатков.

Автор, кроме диагностического значения гистеросальпингографических исследований, приписывает этому методу также в отношении показаний оперативного лечения и селекции подобное значение, как и примененным в других областях туберкулеза методом рентгеновского исследования. Гистеросальпингографическая картина, показывающая обширное, деструктивное изменение трубы — принимая во внимание клиническую картину и другие обстоятельства — в общем предоставляет показание хирургического лечения процесса придатков.

Для установления исцеления процесса придатков, автор не считает удовлетворительным отрицательного результата контрольных бактериологических и гистологических (соскоб матки) исследований, ибо, несмотря на отрицательные результаты, если гистеросальпингографическое исследование показывает деструктивное изменение придатков, в большинстве случаев операция выявляет творожистый туберкулез придатков. Отрицательный результат бактериологических и гистологических исследований (соскоб матки) может лишь указать на исцеление процесса придатков, но не является доказательством его.

ЗАШИВАНИЕ ПУЗЫРНО-ВЛАГАЛИЩНЫХ СВИЩЕЙ ПО ЛАЦКО

Б. СЕНДИ

Возникшие после удаления матки 9 ретротригональных пузырно-влагалищных свищ автор зашивал облитурирующей операцией свода по Латцко. Все свищи исцелились первично. Дивертикулы или слепой придаток на месте свищ не остались. Для зашивания возникающих после удаления матки трудно доступных рубцово-связанных свищ свода авторы предлагают вышеописанную, просто проводимую операцию, которой можно достигнуть хороших непосредственных как и поздних результатов.

ПИТАНИЕ МАЛЬЧИКОВ И СОСТОЯНИЕ ЗУБОВ В ОДНОМ ДЕТСКОМ ДОМЕ
В Г. СЕГЕД

К. ТОТ и Д. ХЕТТЬЯШИ

В настоящей статье авторы сообщают собранные ими в течение 2 лет данные относительно питания 72 мальчиков в одном сегедском детском доме. Подвозд калорий детям был в течение обоих годов обильным. Они получали много углеводов (70–72%), достаточно белков, мало жира. Очищенные углеводы составляли 10–14% всего количества полученных углеводов. Потребность в эссенциальных жирных кислотах была обеспечена. 77% белков были растительного, а 23% животного происхождения. Подвозд витаминов — за исключением витамина D, не достигавшего минимального уровня — оказался достаточным. Минеральные соли находились в пище в весьма обильном количестве. Особенно высоким было употребление Ca, P, Mg и F. Мальчики получали весьма мало молока, и очень много мучной пищи. В общих чертах следует считать, что их питание было заботливо организовано. С точки зрения зубов, правильным можно признать потребление незначительного количества очищенных углеводов, обильного количества минеральных солей и систематическую еду. Исследования подтвердили, что при полном соблюдении оформленшихся пищевых обычаяев можно установить такую дешевую систему питания, которая лучше соответствует не только требованиям организма, но и зубов.

ПАТОГИСТОЛОГИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ В ГЛАЗАХ, ВЫЗВАННЫЕ ОСТРЫМ
ГЕМОРРАГИЧЕСКИМ ЛИХОРАДОЧНЫМ ЗАБОЛЕВАНИЕМ

Т. ОРБАН и Л. СИЙЯРТО

В глазном яблоке больного, умершего вследствие острого геморрагического лихорадочного заболевания, авторы обнаружили в качестве частичного явления патологического процесса в ресничном теле и в сосудистой оболочке кровотечение и диффузную клеточную инфильтрацию, далее в радужной оболочке и в слое палочек и колбочек сетчатой оболочки, как и в слое ганглиозных клеток дегенеративные явления, в сосочке отек и в зрительном нерве лимфоидную клеточную инфильтрацию. Автор был первым, кто указал на тяжелые изменения в отдельных частях глаза при острых геморрагических лихорадочных заболеваниях.

ОПЫТЫ ПО ВЗВЕШИВАНИЮ В СЛУЧАЯХ ОСТРОЙ ГИПЕРНАТРЕМИИ
В ГРУДНОМ ВОЗРАСТЕ

Д. БОДА и М. ГАЛАМБОШ

Под «острой гипернатремией» авторы подразумевают своеобразные патологические случаи, отличающиеся от обычных дегидратационных форм, сопровожденных только потерей воды, как и таких с избытком солей. Характерным для картины болезни являются острое начало, тяжелые клинические симптомы, а в сыворотке гипернатремия без значительного эксикоза. В ходе своих опытов авторы проводили в целях выяснения патомеханизма исследования взвешивания воды и электролитов.

1. Исследования выявили, что в патологическом состоянии организм на самом деле имеет потери воды, однако, эти потери не настолько значительны, чтобы на этой основе можно было бы объяснить возникновение гипернатремии.

2. Результаты авторов подтверждают то прежнее предположение, что в таких случаях, вследствие метаболического набухания клеток, между пространствами жидкостей наступает смещение, причем, внутриклеточное пространство нарастает, а клетки за счет уже сокращенного внеклеточного пространства набухают. Все это является следствием нарушения клеточного обмена веществ.

3. В ходе терапии жидкостью следует считаться с тем, что у таких больных потребность в жидкости сравнительно меньшая. В противоположность этому в ходе восстановления необходимо внести большее количество солей, в первую очередь калия, чем это до сих пор предполагалось на основе возврата о чистой потере воды.

НОВЫЕ ИСТОЧНИКИ ЛУЧЕЙ КОБАЛЬТА В ГИНЕКОЛОГИИ

Ф. ВАНДОР и Л. БОЗОКИ

Авторы излагают пригодный для лечения рака тела матки кобальтовый шарик и применяемые в терапии рака шейки матки кобальтовые стержни.

Величины доз приводятся на основе физических измерений на таблицах или же кривых.

ИЗМЕНЕНИЯ СОСУДОВ В УДАЛЕННОЙ СЕЛЕЗЕНКЕ БОЛЬНЫХ, СТРАДАЮЩИХ БОЛЕЗНЮ ГОШЕ

Л. ХАРАНГИ и Д. КЛИМКО

Проведенное удаление селезенки у страдающего болезнью Гоше двадцатилетнего больного привело к улучшению симптомов болезни и больной еще 12 лет после операции был работоспособным. В удаленной селезенке наблюдались изменения префолликулярных и фолликулярных сосудов, фолликулярная фибродистрофия, патологоанатомические признаки спленогенной портальной гипертонии. Принимая во внимание эти патологоанатомические симптомы авторы считают, что благоприятное действие удаления селезенки, между прочим (спленогенная анемия и т. д.) следует искать в прекращении спленогенной портальной гипертонии и они подчеркивают, что данный процесс при болезни Гоше всегда может иметь место, и следовательно, ранее удаление селезенки уже по этой причине полностью показано.

ДАННЫЕ К ВОПРОСУ О РАССТРОЙСТВЕ ВСАСЫВАНИЯ ПОСЛЕ ЧАСТИЧНОГО ИССЕЧЕНИЯ ЖЕЛУДКА

В. ВАРРО и Л. ЧЕРНАИ

1) Авторы исследовали пищеварение и всасывание на больных, у которых проводилось частичное иссечение желудка по способу Бильрота II и обладающих хорошо функционирующей культвой желудка.

2) Кривые глициновой нагрузки и выделения ксилозы у больных с частичным иссечением желудка в общем и целом совпадали с величинами здоровых лиц.

3) Выделение жиров у одной части оперированных больных было повышенным; у последних соотношение жирной кислоты — нейтрального жира, по сравнению со здоровыми лицами показывает смещение в пользу нейтрального жира.

4) Оперированные больные, выделяющие нормальное количество жира в общем сохраняли свой вес тела, в то время как больные, выделяющие много жира, как правило, более или менее значительно похудали.

5) По мнению авторов в случае субтотальной резекции желудка выявляемое у одной части свободных от жалоб больных повышенное выделения жира не является первичным расстройством всасывания, а следствием вторичного расстройства пищеварения, обусловленного нарушенной координацией процессов пищеварения в результате вмешательства. Появляющаяся вследствие расстройства пищеварения малозаметная, но продолжающаяся длительное время, потеря калорий, наряду с прочими факторами, может содействовать, наблюдавшему у одной части оперированных, уменьшению веса тела.

НАБЛЮДЕНИЯ НАД ИЗМЕНЕНИЯМИ В РАСПРЕДЕЛЕНИИ ПО ОТДЕЛЬНЫМ ВОЗРАСТНЫМ ГРУППАМ БОЛЬНЫХ, СТРАДАЮЩИХ ОСТРОЙ ЛЕЙКЕМИЕЙ

И. БИРО и Э. КЕКЕШ

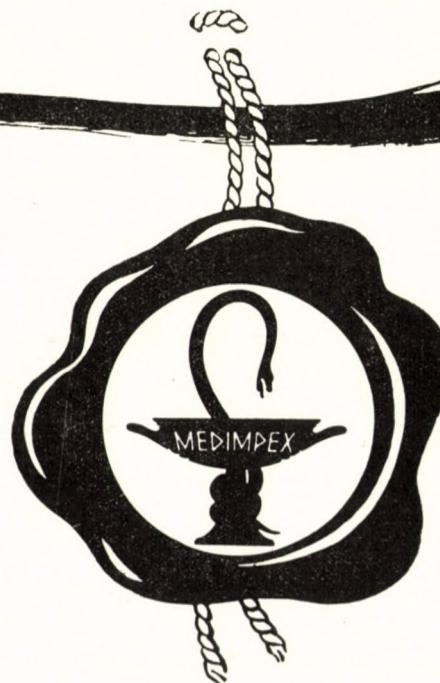
Авторы в течение 1945—1958 гг. наблюдали над леченными в их отделении, далее над вскрытыми в Патологоанатомическом институте больницы случаями лейкемии, что в частности за последние годы, в полном согласии с литературными данными, распределение по отдельным возрастным группам случаев острой лейкемии взрослых показывает определенные изменения и стало идентичным с распределением по возрасту заболеваний хронической лейкемией. Соответственно с этим острая лейкемия взрослых в возрастных группах выше 50 лет встречается чаще, чем в более молодых возрастных группах. Острую и хроническую лейкемии авторы наблюдали на материале отделения в одинаковом количестве.

FINE CHEMICALS
STANDARD SOLUTIONS
INDIKATORS
STAIN FOR MICROSCOPY

MEDIMPEX

HUNGARIAN TRADING COMPANY
FOR PHARMACEUTICAL PRODUCTS

BUDAPEST, 502 · P. O. B. 34
HUNGARY





Fidèles à la tradition depuis 1885
— à l'avant-garde du progrès

Présentent:

l'Acepromazine
-Acétyl-5-N-diméthylaminopropyl
phénotiazine (Maléate)

Le plus récent
des dérivés majeurs
de la phénotiazine

The *Acta Medica* publish papers on medical science in English, German, French and Russian.

The *Acta Medica* appear in parts of varying size, making up volume.

Manuscripts should be addressed to :

Acta Medica
Budapest, VIII., Korányi S. u. 2/a, I. Belklinika

Correspondence with the editors and publishers should be sent to the same address.

The rate of subscription to the *Acta Medica* is 110 forints a volume. Orders may be placed with "Kultura" Foreign Trade Company for Books and Newspapers (Budapest VI. Népköztársaság útja 21. Account No. 43-790-057-181) or with representatives abroad.

Les *Acta Medica* paraissent en français, allemand, anglais et russe et publient des mémoires du domaine des sciences médicales.

Les *Acta Medica* sont publiés sous forme de fascicules qui seront réunis en volume.

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

Acta Medica
Budapest, VIII., Korányi S. u. 2/a, I. Belklinika

Toute correspondance doit être envoyée à cette même adresse.

Le prix de l'abonnement est de 110 forint par volume. On peut s'abonner à l'Entreprise du Commerce Extérieur de Livres et Journaux «Kultura» (Budapest VI. Népköztársaság útja 21. — Compte-courant No. 43-790-057-181) ou à l'étranger chez tous les représentants ou dépositaires.

«*Acta Medica*» публикуют трактаты из области медицинских наук на русском, немецком, английском и французском языках.

«*Acta Medica*» выходят отдельными выпусками разного объема. Несколько выпусков составляют один том.

Предназначенные для публикации рукописи следует направлять по адресу :

Acta Medica
Budapest, VIII., Korányi S. u. 2/a, I. Belklinika

По этому же адресу направлять всякую корреспонденцию для редакции и администрации.

Подписная цена «*Acta Medica*» — 110 форинтов за том. Заказы принимает предприятие по внешней торговле книг и газет «Kultura» (Budapest VI. Népköztársaság útja 21. Текущий счет № 43-790-057-181) или его заграничные представительства и уполномоченные.

INDEX

- Kardos, F.*: Über den Wert der Hysterosalpingographie in der Diagnostik und operativen Behandlung der weiblichen Genitaltuberkulose 115
Szendi, B.: Repair of Vesicovaginal Fistulas According to Latzko 133
Tóth, K. and D. Hattyasy: Nutrition and Dental State of Boys in a Szeged Children's Home 141
Orbán, T. and L. Sztjártó: Histopathological Ocular Changes in a Case of Acute Haemorrhagic Febrile Disease 155
Boda, D. and M. Galambos: Balance Experiments in Cases of Infantile Acute Hypernatraemia 163
Vándor, F. and L. Bozóky: New Types of Radiocobalt Sources in Gynaecology 179
Haranghy, L. und D. Klimkó: Über die Gefäßveränderungen in der wegen Gaucherscher Krankheit entfernten Milz 189
Varró, V. and L. Csernay: On the Disturbance of Intestinal Absorption following Subtotal Gastrectomy 199
Biró, I. and E. Kékes: Observations on Changes in the Age Incidence of Acute Leukaemia 205

ACTA MEDICA

ACADEMIAE SCIENTIARUM HUNGARICAE

ADIUVANTIBUS

A. BABICS, P. GEGESI KISS, P. GÖMÖRI, Ö. KERPEL-FRONIUS,
I. KÖRNYEY, Ö. RAJKA

REDIGIT

I. RUSZNYÁK

TOMUS XIV

FASCICULUS 3



1959

ACTA MED. HUNG.

ACTA MEDICA

A MAGYAR TUDOMÁNYOS AKADÉMIA
ORVOSTUDOMÁNYI KÖZLEMÉNYEI

KIADÓHIVATAL: BUDAPEST V. ALKOTMÁNY UTCA 21.

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

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

Acta Medica
Budapest, VIII. Korányi S. u. 2/a, I. Belklinika

Ugyanerre a címre küldendő minden szerkesztőségi levelezés.

Az *Acta Medica* előfizetési ára kötetenként belföldre 80 forint, külföldre 110 forint. Megrendelhető a belföld számára az „Akadémiai Kiadó”-nál (Budapest V. Alkotmány utca 21. Bankszámla : 05-915-111-46), a külföld számára pedig a „Kultúra” Könyv és Hírlap Külkereskedelmi Vállalatnál (Budapest VI. Népköztársaság útja 21. Bankszámla 43-790-057-181), vagy annak külföldi képviseleteinél, bizományosainál.

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

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

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

Acta Medica
Budapest, VIII. Korányi S. u. 2/a, I. Belklinika

An die gleiche Anschrift ist auch jede für die Redaktion bestimmte Korrespondenz zu richten.

Abonnementspreis pro Band : 110 Forint. Bestellbar bei dem Buch- und Zeitungs-Außenhandels-Unternehmen »Kultura« (Budapest VI. Népköztársaság útja 21. Bankkonto Nr. 43-790-057-181) oder bei seinen Auslandsvertretungen und Kommissionären.

THE VALUE OF SPLENECTOMY IN THE TREATMENT OF ESSENTIAL PULMONARY HAEMOSIDEROSIS

By

B. STEINER

DEPARTMENT OF PAEDIATRICS OF POSTGRADUATE MEDICAL SCHOOL, BUDAPEST

(Received May 22, 1958)

About eighty cases of essential pulmonary haemosiderosis have been described in the literature. In five of them, the condition of the subject was regarded as satisfactory or improving at the time of publication (WYLLIE [36]; CORRIDAN and co-workers [6]; MUNDT and KRIESEL [14]; CLIFF [5]; ZORINI and MARIANI [38]). The ultimate outlook, however, for all of them was considered fatal; in the view of CASTRO-FREIRE and CORDEIRO [3], death was bound to occur in a few months', or perhaps a few years', time under symptoms of respiratory distress, cor pulmonale, emaciation, or suffocation. No doubt, there is not a single instance to be found in the literature proving that a subject attacked by essential pulmonary haemosiderosis in childhood has lived to adult age. According to PROPS [17], the disease is characterised by pernicious anaemia.

Accepting CEELEN's [4] theory that it was in essence a congenital and uninterruptedly growing weakness of the elastic tissue, the authors had for a long time generally agreed that essential pulmonary haemosiderosis was a naturally incurable disease. It appeared, however, in an altogether different light after PATERSON [15] in England, CASTRO-FREIRE and CORDEIRO [2] in Portugal, and STEINER [20—24] in Hungary, have, independently of one another, reported between them favourable results obtained by splenectomy in four cases: arrest of further development, alleviation and complete recovery, of the exceedingly grave condition, respectively, with justified expectation of prolonged survival time. This new method of treatment was not taken up at once; up to 1954 it was only attempted at the paediatric department of Jena University [1, 10]. Thereafter, however, the number of splenectomized cases suddenly rose to sixteen. The operation was performed on one subject of SCHULLER [18] in the 2nd Department of Paediatrics of the Medical University, Budapest; on four patients of JANELE and VAJNORSKY [11] in the 2nd Department of Paediatrics of the Medical University, Prague; in two cases of JILLY and ISTVÁN [12] in the General Hospital of Szombathely, Hungary; and in one of STEINER, SVASTITS and SZAMOSI [31] at the Postgraduate Medical

School in Budapest. The data of three new cases (Nos. 5, 7 and 16) are summarized in Table VII.

The initial attitude of reserve in face of the novel treatment involving splenectomy has not altogether been due to the profession's uncertainty about the real nature of the disease or its unawareness of the publications concerned with the new method. On first thought, it is legitimate to raise a number of objections. The first is that there is no need for surgical intervention seeing that some patients are in good condition without it ; they may be for months free from symptoms and live for a long time with from moderate to bearable complaints. The patient of GLANZMANN and WALTHARD [8], who had been attacked by the disease in early childhood, survived to his eleventh year of age. A similar case was reported by SELANDER [19] : attacked in infancy, his subject died when eight years old.

The second objection is that splenectomy is not a harmless operation. The third argument stresses that the results obtained by surgery have so far not been convincing because relapses are known to have occurred and patients to have died despite the operation ; besides, the number of splenectomies performed is too small, and the time that has elapsed since they were carried out is too short to permit of a dependable evaluation of surgery.

There is no doubt that the number of patients currently affected by, or dying from, essential pulmonary haemosiderosis is much greater than the number of published case reports seems to suggest. For this reason we deemed it interesting to follow up as many of the known splenectomized cases as we possibly could and to reconsider in their light the value of splenectomy in the therapy of the disease, bearing in mind all the objections mentioned above. The present study was prompted by the feeling that it was timely and imperative to answer the question whether the attitude of reserve and waiting for further promising results prevalent in many quarters was more to the interest of the patients than active interference by surgery. In furnishing the answer, attention must of course be paid to the point whether up-to-date steroid-hormone treatment should not be preferred to splenectomy.

Original case reports and follow-up results of the first four splenectomized cases of essential pulmonary haemosiderosis

In the following we propose to review one by one the first four splenectomized cases reported in the literature, each in reference to one or more of the current objections set out earlier in the present report, and completed with the follow-up results.

1. The first to have splenectomy performed in essential pulmonary haemosiderosis was PATERSON [15]. His case suggests itself for discussion in

connection with the argument that the results of surgery are not convincing, that operation fails to stop the symptoms, and that it is therefore not justified to expose the patient to the hazard. The following data are taken from this case report.

E. B., female, born 1939, only child. Good health until 18 months when she had a severe attack of bronchitis. A chest X-ray had the appearance of miliary tuberculosis. Frequent febrile states followed, lasting a day or two, with irritations to cough and with dyspnoea, but there was no sputum and no haemoptysis. From three years old, she became increasingly anaemic, and was in hospital several times. She was transfused twice. As a suspect of miliary tuberculosis, at the age of six years, she was subjected to lung biopsy performed January 17, 1945. The findings excluded tuberculosis. The biopsy specimen contained erythrocytes and many pigment-containing macrophages. In October, 1945, she was admitted to a London hospital. On admission she was very pale; weighed not more than 34 lb; the conjunctiva was slightly yellow, the lungs and heart findings were negative; there was no clubbing of the fingers; the liver was normal in size; the lymph nodes were not enlarged; the Mantoux test was negative at a dilution of 1 : 100. X-ray examination showed a delicate homogeneous frosted-glass appearance in both lungs. The child's blood group was 0, Rh negative. RBC 2 000 000; reticulocytes 16% ; erythrocyte sedimentation rate 15 mm; red blood cell resistance from 0.33 to 0.51% NaCl; cold agglutinin negative at + 4° C. In a dilution of 1 : 8, agglutination with O-group erythrocytes was positive at + 4° C, but negative at 37° C. At the second examination, cold agglutinins were not encountered; the peripheral smear revealed no spherocytes; serum cholesterol was 104 mg per 100 ml; haemoglobin 30%; WBC. 8600; segmented neutrophils 66%; lymphocytes 30%; eosinophils 4%. Following transfusion of 1300 ml of blood the haemoglobin content rose to 80%. Sternal puncture showed normal bone marrow. In three weeks' time marked anaemia developed again and the haemoglobin content fell to 55%. There was no blood in the faeces, and the urine was normal. Some haemolytic process was suspected, because the serum bilirubin had risen to 2 mg per 100 ml and urobilinogen above normal. Splenectomy was performed October 19, 1945. After the first six postoperative months, during which the patient had been given iron medication and twice a week 2 ml of Campolon, anaemia was found to be subsiding and the haemoglobin content to vary between 70% and 90%. The child nevertheless suffered from frequent catarrhs and had temperatures lasting two or three days, accompanied by air hunger and pallor. Haemoptysis was frequent; the first blood-streaked sputum was observed in December 1945.

From this case PATERSON [15] himself had drawn the conclusion that the operation was in some degree a failure, and on no more of his patients afflicted with essential pulmonary haemosiderosis was splenectomy performed. This conclusion proved to have been precipitate, for the case reappeared in the literature in 1947, when WISSLER [35] reported that the little girl splenectomized in England had been admitted to the children's sanatorium "Pro Juventute" in Switzerland and was there found to be uninterruptedly improving, with good hope for the improvement to last. The following clinical findings were published by WISSLER [35].

Slight polymicroadenia. The X-ray showed numerous foci scattered in the lung, particularly its middle part; the pattern was reminiscent of Besnier—Boeck's disease. The pre-operative blood RBC of 2 800 000 had risen to 4 400 000, the value for haemoglobin from 30% to 94%, and that for reticulocytes had dropped from between 16% and 50% to 4%; platelet count, bleeding time, and osmotic resistance of the erythrocytes were normal. On two occasions, without any traceable cause, in the absence of bronchitis and haemoptysis, haemoglobin decreased to 67—70%. Even during symptom-free periods, a rise in the number of reticulocytes, occasionally reaching 100%, was noticed. There was no blood in the faeces. Laboratory investigations of gastric washings disclosed the presence of blood on one occasion, but this was thought to have been due to injury caused by the gastric tube.

In WISSLER's [35] view, notwithstanding some rare and mild relapses, the effects of the surgical intervention were definitely beneficial, bringing haemolysis down to a level on which it could be kept well in hand. Indeed, the immediate postoperative symptoms — frequent fevers, dyspnoea, and haemoptysis — gradually subsided, and the following year there was a sudden sensational improvement : all complaints ceased and the splenectomized little girl lived the life of a normal child. In answer to an inquiry, which E. KELEMEN [13] was good enough to put to him on our behalf, Dr. WISSLER kindly stated that although the haemoglobin content occasionally decreased to 64%, the child continued to be free from complaints, visited public school regularly, and "sei nachher ein ganz anderes Kind gewesen". In May 1950, in its eleventh year of age, she had been taken back to England, since when nothing has been heard of her. Even so, with splenectomy performed in October, 1945, when the patient was six years old, the verified state of improvement had lasted over an unbroken period of almost five years.

2. A solid argument against splenectomy in the treatment of essential pulmonary haemosiderosis is that the beneficial effects produced by it are not lasting : crucial crises occur soon after the operation, with one of them possibly ending fatal. The validity of this objection is best discussed in the light of our own splenectomized case : U. G., a boy born in 1945, who from the spring of 1950 had been treated in various dispensaries and hospitals on a diagnosis of advanced and pernicious anaemia until April, 1951, when he came under our care. A detailed report of this case has been published earlier [20] describing the course run by the disease from its beginning to February 18, 1954. To that period we shall revert in so far only as the purposes of the present study will demand it, but we propose to give a full account of all the later developments.

Splenectomy in this case was performed on July 7, 1952. As can be seen from Table I, before operation this subject went through six major attacks, each time displaying clinical symptoms typical of essential pulmonary haemosiderosis, and advanced anaemia (RBC around 2 000 000 and very low values for haemoglobin), frequently associated with marked eosinophilia.

From the data in Table II it appears legitimate to distinguish five consecutive periods in the postoperative clinical development.

In the *first period*, covering the first six postoperative months, three attacks occurred. The earliest, which was observed on the third day after operation, showed symptoms of pneumonia, the second simulated miliary tuberculosis, and the third was associated with follicular tonsillitis. The first attack, although it occurred only three days after surgery, was not accompanied by grave anaemia ; nor was this typical symptom present at the time of the second attack ; only in the third, on January 18, 1953, was it marked, yet it subsided in a week.

Table I
Laboratory data of Steiner's case in the preoperative stage

Date of tests	Cries	Erythrocytes million	Haemoglobin	Colour index	Leucocytes thous.	Staff	Segmented	Eosinophils	Basophils	Lymphocytes	Monocytes	Reticulocytes, % 400
April 8, 1951	first	2.2	30	0.6	8.4	1	59	1	1	33	5	
July 6, 1951	second	2.8	20	0.3	7.4	4	78	1	—	13	4	104
July 16, 1951		2.6	40	0.7	14.2	19	63	4	—	11	3	
Aug. 10, 1951		—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	28
Oct. 12, 1951	third	1.8	22	0.6	9.1	9	52	13	1	18	7	220
Oct. 17, 1951		1.9	30	0.7	6.0	5	62	10	1	17	5	—
Nov. 15, 1951		3.2	52	0.8	5.7	5	43	20	—	28	4	16
Dec. 29, 1951	fourth	1.9	20	0.5	6.0	4	69	6	—	19	2	200
Jan. 4, 1952		1.6	25	0.7	—	6	49	26	—	15	4	—
Febr. 18, 1952	fifth	2.2	27	0.6	7.9	4	60	11	—	21	4	80
Febr. 22, 1952		2.8	39	0.6	11.2	5	56	15	1	20	3	176
March 1, 1952		3.6	52	0.7	5.4	2	41	25	1	28	3	34
April 21, 1952		4.2	66	0.8	8.5	4	48	15	1	26	6	2
May 31, 1952	sixth	1.8	38	1.03	—	—	—	—	—	—	—	80

The *second period*, lasting from February 26, 1953, to March 18, 1954, merits particular interest for the remarkable improvement in the child's condition, with complete absence of any relapses. In this period the child was attending school and playing football, and had no complaints at all. As, however, roentgenograms showed no changes to have taken place, and as the clubbing of the fingers, the peculiar pink-blue colour of the skin, and exertional dyspnoea, continued, it was obvious that although the process had been arrested and no dangerous attacks had occurred, recovery was by no means complete.

In the *third period*, between March 18, 1954, and March 29, 1956, the attacks reappeared: five additional relapses were observed. It would be wrong to apply to them the term crisis, in the sense it was used for the preoperative stage, because in none did the RBC fall below 3 000 000, and only in two was the haemoglobin content conspicuously low; in other words, the boy had not been in danger of his life. Catheterisation of the heart revealed chronic cor pulmonale.

The fourth attack for which he had been admitted lasted from March 18 to March 22, 1954. The complaints were impaired appetite and weakness, on one occasion with a rise in temperature to 38.5° C. The symptoms comprised a marked drop in the haemoglobin content, leukocytosis, and a shift to the

Table II

*Laboratory data of Steiner's case in the postoperative stage
Splenectomy performed July 7, 1952*

Date of tests	Attacks	Erythrocytes millions	Haemoglobin	Colour index	Leucocytes thous.	Stafis	Segmented	Eosinophils	Basophils	Lymphocytes	Monocytes	Reticulocytes, % ₀₀
July 10, 1952	first	3.7	63	0.8	4.5	24	49	—	—	24	3	—
July 15, 1952		4.2	80	0.9	14.6	5	72	13	—	8	2	9
Oct. 18, 1952	second	3.2	63	0.9	17.2	3	63	1	2	30	1	—
Nov. 28, 1952		4.2	70	0.8	28	6	63	—	—	27	4	—
Jan. 18, 1953	third	2.4	—	—	7.9	4	60	11	—	21	4	—
Febr. 23, 1953		2.6	70	1.3	17	5	75	2	1	15	2	—
Febr. 26, 1953		3.5	70	1.0	—	—	—	—	—	—	—	—
Oct. 30, 1953		4.1	71	0.8	6.9	2	70	1	—	25	2	25
March 18, 1954	fourth	3.4	36	0.5	18.0	15	60	—	—	20	5	100
March 22, 1954		4.2	60	0.7	—	14	67	6	—	11	2	—
Aug. 19, 1954	fifth	3.6	67	0.9	7.0	4	72	—	—	21	2	18
Aug. 21, 1954		3.7	67	0.9	10.0	10	62	5	2	16	5	30
Aug. 24, 1954		4.8	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
Aug. 27, 1954		4.1	80	0.9	10.0	12	47	14	—	18	9	—
Jan. 5, 1955	sixth	3.4	45	0.6	6.0	4	64	2	2	6	22	180
Febr. 1, 1955		4.8	80	0.8	14.0	10	73	1	—	14	1	80
Oct. 1955	seventh	occurred at home, with no doctor in attendance										—
Dec. 15, 1955	eighth	occurred at home, with no doctor in attendance										—
Jan. 3, 1956		3.5	5.4	0.7	12.5	4	78	1	—	14	3	40
March 3, 1956		4.0	75		16.0							

left in the smear. Conspicuous was the 100% value for reticulocytes. There was intense polychromasia, anisopoikilocytosis, microspherocytosis, a limited number of Jolly bodies, and oligochromia. Two blood transfusions sufficed to restore the state and the patient was discharged on the fourth day.

The fifth attack occurred on August 19, 1954, and lasted four days, following two weeks of headaches, weakness, and fatigue. Anaemia subsided without iron medication. There was slight reticulocytosis.

Three weeks before the sixth attack the child had passed through a febrile state, had headaches and vertigo, but no doctor had seen him. On his admission January 5, 1955, he was mildly jaundiced. During his story in the hospital RBC rose from 3 500 000 to 5 000 000. The haemoglobin content was low, with a tendency to drop after every rise. The qualitative count fre-

quently showed a shift to the left. The number of eosinophils varied between 1 and 17%. Most remarkable was the consistently high reticulocyte count: whereas in the preoperative stage as the symptoms had subsided so the value for reticulocytes had usually regained normal value, in the postoperative stage it ranged invariably between 40% and 180%, and four weeks after surgery was still above 100%. On January 15, 1955, he suddenly went pale and was seized by indisposition. There was suspicion that he had a tussle with a ward mate. By dawn haemoptysis was observed. In the morning he was very pale and weak, and breathing rapidly; the pulse was filiform at a rate of 140 to 160; movement of the alae nasi was observed. The X-ray finding was unchanged. No doubt, by its symptoms this attack reminded one very much of the periodically recurring grave states seen in the preoperative stage. Striking was, however, the absence of anaemia, the sign most characteristic of a crisis in essential pulmonary haemosiderosis. This gave rise to the thought that we were not facing an anaemic crisis such as we had seen before surgery, but that haemoptysis in the child affected with chronic cor pulmonale was due to an increase in the pressure of the pulmonary circulation following the boy's exertions. The soundness of this supposition found confirmation in the fact that the alarming symptoms subsided in two days. Pathologic increases in pressure in the lesser circulation were confirmed by catheterisation studies[9].

The exact data observed in the sixth attack are listed in Table III. According to his mother, in October, 1955, the boy had haemoptysis of three days duration, and in December he had 40° C fever lasting for a week. No doctor had seen him on these occasions. He complained of headaches and exertional dyspnoea. On admission, January 3, 1956, his lips were slightly cyanotic even

Table III

Laboratory findings; the sixth attack in Steiner's splenectomized case

1955	Jan. 5.	Jan. 12	Jan. 17	Jan. 20	Jan. 22	Febr. 1	Febr. 3	Febr. 8	Febr. 18	Febr. 19
Erythr., million	3.4	3.0	3.8	5.4	3.4	4.8	4.9	4.8	5.0	5.3
Haemoglobin in %	45	36	54	90	68	80	54	57	90	90
Leucocytes in /hous.	6	12	13	11	14	14	4	22	15	11
Staffs	4	10	10	2	13	10	9	10	—	—
Segmented neutrophils	64	69	48	43	62	73	64	72	63	39
Eosinophils	2	2	3	—	6	1	12	5	7	4
Basophils	2	—	—	—	1	—	—	—	—	—
Monocytes	6	3	10	3	4	3	1	3	4	4
Lymphocytes	22	16	29	52	14	13	14	10	24	53
Reticulocytes in %	180	75	45	65	—	—	—	100	—	—

while he was resting. The heart was found to reach beyond the right edge of the sternum by half a fingerbreadth, and, to the left, the medioclavicular line by a full one. A soft apical systolic murmur was heard. The pulse rate was 100. The laboratory findings were as follows : RBC 3 500 000 ; haemoglobin 54% ; the smears showed anisopoikilocytosis, slight poikilocytosis, polychromasia, and a few target cells, but no Jolly bodies. The value for reticulocytes was 4%. A count made March 3, 1956, showed 4 000 000 RBC, 75% haemoglobin, a colour index of 0.95, and 16 000 WBC.

During the *fourth period*, from March, 1956, to January, 1957, the patient was in an entirely satisfactory condition, free from any relapse. This is a matter of great importance, showing that splenectomy is capable not only of mitigating the symptoms of the disease but also of changing the rhythm in the recurrence of attacks and postponing relapses for as much as 9 months, and even a full year.

The *fifth period* began in January, 1957, with a slight relapse. RBC was 3 600 000, but two days later rose to 4 100 000 ; the haemoglobin was 7.2 g/100 ml. On February 20, 1957, RBC was 4 800 000, and the haemoglobin 13 g/100 ml. On March 14, 1957, there occurred vomiting from tonsillitis, dehydration and aggravated dyspnoea. Infusions of fluids and strophantine brought rapid improvement ; RBC increased to 5 800 000, probably due, in part, to the dehydration. On December 12, 1957, the sputum was observed to be slightly blood-streaked, yet RBC was 4 800 000, the haemoglobin 13 g/100 ml, and the reticulocyte count 25%. Occasionally a few heart-failure cells were found in the sputum. The test for Jolly bodies was positive. On January 29, 1958, symptoms of cardiac decompensation became predominant. There was marked tonsillitis and more than usually grave anaemia. RBC was 3 340 000. The haemoglobin content 9.6 g/100ml, and in the qualitative count there was a shift to the left. The value for reticulocytes was 50%. Strophantine and prednisone were administered. A few days later RBC was 4 800 000, the haemoglobin content increased to 10.4 g/100 ml, and there was no shift to the left. Our clinical diagnosis was uncompensated cor pulmonale. The patient was discharged in February, 1958. The next we heard of him was that on May 12, 1958, he suddenly died at home, with all symptoms pointing to heart failure. No autopsy was performed ; the diagnosis had been established by lung biopsy.

To complete our account of this case we attach Table IV showing the preoperative and postoperative changes in the ratio of the myeloid to the erythroid elements in the bone marrow.

The figure in the text illustrates the changes in the dynamics of the disease.

3. This case — as well as case 4 to be reported below — suggest themselves for discussion of the argument that the results of splenectomy must be

Table IV

Changes in the ratio of myeloid to erythroid elements in the bone marrow of Steiner's splenectomized case

	Date	Ratio
In preoperative crisis	October 19, 1951	0·7 : 1
In postoperative attacks	October 27, 1952	1 : 1
	August 17, 1954	3 : 1
	January 7, 1955	5 : 1
	February 8, 1955	2 : 1
In symptom-free periods	August 4, 1952	5 : 1
	December 5, 1953	3 : 1

Note. In the absence of myelograms these data should be appraised with reservation, for extensive erythropoiesis can equally be due to an increase in erythroid and a decrease in myeloid elements.

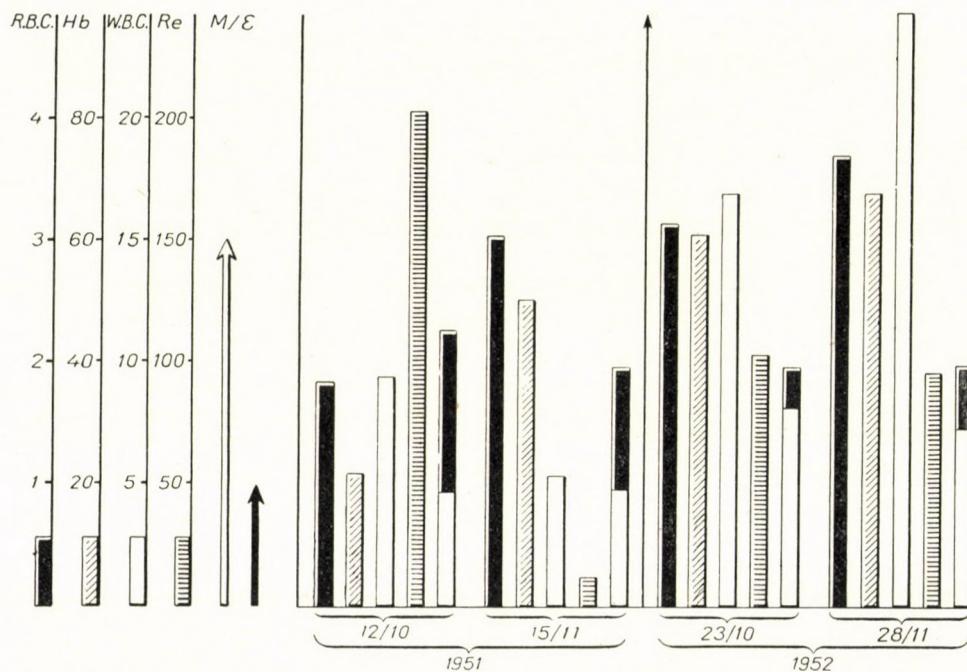


Fig. 1. Preoperative and postoperative changes in the dynamics of the disease in STEINER's splenectomized case

Note. Preoperative crisis characterised by a very low RBC and haemoglobin content, high reticulocyte count, and proliferation of myeloid elements in bone marrow. On remission, only 3 000 000 erythrocytes and about 52% haemoglobin; proliferation of myeloid elements in bone marrow less marked; reticulocyte count normal. In first postoperative attack, red-cell count no longer within the danger-zone; haemoglobin 63%; reticulocytosis less prominent; no proliferation of myeloid elements in bone marrow. On remission, a further rise in the number of erythrocytes; reticulocytosis, interestingly, persisted.

considered inconclusive until more time will have elapsed to decide on the beneficial effects of surgery.

The following data are taken from CASTRO-FREIRE and CORDEIRO's 1948 report [2].

A boy, six years of age, born to term and breastfed, had had frequent chills; blood in sputum; recurrent nose bleeding. A strange complaint, not mentioned in descriptions of other cases of this disease, was frequent colitis with blood in the stools. At the age of four the child had gone through hilar adenopathic tuberculosis which had taken a year to heal. By the Portuguese authors he was first seen in 1944; the complaints were then fatigue and haemoptysis. Physical examination revealed pallor of the skin and the visible mucous membranes, no temperature elevation; a pulse rate of 120, and a respiration rate of 35. Clinical and X-ray examinations of the lungs yielded negative results. A soft cardiac murmur was heard. Severe hypochromic anaemia was established. Laboratory investigations disclosed 33%_o reticulocytes, resistance of the red blood cells between 0.50 and 0.18 NaCl%, a mean average erythrocyte diameter of 6.8 μ , and a mean erythrocyte volume of 101 μ^3 ; the haematocrit was 25%, and the platelet count normal or slightly subnormal; in the bone marrow there was a periodic increase in the number of erythroblasts; bleeding and clotting times were generally normal. Throughout the two-year observation period nose bleeding was regularly recurrent; the clinical and haematological state remained largely unchanged, except for the spleen's becoming palpable and for the gradual appearance of haemorrhages in the skin and the mucous membranes. On X-ray examination the lungs were found to be positive at the end of these two years, for the first time in this case. Splenectomy was performed May 2, 1947, and was obviously successful, for after some months the child was found to have completely recovered clinically: anaemia disappeared, the platelet count stayed normal, haemoptysis was absent, and the child's general condition was satisfactory. Several postoperative X-ray studies showed the lungs to be clear. The blood counts were being kept under observation until the end of October, 1954; the values showed the fluctuations listed in Table V, which we have taken over from CASTRO-FREIRE and CORDEIRO's original report [2].

Table V

Laboratory findings in Castro-Freire and Cordeiro's splenectomized case

Date of tests	Haemoglobin, %	Erythrocytes millions	Colour index	Leucocytes thous.	Staffs	Segmented neutrophils	Eosinophils	Basophils	Monocytes	Lymphocytes	Coagulation time	Bleeding time
Jan. 8, 1945	25	1.9	0.63	11.9	—	54	4	0	12	30	7	3
Febr. 28, 1947	40.5	2.8	0.72	9.2	1	41	9	0	4	45	4.30	4
Apr. 10, 1947	74	4.1	0.9	6.2	3	49	5	0	6	37	6	5.3
May 2, 1947					s p l e n e c t o m y		p e r f o r m e d					
May 2, 1947	68	4.6	0.8	21	6	72	1	0	8	13	—	—
May 7, 1947	81	4.3	0.94	20	5	67	5	0	5	17	—	—
Nov. 1, 1947	87	4.2	1.0	9.8	3	31	11	0	3	52	4.3	1.3
Dec. 23, 1947	87	4.6	0.9	9	1	52	3	1	4	39	4.3	1.3
Jan. 23, 1948	84	3.84	1	10.6	2	32	4	0	5	56	4.3	1.3
Nov. 11, 1952	81	4.4	0.9	6	0	62	3	0	4	31	4	1.3
June 3, 1953	91	4.2	1.0	6	0	60	5	0	1	34	4.3	1.3
Oct. 25, 1954	87	4.8	0.9	8.4	0	60	4	0	6	30	4	1.3

We are indebted to the Portuguese authors for personal information, received in December, 1955, stating that on the evidence of frequent X-ray examinations and tomograms, more than eight years after the surgical intervention the state of the lungs was still unexceptionable; apart from a few haemosiderin-containing alveolar cells in the sputum, encountered at long intervals, the child continued in good condition.

4. This last of the first four splenectomized cases has been described by CORDEIRO [3a] alone.

A four-year-old girl was admitted for the first time in June, 1948, with complaints of periodic haemoptysis, diarrhoea, and abdominal pain. She had been conspicuous for pallor of the skin and the mucous membranes since the age of two and one half years. The diagnosis was anaemia and kala-azar. Antimony medication failed to bring improvement. Many minute lymph nodes were palpable and the spleen was enlarged. The pulse rate was high. Examinations of the lungs and the heart were negative. No trace of occult blood was found in the stools. There was hypochromic anaemia. Up to a dilution of 1 to 10, the Mantoux test was negative. X-ray findings revealed a moderate hilar concentration on the right side. After two transfusions of blood and upon treatment with iron, folic acid and liver extract, RBC and haemoglobin content increased. The patient kept running a temperature at irregular intervals. Malaria was diagnosed, atebrine was prescribed, and subsequently there occurred no more attacks. Two months later the patient again became subfebrile, complained of abdominal pain, and had diarrhoea. Haemoptysis and a declining RBC pointed to a steadily downward course, although neither enlarged lymph nodes nor splenomegaly were present since the patient had been cured of malaria. Petechiae haemorrhages were encountered on the lower extremities, but no purpura developed. There was anaemia, with leucopenia and a normal platelet count. The Rumpel-Leede sign was obvious. Heartfailure cells were detected in the bloody sputum. X-ray examination of the chest revealed a picture characteristic of haemosiderosis. All attempted treatments having failed, splenectomy was performed on July 29, 1949. Surgery was soon followed by rapid and marked improvement. Rumpel-Leede's sign disappeared. Seldom were heart-failure cells found in the sputum. Tomography gave definitely negative results. The child developed satisfactorily without an interfering break due to onset of puberty. Table VI presents the results of the successive blood counts made.

Table VI
Laboratory findings in Cordeiro's splenectomized case

Date of tests	Haemoglobin %	Erythrocytes millions	Colour index	Leucocytes thous.	Staffs	Segmented neutrophils	Eosinophils	Basophils	Monocytes	Lymphocytes	Coagulation time	Bleeding time
June 9, 1948 ...	30	2.6	0.57	10.8	2	52	5	1	4	35	4	1.3
Aug. 12, 1948 ...	61	4	0.98	4.8	—	—	—	—	—	—	—	—
May 4, 1949	29	1.4	1	3.4	2	63	2	0	4	29	—	—
July 11, 1949	61	3.6	0.83	6.4	1	57	9	0	5	28	3	1.3
July 29, 1949						s p l e n e c t o m y p e r f o r m e d						
July 29, 1949	55	3	0.91	38	4	44	2	0	5	45	—	—
Febr. 6, 1950 ...	87	4.4	0.99	18	0	55	1	1	5	38	—	—
Jan. 13, 1951	81	4.2	0.96	8.4	0	49	5	0	4	42	5.3	1.3
June 18, 1952 ...	77	3.6	1.06	10.6	0	54	8	0	2	36	4.3	2
Oct. 26, 1954	84	3.9	1.08	10.9	0	62	3	1	3	31	3	2

Six and a half years after splenectomy had been performed the girl was still in good condition. We have no information about her later fate.

Discussion

Space considerations preclude similar descriptions in full of the twelve latest splenectomized cases [1, (10), 11, 18, 12, 31, 32, 37, 7a]. Those of

Table VII
Review of the follow-up results in sixteen splenectomized cases of essential pulmonary haemosiderosis

Authors	Number of years by which patient is known to have survived		Steroid hormone therapy	Remission	Note
	onset of first symptoms	splenectomy			
1. PATERSON—WISSLER	10	5	not applied	+	
2. CASTRO-FREIRE and CORDEIRO	11	5½	not applied	+	
3. CORDEIRO	8	6	not applied	+	
4. STEINER	8	6	applied late in the postoperative stage	±	died
5. GOTHE and DOERING	10	9	applied in the last postop. crisis only	±	died
6. STEINER, SVASTITS and SZAMOSI .	3	2	applied throughout treatment	?	
7. STEINER, ISTVÁN and KOSTYÁL	1	0.6	applied throughout treatment	—	
8. JANELE and VAJNORSKY (J. H.) .	4½	3½	applied throughout treatment	+	
9. JANELE and VAJNORSKY (V. H.) .	2½	2	applied throughout treatment	+	
10. JANELE and VAJNORSKY (V. R.) .	3	1½	applied throughout treatment	+	
11. JANELE and VAJNORSKY (K. G.) .	2	1½	applied throughout treatment	+	
12. BURCKHARDT and VOGEL	7	4	applied solely before splenectomy	±	
13. JILLY and ISTVÁN (a)	5	3¼	applied throughout treatment	±	
14. JILLY and ISTVÁN (b)	1½	½	applied solely before splenectomy	—	died
15. SCHULLER	1	¾	not applied	—	died
16. ZÁCEK	2	½	not applied	—	died

Symbols : + = complete remission
 ± = incomplete remission
 — = no response
 ? = information lacking

the data concerning them, which are essential from the point of view of the present work, are therefore incorporated in our Table VII presenting a brief review of the results in all the sixteen splenectomized cases known to us.

It can be seen from Table VII. that five of the sixteen cases terminated fatally, and that eleven splenectomized subjects are alive.

In our view the data here collected suffice to permit drawing conclusions on the value of splenectomy in the therapy of essential pulmonary haemosiderosis, and meeting the arguments still current against it.

1. As regards the contention that subjects afflicted with essential pulmonary haemosiderosis can be kept alive and in good condition for a long stretch of time without splenectomy, the sad fact is that accounts of non-splenectomized cases usually close with reporting death following a protracted attack or occurring in an apparently good condition by sudden suffocation. In the case reported by KELEMEN [13, 34, 9] of a 40-year-old patient who, during a 2-year period of unbroken observation, had gone through four crises, with practically no complaints between them, our recommendation to have splenectomy performed, was rejected : about four months later, in January, 1956, a crisis occurred in which the patient died a sudden death. SCHULER's [18] five non-splenectomized cases also merit mentioning in this connection : three of them died 9 months, two and a half years, and three and a half years, respectively, after the initial symptoms had appeared ; the other two are alive with eight, respectively three years gone by since manifestation of the first symptoms. In our opinion, a long survival time is but an exception in non-splenectomized subjects, and as such cannot be relied upon to occur in every case.

2. It is in no way suggested that splenectomy is a perfectly safe operation. PETÉNYI [16] estimates the death rate specific for it in congenital haemolytic anaemia to 3 to 4 per cent. STEFANINI [33] takes the optimistic view that splenectomy no longer represents a problem to the surgeon. For our part, we should say that if performed in time, *i. e.*, in the early stage of the disease, the operation involves a lesser hazard for the patient than does drawn-out hesitant waiting.

3. Concerning the objection that the results of splenectomy performed in cases of essential pulmonary haemosiderosis are not convincing, we advance the following points.

The estimated average length of time by which patients survive the initial symptoms of the disease, is 2.9 years ; this mean includes rare exceptional survivals up to as much as ten years. Against this low over-all mean, we find for the five earliest splenectomized cases survival times of 10, 11, 8, 8, and 10 years, respectively, with excellent prognoses given for them by the individual authors, except in STEINER's case, whose boy-patient dies from decompensated cor pulmonale six years after splenectomy.

Splenectomy certainly does not wipe out the disease at once in every case of essential pulmonary haemosiderosis. As has been seen, in the PATERSON—WISSLER case complete remission was preceded by an immediate postoperative period of relapses and no improvement. In STEINER's case it likewise took considerable time for the symptoms to subside after the operation, and the ensuing symptom-free period of about one year's duration was followed by fresh attacks, though once more with a 9-months satisfactory period between them. This alternation of good and bad spells does not, however, mean that in its dynamics the disease remained unchanged. On the contrary, the blood counts listed in Table II clearly indicate that the alarming preoperative anaemic crises returned after the operation in the form of substantially subdued attacks, with the menace of "deathly anaemia" no longer present in them. While pre-operative crises commonly required several weeks to be relieved, postoperative attacks could, not infrequently, be controlled in a matter of days, and some were suffered without medical assistance. Prior to splenectomy, the most diversified medication hardly managed to maintain the redblood-cell count on or near the 3 000 000 level; after it, 5 000 000 erythrocytes and a haemoglobin content of 90% were not exceptional.

Splenectomy is not followed in every case by complete remission. We may have it performed too late; at a time when the patient may already be suffering from chronic cor pulmonale or pulmonary fibrosis. Besides, an accessory spleen or the reticuloendothelial system may take over the role of the removed spleen and in part destroy the beneficial effect of splenectomy. In immun-allergic processes this is not uncommon.

It was on these considerations that in our second and third splenectomized cases of essential pulmonary haemosiderosis [31, 32] we combined surgery with steroid hormone treatment. Our aim was to bring anaemia and the high reticulocyte count to levels more favourable for the operation, by means of a large prednisone dosage and iron medication.

As has been pointed out in earlier publications [20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 32a], essential pulmonary haemosiderosis, acquired haemolytic anaemia, and idiopathic thrombocytopenic purpura are diseases similar in respect of their pathogenetic mechanism. On this account we attach great significance to the latest work of DAMESHEK et al. [7] reporting that in idiopathic thrombocytopenic purpura they obtained good results by splenectomy in 60—65% of their cases, essentially more favourable results on the application of prednisone, and still better ones on raising the steroid hormone dose. They administered daily doses of prednisone ranging from 20 to 150 mg, as circumstances required. Most of their cases were cured by steroid therapy, others by removal of the spleen combined with steroid treatment.

In our view the future therapeutic course in the clinical management of essential pulmonary haemosiderosis will consist of splenectomy and prednisone

treatment in every case. This will preclude a postoperative relapse due to the accumulation of extrasplenic antibodies in the organism. In the light of this view it becomes understandable why in some cases splenectomy is soon followed by a relapse, or perhaps death, like in the three fatal cases listed under Nos. 14—16 in Table VII, and why in STEINER's case a one-year symptom-free period ensued after the stored-up antibodies had been used up. Whenever the role of the spleen is taken over by the reticuloendothelial system, a relapse is bound to occur. If this is suppressed by the use of prednisone, there is hope for complete recovery. In STEINER's case it was a mistake to have shrunk from administering a maintenance dose of more than 5 mg ; it ought to have been raised to a level capable of depressing the reticulocyte count, and given as long as circumstances required it ; if need be, for months or even years. As in essential pulmonary haemosiderosis every relapse may end fatally, and as it is not advisable to introduce prednisone in large doses over a long period of time, steroid therapy without splenectomy is, in our opinion, unwarranted. Experiments carried out by us with Calcium ethylene diamine tetraacetate and Penicillamin, respectively, showed that these compounds were unable to improve our therapeutic results [30].

It would appear that enough time has elapsed since the earliest splenectomies to permit an evaluation of their results : the two patients of the Portuguese authors cited, are known to have been in good condition eight and six years after surgery, respectively ; in the PATERSON—WISSLER case complete remission is established to have lasted for at least five years ; and STEINER's patient had survived splenectomy by six years, although he had been operated upon too late when already in a state of chronic cor pulmonale. A number of recently splenectomized cases seem to hold out promising results, affording support for our view of the necessity for a therapy combining removal of the spleen and steroid hormone treatment.

SUMMARY

The first four splenectomized cases in patients with essential pulmonary haemosiderosis have been reviewed. The estimated average length of time by which patients survive the initial symptoms of the disease is 2.9 years. In the three earliest splenectomized cases survival time was at least 10, 11, 8 years ; Steiner's case died six years after splenectomy. The analysis of the results obtained in 16 patients with essential pulmonary haemosiderosis shows that splenectomy (or splenectomy and steroid therapy) ensures a better chance of survival than does conservative therapy.

REFERENCES

1. BURCKHARDT, D., VOGEL, CH. : Mschr. Kinderheilk. **79**, 328 (1956).
2. CASTRO-FREIRE, L., CORDEIRO, M. : Helv. paediat. Acta **3**, 255 (1948).
3. CASTRO-FREIRE, L., CORDEIRO, M. : Rev. port. Pediát. **18**, 1 (1955).
- 3a. CORDEIRO, M. : Helv. paediat. Acta **7**, 501 (1952).

4. GELLEN, W.: Die Kreislaufstörungen der Lungen. In Henke und Lubarsch Handb. der speziellen pathologischen Anatomie und Histol. Springer, Berlin, Vol. III. p. 20 (1931).
5. CLIF, J. M.: Brit. J. Radiol. **7**, 102 (1953).
6. CORRIDAN, P. J., FITZPATRICK, P. F., CURTIN, M.: Brit. J. Tuberc. **46**, 228 (1952).
7. DAMESHEK, W. et. al.: J. Amer. med. Ass. **166**, 1805 (1958).
- 7a. DOERING, P., GOTHE, H. D.: Klin. Wschr. **35**, 1105 (1957).
8. GLANZMANN, E. and WALTHARD, B.: Mschr. Kinderheilk. **88**, 1 (1941).
9. HALMÁGYI, D., FELKAI, E., SÖVÉNYI, E., WEBER, A., CZIPOT, Z., KOVÁCS, G., STEINER, B. Z. Kreisl. Forsch. **45**, 40 (1956).
10. HÄSSLER, E.: Personal communication.
11. JANELE, J., VAJNORSKY, J.: Čas. Lék. čes. **7**, 200 (1959).
12. JILLY, P., ISTVÁN, L.: Orv. Hetil. **99**, 1029 (1958).
13. KELEMEN, E.: Personal communication.
14. MUNDT, A., KRIEGER, B.: Dtsch. Arch. Klin. Med. **199**, 275 (1952).
15. PATERSON, D.: Proc. roy. Soc. Med. **39**, 131 (1946).
16. PETÉNYI, G.: Gyermekgyógyászat, Művelt Nép **173** (1955).
17. PROPST, A.: Virchows Arch. path. Anat. **326**, 633 (1955).
18. SCHULLER, D.: Orv. Hetil. **99**, 1022 (1958).
19. SELANDER, P.: Acta paediat. (Uppsala) **86**, 286 (1944).
20. STEINER, B.: Arch. Dis. Childh. **29**, 391 (1954).
21. STEINER, B.: Acta Med. Hung. **6**, Suppl. 1 (1954).
22. STEINER, B.: Az essentialis pulmonalis haemosiderosis pathogenesise. Thesis, Budapest (1955).
23. STEINER, B.: Brit. med. J. **1**, 235 (1955).
24. STEINER, B.: Orv. Hetil. **95**, 1120 (1954).
25. STEINER, B.: Orv. Hetil. **98**, 347 (1957).
26. STEINER, B.: Orv. Hetil. **97**, 847 (1957).
27. STEINER, B.: Orv. Hetil. **99**, 1729 (1957).
28. STEINER, B.: Magy. Belorv. Arch. **10**, 1 (1957).
29. STEINER, B.: Magy. Belorv. Arch. **12**, 14 (1959).
30. STEINER, B.: Eisenstoffwechsel G. Thieme, Stuttgart p. 245 (1959).
31. STEINER, B., SVASTIS, G., SZAMOSI, J.: to be published.
32. STEINER, B., ISTVÁN, L., KOSTYÁL, A.: to be published.
- 32a. STEINER, B., BACKHAUSZ, R.: Gyermekgyógy. Budapest **8**, 86 (1957).
33. STEFANINI, M.: Arch. intern. Med. **95**, 543 (1955).
34. WEBER, A., BARTÓK, J.: Orv. Hetil. **98**, 413 (1957).
35. WISSLER, H.: Ann. paediat. (Basel) **169**, 223 (1947).
36. WYLLIE, W., SHELDON, W., BODIAN, M., BARLOW, A.: Quart. J. Med. **17**, 25 (1948).
37. ZÁCEK, J.: Cse. Pediat. **13**, 426 (1958) ref. Zbl. Kinderheilk. **67**, 237 (1959).
38. ZORINI, A. O., MARIANI, B.: Riv. Patol. Clin. Tuberc. **2**, 3 (1954).

GLEICHZEITIGES VORKOMMEN VON KNOCHEN- UND LUNGENTUBERKULOSE ALS THERAPEUTISCHE AUFGABE

Von

A. PAPP, T. RISKÓ und S. SZÉMAN

I. CHIRURGISCHE ABTEILUNG UND I. LUNGENABTEILUNG DES STAATLICHEN »FODOR JÓZSEF« TUBERKULOSESANATORIUMS

(Eingegangen am 16. Dezember 1958)

Bekanntlich verursacht die Tuberkulose oft die gleichzeitige aktive Erkrankung mehrerer Organe. Durch die schubartige Entwicklung der Krankheit kann es, besonders im Falle unrichtiger oder unzureichender Therapie, zur Erkrankung immer neuer Organe kommen. Die Behandlung dieser Patienten mit multipler Erkrankung bedeutet ein besonders schweres Problem.

In bezug auf die prozentuale Aufteilung der an Knochen- und Lungen-Tbk leidenden Kranken finden wir in der Weltliteratur widersprechende Auffassungen, und zwar je nachdem, was die verschiedenen Autoren als »Lungenprozeß« ansehen: die vor Jahren abgeklungene Pleuritis exsudativa oder die kavernöse Lungenerkrankung, und ob sie ihre Kranken nach der Anamnese oder Röntgenaufnahme beurteilen. Darauf läßt es sich zurückführen, daß KORNIEW die Zahl der Kranken mit aktiven Lungen-Knochenprozessen mit 10—15%, GURJAN mit 35%, PASQUALI die der Kranken mit Spondylitis Tbk mit 64,6%, CAMPOS mit 20,8%, MAYER mit 12,9%, DOBSON mit 19,1% feststellte. Laut KUSCHEWITZKI kommen Lungen- und Knochengelenks-Tbk in der Weltliteratur gemeinsam in 2—75% der Fälle vor. Nach Kovács dürfte die Zahl der an Knochen-Tbk leidenden Kranken, bei denen mit sorgfältigster Untersuchung keine Veränderung in der Lunge angetroffen werden kann, auf Grund der Literaturangaben höchstens 25—30% ausmachen. PAPP und SZÉMAN fanden bei 45 von 100 in unserer Anstalt gleichzeitig mit aktiver Lungen- und Knochen-Tbk behandelten Kranken vorangegangene Pleuritis exsudativa.

Von Einfluß auf die prozentuale Häufigkeit ist naturgemäß auch die Art der Abteilung. Vielleicht gewinnen wir die wahrscheinlichsten Daten aus der Zahl der in den Tbk-Fürsorgestellen registrierten Kranken. In Ungarn wechselte das Verhältnis der angemeldeten Lungenkranken in den Jahren 1953—1957 nach amtlichen Angaben zwischen 1,9—2%. Demgegenüber stellten wir in unserer Anstalt, in welche oft auch Koch-positive Kranke aufgenommen werden, in den letzten 5 Jahren neben aktiver Lungentuberkulose in 7,9—10,3% der Fälle auch einen aktiven Knochenprozeß fest, ein Prozentsatz, der erheblich über dem Landesdurchschnitt steht. Bei diesen Kranken

handelt es sich indessen nicht um einen postpleuritischen Zustand, sondern um Fälle, die während ihres Anstaltsaufenthaltes der Behandlung beider Erkrankungsformen bedürfen. Den postpleuritischen Zustand fanden wir bei viel mehr Kranken vor.

In bezug auf die Entstehung der multiplen Lokalisation setzt man im allgemeinen die hämatogene, lymphogene und Kontaktausbreitung voraus. Nach unseren Beobachtungen ist die hämatogene Entstehung am häufigsten. Mitunter kann man auch auf lymphogene Ausbreitung schließen, während die von UEHLINGER und MALLUCHE beobachtete Kontaktentstehung seltener und umstrittener sein dürfte.

Einige Autoren, so MAYER und HESSE, nehmen an, bei Knochen-Tbk bestehe der Lungentuberkulose gegenüber eine gewisse Immunität. Dies stimmt mit der Ansicht von KUTSCHERA-AICHBURGEN überein, die wir nicht ganz anzuerkennen vermögen, daß bei aktiver exsudativer Lungen-Tbk kein extrapulmonaler Tbk-Herd zustande komme und umgekehrt jede extrapulmonale tuberkulöse Veränderung auf die Entwicklung der Lungen-Tbk hemmend wirke. LANGE und KUSCHEWITZKI setzen einen Parallelismus zwischen dem Charakter der Knochengelenks- und Lungen-Tbk voraus. Zur Klarstellung der Frage bedarf es noch sehr vieler Beobachtungen. Jedenfalls läßt sich nicht bestreiten, daß ein schwerer Lungenprozeß selten mit aktiver Knochen-Tbk einhergeht.

In der vorliegenden Arbeit wollen wir uns mit der Frage beschäftigen, wie die Kranken mit doppelter Lokalisation am zweckmäßigsten zu behandeln sind. Die Behandlung der Patienten mit einer derartigen aktiven Doppel-erkrankung bildet medizinisch oft ein schweres Problem, da man ja die Lungen-kranken meistens in internistischen Abteilungen behandelt, in denen es schwer fällt, den orthopädischen Anforderungen bei der Behandlung der Knochen-gelenktuberkulose in jeder Hinsicht Genüge zu tun. Die Kranken mit Knochen-gelenktuberkulose werden hingegen in orthopäisch-chirurgischen Abteilungen behandelt, wo es nicht möglich ist, die Koch-positiven Kranken zu isolieren, und die Abteilungsärzte in der Behandlung der Lungenprozesse keine Erfah-rung besitzen. Es ist daher verständlich, daß die Behandlung dieser Kranken in den meisten Ländern nicht das Niveau und die therapeutischen Resultate erreicht, die man bei ausschließlicher Lungen- oder Knochengelenkerkrankung beobachtet. Dies wird auch von DAUBENSPECK und JENTGENS betont, und aus dem gleichen Grunde empfiehlt GURJAN die Errichtung von Spezial-abteilungen, deren Ärzte über genügend Erfahrung in der modernen Behand-lung beider Lokalisationen verfügen. REINHARDT vertritt die Meinung, erst müsse entweder der Knochen- oder der Lungenprozeß gründlich ausgeheilt und erst dann der andere Prozeß therapeutisch angegangen werden. Nach FELLÄNDER muß zuerst der Knochentuberkuloseherd behandelt werden, weil dadurch die Widerstandsfähigkeit des Kranken gestärkt wird. DAUBEN-

SPECK und JENTGENS weisen darauf hin, daß hauptsächlich die Orthopäden die Kombination von Knochen- und Lungen-Tbk für ungünstig halten. Diese Kranken pendeln dauernd zwischen den Abteilungen. Die nacheinander erfolgende Behandlung nimmt viel Zeit in Anspruch, und in der Lungenabteilung vermag man den Kranken mit Knochen-Tbk nicht die nötige Fachbehandlung zu bieten.

Nach diesen widersprechenden Meinungen scheint es uns nicht überflüssig den Standpunkt festzulegen, nach welchem wir in unserer Anstalt die an beiden Erkrankungen leidenden Patienten seit etwa 5 Jahren behandeln. Dies vermögen wir um so eher zu tun, als wir der Forderung jener Autoren, welche die Errichtung von Spezialabteilungen befürworteten, bereits vor Jahren entsprochen haben, d. h. eine Abteilung einrichteten, in welcher die Knochen- und Lungenprozesse vom selben Facharzt behandelt und operiert werden. Bei uns werden die Lungenkollaps- und Resektionsoperationen heute schon von denselben Ärzten ausgeführt, die in der Untersuchung und konservativen Behandlung der an Knochengelenks-Tbk leidenden Kranken Erfahrung besitzen und alle üblichen orthopädischen Operationen einschließlich der Wirbelherdresektionen vornehmen. Die enge Zusammenarbeit der pulmonalen und extra-pulmonalen Abteilungen unserer Anstalt ermöglicht die frühzeitige Erkennung und moderne Behandlung aller tuberkulösen Organerkrankungen. Wir sind daher in der Lage, über die konservative und chirurgische Behandlung der beiden erwähnten Krankheitsformen auf Grund persönlicher Erfahrungen zu referieren.

Wir sind zu der Überzeugung gelangt, daß es nicht nötig sei bei Anwesenheit eines aktiven Lungenprozesses auf die orthopädische Operation zu verzichten, und daß anderseits der vorhandene Knochenherd kein Hindernis für die Lungenoperation darstellt. Die Behandlung dieser kombinierten Krankheitsform wird heute deshalb noch verschiedenartig aufgefaßt, weil die einzelnen Autoren in Anstalten unterschiedlichen Charakters, entweder im Lungenanatorium oder in einer orthopädischen Abteilung, arbeiten. Die in diesen einseitigen Abteilungen gewonnenen Erfahrungen können zu vielen Irrtümern führen, weil der Arzt leicht dazu neigt, die Erkrankung des seinerseits behandelten Organs als die wichtigere zu betrachten und den Kranken zwecks Behandlung der Erkrankung des anderen Organs später der zuständigen Abteilung zu überweisen. Nach unserer Auffassung ist dieser Standpunkt falsch, weil wir bei der multiplen Lokalisation, z. B. beim gleichzeitigen Vorkommen der Knochen- und Lungentuberkulose, das Problem und den Zeitpunkt für die Behandlung der einzelnen Herde nicht trennen dürfen, da es sich ja um denselben Organismus, um schwere Erkrankungen handelt, die von ein und demselben Erreger hervorgerufen werden. Wir müssen nicht den Einzelherd, sondern den Gesamtorganismus behandeln. Die Spezialbehandlung der einzelnen Lokalisationen (Gipsverband, Pneumoperitoneum, Operation, usw.) darf man dabei natürlich nicht vergessen.

Die richtige Behandlung der an kombinierter Erkrankung Leidenden erfordert umfassendes ärztliches Wissen, da man ja die modernsten Behandlungsverfahren für beide Lokalisationen kennen muß. Die erste Möglichkeit bietet sich uns in der die konservative Behandlung ergänzenden medikamentösen Therapie. Die Lunge des wegen seines Knochenprozesses im Gipsbett oder Gipsverband liegenden Kranken zeigt infolge der vollkommenen »bed rest« mitunter ganz unerwartete Restitution. Deshalb können wir unseres Erachtens, sofern wir es nicht mit einer das Leben gefährdenden toxischen Veränderung zu tun haben, mit der operativen Behandlung des Lungenprozesses warten und die Eingriffe an dem zumeist einen größeren toxischen Herd darstellenden Knochenprozeß (Psoasabszeß, paravertebraler Abszeß, usw.) beginnen, da ja der Knochenoperation ohnehin monatelange Gipsfixierung, strenge Bettruhe und Medikation nachfolgen und sich der Lungenprozeß in dieser Zeit weiterhin bessert. Wenn jedoch der Lungenprozeß nach der 6—8 Monate in Anspruch nehmenden Behandlung, gegebenenfalls nach einem Pneumoperitoneum, nicht heilt oder keine wesentliche Regression aufweist, so führen wir die notwendig gewordenen lungenchirurgischen Eingriffe (extrapleuralen Ptx., Thorakoplastik, Resektion) aus. Natürlich wählen wir die schonendste Operation, aber darüber hinaus wird unser Verfahren nicht durch den Umstand beeinflußt, daß der Kranke auch wegen der TbK eines anderen Organs behandelt wurde. Falls keine anderen Kontraindikationen (Ekg, Thoraxfunktion, usw.) vorliegen, können wir jeden lungenchirurgischen Eingriff ruhig vornehmen.

Bei der Einleitung der Behandlung kann man indessen nicht vorher wissen, welcher Eingriff als Abschluß durchgeführt werden muß, weil der Kranke durch die Ausräumung des 400—500 ccm Eiter enthaltenden Psoasabszesses und des Wirbelherdes bisweilen in so hohem Maße detoxiziert wird, daß der Lungenprozeß, dessen Heilung wir uns im besten Falle nach der Resektion vorzustellen vermochten, nach konservativ-medikamentöser Behandlung völlig in Ordnung kommt, während der Kranke im Gipsbett liegt und Arzneimittel nimmt.

Wenn der toxische Zustand des Kranken von Empyem aufrechterhalten wird, so halten wir es naturgemäß für wichtiger, ihn erst von diesem Herd zu befreien, als wegen einer sich beruhigenden Coxitis tuberculosa die ischio-femorale Arthrodese auszuführen.

Im allgemeinen beginnen wir demnach die gegebenenfalls erforderliche operative Behandlung immer an dem Herd, der durch seinen Eitergehalt und seine Ausdehnung die größere toxische Schädigung repräsentiert. Dieser Grundsatz muß indessen individuell zur Anwendung kommen.

Unseren Standpunkt wollen wir durch die Beschreibung einiger Fälle erläutern.

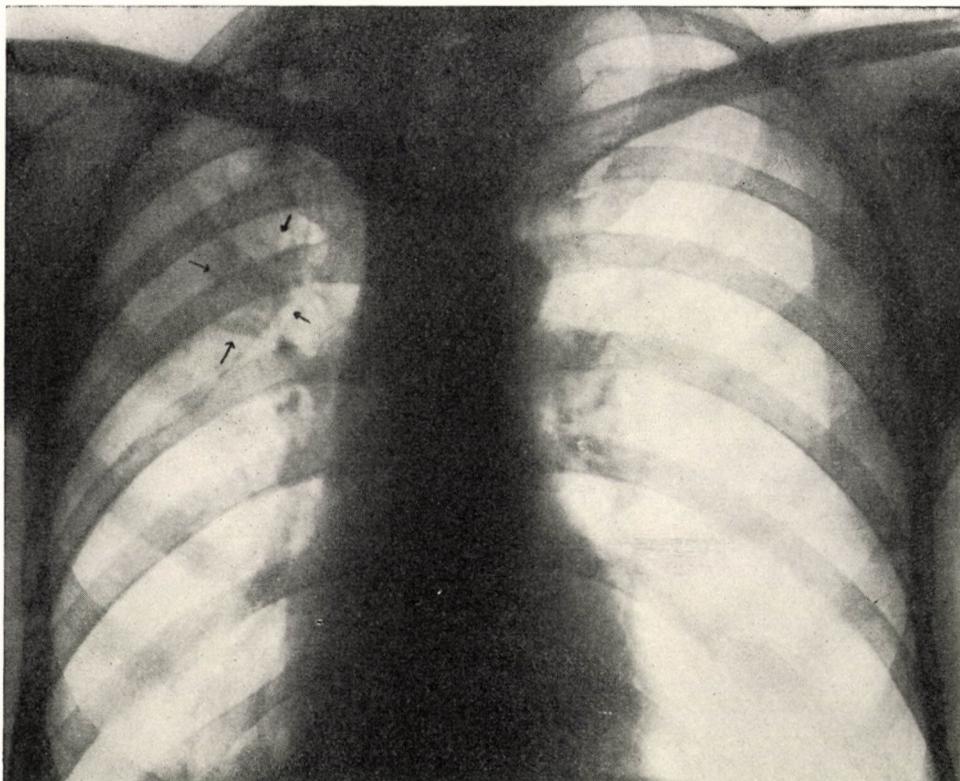


Abb. 1/a

Kasuistik

K. S. (698/1954) 31 j. Mann, bei dem 1954 sechs Monate vor der Anstaltsbehandlung Rückenschmerzen auftraten. Infolge Unwirksamkeit der antirheumatischen Behandlung wurde eine Röntgenaufnahme gemacht und Spondylitis festgestellt. Zu Beginn der Anstaltsbehandlung fanden wir außer der Destruktion der Wirbel L IV—V und eines in der Intervertebralspalte befindlichen Sequesters bei der routinemäßig durchgeföhrten Thoraxaufnahme einen ausgedehnten exsudativen, kavernösen Prozeß im rechten Oberlappen (Abb. 1/a—2/a—2/b). Auswurf: Koch pos. Nach Bettruhe und medikamentöser Behandlung kam es zu wesentlicher Regression des Lungenprozesses, worauf wir aus retroperitonealen Eindringen die Vertebrrotomie und die Ausräumung des Sequesters vornahmen. Da nach Entfernung des Sequesters eine ziemlich große Höhle zurückblieb, transplantierten wir ein der Hüftpfanne entnommenes Knochenstück in den Intervertebralraum. Nach 364tägiger Behandlung konnte der Kranke mit geheiltem Lungen- und Wirbelprozess entlassen werden. Anläßlich der 2½ Jahre später vorgenommenen Nachprüfung waren beide Prozesse beruhigt (Abb. 1/b—2/c—2/d), der Kranke beschwerdefrei und arbeitsfähig.

O. E. (389/1957) 23 j. Mann. Im Alter von 19 Jahren waren Rückenschmerzen aufgetreten, ohne daß eine Behandlung stattgefunden hätte. Die Spondylitis erkannte man erst Anfang 1957. Bei der Aufnahme in unsere Anstalt fanden wir neben dem Wirbelprozess in L II—III eine walnußgroße Kaverne im hinteren apikalen Segment der linken Lunge (Abb. 3/a—4/a—4/b). Da der Knochenprozeß keine stärkere Aktivität zeigte, führten wir eine konservativ-medikamentöse Behandlung im Gipsbett durch. Nach 12 Monaten kam es mit

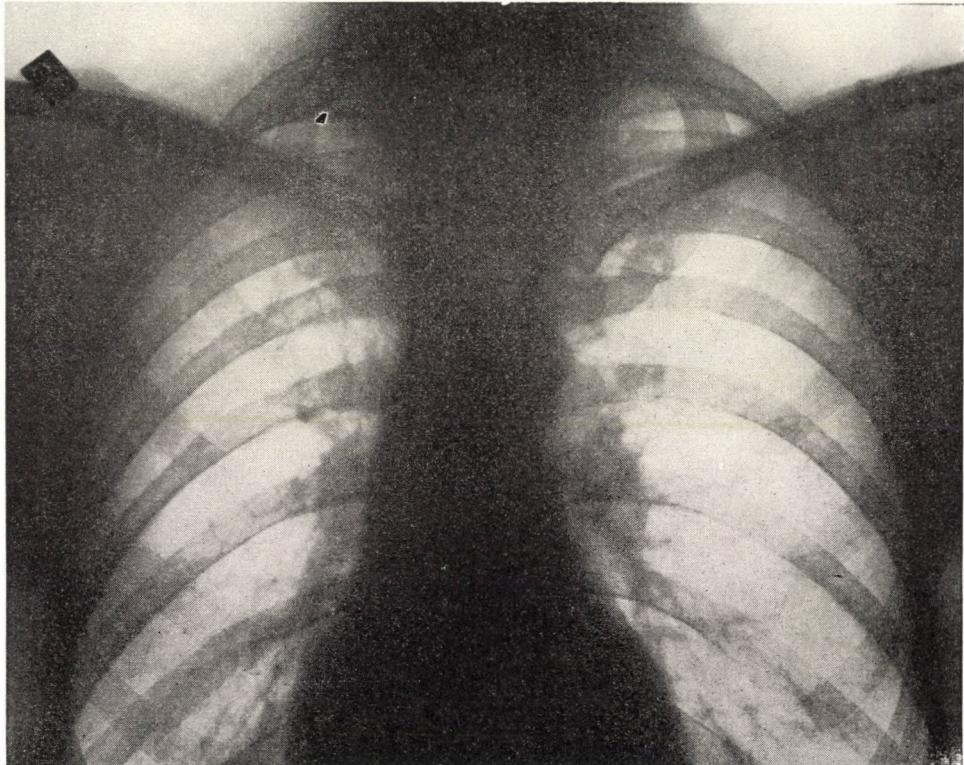


Abb. 1/b

Spangenbildung zur Beruhigung der Spondylitis, während der Lungenprozeß keine Veränderung aufwies, ja sogar die Kaverne vergrößert und ihre Wand verdickt war (Abb. 3/b—3/c, 4/c—4/d). Es wurde daher die Segmentresektion vorgenommen, nach welcher Pat. völlig beschwerdefrei ist (Abb. 3/d).

Die Behandlung solcher Kranken erfolgt unseres Erachtens am zweckmäßigsten in einer Anstalt, in der die fachlichen und sachlichen Voraussetzungen zur konservativen und chirurgischen Behandlung beider Lokalisationen gegeben sind. Es scheint uns heute nicht mehr erforderlich, auf eine Operation nur deshalb zu verzichten, weil bei dem Kranken auch eine andere aktive Organlokalisation vorliegt, sondern wir müssen gerade deshalb bestrebt sein, ihn von dem toxischen Herd, z. B. einem großen Psoasabszeß, zu befreien. Darum ist es am zweckmäßigsten, wenn derartige Kranke von einem Arzt behandelt werden, der mit der Therapie beider Lokalisationen vertraut ist. Sollte sich das nicht verwirklichen lassen, so ist die ständige enge Zusammenarbeit des Lungenarztes und Orthopäden unerlässlich. Auf jeden Fall müssen wir den Kranken für beide Lokalisationen die modernste konservative und operative Behandlung bieten.

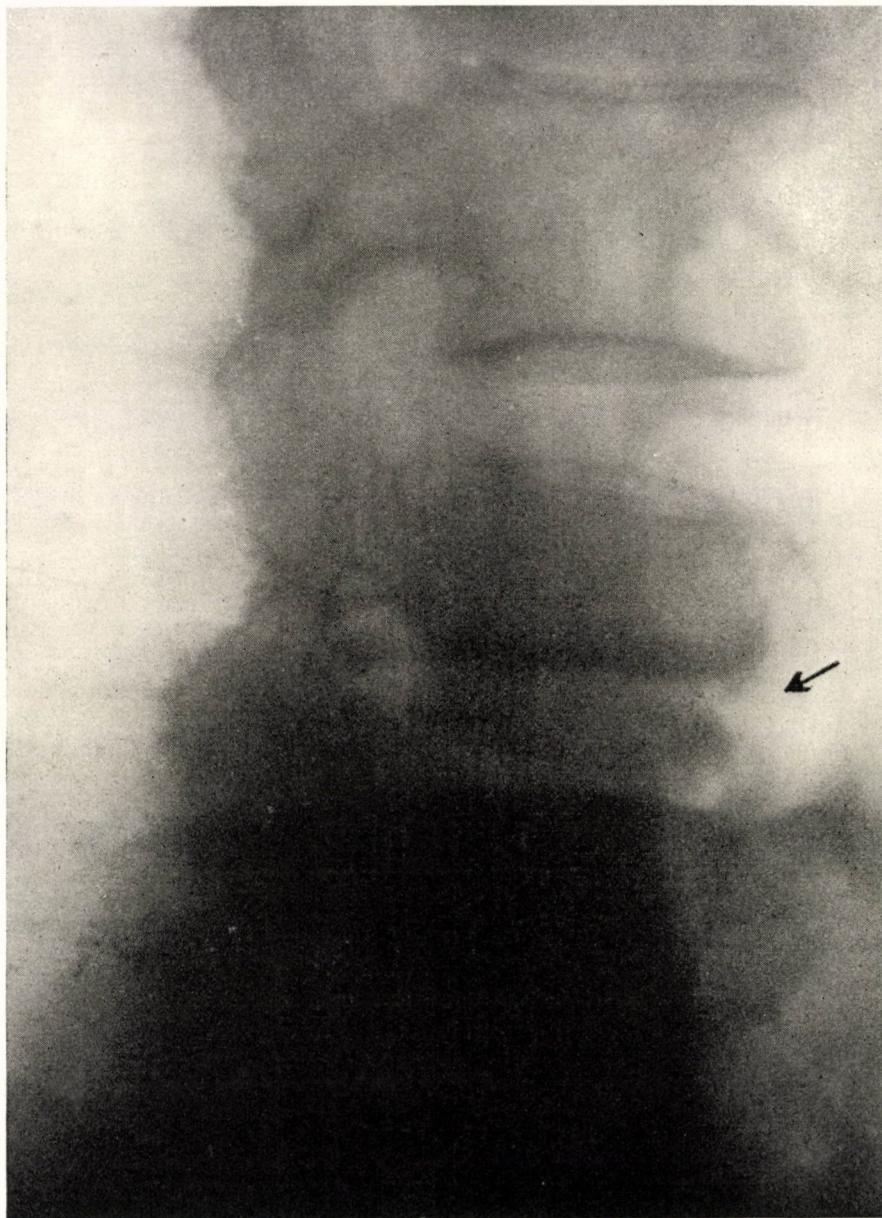


Abb. 2/a

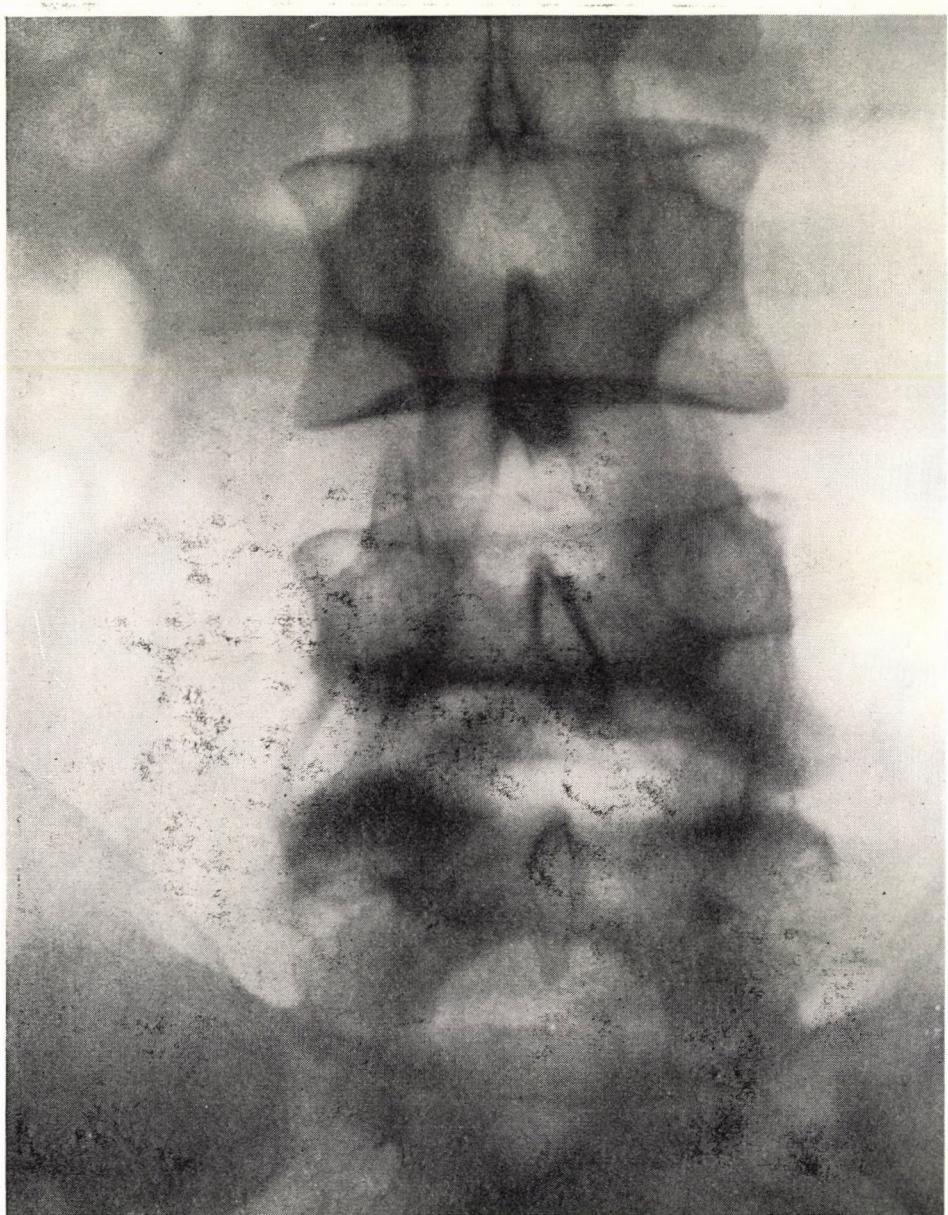


Abb. 2/b



Abb. 2/c

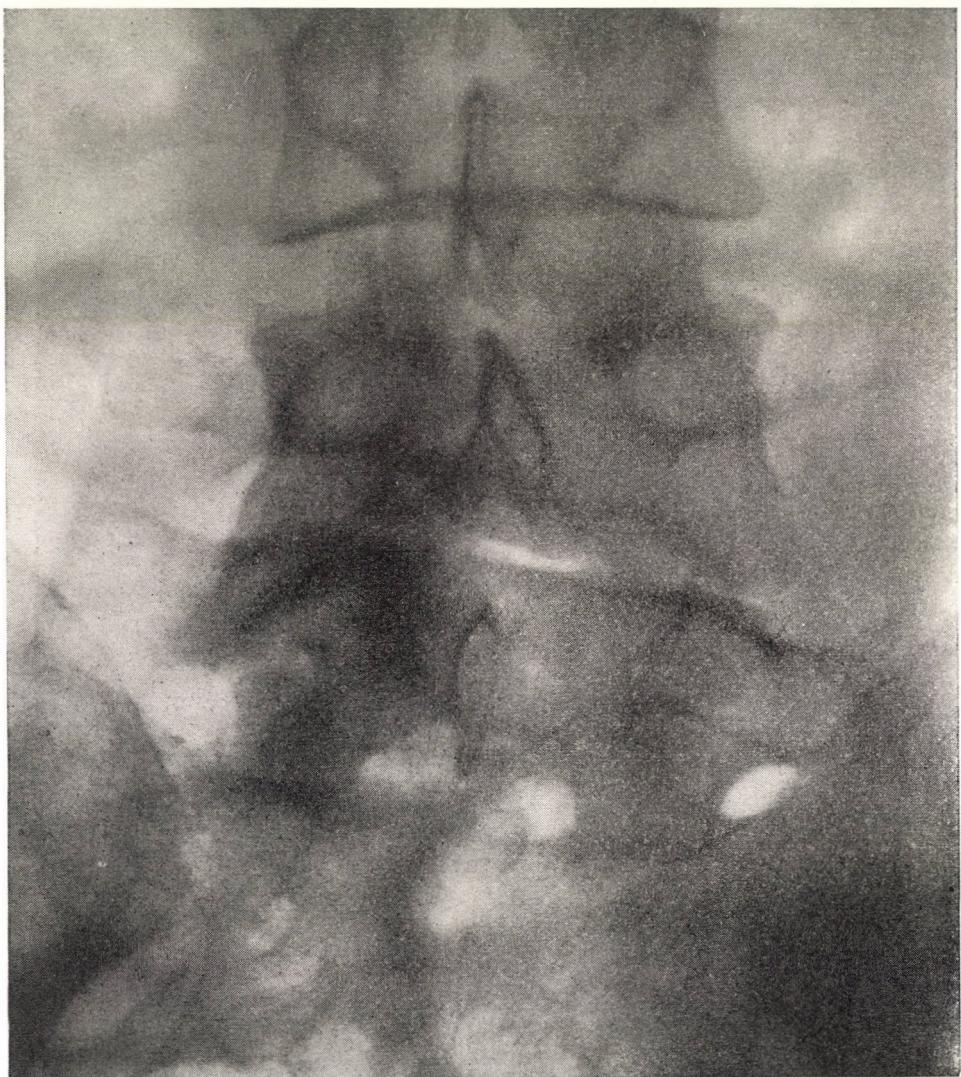


Abb. 2/d



Abb. 3/a



Abb. 3/b

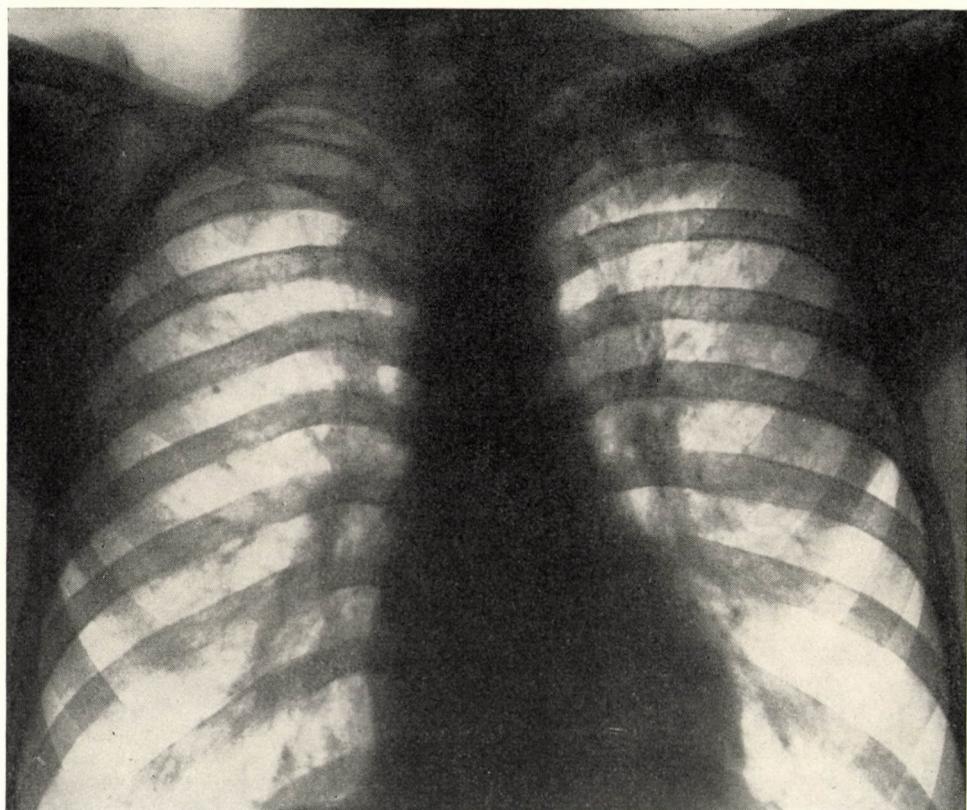


Abb. 3/c

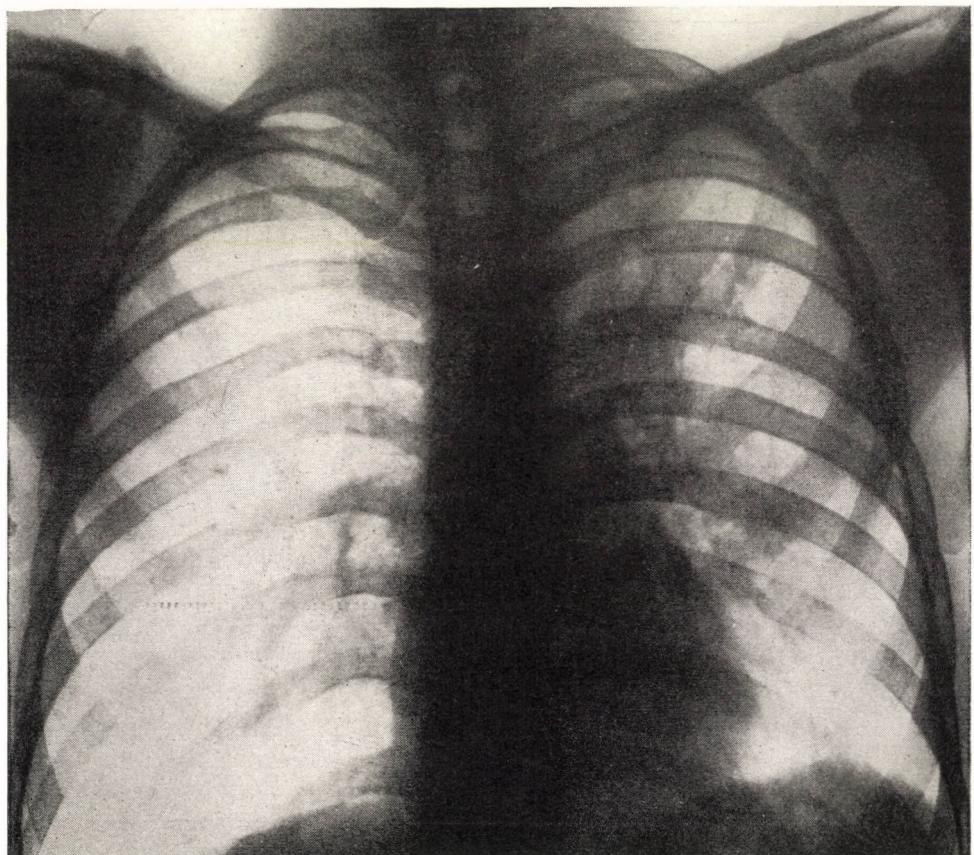


Abb. 3/d



Abb. 4/a



Abb. 4/b

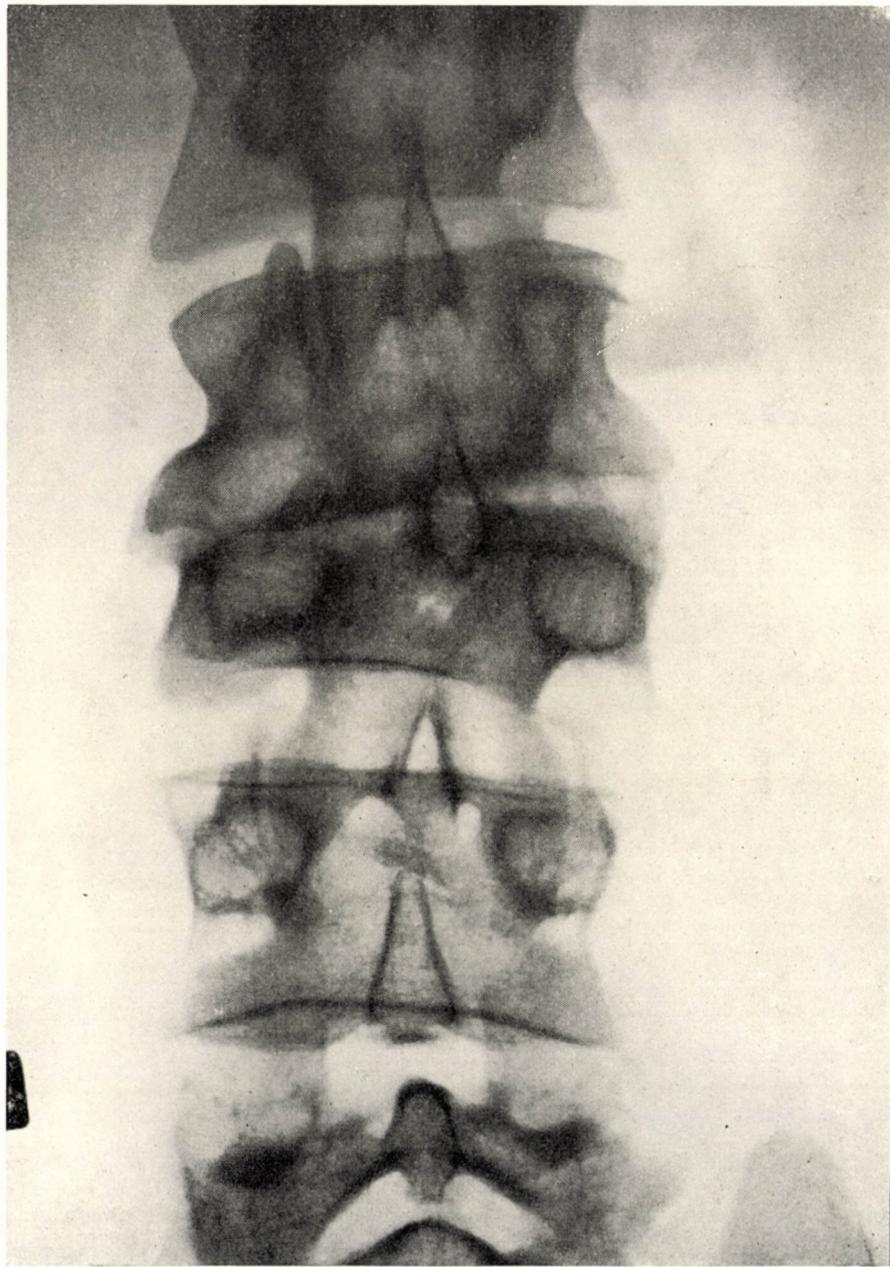


Abb. 4/c



Abb. 4/d

ZUSAMMENFASSUNG

Autoren behandeln das Problem der Knochen- und Lungentuberkulotikern, welche eine therapeutische Aufgabe bedeuten und stellen fest, daß die gleichzeitige Behandlung der multilokulären Herde am zweckmäßigsten ist. Ihrer Meinung nach, ist es nicht notwendig auf die operative Lösung zu verzichten. Die Entfernung des Herdes, welcher eine große toxische Beschädigung bedeutet und auch größere Eitermengen enthalten kann, übt einen günstigen Einfluß auf die Widerstandsfähigkeit des Patienten gegenüber einem anderen Herd. Die Behandlung solcher Kranken ist am erfolgreichsten in einer Anstalt, in der die fachlichen und sachlichen Voraussetzungen zur konservativen und chirurgischen Behandlung beider Lokalisationen gegeben sind.

LITERATUR

- KORNIEW, P. G.: Knochen- und Gelenktuberkulose, VEB. 1957. Berlin
GURJAN, E. V.: Матеріали по обмену наукової інформацією. Кіев. 1956. Укр. науково-иссл. туберк.
PASQUALI, P.: Nono rendiconto clinico 1950—54. Istituto elioterapico Codivilla Putti e Villa Blu. Cortina d'Ampezzo.
CAMPOS, O. P.: Bone and Joint Surg., **37**—A. 937 (1955).
KUSCHEWICKIJ, J. A.: Arch. Path. (Moskau) **4** (1948).
LERCH, A., KOELSCHTZKY, W.: Beitr. klin. Tbk. **113**. 327 (1955).
KOVÁCS, P.: Tbc. Kérd. 1951. 14.
PAPP, A., SZÉMAN, S.: XXXI. Tuberkulosekongreß, Budapest, 1957.
KUTSCHERA-AICHBURGEN, H.: Med. Mschr. **10**. 387 (1956).
REINHARDT, W.: Zbl. Chir. **82**. 129 (1957).
FELLÄNDER, M.: Radical Operation in Tuberculosis of the Spine. Stockholm, 1955. (Acta Orthop. Scand. Suppl.)
DAUBENSPECK, K., JENTGENS, A.: Z. Orthop. **87**. 1 (1955).

EXPERIMENTELLE UNTERSUCHUNGEN ÜBER DIE PATHOGENESE DER SCHOCKNIERE

I. TUBULÄRE VERÄNDERUNGEN DURCH INJEKTION ARTFREMDER EIWEISS-KÖRPER

Von

G. ERDÉLYI, A. FISCHER, VILMA SZ. HERMANN, L. TAKÁCSY-NAGY und I. VARGA

III. MEDIZINISCHE KLINIK UND BIOCHEMISCHES INSTITUT DER UNIVERSITÄT, BUDAPEST

(Eingegangen am 31. März 1959)

Die gemeinsame morphologische Grundlage einer Reihe von Nierenveränderungen, welche durch anscheinend heterogene Ursachen wie Schwarzwasserfieber, Transfusion mit inkompatiblem Blut, Schock, chemische Gifte hervorgerufen werden, ist die bis zur Nekrose reichende Degeneration der Nierenkanälchen, welche nach WAUGHS Vorschlag [1] als »akute Nephrose«, von LUCKE [13] als »lower nephron nephrosis«, von anderen Autoren als »akute tubuläre Insuffizienz« bezeichnet wird. Da es sich oft um schwere, mit Anurie einhergehende und zum Tode führende Erkrankungen handelt, wurde viel Arbeit und Mühe aufgewandt, um die Pathogenese dieser Veränderungen zu klären. Bald wurden toxische Produkte (Hämoglobin, Myoglobin), bald die Nierenischämie als die primäre Ursache angesehen, ohne daß eine befriedigende Erklärung für alle Erscheinungen gegeben werden konnte. ROTHER [2] fand zum Tode führende Veränderungen der Harnkanälchen nach einmaliger Injektion von 4 g Gamma-Globulin, RICH [3] nach einmaliger Injektion von 10 ml/kg Pferdeserum.

Andererseits hat als erster RANDERATH [4] auf die morphologischen Zeichen der Eiweißreabsorption in den Tubulusepithelien aufmerksam gemacht, nach ihm betonte ZOLLINGER [5] die Bedeutung der Eiweißreabsorption für die Entstehung der morphologischen Veränderungen der Nephrose. Aus den äußerst sorgfältigen Untersuchungen von OLIVER und Mitarb. [6] geht einwandfrei hervor, daß ein Teil der als pathologisch angesehenen Veränderungen der Kanälchenepithelien, wie die trübe Schwellung, die Bildung hyaliner Tropfen, als Folge der Reabsorption und Metabolisierung der von den Glomeruli filtrierten Proteine angesehen werden muß. Es erhebt sich daher die Frage ob und wie weit solche Veränderungen als pathologisch angesehen werden sollen.

Aus den Untersuchungen der letzten Jahren geht hervor, daß mit Hilfe von Injektionen von artfremdem Eiweiß das morphologische Bild der Schockniere experimentell erzeugt werden kann. In Anbetracht der heterogenen und meist nur Teilprobleme behandelnden Literatur ist es jedoch nicht klar, ob artfremdes Eiweiß allein und im welchem Umfang tubuläre Veränderungen zur

Folge haben kann und welche Rolle dabei allergische Vorgänge spielen. Unsere eigenen Untersuchungen haben wir an 125 Kaninchen durchgeführt; wir wollten auf die Frage Antwort erhalten, welcher Art die tubulären Veränderungen sind, die

1. nach einmaliger Injektion von Eiweißkörpern verschiedener Molekulargröße, bzw.
2. nach vorausgehender Sensibilisierung und nachheriger Injektion mit demselben Eiweiß zustandekommen.

Methodik

Zu unseren Versuchen verwendeten wir erwachsene Kaninchen beiderlei Geschlechtes. Die Sensibilisierung erfolgte mit 1–2 kleinen Eiweißdosen subkutan 10–20 Tage vor der Reinkjection, die entweder intravenös, oder in die eine Nierenarterie verabreicht worden ist. Die letztere Darreichungsart hat den Vorteil, daß bei den Versuchen mit vorausgegangener Sensibilisierung kein anaphylaktischer Schock zu erwarten war und auch nicht eintrat, außerdem erreichte das Fremdeiweiß die Niere in höherer Konzentration. Die Injektion in die Nierenarterie erfolgte unter sterilen Kautelen, in Äthernarkose nach medialer Laparatomie und nachfolgender Vernähnung der Bauchwunde. Bei einigen Versuchen wurden an Stelle der subkutanen Sensibilisierung 2 intravenöse Eiweißinjektionen im Abstand von 10 Tagen verabreicht.

Versuchsergebnisse

1. Versuche mit Hämoglobin

Die Ergebnisse fassen wir in Tab. I zusammen.

Die in Tab. I beschriebenen Versuche ergaben, daß einmalige Injektion von Hämoglobin keine Veränderungen innerhalb der Niere verursacht, dagegen konnten nach vorausgegangener Sensibilisierung mehr oder weniger ausgesprochene Veränderungen des Tubulusepithels festgestellt werden. Zur weiteren Klärung der Rolle des Hämoglobins bei der posthämolytischen Schockniere haben wir folgende Versuche durchgeführt:

1. Kaninchen No 2 erhielt in 18 Tagen 4 subkutane Injektionen einer Suspension von Hammelblutkörperchen (entsprechend 4 ml Vollblut), nach 3 Tagen 2 ml derselben Suspension intravenös. In den nächsten Tagen Proteinurie von 0,2, 0,1 bzw. 0,05 g pro die, am 8. Tag Exitus. Histologischer Befund der Nieren: die Glomerulusschlingen sind mit Eiweiß durchtränkt, innerhalb der Bowmanschen Kapsel befindet sich geronnenes Eiweiß. Im Tubulusepithel hyalintrüpfige Infiltration, im Lumen der Kanälchen Eiweiß und Hämoglobinzyylinder. Relative Rindenischämie, interstitielles Ödem.

2. Kaninchen No. 3 wurde wie No. 2 sensibilisiert, als Reinkjection erhielt es 5 ml Erythrozytensuspension i. v. Schwerer Schock, Anurie, Exitus nach 48 Stunden. Histologischer Befund: die Glomeruli sind etwas vergrößert, die Schlingen erscheinen geschwollen und verwachsen. Die Grundmembran ist verbreitert, das interglomeruläre Bindegewebe mit Eiweiß durchtränkt. Dadurch ist das Lumen der Schlingen eingeengt, die Schlingen sind blutarm, in den Zellen des Mesangiums sind Hyalintropfen nachweisbar, im Lumen der Kapsel findet sich stellenweise geronnenes Eiweiß. In den Kanälchen sind schwere Veränderungen nachweisbar. Die Epithelien der proximalen Kanälchen sind an vielen Stellen de-squamiert und nur schwach farbbar. Die übrigen Epithelzellen haben ein Protoplasma von schaumiger Struktur und viele hyaline Tropfen. Zahlreiche Hämoglobin- und Eiweißzyylinder.

Tabelle I
Versuche mit humanem Hämoglobin (9% Lösung)

Vers. No.	Vorbehandlung	Intervall	Reinjektion	Sekt. nach	Hist. d. Glomeruli	Histologie der Kanälchen
39	—	—	0,5 ml A. ren.	24 St.	normal	normal
40	—	—	0,5 ml A. ren.	24 St.	"	"
25	—	—	20 ml i. v.	48 St.	"	"
28	2 × 0,5 ml s. c.	14 T	0,5 ml A. ren.	24 St.	"	Vakuolisierte Epithelien Eiweißzylinder
32	2 × 0,5 ml s. c.	14 T	0,5 ml A. ren.	48 St.	"	Eiweiß u. Hgb-Zylinder
34	2 × 0,5 ml s. c.	14 T	0,5 ml A. ren.	24 St.	"	Großtröpfige Epithel- degenerat d. Tub. Cont. Eiweißzylinder
23	1 × 1 ml s. c.	14 T	0,5 ml A. ren.	48 St.	"	Viele Eiweiß- u. Hgb- Zylinder, Epithel, d. Tub. Cont. gedunsen, vakuolisiert, Eiweiß- speicherung, interstit. Ödem
26	1 × 1 ml s. c.	14 T	20 ml i. v.	Exitus in 2 St.	seröse Flüss. in d. Kapsel	Mäßige hyalintröpfige Speicherung in den Epithelien

Mittels Benzidinreaktion läßt sich hochgradige Blutleere der Rinde feststellen, die Marksubstanz ist mittelmäßig durchblutet. Starkes, interstitielles Ödem.

3. Kaninchen No. 4 wurde wie No. 2 sensibilisiert, als Reinjektion erhielt es 1,5 g Hämoglobin (aus Hammelblut) i. v. Exitus am 5. Tag. Histologischer Befund: seröse Glomerulitis geringeren Grades. Epitheldesquamation in vielen Kanälchen, die durch geronnenes Eiweiß erfüllt sind. In anderen Kanälchen sind die Epithelien gedunsen, das Protoplasma ist granuliert, die Kernfärbung verschwommen. In den distalen Kanälchen einige Hämoglobinzyllinder. Die Benzidinreaktion ergibt Ischämie der Rinde und Hyperämie der Marksubstanz. Im Interstitium etwas Ödem, rings um die desquamierten Kanälchen rundzellige Infiltration.

4. Kaninchen No. 6 wurde wie No. 2 sensibilisiert, nach 4 Tagen i. v. Reinjektion von 0,31 g Hammelhämoglobin. Exitus in 24 Stunden. Histologischer Befund: geringgradige Rindenischämie, interstitielles Ödem.

5. Kaninchen No. 7 erhielt in 7 Tagen 3 × 0,1 g Hämoglobin (aus Hammelblut) subkutan; nach weiteren 3 Tagen erhielt es eine gewaschene Hammelblutkörperchensuspension (entsprechend 2 ml Hammelblut) i. v. Im Harn vorübergehende Hämoglobinurie; nach weiteren 4 Tagen neuerliche i. v. Injektion einer Suspension, die 5 ml Hammelblut entspricht, darauf sofortiger Exitus in Schock. Histologischer Befund: Lamellierung der Glomerulusmembran, ausgesprochene hyalintröpfige Infiltration der Tubulusepithelien. Hyperämie sowohl in der Rinde wie im Mark; minimales interstitielles Ödem.

Aus den beschriebenen Versuchen geht einwandfrei hervor, daß die i. v. Reinjektion von artfremdem Hämoglobin nach vorausgehender Sensibilisierung zu schwerem Schock führt, der auch in zwei weiteren, nicht beschriebenen Fällen sofortigen Exitus zur Folge hatte. Einmalige Injektion von Hämoglobin, oder massive intravasale Hämolyse durch i. v. Injektion von mit Hämolsin sensibilisierten Hammelblutkörperchen hat zwar starke Hämoglobinurie zur Folge gehabt, sonst blieben aber die Tiere völlig symptomfrei.

Der Umstand, daß die Tiere 2—7 nicht sofort nach der Reinjektion in Schock zugrunde gingen, dürfte wohl auf die geringe Latenzperiode zwischen der Sensibilisierung und der Reinjektion zurückzuführen sein. Unter diesen Verhältnissen konnte eine Glomerulonephritis beobachtet werden, welche dem von HAWN und JNNEWAY [11] sowie von MORE und WAUGH [15] beschriebenen Krankheitsbild nach wiederholten Injektionen von Gamma-Globulin entspricht. Überraschenderweise hat die direkt in die Nierenarterie erfolgte Reinjektion von Hämoglobin keine glomerulären Veränderungen zur Folge gehabt, wohl aber die in Tab. I beschriebenen, mehr oder weniger stark ausgesprochenen Veränderungen des tubulären Anteils der Niere.

Bekanntlich wird der Nierenischämie bei der Entstehung der Schockniere eine entscheidende Rolle zugeschrieben (VAN SLYKE 7, SMITH) [14]. Um die Rolle dieses Faktors in Kombination mit einer einmaligen Injektion von Hämoglobin zu prüfen, haben wir in der nächsten Versuchsserie einseitige Nierenischämie durch faradische Reizung des linksseitigen Nierenhilus hervorgerufen. Die Freilegung der Niere erfolgte lumbal, die Reizung dauerte 30 Min. mit einer Frequenz von 20—30 Sek. Die zunächst fleckige Blutleere der Niere konnte während der Reizung gut beobachtet werden.

Kaninchen No. 13 wurde 24 Stunden später getötet. Die histologische Untersuchung der faradisierten Niere zeigte Blutleere der Glomeruli, stellenweise gedunsene und vakuolierte Tubulusepithelien. Die unbehandelte Kontrollniere erwies sich als normal.

Weitere 4 Kaninchen erhielten 10 Min. nach Beginn der Faradisierung 3 g humanes Hämoglobin, gelöst in phys. NaCl i. v. während die Faradisierung weitere 20 Minuten lang fortgesetzt wurde. Bei Kaninchen No. 15 wurde die linke Niere mittels Gummi möglichst isoliert, die indifferente Elektrode unmittelbar auf die Niere gelegt, während die Reizelektrode auf die Hilusgebilde gesetzt wurde. Die Sektion erfolgte in allen Fällen nach 24 Stunden.

Bei Kaninchen No. 11, 12 und 14 fand sich eine Ischämie beider Nieren. Bei Kaninchen No. 11 und 12 kam es in der gereizten Niere zur Eiweißdurchtränkung der Glomeruluswände und zur Eiweißexsudation in die Bowmansche Kapsel. Die Epithelien der Tubuli contorti waren geschwollen, ihr Protoplasma vakuoliert und enthielt eine nach Mallory rot gefärbte Substanz. Es bestand ferner interstitielles Ödem, Eiweißzyylinder. Ähnliche Veränderungen, wenn auch geringeren Grades, waren auch in den Kontrollnieren feststellbar. Bei Kaninchen No. 14 waren die Glomeruli intakt, hyperämisch. Die Veränderungen der Tubulusepithelien waren sehr ausgesprochen, es kam auch zu Desquamation in den Tubuli recti; dieselben Veränderungen waren in geringerem Grade auch in der Kontrollniere vorhanden. Im Prinzip waren die Befunde bei Kaninchen No. 15, dessen Niere vor der Faradisierung sorgfältig isoliert worden ist, mit den vorherigen identisch: die Vakuolisierung der Tubulusepithelien war in der Kontrollniere nicht feststellbar.

Zusammenfassend konnten wir feststellen, daß die Kombination der Faradisation mit i. v. Hämoglobininjektion zu Veränderungen führte, welche nach einmaliger Injektion von Hämoglobin allein nicht beobachtet werden konnten: es unterliegt jedoch keinem Zweifel, daß der Löwenanteil dieser Veränderungen die Folge der Ischämie ist. Da trotz der versuchten Isolierung die Ischämie auch in der Kontrollniere eintrat, haben wir diese Versuche nicht fortgesetzt, sondern versucht, eine reflektorische Ischämie der Niere durch 5 min langes Faradisieren des linken N. ischiadicus hervorzurufen. Bei der nach 24 Stunden erfolgten Sektion des Kaninchens No. 17 fand sich Vakuolisierung und hyalintröpfige Infiltration der Epithelien der Tubuli contorti sowie ein mäßiges interstitielles Ödem; ähnliche Veränderungen fanden sich auch in der rechten Niere. Kaninchen No. 16 erhielt während der Ischiadicareizung 1 g/kg Hämoglobin i. v. Histologisch fanden sich neben den oben beschriebenen Veränderungen einzelne Hämoglobinzylinder.

Zusammenfassend können wir über die Versuche mit Hämoglobin folgendes aussagen: die einmalige Injektion von artfremdem Hämoglobin hat beim Kaninchen keine morphologische Veränderungen der Niere zur Folge. Nach Vorbehandlung mit Hämoglobin kommt es bei i. v. Reinkjection zu anaphylaktischen Schockerscheinungen, die — falls der Tod nicht zu rasch eintritt — mit einer Glomerulonephrose einhergehen. Die Versuche mit gleichzeitiger Faradisation sprechen für die Annahme, daß diese Veränderungen die Folge der Ischämie sind. Bei Reinkjection in die Nierenarterie kommt es nicht zum Schock, die Glomeruli bleiben intakt, an den Tubulusepithelien sind dagegen Zeichen einer Nephrose feststellbar, welche z. T. wenigstens auf Reabsorption von Eiweiß zurückzuführen sind.

2. Versuche mit Serum

Mit Hilfe von artfremdem (humanem) Serum haben wir Versuche folgender Art durchgeführt:

- a) einmalige Injektion in die Nierenarterie, mit und ohne gleichzeitige i. v. Hämoglobininjektion, jedoch ohne vorausgehende Sensibilisierung,
- b) Injektion in die Nierenarterie nach Sensibilisierung mit Serum
- c) Injektion in die Nierenarterie und gleichzeitige i. v. Injektion von Hämoglobin nach Sensibilisierung mit Serum
- d) Injektion in die Nierenarterie nach Sensibilisierung und Verabreichung von Dibenamin
- e) Injektion in die Nierenarterie nach Sensibilisierung und Nierendenerivation.

Zur Kontrolle haben wir 2 Kaninchen (658 und 758) mit 1 ml Kaninchenserum subkutan sensibilisiert und 14 Tage später ebenfalls mit homologem

Tabelle II
Serumversuche

Vers. No.	Vorbehandlung	Inter- vall	Reinjektion	Sekt. nach	Hist. d. Glomer.	Histologie der Kanälchen
658	1 ml Kan. Ser	14 T	0,5 ml A. ren. + Hgb. i. v.	48 St.	normal	normal
758	1 ml Kan. Ser.	14 T	0,5 ml A. ren. + Hgb. i. v.	48 St.	„	„
41	—	—	0,5 ml A. ren.	24 St.	normal	Leichte Schwellung d. Epith.
42	—	—	0,5 ml A. ren.	24 St.	„	Einige Zylinder
51	—	—	0,5 ml A. ren. + Hgb. i. v.	48 St.	„	normal
40	—	—	0,5 ml A. ren. + Hgb. i. v.	48 St.	„	„
19	0,5 ml s. c.	14 T	0,5 ml A. ren.	70 St.	normal	Hyalintröpf. vakuol. Deg.
27	2 × 0,5 ml s. c.	16 T	0,5 ml A. ren.	24 St.	„	Zylinder, interstit. Ödem Desquamat. Zylinder int. Ödem
29	2 × 0,5 ml s. c.	16 T	0,5 ml A. ren.	sofort	„	Hyalintröpf. Speicherung
30	2 × 0,5 ml s. c.	16 T	0,5 ml A. ren.	48 St.	„	Vakuolisat. Zylinder
65	2 × 0,5 ml s. c.	13 T	0,5 ml A. ren.	48 St.	„	Epithelnekrose, Zylinder
45	2 × 0,5 ml s. c.	20 T	0,5 ml A. ren.	sofort	„	normal
46	2 × 0,5 ml s. c.	20 T	0,5 ml A. ren.	1 St.	„	„
47	2 × 0,5 ml s. c.	20 T	0,5 ml A. ren.	3 St.	„	Zylinder
50	2 × 0,5 ml s. c.	20 T	0,5 ml A. ren.	96 St.	„	Gedunsene Epithelien
18	1 × 0,5 ml s. c.	14 T	0,5 ml A. ren. + Hgb. i. v.	exit. 30 St.	normal	Vakuol. Deg. hyalintr. Speich. Desquamat. Zyl. int. Ödem
31	2 × 0,5 ml s. c.	16 T	0,5 ml A. ren. + Hgb. i. v.	48 St.	„	Hyalintr. Speich. Hgb. Zyl.
33	2 × 0,5 ml s. c.	15 T	0,5 ml A. ren. + Hgb. i. v.	exit 24 St.	Glome- rulitis	Schaumige Schwellung u. Nekrose d. Epit. int. Ödem
22	2 × 0,5 ml s. c.	12 T	0,5 ml A. ren. + Hgb. i. v.	48 St.	normal	Epithelnekrose, Zylinder
438	2 × 0,5 ml s. c.	14 T	0,5 ml A. ren. + Hgb. i. v.	48 St.	„	Vakuol. Deg. Desquamat. Zyl.
448	2 × 0,5 ml s. c.	14 T	0,5 ml A. ren. + Hgb. i. v.	48 St.	„	Hydrop. Degenerat.

Tabelle II (Fortsetzung)

Vers. No.	Vorbehandlung	Inter- vall	Reinjektion	Sekt. nach	Hist. d. Glomeruli	Histologie der Kanälchen
<i>V e r s u c h e m i t D i b e n a m i n</i>						
37	2 × 0,5 ml	16 T	1,5 mg Diben. 0,5 ml A. ren.	exit. 29 St.	normal	Nekrose Desquamat. Va- kuol. Zylind. interstit. Ödem
38	2 × 0,5 ml	16 T	1,5 mg Diben. 0,5 ml A. ren.	24 St.	„	Nekrose, Vakuol. Zylind.
52	2 × 0,5 ml	14 T	25 mg Diben. 0,5 ml A. ren.	24 St.	„	Vereinzelt hydrop. Schwellung
53	2 × 0,5 ml	14 T	25 mg Diben. 0,5 ml A. ren.	24 St.	„	Vereinzelt hydrop. Schwellung
63	2 × 0,5 ml	14 T	25 mg Diben. 0,5 ml A. ren.	24 St.	„	Einige Zylinder
64	2 × 0,5 ml	14 T	25 mg Diben. 0,5 ml A. ren.	48 St.	„	„ „
<i>V e r s u c h e m i t D e n e r v a t i o n</i>						
35	2 × 0,5 ml	16 T	0,5 ml A. ren.	24 St.	normal	Vakuol. int. Ödem Zylind.
36	2 × 0,5 ml	16 T	0,5 ml A. ren.	24 St.	„	Nekrose, Desquamat. Vakuol. Zylind. inter- stit. Ödem

Serum in die Nierenarterie reinjiziert; gleichzeitig wurde 1 g/kg Hämoglobin i. v. verabreicht. Die Ergebnisse gibt Tab. II wieder.

Wie aus Tab. II hervorgeht, verursacht einmalige Injektion von artfremdem Hämoglobin, ohne vorausgehende Sensibilisierung, keine Nierenveränderungen. Ebensowenig konnten pathologische Veränderungen festgestellt werden, wenn die Sensibilisierung und Reinjektion mit arteigenem Serum erfolgte; auch die gleichzeitige i. v. Injektion von humanem Hämoglobin erwies sich als indifferent.

Die Reinjektion mit artfremdem Serum in die Nierenarterie nach erfolgter Sensibilisierung hatte in den ersten 3 Stunden nach der Reinjektion entweder keine, oder nur auf Eiweißspeicherung beruhende morphologische Veränderungen verursacht. Bei den 5 Tieren, die nach 24 Stunden oder später getötet wurden, fanden sich meist mehr oder weniger ausgeprägte Veränderungen an den Kanälchenepithelien (Abb. 1). Besonders ausgeprägt waren die Veränderungen bei den 6 Kaninchen, welche gleichzeitig mit der Reinjektion des Serums 1 g/kg Hämoglobin i. v. erhalten hatten; 2 davon sind nach 24 bzw. 30 Stunden eingegangen; bei den ersten bestand neben den tubulären Veränderungen auch eine Glomerulitis, bei 4 Tieren ließen sich tubuläre Nekrosen bzw. Desquamation der Nierenkanälchen nachweisen. Es hat daher den Anschein, als ob die allergische Serumschockniere durch gleichzeitige Hämo-

globininjektion verstärkt würde. Die Erklärung ergibt sich vielleicht aus der Beobachtung von BLACKBURN u. Mitarb. [15], wonach intravasale Hämolyse an sich bereits Nierenischämie verursacht.

Bei 2 Tieren (No. 37 und 38) hatten wir unmittelbar vor der Reinfektion des Serums 1,5 mg Dibenamin i. v. verabreicht; das histologische Bild zeigte schwere nephrotische Veränderungen. Bei Anwendung höherer Dibenamindosen zeigte sich jedoch eine deutliche Schutzwirkung, das histologische Bild war

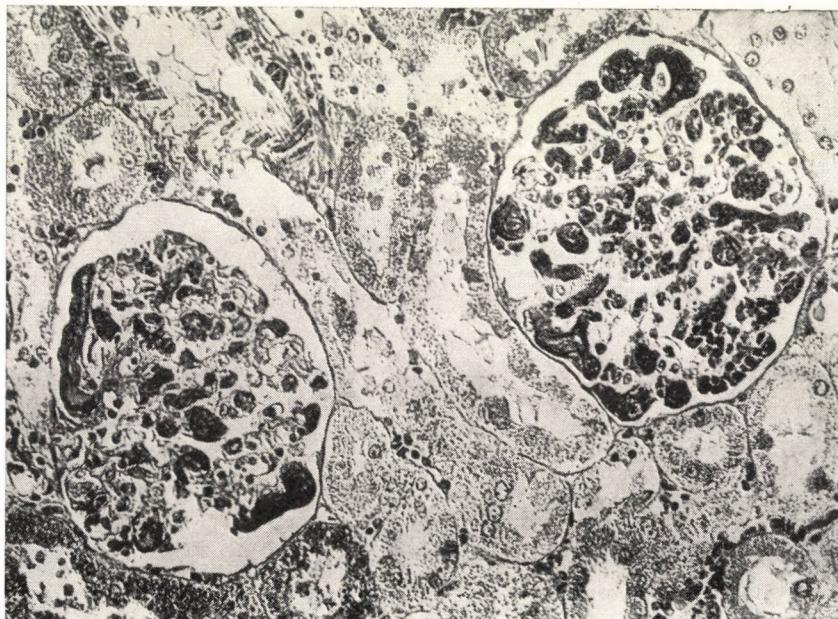


Abb. 1. Vers. No. 438. Reinfektion von Serum in die Nierenarterie. Normale Glomeruli, teilweise erweiterte Kanälchen, abgeplattete Epithelien. Stellenweise parenchymatöse Degeneration der Tubulusepithelien, im Lumen homogene Zylinder. Hämatoxylin-Eosin. Verg. 100 ×

nahezu normal. Auch dieser Befund spricht dafür, daß bei der Schockwirkung auf die Niere die durch Sympathikusreizung hervorgerufene Ischämie eine Rolle spielt. Die unmittelbar vor der Reinfektion vorgenommene homolaterale Splanchnikotomie hatte die Entstehung der nephrotischen Veränderungen nicht verhindert.

3. Versuche mit Fibrinogen

Während in den bisherigen Versuchen relativ kleinmolekuläre Einweißkörper verwendet worden sind, haben wir in den folgenden Versuchen das großmolekuläre (MG 500 000) Fibrinogen verwendet. Die meisten Versuche haben wir mit aus Rinderblut nach BAGDY [16] isoliertem Fibrinogen (in 1,5%

Tabelle III
Versuche mit Fibrinogen

Vers. No.	Vorbehandlung	Inter- vall	Reinjektion	Sekt. nach	Hist. d. Glomeruli	Histologie d. Kanälchen
458	—	—	0,5 ml A. ren.	48 St.	normal	normal
468	—	—	0,5 ml A. ren.	48 St.	„	„
478	—	—	0,5 ml A. ren.	48 St.	„	Vakuol. Hydrop. Degen.
488	—	—	0,5 ml A. ren.	48 St.	„	normal
498	—	—	0,5 ml A. ren.	48 St.	„	Hydrop. Vakuol. Degen.
508	—	—	20 ml i. v.	48 St.	leichte fokale Glome- rulitis	normal
518	—	—	20 ml i. v.	48 St.	normal	„
528	—	—	20 ml i. v.	48 St.	„	„
538	—	—	20 ml i. v.	48 St.	„	„
548	—	—	20 ml i. v.	48 St.	„	„
1/58	—	—	1 ml hum Fibr. A. ren.	48 St.	normal	normal
2/58	—	—	1 ml hum. Fibr. A. ren.	48 St.	„	„
3/58	—	—	1 ml hum. Fibr. A. ren.	48 St.	„	Eiweißgranula, in d. prox. Tub. Epithelien
3/58	—	—	1 ml hum. Fibr. A. ren.	48 St.	„	normal
4/58	—	—	20 ml i. v.	48 St.	„	„
5/58	—	—	20 ml i. v.	exit 24 St.	Fibrin- thromb.	Hydrop. Degeneration
63	—	—	0,5 g/kg i. v.	24 St.	normal	Wenig Hyalintröpf. Vakuol. Speicherung
70	—	—	0,1 g/kg i. v.	24 St.	„	Vereinzelte Vakuolisierung
71	—	—	1 ml A. ren.	24 St.	„	Vereinzelte Vakuolisierung
51	5 ml i. v.	3 T	20 ml i. v.	exit 24 St.	paraprot. Neph.	Granulat. d. Epith. Zylinder
52	0,7 g/kg i. v.	2 T	0,7 g/kg i. v.	exit 24 St.	paraprot. Neph.	Hyal. Deg. Nekrose, d. Epit. Zylinder int. Ödem
53	0,9 g/kg i. v.	10 T	1 g/kg i. v.	exit 24 St.	paraprot. Neph.	Hyalintröpf. Speich. int. Ödem
56	1 g/kg i. v.	9 T	0,5 g/kg i. v.	exit 24 St.	paraprot. Neph.	Zylinder
62	2 g/kg i. v.	12 T	1 g/kg i. v.	exit 24 St.	paraprot. Neph.	Geduns. Epithel, Eiweiß- granula
72/a	0,6 ml s. c.	16 T	15 ml 3% i. v.	exit 24 St.	paraprot. Neph.	Hyalintröpf. Speicherung interstit. Ödem
72/b	0,6 ml s. c.	16 T	1 ml A. ren.	24 St.	normal	Hydrop. Deg. Hyaline Speicherung

NaCl zu 3—6% gelöst) durchgeführt: in 5 Versuchen haben wir aus Menschenblut isoliertes Fibrinogen verwendet. Die Ergebnisse gibt Tab. III wieder.

Wie aus Tab. III ersichtlich, führte die einmalige Injektion von Fibrinogen — sei es intravenöse oder in die Nierenarterie — zu keinen oder nur unbedeutenden Nierenveränderungen. Die — wenn auch in kurzen Intervallen — wiederholte i. v. Injektion verursachte jedoch in allen Fällen einen tödlichen Schock, welcher von schweren Nierenveränderungen begleitet war. Während die Kanälchenepithelien mehr oder weniger ausgeprägte Zeichen der

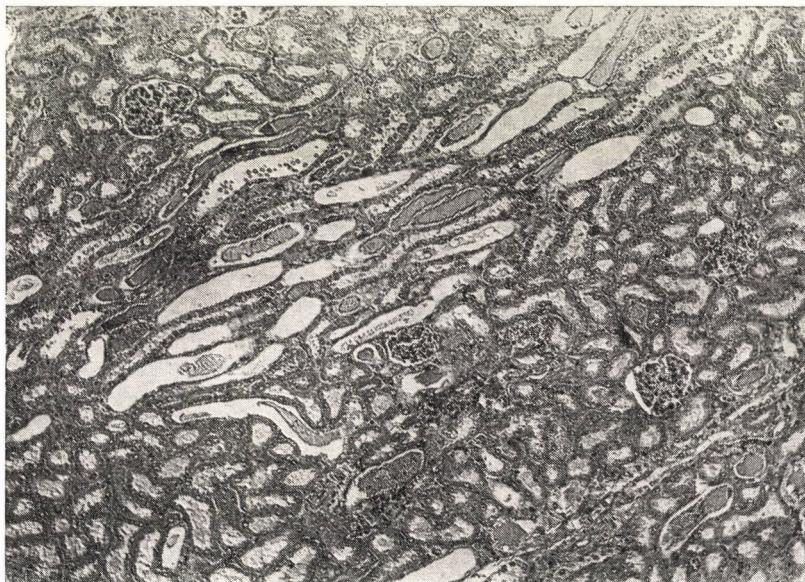


Abb. 2. Vers. No. 72a. Reinfektion von Fibrinogen. Zellenreiche Glomeruli, im Kapselraum Fibrinthromben. In den Kanälchenepithelien stellenweise hyalintröpfige Degeneration. Trichromfärbung nach Endes, Vergr. 200 ×

Nephrose aufwiesen, kam es in den Glomeruli zu hochgradiger Eiweißdurchtränkung, Homogenisierung und Verschluß, welche an die Veränderungen der paraproteinämischen Nephrose erinnern (Abb. 2).

4. Versuche mit anderen Eiweißkörpern

Um die Frage zu klären, ob die Molekulargröße verschiedener Eiweißkörper bei der Entstehung der Nierenveränderungen eine Rolle spielt, haben wir Versuche mit dem kleinmolekulären Ovalbumin (40 000) und Lactalbumin (17 000), sowie mit dem großmolekulären Edestin (310 000) durchgeführt. Die Präparation des krist. Lactalbumins erfolgte nach PALMER [17]. Die Ergebnisse gibt Tab. IV wieder.

Tabelle IV
Versuche mit Eiweißkörpern verschiedener Molekulargröße

Vers. No.	Vorbehandlung	Inter- vall	Reinjektion	Sekt. nach	Hist. d. Glomeruli	Histologie der Kanälchen
<i>Ovalbumin</i>						
43	—	—	30 mg A. ren.	24 St.	normal	normal
44	—	—	30 mg A. ren.	24 St.	„	„
59	—	—	2,6 g. i. v.	48 St.	„	„
60	1 g/kg i. v.	10 T	1 g/kg i. v.	24 St.	Glome- rulitis normal	Zylinder
61	1 g/kg i. v.	9 T	1 g/kg i. v.	72 St.	„	Gedunsene Epith., Ei- weißgranula hyal. Speich.
64	2 × 30 mg. s. c	11 T	30 mg. A. ren.	24 St.	„	Hydrop, schaumige Schwellung, interstit. Ödem
66	2 × 30 mg. s. c	14 T	30 mg. A. ren.	48 St.	„	Hyaline Speich. hydr. Schwellung, Eiweißgran. Desquammat
67	2 × 30 mg. s. c.	14 T	30 mg. A. ren.	48 St.	„	Hydr, Schwellung, Ne- krose, Desquam, Zylinder
<i>Lactalbumin</i>						
55	—	—	0,5 g/kg. i. v.	exit 5 T	Eiweiß- inbibit. normal	Nekrose, Desquamat. interstit. Ödem
57	—	—	0,3 g/kg i. v.	exit 1 St.	„	Zylinder
58	—	—	0,1 g/kg i. v.	exit 24 St.	„	Geduns. Epit. Vakuola Zylinder
<i>Edestin (2,2%)</i>						
161	—	—	0,5 ml A. ren.	24 St.	normal	normal
168	—	—	0,5 ml A. ren.	24 St.	„	Nekrose, interstit. Ödem
166	2 × 1 ml s. c.	14 T	0,5 ml A. ren.	24 St.	„	Vakuolisat. Zylinder
167	2 × 1 ml s. c.	14 T	0,5 ml A. ren.	24 St.	„	Vakuolisat. Zylinder

Wie aus Tab. IV ersichtlich, verhält sich das morphologische Bild der Nieren nach Injektion von Ovalbumin im Prinzip ebenso, wie nach Injektion von Fibrinogen. Auch in diesem Falle kam es erst nach vorausgehender Sensibilisierung zu tubulären Veränderungen, die einmalige Injektion hat keinerlei Folgen. Es ist bemerkenswert, daß beide Kaninchen (60 und 61) die i. v. Reinjektion ohne Schocksymptome ertragen haben; der Harn enthielt in den Tagen nach der Injektion reichlich Eiweiß.

Das Lactalbumin erwies sich als toxisch, mehrere Tiere starben so rasch nach der einmaligen Injektion, daß keine Sektion durchgeführt wurde. Die histologischen Veränderungen der übrigen Tiere sind wohl als Folge der Toxizität des Materials aufzufassen.

Das Edestin hat, ohne vorausgehende Sensibilisierung in die Nierenarterie verabreicht, in einem Fall (161) keinerlei Veränderungen, in einem zweiten Fall (168) schwere tubuläre Läsionen verursacht. Nach subkutaner Sensibilisierung waren die tubulären Veränderungen eher leichter Natur.

Besprechung der Ergebnisse

Wie bereits erwähnt, wird die Ischämie vielfach als die primäre Ursache der Schockniere angesehen; nach VAN SLYKE [7] hat die Ischämie Degeneration und Nekrose der Kanälchenepithelien zur Folge, welch letztere nach OLIVER und Mitarb. [8] zur Zerstörung der Basalmembran und zur »Tubulorhexis« führt. Falls nach Abklingen des Schockzustandes die Nierendurchblutung wieder in Gang kommt, wird das Filtrat durch die geschädigten Kanälchen zum größten Teil reabsorbiert, wodurch Oligurie bzw. Anurie entsteht; ein Teil des resorbierten Filtrates bewirkt das Entstehen des interstitiellen Ödems, welches durch Erhöhung des intrarenalen Druckes die Filtration weiter erschwert.

Die morphologischen Zeichen der Schockniere bestehen in degenerativen Veränderungen der Tubulusepithelien verschiedenen Grades, welche von der Vakuolenbildung bis zur Nekrose reichen — trübe Schwellung, hyaline Tropfenbildung, Eiweißzylinder und interstitielles Ödem gehören zu den häufigsten Befunden, während die Ruptur der Kanälchen meist nur mit Hilfe der Mikrodissektionstechnik nachweisbar ist. Die Schwierigkeiten der Beurteilung der morphologischen Folgezustände experimenteller Schockversuche liegt jedoch darin, daß viele der erwähnten tubulären Veränderungen, wie eingangs erwähnt, nicht unbedingt als pathologisch angesehen werden können: trübe Schwellung und hyaline Tropfenbildung sind Zeichen von Eiweißresorption und Metabolisierung in den Tubulusepithelien. Unter normalen Verhältnissen enthält das Filtrat so wenig Eiweiß, daß es zu solchen Veränderungen nicht kommt; bei der Nephrose kommt es jedoch infolge Schädigung der Basalmembran der Glomeruli zu einer erhöhten Filtration von Eiweiß, welche, wie RANDE-RATH [4] und ZOLLINGER [5] gezeigt haben, zu den erwähnten tubulären Veränderungen führt. Bei experimentell hervorgerufenen Nierenschädigungen erhebt sich die Frage, wann die Veränderungen der Kanälchenepithelien als pathologisch angesehen werden sollen. Es dürfte wohl keinem Zweifel unterliegen, daß Nekrose, Desquamation und interstitielles Ödem als Zeichen eines fortgeschrittenen pathologischen Prozesses aufgefaßt werden müssen. Die Bedeutung der trüben Schwellung, der hyalinen Tropfen und Vakuolen, sowie der Eiweißgranula ist jedoch fraglich: bestimmt handelt es sich um physiologische Resorptionsprozesse, welche an sich als normal angesehen werden müssen, falls art- oder blutfremdes Eiweiß in die Niere gelangt; da es sich jedoch, wie

OLIVER und Mitarb. [6] zeigen konnten, um intrazelluläre Stoffwechselprozesse handelt, kann auch die Zeitdauer dieser morphologischen Veränderungen für die Beurteilung der Tubulusfunktion unter experimentellen Bedingungen eine Rolle spielen.

Unsere Untersuchungen mit Hämoglobin, Serum und Eiweißkörpern verschiedener Molekulargröße führten zu dem Ergebnis, daß die einmalige Injektion von art- bzw. blutfremdem Eiweiß in den von uns angewandten Dosen nur selten morphologische Veränderungen in den Harnkanälchen verursacht. In den eingangs erwähnten Untersuchungen von ROTHER [2] wurden höhere Eiweißdosen verabreicht, die Antikörper wurden erst am 7. Tag nachweisbar, also viel später, als unsere eigenen Versuchstiere histologisch untersucht wurden. Auch in den Versuchen von RICH [3] wurden höhere Eiweißdosen verabreicht und die histologische Untersuchung erfolgte 14—18 Tage später. Solche Spätwirkungen von einmaligen Eiweißinjektionen können als Modellversuche der Glomerulonephritis dienen, da sie erst die Bildung von Antikörpern anregen, welche später mit dem in der Niere gebundenen Antigen reagieren; bei der Schockniere entwickelt sich das Krankheitsbild stürmischer.

Unsere Untersuchungen ergaben, daß ein deutlicher Unterschied zwischen dem morphologischen Bild nach einmaliger und nach wiederholter Eiweißinjektion besteht: nach vorausgegangener Sensibilisierung waren zur Zeit der Sektion, also meist nach 24—48 Stunden, in der großen Mehrzahl der Fälle »nephrotische« Veränderungen der Kanälchen feststellbar, die z. T. als sicher pathologisch, z. T. als Zeichen von Eiweißspeicherung aufgefaßt werden konnten; da die letzteren (trübe Schwellung, hyalintröpfige Speicherung) unter denselben Bedingungen, aber ohne vorausgehende Sensibilisierung nicht beobachtet werden konnten, muß der Schluß gezogen werden, daß nach Vorbehandlung das reinjizierte Eiweiß in den Kanälchenepithelien länger festgehalten bzw. von ihnen langsamer abgegeben wird. Wir besitzen allerdings keinerlei Beweise dafür, daß das in den Tubulusepithelien gespeicherte Eiweiß mit dem reinjizierten Fremdeiweiß identisch ist. Es kann mit demselben Recht angenommen werden, daß die Permeabilität der Glomerulusmembran für Eiweiß bei der Nierenischämie erhöht ist (ENDES, TAKÁCSY-NAGY und SZÉCSÉNY) [9] und daß körpereigenes Eiweiß von den Tubulusepithelien gespeichert wird. Der Umstand, daß nach einmaliger Injektion des kleinmolekulären Ovalbumins, welches auch physiologischerweise filtriert wird, unter den Versuchsbedingungen keine tubuläre Speicherung erfolgte, widerlegt diese Ansicht nicht, da die Tubulusepithelien im Schockzustand offenbar geschädigt sind.

Im einzelnen kann noch folgendes angeführt werden: die Versuche mit faradischer Reizung und gleichzeitiger Hämoglobininjektion sprechen für die Annahme, daß die primäre Veränderung der Schockniere die Ischämie ist.

Hämoglobin allein, ohne Vorbehandlung, ist wirkungslos; es scheint aber, daß bei gleichzeitiger i. v. Injektion von Hämoglobin die tubulären Veränderungen nach wiederholten Seruminktionen stärker ausgeprägt werden. Vielleicht erklärt dieser Befund die Bösartigkeit der Schockniere nach Transfusion mit inkompatiblem Blut. Der Umstand, daß die allergisch bedingten tubulären Veränderungen nicht zustande kamen, falls vor der Reinfektion Dibenamin in genügend hohen Dosen verabreicht worden ist, kann als weiterer Beweis für die primäre Rolle der Ischämie bei der Schockniere gelten. In jenen unserer Versuche, bei welchen die Reinfektion direkt in die Nierenarterie erfolgte, ist die Nierenischämie wahrscheinlich durch lokale reflektorische Reizung der Nierenerven hervorgerufen worden. Die intravenöse Reinfektion bewirkt einen allgemeinen Schockzustand, in welchem — vielleicht auf dem Wege des Zentralnervensystems (GÖMÖRI und TAKÁCS) [10] — die Durchblutung der Niere stark vermindert ist.

Versuche mit Eiweißkörpern verschiedener Molekulargröße haben keine Gesetzmäßigkeiten in der nephrotoxischen Wirkung aufdecken lassen; das kleinmolekuläre Ovalbumin verursachte nach vorausgehender Sensibilisierung stärkere tubuläre Veränderungen, als das großmolekuläre Edestin. Besonders eindrucksvolle Bilder paraproteinämischer Nierenveränderungen erhielten wir nach i. v. Reinfektion von Fibrinogen.

Unsere Versuche unterstreichen die Bedeutung allergisch-anaphylaktischer Vorgänge für die Entstehung der Schockniere. Dieser Mechanismus ist bei der Anurie nach inkompatiblen Transfusionen zweifellos vorhanden, bei anderen Arten der Schockniere kann es sich darum handeln, daß gelöstes Gewebeeiweiß wiederholt und in größerer Menge in das Blut gelangt und eine allergische Reaktion auslöst, welche in elektiver Weise die sympathischen vasokonstriktorischen Nerven der Niere erregt und eine Nierenischämie verursacht; die weiteren Folgen sind die tubulären Schädigungen, welche zur Anurie führen können.

ZUSAMMENFASSUNG

Zur Klärung der Pathogenese der tubulären Veränderungen der Schockniere haben wir Versuche an 125 Kaninchen durchgeführt. Wir fanden,

1. daß einmalige intravenöse oder in die Nierenarterie verabreichte Injektion von artfremdem Hämoglobin, Serum, Fibrinogen, ferner von Ovalbumin und Edestin keine, oder nur geringgradige tubuläre Veränderungen verursacht;

2. die Reinfektion nach vorausgehender Sensibilisierung mit den genannten Eiweißkörpern in den meisten Fällen nephrotische Veränderungen der Kanälchenepithelien zur Folge hat;

3. die Veränderungen z. T. sicher pathologisch sind, wie Nekrose und Desquamation, sowie interstitielles Ödem; z. T. beruhen sie auf verlängerter Speicherung bzw. verlangsamter Abgabe der reabsorbierten Eiweißkörper;

4. faradische Reizung der Niere bei gleichzeitiger i. v. Injektion von Hämoglobin zu nephrotischen Veränderungen führt, welche nach Injektion von Hämoglobin allein nicht beobachtet werden konnten. Die allergischen Veränderungen der Nierenkanälchen konnten

durch Dibenamindarreichung vor der Reinkjection von Serum verhindert werden. Diese Beobachtungen sprechen für die Annahme, daß die primäre Veränderung der Schockniere die Nierenischämie ist.

5. Versuche mit Eiweißkörpern verschiedener Molekulargröße haben keine Gesetzmäßigkeiten in der nephrotoxischen Wirkung aufdecken lassen. Nach i. v. Injektion von Fibrinogen entstand das Bild einer paraproteinämischen Glomerulitis und Nephrose.

6. Die tubulären Veränderungen nach Reinkjection von artfremdem Serum waren bei gleichzeitiger i. v. Injektion von Hämoglobin stärker ausgeprägt, als ohne Hämoglobin.

7. Unsere Versuche unterstreichen die Bedeutung allergisch-anaphylaktischer Vorgänge bei der Entstehung der Schockniere.

LITERATUR

1. WAUGH, D.: Amer. J. med. Sci. **226**, 300 (1953).
2. ROTHER, U.: Arch. exp. Path. Pharmak. **220**, 448 (1953).
3. RICH, A. R.: Bull. Johns Hopk. Hosp. **98**, 120 (1956).
4. RANDERATH, E.: Klin. Wschr. **28** (1941) und Beitr. path. Anat. **95**, 403 (1935).
5. ZOLLINGER, H. U.: Helv. med. Acta, **12**, 23 (1945).
6. OLIVER, J., MACDOWELL, M. U., JIN. CHEN LEE: J. exp. Med. **99**, 589 (1954).
7. VAN SLYKE, D. D.: Ann. Intern. Med. **41**, 709 (1954).
8. OLIVER, J., MACDOWELL, M. und TRACY, A.: J. Clin. Invest. **30**, 1305 (1951).
9. ENDES, P., TAKÁCSY-NAGY, L. und SZÉCSÉNY, A.: Acta morph. hung. **4**, 379 (1954).
10. GÖMÖRI, P. u. TAKÁCS, L.: Z. ärztl. Fortbild. **50**, 286 (1956).
11. HAWN, O. u. JANEWAY, C. A.: J. exp. Med. **85**, 571 (1947).
12. MORE, R. H. u. WAUGH, D.: J. exp. Med. **89**, 541 (1949).
13. LUCKÉ, B.: Milit. Surg. **99**, 371 (1946).
14. SMITH, H. W.: The Kidney, Oxford Univ. Press, New York, 1951.
15. BLACKBURN, C. R. B., HENSLEY, W. J., KERR, GRANT, G. u. WRIGHT, F. B.: J. Clin. Invest. **33**, 825 (1954).
16. BAGDY, D.: Acta physiol. hung. **2**, 18 (1949).
17. PALMER, A. H.: J. biol. Chem. **104**, 359 (1934).

EXPERIMENTELLE UNTERSUCHUNGEN ÜBER DIE PATHOGENESE DER SCHOCKNIERE

II. TUBULÄRE VERÄNDERUNGEN NACH INJEKTION VON NIERENHOMOGENISATEN UND STREPTOKOKKEN

Von

G. ERDÉLYI, A. FISCHER, L. TAKÁCSY-NAGY und I. VARGA

III. MEDIZINISCHE KLINIK DER UNIVERSITÄT BUDAPEST

(Eingegangen am 31. März 1959)

In der vorausgehenden Mitteilung berichteten wir über die tubulären Veränderungen, die nach Injektion von artfremdem Eiweißkörper auftreten. Wir sind auf Grund unserer Versuche zum Schluß gelangt, daß tubuläre Schädigungen nur nach vorausgehender Sensibilisierung nachweisbar werden, daher dürften bei der Schockniere allergisch-anaphylaktische Vorgänge eine ausschlaggebende Rolle spielen.

Seit den Arbeiten von CAVELTI [1] wurde das Interesse auf die Kombination von Nierengewebe mit Streptokokken gelenkt; auf diese Weise sollte auch die homologe Nierensubstanz antigene Eigenschaften gewinnen und die Bildung von Antikörpern gegen arteigenes Nierengewebe anregen können, wodurch, wie CAVELTI an Ratten nachgewiesen hat, schwere Nierenveränderungen hervorgerufen werden. Es scheint jedoch, daß diese Veränderungen nicht auf die Glomeruli beschränkt sind. BOHLE und Mitarb. [2] haben durch Behandlung mit homologem Nierengewebe und abgetöteten Streptokokken tubuläre Veränderungen in der Niere von Ratten hervorgerufen. Besonderes Interesse beansprucht diese Frage seit den Untersuchungen von RAMMELKAMP [3], in welchen nachgewiesen werden konnte, daß sich die Untergruppe 12 der Streptokokken vom Typus A durch besondere nephrotoxische Wirkung auszeichnet. REED und MATHESON [4] konnten im Tierversuch durch Injektion von Kulturen oder Filtraten von Streptokokken vom Typus A₁₂ degenerative Veränderungen der Kanälchenepithelien erzeugen.

In unseren eigenen Untersuchungen haben wir zunächst geprüft, welche Veränderungen die einmalige Injektion von Nierenhomogenisaten allein, oder mit abgetöteten Streptokokken in die Nierenarterie verursacht; sodann prüften wir die Wirkung derselben Injektion nach vorausgehender subkutaner Sensibilisierung mit Nierengewebe allein bzw. kombiniert mit abgetöteten Streptokokken. Im Anschluß daran haben wir Versuche mit durch differenzielles Zentrifugieren gewonnenen Fraktionen der Nierenhomogenisate durchgeführt.

Zur *Methodik* sei bemerkt, daß wir frisch entnommene Kaninchennieren im Apparat von POTTER im 20fachen Volum phys. NaCl homogenisiert haben, vor der Injektion wurden die Suspensionen bei niedriger Tourenzahl kurz zentrifugiert, um größere Partikel zu entfernen.

Tabelle I
Versuche mit Nierengewebe und Streptokokken

Vers. No.	Vorbehandlung	Inter- vall	Reinjektion	Sekt. nach	Hist. d. Glomeruli	Histologie der Kanälchen
81	—	—	0,5 ml Niere A. ren.	48 St.	normal	Vakuol. Epit.
97	—	—	0,5 ml Niere A. ren.	48 St.	„	Zylinder
22	—	—	Niere + Strept. A. ren.	48 St.	normal	Hydrop. Deg.
28	—	—	Niere + Strept. A. ren.	48 St.	„	Zylinder
29	—	—	Niere + Strept. A. ren.	48 St.	„	Hydrop. Deg. Zylinder
30	—	—	Niere + Strept. A. ren.	48 St.	„	normal
31	—	—	Niere + Strept. A. ren.	48 St.	„	Zylinder
45	—	—	0,5 ml Strept. A. ren.	48 St.	normal	normal
46	—	—	0,5 ml Strept. A. ren.	48 St.	„	„
47	—	—	0,5 ml Strept. A. ren.	48 St.	„	„
94	1 ml Niere s. c.	14 T	0,5 Niere A. ren.	48 St.	normal	Zylinder
95	1 ml Niere s. c.	14 T	0,5 Niere A. ren.	48 St.	„	„
96	1 ml Niere s. c.	14 T	0,5 Niere A. ren.	48 St.	„	Gedunsene Epit. Vakuolisierung
101/a	1 ml Niere s. c.	14 T	0,5 Niere A. ren.	48 St.	„	Hyaline Deg. Fokale Nekrose, Zylinder
101/b	1 ml Niere s. c.	14 T	0,5 Niere A. ren.	48 St.	„	Zylinder
80	Niere + Strept. s. c.	15 T	0,5 ml Niere A. ren.	48 St.	normal	Geduns. schaum. Epith. Gran. Vacuol. hyalin. Tropf. Desquamat. Zylinder
88	Niere + Strept. s. c.	14 T	0,5 ml Niere A. ren.	48 St.	Glome- rulitis	Geduns. Epith. Vakuol. Granulat. Zylinder
89	Niere + Strept. s. c.	14 T	0,5 ml Niere A. ren.	48 St.	Glome- rulitis	Desquamat. interstit. Ödem
90	3 ml i. v.	14 T	0,5 ml Niere A. ren.	48 St.	Glome- rulitis	Desquamat. interstit. Ödem
84	2 ml Niere + + Strept. s. c.	15 T	A. ren.	48 St.	normal	Vakuol. Zylinder
19	1 ml Niere + + Strept. s. c.	12 T	Niere + Strept. A. ren.	48 St.	Glome- rulitis	Hydr. Vakuol. Deg. Zyl.
20	1 ml Niere + + Strept. s. c.	12 T	Niere + Strept. A. ren.	48 St.	normal	Kernschwellung, Zylind.
21	1 ml Niere + + Strept. s. c.	12 T	Niere + Strept. A. ren.	48 St.	Glome- rulitis	Gedunsene Epith. Hydrop. Deg. Zylinder

Die *Streptokokken* waren vom Stamm A₁₂; die Bouillonkultur wurde abzentrifugiert, der Bodensatz mit phys. NaCl gewaschen, in Kochsalzlösung suspendiert und 30 min im Wasserbad von 60° getötet (Sterilitätsprüfung). Die *Fraktionierung* der 5% Nierenhomogenisate erfolgte in 0,25 Mol. Sucroselösung, wobei folgende Fraktionen gewonnen worden sind:

1. Zentrifug. m. 600 g, 10 min = Kernfraktion, 0,75% Eiweiß
2. Zentrifug. m. 8500 g, 15 min = Mitochondrien 0,75% Eiweiß
3. Zentrifug. m. 24 000 g, 60 min = Mikrosomen 0,35% Eiweiß
4. Supernatans (auf Nierengewebe berechnet 5%) 0,38 % Eiweiß

Die Ergebnisse gibt Tab. I wieder.

Wie aus Tab. I ersichtlich, hat die alleinige Injektion von Streptokokken in die Nierenarterie ohne vorherige Sensibilisierung keine Nierenveränderungen verursacht; nach Injektion von Nierenhomogenisaten mit und ohne Strepto-

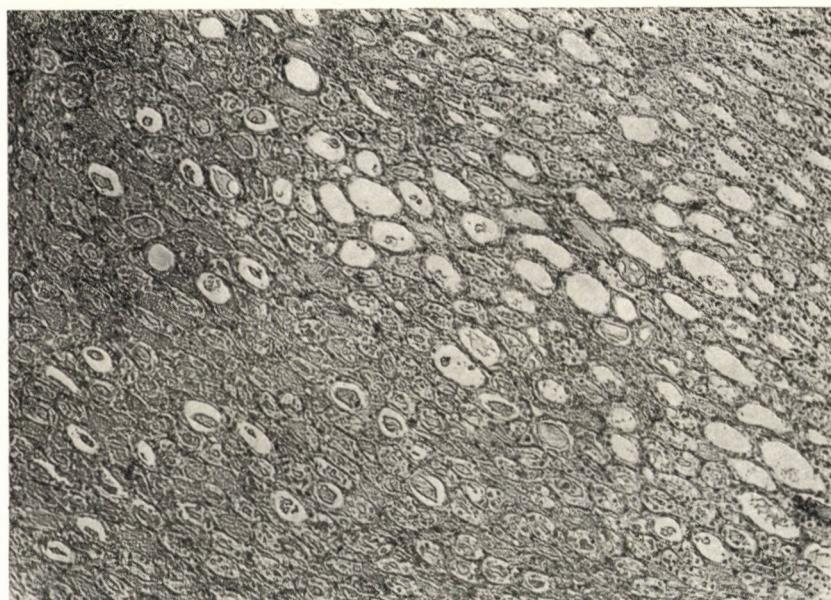


Abb. 1. Vers. No. 90. An der Grenze zwischen Mark und Rinde sind die Kanälchen verbreitert, die Epithelen abgeplattet. Die Lumina sind zum größten Teil mit desquamierten Zellen und Zylindern erfüllt. Hämatoxylin-Eosin Vergr. 100×

kokken, aber ohne vorherige Sensibilisierung waren geringgradige, auf Eiweißspeicherung zurückzuführende tubuläre Veränderungen feststellbar.

Nach subkutaner Sensibilisierung mit Nierenhomogenisaten allein fanden sich nach Reinfektion von Nierenhomogenisaten meist auch nur geringfügige tubuläre Veränderungen. Umso ausgesprochener waren die Veränderungen, die nach kombinierter Sensibilisierung mit Nierenhomogenisaten + Streptokokken beobachtet wurden, gleich ob zur Reinfektion Nierenhomogenisate allein, oder ein Gemisch von Homogenisat + Streptokokken verwendet worden ist.



Abb. 2. Vers. No. 89. An der Grenze zwischen Mark und Rinde sind die Kanälchenlumina mit Zylinder ausgefüllt. Hämatoxylin-Eosin Übersichtsbild

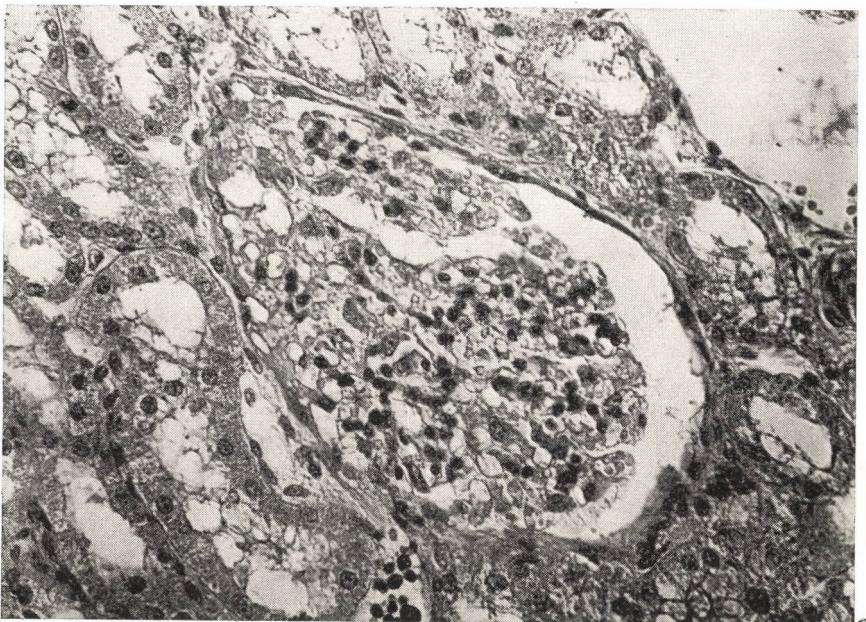


Abb. 3. Vers. No. 89. Vergr. 200×. Zellenreicher, vergrößerter Glomerulus, die Schlingen sind mit der Bowmanschen Kapsel verklebt

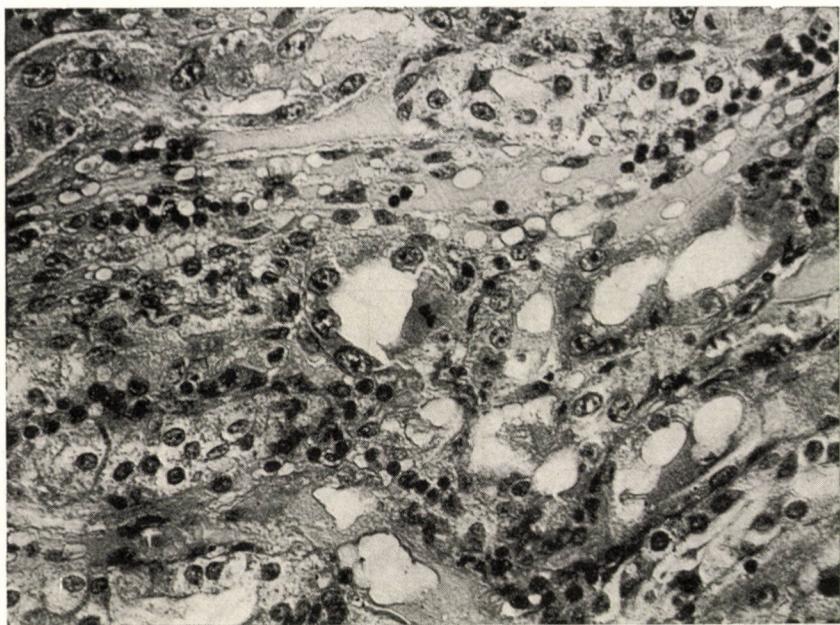


Abb. 4. Vers. No. 89. Epithelien mit großen, gedunsenen Kernen, vielfach desquamiert. In der Mitte des Bildes eine Mitose. Interstitielles Ödem. Hämatoxylin-Eosin. Vergr. 200×

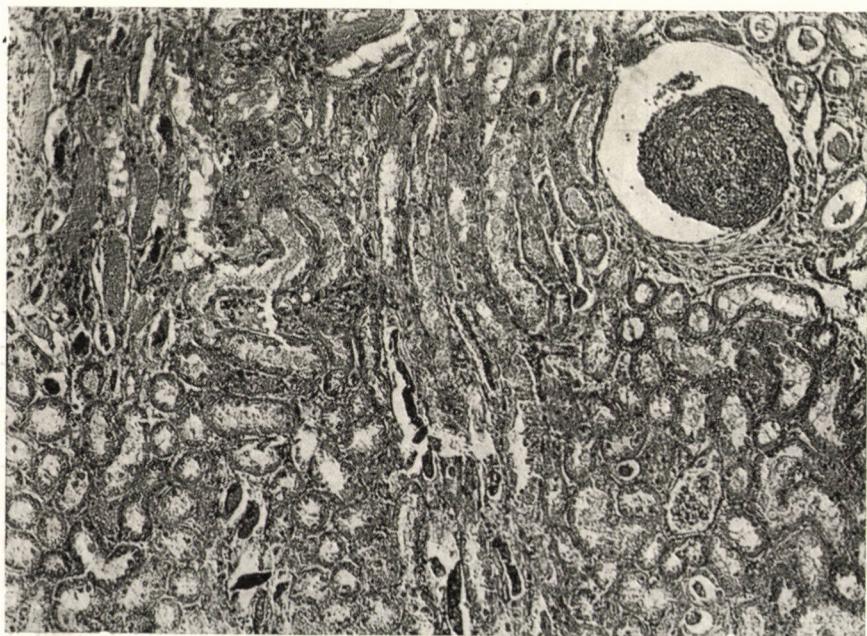


Abb. 5. Vers. No. 21. Schwerde Degeneration des Tubulusepithels, das an vielen Stellen nekrotisiert ist, Disruption der Grundmembran. Die Lumina sind durch Zylinder erfüllt. Kleine Venenthrombose. Hämatoxylin-Eosin. Vergr. 100×

In beiden Fällen ist es nach der Reinkjection meist zu schweren glomerulären und tubulären Veränderungen gekommen (Abb. 1—5).

Die Versuche mit den Nierenfraktionen gibt Tab. II wieder.

Tabelle II
Versuche mit Nierenfraktionen

Vers. No.	Vorbehandlung	Inter- vall.	Reinjektion	Sekt. nach	Hist. d. Glomeruli	Histologie der Kanälchen
	<i>Mitochondrien</i>					
98	1 ml s. c.	18 T	0,5 ml A. ren.	48 St.	normal	normal
103/a	1 ml s. c.	16 T	0,5 ml A. ren.	48 St.	„	Nekrose, Zylinder
103/b	1 ml s. c.	16 T	0,5 ml A. ren.	48 St.	„	Nekrose, Zylinder
	<i>Mikrosomen</i>					
99	1 ml s. c.	18 T	0,5 ml A. ren.	48 St.	normal	Hyaline Speich. Zylind. interstit. Ödem
104/a	1 ml s. c.	16 T	1 ml A. ren.	48 St.	„	Zylinder
104/b	1 ml s. c.	16 T	1 ml A. ren.	48 St.	„	„
	<i>Supernatans</i>					
100	2 ml s. c.	18 T	0,5 ml A. ren.	48 St.	normal	normal
105/a	1 ml s. c.	16 T	1 ml A. ren.	48 St.	„	Hydrep. Deg. Zylinder
105/b	1 ml s. c.	16 T	1 ml A. ren.	48 St.	„	Hydrep. Deg. Zylinder
	<i>Kernfraktion</i>					
102/a	1 ml s. c.	16 T	0,5 ml A. ren.	48 St.	Infarkt	Infarkt
102/b	1 ml s. c.	16 T	0,5 ml A. ren.	48 St.	„	„

Wie aus Tab. II ersichtlich, wurden alle Versuche nach vorausgehender Sensibilisierung durchgeführt. Die Reinkjection der Kernfraktion hat bei beiden Tieren einen schweren hämorrhagischen Infarkt zur Folge gehabt. Die tubulären Veränderungen waren bei den anderen Fraktionen z. T. verhältnismäßig milde und nicht anders, als nach Injektion von Nierenhomogenisaten (Tab. I); keine Fraktion erwies sich als besonders toxisch.

Besprechung

Alleinige, oder mit abgetöteten Streptokokken kombinierte Injektion von homologen Nierenhomogenisaten hatte keine oder nur geringfügige tubuläre Veränderungen zur Folge. Nach vorausgehender Sensibilisierung mit Nieren-

homogenisaten allein entsprachen die tubulären Veränderungen etwa den Veränderungen nach Reinfektion von artfremdem Serum. Falls jedoch die Sensibilisierung mit einem Gemisch von Nierenhomogenisat und abgetöteten Streptokokken erfolgte, konnten nach der Reinfektion schwere tubuläre und meist auch glomeruläre Veränderungen festgestellt werden. Es scheint daher, daß die gleichzeitige Injektion von Nierenhomogenisaten und Streptokokken vom Stamm A₁₂ die Bildung von anti-Nierenantikörpern anregt. Diese Beobachtung hat vor allem für die Nephritisforschung Bedeutung und kann als Bestätigung der Befunde von CAVELTI [1] angesehen werden.

ZUSAMMENFASSUNG

1. Alleinige Injektion von homologen Nierenhomogenisaten oder von abgetöteten Streptokokken vom Typ A₁₂ in die Nierenarterie hatte keine, oder nur geringfügige tubuläre Veränderungen zur Folge.
2. Nach Sensibilisierung mit einem Gemisch von homologem Nierenhomogenisat und abgetöteten Streptokokken vom Typ A₁₂ entwickelten sich nach der Reinfektion schwere glomeruläre und tubuläre Veränderungen, während die alleinige Sensibilisierung mit Nierenhomogenisat nur mäßig starke tubuläre Veränderungen verursachte.
3. Von den mittels Differenzialzentrifugieren getrennten Fraktionen der Nierenhomogenisate erwies sich auch nach erfolgter Sensibilisierung keine als besonders nephrotoxisch.

LITERATUR

1. CAVELTI, PH. A. u. E.: Arch. Path. (Chicago) **40**, 163 (1945).
2. BOHLE, A., KRECKE, H. J., KLEINMEYER, H. u. GEORGEN, K.: Arch. Kreisl. Forsch. **21**, 245 (1954).
3. RAMMELKAMP, C. H.: Amer. J. clin. Path. **26**, 555 (1956).
4. REED, R. W. u. MATHESON, B. H.: J. infect. Dis. **95**, 191 (1954).

ISOTOPE STUDIES ON THE LYMPHATIC CIRCULATION OF THE LIVER IN CHRONIC LIVER LESION

By

L. VÉGH, L. KOCSÁR, L. KERTÉSZ and I. SZATAI

DEPARTMENT OF MEDICINE NO. 1, AND INSTITUTE OF PATHOPHYSIOLOGY, UNIVERSITY MEDICAL SCHOOL
OF DEBRECEN, AND THE NUCLEAR RESEARCH INSTITUTE OF THE HUNGARIAN ACADEMY OF SCIENCES

(Received April 10, 1959)

In earlier studies [13] we investigated the changes in the lymphatic circulation of the liver in isolated visceral shock of that organ. While lymph outflow from the thoracic duct did not change, we found a 3 to 4-fold increase in the amount of isotope Ag¹¹⁰ in the lymph.

This was thought to confirm the earlier view that an increase in permeability is taking place during the isolated anaphylactic shock of the liver. A further problem was how the rate of lymph outflow from the thoracic duct and the isotope concentration in the lymph would change in chronic liver disease or cirrhosis. And, if liver lesion was associated with ascites, where would the transudate enter the abdominal cavity.

The factors responsible for ascites formation in chronic liver disease or cirrhosis are still subject to controversies. Portal hypertension by itself would not suffice as a factor, because sometimes there is no ascites with a high portal pressure, while in other cases ascites develops at a normal or reduced portal pressure. Shunting relieves portal hypertension, but has no influence on ascites formation.

It has been suggested [7, 10] that the blood vessels and lymphatics in the peritoneum and mesentery play an important role in ascites formation. There are reports [3, 14] describing a marked dilatation of the lymphatics in the capsule of the liver in cirrhosis.

BOLTON [2] in 1931 produced experimental ascites in the cat by constricting the pericardium around the right auricle. MCKEE *et al.* [10] induced ascites within a few days by placing transthoracally a metal ring on the inferior vena cava, reducing thereby the vessel's calibre to about half. Was the vena portae also constricted, no intraabdominal transudation resulted. MALLET-GUY *et al.* [9] transplanted the liver into the thorax and constricted simultaneously the inferior vena cava. A transudate identical with ascites was formed in the thorax, whereas no abdominal transudation took place.

HASS [5] made some remarkable observations regarding the formation of ascites. He thinks that a narrowing of the lymphatic bed in the capsule of the liver influences intraperitoneal fluid transport. If we realize what an

enormous fluid exchange is taking place in the abdomen in 24 hours, it will be easy to understand that a comparatively slight disturbance of the equilibrium between transudation and resorption already suffices to cause ascites within a short time. The balance may be upset when scar formation occludes, the lymphatic capillaries or the major lymphatic trunks in the liver, or when the veins and lymphatics of the peritoneum and mesentery (which represent a very large surface) are narrowed. Shrinking of the liver due to connective tissue formation may interfere with blood inflow and lymph outflow and thus give rise to ascites. Intraperitoneal fluid transport varies from species to species. In some animals the daily peritoneal fluid exchange may amount to several times the blood plasma volume.

The above results have been obtained in animals with intact liver parenchyma. The question arose whether similar conditions would prevail in experimental chronic liver lesion or cirrhosis.

In the present studies we made use of the radioisotope technique to investigate the changes in thoracic duct lymph outflow and in the concentration of the isotope in the lymph in chronic liver lesion, as well as to establish the site of transudation in the presence of ascites.

A total of 27 dogs were used, 5 normal controls and 22 animals pretreated with carbon tetrachloride to induce liver lesion. Treatment with CCl_4 was poorly tolerated; 14 of the 22 animals succumbed to it. Carbon tetrachloride was administered intramuscularly at first and intraperitoneally later. The liver was examined histologically to determine the severity of the chronic liver lesion. Typical cirrhosis did not develop even after 192 days of CCl_4 treatment; the outstanding changes were hypertrophy of the reticular structure and a minor increase of collagen fibres (Fig. 1).

Histologic appearance of the liver

The liver trabecules have become thinner, single liver cells perished. There was hypertrophy of the reticular structure and a slight increase of collagen fibres.

Lymph flow was studied in the 8 survivors, but reliable results could be obtained in 5 of them only, because in the rest either the lymph flow had been blocked, or the animal died.

The following method was employed. Under chloralose anaesthesia the thoracic duct was exposed and a polyvinyl tube was ligated into it. The labelled silver colloid was injected intraportally. Lymph was collected for 3 hours, taking separate 30-minute samples. At 30-minute intervals blood samples were taken from the femoral vein and were tested for Ag^{110} , in order to assess the isotope content of the total blood volume throughout the experiment. The animals treated with Ag^{110} received 50 μC in 8 ml. Of the 5 animals

pretreated with CCl_4 and used with success 2 had transudate in the abdomen, 50 ml and 30 ml, respectively. These animals had been treated with CCl_4 over a period of 192 days. At the same time as the lymph, the isotope content in the ascites fluid was also determined. The measurements were made with a scintillation counter.

Preparation of Ag^{110} metal colloid, made by reducing silver nitrate, in the following way. To a mixture of 2 ml N/100 $\text{Ag}^{110} \text{NO}_3$ and 2 ml 0,5 per cent



Fig. 1. Histological appearance of the liver

gelatine (pH 6) were added (after adjusting the pH to 7/2 ml of 1/100 mol. sodium citrate and 2 ml of a hydrochinon solution). After heating under an infrared lamp for 5 minutes the colloidal silver was dialysed through a plastic membrane against distilled water. The dialysing fluid showed no significant activity even after 16 hours. The colloid was coffee-brown in colour and showed a greyish-brown opalescence in incident light. Aggregation resulted only after 2 weeks of standing.

Results

(I) Control group (Table I)

The colloidal silver was injected portally into 5 dogs. Only those experiments have been considered in which lymph flow from the thoracic duct was

unimpeded for 3 hours. In a number of other experiments the lymph flow had stopped, or the animal died. *Table I* shows the lymph volumes obtained at 30 minute intervals. The single results represent averages for 5 animals. Total lymph output during 3 hours varied slightly in the single animals (88, 64, 89, 65, 68 ml), averaging 76.4 ml. The isotope content of the 30-minute lymph specimens was also determined. The values in *Table I* are tenth per cents of the dose administered intraportally. In 3 hours 0,108 per cent of the colloidal Ag¹¹⁰ was excreted in the lymph.

Table I

Normal dogs under chloralose anaesthesia—Appearance of portally administered colloidal Ag¹¹⁰ in the thoracic duct and in the blood

Time hours	Lymph, m	Means for 5 animals		Specific activity
		in lymph, %	in blood, %	
1½	16	0.03	1.001	0.018
1	14.6	0.027	1.10	0.018
1½	13.4	0.011	1.11	0.008
2	10.4	0.016	0.92	0.016
2½	11.4	0.014	1.07	0.012
3	10.8	0.010	0.88	0.010
Total ...	76.4	0.108		

The values express per cents of the isotope administered.

The values for blood show in tenth per cents the isotope content of the total circulating blood in the moment of blood taking. This value varied from 0.88 to 1,12 per cent. The last column shows the specific activity of lymph, *i. e.* the amount of isotope in 1 ml. This was practically the same in the single lymph fractions, varying between 0,010 and 0,018.

This low Ag¹¹⁰ content of the lymph and blood was probably due to the prolonged retention of colloidal silver in the liver. Namely, according to our earlier studies, 3 hours after intraportal injection there is still more than 67 per cent of the silver to be found in the liver.

(II) Chronic liver lesion (*Table II*)

The animals were treated with CCl₄ over a period of 192 days, at first twice, then once weekly. The total dose varied from 25 to 51.2 ml. The results are presented in *Table II*. As compared to the controls (76.4 ml), the 3-hour lymph output was significantly increased, to 122 ml. In this group the volume

Table II

Dogs with liver cirrhosis under chloralose anaesthesia. Appearance of colloidal Ag¹¹⁰ in the thoracic duct, blood and ascites

Time hours	Lymph, ml	Means for 5 animals			Specific activity	
		Quantity of isotope*			lymph	ascites
		lymph, %	blood, %	ascites, %		
½	30	0.040	2.72		0.013	
1	24	0.030	3.0		0.013	
1½	19	0.024	2.8		0.012	
2	16	0.020	2.6		0.012	
2½	17	0.023	3.0		0.014	
3	16	0.021	3.2	4 ml	0.013	0.014
Total	122	0.158		0.057		

* per cent of the isotope administered.

of lymph obtained from the single animals showed moderate variations (105, 140, 120, 85, 160 ml). The mean rise was 59 per cent. The increase was even more conspicuous if we realize that a considerable volume of lymph flew from the thoracic duct in the interval between inserting the cannula and administering the isotope. (In animal No. 18 this volume was 80 ml; in No. 19, 150 ml). The lymph often contained some blood, as it has been reported in the literature.

The concentration of isotope was also increased in the lymph. In normal animals, 0.108 per cent of the portally injected isotope appeared in the 3-hour lymph, whereas in animals with chronic liver lesion this value was 0.158 per cent; the increase amounted to 47 per cent. Specific activity of the lymph was practically unchanged throughout the test period; its value (0.010—0.014) was the same as in the normal animals. As opposed to the normal controls (0.8—1.2 per cent), in the animals with liver lesion 2.6 to 5.2 per cent of the portally injected isotope was detectable in the circulating blood in the moment of sampling.

Abdominal transudate was found in 2 dogs, 50 ml in one animal and 30 in the other. The ascites contained 0.057 per cent of the isotope injected and had a specific activity of 0.014.

Discussion

Our investigations have confirmed the well-known fact that not only in cirrhosis, but also in the presence of chronic liver lesion there is a considerable

increase (59 per cent) in the lymph flow from the thoracic duct. Correspondingly, the isotope concentration of the lymph also increases (by 47 per cent). There being virtually no difference in specific activity between the lymph from the controls and the animals with chronic liver lesion, and as the amount of isotope increases with the increase in lymph flow, it seems that colloid permeability is practically unchanged in the liver. In chronic liver lesion the blood isotope concentration increases to 3 to 4-fold of the initial value. It seems to indicate that lymph flow and circulation are increased.

As to the site at which the abdominal transudate enters the abdomen, the following may be said. In chronic liver lesion hepatic circulation may be impaired by an increase of connective tissue, yet the lymph flow is increased; this may be explained by an increase in lymphatic transport. Changes in the relative proportions and quantity of serum proteins may promote the increase in the rate of lymph flow. Owing to the increase of connective tissue, the flow rate may increase only moderately and the continuous increase in lymph production inevitably leads to mechanical and dynamical insufficiency. As a result of dynamical insufficiency, some of the lymph produced would enter the abdomen by way of the lymphatics in the capsule of the liver, and another volume would go to the thoracic duct through the lymphatics of the liver. It has been suggested by numerous authors [6, 10, 15] that in liver cirrhosis the ascites fluid enters the abdomen through the dilated lymphatics of the capsule, and that the abdominal transudate would be identical with the lymph coming from the congested lymphatics. This seems to be corroborated by the fact that in 2 of our dogs ascites developed after chronic liver lesion. The concentration of isotope in the ascites was absolutely identical with that in thoracic duct lymph. Our results thus support the observations by MALLET-GUY *et al.* [9].

The evidence obtained suggests that in experimental chronic liver lesion lymph flow is increased without any major change in permeability. The increased lymph flow, when it reaches a certain rate, gives rise to dynamical insufficiency which then leads to transudation and ascites formation.

Investigations into the eventual changes in histologically confirmed fully developed cirrhosis are in progress.

SUMMARY

Hepatic lymph flow was studied by means of colloidal silver isotope (Ag^{110}) in normal dogs and dogs in which chronic liver lesion had been induced by treatment with carbon tetrachloride (CCl_4). After administering the isotope portally, its concentration in lymph and blood was determined at 30 minute intervals. After the experiment had been completed, isotope concentration in the ascites was also determined. As compared to the normal controls, there was a 59 per cent increase in the volume of lymph flowing from the thoracic duct in 3 hours. There was no difference in specific activity of the lymph between the controls and the dogs with chronic liver lesion. In chronic liver lesion associated with ascites the ascites fluid seems to enter the abdomen through the lymphatics of the capsule of the liver.

Acknowledgement

Authors are indebted to Dr. A. HARASZTI for assistance in the histologic studies.

REFERENCES

1. BOLLMAN, J. L.: J. Amer. Med. Ass. **145**, 1173 (1951).
2. BOLTON, G., BERNARD, W. G.: J. Path. Bact. **34**, 701 (1931).
3. CHILD, C. G.: The Hepatic Circulation and Portal Hypertension. Saunders, Philadelphia. 1954.
4. EPPINGER, H.: Permeabilitätspathologie, Springer, Wien. 1949.
5. HASS, R.: Virchows Arch. path. Anat. **297**, 384 (1936).
6. HANKISS, J., KOSTYA, K.: Kísérl. Orvostud. 69 (1959).
7. KAUFMANN, E.: Lehrbuch der speziellen pathologischen Anatomie, 5th Ed. Berlin. 1911.
8. LOESCHKE, H.: Virchows Arch. path. Anat. **292**, 281 (1934).
9. MALLET-GUY, P., DEVIC, G., FEROLFI, J., DESJACQUES, P.: Lyon Chir. **49**, 153 (1954).
10. MCKEE, W. F., SCHILLING, J. A., TISHKOFF, G. H., HYATT, R. E.: Surg. Gynec. Obstet. **89**, 529 (1949).
11. RECKLINGHAUSEN, F.: Strickers Handbuch der Gewebelehre (1869).
12. RUSZNYÁK, I., FÖLDI, M., SZABÓ, Gy.: Physiologie und Pathologie des Lymphkreislaufes, Akademischer Verlag, Budapest (1955).
13. VÉGH, L., KOCSÁR, L., KERTÉSZ, L.: Acta med. hung. **12**, 397 (1958).
14. VOLWILER, W.: Liver Disease. Ciba Foundation Symposium, London, 1951.
15. VOLWILER, W., BOLLMAN, J. L., GRINDLAY, J. H.: Proc. Staff Meet. Mayo Clin. **25**, 31 (1950).

DIE WIRKUNG EINES CRATAEGUSEXTRAKTES AUF DEN VENÖSEN DRUCK UND AUF DAS ERSCHEINEN EINES LUNGENÖDEMS BEIM STARLINGSCHEM HERZ-LUNGEN-PRÄPARAT

Von

A. G. B. KOVÁCH, M. FÖLDI und L. FEDINA

PHYSIOLOGISCHES INSTITUT, I. MEDIZINISCHE KLINIK DER MEDIZINISCHEN UNIVERSITÄT, BUDAPEST

(Eingegangen am 13. April 1959)

Sowohl die Angaben anderer Forscher [1, 2], als auch eigene Ergebnisse [3] beweisen, daß der Crataegusextrakt Esbericard eine Erweiterung der Kranzgefäße des Herzens herbeiführt. Das Adrenalin-Lungenödem der Ratte kann, wie wir dies vor kurzem beschrieben haben, mit Esbericard günstig beeinflußt werden.

Die wichtige Frage, ob es möglich sei, mit Crataegusextrakten die Arbeitsleistung des Herzens zu steigern, ist tierexperimentell noch nicht endgültig entschieden worden. Die günstigen therapeutischen Wirkungen in erster Linie beim subdekompenzierten koronarsklerotischen Altersherzen [5] lassen hinsichtlich der Wirksamkeit des Mittels keinen Zweifel, andererseits kamen LÜBBERS und KUSCHKE [6] auf Grund von Schwimmversuchen bei Ratten zum Schluß, daß es nicht möglich sei, mit Crataegusextrakten oder mit Crataegustriterpensäuren das Entstehen einer Herzhypertrophie zu hemmen; die koronarerweiternde Wirkung des Crataegusextraktes bestreiten die genannten Autoren nicht. Wir [7] erbrachten den Beweis, daß es möglich ist, mit Esbericard das Entstehen der Herzhypertrophie und die begleitenden elektrokardiographischen und phonokardiographischen Erscheinungen im Schwimmversuch bei der Ratte zu verhüten. WEZLER [8] kam auf Grund von ausgedehnten Untersuchungen am isolierten Froschherzen zum Schluß, daß der wäßrige Crataegusextrakt sowohl die Vorhofzentren und das Reizleitungssystem, als auch direkt die Herzmuskelfasern beeinflußt.

Wegen dieser teilweise widersprechenden Literaturangaben entschlossen wir uns, die Wirkung eines Crataegusextraktes am STARLINGSCHEM Herz-Lungen-Präparat zu untersuchen.

Methodik

Wir führten unsere Versuche an 16, mit Chloralose (0,10 g/kg) narkotisierten Hunden beider Geschlechts, mit einem durchschnittlichen Körpergewicht von 10–12 kg aus. Hinsichtlich der Einzelheiten der Operationstechnik verweisen wir auf die Arbeit von KOVÁCH [9]. Als Durchströmungsflüssigkeit diente das heparinisierte und mit Tyrodösung aa verdünnte Eigenblut des Tieres. Am Anfang der Versuche stellten wir das venöse Reservoir in der Weise ein, daß der venöse Druck im rechten Vorhof 1–2 cm H_2O betrug. Das Minutenvolumen stellten wir auf 500–600 ml/min ein. Den peripheren Widerstand regulierten wir auf die

Weise, daß der arterielle Blutdruck in jedem Versuch 120–130 mm Hg sei. Die Diagnose eines Lungenödems wurde aufgestellt, wenn aus der Trachealkanüle Ödemflüssigkeit zu fließen begann. In denjenigen Versuchen, in denen wir die Wirkung von Esbericard untersuchten, gaben wir das Mittel — 2 ml — in die zum rechten Vorhof führende Kanüle zu dem Zeitpunkt, wo der venöse Druck 8–10 cm H_2O erreichte. Die Herzen waren also zum Zeitpunkt der Esbericardverabreichung in einem hypodynamen Zustand. Die statistische Analyse erfolgte nach dem T-Test von STUDENT.

Ergebnisse

In Fig. 1 stellten wir die Veränderungen des venösen Drucks in 8, mit Esbericard nicht behandelten Kontrollpräparaten zusammen. Es ist ersichtlich, daß der venöse Druck in jedem Versuch ständig ansteigt. Wird Fig. 1

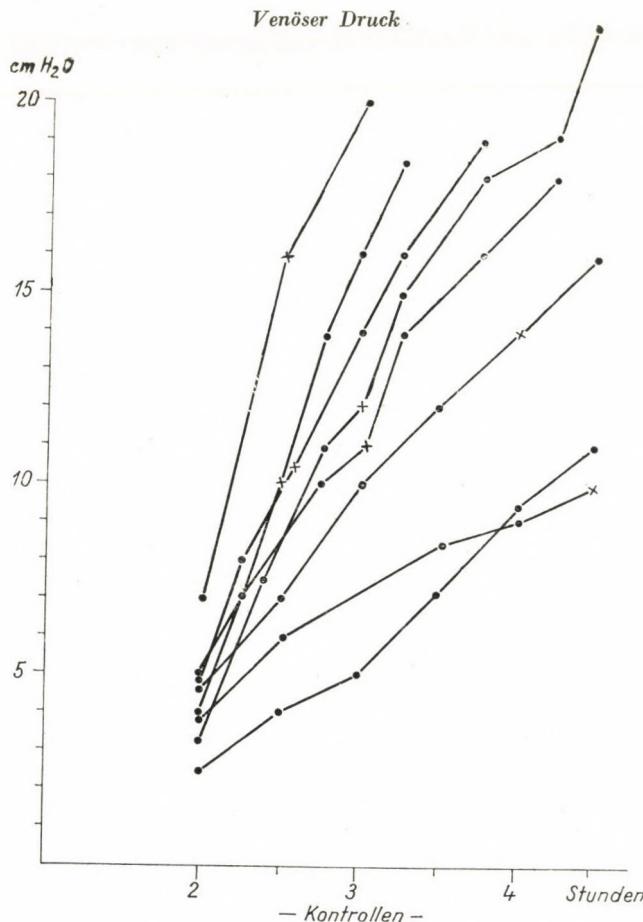


Fig. 1

Veränderungen des venösen Drucks im rechten Vorhof bei 8 Kontrollpräparaten

Jede Linie = ein Versuch

Abszisse = Zeit in Stunden

Ordinate = Venöser Druck cm H_2O

+= Zeitpunkt des Erscheinens des Lungenödems

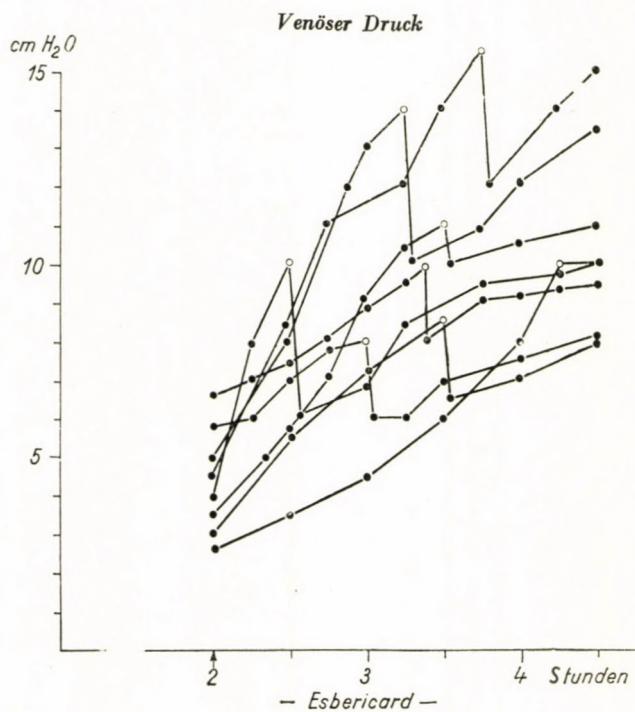


Fig. 2

Veränderungen des venösen Drucks im rechten Vorhof bei 8 mit Esbericard behandelten Präparaten.

Jede Linie = ein Versuch

Abszisse = Zeit in Stunden

Ordinate = Venöser Druck cm H₂O

○ = Zugabe von 2 ml Esbericard.

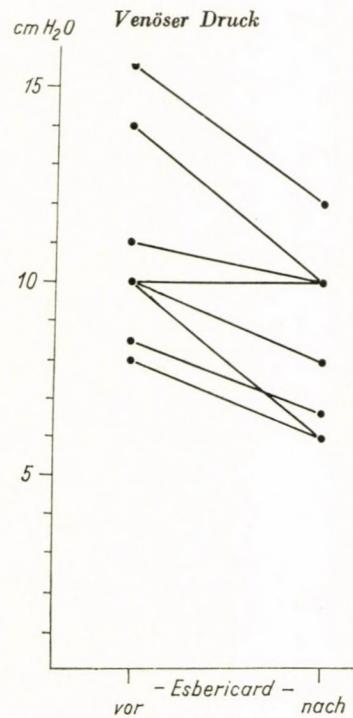


Fig. 3

Akute Verminderung des venösen Drucks nach Zugabe von 2 ml Esbericard.

Jede Linie = ein Versuch
Ordinate = Venöser Druck cm H₂O

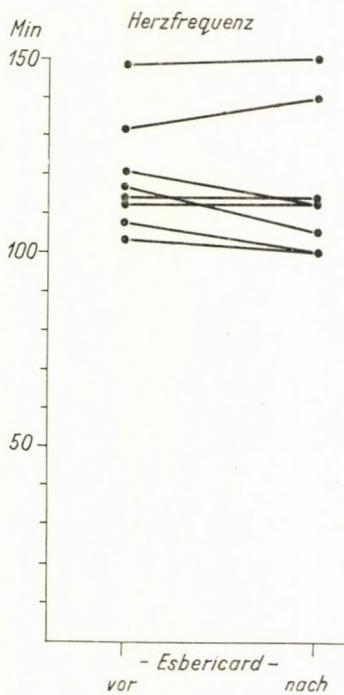


Fig. 4

Esbericard übt keinen Einfluß auf die Herzfrequenz im Starlingschen Herz-Lungen-Präparat aus
Jede Linie = ein Versuch
Ordinate = Herzfrequenz/min.

mit Fig. 2 verglichen, in der wir unsere ebenfalls 8, jedoch mit Esbericard behandelten Präparate zusammenstellten, so ist es offenbar, daß unmittelbar nach der Zugabe von Esbericard in 7 von 8 Fällen der venöse Druck ausgesprochen sank (siehe auch Fig. 3); die Herzfrequenz blieb unverändert (Fig. 4). Vergleichen wir die Werte des venösen Drucks nach 4 Stunden und 30 Minuten -- oder, falls die Präparate vor diesem Zeitpunkt eingingen, unmittelbar vor dem Herzstillstand --, so läßt sich feststellen, daß der venöse Druck bei den mit Esbericard behandelten Präparaten niedriger war als in der Kontrollgruppe (siehe Tabelle 1).

Tabelle 1
Venöser Druck nach 4 Stunden und 30 Minuten, bzw. zum Zeitpunkt des Herzstillstandes

No.	Bei den Kontrollpräparaten	No.	Bei mit Esbericard behandelten Präparaten
1	20 cm Wasser	1	15 cm Wasser
2	18,5 „ „	2	13,5 „ „
3	19 „ „	3	11 „ „
4	22 „ „	4	10 „ „
5	18 „ „	5	10 „ „
6	16 „ „	6	9,5 „ „
7	11 „ „	7	8 „ „
8	10 „ „	8	8 „ „

Durchschnittswert: 16,8 cm Wasser

Durchschnittswert: 10,6 cm Wasser

Der Unterschied zwischen den beiden Gruppen ist statistisch stark signifikant ($p < 1\%$).

Tabelle 2
Lebensdauer der Kontroll-STARLING-Präparate und der mit Esbericard behandelten STARLING-Präparate

No.	Kontrollpräparate	No.	Mit Esbericard behandelte Präparate
1	3 Stunden	1	5 Stunden
2	3 „ 15 Min.	2	4 „ 30 Min.
3	3 „ 45 „	3	4 „ 5 „
4	4 „ 15 „	4	Mehr als 6 „ 10 „
5	4 „ 30 „	5	„ „ 7 „ 5 „
6	4 „ 45 „	6	„ „ 7 „ 15 „
7	5 „	7	„ „ 5 „
8	6 „ 30 „	8	5 „ 30 „

Durchschnittswert: 4 St. und 15 Min.; Durchschnittswert: 5 St. und 42 Min.

Tab. 2 zeigt die Lebensdauer der Kontrollpräparate und der mit Esbericard behandelten Präparate. Es ist aus dem angeführten Material ersichtlich, daß die mit Esbericard behandelten Präparate bedeutend länger lebten als die Kontrollpräparate.

Die statistische Analyse ergab, daß der Unterschied zwischen der Lebensdauer der Kontroll- und der esbericardbehandelten Präparate signifikant ist ($p < 5\%$).

Tabelle 3

Zeitpunkt des Erscheinens eines massiven Lungenödems und die gleichgemessenen venösen Druckwerte bei den Kontrollpräparaten

No.	Zeitpunkt	Venöser Druck
1	2 St. und 30 Min.	16 cm Wasser
2	2 „ „ 20 „	12 „ „
3	3 „ „ 15 „	18 „ „
4	4 „	14 „ „
5	4 „ „ 20 „	11 „ „
6	4 „ „ 30 „	11 „ „
7	5 „	10,5 „ „
8	6 „ „ 20 „	10 „ „

Durchschnittswerte: 3 St. und 30 Min. 12,8 cm Wasser

Dagegen beobachteten wir innerhalb von 5 bis 7 Stunden bei den mit Esbericard behandelten Präparaten kein Lungenödem. Wie aus Fig. 2 ersichtlich, ist bei mit Esbericard behandelten Präparaten bei denselben venösen Druckwerten, bei denen in der Kontrollgruppe das Lungenödem erschien, kein Lungenödem zu beobachten.

Besprechung der Befunde

Wegen der teilweise widersprechenden Literaturangaben hinsichtlich der Wirksamkeit von Crataegusextrakten im Tierversuche, untersuchten wir den Gesamterataegusextrakt Esbericard im STARLINGSchen Herz—Lungen-Präparat. Wir kamen zum Schluß, daß das Mittel deutliche Wirkungen hat, die einerseits in einer akuten Senkung des venösen Drucks, anderseits in einer Mäßigung des ständigen Steigens des Vorhofdrucks zum Vorschein tritt. Dies bedeutet, daß der Tonus des Myokards durch den Extrakt erhöht wird. Es sei in diesem Zusammenhang darauf hingewiesen, daß wir keine Veränderung der

aus der Aorta ausfließenden Blutmenge nach Esbericardzugabe beobachten konnten. Wir registrierten jedoch in diesen Versuchen die durch die Kranzgefäß des Herzens fließende Blutmenge nicht, und da es sowohl auf Grund von Literaturangaben als auch nach eigenen Beobachtungen zur Erhöhung des Coronardurchflußvolumens nach Crataegusinjektionen kommt, bedeutet der Umstand, daß die aus der Aorta ausfließende Blutmenge unverändert blieb, im Endeffekt dennoch das Erhöhen des Gesamtherzminutenvolumens.

Ob die Erhöhung des Tonus des Herzmuskels durch Beeinflussung des in dem Sinus venosus befindlichen herzmuskeltonusregulierenden Zentrums[10], oder durch eine direkte Wirkung auf die Herzmuskelfaser zustandekommt, läßt sich auf Grund unserer bisheriger Versuchsergebnisse nicht entscheiden. Die Befunde von WEZLER jedoch, die im Sinne einer Beeinflussung sowohl der Vorhofzentren und des Reizleitungssystems, als auch eines direkten Angriffspunktes an der Herzmuskulatur sprechen, lassen es für wahrscheinlich erscheinen, daß beide Mechanismen auch am Säugetierherzen eine Rolle spielen können.

Die Wirkung von Esbericard, die in der Verlängerung der Lebensdauer des STARLINGschen Herz—Lungen-Präparates besteht, ist die gleiche, die hinsichtlich des Strophanthins gut bekannt ist.

Wie oben bereits erwähnt, fanden wir [4] in einer anderen, bei Ratten ausgeführten Versuchsreihe, daß das Adrenalinlungenödem durch Esbericardvorbehandlung günstig beeinflußt werden kann. Diese Befunde sind nun durch unsere am STARLINGschen Herz—Lungen-Präparat ermittelten Befunde erneut bestätigt.

Es muß nun die Frage beantwortet werden, durch welchen Mechanismus die ödemverhütende Wirkung des Crataegusextraktes zustandekommt. Auf Grund unserer Ergebnisse vermuten wir, daß es sich bei der ödemverhütenden Wirkung nicht um die Beeinflussung der hämodynamischen Verhältnisse handelt, sondern um die von uns [11] beschriebene kapillarabdichtende Wirkung des flavonreichen Crataegusextraktes, da bei den mit Esbericard behandelten Präparaten bei denselben venösen Druckwerten, bei denen bei den Kontrollpräparaten das massive Lungenödem erschien, kein Lungenödem zu beobachten war.

ZUSAMMENFASSUNG

1. Wir erbrachten den Beweis, daß das Crataeguspräparat Esbericard am STARLINGschen Herz—Lungen-Präparat zur akuten Senkung des erhöhten venösen Drucks führt und das spätere Ansteigen des venösen Drucks verzögert.

2. Die Lebensdauer der mit Esbericard behandelten Präparate ist länger, als derjenigen der Kontrollgruppe.

3. Esbericard verhindert das Erscheinen des Lungenödems im STARLINGSchen Herz-Lungen-Präparat.

LITERATUR

1. DAWEKE, H. und GIERTZ, H.: Münch. med. Wschr. **99**, 1983 (1957).
2. HOCKERTS, TH. und MÜLKE, G.: Arzneimitt. Forsch. **5**, 755 (1955).
3. KOVÁCH, A. G. B., FÖLDI, M. und FEDINA, L.: Im Druck.
4. KOVÁCH, A. G. B., FÖLDI, M., FEDINA, L. und JELLINEK, H.: Im Druck.
5. SOLTI, F.: Medizinische. Im Druck.
6. LÜBBERS, F., KUSCHKE, H.: Arzneimitt. Forsch. **5**, 603 (1955).
7. FÖLDI, M., KOVÁCH, A. G. B., ZÁDORY, E., JELLINEK, H. und PREICH, P.: Magy. Belorv. Arch. 2—3 (1959).
8. WEZLER, K.: Arzneimitt. Forsch. **8**, 175 (1958).
9. KOVÁCH, A. G. B.: A kísérleti orvostudomány vizsgáló módszerei. I. Akadémiai Kiadó, Budapest 1954.
10. KOVÁCH, A. G. B. und KOVÁTS, J.: „Korányi”-Kongreß. Budapest. 1952.
11. KOVÁCH, A. G. B., BüKI, B. und FÖLDI, M.: Ärztl. Mschr. **12**, 747 (1958).

Wir sprechen der Biometrischen Abteilung des Mathematischen Institutes der Ungarischen Akademie der Wissenschaften für die statistische Analyse unserer Befunde und der Firma Schaper und Brümmer, Salzgitter-Ringelheim, für die Überlassung reichlichen Versuchsmaterials unserem besonderen Dank aus.

ÜBER DIE SCHWANKUNGEN DER JODAVIDITÄT DER SCHILDDRÜSE

Von

S. FAZAKAS, L. KERTÉSZ und GY. PETRÁNYI

II. INNERE KLINIK DER MEDIZINISCHEN UNIVERSITÄT UND ATOMKERNFORSCHUNGSISTITUT
DER UNGARISCHEN AKADEMIE DER WISSENSCHAFTEN, DEBRECEN

(Eingegangen am 28. April 1959)

Im Rahmen der mit Radiojod durchgeföhrten Untersuchungen der Schilddrüsenfunktion hat man verhältnismäßig spät klarzustellen versucht, in welchem Maße die Jodavidität der Schilddrüse, als deren Gradmesser die J^{131} -Aufnahmewerte zu betrachten sind, konstant sei, bzw. inwieweit sie innerhalb kurzer Zeit schwankt und wie groß diese Schwankung sein kann, d. h. ob die Schilddrüsentätigkeit durch einmalige Untersuchung zuverlässig ermittelt werden kann. Die ersten einschlägigen Untersuchungen waren von SKANSE und FREDERIKSON durchgeföhrte worden, die in ihren Arbeiten feststellten, die Jodaufnahme der Schilddrüse ergebe, in Intervallen von 2—60 Tagen (FREDERIKSON) bzw. von 30 Tagen (SKANSE) wiederholt, ziemlich konstante Werte. Die erste im Gegensatz zu diesen Befunden stehende Mitteilung veröffentlichte POCHIN, der im Zusammenhang mit dem Menstruationszyklus hochgradige Schwankungen der Schilddrüsen-Oberschenkelrate beobachtete. Im Jahr 1955 wurde die Frage von HAIRE und HAIGH untersucht und festgestellt, daß bei der 8täglich wiederholten Untersuchung unter gleichen äußeren Verhältnissen (Diät, Trinkwasser) lebender Personen ziemlich beträchtliche Schwankungen in der Schilddrüsenaktivität zutage traten. FELLINGER und Mitarbeiter beobachteten dasselbe.

Wie wir sehen, haben die sich mit diesem Problem befassenden Forscher bis in die jüngste Zeit ziemlich widersprechende Angaben veröffentlicht. Die endgültige Klarstellung der Frage erscheint um so wichtiger, als wiederholte Untersuchungen über die J^{131} -Aufnahme der Schilddrüse, mit Belastungen zwischen zwei Untersuchungen, immer öfter durchgeföhrte werden, wie z. B. der von GREER und SMITH eingeföhrte Thyreoidea-Suppressionstest oder die TSH-Belastungsuntersuchung bei Hypothyreose. Zur vollen Auswertbarkeit all dieser Untersuchungen ist es jedoch unentbehrlich, die Reproduzierbarkeit der Jodaufnahmewerte der Schilddrüse zu kennen.

Auch wir haben uns zwecks Klärung der Bewertbarkeit wiederholter J^{131} -Belastungsuntersuchungen mit dem Problem beschäftigt und in insgesamt 22 Fällen an euthyreoiden Personen nach 7 Tagen zur selben Tageszeit wiederholte 1- und 24stündige J^{131} -Aufnahmeuntersuchungen vorgenommen.

Methodik

Das Krankenmaterial setzte sich aus 23 Patienten (11 Männern und 12 Frauen) zusammen, bei denen mit klinischen und Laboratoriumsmethoden ein euthyreoider Zustand festgestellt worden war. Sie litten nicht an Erkrankungen, die den Stoffwechsel beeinflussen, sie waren fieberfrei und erhielten kein die Schilddrüsenfunktion beeinflussendes Medikament; ihre Wasseraufnahme war qualitativ konstant; klinisch befanden sie sich im stationären Zustand. Ihr Alter lag zwischen 15 und 75 Jahren. Im Zeitpunkt der Untersuchung menstruierten die Frauen nicht. Bei sämtlichen Kranken wurden 2 Aufnahmeveruntersuchungen, die erste nach Zufuhr von 2 bzw. 5 μC J¹³¹, 7 Tage später die zweite nach Zufuhr von 20 bzw. 50 μC J¹³¹ nach der üblichen Methode durchgeführt, indem wir unter Standardbedingungen

Tabelle I

Fall Nr., Name, Geschlecht, Alter in Jahren	Iständige J ¹³¹ -Auf- nahme der Schilddrüse		24stündige J ¹³¹ -Auf- nahme der Schilddrüse		D i f f e r e n z e n			
	1. Unter- suchung %	nach 1 Woche wieder- holt %	1. Unter- suchung %	nach 1 Woche wieder- holt %	Iständige Unter- suchung		24stündige Unter- suchung	
					absolute Differenz %	Variation in %	absolute Differenz %	Variation in %
1. D. Gy. ♀ 30	17,0	14,3	54,0	51,6	— 2,7	—15,8	— 2,4	— 4,5
2. S. G. ♀ 27	5,1	5,5	51,1	37,1	+ 0,4	+ 7,8	—14,0	—27,4
3. K. E. ♀ 54	4,8	7,9	32,1	42,6	+ 3,2	+66,5	+10,5	+32,7
4. K. I. ♀ 67	3,5	6,1	33,3	48,5	+ 2,6	+74,2	+15,2	+45,5
5. U. E. ♀ 19	4,9	3,1	43,1	36,7	— 1,8	—36,7	— 6,4	—14,8
6. B. A. ♀ 73	10,2	18,7	53,6	55,0	+ 8,5	+83,5	+ 1,4	+ 2,5
7. B. I. ♀ 40	2,9	0,8	18,2	18,5	— 2,1	—72,3	+ 0,3	+ 1,6
8. K. M. ♀ 56	4,4	3,1	30,8	44,6	— 1,3	—29,6	+13,8	+44,2
9. B. M. ♀ 15	7,6	4,5	22,4	36,3	— 3,1	—41,0	+13,9	+62,0
10. P. J. ♀ 17	8,5	5,9	37,4	37,0	— 2,6	—30,5	— 0,4	— 1,0
11. J. Gy. ♀ 28	28,6	12,4	49,5	46,4	—16,2	—56,8	— 3,1	— 6,2
12. J. A. ♀ 22	14,4	8,0	52,5	49,5	+ 6,4	+43,0	— 3,0	— 5,7
13. B. J. ♂ 35	9,1	17,4	73,4	71,2	+ 8,3	+91,0	— 2,2	— 2,9
14. T. S. ♂ 61	8,2	8,9	34,3	45,8	+ 0,7	+ 8,5	+11,5	+33,5
15. N. S. ♂ 20	2,3	5,2	—	—	+ 2,9	+126,0	—	—
16. R. B. ♂ 34	—	—	33,1	60,3	—	—	+27,2	+82,2
17. N. S. ♂ 42	2,6	4,9	24,5	35,7	+ 2,3	+88,5	+11,3	+46,1
18. R. S. ♂ 19	2,9	6,3	18,9	32,0	+ 3,4	+117,3	+13,1	+69,0
19. M. L. ♂ 28	6,1	6,4	43,8	35,5	+ 0,3	+ 4,9	— 8,3	—18,9
20. S. L. ♂ 29	5,4	15,2	34,8	64,2	+ 9,8	+181,0	+21,4	+61,4
21. B. S. ♂ 15	3,7	3,7	51,4	19,5	0,0	0,0	—31,9	—62,0
22. K. L. ♂ 32	7,1	5,7	50,2	55,2	— 1,4	—19,7	+ 5,0	+ 9,9
23. K. J. ♂ 15	6,8	7,3	35,6	44,4	+ 0,5	+ 7,3	+ 8,8	+24,6
Gruppendifferenz- schnittswerte	7,5	7,9	39,9	43,9				

die 1- und 24stündigen J^{131} -Aufnahmewerte der Schilddrüse mit dem entsprechend zusammengestellten Scintillationszähler bestimmten. Ein gewisses Problem stellte die Bewertung der zweiten (nach 1 Woche wiederholten) Untersuchung dar, weil zu diesem Zeitpunkt noch die Aktivität des anläßlich der ersten Untersuchung in den Organismus bzw. in die Schilddrüse eingeführten Jods nachgewiesen werden kann. Zwecks Korrektion bestimmten wir die Residualaktivität der Schilddrüse unmittelbar vor Durchführung des zweiten Aufnahmetests und subtrahierten den gefundenen Wert von dem beim zweiten Radiojodtest ermittelten Aktivitätswert in der Weise, daß wir vom einstündigen Wert der zweiten Radiojodaufnahmeuntersuchung den vorher bestimmten Residualaktivitätswert selbst und vom 24stündigen Befund den unter Berücksichtigung der physikalischen Spaltung auf 24 Stunden korrigierten Wert dieser Residualaktivität abzogen. Naturgemäß kann sich die Residualaktivität in der Schilddrüse in der zwischen der Bestimmung der Residualaktivität und 24stündigen Messung der zweiten Untersuchung verstrichenen Zeit nicht nur infolge der physikalischen Spaltung, sondern auch der biologischen Schilddrüsentätigkeit (Jodaufnahme und -abgabe) quantitativ verändern. Diese Veränderung ist indessen 7 Tage nach Einführung des Untersuchungsmaterials auch nach eigenen Erfahrungen minimal, so daß wir sie bei unseren Untersuchungen außer acht lassen konnten. Im übrigen gingen wir bei dieser Vernachlässigung der biologischen Schwankungen ähnlich vor wie HARE und HAIGH, mit dem Unterschied, daß sie bei der ersten und zweiten Untersuchung der J^{131} -Aufnahme dieselbe J^{131} -Menge anwandten, wir hingegen bei der zweiten Untersuchung eine um 1 Größenordnung höhere Menge einführten, so daß die von der ersten Untersuchung stammende verhältnismäßig kleine Residualmenge bzw. deren etwaige biologische Schwankung im Hinblick auf die bei der zweiten Untersuchung angewandte große Aktivität in unserem Fall noch eher vernachlässigt werden konnte.

Im Interesse der besseren Bewertbarkeit der bei unseren wiederholten Untersuchungen über die J^{131} -Aufnahme gewonnenen Resultate haben wir die physikalischen und technischen Fehler unserer Meßmethode bestimmt. Für diese Bestimmung wählten wir eine Person, der 24 Tage vorher $20 \mu\text{C} J^{131}$ zugeführt worden waren. Nach Verlauf einer derart langen Zeitspanne zeigt die in der Schilddrüse anwesende Aktivität bei euthyreoiden Personen nach allgemeiner Erfahrung eine sehr langsam sinkende Tendenz, so daß die Schilddrüsenaktivität bei einem solchen Kranken binnen kurzer Zeit, etwa 1 Stunde, annähernd konstant ist. Diesen Umstand ausnutzend, nahmen wir bei dem Kranken 5minütlich wiederholte komplette Messungen vor (Bestimmung der Schilddrüsen-, Oberschenkel- und Phantomaktivität), indem wir den Kranken und die Meßapparatur für jede einzelne Messung neu einstellten, um auch die Wirkung der bei den wiederholten Messungen eintretenden geometrischen Abweichungen feststellen zu können. Der Variationskoeffizient der bei den wiederholten Messungen gewonnenen Schilddrüsenaufnahmewerte erwies sich als $2,3\%$. Es muß bemerkt werden, daß dieser Wert in bezug auf die bei der Bestimmung des Variationskoeffizienten gemessene niedrige Aktivität ungünstigere Verhältnisse zum Ausdruck bringt, als sie bei den vergleichenden Untersuchungen an unserem Krankenmaterial zutage traten.

Das bei unseren Untersuchungen benutzte J^{131} gelangte rein zur Anwendung.
Versuchsergebnisse:

Unsere Ergebnisse zeigt Tabelle I.

Bemerkungen : Die Kursivzahlen bezeichnen diejenigen Wertpaare, deren Differenz den sich aus der Meßmethode ergebenden Fehler unbedingt übersteigt.

Besprechung

Auf Grund unserer Resultate konnte — in Übereinstimmung mit HAIRE und HAIGH, ferner FELLING sowie POCHIN — festgestellt werden, daß sich die Jodavidität der Schilddrüse in der Mehrzahl der Fälle auch bei unserem Material nach 1 Woche wesentlich verändert hat. In einigen Fällen nahm sie zu, in anderen ab. Bei den wiederholten 1stündigen Aufnahmeuntersuchungen beobachteten wir in 18 von 22 Fällen eine den Fehler der Meßmethode unbe-

dingt übersteigende Abweichung. Bei der 2. Untersuchung betrug die maximale Erhöhung +9,8%, die maximale Senkung -16,2%. Bei den 24stündigen Untersuchungen nahmen wir in 15 von 22 Fällen eine sichere Abweichung wahr; die Maximalwerte waren in diesem Fall +27,2 bzw. -31,9%. Die hier angegebenen Abweichungen entsprechen der absoluten Differenz zwischen den beiden Messungen und bedeuten nicht die zum ersten oder zweiten Wert ins Verhältnis gesetzte prozentuale Veränderung. In einer besonderen Rubrik der Tabelle ist die »prozentuale Variation« angeführt, unter der wir die zum ersten Aufnahmewert ins Verhältnis gesetzte prozentuale Größe der absoluten Differenz verstehen. Es wirkt natürlich etwas störend, daß auch die absolute Differenz im Prozentwert angegeben ist, aber das ergibt sich daraus, daß man die J¹³¹-Aufnahme der Schilddrüse üblicherweise in Prozenten ausdrückt.

Neben der Feststellung der Schwankungen in der Jodavidität kann man aus unseren Ergebnissen auch andere interessante Schlußfolgerungen ziehen. In erster Linie fällt auf, daß die Verschiebung der 1- und 24stündigen Werte bei der wiederholten Untersuchung ein und derselben Person nicht immer in der gleichen Richtung erfolgte, z. B. sank mitunter, wie aus der Tabelle ersichtlich (Fälle Nr. 8, 9, 22), der 1stündige Wert im Vergleich zur ersten Untersuchung, während der 24stündige erhöht war, woraus gefolgert werden kann, daß die Abweichung zwischen dem anlässlich der wiederholten Untersuchungen bestimmten Funktionszustand und dem ursprünglichen nicht nur quantitativ, sondern auch qualitativ besteht, was auch noch durch die Tatsache unterstützt wird, daß die 1- und 24stündigen Meßergebnisse von zwei verschiedenen Faktoren abhängen, nämlich der erste Wert von der Geschwindigkeit der J¹³¹-Aufnahme der Schilddrüse, der zweite vom Ausmaß der maximalen Aufnahme.

Als weitere interessante Tatsache ist zu betrachten, daß in unserem euthyreoiden Material, obwohl die Schwankung der Jodavidität festzustellen war, ein pathologisch erhöhter, unseren Erfahrungen gemäß der Hyperthyreose entsprechender Wert nur in einem Fall beobachtet werden konnte (Nr. 11, 1. Untersuchung, 1stündiger Wert). Die übrigen Werte schwankten in normalen Grenzen, mitunter ergaben sich auffallend niedrige 1stündige Werte. (Bei der 1stündigen Aufnahme kann man die untere Grenze des Normalen in Richtung der Hypothyreose im allgemeinen nicht sicher festsetzen.) In diesem Zusammenhang ist weiterhin von Interesse, daß sich die Jodavidität der einzelnen Kranken zwar im Laufe einer Woche wesentlich veränderte, aber die durchschnittliche J¹³¹-Aufnahme des gesamten untersuchten Materials bei den mit einer Woche Differenz durchgeführten Untersuchungen beinahe identisch war. Diese Gruppendifferschneidewerte betrugen bei 1stündiger Messung 7,5-7,9%, bei 24stündiger 39,9-43,9%. Die individuellen Schwankungen und nahezu unveränderten Gruppendifferschneidewerte lassen sich vielleicht darauf zurückführen, daß die J¹³¹-Aufnahme der Schilddrüse der verschiedenen Individuen um einen gewissen idealen Durchschnittswert statistische Schwankungen zeigt.

wie dies nach HUNGERLAND auch bei anderen biologischen Werten (Puls, Blutdruck) festgestellt werden kann.

Im Laufe unserer Untersuchungen erfuhren wir, daß FRANÇOIS, HALNAN, GOOLDEN und Mitarbeiter die Veränderungen der Jodaufnahme durch die Schilddrüse mit J^{132} untersucht haben. Diese Methode hat im Hinblick auf die kurze Halbwertszeit des Isotops naturgemäß den Vorteil, daß die Untersuchung in kurzer Zeit oft wiederholt werden kann, obschon sie die Feststellung von Spätwerten, so z. B. des 24stündigen Wertes, nicht ermöglicht. Bei der Bestimmung der frühzeitigen Aufnahmewerte mit J^{132} beobachteten die erwähnten Autoren gleichfalls die Schwankung der Jodavidität.

Auf Grund dieser Tatsachen sind die periodischen Veränderungen der Schilddrüsenfunktion unserer Meinung nach unbedingt als erwiesen zu betrachten und müssen bei der Auswertung der Untersuchungen berücksichtigt werden. Die Ursache dieser Schwankungen ist damit natürlich noch keineswegs geklärt. Mit Rücksicht auf den konstanten Charakter der unsererseits angewandten Diät und die qualitative Konstanz des Trinkwassers kann die Rolle einer exogenen Jodwirkung ausgeschlossen werden. Der direkte Einfluß anderer exogener Faktoren erscheint im Hinblick auf den stationären Zustand der Kranken und die im großen ganzen unveränderlichen Lebensbedingungen in derselben Klinik unwahrscheinlich. HAIRE und HAIGH bringen die Frage auch mit den zyklischen Schwankungen der Körpertemperatur in Zusammenhang. Wir haben diese verfolgt, vermögen aber die Meinung der genannten Autoren nicht zu bestätigen.

Der Einfluß der vegetativen Regulation auf die Schwankungen der Jodavidität ist als ziemlich wahrscheinlich anzunehmen, weil die unmittelbar auf den Stoffwechsel ausgeübte Wirkung äußerer hemmender oder stimulierender Faktoren (z. B. Jodzufluhr) neben den obigen Ausführungen die mitunter beobachtete Gegensätzlichkeit der Abweichungen der 1- und 24stündigen Messungen bei demselben Individuum unwahrscheinlich erscheinen läßt. Auch die relative Konstanz der Gruppendurchschnittswerte spricht gegen eine solche exogene systematische Wirkung.

Worauf aber auch immer die Schwankungen beruhen mögen, die Tatsache muß jedenfalls bei wiederholten, z. B. bei Suppressionsuntersuchungen in Betracht gezogen werden.

Angesichts der Schwankungen, die bei euthyreoiden Individuen in der Jodavidität der Schilddrüse bestehen, muß in Erwägung gezogen werden, ob gerade in diesen problematischen euthyreoiden Fällen, wo neben einem unklaren klinischen Bild die Aufnahmewerte hoch sind, die Hyperthyreose auf Grund eines bei einfacher Wiederholung der Untersuchung beobachteten normalen Befundes auf der Basis ausgeschlossen werden kann, daß nach den bisherigen Literaturangaben (FREEDBERG und Mitarbeiter, MYANT und Mitarbeiter) die hohen Aufnahmewerte bei Hyperthyreose auch nach der Wieder-

holung konstant bleiben. Denn unser 11. Fall beweist, daß bei euthyreoiden Personen vorübergehend auch ein hyperthyreoider Funktionsbefund zustande kommen kann. Gerade dieser Fall kann als Beispiel dafür angeführt werden, welche Dienste die wiederholte Untersuchung gegebenenfalls zu leisten vermag: Frau J. Gy., 28j., war uns mit der Diagnose Colitis chr., vegetative Labilität, Hyperthyreose (?) zugewiesen worden. Nach anderen klinischen und Laboratoriumsbefunden war sie sicher euthyreoid. Der bei der ersten Untersuchung gewonnene 1stündige I^{131} -Aufnahmewert war 28,6%, d. h. hyperthyreoid, was um so schwerer ins Gewicht fiel, als der 1stündige Aufnahmewert nach anderen und eigenen Erfahrungen als guter Indikator der Schilddrüsenfunktion angesehen werden kann. Bei der nach einer Woche wiederholten Untersuchung fanden wir nur noch einen 12,4%igen 1stündigen Aufnahmewert, der dem klinischen Bild durchaus entsprach. Das Ergebnis der wiederholten Untersuchung kann naturgemäß differentialdiagnostisch nur dann in diesem Sinne verwertet werden, wenn die Angabe von FREEDBERG und MYANT über den ständig hohen Aufnahmewert bei Hyperthyreosen wiederholt und endgültig bestätigt wird.

ZUSAMMENFASSUNG

Bei euthyreoiden Personen wurden die Veränderungen der Jodavidität der Schilddrüse untersucht, indem die 1- und 24ständige I^{131} -Aufnahme nach 7 Tagen wiederholt bestimmt wurde. Nach den Ergebnissen liegen qualitative und quantitative Schwankungen in der Schilddrüsenfunktion vor. Das Problem der diagnostischen Bewertung dieser Schwankungen wird erörtert.

LITERATUR

- FELLINGER, K., HÖFER, R., VETTER, H.: Wien. klin. Wschr. **67**, 712 (1955).
 FRANÇOIS, P. E., GOLDBERG, I. J. L., GOOLDEN, A. W., MCKINNEL, A., MALLARD, J. R.: Clin. Sci. **17**, 546 (1958).
 FREEDBERG, L., KURLAND, G. S., CHANOWITZ, D. L., URELESS, A. L.: J. Clin. Endocr. **12**, 86 (1952).
 FREDERIKSON, D. S., FORSHAM, P. H., THORN, G. W.: J. Clin. Endocr. **12**, 541 (1952).
 GOOLDEN, A. W. G., MALLARD, J. R.: Brit. J. Radiol. **31**, 589 (1958).
 GREER, H., SMITH, J. L.: J. Clin. Endocr. **14**, 1347 (1954).
 HARE, E. H., HAIGH, C. P.: Clin. Sci. **14**, 441 (1955).
 HALNAN, F. F. R., POCHIN, E. E.: Brit. J. Radiol. **31**, 581 (1958).
 HUNGERLAND, J., WALTHER, M.: Klin. Wschr. **35**, 105 (1957).
 MYANT, N. B.: Clin. Sci. **12**, 235 (1953).
 POCHIN, E. E.: Clin. Sci. **11**, 441 (1952).
 SKANSE, B.: Acta med. scand. 1949 Suppl. 235.

DIE BEDEUTUNG DER LYMPHSTRÖMUNGS INSUFFIZIENZ IN DER NIERENPATHOLOGIE DER BRANDVERLETZTEN

Von

F. RÉNYI-VÁMOS und L. HARSÁNYI

UROLOGISCHE KLINIK UND INSTITUT FÜR GERICHTLICHE MEDIZIN DER MEDIZINISCHEN UNIVERSITÄT,
BUDAPEST

(Eingegangen am 4. Mai 1959)

In früheren Arbeiten hatten wir darauf hingewiesen, daß bei steriler Hydronephrose das Ödem der Niere vom Lymphgefäßsystem mit maximaler Dilatation abtransportiert wird. Infolgedessen stagniert im Interstitium weder die interstitielle Flüssigkeit noch das Eiweiß, so daß es nicht zu größerer Bindegewebsvermehrung kommt [2]. Demgegenüber erweitern sich bei akuter und subakuter Glomerulonephritis, wenn interstitielles Ödem vorliegt, die Lymphgefäße nicht oder kaum. Es besteht also eine Ursache — das Ödem — zur gesteigerten Transportfunktion des Lymphgefäßsystems, aber aus irgend einem Grunde findet dieser gesteigerte Transport nicht statt. Es kommt daher zur Stagnation des zurückgebliebenen Eiweißes im Interstitium, und diese Stagnation betrachten wir als eine Voraussetzung für die Bildung des neuen Bindegewebes [5].

Es sei betont, daß ein kausaler Zusammenhang zwischen der Ödembildung und der Dilatation des Lymphgefäßsystems besteht. Das Ödem bedeutet u. a., daß sich die Eiweißmenge im Interstitium vermehrt hat. Da die Eiweiße vom Lymphgefäßsystem abtransportiert werden, vermag es eine größere Menge eiweißhaltiger Ödemflüssigkeit nur mit kompensatorischer Erweiterung abzuleiten. Infolge dieser Erweiterung sind die Lymphgefäßleicht zu erkennen.

Die Ergebnisse unserer Arbeit über die Glomerulonephritis veranlaßten uns, das Lymphgefäßsystem der Niere von Verbrannten zu untersuchen. Es handelte sich vor allem um die Klärung von zwei Fragen:

1. *Ist im Niereninterstitium Ödem anwesend?* Nach Literaturangaben [1, 6] liegt in der Niere von Brandverletzten Ödem vor. Wir fanden in 14 von 22 Sektionsfällen Ödem von kleinerem oder größerem Umfang (Abb. 1), das wir den Literaturangaben entsprechend eher in den rasch zum Tode führenden Fällen beobachteten, obgleich auch die ödemfreie Gruppe noch 1, 2 oder 2 1/2 Stunden lebende Verbrannte umfaßte. Das Ödem war also in den meisten Fällen anwesend.

2. Die folgende Frage war, ob *in der Niere erweiterte Lymphgefäß zu sehen sind*. Lediglich in 2 von 14 Ödemfällen fanden wir in Serienschnitten einzelne erweiterte Lymphkapillaren, während in 12 Fällen nicht ein einziges

Lymphgefäß wahrgenommen werden konnte (Abb. 2). Man darf demnach feststellen, daß die Lymphgefäß in der Niere von Brandverletzten trotz des Ödems nicht oder kaum erweitert sind.

Aus diesen Befunden ergeben sich zwei weitere Fragen :

3. *Warum sind die Lymphkapillaren nicht erweitert?* Die Niere enthält bekanntlich ziemlich viele Lymphgefäß [2, 4], die sich, wie einleitend erwähnt wurde, bei Hydronephrose erweitern, die aber in den sezierten Fällen von akuter und subakuter Glomerulonephritis nicht dilatiert waren. Da das histo-

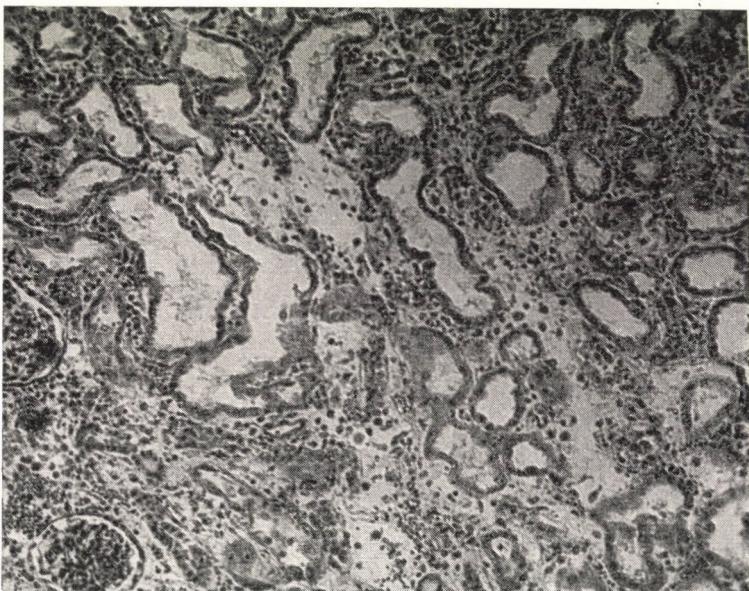


Abb. 1. Ödematoses Niereninterstitium

logische Bild der Verbrennungsverletzung dem der Glomerulonephritis gleicht (Ödem ohne erweiterte Lymphgefäß), denken wir auch hier an dieselben Möglichkeiten wie bei der Glomerulonephritis, d. h. wir meinen, die Dilatation der Lymphgefäß sei ausgeblieben, weil die Qualität der Ödemeiweiße von einer Beschaffenheit war, die dazu führte, daß die Eiweiße nicht durch das Endothel der Lymphkapillaren zu treten vermochten (präkapillare Insuffizienz), oder weil die Verhinderung des Durchtritts auf eine Erkrankung des Endothels (Kapillarwandtoxikose) zurückzuführen war. Auch das gleichzeitige Vorkommen beider Möglichkeiten muß in Betracht gezogen werden. Was aber auch immer die Ursache sei, das Endergebnis ist dasselbe : das Ödem wird vom Lymphgefäßsystem nicht abtransportiert. Dies führt zu unserer 4. Frage,

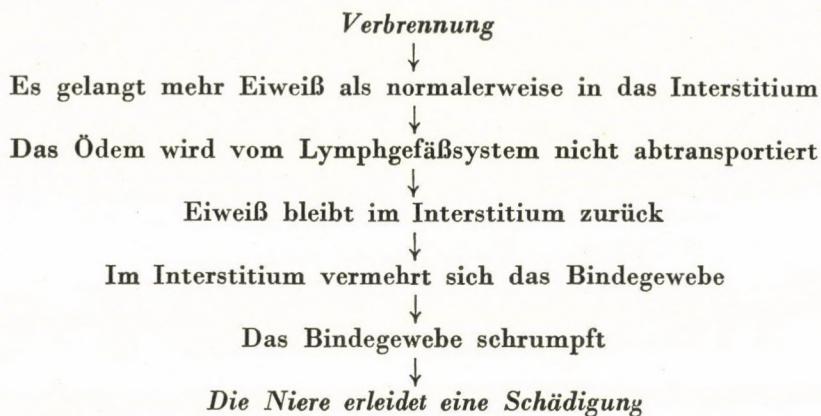
welche Folgen sich aus der Insuffizienz der Lymphströmung ergeben. Wenn das Lymphgefäßsystem die im Interstitium befindlichen Eiweiße nicht abzuleiten vermag, so bleiben sie größtenteils oder ganz darin zurück. Ein Teil wird von den Parenchym- und Bindegewebszellen aufgenommen [3, 6] und fermentativ verdaut. Dieser Kompensationsmechanismus funktioniert indessen nur in beschränktem Maße, so daß ein (großer?) Teil der Eiweiße im Interstitium



Abb. 2. Erweiterte Lymphkapillare (x) in der Niere

stagniert. Das zurückgebliebene Eiweiß bleibt jedoch nicht unverändert, sondern dort, wo es anwesend ist, vermehrt sich das Bindegewebe. Wie ZINCK betont, kommt es in »späteren« Fällen zu starker Sklerosierung des Bindegewebes im Niereninterstitium. Die Lymphströmungsinsuffizienz trägt also in hohem Maße zur Vermehrung des Bindegewebes in der Niere bei.

Die oben beschriebenen Prozesse können wir demnach, sofern wir sie vom Gesichtspunkt der Lymphströmung beurteilen, schematisch folgendermaßen darstellen :



Mit den Veränderungen der Glomeruli, Tubuli und Blutgefäße haben wir uns hier absichtlich nicht befaßt, weil es sich bei diesen um bekannte Erscheinungen handelt, die nicht eng zum Thema gehören. An der Nierschädigung bei Brandverletzten sind naturgemäß die Erkrankungen sämtlicher Nierelemente beteiligt. In vorliegender Arbeit wollten wir jedoch die Aufmerksamkeit lediglich auf die Insuffizienz der Lymphströmung und ihre Folgen lenken.

ZUSAMMENFASSUNG

1. Im Niereninterstitium von Verbrannten tritt oft Ödem auf.
2. Trotz des Ödems kommt es nicht oder kaum zur Erweiterung der Lymphgefäße.
d. h. die Lymphströmung ist insuffizient.
3. Die Insuffizienz führt zur Stagnation des Ödems (der Eiweiße) und zur Bildung neuen Bindegewebes. Durch diesen Prozeß erleidet die Niere eine schwere Schädigung.

LITERATUR

1. ALLGÖWER, M., SIEGRIST, J.: Verbrennungen. Springer, Berlin, 1957.
2. BABICS, A., RÉNYI-VÁMOS, F.: Das Lymphgefäßsystem der Niere. Akademischer Verlag, Budapest, 1957.
3. EPPINGER, H.: Permeabilitätspathologie. Springer, Wien, 1949.
4. RÉNYI-VÁMOS, F.: Acta med. hung. 3, 1, 1952.
5. RÉNYI-VÁMOS, F., RÓNA, Gy.: Orv. Hetil. 6, 17, 1953.
6. ZINCK, K. H.: Pathologische Anatomie der Verbrennung. 1940.

INFLUENCE OF DIBENAMINE ON NICOTINE-INDUCED ECG CHANGES

By

M. PAPP and F. SOLTI

DEPARTMENT OF PATHOPHYSIOLOGY, RESEARCH INSTITUTE FOR EXPERIMENTAL MEDICINE OF THE
HUNGARIAN ACADEMY OF SCIENCES AND THE 1st MEDICAL DEPARTMENT OF THE UNIVERSITY
MEDICAL SCHOOL OF BUDAPEST

(Received May 4, 1959)

Several hypotheses have been published to explain the electrocardiographic changes produced by nicotine.

Some authors are of the view that the effect of the drug exerted directly on the coronary vessels has or may have a role in the development of nicotine-induced ECG changes [2, 11, 14, 19]. According to other investigators, the electrocardiographic changes due to nicotine are not of coronary origin [1, 16, 17], but an increased sympathetic tone following the action of nicotine would play a part in the development of the disorder [5, 8, 13, 15, 18, 22]. The increased work of the heart caused by the increased sympathetic tone (manifesting itself with a rise in minute-volume, blood pressure and pulse rate [7, 10, 12, 15] cannot be accompanied by a similar increase in the blood supply of the heart and that this would lead to a relative ischaemia of the myocardium. By injecting a sympathetic blocking agent, dihydroergotamine, the ECG changes caused by smoking were preventable [1].

Atropine was also effective in preventing electrocardiographic changes due to smoking [3, 20]. One may thus suggest that an increased parasympathetic tone [16, 17] has likewise a role in the formation of ECG changes due to nicotine.

Atropine prevents also the coronary constricting effect [6] of the posterior pituitary hormone released following the action of nicotine [4] and causing possible changes in the ECG.

In view of the partial controversy in the data mentioned above, we intended to study on dogs the electrocardiographic changes following parenteral administration of 0.5—1 mg nicotine tartarate; and to observe whether these ECG changes may be prevented by the sympathoadrenolytic drug Dibenamine (*N,N*-dibenzyl- β -chlorethyl-amine-chloro-hydrate).

Methods and material

The experiments were carried out on young dogs of both sexes with an average weight of 12 kg. The animals were anaesthetized with chloralose (0.1 g/kg body weight). Respiration was maintained through an endotracheal tube with intermittent positive pressure using room air. The left chest was entered through the fourth interspace. The pericardium was

Table 1
ECG changes in dogs produced by injection of nicotine-tartarate

№ of exper-	Intervention	Time in minutes after intervention	Beats per minute	Data of ECG in millivolt; 10 mm = 1 mV								
				Axis			T-waves			S-T segment		
				R ₁	R ₂	R ₃	T ₁	T ₂	T ₃	ST ₁	ST ₂	ST ₃
I	control value		144	-0.10	+1.50	+1.50	-0.10	+0.40	+0.30	isoel	isoel	isoel
	0.5 mg nicotine i. c.*	10	150	-0.10	+1.30	+1.40	-0.10	+0.50	+0.50	isoel	-0.50	-0.50
II	control value		118	-0.10	+1.70	+1.70	+0.10	-0.70	-0.60	isoel	-0.20	-0.20
	1.0 mg nicotine i. c.	15	120	-0.10	+1.70	+1.70	+0.10	-0.70	-0.60	isoel	-0.20	-0.2+
III	control value		190	+0.30	+1.10	+1.10	-0.10	-0.20	+0.10	+0.10	-0.20	-0.10
	0.5 mg nicotine i. c.	10	200	+0.10	+1.00	+0.90	-0.10	+0.40	+0.50	isoel	-0.20	-0.20
IV	control value		144	-0.10	+2.10	+2.00	isoel	+0.20	+0.20	isoel	isoel	isoel
	0.5 mg nicotine i. c.	10	144	-0.10	+1.40	+1.30	isoel	±0.20	±0.20	isoel	-0.20	-0.20
V	control value		150	+0.20	+1.10	+0.90	-0.20	+0.20	+0.30	isoel	-0.20	-0.20
	0.5 mg nicotine i. v.**	10	162	+0.10	+1.10	+1.00	-0.20	+0.40	+0.30	-0.10	-0.40	-0.40
VI	control value		144	+0.20	+1.90	+1.90	+0.20	-0.20	-0.20	isoel	-0.10	-0.10
	0.5 mg nicotine i. v.	5	200	+0.10	+1.80	+1.70	+0.10	-0.50	-0.60	isoel	+0.20	+0.20
XII	control value		140	-0.20	+1.00	+0.60	-0.10	+0.20	+0.20	-0.10	-0.10	isoel
	0.5 mg nicotine i. v.	10	110	+0.20	-0.80	-0.60	-0.10	+0.40	+0.50	+0.10	isoel	-0.20

* i. c. = intracoronarial injection

** i. v. = intravenous injection

● isoel = isoelectric

+ arrhythmia

Table 2
Effect of dibenamine on alteration of ECG following injection of nicotine-tartarate

№ of ex-periment	Intervention	Time in minutes after intervention	Beats per minute	Data of E.C.G. in milli Volt 10 mm = 1 m V									Note	
				Axes			Twaves			S:T segment				
				R ₁	R ₂	R ₃	T ₁	T ₂	T ₃	ST ₁	ST ₂	ST ₃		
VII	control value		180	+0.40	+0.70	+0.40	-0.10	+0.10	+0.20	-0.10	-0.10	isoel●		
	7 mg/kg Dibenamine i. v. *	10	160	+0.50	+1.00	+0.30	-0.20	±0.10	+0.30	-0.10	isoel	isoel		
	0.5 mg nicotine i. v.	10	160	+1.00	+1.30	+0.20	-0.40	-0.30	+0.10	-0.20	-0.20	isoel		
VIII	control value		150	+0.40	+1.10	+0.70	-0.10	-0.20	-0.10	isoel	-0.10	-0.10		
	7 mg/kg Dibenamine i. v.	10	154	+0.10	+2.00	+1.80	isoel	-0.40	-0.30	isoel	-0.10	-0.10		
	0.5 mg nicotine i. v.	10	66	+0.10	+1.60	+1.60	isoel	-0.40	-0.30	isoel	-0.10	-0.10	arrhythm sinus-block	
IX	control value		132	+0.40	+1.70	+1.50	-0.10	+0.20	+0.30	-0.10	isoel	isoel		
	7 mg/kg Dibenamine i. v.	15	120	+0.40	+1.70	+1.50	-0.10	+0.20	+0.30	-0.10	isoel	isoel		
	0.5 mg nicotine i. v.	15	140	+0.10	+1.40	+1.30	-0.10	+0.20	+0.30	-0.10	isoel	isoel	arrhythm sinus-block	
X	control value		156	-0.10	+1.90	+2.00	isoel	-0.40	-0.40	-0.20	-0.20	-0.20	isoel	
	7 mg/kg Dibenamine i. v.	10	150	-0.10	+1.90	+2.00	isoel	-0.40	-0.40	-0.20	-0.20	-0.20	isoel	
	0.5 mg nicotine i. v.	15	150	-0.10	+1.90	+2.00	isoel	-0.40	-0.40	-0.20	-0.20	-0.20	isoel	
XI	control value		150	+0.50	+1.80	+1.30	-0.10	±0.10	+0.20	-0.10	-0.10	isoel		
	7 mg/kg Dibenamine i. v.	15	140	+0.50	+1.80	+1.30	-0.10	±0.10	+0.20	-0.10	-0.10	isoel		
	0.5 mg nicotine i. v.	10	100	+0.20	+1.10	+1.00	-0.10	±0.10	+0.20	-0.10	-0.10	-0.10	coronarsinus rhythm	
XII	0.5 mg atropine i. v.	5	60	+0.20	+1.10	+1.00	-0.10	±0.10	+0.20	-0.10	-0.10	-0.10	bradycardia arrhythm ceased	
	control value		140	-0.20	+1.00	+0.60	-0.10	+0.20	+0.20	-0.10	-0.10	isoel		
	0.5 mg nicotine i. v.	10	110	+0.20	-0.80	-0.60	-0.10	+0.40	+0.50	+0.10	isoel	-0.20		
XIII	7 mg/kg Dibenamine i. v.	7	140	-0.20	+1.00	+0.60	-0.10	+0.20	+0.20	-0.10	-0.10	isoel		
	0.5 mg atropine i. v.	5	80	-0.20	+1.00	+0.60	-0.10	+0.20	+0.20	-0.10	-0.10	isoel		
	control value		180	+0.20	+0.50	+0.70	+0.20	±0.10	-0.20	isoel	-0.20	-0.20		
XIII	0.5 mg nicotine i. v.	10	66	+0.10	+0.30	+0.50	+0.20	+0.50	+0.40	isoel	-0.30	-0.10		
	7 mg/kg Dibenamine i. v.	7	200	+0.10	+0.30	+0.30	+0.10	±0.10	-0.20	isoel	-0.20	-0.20		

* i. v. = intravenous injection

● isoel = isoelectric

opened and the left coronary artery was prepared. Blood supply to this branch was ensured through a cannula from the left carotid artery, interposing a calibrated rotameter. Subsequently, the chest was closed. To prevent blood coagulation, 0.1 ml of heparin per kg body weight was administered. During the experiment arterial pressure was registered in the femoral artery; coronary blood flow was measured by means of the rotameter; the ECG was registered by an Elmquist Triplex apparatus with needle electrodes. The pulse was also recorded. The animal was given one or several intravenous injections of 0.5–1 mg of nicotine tartarate. In some experiments, 0.5 mg of nicotine tartarate diluted with physiological saline was injected into the coronary artery. In other experiments 7 mg/kg of Dibenamine was infused intravenously, 10–15 minutes following the injection of nicotine; other animals received the drug about 15–20 minutes before the nicotine was administered. The Tables showing the ECG changes present the data of the R axis and T wave, as well as those of the ST segment expressed in terms of millivolt (mV). The ECG curves registered after the administration of nicotine and Dibenamine, respectively, were compared in each case to those registered after the preparative procedure in the control period.

Results

a) The characteristic data of the ECG curve taken in the preliminary period and after injecting nicotine, as well as changes in the pulse rate are presented in *Table 1*. It is evident that T_2 became higher in 4 cases, and inverted in 2 cases (extreme values: +0.60, –0.40 mV). T_3 became higher in 3 cases and inverted in 2 (extreme values: +0.40, –0.40 mV).

Changes in the extreme values of the :

ST ₁ segment	+ 0,20,	– 0.10 mV
ST ₂ „	+ 0.30,	– 0.50 „
ST ₃ „	+ 0.30,	– 0.50 „

In one case we observed ventricular premature beats. After the administration of nicotine the pulse rate rose in 3 cases, decreased in 1 case and remained unchanged in 3 cases.

b) From the data of *Table 2* it is obvious that Dibenamine given before injecting the nicotine was in 4 cases out of 5 completely effective in preventing the nicotine-induced changes in the ST segment, and in 3 cases the changes in the T waves. Dibenamine infused after the administration of nicotine had the same effect in 2 cases; the pathologic ECG changes induced by the previously injected nicotine disappeared under its influence. It has to be noted, however, that nicotine injected after the administration of Dibenamine caused bradycardia, auricular extrasystolia, sinus block and, in one case, coronary sinus rhythm. Such arrhythmias disappeared on the effect of atropine.

Discussion

Electrocardiographic changes in the T wave and in the ST segment, as well as occasional arrhythmia were observed after nicotine injection in dogs. The nicotine-induced ECG changes are considered to have been due

to an increase of sympathetic tone produced by the drug in the heart and in the circulation [1], and not by its constricting effect on the coronary vessels. According to our unpublished findings [21], coronary resistance diminishes or remains unchanged in most cases after injecting intravenously 0.1–1 mg of nicotine tartarate. At the same time, no direct relationship between the severity of the electrocardiographic changes and the changes of coronary resistance was observed. Out of 7 cases, the nicotine-induced ECG changes were prevented by Dibenamine in 6 cases in the ST segment and in 5 in the T wave. In 5 of these cases there was a drop in pulse rate following the injection of nicotine. For the reduced pulse rate and the arrhythmia mentioned above the increase in the vagus tone produced by the nicotine was most probably responsible; due to the still prevailing action of the Dibenamine this increase was not concealed. That the increase in parasympathetic tone following nicotine injection may produce ECG changes, follows also from the fact that such changes are prevented by atropine.

According to the data in the literature, the effect of nicotine results in ECG changes primarily in cases of coronary disease [9]. The nicotine-induced ECG changes in our cases may support the view that surgical intervention on the coronary vessels makes the heart more sensitive to nicotine.

SUMMARY

Dibenamine has been found to prevent nicotine-induced ECG changes in dogs. According to the results, these ECG changes (changes in the T wave and in the ST segment, arrhythmia) develop very probably in consequence of the increase in sympathetic tone produced by the injection of nicotine and not as a result of the drug's constricting effect on the coronary vessels. An increase in parasympathetic tone likewise has a role in the development of nicotine-induced arrhythmias and ECG changes.

REFERENCES

1. AHN, B.: *Acta med. scand. Suppl.* **292**, 1 (1954).
2. BOYLE, M. N., WÉGRIA, R., CATHCART, R. T., NICKERSON, J. L.: *Amer. Heart J.*, **34**, 65 (1947).
3. BRYANT, J. M., WOOD, JR., J. E.: *Amer. Heart J.* **34**, 20 (1947).
4. BURN, J. H., TRUELOVE, L. H., BURN, J.: *Brit. med. J.* **1**, 403 (1945).
5. CANNON, W. B., AUB, J. C., BINGER, C. A. L.: *J. Pharmacol.* **3**, 379 (1912).
6. DIETRICH, S., SCHIMMERT, JR., G.: *Ztschr. f. klin. Med.*, **135**, 718 (1939).
7. GRAYBIEL, A., STARR, R. S., WHITE, P. D.: *Amer. Heart J.*, **15**, 89 (1938). Cit.: PLOTZ, M.: *Coronary Heart Disease*, Hoeber, New York, 1957.
8. HAZARD, R., BEAUVALLET, M., LARNO, S.: *C. R. Soc. Biol. (Paris)*, **151**, 210 (1957).
9. HENDERSON, C. B.: *Brit. Heart J.*, **15**, 278 (1953).
10. KIEN, G. A., LASKER, N., SHERROD, T. R.: *Fed. Proc.*, **16**, 312 (1957).
11. KRAWKOFF: Cit.: SSALISCHTSCHEF, A. S. et al. 1929–1931.

12. LEVY, R. L., MATHERS, J. A. L., MUELLER, A. A., NICKERSON, J. L.: *J. Amer. med. Ass.* **135**, 417 (1947).
13. LOCHNER, W., MERCKER, H., SCHÜRMAYER, E.: *Arch. exp. Path. Pharmak.* **227**, 373 (1956).
14. REINDELL, H., WINTERER, R.: *Z. klin. Med.*, **141**, 228 (1942).
15. SCHMITTHENNER, J. E., RIEGEL, C., HAFKENSCHIEL, J. H.: *Fed. Proc.*, **15**, 164 (1956).
16. SSALISCHTSCHEF, A. S., TSCHERNOGOROFF, J. A.: *Z. ges. exp. Med.*, **64**, 319 (1929).
17. SSALISCHTSCHEF, A. S., TSCHERNOGOROFF, J. A.: *Z. ges. exp. Med.*, **78**, 193 (1931).
18. WÉGRIA, R.: *Pharmacol. Rev.* **3**, 197 (1951).
19. WILSON, F. N., JOHNSTON, F. D.: cit. BOYLE et al., 1947, see item 2.
20. GILBERT, N. C.: *Bull. N. Y. Acad. Med.* **18**, 83 (1942).
21. PAPP M., SOLTI, F.: Unpublished data, 1958.
22. BURN, J. H., RAND, M. J.: *Brit. Med. J.* **1**, 137 (1958); *Brit. Med. J.* **1**, 903 (1958).

SPONTANE BENZOESÄUREAUSSCHEIDUNG BEI NIERENKRANKEN

Vor

M. FÖLDI, E. STARK, J. RÉV, K. MIHÁLY, R. HERMAN und Z. RÉFI

FORSCHUNGSIINSTITUT FÜR EXPERIMENTELLE MEDIZIN DER UNGARISCHEN AKADEMIE DER WISSENSCHAFTEN UND I. MEDIZINISCHE UNIVERSITÄTSKLINIK, BUDAPEST

(Eingegangen am 26. Juni 1959)

Es ist schon in der ersten Hälfte des XIX. Jahrhunderts bekannt geworden, daß der tierische Organismus die eingeführte Benzoësäure in Form von Hippursäure ausscheidet [1, 2]. KÜHNE und HALLWACHS [3] stellten 1857 fest, daß diese Umwandlung nur in Gegenwart von Glykokoll zustande kommt und äußerten die Meinung, daß der Ort der Synthese die Leber sei. Auf die mögliche Rolle der Niere ist zuerst im Jahre 1866 hingewiesen worden [4]. Nach BUNGE und SCHMIEDEBERG [5] ist die Niere der ausschließliche Ort der Hippursäurebildung; dieses Organ soll noch 48 Stunden nach Entfernung aus dem Organismus die Fähigkeit zur Vollführung dieser Synthese beibehalten, wenn es mit Benzoësäure und Glykokoll enthaltendem Blut durchströmt wird; die Anwesenheit von Erythrozyten ist unerlässlich. In der Arbeit von BUNGE und SCHMIEDEBERG wird zuerst auf eine hippursäurespaltende Substanz im tierischen Organismus hingewiesen.

JAARSVELD und STOKVIS [6] bestätigten 1879 diejenigen Beobachtungen, wonach im Harn des gesunden Menschen nach Belastung mit 1—2 g Benzoësäure keine freie Benzoësäure aufzufinden ist, ausschließlich Hippursäure. Dagegen bestand bei einzelnen Nierenkranken eine ausdrückliche Störung der Hippursäuresynthese. Drei an »Nierencirrhose« leidende Patienten benahmen sich wie die gesunden, dagegen war bei zwei an Nierenamyloidose leidenden nach Benzoësäurebelastung im Harn freie Benzoësäure nachzuweisen; aus einer Gruppe von drei an »Nephritis parenchymatosa« leidenden hatten zwei Kranke die Fähigkeit der Hippursäuresynthese völlig verloren. Neben der Feststellung dieser Tatsache ist die Bemerkung der Autoren beachtenswert, wonach das Ausbleiben bzw. die Verminderung der Hippursäureausscheidung nach Benzoësäurebelastung auf zwei mögliche Ursachen zurückzuführen sei: einerseits besteht die Möglichkeit einer vermindernden Fähigkeit der Hippursäuresynthese, andererseits kann es sich um einen pathologisch erhöhten Abbau der Hippursäure handeln. In diesem Sinne äußerte sich auch KRON-ECKER [7], der der Meinung war, daß sich in all jenen Fällen, wo die eingeführte Benzoësäure völlig oder teilweise unverändert ausgeschieden wird, ein derartig ausgedehntes Veröden des hippursäurebildenden Parenchyms

entwickelt hat, daß das Tempo der Synthese hinter demjenigen des Abbaus zurückbleibt.

Auch im Harn fiebernder Patienten wurde nach Hippursäureverabreichung freie Benzoësäure nachgewiesen [8, 9]; es sei jedoch darauf hingewiesen, dass MINKOVSKY [10] die Meinung vertrat, daß das Erscheinen freier Benzoësäure im Harn auf methodische Fehler zurückzuführen sei; er vermochte weder bei fiebernden, noch bei nierenkranken Patienten im Harn freie Benzoësäure nachzuweisen, wenn der Harn mit Karbolsäure behandelt und auf diese Weise der Abbau der Hippursäure außerhalb des Körpers verhindert wurde.

Nach QUICK [11] ist es höchst wahrscheinlich, daß beim Menschen, ebenso wie beim Kaninchen, die Leber der Ort der Hippursäuresynthese ist. Er begründete seine Auffassung mit seinen experimentellen Beobachtungen, wonach das Tempo der Hippursäuresynthese von der Menge des zur Verfügung stehenden Glykokolls abhängig ist; vom Glykokoll wird aber »allgemein angenommen, daß es in der Leber entsteht«.

QUICK führte die »Hippursäureprobe« als Leberfunktionstest in die Medizin ein: es wird nach Benzoësäurebelastung die Menge der ausgeschiedenen Hippursäure bestimmt. »Bei Leberkrankheiten führen die Abnahme der aminosäuresynthetisierenden Fähigkeit, sowie die Läsion des die Benzoësäure mit Aminoessigsäure koppelnden enzymatischen Mechanismus zur Schädigung der Hippursäuresynthese.« Nach QUICK ist sowohl beim Menschen, als auch beim Kaninchen das die Konjugation vollbringende Enzym vorwiegend in der Leber anzutreffen; die in der Nierensubstanz befindliche kleine Menge Enzym ist zu einer ausreichenden Kompensation bei geschädigter Leberfunktion unzureichend.

In Zusammenhang mit der QUICKSchen Probe wird allgemein angenommen, daß sie bei Nierenkranken nicht verwertbar ist, da bei geschädigter Nierenfunktion die in normaler Menge entstandene Hippursäure nur verzögert ausgeschieden werden kann.

Die Rolle der Niere wurde wieder in den Vordergrund gestellt, als SNAPPER und GRÜNBAUM [14] den Beweis erbrachten, daß Nierensubstanz höhere Homologe der Benzoësäure durch Betaoxydation in vitro abbaut und mit Glykokoll koppelt. Auch die Arbeit der SMITHSchen Schule ist in diesem Zusammenhang erwähnenswert, die sich mit der Ausscheidung verschiedener Hippursäuredervate beschäftigt hat, um eine zur Bestimmung der effektiven renalen Plasmadurchströmung geeignete Substanz zu finden [15].

Einzelheiten der Biochemie der Hyppursäuresynthese wurden durch die Arbeit von COHEN und Mc GILVERY [16] geklärt; es wurde festgestellt, daß die Synthese nur in Gegenwart energiereicher Phosphate zustandekommt. CHANTREUNE [17] zeigte, daß zur Synthese die Teilnahme des Koenzym-A unbedingt notwendig ist. TAGGART [18] gelang es, das Koenzym-A-benzoyl-thio-ester herzustellen und den Beweis zu erbringen, daß dieses energiereiche

intermediäre Produkt bei der enzymatischen Synthese der Hippursäure eine wichtige Rolle spielt.

Diese neueren Ergebnisse trugen nicht nur dazu bei, Einzelheiten der Biochemie der Hippursäuresynthese zu klären, sondern stellten die — zumindest beim Tiere — wichtige Rolle der Niere bei der Hippursäuresynthese bzw. bei der Hippursäure und Benzoësäureausscheidung erneut in den Vordergrund.

Auch die methodischen Probleme, die zuerst MINKOVSKY betont hatte, sind vor kurzem auch von DICKENS und PEARSON [21] hervorgehoben worden. Es schien daher angebracht, mit einer einwandfreien Methode die Frage zu untersuchen, ob bei Nierenkranken eine spontane, d. h. ohne Benzoësäurebelastung herbeigeführte Benzoësäureausscheidung nachzuweisen und bejahendenfalls mit welcher Teifunktionsstörung der Niere diese Veränderung in Zusammenhang zu bringen sei.

Methodik

Unsere Untersuchungen wurden an insgesamt 41 Nierenkranken vorgenommen. Die Benzoësäure wurde im Harn nach der Methode von STARK [20] bestimmt.

Das Wesen der Methode ist Folgendes: der in 24 Stunden entleerte Harn wird mit Chloroform extrahiert. Nach Destillation bis 4–5 ml wird das Material in einen speziellen Apparat gebracht, wo das Chloroform bei Wasservakuum abdestilliert und nachher aus dem Rest die Benzoësäure mittels Wasservakuum und Abkühlung sublimiert wird. Die in reiner Form quantitativ gewonnene Benzoësäure wird nach Waschen mit Alkohol bzw. Wasser titriert.

Die endogene Kreatinin-Clearance, der Reststickstoff, die Konzentrierungsfähigkeit der Nieren und die Plasmaproteinkonzentration wurden mit den üblichen Rutinmethoden bestimmt. Die Ergebnisse wurden statistisch-mathematisch (χ^2 -Probe) behandelt, um die Frage beantworten zu können, ob irgendein Zusammenhang nachzuweisen sei zwischen spontaner Benzoësäureausscheidung einerseits und der die Nierenfunktion charakterisierenden einzelnen Werte und zwar der endogenen Kreatinin-Clearance, des bei dem VOLHARDSCHEN Versuch erreichten höchsten spezifischen Gewichtes des Harnes, dem Reststickstoff, der Plasmaproteinkonzentration und der Proteinausscheidung andererseits. In einem Teil der Fälle wurde die klinische Diagnose durch histologische Untersuchung des durch Biopsie gewonnenen Materials unterstützt. (Die Nierenbiopsien wurden von Herrn Dr. JULIUS LINN aus der Urologischen Klinik, die histologischen Untersuchungen von Herrn Dr. HARRY JELLINEK aus dem II. Pathologischen Institut der Medizinischen Universität freundlicherweise unternommen.)

Ergebnisse

Es wurden insgesamt 41 Nierenkranke untersucht und bei 16 eine spontane Benzoësäureausscheidung gefunden. Hierbei wurde als Grenzwert für die spontane Benzoësäureausscheidung bei 20 mg/24 Stunden angenommen. (Siehe Tab. I.) Zur Klärung der Frage, ob zwischen Glomerularfiltration und Benzoësäureausscheidung ein Zusammenhang nachzuweisen sei, gingen wir so vor, daß wir die Grenze zwischen normaler und erniedrigter Glomerular-

filtration willkürlichlicherweise bei 60 ml feststellten. Es zeigte sich, daß bei Clearancewerten über 60 ml nur ein Viertel der spontane Benzoesäureausscheidung aufweisenden Fälle anzutreffen war, dagegen Dreiviertel der positiven Fälle bei Clearancewerten unter 60 ml. Dieser Zusammenhang erwies sich als statistisch signifikant ($p = 0,16\%$; siehe Abb. 1).

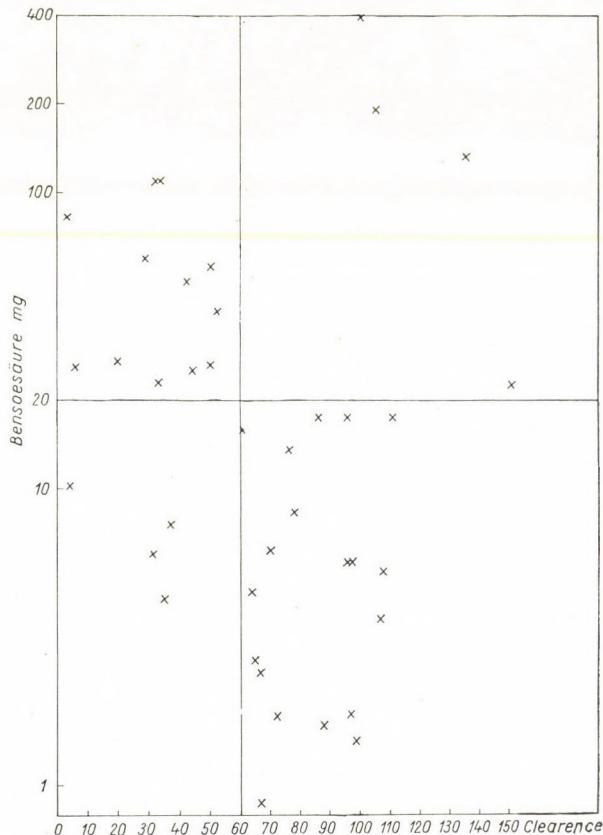


Abb. 1

Bei der Analyse des Zusammenhanges zwischen spontaner Benzoesäureausscheidung und Konzentrierungsfähigkeit der Niere zogen wir die Grenze zwischen normaler Konzentrierungsfähigkeit und Hyposthenurie willkürlichlicherweise bei 1020 (Durstversuch!). Es konnte kein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen der Abnahme der Konzentrierungsfähigkeit und der Häufung der Fälle mit spontaner Benzoesäureausscheidung nachgewiesen werden; allerdings erhielten wir bei der statistischen Analyse einen Grenzwert ($p = 5\%$; siehe Abb. 2).

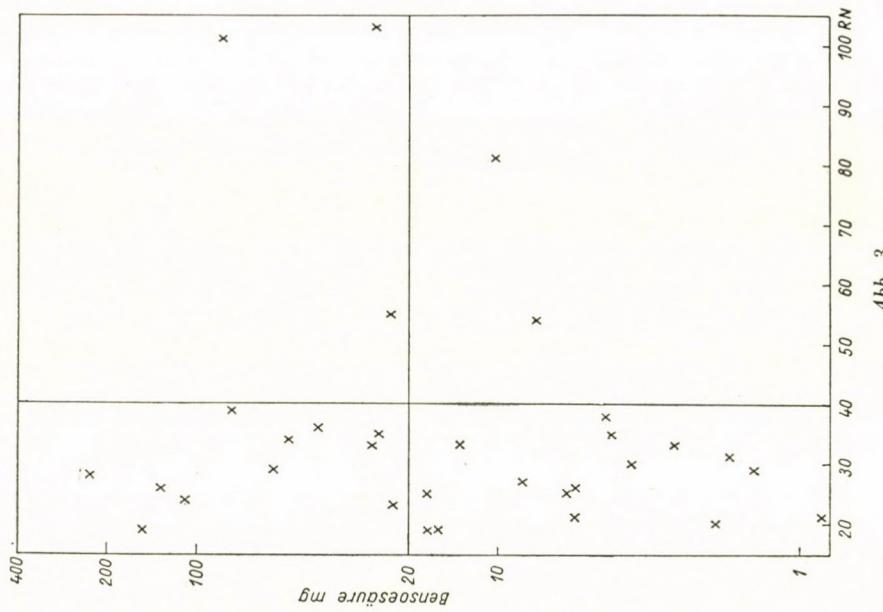
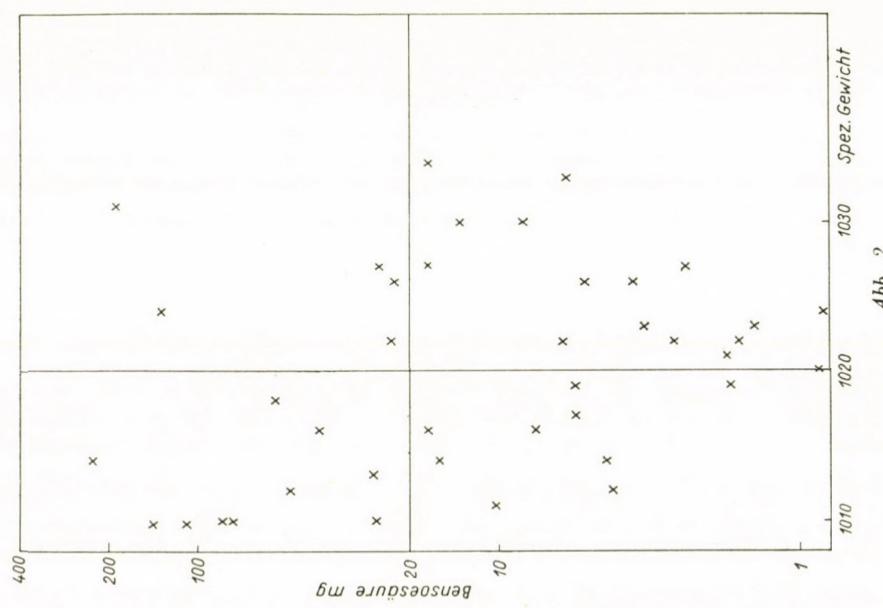


Abb. 4

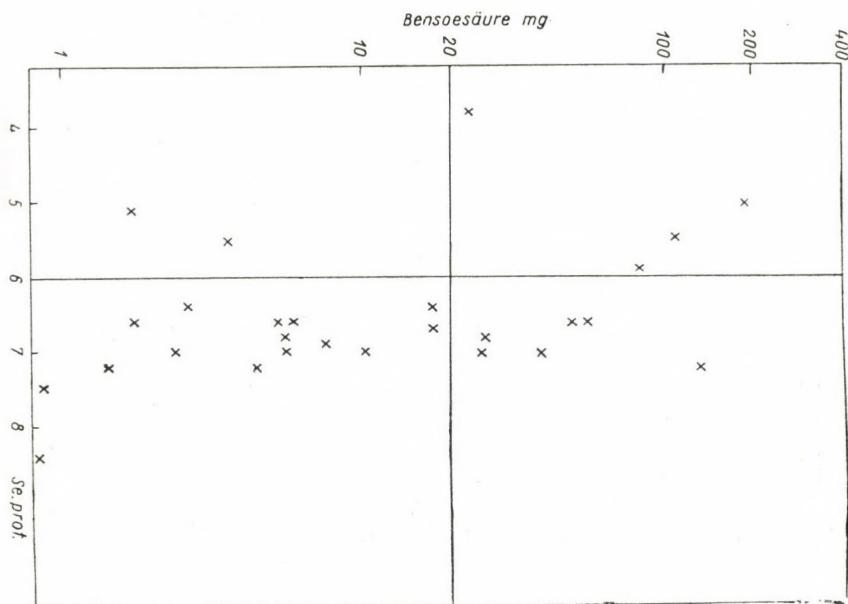


Abb. 5

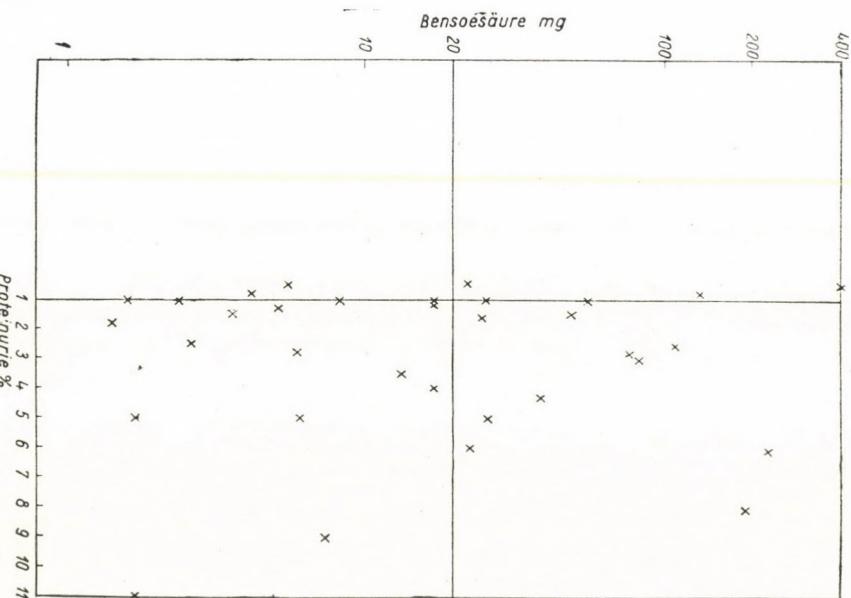


Tabelle I

Nº.	Name	Benzoësäure mg/24 h	Diagnose	Clea- rance	Spezifisches Gewicht	RN	Se prot.	Alb.%
1.	F. J.	Ø	Myeloma mult.		1024		8.4	++
2.	R. I.	Ø	Pyelonephritis acuta	67	1020	21	7.5	—
3.	L. J.	1.0	Nephritis chr.	99	1023	29	7.2	1.8
4.	F. J.	2.0	Nephritis chr.	88	1022	28		1.0
5.	L. K.	2.0	Tumor renis	72	1019	31	5.1	11.0
6.	B. B.	1.75	Neph. chr.	97	1021		6.6	5.0
7.	M. J.	2.39	Neph. acuta	67	1027		7.0	1.0
8.	K. T.	3.0	Neph. chr.	65	1022	33	6.45	2.5
9.	P. I.	3.0	Neph. acuta		1023		7.6	
10.	T. I.	4.0	Neph. acuta	107	1026	30	5.5	1.5
11.	A. K.	4.0	Pyelonephr. chr.	35	1012	35		0.8
12.	T. L.	5.0	Neph. chr.	64	1014	38	7.2	
13.	K. J.	5.0	Neph. chr.	108	1026		6.65	1.25
14.	K. L.	6.0	Pyelonephr. chr.	96	1017	26	7.0	0.5
15.	T. L.	6.0	Pyelonephr. chr.	96	1019	21	6.8	—
16.	S. Zs.	6.0	Stauungsniere	31	1033	25	6.5	2.0
17.	N. A.	6.1	Neph. chr.	70	1022		6.65	5.0
18.	I. F.	8.0	Myeloma mult.	37	1016	54	6.9	9.0
19.	Sz. G.	8.0	Stauungsniere	78	1030	27		1.0
20.	K. J.	10.0	Neph. chr.	4	1011	81	7.2	
21.	P. E.	17.0	Neph. chr.	86	1034	19	6.7	1.0
22.	P. M.	14.0	Neph. acuta	76	1030	33		3.5
23.	Sz. A.	16.0	TBC. renis	61	1014	19		+
24.	T. F.	17.0	Hydronephr.	111	1027	25		1.0
25.	D. M.	12.0	Neph. chr.	96	1016		6.4	4.0
26.	V. E.	23.0	Neph. chr.	151	1026	23		0.5
27.	M. J.	23.0	Neph. chr.	33	1022	55	3.8	6.0
28.	B. F.	25.0	Neph. chr.	44	1027	35	7.0	1.6
			Diabetes mell.					
29.	E. F.	26.0	Tbc. renis	6	1010	103	6.8	1.0
30.	O. D.	27.0	Pyelonephr. chr.	50	1013	33		5.0
31.	N. J.	40.0	Neph. chr.	52	1016	36	7.05	4.3
32.	V. J.	50.0	Ren. polycyst.	42	1012	34	6.6	1.5
33.	K. J.	57.0	Neph. chr.	50	1018	29	6.6	1.0
34.	B. I.	78.0	Pyelonephr. chr.	29	1010	39		2.8
35.	S. L.	84.0	Neph. chr.	3	1010	101	5.9	3.0
36.	E. J.	110	Tbc. renis	32	1009	24		++
37.	N. M.	110.0	Stauungsniere	32	1015		5.5	2.5
38.	B. K.	131.9	Nephrose	135	1024	26	7.2	0.8
39.	T. G.	190.0	Nephrose	105	1031	19	5.0	8.0
40.	M. E.	231.0	Pyelonephr. chr.	51	1014	28	5.5	6.0
41.	H. J.	410	Stauungsniere	100	1022			0.5

Bei der Analyse eines etwaigen Zusammenhanges zwischen Reststickstoffgehalt des Serums und der spontanen Benzoesäureausscheidung betrachteten wir als Grenzwert 40 mg% Reststickstoff. Die Fälle mit spontaner Benzoesäureausscheidung häuften sich nicht bei erhöhten Reststickstoffwerten ($p = 15\%$; siehe Abb. 3).

Bei der Plasmaproteinkonzentration nahmen wir als Grenzwert 6 g%, bei der Eiweißausscheidung 1%. Es wurde kein Zusammenhang zwischen spontaner Benzoesäureausscheidung und den genannten beiden Werten gefunden (Siehe Abb. 4—5).

Es konnte keine Gesetzmäßigkeit bei der Erscheinung einer spontanen Benzoesäureausscheidung bei den einzelnen Nierenkrankheiten festgestellt werden (Siehe Tab. 1).

Besprechung der Befunde

Einer von uns [STARK 19, 20] machte bei mehr als 20 normalen Personen die Feststellung, daß im Laufe von 24 Stunden die Menge der spontan ausgeschiedenen Benzoesäure zwischen 0 und 8 mg schwankte. Dagegen fanden wir bei 16 von 41 Nierenkranken eine pathologisch erhöhte spontane Benzoesäureausscheidung von über 20 mg/24 Stunden. Es zeigte sich, daß ein statistisch gesicherter Zusammenhang zwischen erniedrigter Glomerularfiltration einerseits und spontaner Benzoesäureausscheidung andererseits besteht. Aus diesem Befund möchten wir nicht den Schluß ziehen, daß es sich bei der spontanen Benzoesäureausscheidung unbedingt um eine Störung der Glomerularfiltration bzw. eine Veränderung im Glomerulum handelt; es ist viel wahrscheinlicher, daß die Störung im Tubularepithel liegt, das etwa durch Abnahme der Nierendurchblutung geschädigt worden ist. Es ist anzunehmen, daß bei Erhöhung der Zahl der untersuchten Fälle zwischen spontaner Benzoesäureausscheidung und Abnahme der Konzentrationsfähigkeit ein signifikanter Zusammenhang nachzuweisen wäre. Allerdings muß die Frage noch Gegenstand weiterer Untersuchungen sein.

Da die Frage, welche Rolle beim Menschen Leber und Niere bei der Hippursäuresynthese spielen, noch unentschieden ist, können bei denjenigen Fällen, die eine spontane Benzoesäureausscheidung aufweisen, theoretisch folgende Möglichkeiten in Betracht gezogen werden:

1. Die Hippursäuresynthese ist beim Menschen eine Funktion der Niere. Eine spontane Benzoesäureausscheidung bei Nierenkrankheiten würde in diesem Falle eine Störung dieser mit Energieaufwand einhergehenden aktiven Zellfunktion bedeuten.

2. Beim Menschen ist die Hippursäuresynthese eine Funktion der Leber. Eine spontane Benzoesäureausscheidung bei Nierenkrankheiten könnte in

diesem Falle durch eine durch Retention hypothetischer toxischer Substanzen herbeigeführten Störung der Leberfunktion erklärt werden. Gegen diese Möglichkeit spricht jedoch der Umstand, daß wir zwischen Benzoesäureausscheidung und Reststickstofferhöhung keinen statistisch-mathematischen Zusammenhang gefunden haben.

3. Es besteht die Möglichkeit, daß bei Nierenkrankheiten der Hippurikasegehalt des Nierenparenchyms erhöht ist.

Weitere Untersuchungen sind zur Beantwortung dieser Fragen notwendig. Es muß auch untersucht werden, ob bei den mit spontaner Benzoesäureausscheidung einhergehenden Fällen eine Störung auch anderer vom Koenzym-A abhängigen Azylisierungsprozesse nachzuweisen sei und weiterhin, ob man mit Glykokollverabreichung die spontane Benzoesäureausscheidung Nierenkranker beeinflussen kann — wie es nach QUICK möglich ist, bei Leberkranken die Hippursäuresynthese zu erhöhen, wenn man mit der Benzoesäure auch Glykokoll verabreicht. Es soll ferner auch die Lokalisation der Hippursäuresynthese bzw. eines möglichen Hippursäureabbaus in der Niere untersucht werden.

ZUSAMMENFASSUNG

Bei Nierenkrankheiten kann eine spontane Benzoesäureausscheidung bestehen. Diese Anomalie häuft sich in Fällen, die mit erniedrigerter Glomerulfiltration einhergehen.

LITERATUR

1. KELLER und WÖHLER : Ann. Chem. u. Pharm. **43**, 108 (1842).
2. KELLER und WÖHLER : Ann. Chem. u. Pharm. **65**, 336 (1848).
3. KÜHNE und HALLWACHS : Nachr. Ges. Wissensch., Göttingen, No. 8, 129 (1857).
4. MEISSNER und SHEPAD : Untersuchungen über das Entstehen der Hippursäure im tierischen Organismus. Hannover, 1866.
5. BUNGE G. und SCHMIEDEBERG, O. : Arch. exp. Path. Pharmak. **6**, 233 (1877).
6. JAARSVELD, J. G. und STOKVIS, B. J. : Arch. exp. Path. Pharmak. **10**, 268 (1879).
7. KRONECKER, F. : Arch. exp. Path. Pharmak. **16**, 344 (1882).
8. VAN DE VALDE, A. und STOKVIS, B. J. : Arch. exp. Path. Pharmak. **17**, 189 (1883).
9. WEYL, TH. und VON ANREP, D. : Z. physiol. Chem. **4**, 169 (1880).
10. MINKOVSKI, O. : Arch. exp. Path. Pharmak. **17**, 445 (1883).
11. QUICK, A. J. : Amer. J. med. Sci., **185**, 630 (1933).
12. QUICK, A. J. : Arch. int. Med. **57**, 544 (1936).
13. BÁLINT, P. : Klinikai laboratóriumi diagnosztika. Egészségügyi Kiadó, Budapest 1952.
14. SNAPPER, I. und GRUNBAUM, A. : The kidney in health and disease. Lea and Febiger, Philadelphia, 1935.
15. SMITH, H. W., FINKELSTEIN, N., ALIMENOSA, L., CRAWFORD, B. and GRABER, M. : J. clin. Invest., **24**, 388 (1945).
16. COHEN, P. P. und MC GILVERY, R. N. : J. biol. Chem., **171**, 121 (1947).
17. CHANTREUNE, H. : J. biol. Chem., **189**, 227 (1951).
18. TAGGART, J. V. : Enzymatic aspects of excretory mechanism. Ford Hosp. Internat. Symp. on Enzymes, Academic Press, New York, 1956.
19. STARK, E., LEMPERT, K. und VÁGI, K. : Naturwiss., **44**, 339 (1957).
20. STARK, E. : Acta med. hung. **13**, 267 (1959).
21. DICKENS, F., PEARSON, J. : Biochem. J. **48**, 216 (1951).

CLINICAL AND FIELD TRIALS*

By

P. D. OLDHAM

PNEUMOCONIOSIS RESEARCH UNIT, LLANDOUGH HOSPITAL, NEAR PENARTH

(Received August 10, 1959)

I have been asked to speak about clinical and field trials. I do not propose to draw a sharp distinction between the two; such distinction as there is is a matter only of relative size. Insofar as clinical trials tend to be on a smaller scale than field trials they can be somewhat more complicated in design. The principles involved are, however, exactly the same.

Every new treatment must somehow be assessed by studying its effect on human subjects suffering from a specific disease. In the past the most usual way of making this assessment was by relying on the judgment of physicians, who from their accumulated experience would try to decide if the new treatment caused a favourable change in the progress or chance of cure of the patients given the treatment. If the balance of such judgments was in favour of the new treatment it would tend to be adopted in the place of older treatments.

It is clear that this process was both difficult and, often, unreliable. For it to work the physician's judgment must be exceptional, as indeed it often was. He had to make allowance for the variability of response of patients, for variation in the severity of the disease from time to time, and for his own enthusiasm (or lack of enthusiasm) for the merits of the new treatment. It is no wonder that numbers of remedies advocated after such a process of assessment should by now have been abandoned as useless, or worse than useless.

If we contrast this method of investigation with the classical form of scientific experiment we find substantial differences, but, at the same time, recognisable similarities. The essence of both methods is comparison, comparison of the results obtained in two situations in one of which a deliberate modification of the circumstances has been made. It is in the fact that it may be not only the deliberate modification which distinguishes the two sets of results that the imperfection of the physician's experiment lies. No special care has been taken to ensure that the experimental treatment is the only difference in the circumstances.

I have emphasised that there are similarities between the process of

* Read at the Biometric Symposium, Budapest, September 8, 1959,

testing treatments by the simple use of clinical judgment and the classical form of scientific experiment (of which modern experimental designs are but an elaboration) because it has sometimes been claimed that ethical considerations should make it impossible to carry out a rigorously controlled trial on human subjects. In fact, every time a new treatment is introduced an experiment is being performed, and the true consequence of considerations of ethics should be to make it as certain as possible that the experiment should be capable of leading to logical and well-founded conclusions. Indeed, it has been pointed out by BRADFORD HILL (1958) that to refuse to experiment, on ethical grounds, may in fact imply the carrying out of experimental actions, incapable of leading to an increase of knowledge. It is uncommon for a physician, faced with an intractable case and a new, untried remedy, to refuse to use it. It is then better for him to use it in such a way that a fair assessment of its qualities is possible, rather than to try it with no such objective, so that when next the problem arises he is no better off than before.

After this long preamble I will leave, for the moment, the difficulties of the ethical question. It cannot be left for long, because at every stage of a trial on human subjects due consideration of ethical questions is necessary. There is both a science and an art of experimentation; in trials on human subjects the art is largely required to reconcile ethical and scientific considerations.

The principles of the clinical trial are the same as those of all sound experimentation; in R. A. FISHER's words, they are replication, randomisation, and control. Replication to reduce error, and to enable it to be measured; randomisation to avoid bias; control to enable comparisons to be made. These are the principles; how they can be applied in practice is best shown by considering in detail each stage of a clinical or field trial.

Such a trial will usually be first contemplated when either a new treatment of a certain disease has been proposed, or when it has been suggested that a well-established treatment of one disease may well also be successful in another. A well-known example of the first situation is the discovery of drugs having an anti-tubercular action in animals or *in vitro*, and possibly therefore to have advantages not offset by toxic side effects in man. An example of the second is the testing of the new broad-spectrum antibiotics as remedies in chronic conditions related to the acute conditions in which their efficacy is already established. A trial of this type with which I am associated at present is concerned with the prophylactic effects over several years of oxytetracycline in cases of early chronic bronchitis. The main distinction between these situations is that, in one, the new drug may turn out to have effects which are more harmful than beneficial, whereas in the other it is more likely that the range of effect will be between nothing and an advantage. There is an ethical point here which for the moment I will pass by.

In both situations the beginning of the plan is in defining the class of persons on whom the treatment is to be tried. The most careful definitions are needed, both to ensure that the persons included are suitable and also that the results of the trial shall be known to apply, without ambiguity, to persons in this class and not necessarily to persons in any other. Usually two extreme plans come to mind. The one is to define the trial group as persons suffering from a specific disease, in a specific range of severity, within a specified age-group, within a specified time since the onset of the disease, and so on ; to choose in other words a narrowly restricted group fulfilling rigorous criteria, which may be expected to be extremely homogeneous in composition and to respond to treatment in a uniform manner. The other alternative is to cast one's net widely, to include a wide (but still carefully defined) range of conditions and to include persons of all ages and both sexes whose condition falls within this range. Between these extremes the plan actually chosen must be found, as a compromise between the advantages and disadvantages of each. Clearly the uniformity of the first extreme will increase the chance of the trial establishing a result, and the result will need little or no interpretation. It will however be a result of limited value, applying only to this narrowly-defined subgroup of all persons whose treatment is in doubt. At the other extreme a result of wider applicability may be hoped for, but the risk of the trial being inconclusive will be greater, and there may be subgroups in which the interpretation of the results is uncertain. In the trial of prophylaxis in chronic bronchitis I have mentioned the compromise we reached was to use only men between 40 and 60 years old, whose bronchitis was of established degree but whose disability (measured by an objective test) was not great. In specifying the exact criteria to be satisfied we needed a list of fourteen requirements. All these were drawn up after a lengthy discussion between the participating physicians, in which the range of conditions for which the proposed treatment might be advantageous was balanced against the need to limit the scale of the trial and to make its results reasonably homogeneous.

The next stage of planning — it may actually run simultaneously with the first — is to decide in advance, and with equal care, the precise indices of improvement or worsening which will be used to assess the results. In agricultural field trials there is usually little or no choice open to the experimenter ; the useful indices of the effects of his fertilisers, or of the differences between his varieties, are usually obvious and limited in number. In medicine the opposite is true. Almost always a multitude of ways of assessing a subject can be thought of, some objective, some depending on subjective judgment, and all highly correlated. Fear of the confusing effects of variation in judgment from observer to observer has led many investigators to choose if possible objective measurements of the subjects' condition, at the expense sometimes of direct suitability. To assess the severity of an asthmatic subject's complaint of wheez-

ing and tightness in the chest may be both difficult and fraught with errors ; without unduly complicated apparatus it is possible to record his forced vital capacity, measure the resistance to airflow in his bronchi, and assess the diffusing capacity of his alveolar membranes, all with considerable accuracy and freedom from bias. Are these good measurements of the feeling of tightness in the chest, which the subject is interested in? If the answer to this question is uncertain, and in many such situations it is, it may be better to choose instead the more directly relevant, though subjective and rather unreliable, method of questioning and clinical examination by an experienced physician. Luckily, bias may be removed from such clinical assessments by a simple device which can very often be employed. If the subject is unaware of what treatment he has received, and if the clinical examination and other assessments are made by a physician who is also ignorant of the treatment given, the errors of the assessment will not be reduced, but they will be unbiased, affecting equally the assessments of every treatment group in the trial. This is the principle of what has been called the double-blind trial ; in some cases the single-blind trial, in which either physician or patient is kept in ignorance of the treatment given, will suffice to eliminate the risk of a biased assessment. By such means a single comprehensive and relevant judgment, or at the most two or three such judgments (of different aspects of the treatment), can be found and used as the basis for comparing subjects in different treatment groups.

Now, what are these treatment groups to be? In the simplest trial the effect of a single new treatment is to be discovered and compared with that of some other treatment. Ethical and practical requirements lead to the same conclusion when the question is faced of how to choose the other treatment, the control treatment ; it must be the best treatment that was available before the new treatment was proposed. This will be the treatment which will be supplanted if the trial shows the new treatment to be a success ; it is this treatment which patients might expect to receive, and physicians expect to use, in the absence of a new treatment. In some cases, less often now than previously, there is no established treatment to be discarded if the new treatment proves a success. In such cases it may be legitimate to use, as a control group, patients receiving no treatment at all. If this is done, difficulty may be found in making use of the blind or double-blind principle, although in some cases a placebo or dummy treatment can be used to conceal from subject and assessor that no real treatment has been given. Dummies and placebos have the further advantage of removing from the apparent effect of the new treatment any component which is really caused by attention, special care, or apparent treatment ; there are apparently few diseases in which this psychological element is absent.

A general rule which may help to guide one is that in general the patient should be in no way worse off from being included in a trial ; that had the

trial not existed he would anyway have received either the control treatment or the new one. In the trial of antibiotics in chronic bronchitis I have mentioned, two main comparisons were of interest ; the effect of long-term chemotherapy on the progress of the disease, and the long-term effect of quick and efficient short-term chemotherapy during occasional acute illnesses. Nothing was known of the consequences of continuous administration of antibiotics to people with this early degree of bronchitis, so we had no hesitation in giving half the subjects dummy tablets to enable an unbiased comparison to be made. Until the trial is over we are quite unsure of which group, if any, is the fortunate one! On the other hand it is well-known that attacks of acute bronchitis can be alleviated and their complications prevented by chemotherapy. We could not therefore withhold from subjects this accepted remedy. Instead one-half of each main group has been allocated to treatment by chloramphenicol during acute illnesses — a very effective but possibly hazardous drug — while the other half will receive sulphonamide, a safer drug which will prevent pneumonic complications without necessarily increasing the uncomplicated speed of recovery. Our trial is thus of a simple factorial design :

	Prophylaxis	
Oxytetracycline		Nil
Chloramphenicol	I	II
Therapy		
Sulphonamide	III	IV

in which groups I and III contrasted with II and IV will show the main effect of long-term treatment, while I and II versus III and IV will show the effect of the different treatments of acute attacks. We shall also be in a position to discover any differential effect of treatment according to whether or not prophylactic measures have been taken, in other words, any interaction.

It is probably true that in large-scale field trials in medicine no design more complicated than this one should be attempted. Many of the more complex designs developed for agricultural experiments would seem to be useful in medical applications, but they require knowledge — of the additivity of effects of treatment for example — which is so far lacking in medicine, and which, when it is acquired, seems rather likely to demonstrate the invalidity in medicine of many of the assumptions on which these designs depend. More complex designs can be used in small scale clinical trials — I shall mention some that I have found useful — but even then on occasion they have led to disappointing results. Human beings are irritatingly heterogeneous exper-

imental subjects; apart from differing amongst themselves they show an absurd reluctance to stay the same while you experiment on them.

In the bronchitis trial no great difficulty had to be overcome in utilising the double-blind principle. In a trial I and my colleagues have just completed of a remedy for the common cold there were no serious ethical difficulties, but concealing the treatment given from subject and assessor required some ingenuity. The treatments consisted of small doses of one or other of three antibiotics, chosen according to the sensitivity of the subject and given by mouth. All three looked different, and we had available two sorts of dummy tablets, one similar to one antibiotic, the other similar to a second. The effect was to be judged by the disappearance of the cold in three days — not an entirely objective matter although theoretically an all or none phenomenon. The subjects knew they were taking part in a trial, and were all suspicious that the treatment given to them was the dummy one. This would obviously tend to affect the report they gave after three days to the investigating physician, who also tended to form his own guess as to which treatment had been given. I decided that a really complicated system of confusing devices was necessary to avoid bias. I gave the various tablets twelve identifying numbers ; two each to the three active drugs, three to each of the dummies, as follows :

Tablet	Colour		
	Pink	Yellow	White
1			D ₁
2	D ₂		
3			D ₁
4	A ₁		
5		A ₂	
6	A ₁		
7		A ₂	
8	D ₂		
9			A ₃
10	D ₂		
11			A ₃
12			D ₁

Even if the subjects compared drug boxes it seemed to me unlikely that they would be able to sort out this confusion. They would find 5 boxes with pink pills, of which 2 were active, three inert ; 5 with white pills, with the same division ; and 2 with yellow pills, both active. I am satisfied that in fact no one, physician or patient, did discover which box contained which drug, and the trial ended with a satisfactorious significant advantage being

shown for the active drugs, which apparently succeeded in curing half the subjects to whom they were administered. The significant difference can be safely attributed to the drugs, but the estimated cure rate is not of course reliable, since it is affected by the subjects' and observers' biases and inaccuracies. In fact 23% of the colds treated with the dummy tablets — mostly sugar — were also said to be cured in three days. It may be that a quarter of all colds do in fact go in three days without treatment ; it may be that none do, but that a quarter of our sufferers were enthusiastic enough to persuade themselves that they were cured. We do not know, but we do know that active tablets increase the apparent cure rate to an extent which is unlikely to be due to chance.

The allocation of drugs to the numbers on the boxes in this experiment was done at random, using tables of random numbers. This brings me to the last, most important, ingredient of the proper clinical trial. Perhaps it is more in the field of medicine than in any other that randomness is assumed in the absence of a deliberate physical process of randomisation. Yet, as we have seen, the subjective element, with its tendency to produce bias, is particularly present in medical assessments. Often it is not realised how bias can creep in in the absence of true random selection. Physicians often claim that a series of cases collected from hospital records provides an unbiased sample of cases of a particular disease. They take perhaps every such case seen within a particular year. Then it is clear that such a series would tend to contain too many severe cases, too many complicated cases, to be representative. The physician has not made any selection, but nature, or society, has. In an exactly similar way it cannot safely be assumed that any naturally-occurring division of cases can form one basis of an allocation into treated and control groups ; I think it was BERKESON who remarked that the claim that it is hard to see how this division could be non-random may be more of a tribute to the lack of perspicuity of the claimant than to the real randomness of the division. Strict adherence to the principle of randomisation, generally by the use of random sampling numbers, is the only way to ensure lack of bias, and to achieve immunity from criticism of the trial on this score. In general the labour involved in randomising is little more than what is involved in any other method of allocation. Probably the simplest method is to prepare in advance a list of serial numbers to which the treatments have already been allocated randomly. As subjects are admitted to the trial and given the next vacant serial number the treatment is automatically determined ; the important thing is that the physician admitting the subject should not know at the time the treatment which he will receive.

Difficulties can arise. Some years ago I was concerned with a trial which was to discover if the operation of mitral valvotomy should be carried out in early cases of mitral stenosis, or whether it should wait until signs of serious disability became manifest. Several heart surgeons declared themselves quite

uncertain as to whether the early operation was advisable, and willing to operate or postpone operation on a basis of random allocation. So far so good. Unfortunately the second party to this investigation, the patient, also had an opinion as to the advantages of early operation. It was clear that only patients who were willing to have an immediate operation could be included in the trial. The usual procedure would be that the patient would be seen by several doctors, and finally by a surgeon, who, after making his investigations, would express his opinion that the patient would benefit from an immediate operation. The patient would then express willingness or unwillingness, and operation or farewells would follow. In order that, in our trial, the patients operated on should be exactly comparable with those kept under observation, both groups should have been willing, if necessary, to have an immediate operation. If only those operated on were certainly willing, it was possible that the controls would contain a disproportionate number of the fitter cases, or of the nervous cases ; subsequent assessment and comparison might be biased by such factors. It was necessary to insist, therefore, that the surgeon by some means satisfied himself of the willingness of the patients he judged suitable for operation to agree to operation, before opening a sealed envelope containing the result of the random allocation made by the statistician. The surgeons found this an awkward requirement, but they did manage to satisfy it somehow. I should like myself to have seen how the surgeon managed to refer to his envelope and give his randomised verdict without causing alarm and suspicion to arise in the minds of his patients.

Variations of the principle of simple randomisation are sometimes necessary or advisable. Of these randomisation within particular subgroups of the subjects is the most common. It may sometimes be thought advisable to ensure that the different treatment groups are comparable in respect of some major characteristic like age and sex. Provided that there is good evidence that the response to treatment is likely to differ markedly from one such group to another, randomisation within each group, so that equality of the treatment groups in these respects is ensured, will be advantageous. When there is no such evidence (and it is often lacking or unconvincing), pure randomisation is generally preferable. It must never be forgotten that the way in which randomisation is introduced determines the proper form of analysis, and if one introduces a multitude of subgroups (or strata) valid significance tests can be based only on comparisons within them, on numbers of subjects which may be rather small. The loss of sensitivity from this cause must be outweighed by the increased similarity of persons within a stratum for the procedure to be worthwhile. In general stratification by age and sex is the most that should be attempted ; in my experience it is surprising how little is gained by balancing treatment groups in this way for such factors as severity of condition or duration of symptoms. Apart from anything else it is common for a certain

number of subjects to be withdrawn, or to withdraw themselves, from the trial during its course, so that what begins as a carefully-balanced plan ends in a very different state. When this happens valid statistical analysis may require the omission of the results from corresponding groups within the affected strata, even though the stratification may appear from these results to have been unnecessary. It is useless to use a plan in which elaborate precautions have been taken to ensure accuracy, if the assessment of the results can be done only by abandoning correspondingly accurate tests of significance. It is in general better to know the accuracy of your results, however low, than to believe them to be very accurate but to have no means of demonstrating it.

I have now dealt in more or less detail with all the essential ingredients of the planning of a clinical or field trial. There are many more points which arise in practice at each stage ; it would be possible to deal with them exhaustively, but only I fear at the expense of causing you much boredom. I believe that once one has a clear picture of the principles of a clinical trial one can deal with difficulties as they arise or as they are foreseen, and simplify or elaborate the plan and its execution without infringing the simple rules of sound experimentation. One's objectives are clear ; they are to evaluate the effects of one or more treatments or drugs on human subjects in a defined condition. The comparative method is to be used, and the comparisons made are to consist only of differences caused by the drugs themselves or by random error. This random error must be calculable in terms of its probable effect on the results ; in other words, tests of significance must be possible. All this must be achieved without transgressing the ordinary requirements of medical ethics. I hope I have persuaded you both that this is possible, and that at the same time it requires rather a lot of care.

I would like to turn now to considering other kinds of experimental design which could be used to test the effects of treatment on human subjects, especially when the numbers to be used are small. Recently much has been heard of sequential analysis as a suitable device for this purpose. In sequential analysis the number of subjects used is determined, not in advance, but by the results themselves. It is most suited to investigations in which the results of treatment can be measured soon after the subject is admitted to the trial. In such a situation the relative likelihood of the results obtained on successive subjects on two or more hypotheses is calculated, and when this reaches a pre-determined level the admission of subjects is stopped, and the most likely hypothesis accepted. The method is extremely economical in the number of subjects it requires — in a trial I once conducted only 8 subjects were needed to reject a hypothesis about the relative merits of two dosage-levels of a new bronchodilating drug and a standard drug. I have come to think, however, that the method is not an appropriate one for most purposes arising in medical research. It is capable, strictly, of providing only a means of choosing between

a number of specified hypotheses, and not of others at the time unspecified. Thus it could be used to establish if the additional cure rate of a new drug was, say, at least 10% more than that of an old one ; it cannot, strictly, provide an estimate of the actual cure rate of the new drug, nor, with controlled probability of error, establish at the same time whether the drug satisfied any other criterion of success. The method is suited, primarily, to giving an objective basis to a plan for choosing between hypotheses. It is a sorting procedure, not a way of learning from experimental data.

Of the conventional experimental designs one must as I have said beware of those which depend critically on an exactly additive model. It is seldom that the effects of drugs, differences between subjects, and so on, are additive in the scale of measurement of the original data, and finding a transformation to achieve additivity can be extremely troublesome. Designs which are balanced only as a result of the cancelling-out of additive effects are therefore potentially misleading and need critical examination. It is so easy to make apparently appropriate calculations and produce an analysis of variance which apparently isolates the factors of interest from those which are a nuisance. One of the best guides to the validity of an analysis is the behaviour of the residuals, the differences between the values predicted by the treatment and other effects, and the actual data themselves. Irregular behaviour of these residuals is a strong warning that the analysis is invalid.

With these precautions always kept in mind, experimental designs such as Latin and Youden Squares can be of great help in small-scale clinical trials, especially when the same subject can be investigated after a number of different treatments or drugs. When these treatments have an effect which is strictly temporary, the same subject provides a measure of their effect which is far less variable than the measure provided by testing different subjects with different treatments. With a Latin Square design differences between subjects and between other disturbing factors, such as observers or days of the week, can be eliminated from the error of the assessments to produce, even in a very small-scale trial, remarkably accurate estimates.

When it is possible that a preceding treatment may affect the result of the treatment under test, the special forms of Latin Square introduced by B. J. WILLIAMS can be very useful. These enable estimates of the residual effects of treatment to be made, and, if they are material, enable corrected estimates of the main effects to be made and valid tests of significance. Latin Squares of this type were used by FRASER ROBERTS in a trial of tranquillizing drugs in psycho-neurosis. Five such drugs, and a dummy tablet, were tested against each other, each patient receiving each drug in turn for a fortnight. The assessment of the drugs was subjective, each patient recording his opinion on a five-point scale, and it was obviously possible that one effect of a particularly good or bad drug in one period might be to diminish or enhance the

patients' subjective response to the drug given in the next period. The order of administration was accordingly arranged to follow the pattern of one of WILLIAMS's Latin Squares, and estimates free from this possibly disturbing effect were obtained. I have found these designs useful in the evaluation of broncho-dilating drugs, where a similar carry-over effect, subjective or objective, might also be expected. With twelve subjects three such drugs were tested and evaluated to a satisfactory degree of accuracy, significant differences being established.

These are some examples of experimental plans which have been used successfully. In general simplicity should be the dominating principle, complex designs being introduced only when they are essential to achieve the objectives of the investigation. Apart from other considerations, work destined to be of interest to a purely medical audience must usually be presented in a way which does not require an extensive knowledge of statistics for its proper appreciation. Many standard experimental designs can be understood, intuitively, without a knowledge of least squares or maximum likelihood ; their symmetry and balance is obvious, and it can be guessed how the statistician has utilised these properties to improve the accuracy of the experiment. When the balance is not obvious, difficulty in understanding and reluctance to accept the results may be expected!

I should perhaps say something of the problems arising during the conduct of a clinical trial. These are numerous, but are not usually particularly biometric in character. They usually arise from difficulties experienced in adhering closely to the plan of the trial, in making the agreed observations and measurements at the agreed times, in maintaining the collaboration of patients and, if several are taking part, of physicians also, and in keeping records in a standard way, a way carefully determined before the beginning of the trial. As anyone will know who has ever searched through past case-records, it is rare to find a set which is complete in every way, even when the same person has been keeping records throughout. Better ways of recording some observations will have been discovered and adopted, at the expense of making the early and late records no longer comparable. Certain observations will have been discarded as useless, others incorporated when their advantages are perceived. None of this must occur when the records are being kept for a clinical trial ; the exact way of recording must be settled in advance, preferably making use of a special form for the purpose, and frequent checks must be made to ensure that those rules are being kept. Ideally someone of obsessional temperament should be made responsible for this duty throughout ; the annoyance he will cause the participants will be more than justified if at the end a set of complete and accurate records is available for analysis.

In designing the record sheet or card attention should be given to the smallest details, even to the manner in which measurements are to be rounded

off. An example which I am fond of quoting is that of blood pressure ; the usual type of sphygmomanometer, at least in my country, is marked in units of 2 mm of mercury, with the pressures shown at every 10 mm. Some physicians record to the nearest 10 mm, some to the nearest 5 mm, some to the nearest 5 mm below. Thus a systolic pressure recorded as 150 mm Hg means in the one case something between 145 and 155, in the second something between $147\frac{1}{2}$ and $152\frac{1}{2}$, in the third something between 150 and 155. If all three methods are used simultaneously small but unnecessary biases will be introduced which can be important when large groups are being compared ; the method to be used must be specified and adhered to. Incidentally, there is no doubt in my mind that the third of these methods is the best. In the first the accuracy is plus or minus 5 mm Hg, in the second it is $\pm 2\frac{1}{2}$ mm Hg, but the observer has to visualise imaginary rulings at every $1\frac{1}{4}$ and $3\frac{3}{4}$ scale divisions ; in the third the accuracy is again $\pm 2\frac{1}{2}$ mm Hg but only and imaginary half-way mark has to be visualised. The task is easier, and the accuracy actually achieved probably greater.

Such are the details which should be discussed and decided in advance ; some hours spent on them may save many which would otherwise be spent trying to interpret incomplete and conflicting data.

I have said little about the analysis of the results of a clinical or field trial. This is because in a well-designed experiment the mode of analysis is usually obvious. It is obvious which comparisons are relevant in comparing the different treatments, which are related to disturbing factors whose effects can be eliminated, and which are comparisons among experimental subjects treated in every way alike, being therefore, since randomisation was introduced, strictly known to be due to random error. In the planning of the trial it was decided what should be analysed, what relevant measurements should be taken. I would like to conclude this somewhat discursive paper with a suggestion that greater care can often be taken, when a trial has been completed, in choosing the statistical indices which are to summarise the results.

The important word here is "summarise". Some amount of reduction of the data is necessary if the results are to be comprehended ; it does not follow, however, that an arithmetic mean or a percentage is always required. There is I believe a tendency nowadays to forget that an average, calculated in the same manner, can nevertheless have two distinct meanings. When a scientist measures something, a weight or a distance, he repeats his measurements, and, if they vary, he may take an average and use this as his final figure. This is because he believes that what he is measuring is constant, and that the variations he obtained are irrelevant error. When we measure the performance of a number of human subjects, and it varies, we do not know that this variation is unreal or irrelevant ; in fact we usually suspect that it is real, and we must not forget that it may be relevant. In taking an average we are conveniently

summarising part of the findings ; we must not forget to look at the part which is being left out. As an example of how failure to do this may be somewhat misleading I would like to refer to a paper by DREW, COLQUHOUN and LONG which appeared in the British Medical Journal. They carried out a trial of the effects of alcohol on driving ability, using five doses of alcohol (including zero) and five subjects, the doses being arranged in a Latin Square, and the whole being replicated eight times, so that 40 subjects in all were tested. The results, as might be expected, showed a steady average decline in performance with increasing blood level of alcohol. The full details of this average change were reported in the summary of the paper, and have been extensively quoted since as supporting evidence for the urgent need to reduce drunken driving. The paper indeed provides firm support to the idea that reducing the number of persons who drive after drinking even small quantities of alcohol would reduce the number of road accidents. The paper contains more than this, however ; the authors very properly report the variation in effect of alcohol on the individual subjects, and we find that no less than ten subjects, 25%, reduced the number of errors they made ; eight, 20%, showed less erratic steering-wheel movements, while twenty, 50%, reduced their speed. All this is of course compatible with the average decline in performance reported, and it is this average which is of most importance from the point of view of road safety. I think it is a pity, however, that the authors did not put some of the individual findings into their summary as well ; the summary is the part of the paper most widely read and remembered, and I suspect that few people who looked at this paper would remember afterwards what curious and interesting variations from the average behaviour were found.

In a trial in which treatments of a disease are being compared it is obviously even more important that the behaviour of individual subjects should not be lost sight of while the average behaviour is discussed. If a significant increase in average cure rate was made up of some 75% of subjects who did a little better and 25% who did much worse one would not necessarily feel that a great advance in therapeutics had been achieved. We must remember then that our results consist of a whole frequency distribution ; its average is one of its important characteristics but it is not the only one that needs to be looked at. The statistician is perhaps particularly inclined to forget this fact ; calculations made with averages are usually far simpler than those made with other aspects of the data. The physician who insists on noting the curious behaviour of individuals is not just being unscientific or showing a lack of statistical knowledge ; we should be reminded by him that that convenient fiction, the average man, is a fiction, and can not usually be found taking part in clinical trials.

I think I have said all that I wish to say ; I hope that some at least of what I have said may have interested you. I shall attempt no summary of

my remarks, except to remind you once again that experimentation is an unavoidable part of the practice of medicine ; that inefficient experimentation subjects must be unethical ; that efficient experimentation can be unethical ; that biased judgments will be likely unless special steps are taken to avoid them ; that the errors of experimentation must be sharply distinguished from the real variability of the human animal ; and, finally, that clinical trials of simple but careful design have made and are continuing to make great advances in the art and science of medicine.

SUMMARY

All new remedies or prophylactic measures must at some time be tested on human subjects. The testing can either be done unsystematically, by occasional trial and clinical assessment, or systematically, by a carefully-designed experiment in which the factors which could distort the results are as far as possible allowed for in the design. If there are any valid objections at all to experimentation on human subjects they apply to the unsystematic, uncontrolled experiment rather than to the planned clinical trial.

Before a clinical trial it is important to define precisely its several components, for example the disease-group to be treated, the assessments to be made, and the criteria of success to be used. When this is done, the results of the trial will be clear and unambiguous ; it will be seen, often without complicated analysis, what success has been achieved, and to what sort of subject the results apply.

Considerable care has to be taken to ensure that bias is eliminated from the results. A device which is useful for this purpose is the double-blind principle, in which neither patient nor assessor is aware of the treatment given. This cannot always be used, but when it can (by introducing dummy treatments, and separating the treatment itself from its assessment) freedom from bias is almost ensured.

In general the principles to be followed are the same as those which constitute sound experimental design in all the sciences : randomisation, replication, and control. In medicine the more complicated experimental designs are not usually suitable ; simplicity of plan should always be the objective, and complexity introduced only when it cannot be avoided if valid results are to be obtained. In small-scale trials the use of the patient as his own control may greatly increase the accuracy ; designs such as the Latin Square can be successfully employed.

It should not be forgotten that the trial is concerned not only with the average subject, but with all subjects of the defined group ; the results need careful scrutiny to make certain that a result which is favourable on the average is not seriously disadvantageous to some individuals. In this respect the clinical trial, using human subjects, differs sharply from most experiments in biology.

REFERENCES

- DREW, G. C. COLQUHOUN, W. P., and LONG, H. A. : *Effect of small doses of alcohol on a skill resembling driving*. Brit. med. J. 2., 993 (1958).
- FISHER, R. A. : *Cigarettes, cancer and statistics*. Centennial Review of Arts and Science, East Lansing, USA 2., 151. Spring 1958.
- HILL, A. BRADFORD : *The problems of experiments in man*. J. R. Inst. publ. Hlth. 21., 177 (1958).
- KILPATRICK, G. S. and OLDHAM, P. D. : *Calcium chloride and adrenaline as bronchial dilators compared by sequential analysis*. Brit. med. J. 2., 1938 (1954).
- RAYMOND, M. J., LUCAS, C. J., BEESLEY, M. L., O'CONNELL, B. A. and ROBERTS, J. A. F. : *Trials of five tranquillising drugs in psychoneurosis*. Brit. med. J. 2., 63 (1957).
- WILLIAMS, E. J. : *Experimental designs balanced for the estimation of residual effects of treatments*. Aust. J. Sci. Res. 2., 149 (1949).

ACTA MEDICA

ТОМ XIV — ВЫП 3

РЕЗЮМЕ

ЗНАЧЕНИЕ УДАЛЕНИЯ СЕЛЕЗЕНКИ В ЛЕЧЕНИИ ЭССЕНЦИАЛЬНОГО ЛЕГОЧНОГО ГЕМОСИДЕРОЗА

Б. ШТЕЙНЕР

Эссенциальный легочный гемосидероз вплоть до последних лет рассматривался смертельным заболеванием. Автор пытался лечить эту болезнь путем удаления селезенки. Впоследствии он нашел в литературе еще данные о трех подобных случаях, при которых удаление селезенки проводилось до описываемого случая. В то время как средняя продолжительность жизни не леченых больных, страдающих эссенциальным легочным гемосидерозом, считая с начала болезни, оценивается на 2,9 лет, то этот срок у больных с удаленной селезенкой гораздо больше. Так напр. три больные с удаленной селезенкой живут уже больше $11\frac{1}{2}$, 8 лет. Эти больные были $8,6\frac{1}{2}$ и 5 лет после операции в прекрасном состоянии. В собственном случае автора из «дыхательной калеки» (*respiratoru cripple*) стал веселым ребенком, посещавшим школу и у которого рецидивы заболевания были значительно менее тяжелые, чем опасные кризисы до удаления селезенки. Он жил 8 лет, из них 6 лет после удаления селезенки. В настоящее время автор имеет сведения о 13 случаях с удаленной селезенкой. Из них 10 еще живут, а 3 умерли. (Один из умерших страдал уже 6 лет до операции *sog pulmonale*. По мнению автора в лечении больных, страдающих эссенциальным легочным гемосидерозом удаление селезенки следует дополнять дачей предниsona. Лечение преднисоном необходимо начинать уже до операции, а затем для предотвращения рецидивов еще длительное время продолжать большими дозами. В лечении эссенциального легочного гемосидероза автор считает неправильным принцип *«see and wait»*, то есть «наблюдать и ждать».

ОДНОВРЕМЕННОЕ ЗАБОЛЕВАНИЕ ТУБЕРКУЛЕЗОМ КОСТЕЙ И ЛЕГКИХ КАК ТЕРАПЕВТИЧЕСКАЯ ЗАДАЧА

А. ПАПП, Т. РИШКО и Ш. СЕМАН

В ходе исследования проблем терапевтической задачи в случае больных, страдающих одновременно туберкулезом костей и легких, авторы установили, что целесообразнее всего одновременное лечение многогнездных очагов. По их мнению не следует отказаться от оперативных вмешательств, да даже удаление из организма очага, содержащего большое количество гноя и представляющего большую токсическую опасность, оказывает благоприятное действие на защитную способность больного против имеющегося другого очага. Лечение таких больных успешнее всего проводимо в таких лечебных заведениях, где имеются профессиональные и вещественные предпосылки для консервативного и хирургического лечения обеих локализаций.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ ВОПРОСА О ПАТОГЕНЕЗЕ ПОЧЕЧНОГО ШОКА

Г. ЭРДЕИ, А. ФИШЕР, В. С. ХЕРМАНН, Л. ТАКАЧИ-НАДЬ и И. ВАРГА

I. Изменения, возникающие на действие впрыскивания чужеродных белков

В целях выяснения патогенеза изменений трубочек при почечном шоке авторы проводили опыты на 125 кроликах. Результаты следующие:

1. Внутривенная или внутриартериальная инъекция чужеродных веществ, как гемоглобин, сыворотка, фибриноген, далее овальбумин и эдестин, обуславливает либо общее, либо только частичное изменение трубочек.

2. После предварительного искусственного повышения чувствительности организма в большинстве случаев вторичная инъекция упомянутых белков вызывает типичное для нефроза изменение эпителия канальцев.

3. Изменения отчасти безусловно патологические и проявляются в некрозе, щелущении, интерстициальном отеке, а отчасти в наскоплении белков, причиной чего является замедленное удаление реабсорбированных белков.

4. Фарадическое раздражение почки и одновременное внутривенное введение гемоглобина обуславливают нефротические изменения, в то время как гемоглобин сам по себе не вызывает изменения. Аллергические изменения почечных канальцев были предотвращены дibenамином, введенным до второйной инъекции. Эти наблюдения указывают, что в почечном шоке первично появляется ишемия.

5. Исследования, проведенные белками различной величины молекул, не раскрыли никаких закономерностей в нефротическом действии. На действие внутривенного введения фибриногена возникли парапротенимический гломерулит и нефроз.

6. Возникающие на действие второйной инъекции чужеродной сыворотки изменения канальцев оказались вследствие одновременного внутривенного впрыскивания гемоглобина более выраженным.

7. Согласно исследованиям авторов в возникновении почечного шока большую роль играют аллергические анафилактические процессы.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ ВОПРОСА О ПАТОГЕНЕЗЕ ПОЧЕЧНОГО ШОКА

Г. ЭРДЕИ, А. ФИШЕР, Л. ТАКАЧИ-НАДЬ и И. ВАРГА

II. Изменения канальцев, возникающие на действие введения почечного гомогенизата и стрептококков.

1. После впрыскивания в почечную артерию гомологичного почечного гомогенизата или убитых стрептококков типа A₁₂ не возникли никакие или только незначительные изменения канальцев.

2. После повышения чувствительности организма смесью гомологичного гомогенизата почек и убитых стрептококков типа A₁₂, вторичная инъекция обуславливает также клубочковые и канальцевые изменения, в то время как после сенсибилизирования только гомогенизатом почек возникали лишь изменения канальцев средней тяжести.

3. Отделенные дифференциальным центрифугированием средние фракции гомогенизатов почек, даже после предварительного сенсибилизирования не показывают особенного нефроокисического действия.

ИССЛЕДОВАНИЕ ИЗОТОПАМИ ЛИМФООБРАЩЕНИЯ ПЕЧЕНИ ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМ ХРОНИЧЕСКОМ ПОРАЖЕНИИ ПЕЧЕНИ

Л. ВЕГ, Л. КОЧАР, Л. ԿԵՐՏԵՍ и И. САТАИ

Авторы исследовали лимфообращение печени на здоровых и предварительно обработанных CCl_4 собаках с повреждением печени. Они проводили исследования с отмеченным коллоидным серебром (Ag^{110}). После воротного введения изотопа было в 30-минутных

интервалах определено содержание изотопа в крови и в лимфе, далее по окончании исследования также в асцитической жидкости. Количество выделенной через грудной проток в течение трех часов лимфы показывает — по сравнению с нормальными контролями — 59%-ое повышение. Специфическая активность в лимфе была тождественной в обеих группах, как в нормальной группе, так и в группе собак с поврежденной печени. Содержание изотопа в асците, как и его специфическая активность, были одинаковыми с той лимфой. В случае хронического поражения печени, поскольку появляется образование асцита, можно на основе результатов авторов полагать, что изотоп вытекает через лимфатические сосуды печеночной капсулы.

ДЕЙСТВИЕ ВЫТЯЖКИ CRATAEGUS НА ВЕНОЗНОЕ ДАВЛЕНИЕ И НА ПОЯВЛЕНИЕ ЛЕГОЧНОГО ОТЕКА ПРИ СЕРДЕЧНО-ЛЕГОЧНОМ ПРЕПАРАТЕ СТАРЛИНГА

А. Г. Б. КОВАЧ, М. ФЕЛЬДИ и Л. ФЕДИНА

Вытяжка Crataegus (Esbericard) статистически сигнификантно оттягивает появление легочного отека и снижает повышенное венозное давление на сердечно-легочном препарате Старлинга.

О КОЛЕБАНИЯХ АВИДИТЕТА ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ К ИОДУ

Ш. ФАЗЕКАШ, Л. КЕРТЕС и ДЬ. ПЕТРАШ

Авторы исследовали на эвтиреоидных особах изменение авидитета щитовидной железы к иоду при повторяемых после 7 дней измерениях одн часового и 24 часового приема I^{131} . Они установили, что функция щитовидной железы показывает количественные и качественные колебания. Выдвигается проблема диагностической оценки колебаний.

ЗНАЧЕНИЕ НЕДОСТАТОЧНОСТИ ЛИМФООБРАЩЕНИЯ В ПАТОЛОГИИ ПОЧЕК ЛИЦ ПОТЕРПЕВШИХ ОЖОГ

Ф. РЕНЬИ-ВАМОШ и Л. ХАРШАНЬИ

1. В интерстиции почек лиц после ожога часто наблюдается отек.
2. Несмотря на отек, лимфатические сосуды едва или совершенно не расширены, значит, лимфообращение недостаточное.
3. Недостаточность приводит к застою отека (белков), к образованию новой соединительной ткани. Данный процесс способствует поражению почек.

ДЕЙСТВИЕ ДИБЕНАМИНА НА ВЫЗВАННЫЕ НИКОТИНОМ ИЗМЕНЕНИЯ ЭКГ

М. ПАПП и Ф. ШОЛЬТИ

В опытах на собаках было установлено, что вызванные никотином изменения ЭКГ можно предотвратить дibenамином. Согласно результатам исследования авторов изменения ЭКГ, вызванные никотином, по всей вероятности возникают вследствие обусловленного никотином повышения симпатического тонуса, а не вследствие суживающего действия, оказанного на коронарную артерию. В возникновении вызванных никотином изменений ЭКГ и аритмий роль играет также повышение тонуса блуждающего нерва

САМОПРОИЗВОЛЬНОЕ ВЫДЕЛЕНИЕ БЕНЗОЙНОЙ КИСЛОТЫ У ПОЧЕЧНЫХ БОЛЬНЫХ

М. ФЕЛЬДИ, Е. ШТАРК, И. РЕВ, К. МИХАЙ, Р. ХЕРМАН и З. РЕФИ

У почечных больных наблюдается самопроизвольное выделение бензойной кислоты. В случаях, сопровожденных низкой клубочковой фильтрацией, данная аномалия накапливается.

КЛИНИЧЕСКИЕ И МЕСТНЫЕ ИСПЫТАНИЯ

П. Д. ОЛЬДХЕМ

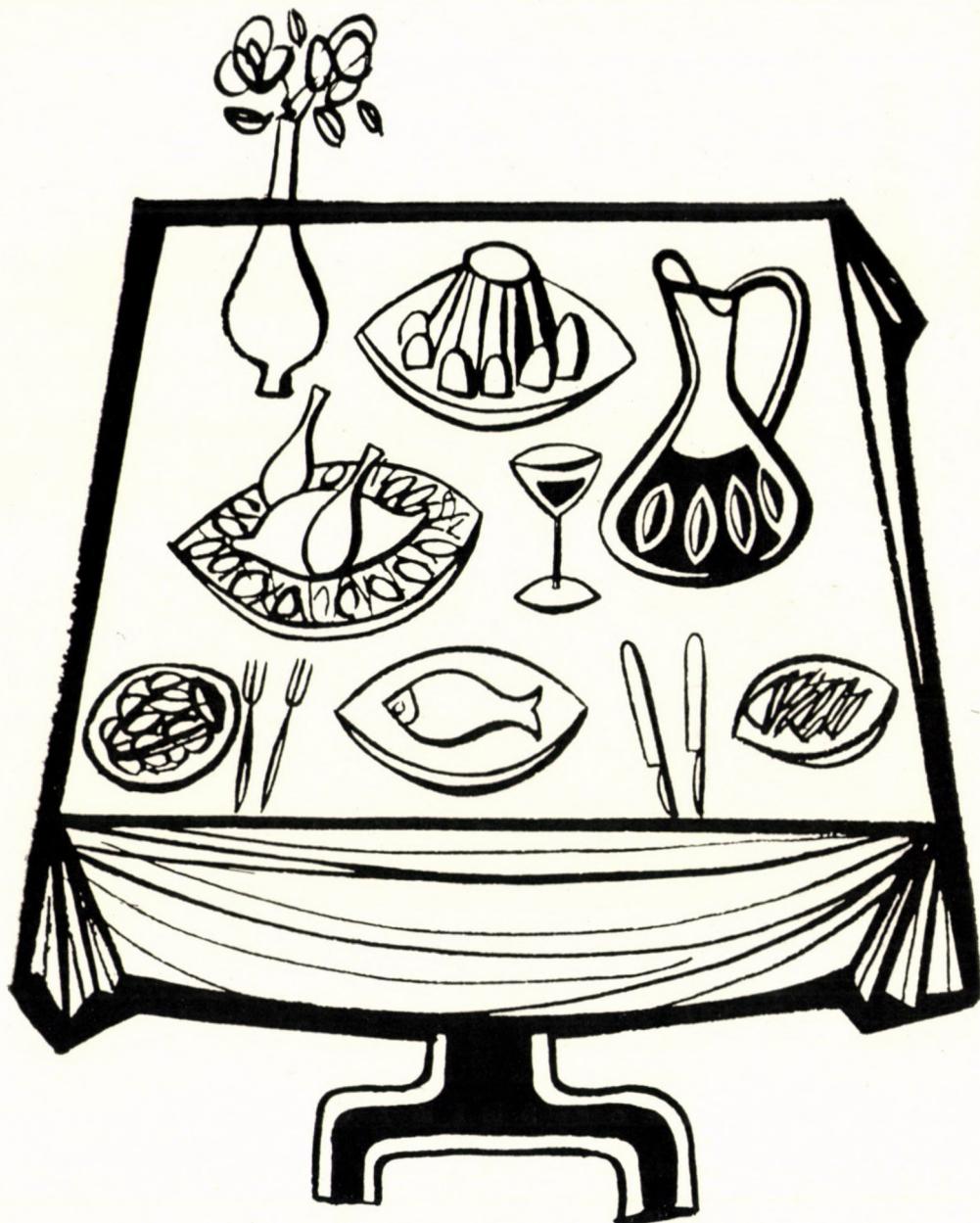
Каждое новое лекарство или новый профилактический прием в свое время следует испытать также и на человеке. Испытание можно провести бессистемно, посредством случайного испытания и клинической оценки, либо систематично, тщательно разработанным опытом, при котором все факторы, которые могут исказять результаты, по возможности учитываются при определении экспериментального порядка. В случае наличия логических возражений против испытания на человеке, применяется скорее бессистемный способ, без контроля, чем разработанное клиническое испытание.

Перед клиническим испытанием весьма важно точное определение различных компонентов испытания, напр. группы заболеваний, предназначеннной для лечения новым лекарством, проводимых испытаний и применяемых критерий. При соблюдении этого условия испытание будет ясным и однозначным. Часто бывает, что без сложного анализа становится ясным, какой успех достижим, и к каким субъектам результаты относятся.

Необходимо тщательно заботиться также о том, чтобы из результатов изъять отклонения, ошибки. Для достижения этой цели, весьма полезным средством оказался тот принцип, при котором ни больного ни испытателя не ставят в известность о применяемом лечении. Это не всегда проводимо, однако если имеется возможность (псевдо-лечениями и отделением лечения от его оценки), то изъятие отклонений почти-что обеспечено.

В общем применяемые принципы те же, как в случае основательного экспериментального порядка при всех отраслях науки: выбор, повторение и контроль. В медицинской науке более сложные экспериментальные порядки, как правило, непригодны; всегда следует стремиться к простоте плана, и сложные планы следует применять только в том случае, если это непременно необходимо для достижения действительных результатов. При испытаниях, проводимых на небольшой области, в значительной степени повышается точность использованием самых больных в качестве контроля. Постановку такого плана, как напр. латинские квадраты (статистический способ) успешно можно применять.

Не следует упускать из вида, что испытание относится не только к средним субъектам, а ко всем членам определенной группы; необходима основательная проверка результатов в целях выявления того не оказываются ли новые средства при благоприятных средних результатах сильно вредными для отдельных лиц? В этом смысле клинические испытания, проводимые на людях, резко отличаются от физиологических опытов.



YOU CAN ENJOY

the Pleasures of a Plentiful Board again with the Help of

GASTROPIN

4-Biphenylmethyl-(DL-tropeyl- α -tropinium)-bromide

Anticholinergic

Spasmolytic

Gastric and duodenal ulcers

Gastritis

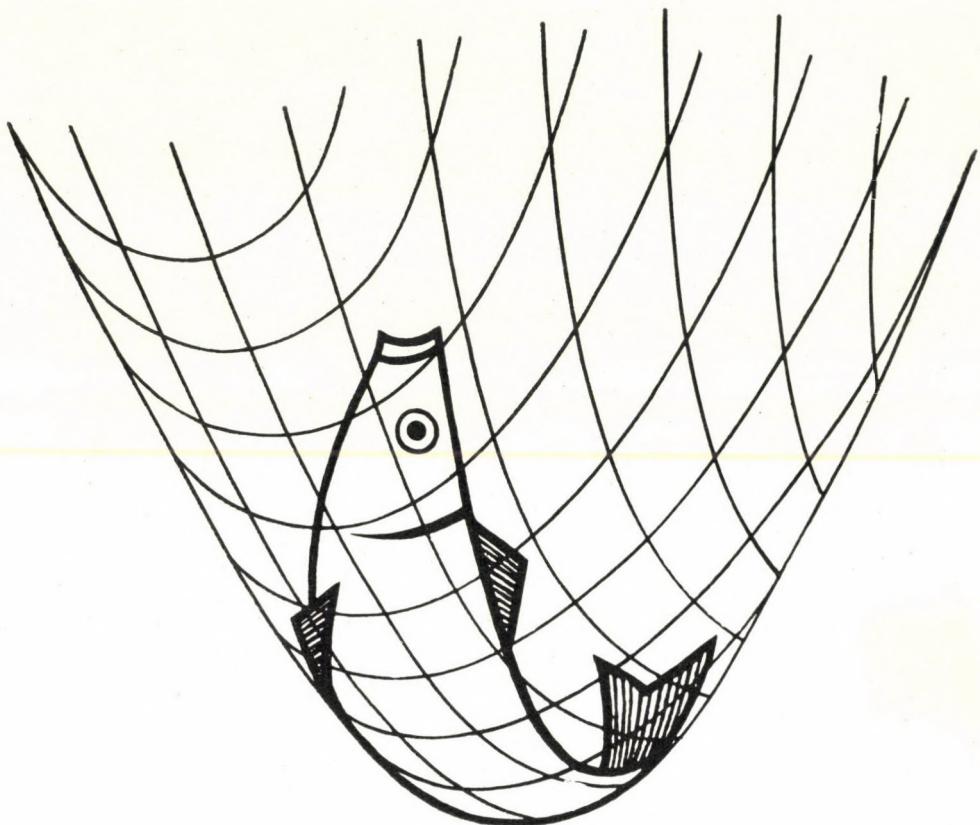
A m p o u l e s

T a b l e t s

United Works of Pharmaceutical and Dietetic Products

B U D A P E S T

H U N G A R Y



Neues Analeptikum
ATMUNGSAKTIVATOR

K A R I O N
(früher SPIRACTIN)

Wirkung stärker und anhaltender als bei Lobelin

Kumuliert nicht!

Asphyxie der Neugeborenen · Vergiftungen

Ampullen mite und forte

CHEMISCHE FABRIK GEDEON RICHTER
B U D A P E S T

A New Hungarian Cytostatic

DEGRANOL-CHINOIN (BCM)

1,6-bis-(beta-chloroethylamino)-1,6-desoxy-D-mannite-dihydrochloride

Chronic lymphoid leukaemia

Lymphogranulomatosis (Hodgkin's disease)

Lymphosarcoma · Lymphadenoma

Chronic myeloid leukaemia

Reticulosarcoma · Myeloma

MEDIMPEX

Budapest, 502 · P. O. B. 34. · Hungary



The *Acta Medica* publish papers on medical science in English, German, French and Russian.

The *Acta Medica* appear in parts of varying size, making up volumes.

Manuscripts should be addressed to :

Acta Medica
Budapest, VIII. Korányi S. u. 2/a, I. Belklinika

Correspondence with the editors and publishers should be sent to the same address.

The rate of subscription to the *Acta Medica* is 110 forints a volume. Orders may be placed with "Kultura" Foreign Trade Company for Books and Newspapers (Budapest VI. Népköztársaság útja 21. Account No. 43-790-057-181) or with representatives abroad.

Les *Acta Medica* paraissent en français, allemand, anglais et russe et publient des mémoires du domaine des sciences médicales.

Les *Acta Medica* sont publiés sous forme de fascicules qui seront réunis en volumes.

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

Acta Medica
Budapest, VIII. Korányi S. u. 2/a, I. Belklinika

Toute correspondance doit être envoyée à cette même adresse.

Le prix de l'abonnement est de 110 forint par volume. On peut s'abonner à l'Entreprise du Commerce Extérieur de Livres et Journaux «Kultura» (Budapest VI. Népköztársaság útja 21, — Compte-courant No. 43-790-057-181) ou à l'étranger chez tous les représentants ou dépositaires.

«*Acta Medica*» публикуют трактаты из области медицинских наук на русском, немецком, английском и французском языках.

«*Acta Medica*» выходят отдельными выпусками разного объема. Несколько выпусков составляют один том.

Предназначенные для публикации рукописи следует направлять по адресу :

Acta Medica
Budapest, VIII. Korányi S. u. 2/a, I. Belklinika

По этому же адресу направлять всякую корреспонденцию для редакции и администрации.

Подписная цена «*Acta Medica*» — 110 форинтов за том. Заказы принимает предприятие по внешней торговле книг и газет «Kultura» (Budapest VI. Népköztársaság útja 21. Текущий счет № 43-790-057-181) или его заграничные представительства и уполномоченные.

INDEX

- Steiner, B.: The Value of Splenectomy in the Treatment of Essential Pulmonary Haemosiderosis* 211
- Papp, A., Riskó, T. und Széman, S.: Gleichzeitiges Vorkommen von Knochen- und Lungen-tuberkulose als therapeutische Aufgabe* 227
- Erdélyi, G., Fischer, A., Hermann, V. Sz., Takácsy-Nagy, L. und Varga, I.: Experimentelle Untersuchungen über die Pathogenese der Schockniere. I* 247
- Erdélyi, G., Fischer, A., Takácsy-Nagy, L. und Varga, I.: Experimentelle Untersuchungen über die Pathogenese der Schockniere. II* 263
- Végh, L., Kocsár, L., Kertész, L. und Szatai, I.: Isotope Studies on the Lymphatic Circulation of the Liver in Chronic Liver Lesion* 271
- Kovách, A. G. B., Földi, M. und Fedina, L.: Die Wirkung eines Crataegusextraktes auf den venösen Druck und auf das Erscheinen eines Lungenödems beim Starlingschen Herz-Lungen-Präparat* 279
- Fazakas, S., Kertész, L. und Petrányi, Gy.: Über die Schwankungen der Jodavidität der Schilddrüse* 287
- Rényi-Vámos, F. und Harsányi, L.: Die Bedeutung der Lymphströmungsinsuffizienz in der Nierenpathologie der Brandverletzten* 293
- Papp, M. and Solti, F.: Influence of Dibenamine on Nicotine-induced ECG Changes* 297
- Földi, M., Stark, E., Rév, J., Mihály, K., Herman, R. und Réfi, Z.: Spontane Benzoesäure-ausscheidung bei Nierenkranken* 303
- Oldham, P. D.: Clinical and Field Trials* 313

301.158

ACTA MEDICA ACADEMIAE SCIENTIARUM HUNGARICAE

ADIUVANTIBUS

A. BABICS, P. GEGESI KISS, P. GÖMÖRI, Ö. KERPEL-FRONIUS,
I. KÖRNYEY, Ö. RAJKA

REDIGIT

I. RUSZNYÁK

TOMUS XIV

FASCICULI 4



1959

ACTA MED. HUNG.

ACTA MEDICA

A MAGYAR TUDOMÁNYOS AKADÉMIA
ORVOSTUDOMÁNYI KÖZLEMÉNYEI

KIADÓHIVATAL: BUDAPEST V. ALKOTMÁNY UTCA 21.

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

Az *Acta Medica* változó terjedelmű füzetekben jelenik meg, több füzet alkot egy kötetet.

A közlésre szánt kéziratok a következő címre küldendők:

Acta Medica

Budapest, VIII. Korányi S. u. 2/a, I. Belklinika

Ugyanerre a címre küldendő minden szerkesztőségi levelezés.

Az *Acta Medica* előfizetési ára kötetenként belföldre 80 forint, külföldre 110 forint. Megrendelhető a belföld számára az „Akadémiai Kiadó”-nál (Budapest V. Alkotmány utca 21. Bankszámla: 05-915-111-46), a külföld számára pedig a „Kultúra” Könyv és Hírlap Külkereskedelmi Vállalatnál (Budapest VI. Népköztársaság útja 21. Bankszámla 43-790-057-181), vagy annak külföldi képviseleteinél, bizományosainál.

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

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

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

Acta Medica

Budapest, VIII. Korányi S. u. 2/a, I. Belklinika

An die gleiche Anschrift ist auch jede für die Redaktion bestimmte Korrespondenz zu richten.

Abonnementspreis pro Band: 110 Forint. Bestellbar bei dem Buch- und Zeitungs-Außenhandels-Unternehmen »Kultura« (Budapest VI. Népköztársaság útja 21. Bankkonto Nr. 43-790-057-181) oder bei seinen Auslandsvertretungen und Kommissionären.

РЕАКЦИЯ МОЛОЧНЫХ ЖЕЛЕЗ НА ПРОДОЛЖИТЕЛЬНОЕ ВВЕДЕНИЕ ЭСТРОГЕННЫХ ГОРМОНОВ

М. Д. ПОДИЛЬЧАК

КАФЕДРА ГОСПИТАЛЬНОЙ ХИРУРГИИ И КАФЕДРА ПАТОЛГИЧЕСКОЙ АНАТОМИИ
ЛЬВОВСКОГО МЕДИЦИНСКОГО ИНСТИТУТА

(Поступило 29. июня 1959 г.)

Известно, что все физиологические процессы в молочных железах женщины связаны с состоянием половой сферы в целостном ее понимании и, в частности, с нормальной деятельностью яичников. В то же время, накопились факты, указывающие, что различные нарушения деятельности яичников, нарушение гормонального равновесия могут привести к разным патологическим процессам в молочных железах, включая даже образование злокачественных новообразований (А. Лакассань, (A. Lacassagne) [8], Е. И. Пальчевский [10], И. М. Пейсахович [12], И. Я. Слоним [15], Е. М. Кузьмина [6], Ц. Гешиктер, (C. Geschickter) [3], М. Д. Подильчак [11] и др.). Мы задались целью проследить в эксперименте на кроликах реакцию молочных желез на избыток эстрогеновых гормонов в организме животного. Изучению этого вопроса уделяется в последнее время довольно много внимания (Гешиктер Ц. [3], Е. Л. Пригожина [13], Е. Л. Пригожина и Л. М. Шабад [14], А. А. Нестерова [9], В. Гарднер (W. Gardner) [2] и др.).

Методика. Была избрана методика, при помощи которой создавался постоянный избыток эстрогенов в организме подольстного животного. Под опытом находилось 65 кроликов-самок в возрасте 4—6 месяцев, весом 1800—2200 г, которым вводился внутримышечно синтетический эстрогенный препарат синэстрол. На протяжении первых шести месяцев эксперимента кролики получали 3 раза в неделю по 1 мл 0,1% масляного раствора синэстрола, начиная с 7-го месяца опыта, эти же животные получали лишь 2 раза в неделю 0,1% масляного раствора синэстрола по 1 мл.

Десяти контрольным кроликам-самкам мы вводили аналогично персиковое масло. Эти контрольные исследования были нужны для того, чтобы определить значение болевых раздражений для развития патологического процесса в молочных железах. Кроме того, поскольку продолжительность опытов была велика, следовало учитывать и возрастные изменения молочных желез.

Продолжительность эксперимента от 6 до 23 месяцев.

По истечении намеченного срока опытов кроликов убивали. Иногда они погибали в различные сроки опытов, главным образом от истощения, связанного с длительной эстеринизацией.

Для гистологического исследования брали все молочные железы с обеих сторон. Каждая железа разрезалась на 2—3 кусочка. Кусочки ткани обычно фиксировались в 10% растворе формалина или в ценкеровской жидкости. С каждого блока производилось 2—4 среза. Препараты окрашивались гематоксилином-эозином, эозин-азуром и по Ван-Гизону.

Результаты опытов. Спустя шесть месяцев от начала опыта, молочные железы были заметно увеличены по сравнению с молочными железами конт-

рольных животных. Во всех случаях отмечалось увеличение грудных соксов, которые приобретали вид сосков кормящих самок.

При микроскопическом исследовании обнаружено следующее. Дольки молочной железы разделены прослойками жировой ткани, увеличены в размерах. Железистый эпителий ацинусов сочный, образует солидные участки вытянутой формы. Значительная часть протоков расширена, просвет их заполнен серозной жидкостью и единичными слущенными клетками железистого эпителия. Отмечены признаки гиалиноза в небольших прослойках соединительной ткани, в основном вокруг выводных протоков.

Как видно из вышеприведенного описания микроскопического исследования, внутримышечное введение эстрогенного препарата синэстрола продолжительностью в 6 месяцев привело к гиперплазии молочной железы с умеренным гиалинозом ее стромы.

Спустя 9—10 месяцев от начала опыта мы наблюдали на фоне выраженной гиперплазии молочных желез очаги уплотнения с мелкой зернистостью.

При микроскопическом исследовании молочных желез обнаружена гиперплазия и расширение млечных ходов. Млечные ходы выстланы высоким цилиндрическим двуслойным эпителием. Местами эпителий многоряден, а в некоторых участках отмечается нагромождение эпителиальных клеток друг на друга в виде небольших холмиков. Среди эпителиальных клеток имеются фигуры деления ядер, но при этом нет признаков полиморфизма клеток и гиперхромазии ядер. Длительное применение синэстрола не оставалось также без влияния и на железистую паренхиму молочной железы крольчих, но реакция здесь была выражена слабее, чем на млечных протоках. Отмечены вновь образовавшиеся дольки железистой паренхимы. В некоторых случаях наблюдалось значительное увеличение железистых долек с расширением альвеол, наполненных секретом. Альвеолы выстланы кубическим эпителием.

При исследовании молочных желез крольчих, спустя 13—14 месяцев от начала опыта, обнаружены изменения, которые своей структурой напоминают изменения, наблюдающиеся при различных формах мастопатии. При гистологическом исследовании определяется уплотнение, склерозирование внутридольковой соединительной ткани. Разрастается и уплотняется также и соединительная ткань, окружающая ходы и выводные протоки железы. В соединительной ткани молочной железы наблюдается скопление главным образом лимфоцитов, располагающихся в виде отдельных рассеянных очагов. На фоне вышеприведенных изменений внутридольковой ткани видны кисты. Наблюдаются кистовидное расширение как ацинусов, так и ходов, особенно мелких. Эпителий больших кист представлен одним рядом уплощенных продолговатых клеток. Иногда попадаются в препарате кисты или, чаще, группы кист покрытые более светлым эпителием, чем обычные

эпителиальные клетки. Это — крупные, высокие, сочные клетки, с эозинофильной протоплазмой, окрашивающейся при обычной окраске в бледно-розовый цвет. В протоплазме этих клеток можно обнаружить жировые субстанции в виде мелких капельных включений.

Микроскопическая картина очага кистозно-фиброзной мастопатии,



Фото I. Ткань молочной железы ; группы кист, образовавшихся путем кистозного расширения ацинусов и ходов дольки ; фиброзное изменение внутридольковой ткани. Препарат окрашен гематоксилином-эозином. Увеличение 130 раз

вызванной продолжительным введением эстрогенного препарата синэстрола, представлена на фото I.

При исследовании молочных желез крольчих спустя 17—18 месяцев от начала опыта отмечена выраженная пролиферация эпителия, выстилающего кисты и ходы. Эпителий образует сосочкиобразные выросты, состоящие из нагроможденных друг на друга клеток. Эти выросты могут быть настолько длинными, что перебрасываются, как мостики, от одной стенки кисты к противоположной ; в кистах средней величины эти переплетающиеся гирлянды образуют как бы кружева. Описываемые сосочкиобразные выросты не имеют собственной соединительной основы, а представляют лишь скопление эпителиальных клеток. В других случаях такие сосочки состоят из тонкой соединительно-тканной основы с проходящими в ней кровеносными сосудами, на которой расположены клетки эпителия. В дальнейшем сосочек древовидно разветвляется, верхушки по соседству расположенных

ворсин сливаются, в результате чего образуются сложные картины папиллярно-аденоматозных разращений, именуемых папиллярными или внутриканаликулярными цистаденомами. Эпителий папиллярных разращений обычно высокий, располагается на ворсинках в два ряда, в большинстве случаев



Фото II. Сосочкиевые разрастания эпителия кисты. Краска гематоксилин-эозином.
Увеличение 130 раз

сохраняет правильность и порядок в своем расположении (см. фото II). На фото II видны сосочкиевые разрастания эпителия кисты.

Папиллярными разрастаниями иногда поражена значительная часть молочной железы, где имеются изменения мастопатии; однако в большинстве случаев эти образования занимают область распространения одного, двух, редко трех отдельных крупных протоков железы с их разветвлениями, вплоть до ацинусов. Такое распределение папиллярных разращений и цистаденом установлено на serialных срезах через всю пораженную железу. В нежных ворсинках папиллярных образований часто видны нарушения кровообращения, кровоизлияния. Поэтому кисты, в которых располагаются ворсинки, бывают выполнены бурой или кровянистой жидкостью.

При исследовании молочных желез крольчих, спустя 21—23 месяца от начала опыта, наряду с морфологическими признаками мастопатии обнаружены то единичные, то множественно расположенные в паренхиме молочной железы фиброаденомы. Фиброаденомы молочных желез возникли у 5-ти из 14-ти животных, переживших 21 месяц опыта (срок возникновения первой

аденомы). Новообразования были плотны на ощупь, дольчаты, на разрезе — белого цвета. Опухоли легко вылущивались, были четко отграничены от прилежащей ткани железы. В большинстве случаев фибрсденомы располагались вблизи крупных выводных протоков, в которых наблюдалась пролиферация эпителия. Фиброаденомы состояли из узлов волокнистой,

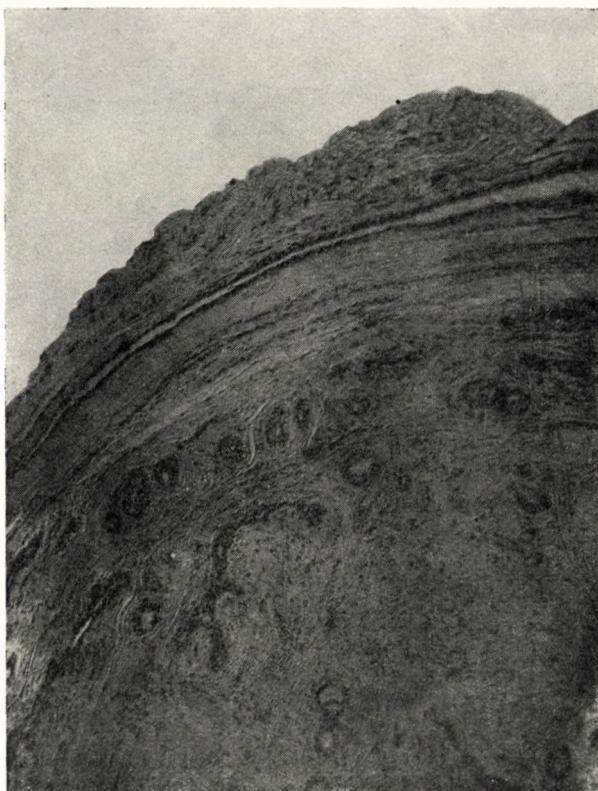


Фото III. Фиброаденома молочной железы, вызванная синэстролом. Окраска гематоксилином-эозином. Увеличение 55 раз

местами гиалинизированной соединительной ткани. В фиброзной строме железистые элементы распределены неравномерно (см. фото III и IV). В прилежащих к фиброаденомам участках молочных желез крольчих, получавших синэстрол, наблюдалась картина кистозной мастопатии с участками бурной пролиферации эпителия. В некоторых случаях установлено, что считавшиеся по макроскопическому виду единичными узлы фиброаденомы, при микроскопическом исследовании состояли из нескольких опухлевых узелков, слившихся в общий конгломерат. В ряде случаев эти мелкие и более крупные составные узелки были разделены прослойками опорной

стромы органа, вследствие чего совершенно очевидным становилось мультицентрическое возникновение фиброаденом, хотя и на ограниченном участке ткани железы.

У контрольных животных, получавших парентерально синэстрол, не было обнаружено изменений, сколько-нибудь напоминающих мастопатию.

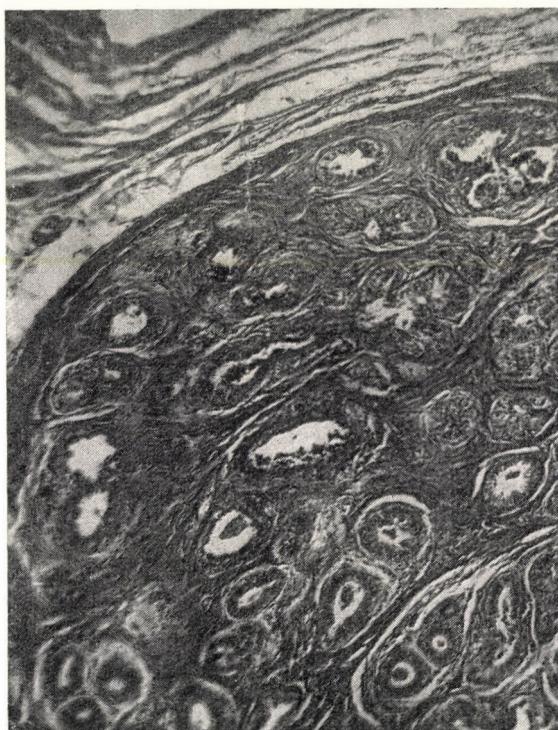


Фото IV. Фиброаденома молочной железы, вызванная длительной эстренизацией кролика.
Окраска методом Ван—Гизона. Увеличение 55 раз

Обсуждение результатов опыта. Полученные данные опыта проливают свет на патогенез мастопатии и фиброаденом. Необходимо отметить, что по вопросу мастопатий возникло целый ряд теорий. Сторонники воспалительной теории возникновения мастопатии (Ф. Кениг, (F. König) [4]) видят в обширных лимфоидных инфильтратах, располагающихся при мастопатии вокруг кист, признаки воспаления. Ц. Шиммельбуш, (Schimmelbusch C). [16] и др. рассматривают мастопатию как истинно опухолевый процесс. В этом процессе первичным является разрастание эпителия, который затем гибнет в центре узла и образует кисту. Ф. Кромпехер, (F. Krompecher) [5] предлагает рассматривать мастопатии как гетеротопический процесс эмбриологического перемещения из подмышечных впадин зачатков крупных

потовых желез (апокриновых) с их светлым эозинофильным эпителием и с последующим развитием настоящей опухоли — поликистомы.

Результаты наших исследований дают нам право утверждать, что в патогенезе мастопатии существенное значение играет нарушение в гормональном балансе организма в сторону увеличения эстрогенов. Наши данные свидетельствуют о дисгормональном генезе мастопатии, о значении гиперфолликулинизации в ее возникновении. Большую роль при этом играет длительность гиперэстринизации. Изменения по типу кистозной мастопатии, а впоследствии фиброаденомы, были получены после сравнительно продолжительных сроков введения эстрогенов. Мы полагаем, что образование кист связано с усилением секреции железы на почве гормональных стимулов, а также с уменьшением всасывания секрета вследствие склерозирования окружающей железистые элементы соединительной ткани. Избыточное содержание в организме животного эстрогенов играет существенную роль в возникновении не только мастопатии, но и фиброаденомы молочной железы. Оба заболевания (мастопатия и фиброаденомы) при всем выраженному их морфологическом различии часто наблюдаются в молочных железах одновременно. Это указывает на то, что патогенез мастопатии и фиброаденомы является общим. Мы присоединяемся к взгляду тех исследователей, которые являются сторонниками гормональной теории возникновения и мастопатии и фиброаденом. Наши данные совпадают с наблюдениями ряда авторов (И. Я. Слоним [15], Е. М. Кузьмина [7], О. М. Веденина [1]), которые, исследуя содержание эстрогенов в моче женщин, страдающих мастопатиями или фиброаденомами, отметили во всех случаях патологическую гиперфолликулинизацию или увеличение количества гормона желтого тела, или извращение их циклического соотношения за период менструального цикла.

Выходы

1. При парентеральном введении кроликам-самкам эстрогенного препарата синэстрола продолжительностью одного года обнаружены в молочных железах изменения типа кистозно-фиброзной мастопатии.
2. При применении синэстрола продолжительностью 17—18 месяцев на фоне мастопатии отмечена значительная пролиферация эпителия, выстилающего кисты, с образованием папиллярных разрастаний.
3. При исследовании молочных желез кроликов-самок, спустя 21—23 месяца от начала опыта, обнаружены наряду с морфологическими признаками мастопатии то единичные, то множественные фиброаденомы.
4. Полученные данные опытов дают нам право считать, что в патогенезе мастопатии и в возникновении фиброаденом существенное значение имеет нарушение в гормональном балансе организма в сторону увеличения эстрогенов.

ЛИТЕРАТУРА

1. ВЕДЕНИНА, О. М.: Фиброзно-кистозная мастопатия и ее отношение к раку. Дисс. Свердловск, 1948.
2. GARDNER, W.: Advances in Cancer Research edited by J. Greenstein a. A. Haddow. v. I, 122 (1953).
3. GESCHICKTER, C.: Diseases of the breast. Philadelphia 1945.
4. KÖNIG, F.: Zentralblatt für Chirurgie No. 3, 49 (1893).
5. KROMPESCHER, F.: Virchows Archiv **250**, 496 (1924).
6. КУЗЬМИНА, Е. М.: Фиброаденоматоз молочных желез. Дисс., Л. 1948.
7. КУЗЬМИНА, Е. М.: Вестник хирургии, т. 72, в. 6, 29 (1952).
8. LACASSAGNE, A.: Compt. rend. Soc. de biol. **121**, 607 (1936).
9. НЕСТЕРОВА, А. А.: Бюлл. экспер. биол. и мед., т. XXXI, в. 2, 121 (1951).
10. ПАЛЬЧЕВСКИЙ, Е. И.: Морфология молочных железы при изменениях яичников и нарушениях генераторной функции женщины. Дисс., Харьков, 1941.
11. ПОДИЛЬЧАК, М. Д.: Врачебное дело № 11, 1145 (1958).
12. ПЕЙСАХОВИЧ, И. М.: Труды 1 съезда онкологов УССР, стр. 183—192 (1940).
13. ПРИГОЖИНА, Е. Л.: Тезисы докладов III научной сессии Института норм. и патологоч. морфологии АН СССР. М., 1949.
14. ПРИГОЖИНА, Е. Л. и ШАБАД, Л. М.: Архив патологии № 6, 43 (1950).
15. СЛОНИМ, И. Я.: Мастопатия. Киев, 1955.
16. SCHIMMELBUSCH, C.: Arch. für klin. Chirurgie 44, 117 (1892).

**DIE REAKTION DER MILCHDRÜSEN AUF ANHALTENDE EINFÜHRUNG
VON OESTROGENEN HORMONEN**

Von

M. D. PODILTSCHAK

Z u s a m m e n f a s s u n g

1. In den Milchdrüsen von weiblichen Kaninchen wurden nach anhaltender, während eines Jahres erfolgender parenteraler Einführung des oestrogenen Präparates Sinestrol, Veränderungen in der Art einer cystofibrösen Mastopathie festgestellt.

2. Bei der Anwendung von Sinestrol im Laufe von 17—18 Monaten konnte im Hintergrund der Mastopathie eine bedeutende Proliferation des die Cysten auskleidenden Epithels und die Bildung von Papillärwucherungen beobachtet werden.

3. Bei der 21—23 Monate nach Versuchsbeginn erfolgenden Untersuchung der Milchdrüsen der weiblichen Kaninchen konnten nächst den morphologischen Kennzeichen von Mastopathie, einzelne, aber auch multiplex Fibroadenome festgestellt werden.

4. Die Untersuchungsergebnisse berechtigen zur Annahme, daß in der Pathogenese der Mastopathie und in der Entstehung von Fibro-adenomen eine grundlegende Bedeutung, der Störung des hormonalen Gleichgewichts des Organismus zugunsten der Vermehrung der oestrogenen Stoffe zuzuschreiben ist.

MECHANICAL EVENTS OF THE CARDIAC CYCLE IN THE NORMAL HEART AS STUDIED BY THE BALLISTOCARDIOGRAM

By

G. GÁBOR and L. FORGÁCS

3rd DEPARTMENT OF MEDICINE OF THE UNIVERSITY MEDICAL SCHOOL, BUDAPEST

(Received April 29, 1959)

WIGGER's classical studies have defined the dynamic details of the heart beat in the dog [1]. There are many methods to follow the events of mechanical systole in man, but most of these are inaccurate and/or require complicated equipment. The usefulness of the ballistocardiograph in the study of cardiac dynamics has been demonstrated by several authors in the past few years, and the apparatus offers new means for investigating the dynamic events of systole in man [2, 3, 10].

The use of multiple oscillographs makes it possible to record at identical sensitivities the ECG, carotid pulse curve, phonocardiogram and ballistocardiogram simultaneously.

The present report deals with the reinvestigation of the temporal relationship of ballistocardiographic waves to the dynamic events of the ventricular systole, and presents some data regarding the duration of the phases of the mechanical systole in normal subjects.

Methods

An acceleration ballistocardiograph, based on the so-called "U" effect, was used [4]. Technical checking undoubtedly proved that the instrument registered nothing but acceleration. The recording device was an Elema Mingraph Type 42, Hellige Multiscriptor or Klinik "4" electrocardiograph, equipped for simultaneous recording of ballistocardiographic tracing, heart sounds and carotid sphygmogram. The speed of the camera was set at 50 mm/sec.

We made tracings from 200 subjects, aged from 16 to 30 years. All of them were apparently free of heart disease.

The division of the various phases of systole conforms in general to those outlined by WIGGERS [1]. The first phase of systole, the isometric contraction, may be defined as the phase when all valves are closed and intraventricular pressure is rising rapidly. The second part of systole, the isotonic contraction or ejection, begins with the opening of the semilunar valve and terminates with its closure. This phase consists of two parts: the rapid or maximal ejection, which terminates when the pressure of the ventricle and the pressure of the efferent artery reach their common peak, and the slow or reduced ejection which terminates with the end of the systole.

Results

Representative tracings are shown in *Fig. 1*. Table 1 summarizes the data concerning the duration of each phase of the ventricular systolic cycle.

1. Isometric contraction phase. Ventricular systole begins as the pressure in the ventricle starts to rise. The closure of the A-V valves and the rapid increase in the intraventricular tension is denoted at the beginning

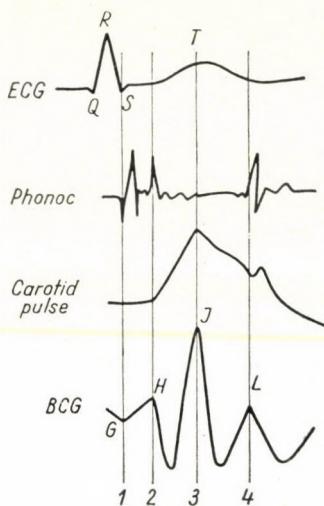


Fig. 1. Schematic reproduction of ballistocardiographic tracings to show the timing of waves and relationship between the waves of ballistocardiographic tracing and the carotid pulse, electrocardiogram and phonocardiogram

Line 1 denotes the onset and line 2 the end of isometric contraction. Line 3 divides rapid and reduced ejection. Line 4 demarcates the end of systole

Table 1

<i>Isometric contraction phase:</i>		
6 cases	.03 sec.	3 %
93 ,,	.04 ,,	46.5% 10–13% of the total systole in 35
88 ,,	.05 ,,	44 % 14–16% , , , 128
13 ,,	.06 ,,	6.5% 17–19% , , , 37 cases.
<i>Rapid ejection phase</i>		
48 cases	.09 sec.	24.0%
116 ,,	.10 ,,	58.0% 29–30% of the total systole in 28
36 ,,	.11 ,,	18.0% 31–32% , , , , 172 cases.
<i>Reduced ejection phase</i>		
31 cases	.16–.17 sec.	15.5% 51–54% of the total systole in 72
152 ,,	.18–.19 ,,	76.0% 55–58% , , , , 108
17 ,,	.20–.22 ,,	8.5% 59–60% , , , , , 20 cases.

of the vibrations of the first heart sound. The beginning of the vibrations of the first heart sound coincides with the point G of the ballistocardiogram, as shown in Fig. 1. It should be emphasized that the onset of ventricular systole occurred at point G of the ballistocardiographic tracing.

Isometric contraction terminates as the semilunar valve opens and rapid ejection into the aorta and pulmonary artery begins. At the beginning of ejection the first heart sound vibration has already reached a maximal amplitude. The end of isometric contraction is indicated at the foot of the carotid pulse wave. The large vibration of the first heart sound and the foot of the carotid artery pulse curve coincide with the peak of wave H of the ballistocardiogram. This supports the observation that the period between the onset of the H wave (point G) and the peak of the H wave correspond to the period of isometric contraction of the ventricle. Thus the G—H interval serves as measure of the time of isometric contraction.

2. *The rapid ejection phase* begins with the end of the isometric contraction phase and terminates when the pressure of the ventricle and the efferent artery reach their common peak. This is indicated on the carotid tracing by the descending of the peak of carotid pulse curve. When carotid artery curve and ballistocardiogram are registered simultaneously, wave J of the ballistocardiographic tracing overlaps the peak of carotid pulse tracing. Thus the peak of wave J corresponds to the end of rapid ejection from the ventricle. The interval between the peak of the H wave and the peak of the J wave equals the phase of rapid ejection.

3. *Reduced ejection phase*. With the end of rapid ejection, the reduced ejection begins (J wave). The reduced ejection terminates with the end of the total systole. This occurs with the closure of the semilunar valves. The onset of the second heart sound is used to determine this point. We found that the onset of the second heart sound is synchronous with the peak of the ballistocardiographic wave L. Thus it should be emphasized that the onset of reduced ejection occurred at the peak of the J wave and ended at the peak of the L wave of the ballistocardiographic tracing.

4. Total ejection is the sum of the duration of rapid ejection and of reduced ejection.

5. The duration of total systole is the sum of isometric contraction phase and the duration of the total ejection.

Duration of the individual phase of mechanical systole. The data concerning the duration of the phase of mechanical systole in normal subjects are summarized in Table 1.

(i) The isometric contraction phase, measured from the ballistocardiographic tracing (G—H interval) has a duration of 0.04—0.06 seconds, with a mean value of 0.045. The duration of the isometric contraction phase was plotted graphically against total cardiac cycle-length and total systole. The

duration of the isometric phase had no direct relation either to total cycle length, or to the duration of total systole.

(ii) The duration of the phase of rapid ejection, measured from the peak of the H wave to the peak of the J wave ranged from 0.09 sec to 0.11 sec (mean, 0.10 sec). The duration in seconds of the phase of rapid ejection plotted

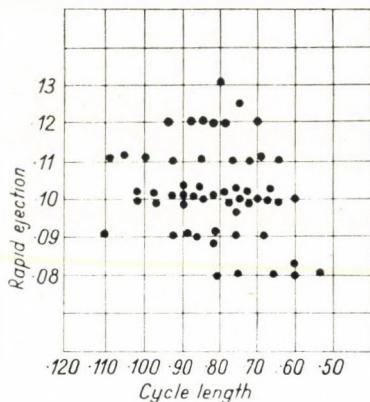


Fig. 2. The duration of the rapid ejection in seconds, plotted against cycle length

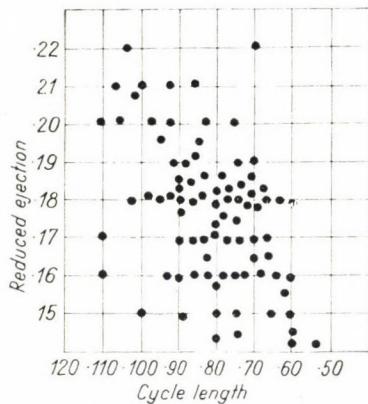


Fig. 3. The duration of reduced ejection in seconds, plotted against cycle length

against total cycle length revealed no constant prolongation of this phase with the longer cycle length (Fig. 2). The duration of rapid ejection, however, showed a significant direct correlation with the length of the systole as far as it increased with the prolongation of systole (Fig. 4). This means that in the latter case the relative duration of rapid ejection was also proportionally longer. The percentage of systolic duration represented by rapid ejection was found to be less than 33 per cent.

(iii) The phase of reduced ejection corresponds to the J—L interval. This ranged from 0.16 sec to 0.28 sec, with a mean of 0.185 sec. The duration of this phase showed a tendency to be prolonged with the increase in cycle length (Fig. 3). This relationship, however, did not seem to be strict. There

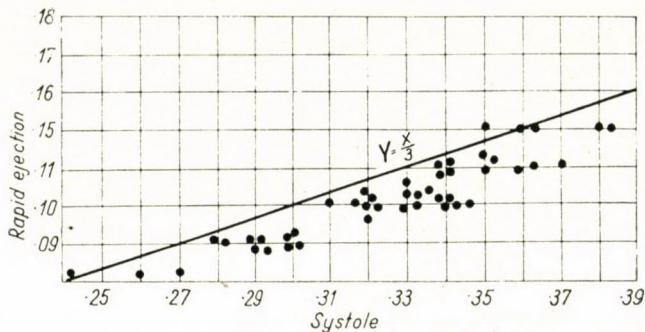


Fig. 4. The duration of rapid ejection, plotted against the duration of total systole

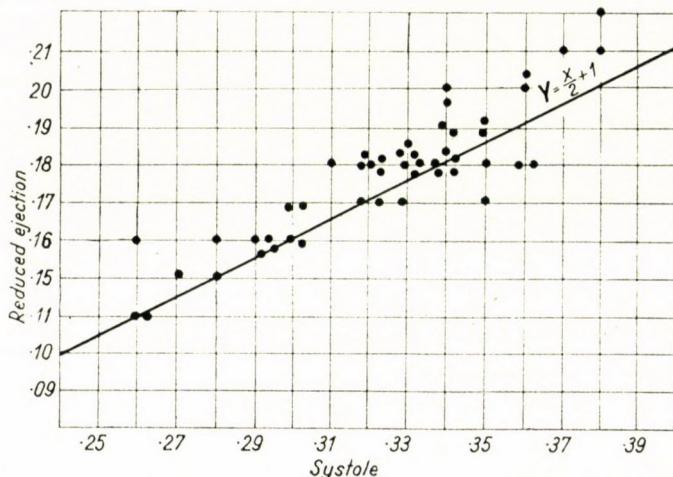


Fig. 5. The duration of reduced ejection in seconds, plotted against the duration of total systole

was a direct relationship between the duration of reduced ejection and the length of the total systole (Fig. 5). The duration of reduced ejection always amounted to more than 51 per cent of the total systole, i.e. the relative time of reduced ejection was more than half the systolic time.

(iv) As to the relationship between the duration of rapid and reduced ejection, there was a strict relation between the two phases of total ejection ;

the proportion of rapid ejection and reduced ejection was 1 to 1.6—1.8. In other terms, reduced ejection seems to take 50—80 per cent more time than rapid ejection does. The duration of both rapid and reduced ejection increases with the prolongation of the total systole; the relation between the two phases remains constant (*Fig. 6*).

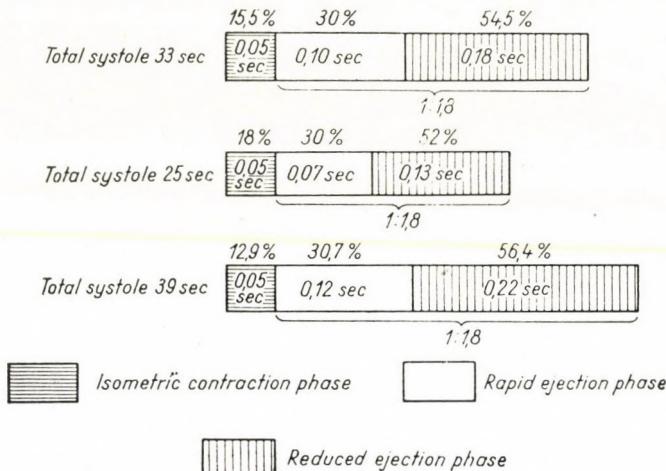


Fig. 6. Diagrammatic representation of the different phases of the mechanical systole.
a) The duration of systole is 0.30 sec., the time of isometric contraction 0.05 sec., the rapid ejection 0.10 sec. and that of reduced ejection 0.18 sec. The ratio between rapid and reduced ejection is 1 : 1.8

b) The duration of systole has shortened; the rapid and the reduced ejection have shortened also, but the ratio is unchanged

c) The systole has prolonged; rapid and reduced ejection became longer, the ratio did not change

With a change in the duration of the total systole the percentage of the individual phases remained unchanged

Discussion

Studies on the phases of cardiac cycle in man and dog were carried out by numerous authors [5, 6, 7, 8, 9, 10, 11] recording various combinations of venous and arterial pulse tracings with heart sounds. Different timing devices must simultaneously be employed to denote the onset of various phases. There are, however, certain inherent errors. Timing devices such as heart sounds and carotid sphygmograms constitute a source of error in the delineation of phases when lags in recording are not accounted for. Individual tracings also have a certain source of error; with the use of three different tracings this error would be threefold, as pointed out by HOLLADACK.

The different methods measuring the duration of the phases of cardiac cycle indicate the beginning of the systole from the Q wave on the electrocardiogram. The QRS complex has been proved to precede the elevation of

left intraventricular pressure and the onset of mechanical systole [12, 13, 14]. The interval was found to range from 0.017 to 0.035 sec by WIGGERS; from 0.017 to 0.021 sec by GARTEN; 0.02—0.025 sec by LASZT and MÜLLER; 0.03—0.05 sec by CERLETTI and WEISSEL. From these data it follows that all methods where the beginning of isometric contraction is put on the Q wave of the electrocardiogram yield a longer isometric phase.

It has been proved that the onset of isometric contraction of the ventricle is denoted by the first vibration of the first heart sound. The practical determination of the onset of isometric contraction is still difficult. On the other hand point G of the ballistocardiographic tracing coincides with the first vibrations of the first heart sound. This point is easily determinable and therefore most convenient for the determination of the onset of the ventricle's isometric contraction.

The end of isometric contraction is, according to our experience, denoted by the peak of the H wave of the ballistocardiographic tracing. As to the origin of the H wave there is some difference of opinion. According to NICKERSON [16], the H wave is produced by auricular contraction. KUO *et al.* [17] and others showed that in some cases waves which might be interpreted as H waves are seen in the absence of active atrial contraction, as for instance during auricular fibrillation. This means that the H wave should be attributed to ventricular systole. DE LALLA *et al.* [18] concluded that the H wave is the image of a force produced by the apex thrust as well as by atrial contraction. STARR and SCHROEDER [19] and HAMILTON [20] related the beginning of isometric contraction to the H wave. TANNENBAUM *et al.* [2] studied the temporal relationship of the various waves of the ballistocardiogram by means of simultaneously recorded electrocardiograms and electrokymograms of the great vessels and heart chambers. They found the G—H interval closely to correspond to the isometric contraction phase. This is in agreement with our experience.

According to our observations, the peak of the J wave of the ballistocardiogram coincides with the peak of the carotid pulse wave which represents the end of rapid ejection and the start of reduced ejection. TANNENBAUM *et al.* [2] showed that the peak of the J wave occurred at the peak of ventricular ejection phase of the aortic electrokymogram. In the concept of STARR *et al.* [15] the H—I interval accompanies early ventricular ejection and the peak of the J wave denotes the end of rapid ejection. Thus it seems certain that the J wave shows the end of rapid ejection, so that the H—J interval may serve as the measure of the duration of rapid ejection.

The reduced ejection phase starts when the rapid ejection phase has terminated, at the peak of the ballistocardiographic J wave, with the closure of the semilunar valves. HAMILTON [20] noted that the incisure of the central pulse, which corresponds to the end of the ejection phase, occurs at the same

time as the L wave of ballistic tracing. The end of the ejection phase is usually determined from the second heart sound. It coincides with the L wave on the ballistocardiogram. This means that the ejection phase terminates at the peak of the L wave and the reduced ejection phase corresponds to the J—L interval.

The duration of the single phases of the cardiac cycle as measured by the ballistocardiographic method is presented in Table 1. In Table 2 the duration of the various phases of the systolic cycle as determined from ballistocardiographic tracings are compared to the corresponding values yielded by other methods.

The duration of isometric contraction as measured by our method was 0.04—0.05 sec in normal subjects. The longer duration found by some authors is probably erroneous, owing to the fact that the beginning of the phase was put by them at the Q wave of the electrocardiogram, in spite of the proven fact [12, 13, 14] that the Q wave precedes the beginning of the mechanical systole. Our results support those findings according to which the isometric contraction is practically constant. This seems to be in contrast with the classical observation of STARLING [24] and others, *viz.* that the isometric contraction phase is modified by haemodynamic influences. It must, however, be taken into account that during these observations the heart rate was constant, while in our studies it was changing. With the prolongation of the total systole the duration of the isometric phase, expressed as the percentage

Table 2

	Author	Isometric contraction	Full ejection	Rapid ejection	Reduced ejection
1.	M. Hochhaus 1893	.07—.10	—	—	—
2.	G. C. Robinson and G. Drapear 1910	.07—.085	—	—	—
3.	A. Müller and P. Breuer 1911	.07—.168	—	—	—
4.	W. Weitz 1918	.045—.08	.195—.315	—	—
5.	R. Tigerstedt 1921	.02—.10	—	—	—
6.	L. N. Katz and H. S. Feil 1923	.024—.089	.22—.298	—	—
7.	C. J. Wiggers 1923	.04—.06	.21—.30	.09—.14	.12—.16
8.	E. Edens 1931	.07—.085	.23—.29	—	—
9.	W. Schmitz and H. Schaefer 1935	.13—.15	—	—	—
10.	K. Blumberger 1940	.06—.09	.20—.31	—	—
11.	O. Tannenbaum 1952	.04—.08	.27—.42	.08—.14	.13—.24
12.	K. Willys 1950	.03—.08	.17—.32	.06—.21	.04—.20

of total systole, had decreased, varying between 11 per cent and 19 per cent when the frequency was changing.

The duration of the phases of rapid and reduced ejection varied over a fairly wide range in normal subjects. Plotting this value against the length of the total systole a strict direct relationship was observed. When the duration of the total systole was lengthened, the rapid resp. the reduced ejection phase was prolonged, reduced ejection more than rapid ejection. This is in accordance with the experience of WIGGERS [21, 22] and KATZ [22, 23]. These investigators studied the effect of increased venous return and increased arterial resistance upon the ejection phase in dogs, with the heart rate being constant. Rapid infusion of saline prolonged the ejection phase, more markedly that of reduced ejection than the phase of rapid ejection. Increased arterial resistance lead to a shortening of ejection, especially of reduced ejection.

Summing up, the factors altering the length of the systole alter the duration of total ejection. The two parts of the ejection vary linearly with the length of systole, the rapid ejection amounting always to at most one third, reduced ejection to at least one half of the systole's duration. Between the duration of rapid ejection and that of reduced ejection there exists a strict correlation.

SUMMARY

The single phases of the systole can be measured with reasonable accuracy on the acceleration ballistocardiogram. A method of demarcating the individual phases in such tracings has been described. The onset of ventricular mechanical systole occurs at point G. The interval from point G to the peak of the H wave represents the isometric contraction phase of the ventricle. The peak of the J wave shows the end of rapid ejection, while the L wave denotes the end of the systole. Thus the rapid ejection phase corresponds to the H—J interval and the phase of reduced ejection to the J—L interval.

The effects of the variation of cycle length and systole length is pointed out. There is an apparent direct correlation of the time of total systole with the phases of rapid resp. reduced ejection. There is a strict correlation between the duration of rapid ejection and the duration of reduced ejection.

REFERENCES

1. WIGGERS, CARL J.: Circulatory Dynamics. Grune & Stratton New York, 1952.
2. TANNENBAUM, C., SCHACK, J. A. and VESSELL, H.: Circulation. **6**, 586 (1952).
3. BODROGI, G.: Z. ges. inn. Med. **11**, 857 (1956).
4. ELLIOT, R. V., PACKARD, R. G., KYRAZIS, D. T.: Circulation **9**, 281 (1954).
5. WIGGERS, CARL J. and CLAUGH, H. D.: J. Lab. clin. Med. **4**, 624 (1919).
6. KATZ, L. N. and FEIL, H. S.: Arch. intern. Med. **32**, 672 (1923).
7. V. DUNGERN, M.: Arch. KreislForsch. **8**, 52 (1941).
8. MAAS, H.: Z. KreislForsch. **58**, 228 (1949).
9. BLUMBERGER, K. J.: Ergebn. inn. Med. Kinderheilk. **62**, 424 (1942).
10. LUISADA, A. A., CONTRO, S.: Acta cardiol. (Brux.) **6**, 847 (1951).
11. WILLIS, K., EDDLEMEN, JR. E. E., ACKER, J. K., POULOS, E., HEYER, H. E.: Amer. Heart J. **40**, 485 (1950).
12. GARTEN, S.: Z. Biol. **66**, 23 (1916).

13. CERLETTI, A., WEISSEL, W. : Z. KreislForsch. **41**, (1952).
14. LASZT, L., MÜLLER, A. : Z. KreislForsch. **42**, 287 (1953).
15. STARR, I., HORWITZ, O., MAYCOCK, R. L., KRUMBHAAR, E. B. : Circulation (N. Y.) **1**, 1073 (1950).
16. NICKERSON, J. L. : J. Clin. Invest. **28**, 369 (1949).
17. KUO, T. P., SCHNABEL, T. G. and KAY, C. F. : Circulation (N. Y.) **6**, 74 (1952).
18. DELALLA, V., EPSTEIN, M. A. and BROWN, H. R. : Circulation (N. Y.) **2**, 765 (1950).
19. STARR, I., RAWSON, A. J., SCHROEDER, H. A. and JOSEPH, N. R. : Amer. J. Physiol. **127**, 1 (1939).
20. HAMILTON, W. F., DOW, P. and REMINGTON, J. W. : Am. J. Physiol. **144**, 557 (1945).
21. WIGGERS, C. J. : Amer. J. Physiol. **56**, 439 (1921).
22. WIGGERS, C. J. and KATZ, L. N. : Amer. J. Physiol. **58**, 439 (1922).
23. KATZ, L. N. : J. Lab. clin. Med. **6**, 291 (1921).
24. STARLING, E. H. : The Law of the Heart. Longmans Green. London.

UNTERSUCHUNGEN ÜBER DEN MECHANISMUS DER SPONTANEN SCHWANKUNGEN DES HUNDE-EKG

Von

E. STARK, F. SOLTI und M. PAPP

FORSCHUNGSIINSTITUT FÜR EXPERIMENTELLE MEDIZIN DER UNGARISCHEN AKADEMIE
DER WISSENSCHAFTEN, ABTEILUNG FÜR PATHOPHYSIOLOGIE, BUDAPEST

(Eingegangen am 16. Juli 1959)

Bei der Durchsicht von mehreren tausend Ekg-Aufnahmen sahen wir am Hunde-Ekg in Übereinstimmung mit den Literaturangaben bedeutende spontane Schwankungen. Als eine Ursache der spontanen Veränderungen wird die auf den besonders lockeren Mediastinabgeweben beruhende leichte Verschiebbarkeit des Hundeherzens angenommen. Diese Voraussetzung findet eine Stütze in den Angaben (MEEK und WILSON, 1925; KATZ und Mitarbeiter, 1934), laut welchen die positionsbedingten Veränderungen des Hunde-Ekg um so stärker in Erscheinung treten, je lockerer das Mediastinum ist. In früher mitgeteilten Untersuchungen haben auch wir festgestellt (STARK, SOLTI, GÁBOR, 1957), daß die in gleicher Position an verschiedenen Tagen aufgenommenen Ekg-Kurven spontane Schwankungen zeigen. Bei der Wiederholung der Aufnahmen kamen indessen geringere Schwankungen zustande.

In dem Bestreben, die Ursache der spontanen Schwankungen zu klären, untersuchten wir in vorliegender Versuchsreihe, wie sich die spontane Veränderung der Ekg-Kurve des operativ fixierten Hundeherzens

1. in verschiedenen Positionen am selben Tage,
2. in derselben Position an verschiedenen Tagen gestaltet.

Methode

Die Untersuchungen wurden an 6 gesunden Hunden vorgenommen. Drei wurden nicht operiert, während bei den 3 anderen wir das Herz durch Festnähen des Perikards fixierten. Zu diesem Zweck nähten wir das Perikard unter sterilen Kautelen in Überdruckäthernarkose aus bilateraler thorakaler Exploration an 3 Punkten an das Sternum bzw. die rechte und linke IV. Rippe. Die Ekg-Kurven wurden präoperativ täglich 6 Tage hindurch, dann vom 14.—16. Tage nach der Operation gleichfalls 6 Tage hindurch täglich in sitzender, stehender und liegender Stellung immer im selben Raum und durch dasselbe Personal aufgenommen. An den Kontrolltieren wurden die gleichen Untersuchungsserien durchgeführt. Nach Abschluß der Versuche sezierten wir die operierten Tiere, um nachzuprüfen, ob die Herzfixierung gelungen war (Abb. 1 und 2).

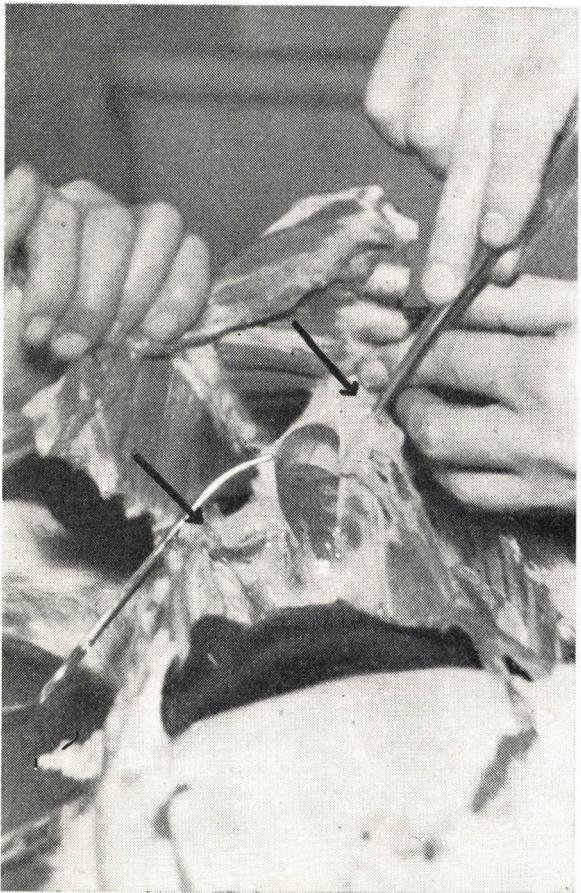


Abb. 1



Abb. 2

Ergebnisse

In der ersten Versuchsserie wurden die am selben Tage in verschiedenen Positionen (sitzend, stehend, liegend) 6 Tage hindurch gemachten Ekg-Aufnahmen der Kontrolltiere verglichen. Da wir dieselben Untersuchungen bei

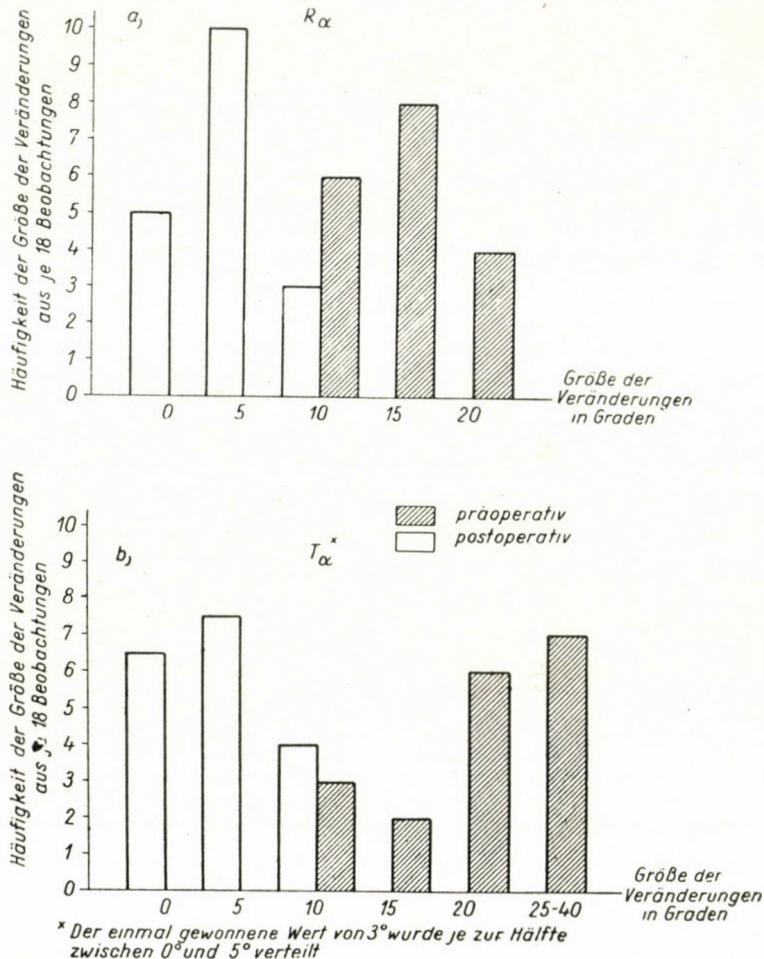


Fig. 1. Ekg-Veränderung beim Wechsel aus stehender in liegende Position. Durchschnittswerte von 3 Hunden

den operierten Tieren präoperativ mit dem gleichen Resultat vorgenommen hatten, sind in den Abbildungen nur die bei letzterer Gruppe gewonnenen Ergebnisse angeführt.

Fig. 1a und 1b enthalten Angaben über die R- und T-Wellen der in verschiedenen Positionen vor und nach der Operation 6 Tage hindurch gemachten Ekg-Aufnahmen. An der Abszisse ist die Größe der in Graden ausgedrückten

Veränderungen, an der Ordinate (Säulenhöhe) die Häufigkeit der an der Abszisse verzeichneten Größe angegeben. Wie festgestellt werden kann, sind die Veränderungen der R-Zacke im Zusammenhang mit den Verschiebungen der Körperstellung präoperativ in allen Fällen größer als $\pm 10^\circ$ und in einem Teil der Fälle größer als $\pm 20^\circ$. Die positionsbedingten Ra-Veränderungen der »perikardfixierten« Tiere gehen über $\pm 10^\circ$ nicht hinaus und machen in den meisten Fällen $\pm 5^\circ$ oder weniger aus. Ähnliche Resultate ergeben sich auch in bezug auf die positionsbedingten Veränderungen der T-Zacke (Fig. 1b). Präoperativ war die positionsbedingte Veränderung der T-Zacke mindestens $\pm 10^\circ$, aber in 13 von 18 Fällen $20^\circ - 40^\circ$. Bei den »perikardfixierten« Tieren erreicht die Veränderung unter denselben Bedingungen (Wechsel aus stehender in liegende Stellung) lediglich in 4 Fällen $\pm 10^\circ$, während sie in 14 Fällen $\pm 5^\circ$ oder weniger ausmacht. An der Q-Zacke und ST-Strecke haben wir bei den in verschiedenen Positionen gemachten prä- und postoperativen Aufnahmen keinen wesentlichen Unterschied gesehen. Ebensowenig fanden wir wesentliche Differenzen in der Frequenz der Herzaktivität bei den an »perikardfixierten« und Kontrolltieren gemachten Ekg-Aufnahmen. Die Veränderungen der R- und T-Zacken sowie der Frequenz enthält zusammenfassend Tabelle I.

Tabelle I

Veränderungen beim Wechsel aus stehender in liegende Position

Die positionsbedingten Ra- und Ta-Veränderungen im absoluten Wert sowie die Frequenzveränderungen*

Tier Nr.	Präoperativ	Postoperativ
1	Ra° $11\frac{1}{2}$	Ra° $3\frac{1}{2}$
2	15	6
3	$16\frac{1}{2}$	4
1	Ta° $17\frac{1}{2}$	Ta° $2\frac{1}{2}$
2	20	4
3	$26\frac{1}{2}$	$6\frac{1}{2}$
1	Frequ./min 6	Frequ./min 1
2	$4\frac{1}{2}$	$1\frac{1}{2}$
3	4	$2\frac{1}{2}$

* Sämtliche Angaben sind Durchschnittswerte von 18 an 3 Hunden vorgenommenen Untersuchungen.

In einer zweiten Untersuchungsreihe wurden die an verschiedenen Tagen, aber in derselben (sitzenden) Körperstellung an je 8 Tagen täglich aufgenommenen Ekg-Kurven prä- und postoperativ verglichen.

Tabelle II

Die Veränderungen der Schwankungen der Q-, R- und T-Zacken in sitzender Stellung*

a: Präoperative absolute Werte $\left(\frac{\text{mV}}{100}\right)$

		Hund Nr. 1			Hund Nr. 2			Hund Nr. 3		
		a $(1-2)+(2-3)$	b $(6-7)+(7-8)$	$\frac{a-b}{2}$	a $(1-2)+(2-3)$	b $(6-7)+(7-8)$	$\frac{a-b}{2}$	a $(1-2)+(2-3)$	b $(6-7)+(7-8)$	$\frac{a-b}{2}$
Q	I	15	5	5	10	10	0	15	5	5
	II	20	0	10	10	10	0	15	0	7½
	III	15	0	7½	15	0	7½	10	10	0
R	I	25	10	7½	50	20	15	45	10	17½
	II	35	15	10	20	15	2½	30	10	10
	III	30	15	7½	30	25	2½	30	25	2½
T	I	15	5	5	20	0	10	10	10	0
	II	5	5	0	10	5	2½	10	5	2½
	III	20	5	7½	5	10	-2½	20	5	7½

b: Postoperative absolute Werte $\left(\frac{\text{mV}}{100}\right)$

		Hund Nr. 1			Hund Nr. 2			Hund Nr. 3		
		a $(1-2)+(2-3)$	b $(6-7)+(7-8)$	$\frac{a-b}{2}$	a $(1-2)+(2-3)$	b $(6-7)+(7-8)$	$\frac{a-b}{2}$	a $(1-2)+(2-3)$	b $(6-7)+(7-8)$	$\frac{a-b}{2}$
Q	I	5	0	2½	10	0	5	8	6	1
	II	11	0	5½	25	5	10	5	0	2½
	III	5	2	1½	10	0	5	15	0	7½
R	I	35	20	7½	30	5	12½	15	10	2½
	II	50	10	20	40	5	17½	60	20	20
	III	10	10	0	20	10	5	45	0	22½
T	I	25	55	-15	10	0	5	5	0	2½
	II	15	10	2½	20	10	5	15	10	2½
	III	15	0	7½	15	0	7½	25	0	12½

* Erläuterung s. im Text.

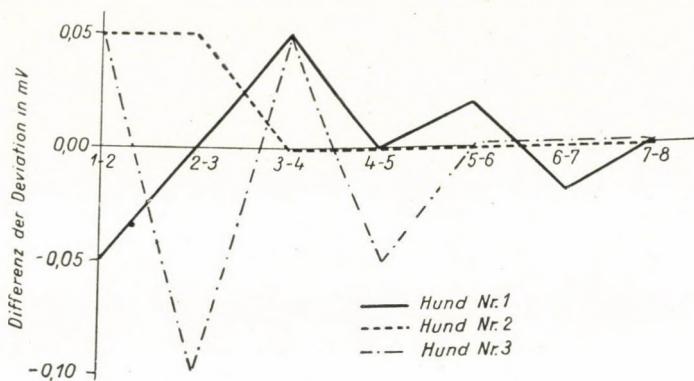


Fig. 2. Veränderungen des Ekg eines »perikardfixierten« Hundes an aufeinanderfolgenden Tagen, postoperativ, in sitzender Position. Q. III.

Tabelle II zeigt die in einzelnen Ableitungen sichtbaren Schwankungsveränderungen der Q-, R- und T-Zacken in mV/100. (Als Q-Zacke betrachten wir den auf 0,02 sec entfallenden Teil des QRS-Komplexes.) In Tabelle II ist

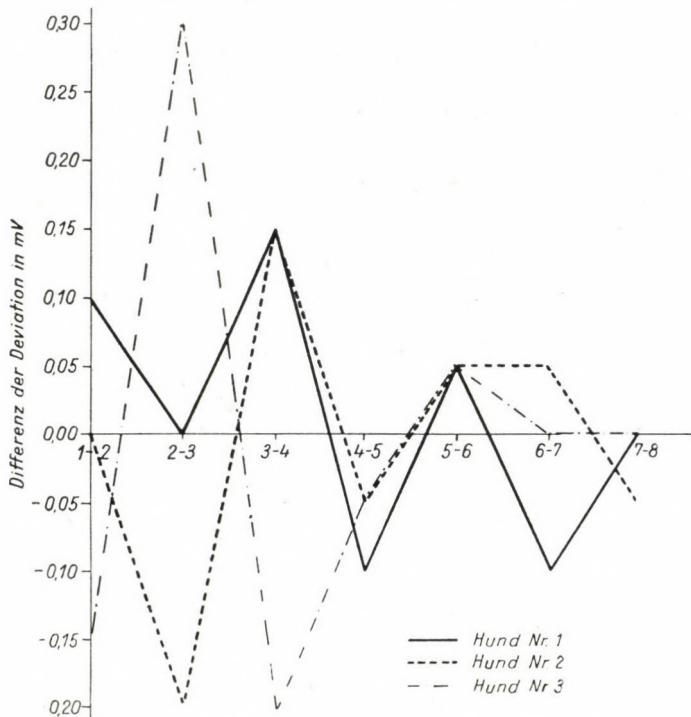


Fig. 3. Veränderungen des Ekg eines »perikardfixierten« Hundes an aufeinanderfolgenden Tagen, postoperativ, in sitzender Position. R. III.

in der Kolonne *a* die Summe der Abweichungen zwischen dem 1.—2. bzw. 2.—3. Tage, in der Kolonne *b* zwischen dem 6.—7. bzw. 7.—8. Tage angegeben. Da die Richtung der Abweichungen vom Gesichtspunkt der Veränderlichkeit des Ekg indifferent ist, wurde die Größe der Veränderungen ohne Rücksicht auf ihr Vorzeichen zusammengezogen. Wenn die Schwankung des Intervalls *a* größer ist als die Schwankung des Intervalls *b*, so ergibt die durchschnittliche Differenz zwischen den beiden $\left(\frac{a-b}{2}\right)$ eine positive Zahl in der Kolonne und zeigt, daß die Schwankung sinkende Tendenz aufweist. Fig. 2, 3 und 4 zeigen — in Übereinstimmung mit den Angaben der Tabelle IIb — anschaulich, daß die Schwankung kleiner war, wenn die Aufnahmen an aufeinanderfolgenden Tagen gemacht wurden. Die Fig. stellen postoperative Werte dar, die sich von den in gleicher Körperstellung aufgenommenen präoperativen Werten nicht unterscheiden (Tabelle IIa).

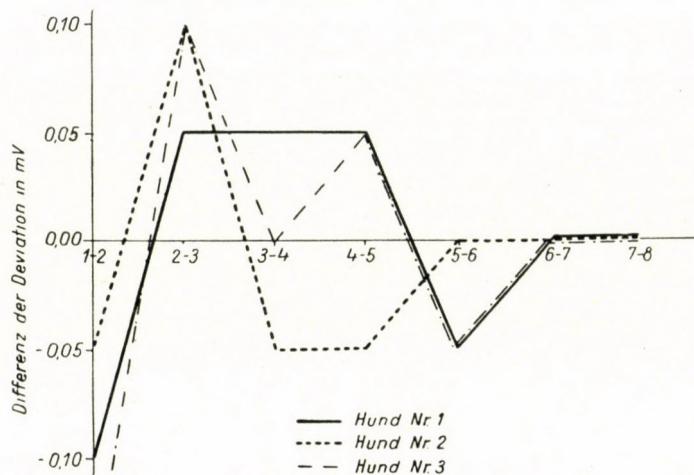


Fig. 4. Veränderungen des Ekg eines »perikardfixierten« Hundes an aufeinanderfolgenden Tagen, postoperativ, in sitzender Position. T. III.

Besprechung

Die spontane Veränderlichkeit des Hunde-Ekg wird in der Literatur allgemein anerkannt. Nach MAINZER und KRAUSE (1937) ist das Bild in sitzender Position eher konstant als in stehender oder liegender. Laut KATZ und Mitarbeitern (1934) war bei den Hunden, wo das Ekg die größten Veränderungen zeigte, das Mediastinum lockerer als im allgemeinen. Auf die Rolle der Beweglichkeit des Mediastinums bzw. Herzens deutet auch die Beobachtung von CARTER und DIENAIDE (1923), wonach sich das Ekg bei Pericarditis adhaesiva kaum mit der Position ändert. Zahlreiche weitere Angaben über

die spontanen Veränderungen des Hunde-Ekg finden sich in der Arbeit von LANNEK (1949). Früher hatten wir (STARK und Mitarbeiter, 1957) die Beobachtung mitgeteilt, daß die in derselben Position eintretenden Veränderungen nach Wiederholung der Aufnahme an aufeinanderfolgenden Tagen entschieden kleiner wurden, was wir auf die Anpassung der Tiere an die Aufnahmeverhältnisse zurückführten. Diese Erklärung erklärt das Phänomen der spontanen Veränderung aber nur zum Teil, weil sich nicht alle Hunde ganz gleich verhalten und weil damit die zwischen den verschiedenen Positionen wahrgenommenen Veränderungen keine Deutung finden. Aus unseren Untersuchungen scheint direkt hervorzugehen, daß die sich aus der Position ergebende Veränderung auf dem lockeren Mediastinum bzw. auf der dadurch bedingten leichten Verschiebbarkeit des Herzens beruht. Abb. 1 und 2 stellen die durch die Operation hervorgerufene Pleuroperikarditis dar. Nach unseren Befunden waren die positionsbedingten Veränderungen in den Ekg-Kurven der auf diese Weise operierten Hunde verschwunden oder wesentlich verminder. Die Schwankungen der in gleicher Position an aufeinanderfolgenden Tagen aufgenommenen Kurven zeigten postoperativ den präoperativen gegenüber keinen Unterschied, weshalb wir annehmen, daß sich diese Veränderung nicht oder nicht nur aus der Verschiebbarkeit des Herzens ergibt, sondern im Sinne unserer früheren Arbeit »psychischer« Herkunft sei.

*

Herrn J. Fischer, Mitarbeiter der Biometrischen Abteilung des Forschungsinstituts für Mathematik der Ungarischen Akademie der Wissenschaften, sei für seine wertvolle Hilfe bei der Ausarbeitung der mathematischen Methoden auch an dieser Stelle bestens gedankt.

ZUSAMMENFASSUNG

Untersuchungen über die spontanen Schwankungen des Hunde-Ekg ergaben folgendes:

1. Die durch die Position bedingte Veränderung kann durch künstliche Fixierung des Perikards ganz oder beinahe ganz behoben werden.
2. Die in derselben Position an verschiedenen Tagen festgestellten Ekg-Veränderungen treten auch nach dieser Operation zutage, so daß an diesen wahrscheinlich auch andere (»psychische«?) Faktoren beteiligt sind.

LITERATUR

1. CARTER, E. P., DIENAIDE, F. R.: J. Amer. Med. Ass. **82**, 2070 (1923)
2. KATZ, L. N., SOSKIN, S. and FRISCH, R.: Proc. Soc. exp. Biol. (N. Y.) **32**, 208 (1934)
3. MAINZER, F. and KRAUSE, M.: Cardiologia **1**, 149 (1937)
4. MEEK, W. and WILSON, A.: Arch. intern. Med. **36**, 614 (1925)
5. LANNEK, N.: A Clinical and Experimental Study on the Electrocardiogram in Dogs. Haeggström, Stockholm (1949)
6. STARK, E., SOLTI, F., GÁBOR, Gy.: Magyar Belorv. Arch. **2—3**, 78 (1957)

REINFORCEMENT OF LARGE INTESTINE ANASTOMOSES BY THE USE OF FIBRIN PRODUCTS AND NYLON MESH

By

G. BORNEMISZA

INSTITUTE OF SURGICAL ANATOMY AND OPERATIVE SURGERY, UNIVERSITY MEDICAL SCHOOL,
DEBRECEN, HUNGARY

(Received Mai 8, 1959)

It is a well-known fact in abdominal surgery that small intestines can be anastomosed without any major hazard. Anastomosis of the large intestines often presents serious difficulties, even when the anatomical relations of the serosa are favourable, as for example in the sigmoid colon, etc. Although adequate preparatory measures, the use of modern antibiotics, of the instruments such as for example that of Furniss, advance in the technique of "sterile" intestinal anastomosis (LÁZÁR [10, 11]) and the use of the closed anastomosis technique (WINTER [13]) have greatly reduced the hazards of operation (the latter by reducing to the minimum the danger of infection during surgery, which is considerable by the open technique), it is still justified to continue the efforts aimed at further improving upon the results.

The situation may be particularly serious in destructive affections of the colon, such as tumour, ileus, diverticulitis, certain cases of megacolon, etc., as well as when perforation has resulted for some reason. Perforation may result from several causes ; according to MOSIMANN and HOFSTETTER [12], injuries, inflammation, tumour or distension may be responsible for it. In such cases we have to face the hazards not only of infection, shock, etc. during surgery, but there is also the danger of suture insufficiency owing to the impaired quality of the intestinal wall. In general, the poor results of colon anastomoses may be ascribed first of all to a weakness of the intestinal wall, especially at the haustra ; in such areas sutures may fail, blood supply is relatively poor. The colon contains more and rougher faeces than the small intestine, has a more ample bacterial flora. A failing suture is therefore more likely to be a source of infection than in the upper regions of the intestinal tract. It is known that in many a case the failure of even one suture may lead to fatal complications.

As to therapy, there seem to be as many supporters of the anteposition of the affected intestinal area as of the resection combined with colostomy and anastomosis, as required by the given conditions. Every author emphasizes the advantages and the hazards of the one-stage technique, and the mortality rates, which are still high, indicate that caution is not unwarranted

I do not wish to discuss the various techniques of intestinal anastomosis ; my method is not intended to improve or to modify them, but to make them safer, by eliminating the danger of suture insufficiency. The method lends itself, of course, not only to the reinforcement of end-to-end anastomoses in the large intestine (although it was in such operations that the trials were done), but also of sutures in duodenal stumps, oesophageal anastomosis or perforation, gastric perforation, and in the treatment of lesions to parenchymatous organs.

Our earlier experiments with various plastic materials [3, 4, 5, 6, 7, 8] have convinced us of their useful properties and of some new advantages offered by them. Alloplastic plastic materials are now extensively used in medicine, especially in surgery, and I have attempted to apply fibrin and nylon to cover the anastomosis line in order to support the catgut and silk sutures by which the severed ends of the colon had been united.

In some cases fibrin film, in others fibrin foam was used. Fibrin film is applied first of all for protecting tissues or for repairing defects ; it adheres closely to the wound surface or the tissues [1, 2], as has been proved in the repair of dural defects [9]. The fibrin sponge or foam, in general use, both alone and in combination with thrombin for controlling haemorrhage, has been applied in the present experiments in combination with thrombin (Thrombofort, Richter).

Nylon (polyamide), a material of alloplastic properties, has been applied because of its contact proliferative action ; the mesh of the nylon net is soon filled by richly vascularized connective tissue, which for example in my vascular repair experiments [6] proved strong enough to resist arterial blood pressure.

Fibrin is an absorbable bioplastic material, whereas nylon is not absorbed ; thus the former ensures an immediate, the other a prolonged action, as a result of the growth of connective tissue into the mesh. The elastic nylon net does not interfere either with peristalsis or with the passage of intestinal contents.

*

A total of 30 dogs were involved in the experiments. During the two days of preparation for surgery the animals were fed fluids and were subjected to mild laxation with castor-oil. Operation was performed under intraperitoneal hexobarbital anaesthesia, exposing the abdomen by median laparotomy. The sigmoid colon was exposed and pulled forward, carefully isolated, severed transversally and united by 8 knotted sutures. Four of these were catgut sutures passing through all layers, the rest were seromuscular silk sutures. These few sutures served merely to keep the intestinal ends together ; in a considerable part of the anastomosis area the serosa surfaces were not in contact, and the mucosa was everted between the sutures. Thus, we created an insufficient, primitive end-to-end anastomosis to test the efficiency of our method under such conditions. In normal conditions the intestinal sutures must, of course, be made with extreme care, according to the classical principles.

In 5 control dogs the anastomosis was replaced into the abdomen without the protective plastic cover and, after injecting penicillin and streptomycin, the abdomen was closed. As expected, all these animals died of peritonitis.

In the remaining 25 animals the insufficient end-to-end anastomosis was made safer by the following method.

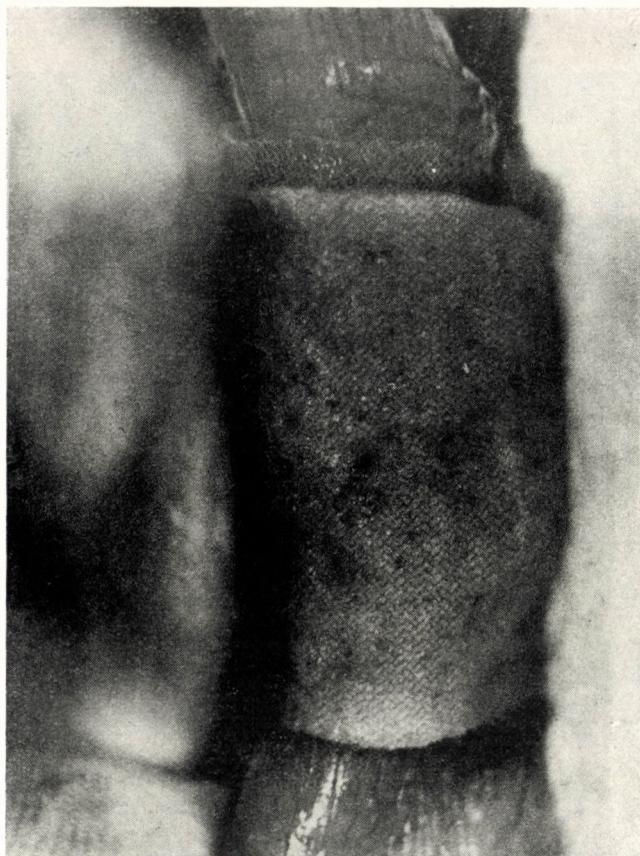


Fig. 1. Intestinal anastomosis covered by fibrin sponge and nylon mesh. Picture taken during operation

In some animals Thrombofort powder was sprayed on the anastomosis line, adding also the solvent. In 10 dogs we subsequently covered the anastomosis line in a width of about 4 cm by a previously wetted fibrin film; the whole area was then enclosed by nylon mesh sterilized by boiling, and this was fixed to the intestinal wall by a few knotted seromuscular sutures. In the other 15 animals we used fibrin foam (Fibrostan, Richter) instead of the film, in the same way. The fibrin sponge was cut by a sharp scalpel and the anasto-

mosis line was covered by two or three closely fitting or overlapping pieces of fibrin foam. The whole area was enclosed in a nylon mesh; the sutures holding this in place fixed also the fibrin film or sponge. A total of six thin seromuscular sutures were placed.

It is not necessary to fix the fibrin products, because they adhere to the serosa immediately, but the nylon mesh must be fixed by suturing. On the

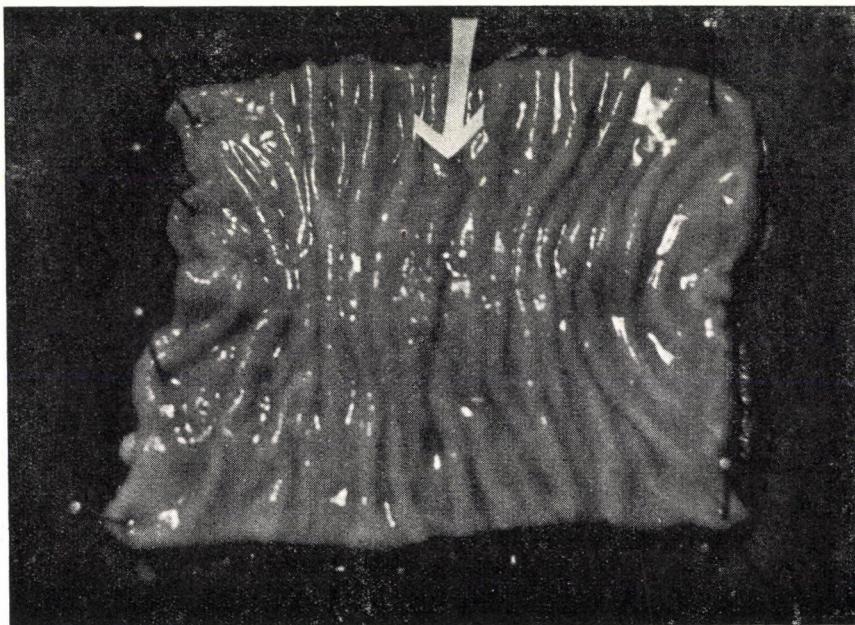


Fig. 2. Site of anastomosis (arrow) 3 weeks after operation

side toward the mesocolon smaller strips of plastic material were used, to avoid interfering with the intestinal blood supply, but on the two sides of the mesocolon the strips were doubled (*Fig. 1*).

The intestines were then placed back into the abdomen and the abdominal wall was closed.

Thrombofort was used in about half of the cases treated with fibrin film or sponge; later, seeing the good results without its use, the practice was abandoned.

Both the fibrin film and the sponge proved to be highly reliable; we may choose either, depending on which is available.

Only two of the 25 operated animals died of peritonitis. These two deaths were due to technical error; I had used namely cat-gut only, not silk, and the sutures were prematurely absorbed. The other 23 animals sur-

vived the operation for prolonged periods and were killed at predetermined intervals, one week to six months after operation.

At autopsy, adhesions, abscesses or other gross pathological changes were not found outside the plastic cover. In four animals, which were sacrificed early, there was a small abscess under the fibrin layer, in the anastomosis line. However, these abscesses were completely demarcated from the abdominal cavity by the covering layers, so that no considerable peritoneal reaction had ensued in these cases either, only the adhesions were more extensive. I see in this an evidence to prove that the materials used had excellently adhered to the intestinal wall and thus counteracted the untoward effects that could have resulted from the insufficient anastomosis. The site of the anastomosis was demonstrable histologically even after the fibrin layer had been completely absorbed or when the nylon net interwoven with connective tissue was hardly recognizable any longer.

Fig. 2 shows the site of anastomosis in a longitudinal section of the intestine.

Histologic sections of the intestinal area involved showed the following sequence of events.

Cells of connective tissue origin, plasma cells, lymphocytes, macrophages, fibroblasts, etc. had invaded the interspaces of the fibrin sponge or the loosened film ; the invasion was at first marginal, later it spread all over the area. There were only few leucocytes. The same process was visible in the nylon mesh, the interspaces were flooded by increasing numbers of cellular elements. Meanwhile, the fibrin layer had become gradually thinner, absorbed, attaching very firmly throughout to the intestinal wall and to the nylon mesh and the connective tissue growing into it. Fibrin was completely absorbed in about 4 weeks, depending on the thickness and quality of fibrin used ; meanwhile, the intestinal wound had healed completely. Subsequently, it was the nylon mesh and the connective tissue that had grown into it that adhered closely to the intestinal wall, virtually uniting with it. Still later, organization became even more evident, the outer surface of the connective tissue in the nylon mesh became a shiny, serosa-like surface, within which it was more and more difficult to recognize the nylon fibres by the naked eye. In the animals killed six months after operation the site of operation was almost impossible to distinguish from the other intestinal areas.

The above process is illustrated in *Figs 3 to 8*. *Fig. 3* shows the situation 4 days after operation ; the periphery of the fibrin sponge is invaded by cells of connective tissue origin, round cells, macrophages. In *Fig. 4* is presented a high-power view of the cross-section of nylon fibres and the cellular elements filling the interspaces. *Fig. 5* is the picture 12 days after operation, as seen from the intestinal wall : cellular invasion of the fibrin sponge is increasing. At 15 days nylon mesh and fibrin sponge had firmly adhered to each other

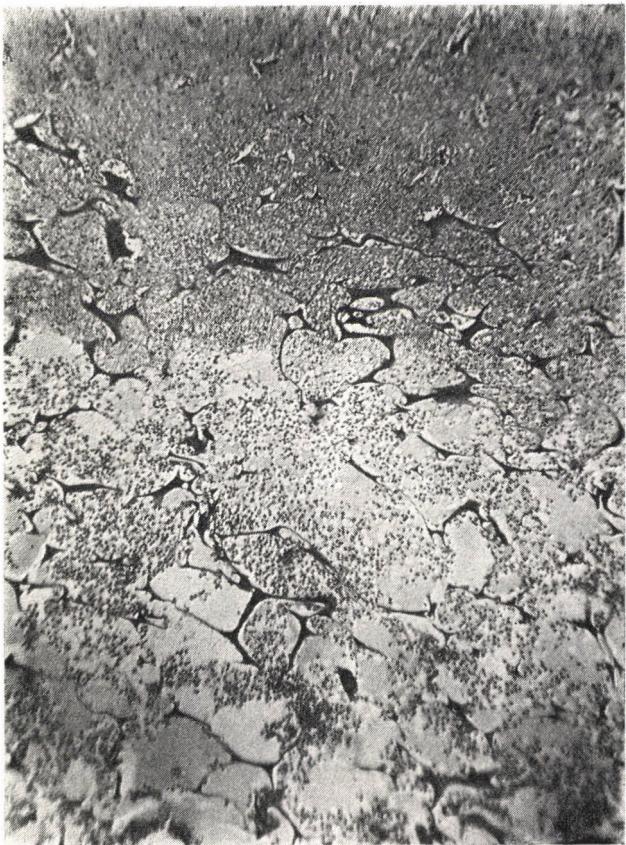


Fig. 3. The fibrin sponge and invading cells of various kinds
4 days after operation

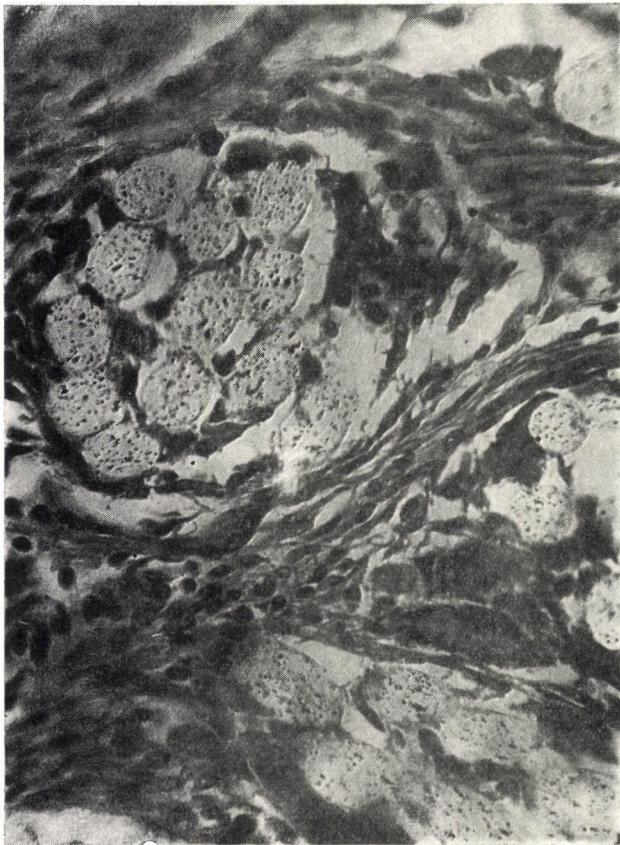


Fig. 4. Cross-section of the fibres of the nylon mesh and the
cellular elements between them, 3 weeks after operation



Fig. 5. Increasing cellular invasion of fibrin sponge from the intestinal wall (above), 12 days after operation



Fig. 6. Close adhesion of fibrin sponge (above) to nylon mesh (below) 15 days after operation



Fig. 7. Intact intestinal wall with thinned, absorbing fibrin sponge layer and nylon mesh (downward), 3 weeks after operation



Fig. 8. Intact intestinal wall and nylon mesh embedded in connective tissue 5 weeks after operation. No fibrin film is visible

(Fig. 6). Fig. 7 shows the situation 3 weeks after operation : the fibrin sponge had become thinner, under it there are the nylon mesh and the connective tissue filling its interspaces. In Fig. 8 only the nylon mesh embedded in connective tissue, the adjacent connective tissue and the intestinal wall are visible, forming a unit 5 weeks after operation.

To sum up the essentials, the site of anastomosis was being protected by the fibrin foam and the nylon net interwoven by connective tissue from the sequelae to the insufficient suture until the intestinal ends had united ; after the fibrin layer had been absorbed, the nylon mesh with the connective tissue in it continued to offer protection. No stricture or vast adhesion developed at the site of anastomosis.

In view of the fact that the materials used in the experiments are bioplastic or alloplastic ones of proven value, they may be used advantageously in humans. Our method of protecting sutures has virtually no hazards and its introduction gives hopes of a real gain in abdominal surgery.

SUMMARY

In 30 dogs the sigmoid colon was severed and anastomosed end-to-end by placing merely 4 knotted cat-gut and 4 silk sutures. In 5 cases this imperfect anastomosis was replaced into the abdomen, which was then closed. All these animals succumbed to peritonitis.

In the remaining 25 animals the anastomosis made in the same way was covered by fibrin film or sponge, over which a thin nylon mesh was applied and held in place by sutures. These animals tolerated the operation well ; both fibrin film and sponge proved efficient.

The animals were sacrificed at intervals from one week to 6 months and histologic studies were made of the site of anastomosis. It was revealed that as the fibrin was being absorbed, the interspaces of the nylon mesh were filled and overgrown by connective tissue, and thus complete closure was ensured even after the absorption of fibrin ; meanwhile, the cut intestinal end had united. The described method of enforcing sutures has practically no hazards and may be employed with a promise of success not only in colonic anastomosis, but also in closure of the duodenal stump, in perforations of various viscera, etc.

Thanks are due to Dr. U. A. KISS and Dr. G. BEREGSZÁSZI for their aid in the experiments.

REFERENCES

1. ÁFRA, D., BAGDY, D., GERENDÁS, M. : Acta med. hung. **9**, 1 (1957)
2. BAGDY, D., WINTER, L., BENEDEK, T. : Zbl. Chir. **77**, 791 (1952)
3. BORNEMISZA, Gy. : Acta morph. hung. Suppl. **7**, 10 (1956)
4. BORNEMISZA, Gy., BAKÓ, G. : Acta morph. hung. **6**, 381 (1956)
5. BORNEMISZA, Gy., BAKÓ, G. : Bruns' Beitr. klin. Chir. **194**, 449 (1957)
6. BORNEMISZA, Gy. : Acta morph. hung. **8**, 27 (1958)
7. BORNEMISZA, Gy. : Magy. Sebészeti **10**, 296 (1957)
8. BORNEMISZA, Gy. : Bruns' Beitr. klin. Chir. **196**, 1 (1958)
9. KISS, A., ÁFRA, D., BORNEMISZA, Gy. : Bruns's Beitr. klin. Chir. **196**, 178 (1958)
10. LÁZÁR, D. : Magy. Sebészeti **8**, 273 (1955)
11. LÁZÁR, D. : Orv. Hetil. **99**, 604 (1958)
12. MOSIMANN, R., HOFSTETTER, J. : Schweiz. med. Wscht. **87**, 453 (1957)
13. WINTER, L. : Magy. Sebészeti **8**, 278 (1955)

ÜBER DIE AUSSTRÖMUNG PATHOLOGISCHER ZELLEN AUS DER MILZ

Von

GY. SZÁSZ und D. SULYOK

I. INNERE ABTEILUNG UND LABORATORIUM DES KRANKENHAUSES IN SZÉKESFEHÉRVÁR

(Eingegangen am 15. Juni 1959)

In der Pathologie des retikuloendothelialen Systems nehmen die Veränderungen, d. h. die reaktiven Retikulosen, die unter der Wirkung von Infekten (HEILMEYER, 1; ROHR, 2) und nach Einführung verschiedener Antigene (SIEGMUND, 3; OELLER, 4; WALLBACH, 5) zustande kommen, aber auch experimentell mit verschiedenen Substanzen, z. B. Methylzellulose, Dextran, Polyvinylpyrrolidon usw., hervorgerufen werden können (JANCSÓ, 6; BENKŐ, 7), einen wichtigen Platz ein.

In früheren Mitteilungen [8, 9, 10] haben wir nachgewiesen, daß bei Kaninchen nach intravenöser Verabreichung von artfremdem Blut, Plasma oder gewaschenen roten Blutkörperchen eine sehr ausgeprägte reaktive Retikulose entsteht, deren bezeichnendstes Merkmal die hochgradige plasmazelluläre Umgestaltung der Milzzellen ist und die mitunter selbst 30—40% der Zellen betrifft. Im peripheren Blut ist zugleich eine beträchtliche Zahl von Plasmazellen und ausgeprägte Monozytose anzutreffen. Daraus kann geschlossen werden, daß ein Zusammenhang zwischen den beiden Erscheinungen besteht, d. h. die im Blut anwesenden Plasmazellen (und vielleicht auch die Monozyten) zum Teil aus der Milz stammen. Diese Hypothese suchten wir mit Hilfe der Milzkontraktion herbeiführenden Wirkung von Adrenalin nachzuweisen.

Die Literatur über den Mechanismus der adrenalinbedingten Blutbildveränderungen wollen wir hier nicht ausführlich besprechen, sondern lediglich erwähnen, daß der Milzkontraktion nach neueren Untersuchungen im Zustandekommen der Blutbildveränderungen nur eine untergeordnete Rolle zukommt, zumal die Veränderungen auch nach Splenektomie eintreten (LUCIA und FALCONER, 11). Stattdessen werden zur Erläuterung die Veränderungen in der Blutverteilung, weiterhin die hormonalen Wirkungen des Hypophysen-Adrenalsystems angeführt (FRANK und DOUGHERTY, 12; DE FAZIO und MARSICO, 13; WHITE und Mitarb., 14; RINGELHANN und KULHAY, 15), ja im Anschluß an die Untersuchungen von BARTA [16] muß auch die direkte Reizung des Knochenmarks angenommen werden.

Methodik

Die Versuche wurden folgendermaßen durchgeführt: Bei Kaninchen, denen wir 21 Tage lang täglich 1 ml/kg Hühnerplasma verabreicht hatten, wurde die Laparotomie vorgenommen und das aus der Ohrenvene, Milzarterie und Milzvene entnommene Blut untersucht. Hiernach erhielten die Tiere i. v. 0,1 mg/kg Adrenalin. Einige Sekunden nach der Adrenalingabe, ja oft bereits während der Injektion trat die deutlich sichtbare Verkleinerung der Milz ein. Nunmehr untersuchten wir abermals die Zusammensetzung des Milzarterien- und Milzvenenblutes.

Bei dieser Methode sind die späten, nicht auf der Milzkontraktion beruhenden Adrenalinwirkungen ohne Interesse, weil die Untersuchungen sogleich nach der wahrnehmbaren Milzkontraktion vorgenommen wurden. Unsere Ergebnisse lassen sich auch sonst nicht mit den Literaturangaben vergleichen, weil wir das Vielfache der im allgemeinen benutzten Adrenaldosis angewandt haben.

Nach Abklingen der Adrenalinwirkung gewannen wir durch vorsichtiges Drücken und Reiben der bis dahin nach Möglichkeit vor jeder mechanischen Einwirkung bewahrten Milz Blut aus der Vene und stellten wieder das qualitative Blutbild fest. Bei den Operationen verendeten ziemlich viele Tiere, die insbesondere die hohe Adrenaldosis schlecht tolerierten. Bei 10 Tieren konnte der Versuch indessen zu Ende geführt werden.

Ergebnisse und Besprechung

In bezug auf die Plasmazellen bestätigten, hinsichtlich der Monozyten dementierten dagegen die Versuchsergebnisse unsere Annahme, daß diese Zellen ganz oder zum Teil von der Milz ausströmen. Die Zahl der Monozyten ergab während der Versuchsdauer — wenn auch individuelle Schwankungen vorkamen — im Durchschnittswert dasselbe Resultat wie im peripheren Blut. Das prozentuale Verhältnis der Plasmazellen zeigte jedoch in der Milzvene nach Adrenalingabe deutliche und ständig nachweisbare Erhöhung, die nach dem Reiben der Milz noch ausgeprägter war. In einem Fall war der Plasmazzellgehalt im Blut der Milzvene nach Adrenalingabe auf 67% gestiegen. Diesen Fall haben wir in unserer Statistik nicht berücksichtigt, weil dieser Wert derart aus dem Rahmen fiel, daß angenommen werden mußte, das Milzparenchym sei außer der Adrenalinwirkung — trotz aller Vorsicht — einem mechanischen Insult ausgesetzt gewesen.

Die Durchschnittsresultate zeigt Tabelle I.

Die bloßen Zahlenangaben fanden eine Stütze in der qualitativen Untersuchung der Zellen. Beinahe jedesmal fanden wir nach dem Eingriff einige Retikulumzellen im Milzvenenblut, und unter den Plasmazellen sahen wir sonst im Blut sehr selten vorkommende unreife Formen, Plasmoblasten und vor allem ziemlich oft in Teilung befindliche Plasmazellen.

Noch interessanter war und sozusagen einen entscheidenden Beweis für die Ausströmung der Plasmazellen aus der Milz lieferte das Erscheinen einer speziellen Zellgruppe im Blut der Milzvene nach Adrenalingabe, aber auch nach dem Reiben der Milz. Im Zentrum der Zellgruppe fanden wir eine große, morphologisch als Makrophage zu betrachtende Zelle, die kranzförmig von mehr oder weniger, ihrem Plasma eng anhaftenden reifen Plasmazellen umgeben war. Es handelt sich um dieselbe Zellkonstellation, die einer von

Tabelle I

	Peripherie %	Milzarterie %	Milzvene %	Nach Adrenalin		Nach Reiben Milzvene %
				Milzarterie %	Milzvene %	
<i>A. Monozyten</i>						
Maximum	22	23	21	25	30	25
Minimum	8	3	11	4	7	11
Durchschnitt	16	13	16	13	17	16
<i>B. Plasmazellen</i>						
Maximum	6	11	9	12	17	38
Minimum	1	1	1	1	3	9
Durchschnitt	4	3	4	4	7	15

Bemerkungen: In der Tabelle verglichen wir den Monozyten- und Plasmazellengehalt im peripheren Blut sowie im Blut der Milzarterie und Milzvene vor und nach Adrenalingabe bzw. nach Reiben der Milz. Die Durchschnittswerte wurden aus den Resultaten von 10 Tieren errechnet.

uns im Milzpunktat von Hepatitispatienten nachzuweisen vermochte [17] und die wir auch bei der Untersuchung der Milz von Versuchstieren vorgefunden haben. In den Milzaussstrichen ist diese Zellgruppe ziemlich schwer zu entdecken, was sich ohne weiteres mit der sehr dichten Anordnung der Zellen erklären läßt, so daß man leicht dazu neigt, diese Form zu übersehen oder für eine zufällige Gruppierung zu halten. Diese Zellgruppe haben wir indessen bei den Ausströmungsversuchen im Blut der Milzvene derart regelmäßig, in so großer Zahl und in so entschiedener Anordnung angetroffen, daß ihre funktionelle Einheit nicht in Frage gestellt werden kann.

Nachfolgende Abbildungen demonstrieren die im Blut der Milzvene vorgefundenen Plasmazellen und die beschriebene Zellkonstellation (Abb. 1-5).

Eine ähnliche Zellgruppierung im Milz- und peripheren Blut ist unseres Wissens bisher nicht mitgeteilt worden. Im Knochenmark hat ROHR [18] solche Konstellationen beobachtet und festgestellt, daß die Häufigkeit ihres Erscheinens über den Zufall hinausgeht. Auch UNDRITZ [19, 20] hat ähnliche Bilder aus dem Knochenmark veröffentlicht. Er hält die zentral liegende Zelle für eine Monozyte und nennt sie regionäre Monozyte. Seiner Ansicht nach ernähre die regionäre Monozyte die in Entstehung bzw. Entwicklung begriffenen, in ihrer Umgebung liegenden Zellen, d. h. die ganze Zellkonstellation sei von nutritivem Charakter.

Nach ROHR kommt dieser Erscheinung in der interzellulären Antigen-Antikörperreaktion Bedeutung zu. Im Zusammenhang damit dürfte es interessant sein, den Gedanken von FAGRAEUS [21] zu erwähnen, wonach die

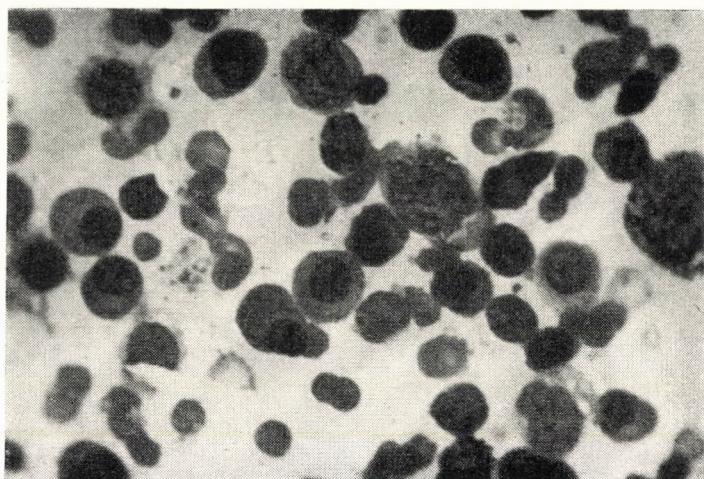


Abb. 1. Milz. Um eine zentrale Retikulumzelle gruppierte Plasmazellen. MAY—GRÜNWALD—
Giemsa. 1000fache Vergrößerung

Plasmazellen aus phagozytierenden Retikulumzellen entstehen, wofür auch das Versuchsresultat zeuge, daß sich 65—85 Minuten nach Verabreichung von Bakterien die Phagozytenzahl, nach 4—5 Tagen jedoch die Zahl der Plasmazellen vermehre.

Ohne eine Stellungnahme zu obigen Meinungen sei im Zusammenhang mit dem Erscheinen dieser Zellgruppe noch auf eine weitere Möglichkeit

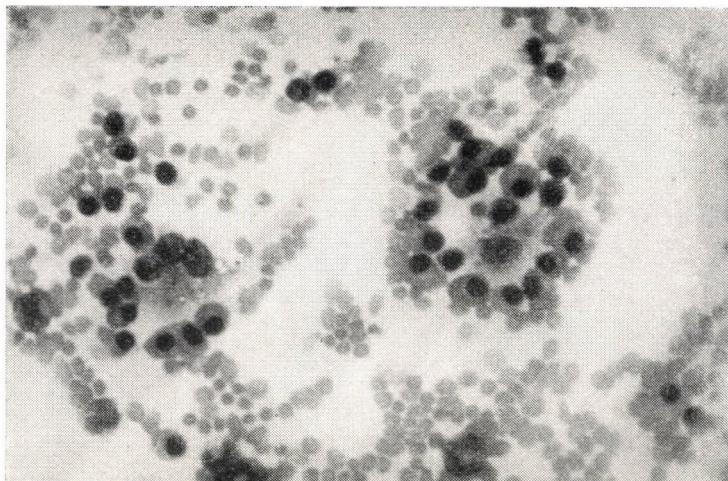


Abb. 2. Milzvenenblut nach Adrenalingabe. Plasmazellen im Umkreis der zentralen Retikulumzelle. MAY—GRÜNWALD—Giemsa. 400fache Vergrößerung

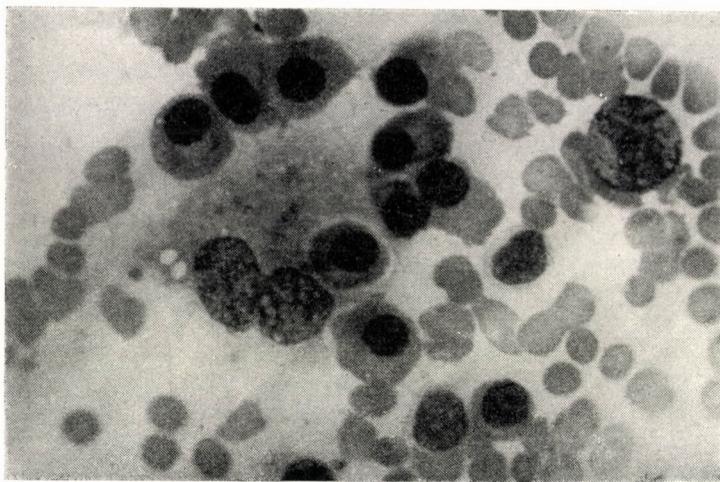


Abb. 3. Dasselbe in 1000facher Vergrößerung

hingewiesen, die allerdings gegenwärtig ebensowenig bewiesen werden kann wie die anderen. Nach den grundlegenden Untersuchungen von JANCSÓ [6, 22, 23] besteht die erste Phase der Phagozytose und der Speicherung aus der Adhäsion der zu phagozytierenden Substanz an die phagozytierende Zelle. Laut eigenen Untersuchungen [9] haften die artfremden roten Blutkörperchen in Kranzform an der Phagozyte. Wenn man diese Erscheinung mit der Theorie

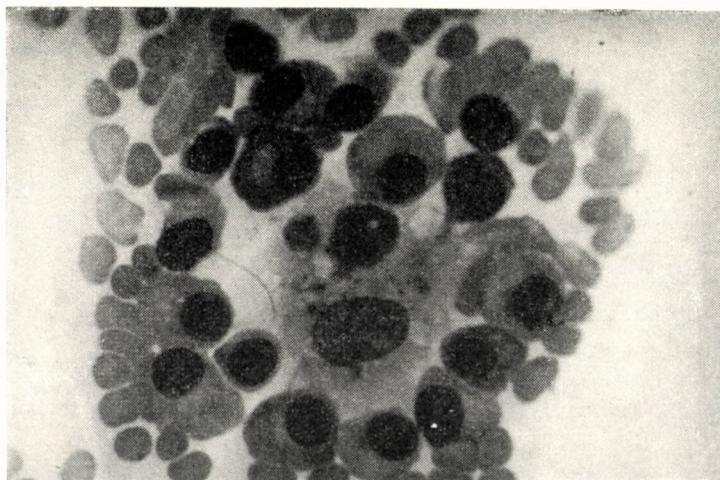


Abb. 4. Dasselbe in 1000facher Vergrößerung

kombiniert, wonach (FAGRAEUS, 21] die reifen Plasmazellen als ein nicht mehr funktionierendes Endstadium zu betrachten, d. h. zur Vernichtung verurteilt sind, so ließe sich denken, daß diese Zellformation eher das Anzeichen für das Zugrundegehen der Plasmazellen und die Übergabe ihrer Substanzen und nicht für das Ingangkommen der Antikörperbildung sei.

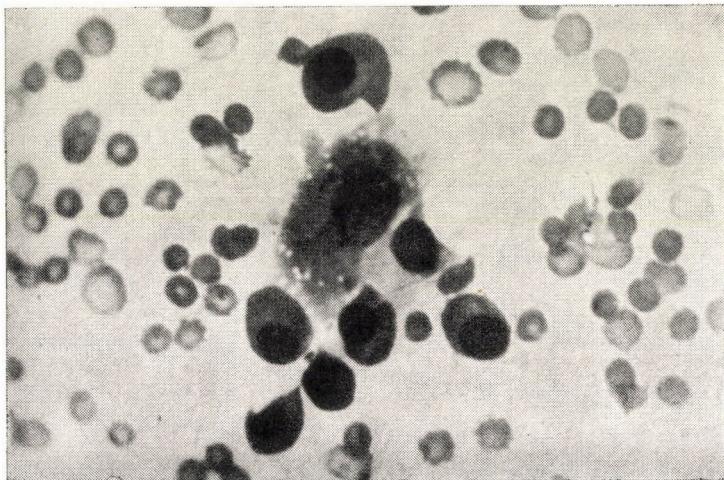


Abb. 5. Dasselbe in 1000facher Vergrößerung

Welche Erklärung wir aber auch anerkennen, es unterliegt keinem Zweifel, daß diese Zellgruppen eine funktionelle Einheit bilden und als solche am Aufbau des granulomatösen Gewebes teilnehmen, das wir im Milzpunktat von Hepatitispatienten nachgewiesen haben [17]. In seinem Aufbau entspricht dieses granulomatöse Gewebe den Granulomen, die ROHR [18] im Knochenmark und GODDARD [24] bei herdartigen anaphylaktischen Prozessen nachzuweisen bzw. experimentell hervorzurufen vermochten und die wahrscheinlich eine der bezeichnenden zytologischen Veränderungen der reaktiven Retikulosen darstellen.

ZUSAMMENFASSUNG

Bei der mit artfremdem Plasma hervorgerufenen experimentellen Retikulose sind nach i. v. Verabreichung von Adrenalin und Reiben der Milz bei Kaninchen im Blut der Milzvene beträchtliche Mengen Plasmazellen, Retikulumzellen und eine spezielle Zellgruppe (der zentralen Retikulumzelle anhaftende Plasmazellen) erschienen. Diese besondere Zellgruppe bildet zweifellos eine funktionelle Einheit und stellt wahrscheinlich eine charakteristische zytologische Veränderung der reaktiven Retikulose dar. Auf Grund der Untersuchungen ist als wahrscheinlich anzunehmen, daß ein Teil der im peripheren Blut anwesenden Plasmazellen aus der Milz stammt.

LITERATUR

1. HEILMEYER, L. u. BEGEMANN, H.: Blut und Blutkrankheiten. Handbuch der inneren Medizin. Springer, Berlin, (1951) II. Band
2. ROHR, K.: Das menschliche Knochenmark. Thieme, Stuttgart, (1949)
3. SIEGMUND, H.: Münch. med. Wschr. **1**, 5 (1923) zit. HEILMEYER u. BEGEMANN (1)
4. OELLER, H.: Dtsch. med. Wschr. **49**, 1287 (1923)
5. WALLBACH, G.: Z. exp. Med. **63**, 426 (1928)
6. JANCSÓ, N.: Speicherung. Akadémiai Kiadó, Budapest, (1955)
7. BENKŐ, S.: Acta Med. Hung. **12**, 115 (1958)
8. SZÁSZ, Gy.: A lymphás reakció (Die lymphatische Reaktion). Kandidatendissertation, Budapest (1958)
9. SULYOK, D., SZÁSZ, Gy. u. BAKONYI, A.: Kisérl. Orvostud. **7**, 529 (1955)
10. SZÁSZ, Gy., SULYOK, D. u. BAKOS, Á.: Magy. Belorv. Arch. (erscheint demnächst)
11. LUCIA, L. M. E. u. FALCONER, E. H.: Amer. J. med. Sci. **35**, 194 (1937)
12. FRANK, J. A. u. DOUGHERTY, T. F.: Amer. J. Med. **15**, 414 (1953)
13. DE FAZIO, V. u. MARSICO, F.: Acta haemat. (Basel), **6**, 231 (1951)
14. WHITE, C., SURG, B., LING, T. H. u. KLEIN, A. M.: Blood, **5**, 723 (1950)
15. RINGELHANN, B. u. KULHAY, A.: Orv. Hetil. **93**, 1161 (1952)
16. BARTA, I.: Z. Klin. Med. **112**, 371 (1930)
17. SZÁSZ, Gy.: Magy. Belorv. Arch. **12**, 45 (1959)
18. ROHR, K.: Acta haemat. (Basel), **7**, 321 (1952)
19. UNDRITZ, E.: Schweiz. med. Wschr. **76**, 333 (1946)
20. UNDRITZ, E.: Fol. Haemat. **70**, 32 (1950)
21. FAGRAEUS, A.: Acta Med. Scand. Suppl. 204 (1948)
22. JANCSÓ, M.: Orv. Lapja, **3**, 1025 (1947)
23. JANCSÓ, M. u. GÁBOR, A. J.: Acta Physiol. Hung. Suppl. 1, 3 (1951)
24. GODDARD, J. W.: Amer. J. Path. **23**, 943 (1947)

EFFECT OF CHLORPROMAZINE ON THYROID ACTIVITY

By

J. FÖLDES, J. NAGY, P. KERTAI and E. TAKÁCS

1st DEPARTMENT OF MEDICINE, UNIVERSITY MEDICAL SCHOOL, BUDAPEST
INSTITUTE OF MEDICAL PHYSICS, BUDAPEST and STATE INSTITUTE OF HYGIENE, BUDAPEST

(Received June 16, 1959)

Numerous studies have been devoted to the effects chlorpromazine exerts on the nervous and endocrine systems. Most widely known, but frequently at variance with one another, are those concerned with the gonads and the adrenal cortex [1-8].

In the view of some investigators, chlorpromazine influences thyroid activity. According to CIOCATTO *et al.* [9], it inhibits the uptake of I¹³¹ by the thyroid gland. The findings of FILK *et al.* [10] indicate that it impairs the capacity of thyroxine to intensify metabolism. This has been confirmed by Rumanian research workers [11]. Many authors have applied chlorpromazine in the treatment of thyreotoxic patients and in preparing them for surgery [11-13]. SULMAN and WINNIK [13/a] believe that the drug depresses thyroid activity by inhibiting TSH production by the pituitary.

The present study was undertaken to clarify the nature and extent of the short-term effect of chlorpromazine on thyroid activity.

Methods and results

Male albino rats weighing 180 to 200 g each were injected with KI¹³¹, using the technique described in previous papers [14-15]. Twice a day for three days, each of a group of 12 animals was given 2.5 mg, and each of a group of 5 as much as 10 mg of chlorpromazine per kg of body weight. To produce conditions of stress, each of a group of 10 rats received daily two subcutaneous injections of 0.5 ml of 4 per cent formalin. To each of 5 animals this same dose of formalin was administered simultaneously with, and to each of 9 rats one day before, the injection of the daily two 2.5 mg/kg doses of chlorpromazine, which when given alone were too small to influence thyroid activity.

Radiation counts over the thyroid were registered *in vivo* at 1, 24 and 48 hours after administration of I¹³¹. The results are illustrated in Table 1. These show that the daily two 2.5 mg/kg doses of the drug had no effect on the I¹³¹ uptake of the thyroid gland; that the daily two 10 mg/kg doses produced a decrease in the uptake at the 1st and 24th hour; and that while chlorpromazine administered together with formalin failed to affect the uptake reduced by the stress effect, when its administration had preceded that of formalin it suppressed all the changes which characterize thyroid function under stress.

In another series, involving 15 animals, the effect of chlorpromazine was studied on the rate at which the thyroid gland releases hormone and an answer was sought to the question whether the drug is capable of suppressing the ability of thyrotrophic hormone to increase thyroid activity.

Table 1

Percentage uptake of I^{131} by the thyroid gland of rats treated with chlorpromazine

Group treated with	Number of rats in group	Percentage uptake of injected I^{131} after		
		1 ^h	24 ^h	48 ^h
Untreated controls	23	11.8 ± 2	26.4 ± 3	20.9 ± 4
Chlorpromazine daily 2×2.5 mg/kg for 3 days.....	12	9.9 ± 2	23.7 ± 4	20.5 ± 3
Chlorpromazine daily 2×10 mg/kg for 3 days.....	5	8.6 ± 1 $P < 0.1\%$	19.2 ± 4 $P < 0.1\%$	25.4 ± 4 $P > 5\%$
4% formalin (to produce stress), daily 2×0.5 ml for 2 days	10	4.8 ± 1 $P \ll 0.1\%$	18.6 ± 4 $P < 0.1\%$	19.5 ± 2 $P > 20\%$
Stress as above, and daily 2×2.5 mg/kg chlorpromazine	5	4.8 ± 1	16.5 ± 1	16.0 ± 1
Stress as above; chlorpromazine (dose as above) given one day prior to formalin.	9	7.7 ± 1 $P \ll 0.1\%$	26.6 ± 7 $P < 0.1\%$	21.5 ± 3 $P > 5\%$

Again the technique described previously [14, 15] was used. The first radiation count over the thyroid was done 48 hours after the administration of the isotope, by which time the bulk of the I^{131} introduced had settled in the gland as hormonal iodine. Counts were thereafter registered daily for several days.

Curve *a* in Fig. 1 shows the rate at which hormone was released from the thyroid of a control animal, and curve *b* the rate of release observed

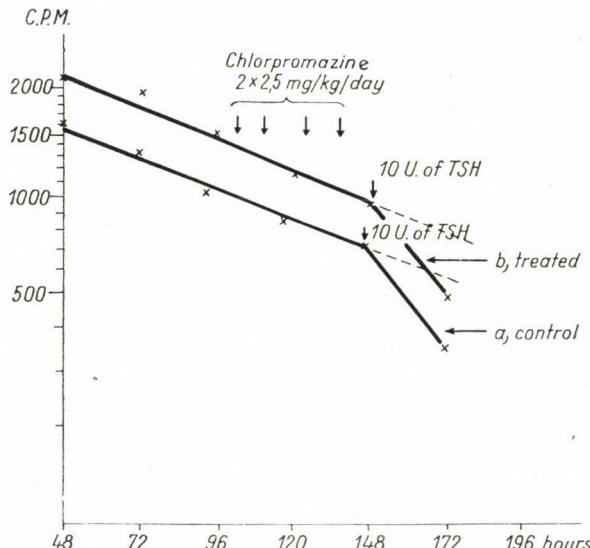


Fig. 1. Comparison of the rate of thyroid hormone release, before and after the administration of 10 I. U. of TSH, in an untreated control and in a rat treated with daily 2×2.5 mg/kg doses of chlorpromazine

in one of a number of animals treated from the third day onwards with 2.5 mg/kg doses of chlorpromazine twice a day for 2 days. The two semi-logarithmic curves run parallel which means that the drug failed to influence the release rate. Moreover, after the administration of 10 I. U. of thyrotrophic hormone to both animals, the two curves still followed parallel courses.

Each of a group of 6 animals was treated with 10 mg/kg doses of chlorpromazine twice daily for 3 days. In four of them, even these large doses failed to affect the release rate, but in two they did cause it to decrease. Fig. 2 compares the release curve for one of the former (*a*) with that of one of the latter (*b*).

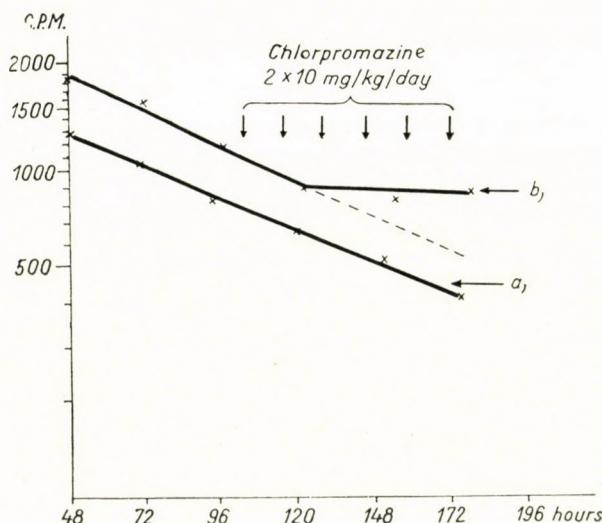


Fig. 2. Large doses of chlorpromazine left rate of thyroid hormone release unaffected in rat *a*, but decreased it in rat *b*

A special study was undertaken to establish the short-term effect of chlorpromazine in man. The protein-bound iodine level of serum was estimated in 6 subjects in euthyroid condition on each of 4 days. The first two days, they received no chlorpromazine, and the third and fourth day each was given daily two intramuscular injections of 50 mg of the drug. DEMECZKI's [16] method was used for determining iodine. On the evidence of the results listed in Table 2, only in one of the six subjects was there a significant rise in the level of protein-bound iodine. The same table shows that in three cases of hyperthyroidism treatment with chlorpromazine for a week likewise failed to affect that level.

Additional experiments were made in rats to study first the effect of adrenalectomy on the uptake of I^{131} by the thyroid gland, then that of

Table 2

Action of chlorpromazine on the value of iodine bound to serum protein, in euthyroid subjects and patients with hyperthyroidism

	Control period		Daily two 50 mg doses of chlorpromazine, ad- ministered intramuscularly	
	1st day	2nd day	3rd day	4th day
protein-bound iodine in serum, $\mu\text{g}/100 \text{ ml}$	5.0	5.3	5.1	5.7
	6.7	6.8	6.5	6.7
	4.8	4.7	4.1	4.2
	3.4	3.7	3.3	3.5
	6.3	6.5	6.4	3.9
	2.7	3.0	3.7	3.4
	Hyperthyroidism			
	Before treatment with chlorpromazine		After treatment with chlorpromazine for one week	
	9.6		9.1	
	12.3		13.0	
	8.4		7.9	

adrenalectomy combined with adrenaline treatment, and finally the question whether chlorpromazine, if administered together with adrenaline, was capable of suppressing the changes in thyroid function that follow adrenalectomy. Chlorpromazine was administered in the usual doses of 2.5 mg/kg b. i. d.; of adrenaline the animals were given 0.2 ml of a 0.1 per cent solution subcutaneously on one occasion one hour before the injection of the isotope.

Table 3

Percentage uptake of I^{131} by the thyroid gland of adrenalectomized and intact control rats

Group	Number of rats in group	Percentage uptake of injected I^{131} after		
		1 ^h	24 ^h	48 ^h
Untreated control.....	6	12.5 \pm 1	25.5 \pm 5	20.5 \pm 2
Adrenalectomized.....	8	11.5 \pm 2 $P > 40\%$	34.5 \pm 5 $P < 1\%$	30.1 \pm 3 $P < 0.1\%$

It can be seen from Tables 3 and 4 that 24 and 48 hours after the injection of I^{131} , the radiation count over the thyroid gland was higher in the adrenalectomized than in the control animals. The uptake of I^{131} was further

Table 4

Percentage uptake of I¹³¹ by the thyroid gland of rats given different treatment

Group treated with	Number of rats in group	Percentage uptake of injected I ¹³¹ after	
		1 ^h	24 ^h
Control, untreated	5	12.0 ± 1	27.2 ± 7
Adrenalectomy	6	11.3 ± 0 <i>P > 30%</i>	45.0 ± 4 <i>P < 1%</i>
Adrenalectomy and adrenaline	8	12.3 ± 3 <i>P > 30%</i>	50.1 ± 11 <i>P > 20%</i>
Adrenalectomy and adrenaline in combination with chlorpromazine	6	12.7 ± 2 <i>P > 60%</i>	34.5 ± 1 <i>P < 0.1%</i>

increased by adrenaline, though not significantly. On the other hand, chlorpromazine given together with adrenaline almost completely suppressed radioactivity in the gland as early as 24 hours after the administration of I¹³¹.

Discussion

In our experiments the average I¹³¹ uptake by the thyroid glands of control rats was found to be 11.8 per cent at 1 hour, 26.4 per cent at 24, and 20.9 per cent at 48 hours after administration of the isotope. Roughly, the same results were obtained for rats treated with 2.5 mg/kg doses of chlorpromazine twice a day for 3 days. With the doses increased to 10 mg/kg, I¹³¹ uptake at 1 and 24 hours was decreased, and the difference between the 24-hour and 48-hour values for thyroidal radioactivity, which characterized all controls, was not observable. The absence of this difference finds its explanation in the results of our afore-described studies on the thyroid hormone release rate, showing that in some cases large doses of chlorpromazine cause that rate to decrease.

In the view of some authors, reserpine inhibits the thyroidal reaction to TSH; on the evidence of our present results, chlorpromazine does not. In this respect our findings largely agree with those of SEVY *et al.* [17] and OLLING and DEVIED [18] who showed that to exogenous ACTH the adrenal cortex of a chlorpromazine-treated animal responds in the same manner as that of an untreated animal.

Proof having been furnished in earlier animal experiments [19] that chlorpromazine administered in doses employed in human therapy has no effect on either thyroid activity or thyroxine elimination, we proceeded to study the short-term effect of the drug on protein-bound iodine in man, and

found that in the overwhelming majority of cases large doses given for 2 days failed to affect the level of that iodine. Now this finding is at variance with that of LÖVEY *et al.* [20] who experienced a rise in the level following prolonged chlorpromazine treatment. Differences in dosage and duration of treatment probably account for this divergence in results. Large doses probably influence thyroxine elimination and this is why the said authors observe an increase in protein-bound iodine whereas we noted a decrease in thyroidal I^{131} uptake after daily two 10 mg/kg doses of the drug.

Our results, on the other hand, agree with those of KOMOR and GARAS [21], according to which chlorpromazine has no substantial short-term effect on thyroid activity; this means that the fall in basal metabolic rate usually evoked by the drug is of extrathyroidal origin and therefore serves as a good means by which to distinguish thyrotoxicosis from vegetative dystonia.

Chlorpromazine was found to exert practically no effect on the serum level of protein-bound iodine in our three patients with hyperthyroidism; in addition, by intensifying tachycardia it gave rise to complaints. On this point, our observations agree with those of LÖVEY *et al.* [20] who think the use of this drug inadvisable in the treatment of hyperthyroidism.

In view of MILIN and STERN's [22] statement that chlorpromazine is capable of suppressing what they term "fright thyrotoxicosis" in the rabbit, we deemed it an interesting task to study the effect on thyroidal I^{131} uptake in animals subjected to stress, when that uptake is known to be slowed down. We wished to clear this point all the more as against reports that a sufficiently large dose of chlorpromazine will depress adrenocortical changes [3, 17, 18], stand others which fail to find evidence in favour of such depressive action [4]. Our own experiments showed that if given together with formalin, the drug had no effect on thyroidal I^{131} uptake reduced by the stress, but that if administered one day earlier than formalin, it restored the uptake to normal, moreover it brought back the typical difference in radioactivity over the thyroid between the 24-hour and 48-hour counts. (Return to normal of the thyroid hormone release rate depressed under conditions of stress.) Our results, thus, indicate that preliminary administration of chlorpromazine inhibits the appearance of changes in thyroid activity under stress due to formalin.

Adrenal cortical hormone is known to slow down I^{131} uptake by the thyroid gland. Against this stands the finding that the 24-hour radiation count over the thyroid is higher in the adrenalectomized animal than in the intact one. FLÜCHIGER and VERZÁR [23] suggest that what accounts for this discrepancy is the decrease in the rate of thyroid hormone release following adrenalectomy. In our experiments we found that whereas the 1-hour values were identical, the 24-hour values for radioactivity over the thyroid gland were considerably higher in adrenalectomized than in control animals.

Adrenaline is known to decrease the uptake of I^{131} by the thyroid in the intact rat. According to SOFFER *et al.* [24], it increases it in the adrenalectomized animal. The body of evidence produced by our experiments does not bear out this statement. In our adrenalectomized animals no significant increase in the uptake of radioactive iodine occurred under the effect of adrenaline. For this, one of the reasons perhaps is that while the said authors may have treated their adrenalectomized animals for weeks on end, we gave them a single injection only, for we found that receiving no exogenous adrenal cortical hormone, but given 1 per cent NaCl to drink, the rats were unable to bear treatment of longer duration, and died.

On the other hand, when administered simultaneously with adrenalectomy or adrenalectomy plus adrenaline treatment, chlorpromazine was capable of restoring the thyroidal I^{131} uptake to normal. As chlorpromazine is primarily a drug of central action, this observation seems to indicate that for the changes in thyroid activity arising in the said cases, the central nervous system is partly responsible.

Our conclusion is that chlorpromazine is of no greater therapeutic value in human hyperthyroidism than are most of the known sedatives; the less so as by enhancing tachycardia it may give rise to complaints. It should, however, be explored for its power to suppress those changes in thyroidal function for which the nervous system shares responsibility.

SUMMARY

The effect of chlorpromazine on thyroid activity has been studied.

In animal experiments, large doses of chlorpromazine were found to decrease thyroidal uptake of I^{131} , and in some cases to slow down the rate of thyroid hormone release. In doses employed in human therapy, the drug had no effect on the thyroidal function of the animals.

In euthyroid humans, chlorpromazine failed to influence the protein-bound iodine of serum; nor did it essentially affect the level of it in a few patients with hyperthyroidism, in which however it gave rise to complaints by enhancing tachycardia. Accordingly, it is not recommended for use in the treatment of thyrotoxicosis.

Chlorpromazine, administered one day before formalin, suppressed the changes developing in thyroid function under formalin-induced stress in animal experiments. Likewise, it inhibited the rise in thyroidal I^{131} uptake following adrenalectomy or adrenalectomy plus treatment with adrenaline. On this basis the question is raised whether the drug might not be capable to suppress the changes in thyroidal activity for which in man the nervous system is in part responsible.

REFERENCES

1. KULCSÁR, S., POLISHUK, W., RUBIN, L.: Presse méd. **65**, 1288 (1957)
2. BARRACLOUGH, CH. A., SAWYER, CH. H.: Endocrinology, **61**, 341 (1957)
3. HAMBURGER, C.: Acta endocr. (Kbh) **20**, 383 (1955)
4. HOLZBAUER, M., Vogt, M.: Brit. J. Pharmacol. **9**, 402 (1954)
5. ÁRVAY, A., BALÁZSY, L.: Acta physiol. hung. **11**, 317 (1958)
6. EGDAHL, R. H., RICHARDS, J. B.: Am. J. Physiol. **185**, 235 (1956)
7. HARWOOD, C. T.: J. clin. Endocrin. **16**, 938 (1956)
8. HARWOOD, C. T., MASON, J. W.: Endocrinology, **60**, 239 (1957)

9. CIOCATTI, E., CATTANEO, A. D., Solerio, L., Bianchetti, L.: Gazz. med. ital. **112**, 125 (1953)
10. FILK, H., KLUS, R., STÜMER, LOESER, H.: Klin. Wschr. **32**, 265 (1954)
11. MILCU, St. M., NEGOESCU, J., PETROSCU, C., LUPULESCU, A., COCU, FL.: Ann. Endocr. (Paris) **18/6**, 902 (1957)
12. DUNDEE, W.: Brit. med. J. **2**, 1237 (1953)
13. HEDRI, E., KOKAS, F., HITTNER, I., CSILLAG, A., SZTANKAY, Cs.: Orv. Hetil. **95**, 931 (1954)
- 13a SULMAN, F. G., WINNIK, S. G.: Lancet **I**, 161 (1956)
14. FÖLDES, J., NAGY, J.: Acta med. hung. **13/71** (1959)
15. FÖLDES, J., NAGY, J., KERTAI, P., MRS. L. REMENÁR: Magy. belorv. Arch. **12**, 10 (1959)
16. DEMECZKI, E.: Thesis, Budapest (1943)
17. SEVY, R. W., CHLER, E. A., WEINER, A.: Endocrinology, **45**, 61 (1957)
18. OLLING, Ch. C. J., DE VIED, D.: Acta endocr. (Kbh) **22**, 283 (1956)
19. FÖLDES, J., KERTAI, P., REMENÁR, L.: Magy. belorv. Arch. **12**, 8 (1959)
20. LÖVEY, E., MASSZI, F., TILL, G.: Gyógyszereink **21** (1959)
21. KOMOR, K., GARAS, Zs.: Magy. belorv. Arch. **11**, 52 (1958)
22. MILIN, R., STERN, P.: Med. Pregl. **8/5**, 280 (1955)
23. FLÜCHIGER, E., VERZÁR, F.: J. Endocr. **13**, 39 (1956)
24. SOFFER, L. J., GABRILOVE, L. J., JAILER, J. W.: Proc. Soc. exp. Biol. (N. Y.) **71**, 117 (1949)

DIE TUBULUSFUNKTION BEI CHRONISCHER NIERENINSUFFIZIENZ

Von

A. FISCHER, E. LÁNG und J. SZÉKELY

III. MEDIZINISCHE KLINIK DER MEDIZINISCHEN UNIVERSITÄT, BUDAPEST

(Eingegangen am 25. Juni 1959.)

Es ist seit langem bekannt, daß im fortgeschrittenen Stadium diffuser Nierenerkrankungen die große Mehrheit der Nephrone, die Glomeruli sowie die dazugehörigen Kanälchen atrophisieren. Einzelne Glomeruli bleiben jedoch intakt, werden hypertrophisch, die anschließenden Kanälchen erweitern sich, ihre Epithelien vermögen nach OLIVER [1] etwa 8mal so viel Trypanblau zu speichern, als normale Zellen. Die hypertrophischen Nephrene können das 20fache ihrer ursprünglichen Größe erreichen. Besonders bemerkenswert ist der von OLIVER erhobene Befund von aglomerulären Kanälchen, welche wahrscheinlich durch Regeneration einzelner Zellbestandteile der zugrundegangenen Nephrene entstehen; sie sind ebenfalls hypertrophisch, ihre Blutversorgung erfolgt durch die von LUDWIG beschriebenen Äste der interlobären Arterien, deren Blut die Glomeruli umgeht. Dieses histologische Bild unterscheidet sich so wesentlich von der normalen Nierenstruktur, daß es nach OLIVER richtiger ist, von »veränderten Nephronen« als von »Niere« zu sprechen.

In Anbetracht der radikal veränderten Struktur erhebt sich die Frage, ob die üblichen funktionellen Methoden in diesem Fall überhaupt noch anwendbar sind. Es kann wohl kaum bezweifelt werden, daß das Prinzip der Clearanceuntersuchungen auch für die insuffiziente Niere gilt; eine andere Frage ist, ob die Interpretation der erhaltenen Werte als Maß der Filtration bzw. Durchblutung angängig ist. Wahrscheinlich sind wir mit gewissen Einschränkungen dazu berechtigt und die erhaltenen Werte widerspiegeln tatsächlich die Abnahme der Durchblutung bzw. Filtration. Die aus den erhaltenen Clearancewerten berechnete tubuläre Reabsorption zeigt jedoch für alle untersuchten physiologischen Substanzen so starke Abweichungen von der Norm, daß sich die Frage erhebt, ob es sich dabei nur um eine proportionale Leistungsabnahme des tubulären Anteils der Nephrene handelt, oder um eine allgemeine Störung der Tubulusfunktion, oder endlich um eine kompensatorische Regulation. Die Entscheidung dieser Frage dürfte auch das viel diskutierte Problem der Isosthenurie einer Lösung näher bringen.

Die Untersuchungen haben wir an 73 Kranken durchgeführt; es handelte sich meist um azotämische Patienten, die Filtratmenge war im jedem Fall unter 55 ml/Min. Die Diagnosen lauteten:

- 10 Fälle von chronischer Pyelonephritis
- 7 Fälle von maligner Hypertonie
- 6 Fälle von Nephrosesyndrom
- 4 Fälle von Amyloidose
- 2 Fälle von Stauungsniere
- 2 Fälle von Nephrolithiasis

die restlichen 42 Fälle waren im fortgeschrittenen Stadium der chronischen Nephritis.

Im ersten Teil der Untersuchungen haben wir durch kombinierte Clearanceuntersuchungen das Schicksal physiologischer Stoffe in den Tubulis untersucht, im zweiten Teil haben wir nach Entzug bzw. Belastung Clearanceuntersuchungen durchgeführt, um in die Regulationsfähigkeit der Tubuli Einblick zu gewinnen.

Methodik

Die Clearanceuntersuchungen haben wir frühmorgens, nach eiweißfreiem Frühstück in 2×2 stündigen Perioden durchgeführt; der Harn wurde durch Katheterisieren gewonnen, die Blutentnahme erfolgte in der Mitte der Perioden, deren berechnete Mittelwerte angegeben wurden. Falls auch die Inulin-clearance untersucht worden ist, haben wir den Mittelwert aus 3×20 Min. Perioden berechnet.

Die Bestimmung des Inulins erfolgte nach ALVING und MILLER, die des Kreatinins nach POPPER, MANDEL und MAYER, die Phosphorbestimmung nach FISKE und SUBBAROW. Der Harnstoff wurde mittels Urease und nachheriger Nesslerisation bestimmt; auf die Methodik der Harnstoffbestimmung werden wir bei der Besprechung der Versuchsergebnisse noch zurückkehren. Die Na- und K-Bestimmung erfolgte mittels Flammenphotometrie, die Harnsäurebestimmung nach FOLIN.

Die Berechnung der prozentuellen Exkretion der filtrierten Menge eines Stoffes »x« erfolgte nach der Formel:

$$\text{Ex\%} = \frac{C_x \times 100}{C_{\text{Inul. od. CKreat.}}}$$

Die Berechnung der tubulären Reabsorption eines Stoffes »y« erfolgte nach der Formel: $(\text{mg von } y \text{ enthalten in } 1 \text{ ml Serum} \times C_{\text{Inul. oder CKreat.}}) - (\text{mg von } y \text{ enthalten in } 1 \text{ ml Harn} \times V)$ mg/Min.

Versuchsergebnisse

1. Kombinierte Clearanceuntersuchungen

a) Vergleich der Inulin- und der endogenen Kreatininclearance

In 17 Fällen konnten wir die beiden Clearance parallel bestimmen; in allen Fällen war $C_{\text{Inul.}}$ niedriger als $C_{\text{Kreat.}}$ (Abb. 1); der Quotient $\frac{C_{\text{Kreat.}}}{C_{\text{Inul.}}}$ betrug im Durchschnitt 1,5, wobei die 2 extrem hohen Werte außer $C_{\text{Inul.}}$.

Acht gelassen wurden. Dieser Befund entspricht den Angaben der Literatur

[2, 3, 4, 5, 20], nach welchen der Quotient zwischen 1,35 und 1,50 schwankt. Auf Grund der eigenen und fremden Erfahrungen ist daher $C_{\text{Kreat.}}$ bei der Niereninsuffizienz um 25–30 % höher als $C_{\text{Inul.}}$ und — falls wir $C_{\text{Inul.}}$ als Maß der Filtration anerkennen — so folgt daraus, daß bei der Niereninsuffizienz sogut wie immer eine aktive Kreatininsekretion stattfindet. Da es

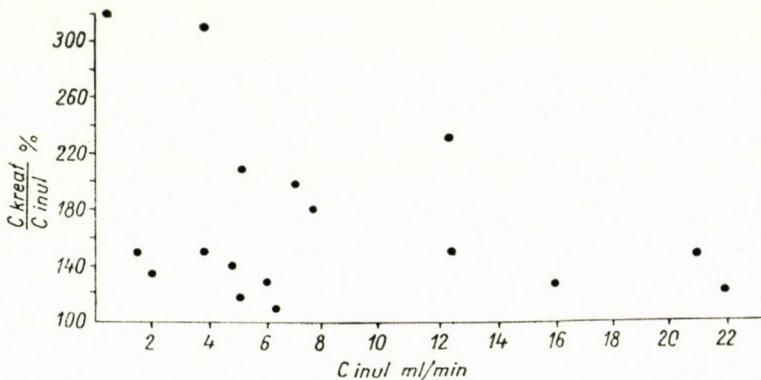


Abb. 1. Verhältnis der Kreatinin zur Inulinclearance bei niedrigen Filtratwerten

aus technischen Gründen nicht in allen Fällen möglich war $C_{\text{Inul.}}$ zu bestimmen, haben wir den folgenden Berechnungen $C_{\text{Kreat.}}$ zugrunde gelegt; nach dem Gesagten kann angenommen werden, daß die daraus berechneten prozentuellen Exkretionen der verschiedenen Stoffe um durchschnittlich 25–30 % zu niedrig sind.

b) Tubuläre Handhabung physiologischer Stoffe

In Abb. 2 sind die Durchschnittswerte der prozentualen Exkretion der untersuchten Substanzen zusammengefaßt. Die Fälle wurden in 4 Gruppen eingeteilt: Gruppe 1 repräsentiert die Fälle mit normaler Filtration ($C_{\text{Kreat.}}$ 120 ml/Min.), Gruppe 2 enthält die Fälle mit Filtrationswerten von 20–55 ml/Min., Gruppe 3 die Fälle mit Filtrationswerten von 10–20 ml/Min. und Gruppe 4 die Fälle mit Filtrationswerten unter 10 ml/Min.

Wie ersichtlich, kommt es parallel mit der fallenden Filtration zur progressiven Zunahme des prozentualen Anteils der Harnausscheidung der filtrierten Substanzen (E %); mit anderen Worten: es wird von den filtrierten Mengen prozentual um so weniger reabsorbiert, je niedriger die Filtratmenge ist. Die durchschnittliche prozentuale Exkretion des Harnstoffs und des Kaliums der Gruppe 4 überschreitet 100 %, was soviel bedeutet, daß bei der Gruppe mit niedrigster Filtratmenge eine aktive tubuläre Sekretion dieser Stoffe stattfindet.

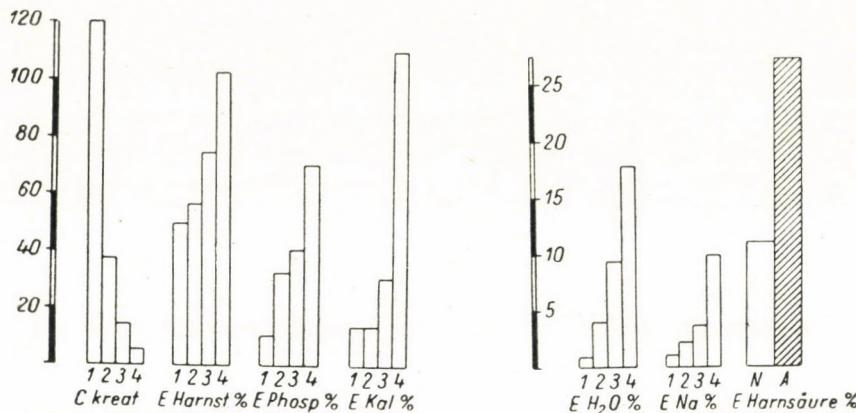


Abb. 2. Prozentuale Exkretion harnfähiger Stoffe bei verschiedenen großer Filtration
(N=bei norm. Filtratwerten, A=bei niedrigen Filtratwerten)

Über die Beziehung der Filtration zur prozentualen Harnstoffexkretion unterrichtet Abb. 3. Wie ersichtlich, kommt es bei Filtratwerten unter 35 ml/Min. häufig zu Harnstoffsekretion; wir haben Exkretionswerte über 100% in 20 Fällen beobachtet, auf Grund der gleichzeitig bestimmten C_{Inul} haben wir in 4 weiteren Fällen Harnstoffsekretion festgestellt.

Bei 16 Fällen von schwerer Niereninsuffizienz und Azotämie haben wir neben der prozentualen Harnstoffexkretion auch die absoluten Werte der tubulären Harnstoffreabsorption berechnet. In 5 Fällen haben wir dabei an Stelle von Reabsorption eine aktive Harnstoffsekretion gefunden, in 1 weite-

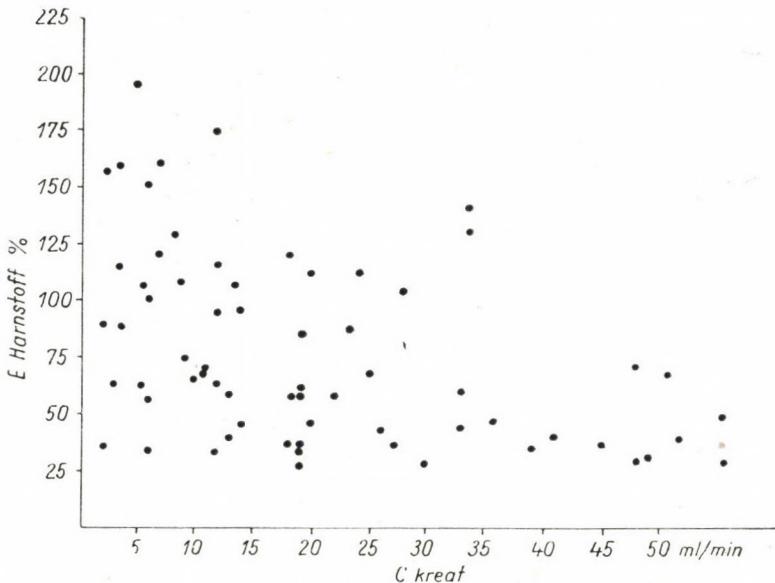


Abb. 3. Prozentuale Harnstoffexkretion bei verschiedenen Filtratwerten

ren Fall war die Menge der Harnstoffausscheidung mit der filtrierten Menge identisch. Die Durchschnittswerte sowie die Streuung bei der Niereninsuffizienz gibt Tab. 1 wieder.

Wie in Tab. 1 ersichtlich, ist die Menge des filtrierten Harnstoffs trotz Abnahme der Filtration relativ groß, was auf die hohe Harnstoffkonzentration

Tabelle 1

Durchschnittswerte	Serum Harnstoff mg %	C_{Kreat} ml/Min.	E % Harnst.	Filtr. load Harnst. mg/Min.	$U \times V$ Harnst. mg/Min.	Reabs. Harnst. mg/Min.
Normalfälle	30	120,0	50	36	18	18
chr. Niereninsuffizienz	160 (88–334)	8,0 (2–20)	84 (45–160)	12,8 (5–21)	10,8 (6–15)	2,0* (0–12)
chr. Niereninsuffizienz in % des Normalen	533	6,6	168	35	60	11

* Nach Abzug der Sekretion.

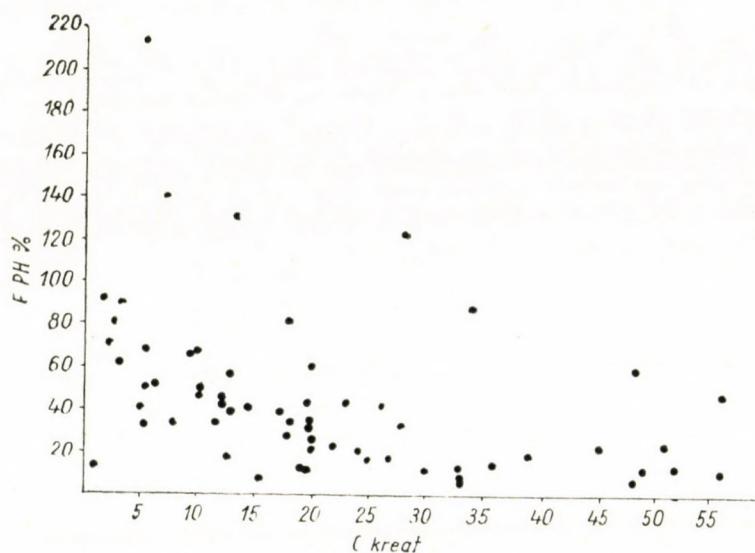


Abb. 4. Prozentuale Phosphatexkretion bei verschiedenen Filtratwerten

des Serums zurückzuführen ist. Die absolute Menge des ausgeschiedenen Harnstoffs ist ebenfalls relativ hoch. Stark gesunken, auf 11% des normalen Durchschnitts, ist die Reabsorption des Harnstoffs, doch bleibt die Abnahme immer noch hinter der Abnahme der Filtration zurück, welche auf 6,6 des Normalen gesunken ist.

Das Verhältnis der Filtration zur prozentualen Phosphatexkretion zeigt Abb. 4. Wie ersichtlich, kommt es auch hier bei Filtratmengen unter 35 ml/Min. zur progressiven Zunahme der Phosphatexkretion, in 5 Fällen zu aktiver tubulärer Phosphatsekretion. Auf Grund der C_{Inul} . haben wir in 4 weiteren Fällen Phosphatsekretion beobachtet können. Hyperphosphatämie über 8 mg % wurde in 7 Fällen beobachtet, die Phosphatexkretion war in diesen Fällen nicht wesentlich erhöht.

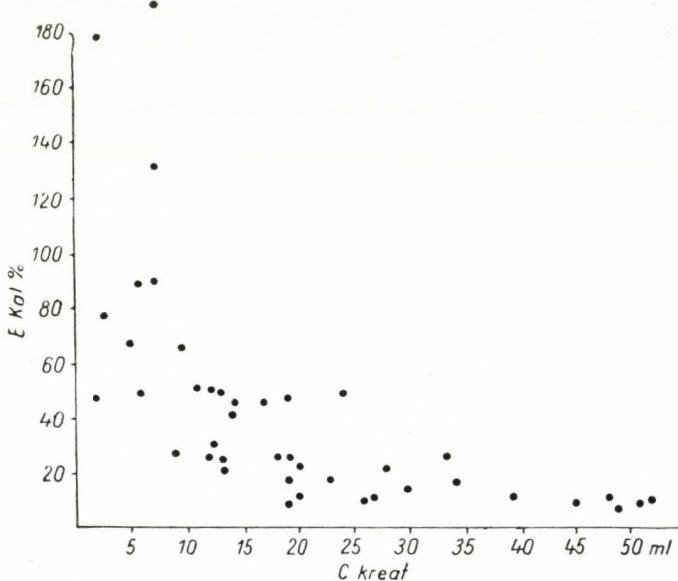


Abb. 5. Prozentuale Kaliumexkretion bei verschiedenen Filtratwerten

Die Beziehung der Filtration zur prozentualen Kaliumexkretion zeigt Abb. 5 ; wie ersichtlich, kommt es bei Filtratmengen unter 35 ml/Min. zum Anstieg der Exkretion. Eine tubuläre K-Sekretion konnte in 3 Fällen festgestellt werden, auf Grund der C_{Inul} . in weiteren 2 Fällen. Hyperkalämie haben wir in 6 Fällen beobachtet, bei welchen E % K eher niedrige Werte zeigte.

Zwischen der Höhe der Filtration und der prozentualen Natriumausscheidung ließ sich ebenfalls ein Zusammenhang feststellen (Abb. 6) ; leicht erhöhte Werte finden sich bereits bei Filtratmengen zwischen 25–55 ml/Min., doch erfolgt ein steiler Anstieg bei Filtratwerten unter 20 ml. Auffallend niedrige (unter 1%) prozentuale E Na-Werte fanden wir in 8 Fällen, die wir tabellarisch zusammenfassen (s. Tab. 2).

Es handelte sich meist um Fälle von Nephrosecharakter, bei welchen die vermehrte Natriumreabsorption wahrscheinlich infolge erhöhter Aldo-

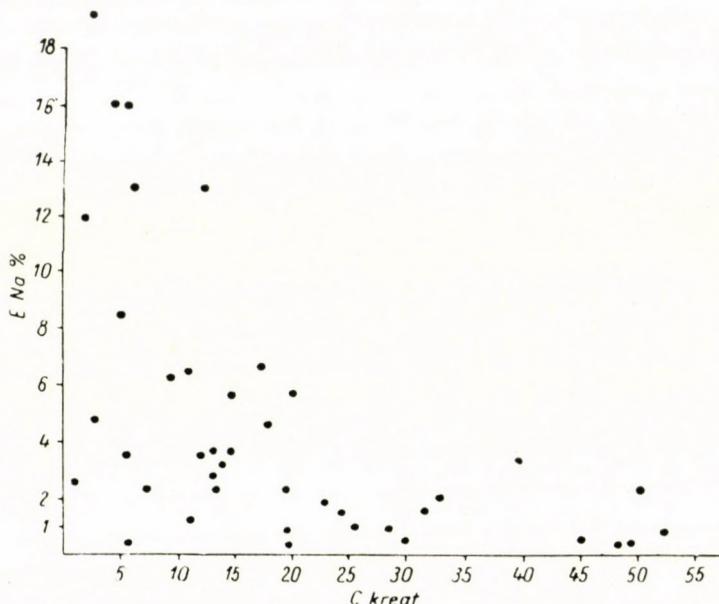


Abb. 6. Prozentuale Natriumexkretion bei verschiedenen Filtratwerten

steronaktivität bedingt war; es ist jedoch auffallend, daß zur gleichen Zeit die Kaliumausscheidung nicht erhöht war.

2. Natriumreabsorption vor und nach kochsalzfreier Diät

Um die Regulationsfähigkeit der Nierentubuli zu prüfen, haben wir bei 4 azotämischen Kranken, deren Filtratmenge zwischen 8—14 ml/Min. schwankte, vor und nach »kochsalzfreier« Kost C_{Kreat} . und C_{Na} bestimmt und die Na-Reabsorption in mg/Min. berechnet. Wir bestimmten auch die

Tabelle 2

Diagnose	$C_{\text{Kreat.}}$	$E \% \text{Na}$	$E \% \text{K}$
Nephrosesyndrom	48	0,2	11
Nephrosesyndrom	49	0,3	9
Nephrosesyndrom	19	0,05	26
Nephrosesyndrom	19	0,05	19
Nephrosesyndrom	52	0,9	10
Amyloidose	6	0,16	16
Pyelonephritis	30	0,5	15
Nierenvenenthrombose.....	45	0,05	9,6

24 St. Ausscheidung von Na während der Versuchszeit. Es sei bemerkt, daß die Kranken bereits vor dem Versuch salzarm ernährt wurden, die Na-Tagesausscheidung betrug 2–3 g; in der eigentlichen Versuchspériode sank die Tagesausscheidung meist auf Werte zwischen 1–2 g, es handelte sich also nicht um streng salzfreie Kost. Der Na-Spiegel des Serums blieb am Ende der Versuchspériode in allen Fällen über 130 maaeq/L, meist über 137 maaeq/L, es kam also nicht zu Hyponaträmie. Die Ergebnisse gibt Abb. 7 wieder.

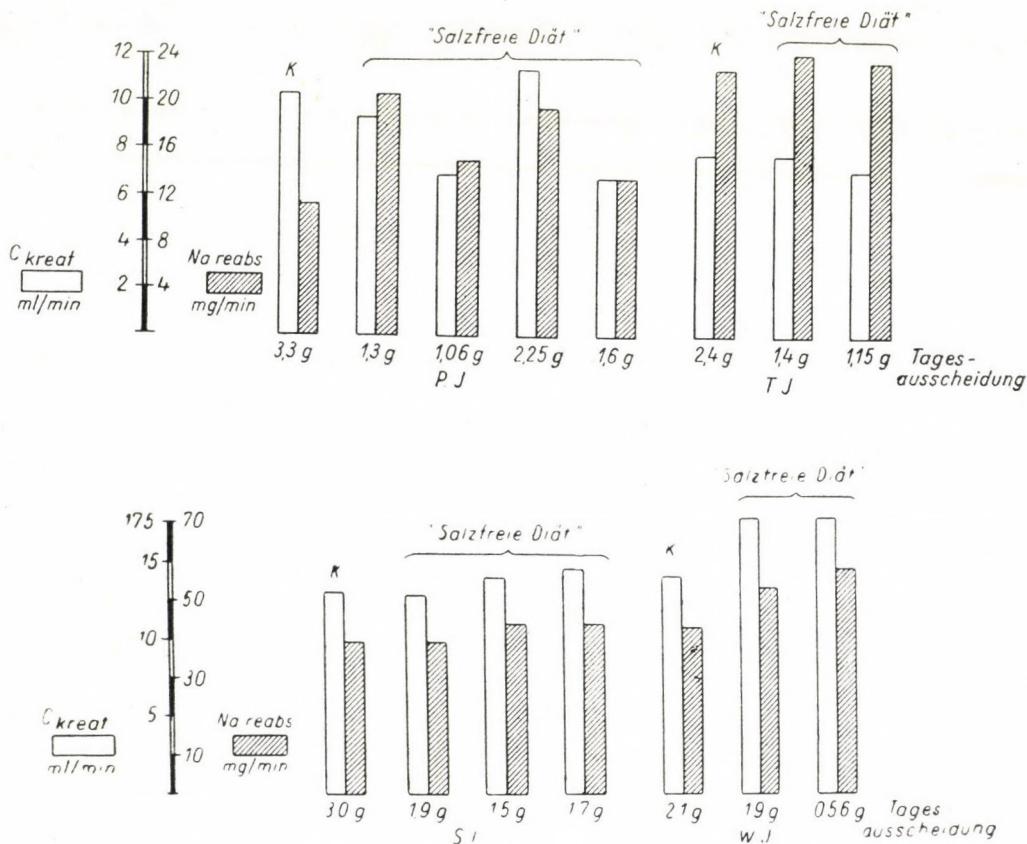


Abb. 7. Natriumresorption vor und nach »salzfreier« Diät

Wie aus Abb. 7 ersichtlich, kam es bei allen 4 Kranken während der »salzfreien« Diät zu einer Erhöhung der tubulären Na-Reabsorption, welche jedoch — wohl in Anbetracht des schwankenden Na-Gehaltes der Nahrung — nicht gleichmäßig war. Am ausgesprochensten war die Erhöhung bei W. J. und bei P. J., während sie bei T. J. und S. J. zwar deutlich, aber weniger hochgradig war.

3. Harnstoff- und Phosphorreabsorption nach i. v. Belastung

Wir haben bereits früher [6] über Versuche mit i. v. Harnstoff- und Phosphatbelastung berichtet; wir fanden damals, daß bei Niereninsuffizienz die prozentuale Exkretion dieser Stoffe nach der Belastung zunimmt, es kann sogar zur aktiver Sekretion von Harnstoff kommen. In 5 Versuchen haben wir nach i. v. Belastung mit 5 g NaH₂PO₄ bzw. 5 g Harnstoff die Reabsorption dieser Stoffe in mg/Min. sowohl in der 2 St. Vorperiode wie in den 2 zweistündigen Perioden nach der Belastung berechnet (Abb. 8).

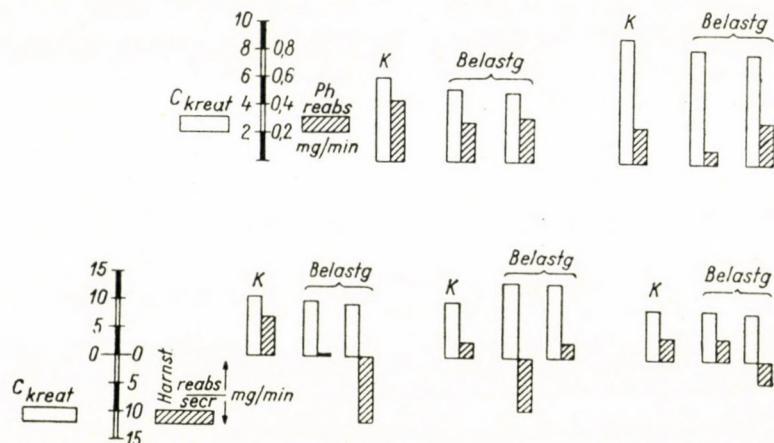


Abb. 8. Phosphor- und Harnstoffreabsorption vor und nach i. v. Belastung.
K = Kontrollperiode

Wie aus Abb. 8 hervorgeht, kam es nach der Phosphatbelastung in beiden Fällen zu deutlicher Abnahme der Phosphatreabsorption. Nach der Harnstoffbelastung kam es bei allen 3 Fällen nicht nur zur Abnahme der Harnstoffreabsorption, sondern zu aktiver tubulärer Sekretion von Harnstoff.

Besprechung

1. Allgemeiner Charakter der Tubulusfunktion bei der chronischen Niereninsuffizienz

Wenn wir unsere Untersuchungsbefunde überblicken, so ist das hervorstechendste Merkmal die Zunahme der prozentualen Exkretion der filtrierten physiologischen Substanzen, mit anderen Worten: es wird ein kleinerer Prozentsatz in den Tubuli reabsorbiert als unter normalen Verhältnissen, bei einer Anzahl von Stoffen kommt es nicht selten zu aktiver tubulärer Sekretion.

Die verringerte Wasser- und Chlorreabsorption der insuffizienten Niere wurde zuerst von POPPER und MANDEL [7] beobachtet; weitere Angaben über verringerte Reabsorption verschiedener Stoffe haben wir in 1947 [8] und PLATT [9] in 1950 veröffentlicht. Was die tubuläre Sekretion betrifft, so berichteten über eine solche des Harnstoffs bei Niereninsuffizienz eine Reihe von Autoren [10, 11, 12, 13, 14, 42]. Die Harnstoffsekretion beim Frosch und bei gewissen Fischarten ist seit 1932 bekannt [18]. Im Tierversuch berichteten FÖLDI und SZABÓ [15] über Harnstoffsekretion nach Harnstoffinfusionen beim Hund sowie SCHMIDT-NIELSEN [16] bei der Ratte und bei anderen Nagetieren. Beim Menschen wurde Harnstoffsekretion nach Belastung von uns in 1952 [6], neuerdings auch von HEINZ und Mitarb. [17] beobachtet.

Im Gegensatz zu einigen der erwähnten Befunde konnten BLEGEN und Mitarb. [41] eine tubuläre Sekretion von Harnstoff beim Hund nicht nachweisen. Da sowohl wir als auch andere Autoren [15] zur NH₃-Bestimmung die direkte Nesslerisation benutzt haben, die obigen Autoren aber mit der Mikrodiffusionsmethode arbeiteten, war zunächst zu prüfen, ob die abweichenenden Ergebnisse nicht auf methodische Fehler zurückzuführen sind. Wir haben die Harnstoffbestimmung mittels Ureasespaltung und nachfolgender direkten Nesslerisation mit der Mikrodiffusionsmethode von CONWAY [43] verglichen. Als Vorlage diente 0,1 ml 0,1 n H₂SO₄, das gebundene NH₃ wurde durch Nesslerisation bestimmt, die Auswertung erfolgte mit Hilfe derselben Kalibrationskurve, die auch bei der direkten Nesslerisation verwendet worden ist. Wir fanden, daß die Bestimmung von 0,2 mg Harnstoff bei einer Diffusionsdauer von 105 Min um ca. 25% niedrigere Werte ergab als nach 4 bzw. 16 Stunden. Die Bestimmung von 0,05 mg Harnstoff ergab nach 105 Min. und nach 4 Std. identische Werte. Es besteht daher die Möglichkeit, daß bei Verwendung größerer Harnstoffmengen und Einhaltung der vorgeschriebenen kurzen Diffusionszeit Verluste eintreten, worauf übrigens auch das von WÜST [44] angegebene Diagramm hinweist. — Eine weitere Fehlerquelle kann darin bestehen, daß die Hunde vor dem Versuch nicht mit den gleichen Eiweißmengen ernährt worden sind; bei eiweißarmer Ernährung wird mehr Harnstoff reabsorbiert [39, 40].

Die tubuläre Sekretion des Kreatinins wurde, wie eingangs erwähnt, bei der Niereninsuffizienz von einer Reihe von Autoren [2, 3, 4, 5, 20] bestätigt, wobei sowohl das enzymatische Verfahren [4] wie auch die Adsorptionsmethode [5] zur Verwendung kam. Eine tubuläre Sekretion von Phosphor wurde bisher nur im Tierversuch nach Phosphatbelastung nachgewiesen (BARCLAY, 21); die aktive tubuläre Sekretion des Kaliums wurde bei Niereninsuffizienz von LEAF und CAMARA [22] nachgewiesen; bekanntlich wird z. Z. allgemein angenommen, daß das im Harn ausgeschiedene Kalium auch unter physiologischen Bedingungen von den Tubuli sezerniert, während das filtrierte Kalium zur Gänze reabsorbiert wird.

Da bei der chronischen Niereninsuffizienz die Filtration im fortgeschrittenen Stadium der Erkrankung stark vermindert ist, wäre bei gleichbleibender normaler prozentualer Reabsorption die Ausscheidung der harnfähigen Stoffe im selben Maßstab verringert wie die Filtration. Es unterliegt wohl keinem Zweifel, daß die Verminderung der tubulären Reabsorption für den Kranken nützlich ist, da sie die Aufrechterhaltung der Homöostase trotz der verringerten Filtration ermöglicht. Die Einschränkung der Reabsorption ist daher eine wichtige Reserve für die Niere; bei Stoffen, die physiologischerweise

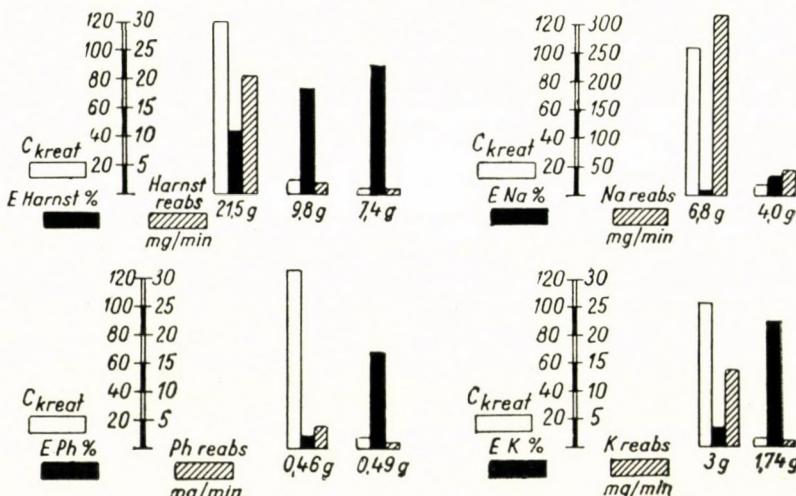


Abb. 9. Beispiele von Harnstoff-Na-, P- und K-Reabsorption bei verschiedenen Filtratmengen.

überhaupt nicht reabsorbiert werden, wie z. B. dem Kreatinin, ist diese Reserve nicht vorhanden; die einzige Möglichkeit, um die Ausscheidung solcher Stoffe zu erhöhen, ist die tubuläre Sekretion, welche, wie wir gesehen haben, bei der Niereninsuffizienz so gut wie immer nachgewiesen werden kann. Nebenbei sei bemerkt, daß eine aktive Kreatininsekretion bei gewissen Fischarten und beim Huhn seit langem bekannt ist [23]. Da die Sekretionsfähigkeit der Nierentubuli offenbar beschränkt ist, ist leicht verständlich, daß die Erhöhung des Kreatininspiegels im Serum zu den frühesten Zeichen der Niereninsuffizienz gehört.

Das Verhalten anderer Stoffe kann anhand einiger typischer Beispiele erörtert werden (Abb. 9). Wie ersichtlich, kommt es bei sinkender Filtration zur progressiven Zunahme der prozentualen Exkretion und zur Abnahme der absoluten Menge des reabsorbierten Harnstoffs. Beim 3. Fall, mit einem Filtrat von nur 5 ml/Min. ist die Reabsorption des Harnstoffs auf 1,5 mg/Min. gesunken, die in der Einschränkung der Reabsorption gegebene Reserve der Niere ist daher so gut wie erschöpft, die 24stündige Harnstoffausscheidung

ist infolge des stark erhöhten Harnstoff-loads immer noch erheblich, jedoch nur etwa $\frac{1}{3}$ des Normalen, so daß die Retention des Harnstoffs im Blut verständlich wird; eine Erhöhung der Harnstoffausscheidung ist nur mehr durch tubuläre Sekretion möglich, die, wie wir gesehen haben, auch relativ oft eintritt.

Anders verhält es sich mit dem Natrium. Wie aus Abb. 9 ersichtlich, kommt es bei Erniedrigung des Filtrates unter 10 ml/Min. zur Erhöhung der prozentualen Exkretion auf 16%, wobei immer noch 40 mg/Min. Na reab-

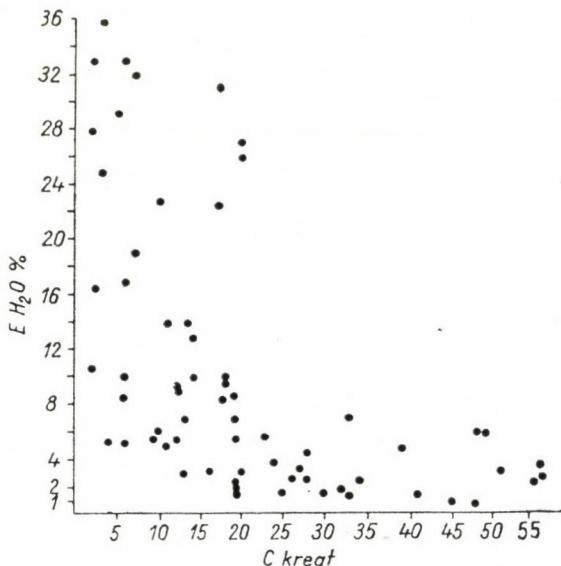


Abb. 10. Prozentuale Wasserekretion bei verschiedenen Filtratwerten

sorbiert werden. Die 24stündige Na-Ausscheidung erreicht dabei etwa 60% des Normalen, reicht daher aus, um die Homöostase bezüglich des Natriums aufrechtzuerhalten.

Die Phosphate verhalten sich ähnlich wie das Na, doch kann die Reserve der Niere in der Phosphatreabsorption leichter erschöpft werden, wobei es dann einerseits zu Hyperphosphatämie, andererseits zu tubulärer Phosphatsekretion kommen kann. Das Kalium wird nach der heute geltenden Ansicht ausschließlich durch Sekretion ausgeschieden; bei der Niereninsuffizienz ist C_K manchmal höher als das Filtrat, trotzdem ist die Tagesausscheidung, wie ersichtlich, wesentlich niedriger als bei Gesunden, was Retention von K zur Folge haben kann.

Die prozentuale Exkretion des filtrierten Wassers ist bei der chronischen Niereninsuffizienz meist stark erhöht, bei Filtratwerten unter 20 ml/Min. fanden wir oft Werte über 20% (Abb. 10), es wird also mehr Wasser aus-

geschieden, als unter physiologischen Umständen in den proximalen Kanälchen reabsorbiert werden müßte. Die im Vergleich mit den anderen harnfähigen Stoffen starke Verminderung der Wasserreabsorption erklärt einerseits die Polyurie, andererseits die mangelhafte Konzentrationsfähigkeit bei der chronischen Niereninsuffizienz.

Zusammenfassend können wir daher sagen, daß bei verminderter Filtration die prozentuale Exkretion der harnfähigen Stoffe meist stark ansteigt, es kommt in vielen Fällen auch zu aktiver tubulärer Sekretion. Es ist naheliegend, diese letztere Funktion mit den agglomerulären Kanälchen in Verbindung zu bringen, welche in fortgeschrittenen Stadien diffuser Nierenkrankungen nachgewiesen worden sind.

2. Regulationsfähigkeit der Tubuli bei der chronischen Niereninsuffizienz

Die nächste Frage, die beantwortet werden muß, ist die, ob es sich bei der Änderung der Tubulusfunktion um die Folge einer Tubulusschädigung handelt, welche — mehr zufällig — dem Kranken nützlich sein mag, oder um eine Regulation, welche bei herabgesetzter Filtration die Erhaltung der Homöostase ermöglichen soll.

A) Argumente für die Tubulusschädigung

a) Zunächst erscheint es naheliegend, die Tubulusfunktion bei der chronischen Niereninsuffizienz mit dem Versagen der Tubulusfunktion bei der sog. WINTONschen, mit abgekühlter Flüssigkeit perfundierten Niere [24] in Zusammenhang zu bringen. Letztere ist bekanntlich durch Polyurie charakterisiert, und die Zusammensetzung des produzierten Harns kommt der des Filtrates nahe; die Tubulusfunktion wird daher praktisch ausgeschaltet. Die Zusammensetzung des Harnes bei der chronischen Niereninsuffizienz ist jedoch von der des enteiweißten Serums grundverschieden: der Natriumgehalt und der Gehalt an Kalzium ist meist wesentlich niedriger, der Gehalt an Harnstoff, Phosphor und Kalium wesentlich höher als im Filtrat. Es kann sich also nicht um ein allgemeines Versagen der Tubulusfunktion handeln, das Verhältnis $\frac{U}{P}$ ist für keinen Stoff gleich 1.

b) Es wurde wiederholt das Verhältnis $\frac{C_{\text{Filtr.}}}{T_m}$ untersucht, um das Überwiegen der glomerulären bzw. tubulären Funktionsstörung zu untersuchen. Nach Untersuchungen von EARLE und Mitarb. [25] ist bei starker Abnahme der Filtration T_m Diodrast besonders stark herabgesetzt, $\frac{C_{\text{Filt.}}}{T_m}$ ist daher größer als normal. HOFFMAN [26] fand $\frac{C_{\text{Inul.}}}{T_m \text{PAH}}$ normalerweise = 1,6,

bei Filtratwerten zwischen 9—16 ml/Min war das Verhältnis 0,9—1,2, also niedriger als normal, die Tubulusfunktion war daher verhältnismäßig besser erhalten als die Filtration.

Auf die tubuläre Funktion läßt auch die Extraktionsrate der (überwiegend durch tubuläre Sekretion ausgeschiedenen) PAH schließen; sie beträgt beim gesunden Menschen, mit Hilfe der Katheterisierung der Nierenvene bestimmt, meist über 0,9, während BRADLEY und Mitarb. [27] bei 6 Fällen von chronischer Nephritis 0,58—0,76, CARGILL [28] bei 3 Fällen mit niedriger Filtration Werte von 0,35—0,64 erhielten. Die niedrigen Extraktionswerte könnten als Folge eines tubulären Funktionsausfalls gedeutet werden, doch hat bereits SMITH [29] auf die Möglichkeit arteriovenöser Shunts aufmerksam gemacht, welche seither von GÖMÖRI und Mitarb. [30] mit Hilfe des Korrosionsverfahrens bei einer Reihe von krankhaften Zuständen der Niere nachgewiesen wurden. Im Falle solcher Shunts umgeht ein Teil des Blutes das funktionierende Parenchym und die niedrige Extraktionsrate wäre kein Beweis für die Tubulusschädigung.

Die Ergebnisse der Bestimmungen von $\frac{C_{\text{Filtr.}}}{T_m}$ einerseits, von E_{PAH} andererseits sind daher weder eindeutig, noch beweisend für das Vorliegen einer tubulären Schädigung.

c) Als Zeichen einer spezifischen Schädigung der Nierenkanälchen bei der chronischen Niereninsuffizienz wurde die mangelhafte Verdünnungs- und Konzentrationsfähigkeit, die Isosthenurie aufgefaßt. Zu ihrer Erklärung haben FREMONT-SMITH und Mitarb. [31] die Theorie der glomerulo-tubulären Gleichgewichtsstörung entwickelt, wobei angenommen wurde, daß bei fortgeschrittenen Nierenerkrankungen die erhalten gebliebenen Glomeruli eine übernormale Menge Filtrat produzieren, welche von den Tubuli nicht reabsorbiert werden kann. Die osmotische Clearance ist bei der chronischen Niereninsuffizienz meist erniedrigt; sie war nach SCHÜCK und Mitarb. [32] im Durchschnitt von 11 Fällen 1,06 ml/Min, während der normale Durchschnitt 2,06 ml betrug. Diese Autoren haben die osmotische Konzentration des Urins alle 3 Stunden bestimmt und fanden, daß die Werte für U_{osm} zwischen 467—252 schwankten, während P_{osm} 300 — 340 betrug; das bedeutet, daß selbst die isosthenurische Niere sowohl hypertonischen wie auch hypotonischen Harn zu produzieren vermag. BALDWIN und Mitarb. [33] haben die maximale Resorption des osmotisch freien Wassers ($T_m^c H_2O$, berechnet nach der Formel $C_{\text{osm}} - V$) bei hydropenischen, mit Pitressin behandelten Kranken bestimmt; sie schwankte zwischen 0,8—0,2 ml/Min., während dieser Wert normalerweise etwa 5 ml/Min. beträgt. Wenn jedoch diese zweifellos tubuläre Leistung mit der Filtratmenge in Korrelation gebracht wird $\left(\frac{T_m^c H_2 O \times 100}{C_{\text{Inul}}} \right)$, so ergab sich meist der normale Wert von 5,2, bloß in 2 Fällen mit stark

erniedriger Filtration war der Wert niedriger. BRICKER und Mitarb. [34] haben die eine Niere von Hunden experimentell beschädigt und fanden ebenfalls, daß der Wert $\frac{Tm^eH_2O \times 100}{C_{Inul}}$ auf der kranken Seite trotz stark herabgesetzter Filtration ebenso hoch war wie auf der gesunden Seite, die Funktion der erhaltenen Tubuli daher normal war. Wir können daher das Ergebnis der Untersuchungen der osmotischen Nierenleistung dahingehend zusammenfassen, daß eine Beeinträchtigung der Funktion der erhaltenen Tubuli bei der chronischen Niereninsuffizienz auch auf diesem Wege nicht nachgewiesen werden konnte.

B) Erklärungsversuche ohne Annahme einer Tubulusschädigung

Unter den im vorigen Abschnitt besprochenen Theorien finden sich solche, welche eigentlich keine spezifische Schädigung der Tubuli voraussetzen; so beruht die Theorie der glomerulo-tubulären Gleichgewichtstörung auf der Annahme einer relativen Insuffizienz der Tubuli, die erhöhte Filtratmenge der erhaltenen Nephrone zu reabsorbieren. Diese Theorie wurde von PLATT [35] weiter ausgebaut. Er nimmt an, daß der erhöhte Harnstoffgehalt des Filtrates eine osmotische Diurese bewirkt, welche einerseits durch Erhöhung des filtrierten Harnstoffloads die ausreichende Ausscheidung des Harnstoffs trotz herabgesetzter Filtration ermöglicht, andererseits bewirkt die erhöhte Diurese an sich eine Verringerung der Harnstoffreabsorption, welche nach der auch heute vielfach anerkannten Ansicht von SMITH [29] durch passive Diffusion erfolgt.

Die Theorie von PLATT ist zweifellos geeignet, die in bestimmten Stadien der chronischen Niereninsuffizienz bestehende Polyurie zu erklären, obwohl GÖMÖRI [36] mit Recht darauf hinweist, daß diese sog. »kompensatorische« Polyurie häufig bereits vor dem Eintreten der Harnstoffretention im Blut beobachtet werden kann. Um die Zusammenhänge zwischen dem Harnstoffspiegel im Blut und der Diurese zu klären, wurde in Abb. 11 die Harnstoffkonzentration im Serum mit der prozentualen Wasserekretion unserer Fälle in Beziehung gebracht; wie ersichtlich, besteht keine sichere Korrelation zwischen den beiden Werten, so daß die Verringerung der prozentualen Wasserresorption kaum als alleinige Folge einer osmotischen Harnstoffdiurese angesehen werden kann.

Eine weitere Frage ist, ob eine Korrelation zwischen der Höhe der Diurese (ausgedrückt als $E_{H_2O} \%$) und der prozentualen Harnstoffausscheidung besteht, ob also die erhöhte Diurese tatsächlich eine verringerte Harnstoffresorption zur Folge hat. Wie aus Abb. 12 ersichtlich, ist eine Korrelation bei den Werten unter 100% E Harnstoff nicht feststellbar, erst bei den Werten über 100% E besteht eine Korrelation, doch handelt es sich in diesen

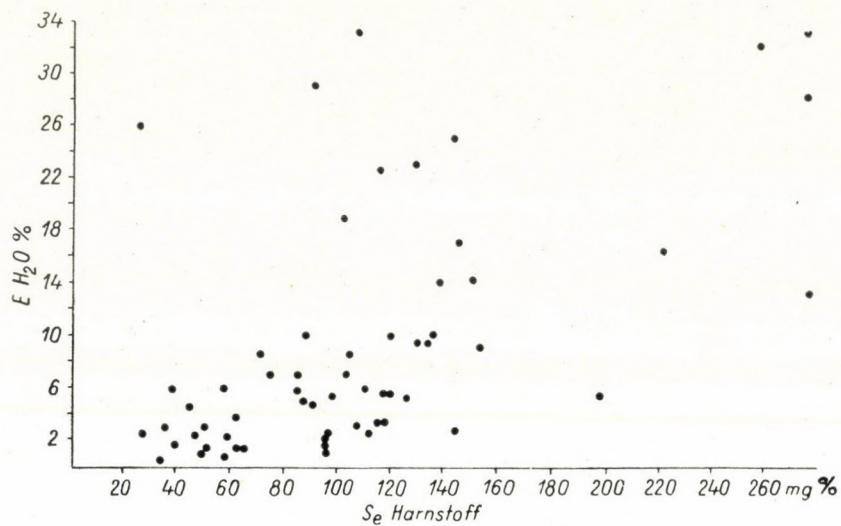


Abb. 11. Prozentuale Wasserekretion bei verschiedenen Blutharnstoffkonzentrationen

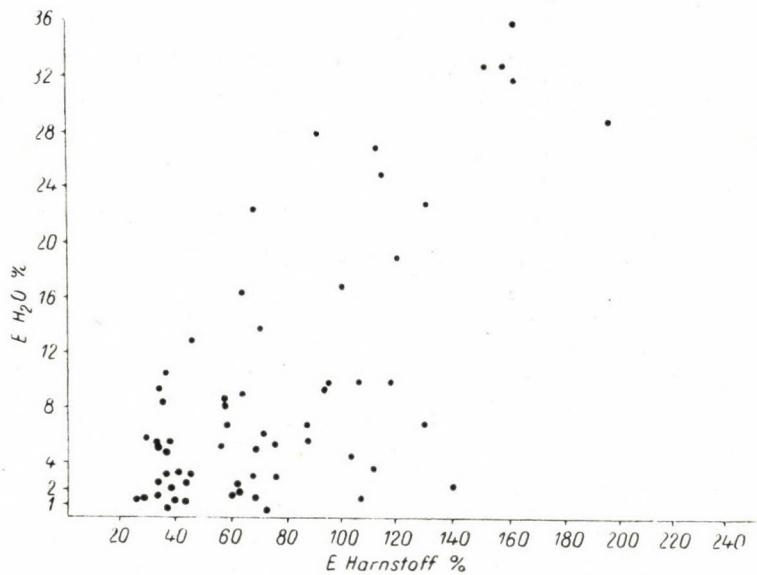


Abb. 12. Verhältnis der Wasserekretion zur prozentualen Exkretion des Harnstoffs

Fällen nicht um Reabsorption, sondern um eine aktive tubuläre Sekretion des Harnstoffs.

Es scheint daher, daß der Versuch, die veränderte Tubulusfunktion bei der chronischen Niereninsuffizienz allein auf die Erhöhung des filtrierten

Loads zurückzuführen, nicht befriedigend ist. Wir haben bereits erwähnt, daß die Herabsetzung der prozentualen tubulären Reabsorption die Folgen der Verminderung der Filtration zu kompensieren vermag; es erhebt sich die Frage, ob es sich dabei um eine Regulation handelt.

Zunächst war die Frage zu beantworten, ob die Tubuli bei der chronischen Niereninsuffizienz zur Regulation überhaupt noch fähig sind. Auf Grund unserer Untersuchungen der Na-Ausscheidung bei kochsalzarmer Kost und der Ergebnisse der Belastungen mit NaH_2PO_4 und Harnstoff können wir diese Frage eindeutig bejahen; bereits PLATT [35] hat einen azötämischen Fall beschrieben, bei dem die Na-Ausscheidung auf Kempner-Diät so gut wie völlig aufhörte, die tubuläre Reabsorption erhöhte sich auf 99,8% des filtrierten Natriums.

Über die physiologische Regulation der tubulären Reabsorption wissen wir noch recht wenig. Es mehren sich jedoch die Beobachtungen, welche beweisen, daß selbst die Reabsorption des Harnstoffs, welche früher allgemein als passive Rediffusion aufgefaßt worden ist, den Bedürfnissen des Organismus entsprechend geregelt werden kann [39, 40]. Wir haben bereits früher [6, 19] auf die Möglichkeit der Neuroregulation hingewiesen und in bezug auf die Natriumausscheidung haben wir [37, 38] neue Beweise für die Wirksamkeit des neuralen Faktors erbracht. Gewiß spielen auch endokrine Faktoren bei der Regulation tubulärer Funktionen eine wichtige Rolle, doch ist über ihr Verhalten bei der Niereninsuffizienz — mit Ausnahme der Aldosteronwirkung bei der Nephrose — bis jetzt noch wenig bekannt.

Die Hypothese einer kompensatorischen Regulation der tubulären Funktion bei der chronischen Niereninsuffizienz bedarf noch neuer Beweise. Sie ist an sich auch unzureichend, um die Isosthenurie zu erklären; ein starres Festhalten an ein fixes U_{osm} ist zwar kaum jemals vorhanden [32] und die alleinige Messung des spezifischen Gewichtes des Harns reicht zur Beurteilung der osmotischen Leistung der Niere gewiß nicht aus [33], doch kann die Tatsache der Hyposthenurie bei der chronischen Niereninsuffizienz nicht bezweifelt werden. Eine Erklärung dieses Verhaltens bleibt weiteren Untersuchungen vorbehalten.

ZUSAMMENFASSUNG

1. Es wurden bei 73 Kranken mit fortgeschrittener chronischer Niereninsuffizienz kombinierte Clearanceuntersuchungen durchgeführt und aus den erhaltenen Werten die tubuläre Reabsorption bzw. die prozentuale Exkretion der untersuchten Substanzen berechnet.
2. Auf Grund paralleler Bestimmungen von C Kreat. und C Inul. konnte festgestellt werden, daß in jedem Fall eine aktive Kreatininsekretion stattfand.
3. Die prozentuale Exkretion der filtrierten Substanzen nimmt mit fallender Filtration progressiv zu, die absolute Menge des reabsorbierten Harnstoffs und die prozentuale Reabsorption der übrigen Substanzen wird stark verringert. Nur bei 8 Fällen von Nephrosesyndrom blieb die prozentuale Na-Ausscheidung niedrig.
4. Aktive tubuläre Sekretion konnte in bezug auf Harnstoff in 24 Fällen, in bezug auf Phosphor in 9 Fällen und in bezug auf Kalium in 5 Fällen festgestellt werden.

5. Bei 4 azotämischen Kranken mit Filtratwerten zwischen 8–14 ml/Min. kam es nach kochsalzärmer Diät zur Erhöhung der tubulären Na-Reabsorption.
6. Nach i. v. Phosphat- bzw. Harnstoffbelastung kam es bei allen Kranken zu deutlicher Abnahme der Phosphatreabsorption bzw. zu tubulärer Harnstoffsekretion.
7. Die verschiedenen Theorien, welche die veränderte Funktion mit einer Tubulus-schädigung zu erklären suchten, erweisen sich nicht als beweiskräftig, ebensowenig lässt sich die veränderte Tubulusfunktion allein auf die Erhöhung des filtrierten Loads zurückführen.
8. Da die Regulationsfähigkeit der Tubuli selbst bei fortgeschrittenem chronischer Niereninsuffizienz noch erhalten ist, liegt die kompensatorische Regulation der Tubulusfunktion im Bereich des Möglichen, doch bedarf diese Hypothese noch weiterer Beweise.

LITERATUR

1. OLIVER, J.: J. Urol. (Baltimore) **63**, 373 (1950)
2. DOERING, P., KOCH, R., SCHRÖTER, H., SCHWAB, M.: Klin. Wschr. **31**, 489 (1953)
3. STEINITZ, K., TÜRKAND, H.: J. clin. Invest. **19**, 285 (1940)
4. MILLER, B. J., LEAF, A., MAMBY, A. R.: J. clin. Invest. **31**, 309 (1952)
5. MANDEL, A., JONES, F. L., WILLIS, M. J., CARGIL, W. H.: J. Lab. clin. Med. **42**, 621 (1953)
6. FISCHER, A., SELLEI, C., WEISZ, R.: Orv. Hetil. **93**, 349 (1952)
7. POPPER, H., MANDEL, E.: Ergebn. inn. Med. Kinderheilk. **53**, 685 (1937)
8. FISCHER, A., SELLEI, C., WEISZ, R.: Acta med. scand. **133**, 394 (1949)
9. PLATT, R.: Clin. Sci. **9**, 367 (1950)
10. GORDON, W., ALVING, A. S., KRETSCHMAR, N. R., ALPERT, L.: Amer. J. Physiol. **119**, 483 (1937)
11. SPÜHLER, O.: Zur Physiopathologie der Niere, Huber, Bern (1946)
12. ARKIN, A., POPPER, H.: Arch. intern. Med., **65**, 627 (1940)
13. HAYMAN, J. M., HALSTED: J. clin. Invest. **12**, 861 (1933)
14. ELLIS, L. B., WEISS, S.: Am. J. med. Sci. **186**, 242 (1931)
15. FÖLDI, M., SZABÓ, G.: Acta med. hung. **2**, 449 (1951)
16. SCHMIDT-NIELSEN, B.: Fed. Proc. **15**, 163 (1956)
17. HEINZ, R., GÖRLITZ, F., SCHNEIDER, R.: Klin. Wschr. **34**, 1227 (1956)
18. MARSHALL, E. K.: J. cell. comp. Physiol. **2**, 349 (1932)
19. FISCHER, A., FORGÁCS, L.: in: Die nervale Regulat. der Niere, Berlin, 1959.
20. FÖLDI, M., GÖMÖRI, P., KOMÁROMY, J., SZABÓ, GY.: Magy. belorv. Arch. **2**, 3 (1949) — GÖMÖRI, P.: Z. ärztl. Fortbild. **46**, 733 (1952)
21. BARCLAY, J. A., COOKE, W. T., KENNEY, R. A.: Acta med. scand. **134**, 107 (1949)
22. LEAF, A., CAMARA, A.: J. clin. Invest. **28**, 526 (1949)
23. SHANNON, J. A.: J. cell. comp. Physiol. **11**, 123 (1938)
24. BICKFORD, R. G., WINTON, F. R.: J. Physiol. (Lond.) **89**, 198 (1937)
25. EARLE, D. P., TAGGART, J. V., SHANNON, J. A.: J. clin. Invest. **23**, 119 (1944)
26. HOFFMAN, W. S.: Biochemistry of Clinical Medicine. The Year-Book Publishers, Chicago, S. 284 (1954)
27. BRADLEY, S. E., CURRY, J. F.: Fed. Proc. **6**, 79 (1947)
28. CARGILL, W. H.: J. clin. Invest. **28**, 533 (1949)
29. SMITH, H. W.: The Kidney. Oxford Univ. Press, New York S. 840 (1951)
30. GÖMÖRI, P., zit KERPEL-FRONIUS, E.: Pathologie und Klinik des Salz- und Wasser-haushaltes. Akademie-Verlag, Budapest (1959) S. 309.
31. FREMONT SMITH, F., DAILEY, P., SOLOMON, P., STETTEN, D.: J. clin. Invest. **9**, 7 (1931)
32. SCHÜCK, O., SMACHELOVA, R., STRIBONA, J.: Klin. Wschr. **37**, 293 (1959)
33. BALDWIN, D. S., BARMAN, H. J., HEINEMANN, H. O., SMITH, H. W.: J. clin. Invest. **34**, 800 (1955)
34. BRICKER, N. S., DEWEY, R., LUBOWITZ, H., STOKE, J., KIRKENSGAARD, T.: J. clin. Invest. **38**, 516 (1959)
35. PLATT, R.: Brit. med. J. I, 1313 u. 1372 (1952)
36. GÖMÖRI, P.: M. T. A. V. Oszt. Közl. **3**, 157 (1952)
37. FISCHER, A., SZÉCSÉNY, A., VIRÁNYI, A.: Acta phys. hung. **10**, 57 (1956)
38. FISCHER, A., TAKÁCS, L., VARGA, I.: Z. ges. exp. Med. **129**, 33 (1957)
39. SCHMIDT-NIELSEN, B. u. Mitarb.: Amer. J. Physiol. **188**, 477 (1957)
40. SCHMIDT-NIELSEN, B. u. Mitarb.: Amer. J. Physiol. **193**, 657 (1958)
41. BLEGEN, E., LYGREEN, T., VOGL, A.: Acta phys. scand. **39**, 47 (1957)
42. PAGET, M., LIEFOOGHE, J.: Ann. Biol. clin. **12**, 398. u. **13**, 95 (1955)
43. CONWAY, E. J.: Biochem. J. **36**, 655 (1942)
44. WÜST, H.: Klin. Wschr. **32**, 660 (1954)

EFFECT OF STROPHANTHIN ON VENOUS PRESSURE AND ON VENOUS TONE

By

F. SOLTI and M. ISKUM

with the technical assistance of E. BRAUN

1st DEPARTMENT OF MEDICINE OF BUDAPEST UNIVERSITY MEDICAL SCHOOL

(Received June 29, 1959)

The administration of digitalis glycosides is followed by characteristic circulatory changes. Blood volume is significantly reduced (the reduction is definite in decompensated patients), cardiac output shows a marked rise in this type of patients and there is a decrease in heart rate. Venous pressure, too, mostly decreases after digitalis had been administered. The mechanism of action of digitalis on venous pressure, however, has not been elucidated.

Since as a rule it is only in decompensated patients that venous pressure is decreased by strophanthin (digitalis) [1, 2, 3, 4], it has been assumed that the drug affects venous pressure by improving the circulation (increase of cardiac output and decrease of circulating blood volume, respectively). It was demonstrated by McMICHAEL and SHARPEY-SCHAFER [5] on the other hand that in chronic circulatory insufficiency after the administration of digitoxin the decrease in venous pressure takes place before the rise of cardiac output and the decrease of circulating blood volume (the latter is increased in cardiac heart failure). On the basis of these studies the effect of factors other than circulatory changes must also be taken into account when studying the action of strophanthin.

The purpose of the present work was to study the mechanism of the change in venous pressure after strophanthin administration. The examinations were carried out in subjects with normal circulation and in others suffering from chronic circulatory insufficiency.

Methods

The studies were performed by determining simultaneously venous pressure and venous tone. Venous pressure was continuously recorded in the cubital vein by means of a Moritz-Tabora apparatus. Applying adjustable rubber wedges a suitable venous segment was isolated from the circulation on the other arm and the changes in the circulation of this isolated venous segment were continuously recorded with a second Moritz-Tabora apparatus. A rise of venous pressure in the isolated venous segment means an increase of venous tone; a fall of venous pressure, a decrease of the venous tone. The experimental method and our apparatus for isolating the venous segment have been described in a previous report [6].

Experimental

We studied the acute changes in venous pressure and venous tone after the administration of strophanthin in 8 patients with chronic circulatory insufficiency and in 6 patients whose circulation was normal. (The principal data are presented in *Table I*.) The patients received no drug on the experimental day. Venous pressure and venous tone were continuously determined at 5 minute intervals before the experiment until the values had become constant. Thereafter we estimated venous pressure and venous tone 3 times in succession at 2 minute intervals. The average of these 3 determinations was taken as the initial value. (The pressure in the isolated venous segment was taken as zero before the experiment and the rise or decrease, respectively, in venous pressure, *i. e.* venous tone were marked with a + or - sign.) Subsequently, $\frac{1}{3}$ mg of strophanthin (Kombetin, Boehringer) was injected intravenously and the values of venous pressure and venous tone were determined at 5 minute intervals for 30 minutes and at 10 minute intervals for the next 60 minutes.

To decide whether strophanthin exerts its action directly on the wall of the isolated vein, we repeated our experiments in 8 patients so that we administered strophanthin into the isolated venous segment and subsequently removed the compression, allowing the drug to enter systemic circulation.

In 8 further patients the isolated venous segment was infiltrated with procaine immediately before the administration of strophanthin. 1 hour later the experiment was repeated without the procaine blockade.

To prevent blood coagulation, heparin was used in the experiments.

Results

The results of the experiments and the principal data of the patients are summarized in *Tables I, II and III*.

Table I shows the effect of strophanthin on venous pressure and venous tone.

Venous pressure considerably decreased in decompensated patients. The decrease in venous pressure was accompanied by an early and definite decrease in venous tone. In the group with normal circulation venous pressure did not change under the acute effect of strophanthin. Venous tone decreased in every case but considerably less than in the decompensated patients. The change in both venous pressure and venous tone developed rapidly, within 5 minutes after giving the drug. In 20 minutes the reaction had as a rule run its course whereafter venous pressure and venous tone began to rise again.

In the next series of experiments we studied the effect exerted by strophantin injected into the isolated venous segment on venous tone and venous pressure (the latter *via* the reflexes). The data in *Table II* show that strophantin administered into the isolated venous segment had no significant effect on venous tone. The change in the tone of the isolated segment was

Table I
Effect of strophantin on venous pressure and venous tone

No.	Name, age, sex, diagnosis	Period	Venous pressure mm/water	Change in venous tone mm/water	Spontaneous variations in venous tone mm/water
A) Decompensated patients					
1.	N. G. 56 ♂ coronary sclerosis	A B C D	81 69 58 65	— —15 —16 —14	—1—0—+1
2.	A. L. 36 ♂ sten. ost. ven. sin.	A B C D	84 80 73 70	— —3 —4 —7	—1—0
3.	B. J. 24 ♂ com. mitr. vitium	A B C D	145 112 108 114	— —10 —8 —8	0
4.	K. A. 31 ♀ comb. mitr. vitium	A B C D	90 84 80 84	— —11 —8 —8	0—+1
5.	B. L. 60. ♂ myodeg. cordis	A B C D	90 84 80 80	— —8 —12 —8	0—+1
6.	K. E. 18 ♀ comb. mitr. vitium	A B C D	78 70 68 70	— —10 —5 —6	0—+1
7.	I. Gy. 40 ♂ insuff. aortae	A B C D	100 90 86 86	— —4 —14 —10	—1—0—+1
8.	T. P. 60 ♂ hypertension	A B C D	100 96 90 88	— —6 —8 —8	—1—0—+1

Table I (continued)

No.	Name, age, sex, diagnosis	Period	Venous pressure mm/water	Change in venous tone mm/water	Spontaneous variations in venous tone mm/water
B) Subjects with a normal circulation					
1.	D. E. 28 ♂ neurosis	A	66	0	0 - + 1
		B	67	-8	
		C	64	-6	
		D	60	-4	
2.	Cs. A. 36 ♂ ulcerus ventriculi	A	80	0	0
		B	82	0	
		C	80	0	
		D	76	-2	
3.	K. S. 32 ♀ Colitis	A	58	0	0 - + 1
		B	60	+1	
		C	56	-2	
		D	54	-2	
4.	B. R. 40 ♀ varicositas	A	50	0	0 - + 1
		B	50	-1	
		C	48	-2	
		D	48	-2	
5.	E. S. 34 ♀ obesity	A	48	0	0 - + 1
		B	46	-4	
		C	44	-4	
		D	42	-3	
6.	Sz. K. 32 ♀ neurosis	A	50	0	-1 - 0 - + 1
		B	46	-4	
		C	44	-4	
		D	46	-3	

A = before the experiment

B = 5 minutes after the administration of strophantin

C = 10 " " " " "

D = 20 " " " " "

very slight and not uniform; it did not exceed the spontaneous variations of venous tone. Venous pressure did not change.

To study the underlying mechanism, the experiments were repeated after bringing about a procaine blockade in the isolated venous segment.

From the data in *Table III* it can be seen that after procaine infiltration there was no change in the tone of the wall of the venous segment. After the effect of procaine had disappeared, a decrease in venous tone took place.

Discussion

Our examination revealed the important role of venous tone in the development of the strophantin-induced decrease in venous pressure. The decrease in venous tone always preceded the fall of venous pressure. In decompensated patients the fall of venous tone was especially marked and venous pres-

Table II

Effect of strophantin on venous pressure and venous tone after its administration into the isolated venous segment and into systemic circulation

No.	Name, age, sex, diagnosis	Period	Change in venous pressure mm/water	Change in venous tone mm/water	Spontaneous variations in venous tone mm/water
1.	A. L. 36 ♂ sten. ost. ven. sin. Decomp.	A B	0 -14	-1 -8	0 - + 1
2.	K. L. 40 ♂ ulcus ventriculi	A B	0 -6	+1 -10	-1 - 0
3.	B. J. 38 ♀ sten. ost. ven. sin.	A B	+1 -10	-1 -8	0
4.	E. S. 36 ♂ ulcus ventriculi	A B	+3 -4	+2 -10	-1 - 0
5.	D. O. 48 ♂ myodeg. cordis decompr.	A B	+3 -18	+2 -12	-1 - 0 - + 1
6.	Cs. I. 32 ♂ colitis	A B	+3 -4	+2 -6	0
7.	Z. A. 54 ♂ decomp. myodeg. cordis	A B	+2 -12	+2 -10	0
8.	M. N. 32 ♂ insuff. valv. bicusp. Decomp.	A B	+2 -14	+2 -10	0 - + 1

A = change developing after the administration of strophantin into the isolated venous segment

B = change developing after the administration of strophantin into systemic circulation

sure also decreased. In patients with normal circulation the reduction of venous tone was slighter and the change in venous pressure was not significant.

The next problem was how strophantin decreased the tone of the venous wall. According to our findings, strophantin injected into the isolated venous segment had no effect either on the tone of the respective venous segment or on systemic venous pressure. Strophantin therefore seems to exert no direct effect on the tone of the venous wall. Since the action of strophantin decreasing venous tone was prevented by procaine infiltration, the drug probably affects venous tone through an intermediate action of the vegetative nervous system.

Sympathetic predominance is well-known to lead to a venous contraction. Strophantin exerts its action upon the circulation partly by causing a rise in vagotonia and partly by inducing a reduction in sympathetic tone.

Table III

Effect of strophanthin on venous pressure and venous tone after procaine blockade of the isolated venous segment

No.	Name, age, sex, diagnosis	Period	Change in venous pr. mm/water	Change in v. tone mm/water	Spontaneous variations in venous tone mm/water
1.	N. J. 54 ♂ myodeg. cordis. Decomp.	A B	-8 -10	+1 -8	-1 - 0
2.	E. A. 36 ♂ sten. ost. ven. sin. Decomp.	A B	-12 -14	-1 -10	0 - + 1
3.	L. F. 28 ♂ insuff. valv. bicusp. Decomp.	A B	-8 -10	-2 -8	0 - + 1
4.	I. J. 32 ♂ Comb. mitr. vitium. Decomp.	A B	-8 -11	+1 -10	0 - + 1
5.	V. V. 52 ♀ Myodeg. cordis. Decomp.	A B	-12 -10	+1 -8	-1 - 0 - + 1
6.	K. M. 22 ♀ insuff. valv. aortae. Decomp.	A B	-8 -10	-2 -12	-1 - 0
7.	T. A. 32 ♂ insuff. bicusp. Decomp.	A B	-8 -8	- -8	0 - 1
8.	N. E. 68 ♂ Cardiosclerosis. Decomp.	A B	-6 -9	-1 -9	0 - 1

A = during procaine blockade of the isolated venous segment

B = repeated experiment without procaine blockade

It acts on venous tone probably by inhibiting the sympathetic nervous fibers of the veins. This assumption is supported by different experiments. No distinct changes occur in the tone of the wall of surviving venous segments upon the action of digitalis glycosides [7, 8, 9, 10]. This suggests that digitalis has no direct action on the tone of the venous wall. On the other hand, our most recent studies [6] have shown digitalis to act upon venous pressure practically independently of the circulatory changes. It is also well-known that venous tone is increased in cardiac decompensation [11, 12, 13]. The increase in sympathetic tone seems to be an important factor in the rise of venous pressure during decompensation [14]. This explains why in decompensated patients the decrease in venous tone and thereby that of venous pressure is significantly more pronounced after the administration of strophanthin, a drug which acts by decreasing sympathetic predominance and, also, why after administration of strophanthin venous tone and venous pressure decrease within a very short time, before significant circulatory changes would have developed.

SUMMARY

The acute effect of strophanthin on venous pressure and on the venous tone wall has been examined in subjects with a normal circulation and in others suffering from chronic circulatory insufficiency.

In decompensated patients the administration of strophanthin elicited a marked fall of the venous tone, and venous pressure was significantly reduced. In patients with a normal circulation there was a slight decrease in venous tone but no, or a very slight, decrease in venous pressure.

Strophanthin administrated into the isolated venous segment brought about no change either in venous tone or in venous pressure.

Procaine infiltration of the isolated venous segment prevented the decrease of venous tone elicited by strophanthin administered into the systemic circulation.

Strophanthin is supposed to cause the decrease in venous pressure mainly by decreasing venous tone, probably through its inhibitory effect on the sympathetic nervous system.

REFERENCES

1. TEPPER, E.: Dtsch. med. Wschr. **75**, 142 (1950)
2. WOOD, P., PAULLET, J.: Brit. Heart J. **11**, 83 (1949)
3. TYRER, J. H.: Quart. J. exp. Physiol. **38**, 177 (1953)
4. HOCKERTS, TH.: Cardiologia (Basel), **22**, 194 (1953)
5. McMICHAEL, J., SHARPEY-SCHAFFER, E. P.: Quart. J. Med. **13**, 123 (1944)
6. SOLTI, F., ISKUM, M.: in the press.
7. FRANKLIN, K. J.: J. Pharmacol. **26**, 215 (1925)
8. LAMPE, W., MÉHES, J.: Arch. exp. Path. Pharmak. **117**, 115 (1926)
9. OCHIAI, A.: Folia pharmacol. jap. **7**, 19 (1928)
10. SETO, F.: Folia pharmacol. jap. **2**, 305 (1926)
11. DUGGAN, I. J., LORE, V. L., LYONS, R. H.: Circulation **VII**, 869 (1953)
12. BURCH, G. E.: Arch. intern. Med. **98**, 750 (1956)
13. HALMAGYI, D., IVÁNYI, J., FELKAI, B.: Orv. Hetil. **43**, 1224 (1953)
14. FEJFAR, Z., BROD, J.: Acta med. scand. **148**, 427 (1954)

EFFECT OF SODIUM LACTATE IN CONDUCTION DISTURBANCES OF THE HEART WITH SPECIAL RESPECT TO OVERDIGITALIZATION*

By

F. SOLTI, O. CLAUDER, G. A. FEHÉR, P. PREISICH and G. KASSAY

THE 1st DEPARTMENT OF MEDICINE, UNIVERSITY MEDICAL SCHOOL, BUDAPEST

(Received June 29, 1959)

BELLET, WASSERMAN and BRODY [1] were the first to apply sodium lactate in the therapy of heart diseases. Originally, the compound had been applied to stimulate the frequency of heart beat. Most of the reports published have dealt with this latter effect and recommended the drug for the treatment of cardiac arrest or excessive bradycardia. BELLET *et al.* mention that the QRS interval, showing intraventricular conduction time, is often shortened after sodium lactate administration.

In the work to be presented we studied the effect of sodium lactate on conduction in the heart (atrioventricular and intraventricular conduction) and also the mechanism of action of the compound.

Methods

The examinations were carried out in 20 patients with a disturbance either in auriculoventricular conduction (prolonged P—Q interval), or in intraventricular conduction. According to the aetiology of the conduction disturbance, the patients were divided into 2 main groups, *viz.* *a)* the conduction disturbance had been present for a long period, as a result of some organic heart disease (coronary sclerosis, carditis, etc.) ; *b)* the conduction disturbance appeared on the effect of prolonged digitalis (strophanthin) therapy. The average age of the patients in group *a*) was 40 years and in group *b*) 37 years. Table I presents their data in detail.

Experimental

Electrocardiograms were recorded before the experiment, with the 3 standard limb leads and unipolar chest leads (V_1 , V_2 , V_4 , V_6). In addition to the usual 50 mm/sec speed of the paper, 100 mm/sec speed was occasionally applied to achieve more exact data. The electrocardiograms were taken using either a direct writing Mingograph apparatus or an Elmquist Triplex electrocardiograph. After recording the basal curves, 150 ml of molar sodium lactate was administered within 30 minutes in intravenous drip infusion. The ECG was then recorded 5, 10, 20 and 30 minutes after onset of the infusion, 2 hours after its termination, as well as the next day. Beside the electrocardio-

* Lecture presented at the III. World Congress of Cardiology, Brussels, 1959.

Table I
Conduction disturbances concomitant to organic heart disease

No.	Name	Age	Diagnosis	Feature and severity of cond. disturb.
1.	A. N.	20	Diphtheritic carditis	Disturbance in atrioventr. cond. a. v. 0.24 sec
2.	B. J.	38	Aortic insuff. (Syphilis)	Disturbance in atrioventr. cond. a. v. 0.24 sec
3.	P. L.	36	Insuff. bicuspl. of rheumatic origin	Disturbance in atrioventr. cond. a. v. 0.30 sec
4.	D. F.	42	Coronary sclerosis	Disturbance in atrioventr. cond. a. v. 0.21 sec
5.	E. I.	58	Cardiosclerosis, Obesity	Disturbance in atrioventr. cond. a. v. 0.24 sec
6.	J. F.	32	Aortic stenosis A.	Intraventricular conduction disturbance (prolonged a. v.) QRS 0.12 sec PQ 0.21 sec
7.	F. A.	71	Myodeg. cordis. Arterioscler.	Intraventricular conduction disturbance QRS 0.16 sec
8.	B. L.	31	Comb. mitr. vitium (rheumatic origin)	Intraventricular conduction disturbance QRS 0.13 sec
9.	H. I.	24	Comb. mitr. vit. (rheumatic origin)	Intraventricular conduction disturbance (prolonged) QRS 0.12 sec
10.	G. Gy.	58	Coronary sclerosis	Intraventricular conduction disturbance QRS 0.15 sec

gram we regularly controlled blood pressure and pulse rate during and after the experiment, and the changes in the serum potassium and sodium levels before and after the experiment. Blood for the determinations was taken from the cubital vein before and 30 minutes after the onset and 2 hours after termination of the experiment. The determinations were performed by flame photometry.

Results

The results are summarized in Table II.

Of the data in Table II the following deserve special attention. In conduction disturbances based on organic heart disease there was generally no, or a very slight, improvement under the effect of sodium lactate. Of the 5 patients with auriculoventricular conduction disturbance one (Case No. 5),

Table II

Conduction disturbances manifesting themselves after prolonged strophanthin therapy

No.	Name	Age	Diagnosis	Feature and severity of conduction disturbance
1.	D. M.	16	Comb. mitral vitium	Disturbance of atrioventr. conduction a. v. 0.28 (Prior to stroph. 0.18)
2.	K. L.	39	Sten. ost. ven. sin.	Disturbance of atrioventr. conduction a. v. 0.30 (Prior to stroph. 0.17)
3.	M. N.	40	Insuff. valv. aortae	Disturbance of atrioventr. conduction a. v. 0.24 (Prior to stroph. 0.18)
4.	O. K.	28	Comb. mitral vitium	Disturbance of atrioventr. conduction a. v. 0.22 (Prior to stroph. 0.16)
5.	Z. E.	28	Comb. mitral vitium	Disturbance of intraventr. conduction. (prolonged a. v.) QRS 0.20 a. v. 0.30 (Prior to stroph. 0.10) a. v. 0.18
6.	H. J.	25	Comb. mitral vitium	Disturbance of intraventr. conduction. (prolonged a. v.) QRS 0.25 a. v. 0.26 (Prior to stroph. 0.12) a. v. 0.18
7.	P. E.	66	Coronary sclerosis	Disturbance of intraventr. conduction QRS 0.16 (Prior to stroph. 0.09)
8.	Z. L.	60	Coronary sclerosis	Disturbance of intraventr. conduction QRS 0.14 (Prior to stroph. 0.11)
9.	K. M.	33	Myodeg. cordis. Hypertension	Disturbance of intraventr. conduction QRS 0.11 (Prior to stroph. 0.08)
10.	A. B.	36	Myodeg. cordis. Hypertension	Disturbance of intraventr. conduction QRS 0.10 (Prior to stroph. 0.08)

and of the 5 patients with intraventricular conduction disturbance likewise one (Case No. 8) showed some improvement.

The result was different in conduction disturbances manifesting themselves after prolonged digitalization. Out of our 6 patients with auriculoventricular conduction disturbance 4 displayed a significant improvement on the administration of sodium lactate. (In Case No. 4 there was no change.) Of the 6 patients with a disturbance of intraventricular conduction considerable improvement was achieved in 4 ; in 2 patients, Cases No. 8 and No. 9, no change occurred.

The improvement in conduction usually set in 15 minutes after the infusion ; the effect, as a rule, lessened by the following day. Due to prolonged

I.

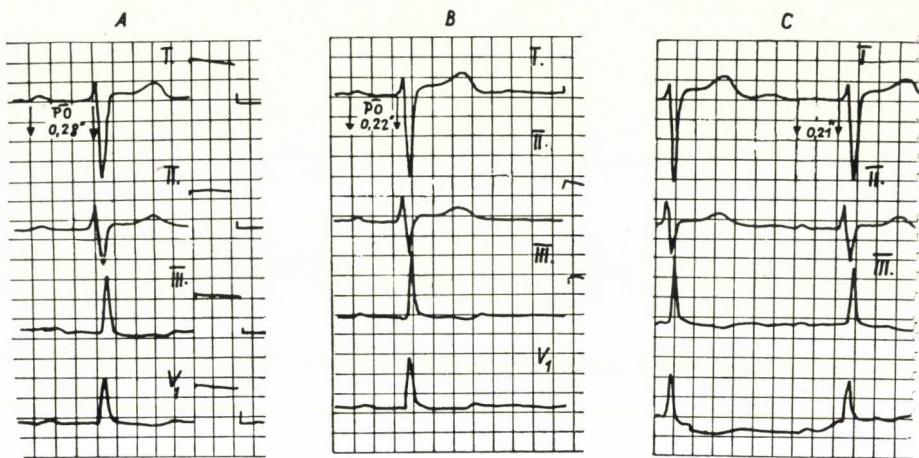


Fig. 1. A) ECG before the experiment, following 10 days' strophanthin treatment
B) ECG 10 minutes after the onset of sodium lactate infusion

C) ECG after the administration of sodium lactate. (In response to the drug \overline{PQ} decreased from 0.28 to 0.21 seconds)

II.

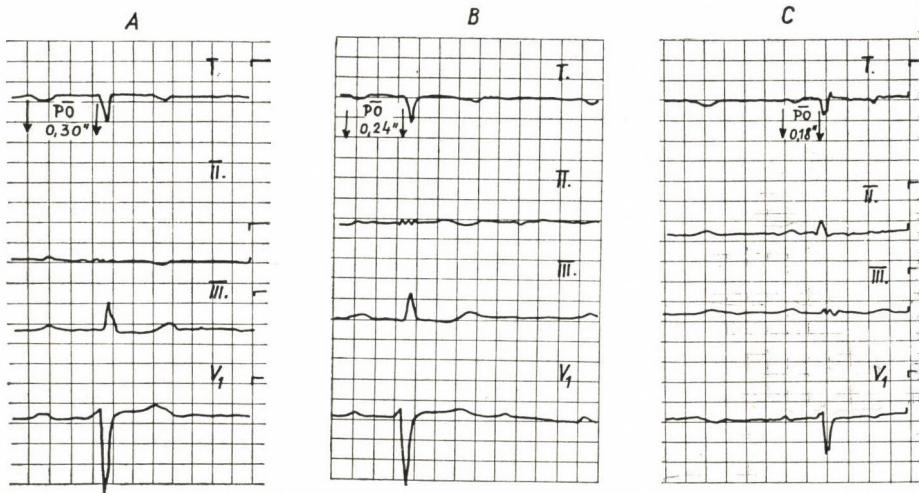


Fig. 2. A) ECG taken before the experiment, following 12 days' strophanthin administration
B) ECG 10 minutes after the onset of sodium lactate infusion

C) ECG after the administration of sodium lactate. (In response to the drug \overline{PQ} decreased from 0.30 to 0.18 seconds)

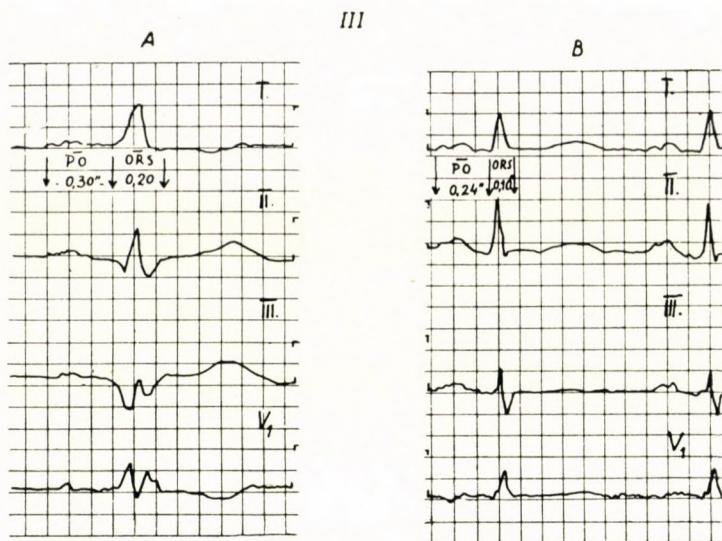


Fig. 3. A) ECG taken before the experiment, following 14 days' strophanthin treatment
B) ECG 30 minutes after the onset of sodium lactate infusion. (In response to the drug PQ decreased from 0.30 to 0.24 sec, and QRS from 0.20 to 0.10 sec.)

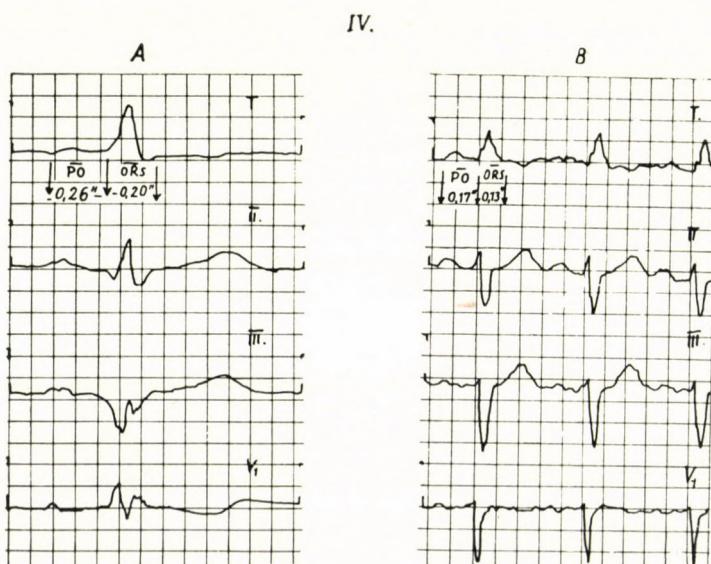
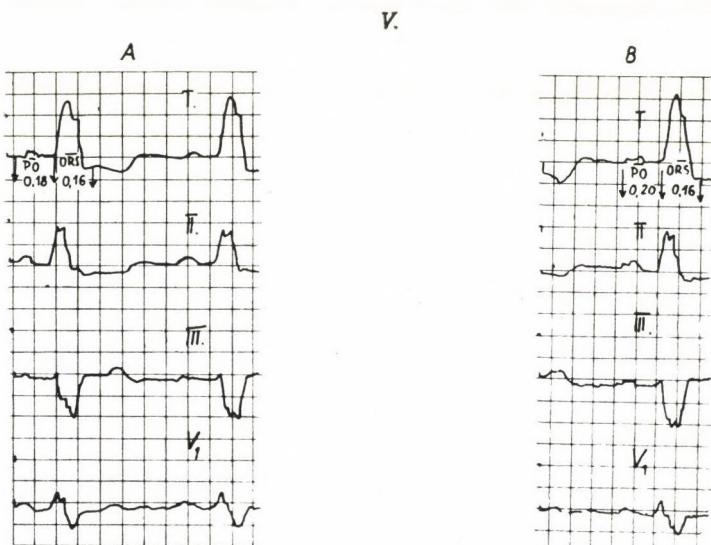


Fig. 4. A) ECG taken before the experiment, following 16 days' strophanthin treatment
B) ECG 30 minutes after the onset of sodium lactate infusion. (In response to the drug PQ decreased from 0.26 to 0.17 sec, and QRS from 0.20 to 0.13 sec.)

administration of digitalis, arrhythmia developed in 3 patients ; in 2 patients it disappeared on the effect of sodium lactate.

The serum sodium level underwent no significant change. It generally presented a transient increase after the infusion but this increase was very slight and failed to appear in all cases. The serum potassium level decreased in every case due to the effect of sodium lactate. In the digitalis-treated group the decrease was usually more pronounced. To illustrate the changes in the electrocardiogram, we present some tracings of 5 patients (*Figs. 1, 2, 3, 4, 5*).



*Fig. 5. A) ECG taken before the experiment
B) ECG taken 30 minutes after the onset of sodium lactate infusion*

Discussion

Sodium lactate has been applied so far mainly in Adams—Stokes disease (excessive sinus bradycardia, cardiac arrest, ventricular automatism of a low frequency). Most authors achieved favourable results with the drug [1, 2, 3, 4]. BLAKEMORE *et al.* [5] found it to be highly effective both in the paralytic and in the stimulated (ventricular flutter) form. According to SILVERMAN and EIDERT [6], a large dose (200 ml) of the molar solution is so effective in making the arrested heart to resume its work that it has to be given preference over the artificial pacemaker. In contrast with them, MURRAY and BOYER [7] attained no outstanding results with sodium lactate ; the frequency of heart beat was only slightly increased and isopropyl-norepinephrine was found by them more effective.

Table III

Effect of sodium lactate in conduction disturbances due to organic heart disease

No.	Name	Age	Diagnosis	A = Before the experiment	B = After the exper- iment	A = Before the exper- iment	B = After the exper- iment
				PQ QRS ^{sec}	PQ QRS ^{sec}	SeNBa SeK m/equ/l	SeNa SeK m/equ/l
1.	A. N.	20	Diphtheritic carditis	0,24 0,08	0,22 0,08	132 4,0	128 3,6
2.	B. J.	28	Aortic insuff. Syphilis	0,26 0,07	0,24 0,08	140 3,8	132 3,0
3.	P. L.	36	Insuff. bicuspl. (Rheum.)	0,30 0,08	0,30 0,08	128 3,2	140 2,9
4.	D. F.	42	Coronary sclerosis	0,21 0,09	0,20 0,07	132 4,4	142 3,6
5.	E. I.	58	Cardioscler. Obesity	0,24 0,07	0,20 0,07	136 4,8	130 3,8
6.	J. F.	32	Aortic stenosis	0,21 0,12	0,20 0,10	148 4,0	132 3,8
7.	F. A.	71	Myodeg. cordis. Arterioscler.	0,18 0,16	0,20 0,16	140 3,6	140 3,4
8.	B. L.	31	Comb. mitral vit.	0,14 0,13	0,14 0,09	132 5,0	124 4,8
9.	H. I.	24	Comb. mitral vit.	0,16 0,12	0,14 0,11	140 4,3	144 4,3
10.	G. Gy.	58	Coronary sclerosis	0,18 0,15	0,16 0,14	148 4,1	136 3,6

Little attention has been devoted to the action of sodium lactate on conduction in the heart. BELLET *et al.* [8] observed some favourable effects in cases with an intraventricular conduction disturbance. A large dose of the drug increases the excitability of the heart and may thus produce extrasystolia [9]. In cases of ventricular extrasystolia it is therefore more suitable to administer very slowly a $\frac{1}{2}$ molar solution. BLAKEMORE *et al.* [10] observed that slowly administered small dose of sodium lactate often decreased the predisposition of the heart to arrhythmia, and made the extrasystole to disappear. ALEXANDER and BATES [11] obtained favourable results in cases of rheumatic fever accompanied by arrhythmia and in conduction disturbances, especially with a prolonged PQ interval. Recently, favourable results have been observed in disturbances of rhythm and conduction accompanying hyperpotassaemia (rise in extracellular potassium). GREENSTEIN *et al.* [12], BELLET *et al.* [9, 13], and BELLET *et al.* [8, 14] succeeded in demonstrating that sodium lactate decreased the level of extracellular potassium but left the level of sodium practically unchanged. The accompanying changes in the electrocardiogram ran parallel with the changes in the serum potassium level.

Since catheterization of the sinus coronarius in dogs revealed a high uptake of potassium by the heart on the administration of sodium lactate, the effect of the compound on cardiac activity and conduction is most probably in close connection with the concomitant changes in potassium metabolism.

On the basis of our findings, the conduction disturbances arising on prolonged digitalization represent a new field of sodium lactate treatment which promises favourable results also in arrhythmias developing in consequence to digitalization. On the other hand, little, if any, relief can be expected from the drug in conduction disorders due to organic heart disease.

*

The question arises why it is mainly in conduction disturbances due to prolonged administration of digitalis that sodium lactate is effective. The site of action is probably in the potassium metabolism. It is well-known that prolonged digitalization causes the cells and especially the heart muscle to lose a great amount of potassium and to take up sodium instead of it (SHERROD [15]; KÜHN and ALBRECHT [17]; KÜHN and SHOEN [16]). On the other hand, shifts in the intracellular and extracellular potassium content lead to the development of conduction disturbances, arrhythmia and impaired circulation (KÜHN, [18]; KÜHN *et al.* [19]; LENZI [20]; HUTH and SQUIRES [21]). In the course of prolonged digitalis (strophantin) therapy, the heart muscle loses a considerable amount of potassium and simultaneously there occurs a rise of the serum potassium level. With the change in the ratio of intra- and extracellular potassium, a change occurs also in stimulus formation, and disturbances in conduction appear. The effect of sodium lactate, as mentioned, is an opposite process. The drug causes the cells to take up potassium; at the same time the serum potassium level diminishes. Restoring the balance of intra- and extracellular potassium, is most probably the very factor bringing about improvement in the conduction disturbance.

SUMMARY

1. The effect of sodium lactate administered by drip infusion was examined in conduction disturbances due to organic heart disease and also those arising in consequence of prolonged digitalization.
2. In conduction disturbances due to organic heart disease the drug was rarely effective while in conduction disturbances after digitalization it proved to be highly efficient.
3. According to our examinations and data in the literature, the site of action of sodium lactate on heart activity is the potassium metabolism. Due to its effect the heart cells take up potassium and thus the loss of potassium from the heart muscle caused by digitalization is balanced.

REFERENCES

1. BELLET, S., WASSERMAN, F., BRODY, J. I.: New Engl. J. Med. **253**, 891 (1955).
2. BELLET, S., WASSERMAN, F., BRODY, J. I.: Circulation, (N. Y.), **11**, 685 (1958).
3. BELLET, S., WASSERMAN, F., BRODY, J. I.: J. Amer. med. Ass., **160**, 1293 (1956).
4. SWASH, H. K., WALLACE, A. G.: Brit. med. J., **1**, 151 (1956).
5. BLAKEMORE, W. S., JOHNSON, J., KIRBY, C. K., ZINSSER, H. F., BELLET, S.: Ann. Surg. **144**, 511 (1956).
6. SILVERMAN, L. M., EICHERT, H.: J. Amer. med. Ass., **164**, 1209 (1957).
7. MURRAY, J. F., BOYER, S. H.: Circulation, (N. Y.), **15**, 547 (1957).
8. BELLET, S., WASSERMAN, F., BRODY, J. I.: Amer. J. med. Sci., **231**, 274 (1956).
9. BELLET, S., WASSERMAN, F.: Circulation, (N. Y.), **15**, 591 (1957).
10. BLAKEMORE, W. S., ZINSSER, H. F., KIEBY, C. K., BELLET, S., JOHNSON, J.: Ann. Surg., **144**, 520 (1956).
11. ALEXANDER, C. S., BATES, R. C.: Circulation, (N. Y.), **14**, 906, (1956).
12. GREENSTEIN, S., GOLDBURGH, W. P., GUZMAN, S. V., BELLET, S.: Circulation, (N. Y.), **14**, 945 (1956).
13. BELLET, S., WASSERMAN, F., BRODY, J. I.: Circulation, (N. Y.), **14**, 909 (1956).
14. BELLET, S., GUZMAN, S. V., WEST, J. W., AVIADO, M. D.: Amer. J. Med. Sci. **233**, 286 (1957).
15. SHERROD, T. R.: Proc. Soc. exp. Biol., (N. Y.), **54**, 89 (1957).
16. KÜHN, K., SCHOEN, R.: Schweiz. med. Wschr. Suppl., **14**, 365 (1957).
17. KÜHN, K., ALBRECHT, R.: Dtsch. Ges. KreislForsch., Session 22, Bad Neuheim (1956). — cit. Zeitschr. KreislForsch., **45**, 640 (1956).
18. KÜHN, K.: Z. KreislForsch., **44**, 4 (1955).
19. KÜHN, K., FICKEN, A., HOFFMEISTER, H. E.: Zeitschr. ges. Exp. Med., **125**, 519 (1955).
20. LENZI, F. in Fortschritte der Kardiologie. Karger, Basel (1956).
21. HUTH, H. J., SQUIRES, R. D.: Circulation, (N. Y.), **14**, 60 (1956).

THE EFFECT OF LEFT HEART FAILURE ON THE CARDIAC CYCLE

By

G. GÁBOR and L. FORGÁCS

3rd DEPARTMENT OF MEDICINE OF UNIVERSITY MEDICAL SCHOOL, BUDAPEST

(Received July 14, 1959)

Many attempts have been made to clarify the mechanism of cardiac failure. The alterations of the dynamic events of the heart beat in pathological conditions were, however, scarcely studied owing to the difficulty in producing adequate tracings. Acceleration ballistocardiography as a means to study the duration of various phases of the cardiac cycle has been used by several authors [1, 2, 3, 4].

The purpose of the present study was to observe the effect of left heart failure on the duration of events in the cardiac cycle, making use of the ballistocardiographic method.

Material and methods

Fifty-nine patients hospitalized for left heart cardiac failure were examined. Among them there were 31 cases of arteriosclerotic heart disease, 28 cases of rheumatic (mitral or mitral and aortic) heart failure.

The methods used for determining the various phases of the cardiac cycle have been described in a previous paper [4]. Acceleration ballistocardiography, with Mimograph-Elema Type 42, Hellige Multiscriptor or Klinik 4 electrocardiograph as a recording device equipped for simultaneous recording of ballistocardiographic tracing, heart sound and carotid sphygmogram, was used. The speed of the camera was set at 50 and 100 mm/sec.

The onset of ventricular mechanical systole was at point G of the ballistocardiogram. The interval from point G to the peak of the H wave represented the isometric contraction phase of the ventricle. The peak of J wave denoted the end of rapid ejection; the peak of the wave L, the end of systole. Thus, the rapid ejection phase corresponded to the H-J period and the phase of reduced ejection to the J-L period [2, 4].

We recorded the ballistocardiograms twice in all of the patients before the beginning of therapy. During therapy several recordings were made until the establishment of compensation. The patients were treated with strophanthin K (Strophosid, Strophantosid), Digitoxin (Carditoxin) or Acetyldigitoxin (Acyland).

Results

The data concerning the duration of each phase of the ventricular systolic cycle in our patients suffering from left heart failure are summarized in *Table 1*.

(i) *Isometric contraction phase.* The duration of this phase in left heart failure was 0.04 to 0.05 sec in thirty-five cases (59.3 per cent). In six cases

(10.3 per cent) it was shorter, and in eighteen cases (30.4 per cent) longer (*Fig. 1a*). Taking into consideration the so-called relative duration of this phase, *i. e.* the percentual proportion of the whole systole represented by the isometric contraction phase, we found that in thirty-one (52.6 per cent) of

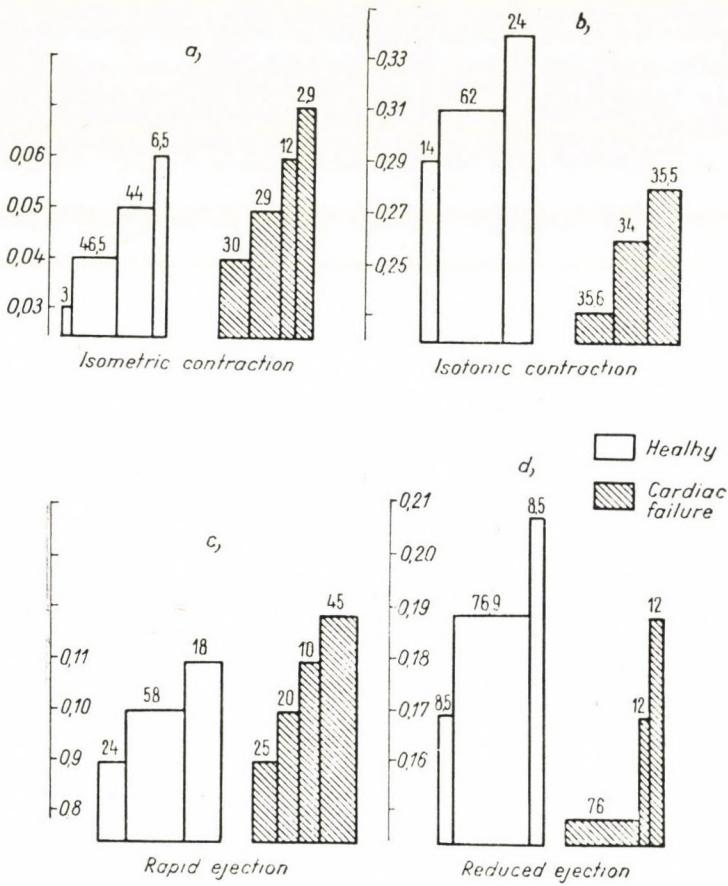


Fig. 1. Duration of the different systolic phases in healthy subjects and in patients suffering from cardiac failure

Each column represents the length of the phase in seconds

our cases the isometric contraction phase took more than 19 per cent of the total systole. In twenty-eight cases (47.4 per cent) the relative isometric contraction time was from 12 to 19 per cent of the total systole (*Fig. 2a*).

2. *The duration of the rapid ejection phase* was 0.09 to 0.11 sec in thirty-three cases (56.1 per cent) and longer than 0.11 sec in twenty-six cases (43.9 per cent) (*Fig. 1c*). The duration of rapid ejection was in eight cases shorter and in fifty-one cases longer than 1/3 of the total systole (*Fig. 2b*).

3. *The reduced ejection time* was shorter than 0.16 sec in forty-five cases (76 per cent) and 0.16 to 0.19 sec in fourteen cases (24 per cent) (*Fig. 1d*). In thirty-eight cases it was less than 51 per cent of the total systole and only in twenty-one cases (30.5 per cent) did the phase of the reduced ejection make out 51 to 54 per cent of the duration of total systole (*Fig. 2c*).

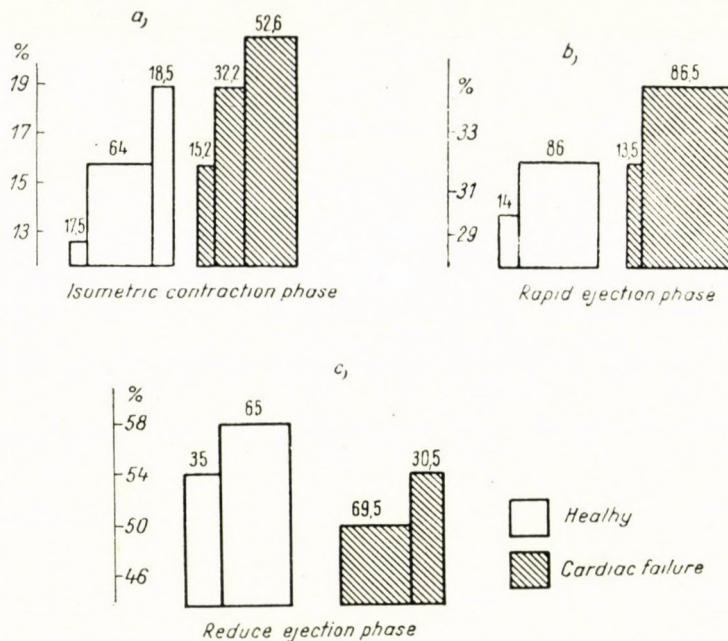


Fig. 2. Relative duration of the different systolic phases in healthy subjects and in patients suffering from cardiac failure

The height of each column represents the duration of the phase in per cents of total systolic time

4. *The proportion of maximal and reduced ejection* was always 1 : 1.5 or less. We found that with the severity of cardiac failure the proportion of rapid and reduced ejection became less.

We followed the changes of the systole's dynamics during the treatment of our patients suffering from congestive failure. Our observations are presented in Table 1.

(i) The duration of the isometric phase which had been prolonged in 1/3 of our cases, became normal in all but six patients. We found this phase in half of our patients to be longer than 10 per cent of the duration of the whole systole. After the reestablishment of compensation the value became normal in all but five patients.

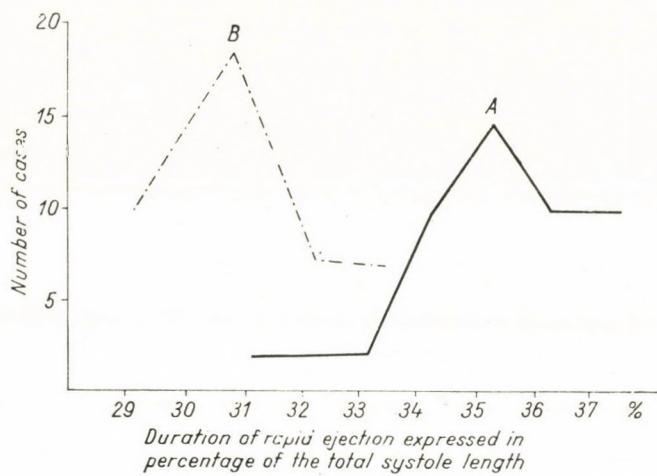


Fig. 3. Frequency distribution of the relative duration of rapid ejection in cardiac failure (A) and after successful treatment (B)

Table 1

	Duration in seconds	In cardiac failure N° %	After com- pen-sation N° %	% of the total systole length	In cardiac failure N° %	After com- pen-sation N° %
Isometric contraction	0.04			10		
	0.05	41 69.6	53 88.7	19	28 47.4	54 90.6
	0.06			16		
	longer than 0.06	18 30.4	6 11.3	19%	31 52.6	5 9.4
Rapid ejection	0.09			30		
	0.10	33 56.1	54 93.3	31		
	0.11			32	8 13.5	57 96.6
	longer than 0.11	26 43.9	4 6.7	33% longer than 33%	51 86.5	2 3.4
Reduced ejection	shorter than 0.16	45 76	1 1.6	shorter than 51	38 69.5	2 3.4
	0.16			51		
	0.17	14 24	58 98.4	52	21 30.5	57 96.6
	0.18			53		
	0.19			54		
Rapid ejection : Reduced ejection	1 : 1.8	-- --	16 27.1	--	-- --	-- --
	1 : 1.7	-- --	23 38.9	--	-- --	-- --
	1 : 1.6	-- --	20 34.0	--	-- --	-- --
	1 : 1.5	11 18.6	-- --	--	-- --	-- --
	1 : 1.4	12 20.3	-- --	--	-- --	-- --
	1 : 1.3	12 20.3	-- --	--	-- --	-- --
	1 : 1.2	18 30.5	-- --	--	-- --	-- --
	1 : 1.1	6 10.3	-- --	--	-- --	-- --

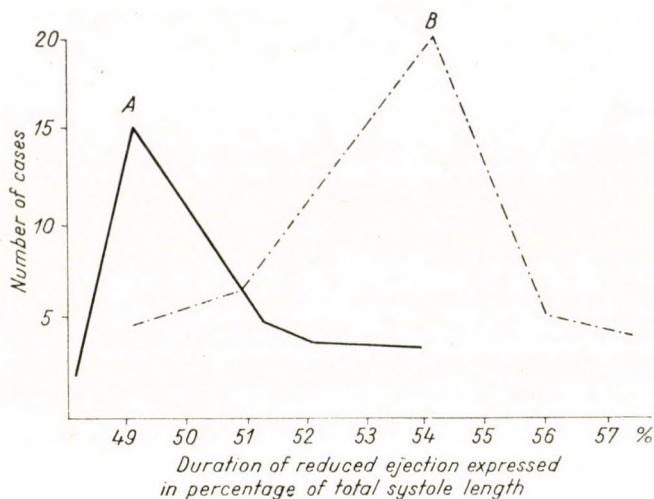


Fig. 4. Frequency distribution of the relative time of reduced ejection in cardiac failure (A) and after successful treatment (B)

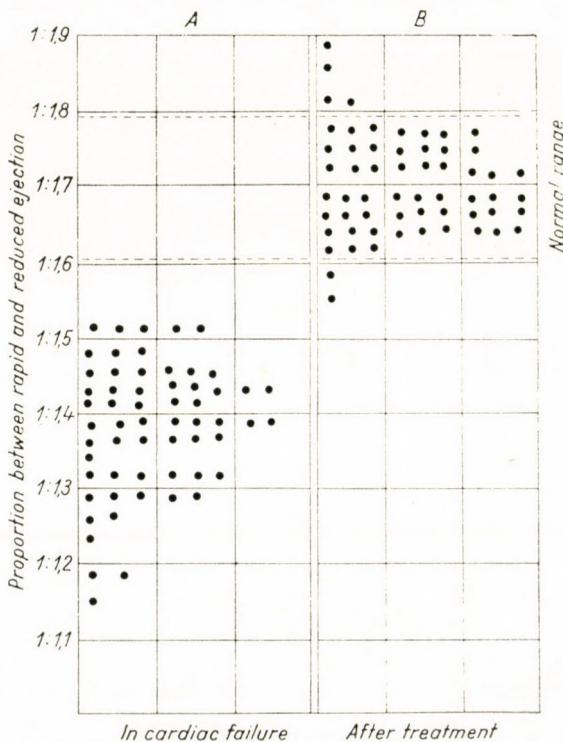


Fig. 5. Ratio of rapid ejection and reduced ejection in congestive heart failure (A) and after successful treatment (B)

(ii) The duration of the rapid ejection phase was shortened by digitalis treatment. In all cases except two this phase became shorter than 1/3 of the total systolic length after the patients had been compensated (*Fig. 3*).

(iii) After the reestablishment of compensation the reduced ejection phase was prolonged to more than half of the total systolic time, only in two cases was it shorter (*Fig. 4*).

(iv) The proportion between rapid and reduced ejection was also changed after compensation. The phase of rapid ejection became shorter, that of reduced ejection was prolonged. Their proportion increased until normalisation [1 : 1.6—1 : 1—8] (*Fig. 5*).

Discussion

There is some difference of opinion in the literature as regards the duration of the isometric phase in cardiac failure. Some authors [6, 7, 8, 9] found it to be lengthened, while others could not establish a difference between healthy subjects and those suffering from cardiac failure [10, 11, 12, 13]. According to our results, the absolute value of the duration of the isometric phase does not change, but the percentual proportion of the length of isometric contraction is altered. The isometric phase was longer in only 1/3 of the subjects with left heart failure than it is in healthy persons. However, the percentual proportion of systole falling to isometric contraction exceeded the normal in half of our cases.

The isotonic contraction phase, *i. e.* the phase of ejection, was also changed in some of our cases of heart failure. The duration of the ejection phase was shorter than normal in twenty-one patients (35.5 per cent). This shortening of contraction in cardiac failure had been first described by BROOMSER and since then several authors observed that in such patients the duration of ejection is decreased while that of isometric contraction is unchanged or even lengthened [12, 14, 15].

The duration of the ejection was shortened in only 1/3 of our cases. The two parts of the ejection, *i. e.* the rapid and the reduced ejection, are changing in opposite directions in patients with cardiac failure. The duration of rapid ejection is increased and that of reduced ejection decreased. In twenty-six of our patients rapid ejection took longer than 0.11 sec. and in 86.5 per cent the relative time amounted to more than 33 per cent of the total systole. The duration of reduced ejection was shorter than 0.16 sec. in 3/4 of the cases and in nearly 70 per cent of the patients it took less than 51 per cent of the total systole. When rapid ejection is prolonged and reduced ejection shortened, total ejection time may also be shorter, when the shortening of reduced ejection surpasses the lengthening of rapid ejection, or it remains unchanged if

the prolongation of the first part balances the shortening of the other part (Fig. 6). This explains why total ejection was shorter than normal in only 52 per cent of our cases.

The duration of the rapid and reduced phases of ejection being changed in opposite directions, the proportion between these two phases is also altered. In normal healthy subjects the proportion is 1 : 1.6—1 : 1.8. In left heart

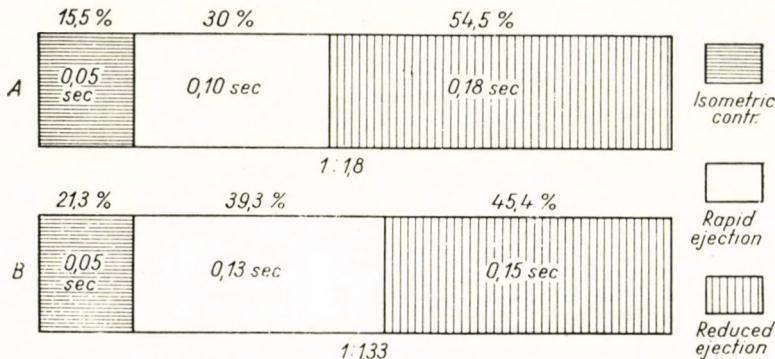


Fig. 6. Diagrammatic representation of the changes in the different systolic phases in cardiac failure. When cardiac failure is present (B), rapid ejection is prolonged and reduced ejection shortened. The ratio of rapid and reduced ejections and the systole is also changed

failure this proportion was 1 : 1.5 or less. Depending on the severity of the failure the value may be even lower and in extremely grave conditions the two phases of ejection were of the same duration, *i. e.* their ratio was 1 : 1.

The fact that the changes recorded in congestive failure may disappear after compensation has been reestablished, suggests that these pathological phenomena may be connected with the cardiac failure.

Investigations into the dynamics of the heart muscle seems to be significant in more respects. Observations of the course of mechanical heart function has disclosed some differences between healthy subjects and those suffering from left heart failure, results which might be of a certain practical use, especially in the early diagnosis of heart failure, prescribing the treatment and in establishing the efficiency of cardiac drugs.

SUMMARY

Acceleration ballistocardiography has been found a suitable means for recording the single phases of systole. Alterations in the heart's mechanical function in left heart failure have been studied in fifty-nine patients before and after treatment. The results were as follows.

1. The isometric contraction phase was prolonged in $\frac{1}{3}$ of the patients. The part of the total systole falling to isometric contraction exceeded the normal value in half of the cases.

2. Duration of the rapid ejection phase was prolonged and that of reduced ejection shortened. Their proportion also changed and was mostly less than 1 : 1.5.

3. After the reestablishment of compensation the duration of the phases became normal.

It is concluded that the recording of the dynamical function of the heart beat may be of use in the diagnosis of latent heart failure before clinical signs have become manifest, and also in treatment, to establish the efficiency of the measures and cardiac drugs applied.

REFERENCES

1. LUISADA, A. A. and CONTRO, S. : Acta cardiol. (Brux.) **6**, 847 (1951).
2. TANNENBAUM, C., SCHACK, J. A. and VESSELL, H. : Circulation (N. Y.) **6**, 586 (1952).
3. BODROGI, G. : Z. ges. inn. Med. **11**, 857 (1956).
4. GÁBOR, G. and FORGÁCS, L. : In the press.
5. ROBINSON, G. C., DRAPER, G. : Dtsch. Arch. klin. Med. **100**, 347 (1910).
6. PEZZI, C. : J. Physiol. Path. gén. **15**, 1178 (1913).
7. GEIGEL, G. : Münch. med. Wschr. 1629 (1917).
8. BLUMBERGER, K. : Ergeb. inn. Med. Kinderheilk. **62**, 424 (1942).
9. STRAUB, H. : Die Dynamik des Herzens in Bethe und Bergmann : Handbuch der normalen und pathologischen Physiologie. Springer, Berlin, 1926, 7/1, S. 237.
10. ATZLER, E. : Ergeb. Physiol. **40**, 325 (1938).
11. FREY, W. : Z. exp. Med. **42**, 614, 625, 646 (1924).
12. WIGGERS, C. J. : Modern Aspects of Circulation in Health and Disease. Grune and Stratton, Philadelphia, 1923.
13. WEITZ, W. : Ergeb. inn. Med. Kinderheilk. **22**, 402 (1922).
14. EDENS, E. : Die Innervation des Herzens in Müller : Lebensnerven und Lebenstribe. Springer, Berlin 1931, 3. Aufl. S. 406.
15. KATZ, L. N., FEIL, H. : Arch. intern. Med. **32**, 672 (1923) ; Heart **12**, 171 (1925).
16. BROOMSER : cit. BLUMBERGER, K. [8].

THE ROLE OF THE DYNAMICS OF SYSTOLE IN THE ADAPTABILITY OF THE HEART

By

G. GÁBOR, JUDITH SZÉKELY and D. VAJDA

3rd DEPARTMENT OF MEDICINE, UNIVERSITY MEDICAL SCHOOL, BUDAPEST

(Received July 21, 1959)

The heart can adapt itself within wide limits to changes in the organism. According to STARLING's law, the energy of the contraction is a function of the length of the muscle fibres of the heart, which in turn depends on the venous input. However, research in recent years has shown that the adaptation of the heart is based not on this mechanism, or at least, not primarily on this mechanism [1, 2, 3, 4, 5, 6]. It has been recognised that the volume of the heart may change not only in pathologic conditions, but also in the course of adaptation. It is known for example that on exercise systolic volume increases because the heart ejects part of its residual blood into the circulation; heart volume decreases in proportion to this.

The dynamics of systole may be also involved in the adaptation of the heart, i. e. in the course of adaptation the duration of the single phases of systole may change. In the present work we shall analyse whether a correlation exists between the changes in heart volume and the dynamics of systole and, if so, what is the nature of this correlation.

Heart volume decreases on exercise, on changing posture, major haemorrhage, etc., and increases in pregnancy, in Paget's disease, in heart failure, etc. However, these conditions were unsuitable for our studies. We therefore tried to find a method by which changes could be induced in the circulation, to which the heart had to adapt itself. The intravenous injection of Rauwopur (which contains the total alkaloids of *Rauwolfia serpentina*) and of dihydro-ergotamine (DHE, a hydrated preparation of ergotamine) seemed to be most suitable for this purpose.

Studies on the effects of Rauwopur had namely revealed that this agent increased stroke volume, diminished peripheral resistance (SZABÓ and NAGY [7]) and caused characteristic changes in the duration of the single phases of systole (FORGÁCS, GÁBOR and SZABÓ [8]).

In response to DHE venous pressure increases, diastolic filling also increases [9, 10], the stroke volume hardly changes or is reduced, the peripheral resistance increases [11, 12, 13, 14]. Thus, Rauwopur increases the stroke volume, and DHE augments venous inflow resp. diastolic filling. Both changes

necessitate adjustments in the work of the heart. For this reason, administration of the two drugs seemed to be a model experiment suitable for studying changes in the heart volume and systole dynamics.

Methods and patient material

Twenty normal subjects and 20 patients suffering from functional cardiovascular dystonia, with increased circulatory parameters (tachycardia; labile, slightly increased systolic pressure; increased rate of blood flow; etc.) were involved in the experiments.

In every case we determined the heart volume at rest, then 15 and 30 minutes after the injection of each test drug, measuring thus the resting heart volume twice in every case. This made it possible to check the correctness of measurement. Heart volume was computed by the Kahlstorff-Rohrer method [15, 16]. According to TESCHENDORF [17], and STRANDQUIST [18], the maximum error of this method is 5 per cent, while according to ASSMANN it is 10 per cent, especially when measurements are difficult to be made. We have found the maximum difference to be 6.5 per cent in parallel studies, and around 4 per cent in the majority of cases.

The dynamics of systole was studied by ballistocardiography. Ballistocardiograms were made at rest, then 15 and 30 minutes after the administration of DHE or Rauwopur. In previous studies [19] we showed that the duration of the segment from point G to the peak of the L wave was identical with that of the mechanical systole; that between point G to the peak of wave H with the duration of the isometric contraction; that between the peak of wave H and the peak of wave J with the duration of rapid ejection; and that from the peak of wave J to the peak of wave L with the duration of slow ejection. Sometimes the single peaks were doubled as a result of ventricular asynchronia (BODROGI [25]). We determined not only the absolute, but also the relative durations of the single phases of systole, *i.e.* the percentage of the single phases as related to the duration of the systole as a whole. This was necessary because the duration of the single phases of the systole changes in proportion to the duration of the systole, and the changes in the single phases of systoles of different duration become obvious and comparable only when also the duration of systole is taken into consideration.

Results

1. Studies with dihydroergotamine. In the normal subjects heart volume increased in every case in response to 0.5 mg of DHE intravenously. Although this increase was not considerable, it sufficed for evaluation. The smallest change was 26 ml, the maximum 57 ml. The increase ranged from 35 to 45 ml (6 to 8 per cent) in most cases.

Parallel with the increase in heart volume, the dynamics of systole also changed. In 6 cases the duration of systole increased by 3 to 3.5 per cent, in 14 it decreased by 1.5 to 3 per cent. The duration of rapid ejection decreased in every case. It varied within rather wide limits; the smallest change was 2.5 per cent of the duration of systole, the greatest 7.7 per cent. In most cases the duration of rapid ejection decreased by 3 to 5 per cent of the duration of systole. The duration of reduced ejection increased in every case. Its value was practically constant, amounting to 4 to 4.5 per cent of the duration of systole. The changes in the duration of isometric contraction varied over such a wide range that we did not take them into account. In contrast with them, the changes in the duration of rapid and reduced ejection were unequivocal and marked enough to be evaluated.

The decrease in the duration of rapid ejection and the increase in the duration of reduced ejection mean a change in the relative proportions of the two phases. Normally, the ratio of the rapid and reduced ejections is 1 : 1.6 to 1.8. The ratio in normal subjects was 1 : 2 to 2.2 after the administration of DHE.

Somewhat divergent results were obtained in cardiovascular dystonia, *i. e.* in patients with increased circulation (*Fig. 2*).

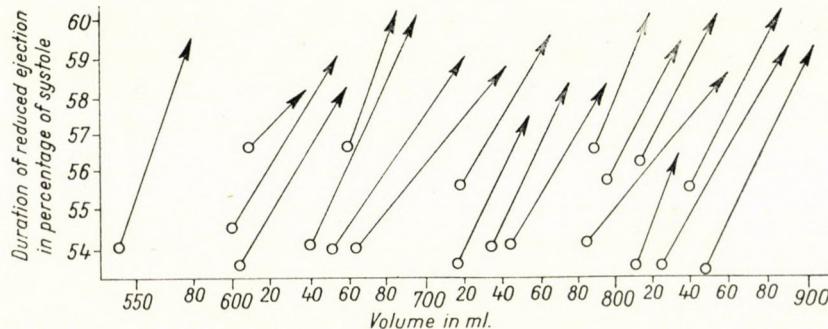


Fig. 1a. Relation of the duration of reduced ejection to the changes of heart volume in normal subjects treated with dihydroergotamine

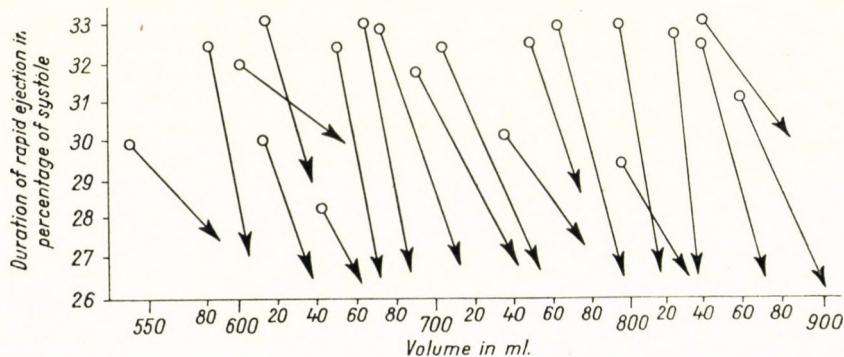


Fig. 1b. Relation of the duration of rapid ejection to the changes of heart volume in normal subjects treated with dihydroergotamine

In these cases heart volume increased to a greater extent than in the normal subjects. In response to DHE, heart volume increased by 85 to 110 ml in most cases. Expressed in percentage of the resting value, this is an increase by 11 to 16 per cent, *i. e.* twice as much as that found in the normal subjects.

The dynamics of systole did not change uniformly in response to DHE in these patients. In 9 of them the duration of isometric contraction increased and in 11 decreased. The changes varying over a wide range in both direc-

tions, they were not considered suitable for evaluation. In 12 cases the duration of rapid ejection increased by 1.1 to 6.7 per cent of the duration of systole and in 8 it decreased by 0.6 to 3.2 per cent of the duration of systole (*Fig. 2a*). The duration of reduced ejection did not change in 1 patient, decreased in 13 and increased in 6, to a variable extent (from 1.3 to 11 per cent of the duration of systole; *Fig. 2b*).

In these patients the ratio of rapid and reduced ejections differed from the normal even at rest, the duration of reduced ejection being twice that of

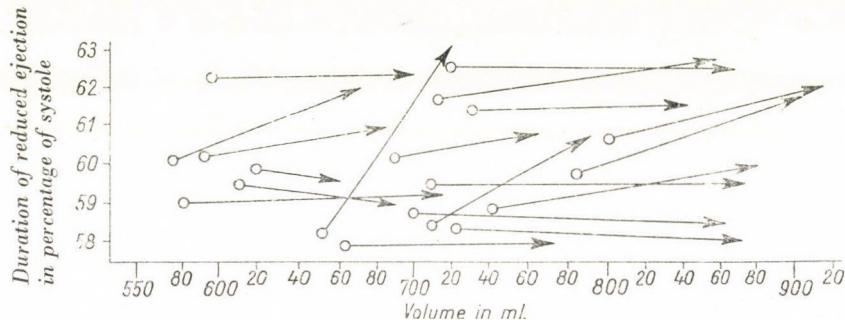


Fig. 2a. Relation of the duration of reduced ejection to changes in heart volume in patients with increased circulation, on administration of dihydroergotamine

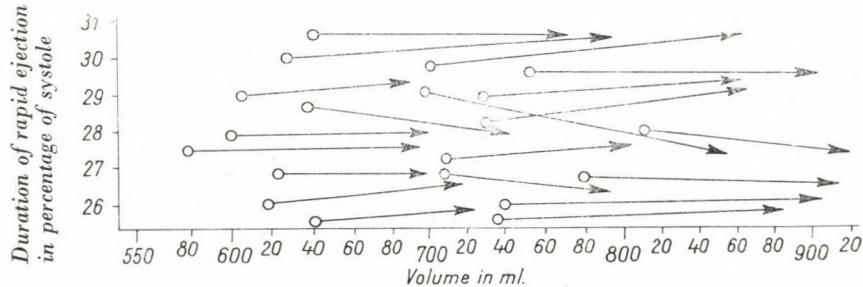


Fig. 2b. Relation of the duration of rapid ejection to changes in heart volume in patients with increased circulation, on administration of dihydroergotamine

rapid ejection. After the administration of DHE the ratio was changed in 16 patients; in 4 patients the duration of reduced ejection was even lengthened. The unequivocal results suggest that in functional heart disease DHE does not produce substantial changes in the dynamics of systole. This is indicated also by the absence of a change in the ratio of rapid ejection to reduced ejection.

2. Studies with Rauwopur. In every normal subject heart volume decreased in response to Rauwopur. The maximum decrease was 91 ml, the minimum 32 ml. The average decrease was between 4 to 7.2 per cent of the resting value (*Fig. 3a*, *Fig. 3b*).

Rauwopur produced significant changes in the dynamics of systole as well. In 10 patients the duration of isometric contraction decreased and in 12 increased, in about the same measure in either direction. The average increase was 3.5 per cent of the duration of systole, and the average decrease was 4.5 per cent.

The duration of rapid ejection was significantly reduced in every case, by an average of 4.5 per cent (2.6 to 6.5 per cent) of the duration of systole (*Fig. 3b*). The duration of reduced ejection increased likewise in every case,

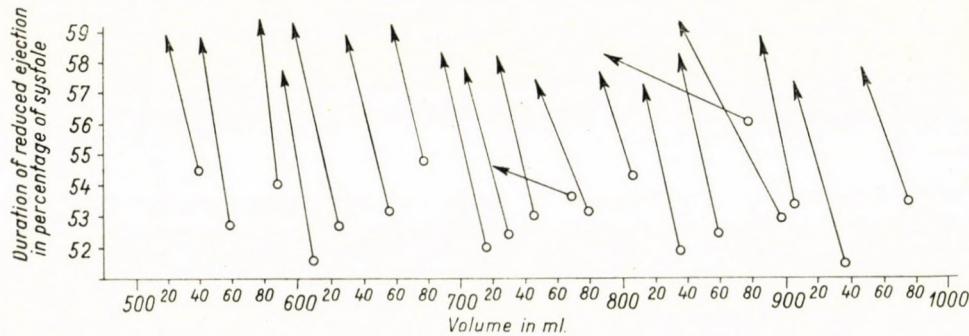


Fig. 3a. Relation of the duration of reduced ejection to changes in heart volume in normal subjects, on administration of Rauwopur

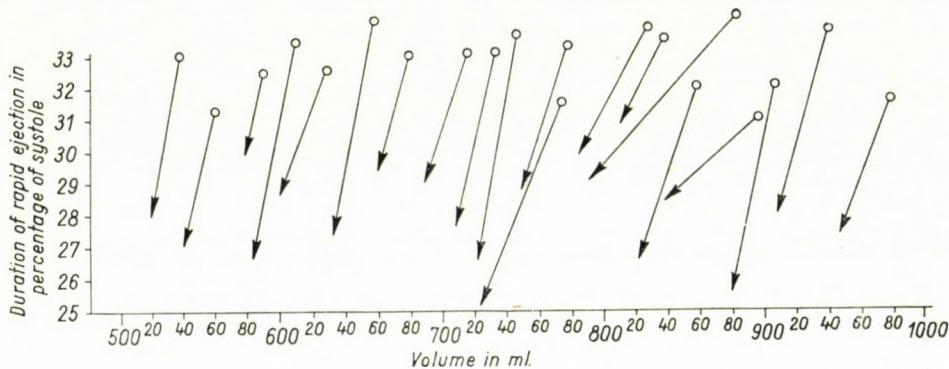


Fig. 3b. Relation of the duration of rapid ejection to changes in heart volume in normal subjects, on administration of Rauwopur

by an average of 5.5 per cent (4 to 6.4 per cent) of the duration of systole (*Fig. 3a*). As a result, the duration of reduced ejection became the double of that of rapid ejection.

In functional cardiovascular dystonia, *i.e.* in the patients with increased circulation, heart volume was increased in response to Rauwopur in every case. In one patient the increase was exceptional, 90 ml (11.7 per cent).

In this group the following changes were noted in the dynamics of the heart. The duration of isometric contraction decreased, usually by 2.5 to 4.5 per cent of the duration of systole. The duration of rapid ejection did not change significantly, in some cases it increased by 1 to 2 per cent of the duration of systole. The duration of reduced ejection increased by 2.5 to 3 per cent of the duration of systole in most patients (Fig. 4a, Fig. 4b).

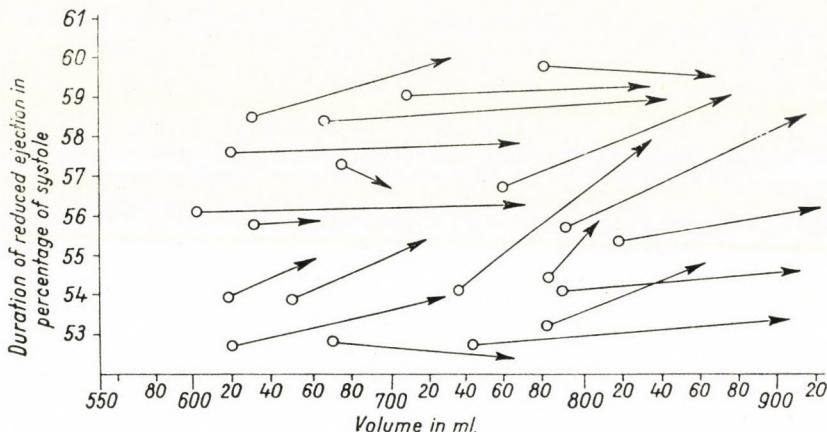


Fig. 4a. Relation of the duration of reduced ejection to changes in heart volume in patients with increased circulation, on administration of Rauwopur

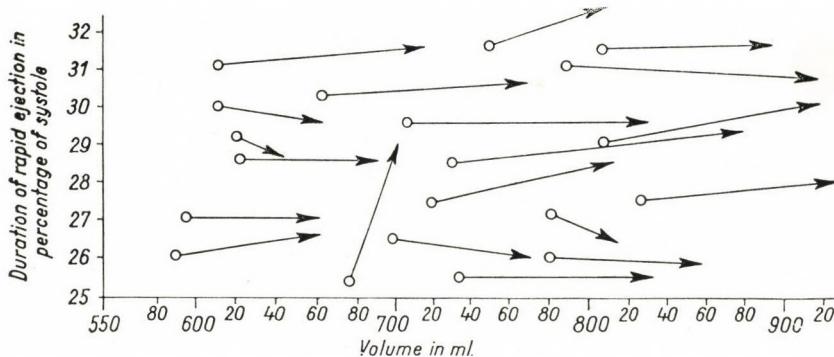


Fig. 4b. Relation of the duration of rapid ejection to changes in heart volume in patients with increased circulation, on administration of Rauwopur

Thus, in functional cardiovascular dystonia, the duration of isometric contraction decreased, and that of total ejection increased. The increase was almost entirely due to a prolongation of reduced ejection time. This altered also the ratio of rapid to reduced ejection, though not significantly. Even at rest the duration of reduced ejection was twice that of rapid ejection. After the administration of Rauwopur this ratio either did not change or increased only slightly.

Discussion

Both Rauwopur and dihydroergotamine alter the haemodynamics. In response to Rauwopur, systolic volume is significantly increased, peripheral resistance decreased. Dihydroergotamine increased venous pressure both peripherally and centrally, more markedly at the peripheral than in the centre. Thus the gradient of venous pressure became significantly higher, on the average by 77 per cent. As a result, diastolic filling was enhanced. However, systolic volume was either unchanged, or slightly increased, on the average by 4 per cent [9, 10]. According to some authors, a previously higher systolic volume may decrease in response to DHE [11, 12, 13] and most authors agree in that peripheral resistance is significantly increased by the drug.

The heart has to adapt itself to the haemodynamical changes produced by Rauwopur and DHE. Since Starling's studies on the heart-lung preparation, it has been generally accepted that the first step in the adaptation of the heart is an increase in diastolic filling. This is the prerequisite to a necessary increase in systolic and cardiac volumes. It was found, namely, that in the heart-lung preparation systolic and diastolic volumes always increased when the heart worked against an increased pressure with unchanged stroke volume, or against an unchanged pressure with an increased stroke volume.

Long before the experiments of STARLING, MORITZ and HOFFMANN (1902) showed that during work the heart does not increase in size; on the contrary, its size decreases. In 1938, LILJESTRAND *et al.* [20] confirmed this statement. KJELLBERG *et al.* proved by X-ray studies in man [21], and RUSHMER in the dog [22], that, when at work, systolic volume increases, the size of the heart decreases.

It has been generally accepted that in healthy humans and in intact animals the heart does not adapt itself according to STARLING's hypothesis. At rest, the normal heart contains a considerable amount of residual blood. On exercise, the heart increases the systolic volume not by increasing diastolic volume, but first of all by reducing the amount of residual blood. As a result of the reduction in residual blood, heart volume decreases. In fact, on the effect of Rauwopur heart volume was considerably reduced in normal subjects. The shortening of rapid ejection and the prolongation of reduced ejection go closely parallel with the decrease in heart volume (*Fig. 3a*, *Fig. 3b*) and with the increase of systolic volume. When systolic volume is increased, reduced ejection is prolonged (STRAUB [23]; WIGGERS [24]). This change in the dynamics of systole may presumably play a part in the increased strength of systolic contraction; thus the ventricle can expel more blood during one contraction.

How do the dynamics of the heart its volume and the systole change in patients in which even at rest the dynamics of systole differs from that

seen in normal subjects? In such cases rapid ejection is shortened and reduced ejection is prolonged even at rest. In response to Rauwopur, rapid ejection changes very little or not at all. The duration of reduced ejection increases; as a result, the duration of total ejection is increased while that of isometric contraction shortened. It is to be noted that in such patients peripheral resistance decreases more markedly in response to Rauwopur than in the normal subjects. This proves that the change in the dynamics of systole is not due to a decrease in peripheral resistance.

In contrast to what occurs in normal subjects, in cardiac patients the volume of the heart is significantly increased.

The results of our studies with Rauwopur suggest that the heart increases its output by increasing the systolic volume at the expense of the residual blood stores; this is brought about by shortening the duration of rapid ejection and prolonging that of reduced ejection. When it is no longer possible to shorten the duration of rapid ejection, diastolic volume is increased and the heart ensures the necessary higher stroke volume in the sense of STARLING's conception.

The studies with DHE resulted the same conclusions from another point of view.

In response to DHE, venous inflow is increased in the first place. Diastolic filling is also increased, but without a proportionate increase in systolic volume (which may even decrease), and peripheral resistance increases. These haemodynamical changes explain the increase in heart volume.

In normal subjects, in addition to a slight increase in heart volume, the dynamics of systole are so changed that the duration of rapid ejection decreases and that of reduced ejection increases (*Fig. 1a*, *Fig. 1b*). In those of our patients, however, in whom even at rest the duration of rapid ejection was shorter and that of reduced ejection longer than normal, the duration of rapid ejection changed very little or not at all, and the heart volume increased much more than in the normal subjects (*Fig. 2a*, *Fig. 2b*).

The changes induced by DHE in the size of heart volume and in the dynamics of systole may be explained by assuming that the heart adapts itself to the altered conditions by an increase in diastolic filling. One factor in adaptation is the change in the dynamics of systole, the other is the increase of heart volume. As long as the dynamics of systole does not reach the limit of its adaptability, the heart volume does not increase considerably; when, however, the duration of rapid ejection cannot be reduced any further (as in pathological cases), the heart volume will increase significantly.

An analysis of the changes in circulatory dynamics, occurring in response to DHE, yielded once again the conclusion that it is first of all the dynamics of systole which is the important factor in the adaptation of the heart and it is only after it had reached the limits of its adaptability, that the heart

adapts itself to the changed conditions, by the mechanism observed by STARLING in the heart-lung preparation.

SUMMARY

In the present study the role of the dynamics of systole in the adaptation of the heart has been investigated.

The duration of isometric contraction, and rapid and reduced ejection was measured by ballistocardiography in normal subjects and in patients suffering from cardiovascular dystonia. We observed changes in the dynamics of systole in the patients. In the same subjects the effect of Rauwopur and that of dihydroergotamine on the dynamics of systole was studied. Changes in the heart volume were also studied.

The increase in stroke volume or in diastolic filling was found to be associated with a decrease in the duration of rapid ejection and an increase of that of reduced ejection. As systolic volume increases, heart volume slightly decreases, and when diastolic filling increases, slightly increases the heart volume.

In patients in whom at rest the duration of rapid ejection was shorter and that of reduced ejection was longer than normal, the dynamics of systole did not change either on an increase of diastolic input or on the rise of systolic volume, but heart volume increased significantly.

Our results indicate that the dynamics of systole play a primary role in the adaptation of the heart; it is only after it had reached a certain limit that cardiac volume increases and the heart adapts itself in the way observed by STARLING.

REFERENCES

1. KATZ, L. N.: Amer. J. Physiol. **87**, 348 (1928)
2. SARNOFF, S. Y.: Physiol. Rev. **35**, 107 (1955)
3. GBEGG, D. E., SABISTON, D. C., TEILEN, E. D.: Physiol. Rev. **35**, 130 (1955)
4. FERGUSON, T. B., SHADLE, O. W., GREGG, D. E.: Circulation Res. **1**, 62 (1953)
5. RUSHMER, R. F.: Circulation Res. **2**, 14 (1954)
6. GRAUER, O.: Physiol. Rev. **35**, 143 (1955)
7. SZABÓ, Z., NAGY, Z.: In the press
8. FORGÁCS, L., GÁBOR, G., SZABÓ, Z.: M.T.A. Orvostud. Közl. **X**, 389 (1959).
9. HAMMERSCHMIDT, D., ODENTHAL, F.: Z. Kreisl. Forsch. **39**, 150 (1950)
10. HALMÁGYI, D., FELKAI, B., IVÁNYI, J., HETÉNYI, G. JR.: Magy. Belorv. Arch. **151** No. 2.
11. DELIUS, L., HAMMERSCHMIDT, D., ODENTHAL, F.: Klin. Wschr. **27**, 33 (1949)
12. SCHIMMERT, G., ZICKGRAF, H.: Klin. Wschr. **27**, 59 (1949)
13. VÖLKER, R., KACZMARIK, F.: Z. Kreisl. Forsch. **39**, 85 (1953)
14. STRÖDER, U., KOPPERMAN, E.: Z. Kreisl. Forsch. **41**, 21 (1952)
15. ROHRER, F.: Forschr. Röntgenstr. **24**, 285 (1916—17)
16. KAHLSTORF, A.: Klin. Wschr. **17**, 223 (1938)
17. TESCHENDORF, W.: Röntgen Differentialdiagnostik der Brustorgane. G. Thieme, Leipzig, p. 499 (1943)
18. STRANDQUIST: cit. by LYSHOLM, E., NYLIN, G., QUANA, K.: Acta radiol. (Stockh.) **15**, 237 (1934)
19. GÁBOR, G., FORGÁCS, L.: Orv. Hetil. **45** (1958)
20. LILJESTRAND, G., LYSHOLM, E., NYLIN, G.: Scand. Arch. Physiol. **80**, 265 (1958)
21. KJELLBERG, S. R., LÖNROTT, A., RUDHE, U.: Acta radiol. (Stockh.) **35**, 413 (1951)
22. RUSHMER, R. F.: Amer. J. Physiol. **168**, 509 (1952)
23. STRAUB, H.: Dtsch. Arch. klin. Med. **115**, 531 (1914)
24. WIGGERS, C. J.: *a) Modern Aspects of the Circulation in Health and Disease*. Saunders, Philadelphia, 2nd ed. 1923.
25. BODROGI, G.: Ztschr. ges. Innere Med. u. Grenzgeb. **11**, 857 (1956)

RÖNTGENANATOMISCHER BEITRAG ZU DEN PHYSIOLOGISCHEN VARIATIONEN DES NEUROCRANIUMS

Von

Z. ZSEBŐK

RÖNTGENABTEILUNG DER I. CHIRURGISCHEN KLINIK DER MEDIZINISCHEN UNIVERSITÄT, BUDAPEST

(Eingegangen am 29. Oktober, 1959)]

Den Röntgenologen oder sich mit der Röntgenanatomie beschäftigenden Ärzten ist wohlbekannt, daß der Schädel den variabelsten Teil des menschlichen Knochensystems bildet, und zwar nicht nur anthropomorphologisch, hinsichtlich der Ausmaße, sondern auch in bezug auf die individuellen Charakteristika und die Struktur der Knochensubstanz. SPERANSKIJ [10] hat die Nähte und Fontanellen des Schädels einer Untersuchung unterzogen und von 1000 Schädelpräparaten nur 10,6% normal gefunden.

Die Schwankungen in der Textur und Röntgenstruktur der Schädelknochen erschweren die Arbeit des Röntgenologen, wenn es sich darum handelt, zwischen intakten und pathologischen Verhältnissen eine Grenze zu ziehen, in so hohem Maße, daß es oft beinahe unmöglich ist, sich darüber zu äußern, ob gewisse Strukturtypen pathologisch oder womöglich von diagnostischem Wert sind, ob sie die Grenzen der normalen Variationen überschreiten oder nicht.

Die Beurteilung der groben Veränderungen der Schädelknochen (Aplasie, Destruktionen, Knochenappositionen, grobe Frakturen usw.) bedeutet ein viel geringeres Problem als die Bewertung der feineren strukturellen Variationen des Schädelröntgenbildes. Während über die strukturellen Veränderungen der Röhrenknochen umfangreiche Forschungsresultate und Literaturangaben zur Verfügung stehen, gibt es über den Schädel viel weniger ins einzelne gehende Untersuchungsbefunde.

In vorliegender Arbeit befassen wir uns mit dem sog. Neurocranium bzw. in erster Linie mit seinem sich aus dem Dermatochranium entwickelnden Abschnitt und mit gewissen das Os occipitale betreffenden strukturellen Fragen. Letzteres entwickelt sich bekanntlich aus dem Cranium primordiale bzw. Osteocranium. Die Squama temporalis berühren wir nur insoweit, als einzelne Zweige der Rami posteriores der Arteria meningea hier verlaufen.

Das in der seitlichen typischen Durchsichtsröntgenaufnahme des Schädels die größte Rolle spielende bindegewebige Os frontale und Os parietale sowie die verschiedenen embryonalen Grundgewebe des knorpeligen Os occipitale könnten schon an und für sich eine Erklärung dafür bieten, daß die

benachbarten Schädelknochen gewisse strukturelle Abweichungen zeigen. An den Schädelknochen sehen wir jedoch im allgemeinen keine Röntgenzeichen, die damit in Zusammenhang gebracht werden können, daß sich die Gehirnenschädelteile nicht aus Gewebelementen gleicher Herkunft entwickeln. Die wahrnehmbaren Variationen könnte man demgemäß mit individuellen



Abb. 1. Etwas grazile Furchen der Arteria meningea media, die bis zu den peripheren Abschnitten verfolgt werden können. Charakteristische Lokalisation. Diploekanäle sind nicht zu sehen

oder gegebenenfalls mit trophischen Momenten erklären, welch letztere aber bei einem umfangreichen Material außer Betracht gelassen werden können.

Das Neurocranium zeigt oft dermaßen als individuell zu beurteilende strukturelle Variationen, daß man sie mit dem Fingerabdruck vergleichen könnte. Es sind beinahe an jedem Schädel Zeichen anzutreffen, die den einen Schädel vom anderen bzw. von dem davon hergestellten Röntgenbild unterscheiden.

Die im Röntgenbild erkennbaren strukturellen Differenzen treten vor allem in der Dicke der Schädelknochen, im Verhältnis der Compacta zur

Spongiosa, in der Textur der Spongiosa und in bezug auf die an den Knochen des Neurocranius in Form von Röntgenschatten wahrnehmbaren sog. Blutgefäßfurchen und Kanäle in Erscheinung. Diese Sulci arteriarum sind im allgemeinen in scharfrandiger Form sichtbar, obwohl sie an manchen Stellen sogar von Knochenbrücken überdeckt sind. In erster Linie denken wir hier



Abb. 2. Meningea media-Furchen mit normalem Kaliber, die hauptsächlich Zweige des Ramus posterior darstellen. Die Zweige des Ramus anterior »fehlen« größtenteils. Die Kranznaht ist vom charakteristischen Kanalschatten des Sinus spheno-parietalis begleitet

an die am Foramen spinosum in den Schädelraum tretenden Furchen der Arteria meningea media. Massive Impressionen bilden am Neurocranium die ständig anwesenden Sinusfurchen, wie z. B. die des Sinus transversus, des Sinus sigmoideus usw., die konstante Elemente des üblichen Schädelröntgenbildes darstellen. In Form eines weniger charakteristischen Schattens ist der Sinus sphenoparietalis wahrnehmbar (Abb. 2), seltener sieht man die massiveren Kanäle der Diploevenen, gewöhnlich dann, wenn sich der Sulcus des Sinus sphenoparietalis vom Keilbeinflügel in Richtung der Kranznaht gut verfolgen lässt, wo ein beträchtlicher Teil der Diploevenen einmündet. In der

Topographie der angeführten großen Venen bestehen keine wesentlichen Abweichungen. Ihre Sichtbarkeit bzw. Nachweisbarkeit ist von ihrer Tiefe abhängig. Infolge ihrer typischen Lokalisation bereiten sie kaum diagnostische Schwierigkeiten. Anders verhält es sich aber mit den Kanälen der Diploevenen.



Abb. 3. Etwas eigenartige, größtenteils ventrodorsal verlaufende Sulci der Arteria meningea media am Os frontale und parietale. Diese überkreuzt ein senkrechter wurmgangartiger Diploekanal

Der konstitutionelle Charakter dieser Venen ist u. a. von den Anatomen RUBASCHOWA und WISCHNEWSKI (13) untersucht worden. Ihre Auffassung, daß sich das Kaliber dieser Venen mit dem Alter verändere, können wir nicht bestätigen. In unserem klinischen Material fanden wir keine signifikanten Unterschiede in dieser Beziehung, weshalb wir uns dem Standpunkt MERKELS anschließen, laut welchem weitere Diploevenen bei Individuen mittleren Alters ebenso vorkommen, wie wir sie in unserem Material auch bei älteren Personen beobachtet haben.

Es unterliegt keinem Zweifel, daß die Diploevenen, wie auch aus unseren Röntgenbildern ersichtlich, eigentümliche Verzweigungsformen und verschiedene variable Kaliber aufweisen und ihre mit anderen Gefäßen des Körpers vergleichbare charakteristische Lage nicht nachgewiesen werden kann. Es scheint oft, als ob sie in mehrfacher Verbindung miteinander ständen, aber

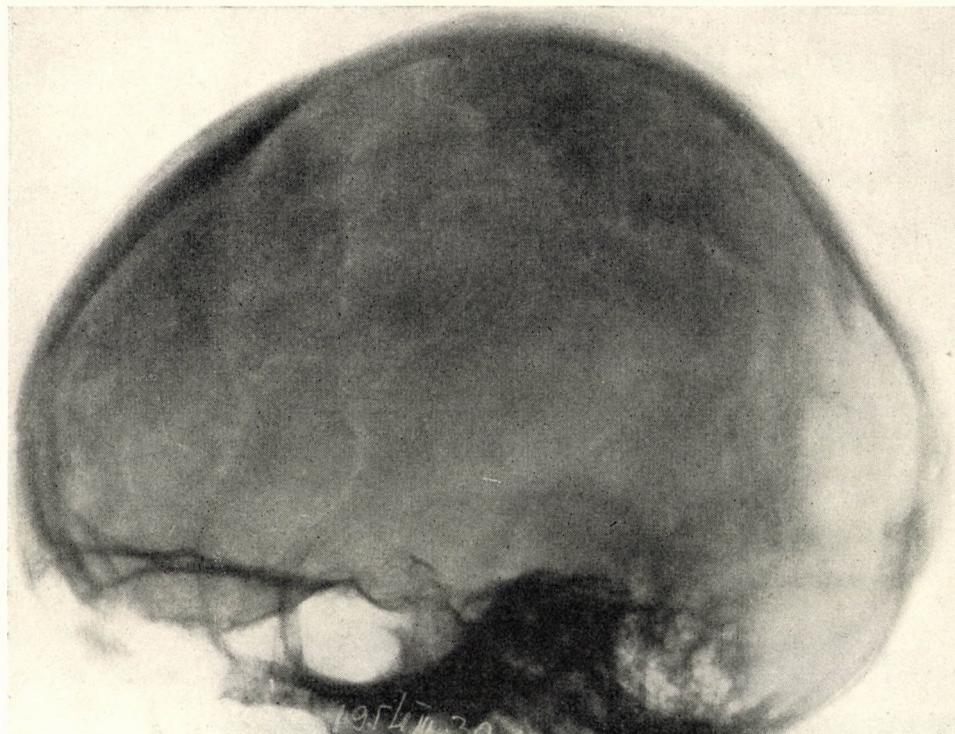


Abb. 4. Dorsal vom Kanal der parallel nebeneinander in Richtung der Scala anterior verlaufenden rechts- und linksseitigen Sinus spheno-parietale sieht man drei grazile senkrechte Arterienfurchen und dorsal von diesen einen gewundenen Diploekanal

eine allgemeingültige Form ihrer Anordnung konnten wir nicht feststellen (Abb. 3, 4 und 6).

Die wenigen Autoren, die sich mit der Struktur des Neurocraniums beschäftigt haben, befaßten sich mehr mit den venösen Blutgefäßen und ihren Knochenkanälen als mit der Knochenarchitektonik. In der älteren Literatur wurde diese Frage von NISCHIKAWA [8], in der neueren von MARTIN und REITH [7] behandelt. Für diese Erscheinungsform der arteriellen Sulci interessierte man sich kaum, obwohl — wie aus den demonstrierten Bildern ersichtlich — auch diese bedeutende Variationen aufweisen.

Eine grundlegende Arbeit der einschlägigen Literatur stammt von BRESCHE, der die Anatomie der Venenkanäle untersuchte und zu der Feststellung gelangte, daß die Diploevenen von der Tabula intima her in die Oberflächenvenen der Dura mater münden. Laut BRESCHE stellen die 4 großen Diploevenen, die Vena diploica frontalis, die Venae diploicae frontales



Abb. 5. Arteria meningea-Furchen von typischer Form, Lage und Kaliber. Diploekanäle sind nicht zu sehen

ant. und post. sowie die Vena diploica occipitalis, die wichtigsten Venengebilde dar, deren Knochenkanäle immer in Betracht gezogen werden müssen. Nach den anatomischen Angaben verlaufen diese Venen in Richtung der ihnen benachbarten oberflächlichen und inneren Venen durch die kleinen Öffnungen im Schädelbein in die Emissaria, die anders als die Diploevenen durch die Tabula interna und externa verlaufen.

Eigenartigerweise hat sich die Röntgenliteratur mit den Gefäßsulci der Arterien wenig beschäftigt, und die deskriptive Anatomie erwähnt nur gewisse Typen, ohne auf Einzelheiten einzugehen. Auch in den Handbüchern der speziellen Anatomie finden wir nur, daß sich die Arteria meningea media in einen Ramus anterior und posterior teilt, ihre Verzweigungen baumförmig

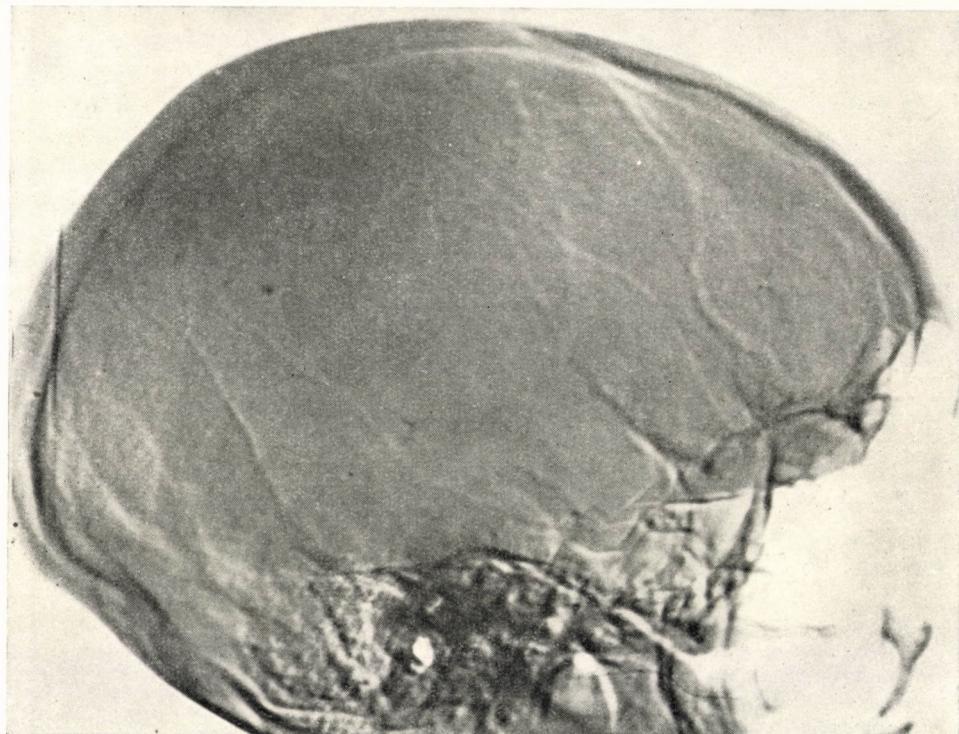


Abb. 6. Die Arterienzweige trennen sich deutlich in den Ramus anterior und posterior. Ventral von der Kranznaht der massive Kanal einer Diploevene

sind und der Posteriorzweig an der Squama temporalis und am Os parietale verläuft. Ebenso stehen über die Frage, innerhalb welcher Grenzen sich die Ausmaße der Schädelknochen, insbesondere des Neurocraniums, unter normalen Verhältnissen bewegen, verhältnismäßig wenige Literaturangaben zur Verfügung.

Wie bereits erwähnt, ist die Erkennung und Differenzierung der Gefäßkanäle, hauptsächlich aber der Gefäßsulci, vom röntgenologischen Gesichtspunkt deshalb nicht uninteressant, weil einerseits unterschieden werden muß, was als normal und was als pathologisch angesehen werden kann, andererseits die Gefäßschatten von den Schädelknochenfrakturen differenziert werden

müssen. Die hier auftauchenden Fragen sind auch in neurologischer Beziehung von Interesse, weil man bekanntlich gewisse neurale Veränderungen wiederholt mit Strukturveränderungen des Schädelknochens bzw. mit massiveren Gefäßsulci in Verbindung zu bringen suchte (Migräne usw.).



Abb. 7. Wenige grazile Arterienfurchen. Ventral von der Kranznaht parallele Diploevenen.
Viele kleilinsengroße Pacchionische Granulationen

Wie schon erwähnt, sind die häufigsten Strukturunterschiede des Neurocraniums in der Dicke der Knochensubstanz sowie im Verhältnis der Compacta- und Spongiosaschichten zu beobachten. Nach unseren Feststellungen gibt es kaum Knochen im menschlichen Körper, an denen so beträchtliche Unterschiede einerseits im Durchmesser, andererseits im Verhältnis der Compacta-substanz zur Spongiosa vorhanden sein können wie die Stirn- und Schläfenbeine, insbesondere aber das Hinterhauptbein.

Die Dicke der Schädelknochen haben wir mit Hilfe von Schichtaufnahmen gemessen, indem wir seitliche Schädelsschichtaufnahmen machten, in denen die Aufnahmenebene die Ebene der Sagittalnaht überschnitt.

Dieses Bild nennen wir »Mittellinienaufnahme«. Die Messungen wurden so vorgenommen, daß wir die Knochendicke über dem Sinus frontalis, dorsal von der Kranznaht und kaudal vom Treffpunkt der Lambdanaht mit der Sutura sagittalis bestimmten.

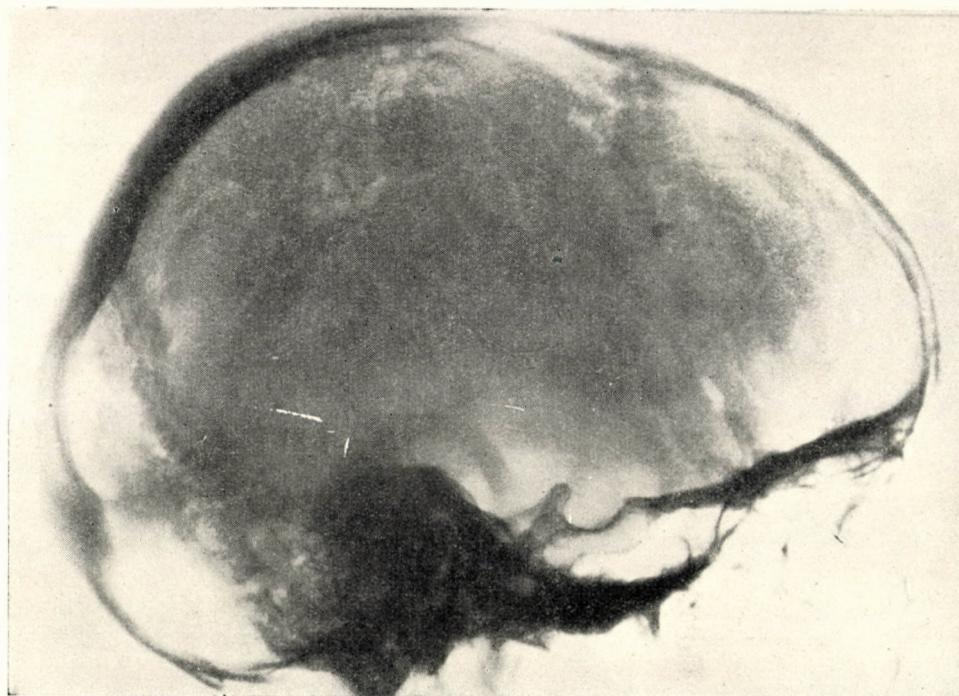


Abb. 8. Deutlich erkennbare Furchen der Arteria meningea. Die peripheren Zweige umschließen gleichsam die rosettenförmigen, sich auf ein umschriebenes Gebiet erstreckenden unregelmäßigen Diplokanäle

Die Untersuchungen wurden in 475 nicht ausgewählten Fällen, und zwar an 210 Männern und 265 Frauen im Alter von 20—65 Jahren durchgeführt. Die Schichtaufnahmen ergaben, daß der Schädelknochen vom Os frontale zum Os occipitale etwa von der Bregmazone angefangen, von den hier anwesenden sog. physiologischen Hyperostosen oder Verdünnungen abgesehen, die in der Bregmagegend und an der Kranznaht am ausgeprägtesten in Erscheinung treten, eine verhältnismäßig gleichmäßige Verdickungstendenz zeigt. Die Knochensubstanz der Calvaria war in unserem Material durchschnittlich 5—12 mm dick. Kranial von der Bregmagegend sieht man an jedem Schädel eine Verdickung von 1,0—2,0 mm, so daß das Os occipitale um etwa 1,5—2,5 mm dicker ist als das Os frontale. Am Schädel der Frauen sind alle Abschnitte der Calvaria um durchschnittlich 1—2 mm dünner. Die festgestellten Werte sind in nach-

folgender Tabelle mit 1 mm Genauigkeit angegeben. Um die wirklichen Ausmaße zu gewinnen, muß man die Werte der Tabelle um 15 % reduzieren, weil unter Berücksichtigung der Objekt-Film und Film-Fokus-Entfernung diese Vergrößerung zustande kommt.



Abb. 9. Diplokanäle von phantastischer Form und mit stark wechselndem Kaliber am Os frontale und parietale. Arterienfurchen sind kaum zu sehen

Zwecks Klarstellung weiterer offener Fragen sahen wir 6540 unausgewählte Schädelaufnahmen aus unserem Röntgenuntersuchungsmaterial von Kranken der Nervenklinik durch.

Es handelte sich um 18–60 Jahre alte Patienten, von denen 53 % Frauen und 47 % Männer waren. Wir analysierten nur die Fälle mit vollständig negativem neurologischem Untersuchungsbefund, d. h. es konnte in diesen Fällen ausgeschlossen werden, daß irgendeine Erkrankung des Zentralnervensystems mit den am Schädelknochen sichtbaren Gefäßveränderungen in Zusammenhang stünde. Wir sortierten die Aufnahmen aus, in denen die

Schattenintensität, Ausdehnung und Anzahl der arteriellen Gefäßsulci von den üblichen, konventionellen Werten abwich. Es waren 81 derartige Fälle im Material vorhanden, d. h. etwa 1,2 % aller untersuchten Fälle. Daraus kann geschlossen werden, daß massivere oder ausgedehntere Blutgefäßkanäle bzw.



Abb. 10. Vier ungefähr parallel und senkrecht verlaufende massive Diplokanäle. Arterienfurchen sind nicht zu sehen

Sulci als die üblichen Gefäßfurchen- und Kanalschatten in seitlichen Röntgenbildern vom Schädel verhältnismäßig selten vorkommen. Zweifellos erfolgt eine derartige Auswahl subjektiv, insbesondere in den Fällen, wo die Gefäßfurchen und Kanäle der Diploevenen deutlich zu sehen sind, man aber entscheiden muß, ob ihre Zahl oder Ausdehnung dem Durchschnitt entspricht. In solchen Fällen können die subjektiven Komponenten eine große Rolle spielen. Anderseits wissen wir, daß der erfahrene, geübte Röntgenarzt bei einer derartigen Selektion nur das »Anomale« sieht. Als »Augenmensch« selektiert der Röntgenologe zumindest ebenso gut wie der Finger bei der Palpation oder das Ohr bei der Auskultation. Wenn überhaupt keine solchen

Gefäßfurchen und -kanäle zu sehen sind, bedeutet ja die Selektion kein Problem; es überrascht, wie viele derartige Fälle vorkommen.

Nach unseren Untersuchungen lässt sich ein Zusammenhang zwischen der Struktur der Knochensubstanz und der Anwesenheit der Gefäßsulci nicht nachweisen.



Abb. 11. Sagittaler Diploekanal, in dessen ventralem und dorsalem Ende man rosettenförmige Diploevenenzweige sieht. Die feinen Furchen der Arteria meningea-Zweige laufen in dorsokranialer Richtung

Ebensowenig fanden wir einen Zusammenhang nach Geschlecht, Alter oder Konstitution, weil sämtliche Variationen bei Männern und Frauen innerhalb der erwähnten Altersgrenzen an Individuen vom unterschiedlichsten Habitus vorkamen. Wir sahen verhältnismäßig dünne Schädelknochen bei robusten Individuen, beobachteten aber auch Beispiele für den entgegengesetzten Fall, ohne die Ursache feststellen zu können.

Schließlich untersuchten wir, ob zwischen der Schädelform und den sichtbaren Blutgefäßen, Furchen und Kanälen ein Zusammenhang ermittelt werden kann, d. h. wir suchten an den Schädeln durch Messungen festzustellen, ob zwischen den Ausmaßen oder der Konfiguration des Schädels und den wahrnehmbaren Furchen und Kanälen in gewissen Fällen eine charakteri-



Abb. 12

stische Beziehung nachzuweisen ist. Wir fanden, daß das Vorkommen der auf den seitlichen Röntgenaufnahmen sichtbaren Gefäßkanäle und Sulci auch mit den brachiozephalen, mesozephalen und dolichocephalen Schädelkonfigurationen nicht in Zusammenhang gebracht werden kann, diese also unbedingt als individuelle Variationen angesehen werden müssen, welche normale Faktoren des Schädelröntgenbildes darstellen und deren Anwesenheit nicht als pathologische Veränderung beurteilt werden darf. In den Abb. 4—9 zeigen wir derartige Gefäßsulci als atypische, von den üblichen abweichende, aber

nicht pathologische Fälle, die in unserem Material in der angegebenen Häufigkeit vorkamen.

In Kenntnis der demonstrierten Variationen müssen wir also bei der Beurteilung der Schädelröntgenbilder beachten, daß derartigen strukturellen Merkmalen ein diagnostischer Wert nicht beigemessen werden kann.

mm	Os frontale		Calvaria		Os occipitale	
	♂	♀	♂	♀	♂	♀
5—6	80 38.0%	115 43.4%	50 23.6%	80 30.2%	—	15 5.6%
7—8	80 38.0%	85 32.0%	60 28.5%	90 34.0%	40 19.0%	45 17.0%
9—10	20 9.5%	50 18.8%	90 42.8%	60 22.6%	70 33.3%	74 27.9%
11—13	30 14.5%	15 5.6%	10 4.8%	35 13.2%	40 19.0%	90 34.0%
13—14					50 23.6%	40 15.0%
14—15					10 4.8%	—
16—17						
17—19						1 0.4%
	210	265	210	265	210	265

ZUSAMMENFASSUNG

In der Beurteilung der röntgenologischen Erscheinungsform des Neurocraniums fällt dem Röntgenologen eine erhebliche Aufgabe zu, indem er jene strukturellen Charakteristika, wie die Gefäßsulci, die Kanäle der Diploevenen oder die strukturellen Variationen der Schädelknochen von eventuellen pathologischen Veränderungen zu differenzieren hat. Auf Grund einer eingehenden Kontrolle des neurologischen Krankengutes vermochte Verfasser festzustellen, daß bestimmte neurologische Beschwerden keinesfalls mit der anatomischen Anordnung der Gefäße und Kanäle in Zusammenhang gebracht werden können. Die röntgenologische Nachweisbarkeit der einzelnen Gefäße bzw. Kanäle hängt nicht von der Dicke der Schädelknochen ab. Die durchschnittliche Calvariadicke schwankt zwischen 5—14 mm und pflegt in dorsaler Richtung stufenweise größer zu werden. Verfasser betont, auf Grund der Analyse von 6540 Schädelaufnahmen (ohne Auswahl), daß massivere oder ausgedehntere Gefäßkanäle bzw. Sulci an den typischen Seitenschädelaufnahmen nur in einer geringen Anzahl, in 1,2% zu beobachten waren. Die größten Variationen zeigten sich auf dem Gebiete der Diploevenen bzw. Diplokanäle.

SCHRIFTTUM

1. BERGSTRAND, O., OLIVECRONA, K. und TÖNNIS, R.: Röfo. **71**, 127 (1949).
2. ERDÉLYI, J.: Röfo. **42**, 153 (1930).
3. GRASHEY, R.: Typische Röntgenbilder vom normalen Menschen. 1939.
4. KÖHLER-ZIMMER, A.: Grenzen des Normalen und Anfänge des Pathologischen im Röntgenbilde des Skelettes. Thieme, Stuttgart (1953), IX. Aufl.
5. LINDBLOM, K.: Acta radiol. (Stockh.) Suppl. 30 (1936).
6. LOEPP-LORENZ, M.: Röntgendiagnostik des Schädels. Thieme, Stuttgart, (1954).
7. MARTIN-REITH, O.: Röfo. **71**, 127 (1949).
8. NISCHIKAWA, O.: Röfo. **31**, 598 (1924).
9. SCHINZ-BAENSCH-FRIEDL: Lehrbuch der Röntgendiagnostik. Thieme, Stuttgart, (1953). V. Aufl.
10. SPERANSKIJ, V.: Vestnik Rentgenologii **4**, 3—7, (1953).
11. SCHÜLLER, A.: Röfo. **23**, 12 (1915).
12. WANKE, R.: Röfo. **56**, 286 (1937).
13. WISCHNEWSKI, I.: Zbl. Anat. **77** (1925).
14. ZSEBŐK, Z.: Magyar Radiologia. **4**, 150 (1954).
15. ZSEBŐK, Z.: Magyar Radiologia. **1**, 1 (1954).

DIE PATHOPHYSIOLOGIE DES MYOKLONUS *

Von

R. VIZIOLI

NEUROLOGISCHE—PSYCHIATRISCHE UNIVERSITÄTSKLINIK, ROM

(Eingegangen am 5. November 1959)

Wir wurden dazu bewogen, die neurophysiologischen Grundlagen des Myoklonus erneut zu prüfen, um zu ergründen, ob und in welchem Umfang es möglich ist, dieses Phänomen in seiner Gesamtheit zu deuten. Wir haben uns die Frage vorgelegt, ob man sämtlichen myoklonischen Manifestationen einen gemeinsamen pathologischen Endmechanismus zugrunde legen kann. Der Zweck dieser Erläuterung ist mithin nicht, eine neue Klassifizierung des Myoklonus vorzuschlagen, sondern seine Pathophysiologie der Klärung näher zu bringen. Selten ist eine klinische Erscheinung so oft beschrieben worden; es gehört zu den Seltenheiten in der Geschichte der Medizin, daß, wie in diesem Fall, verschiedene Autoren sich bemüht haben, neue Formen zu erkennen und abzusondern; selten hat man — wie bezüglich der Myoklonie — den Gesamteindruck außer Acht gelassen zum Vorteil einer immer eindringlicheren Analyse der semiologischen Seite des Problems, was den einzelnen Autoren die Genugtuung einer minutiosen Beschreibung verschafft haben mag, jedoch eine einheitliche Anschauung keineswegs gefördert hat. Die Geschichte des Myoklonus erinnert an die des Babinskischen Zeichens; zahlreiche Autoren haben das Phänomen der Streckung der großen Zehe beschrieben, nur wechselt die Art seiner Auslösung.

Wir möchten insbesondere drei pathologische Probleme des Myoklonus betrachten, und zwar: *a)* die Bedeutung der Rinde für die Entstehung der myoklonischen Phänomene, *b)* das Verhältnis zwischen myoklonischen und großen Krampfanfällen, *c)* den Eingriff von hemmenden Mechanismen bei der Unterbrechung des myoklonischen Phänomens.

*

Was die erste Frage betrifft, so soll nach der Meinung der meisten Autoren die Bedeutung der Rinde in der Entstehung des Myoklonus gänzlich

* Vortrag, gehalten auf der Tagung der Ungarischen Neurologen und Psychiater, Budapest, 26. September 1959.

unwichtig sein. Allerdings ist diese Vorstellung nicht unwidersprochen geblieben. Den epileptischen Myoklonus kann man nach MORUZZI als eine Steigerung der tonischen Wirkung auffassen, die normalerweise die retikuläre Formation des Hirnstamms auf das Rückenmark ausübt. Es ist bekannt, daß die fördernde Wirkung auf die Motoneurone des Rückenmarks von einer langen Strecke der absteigenden retikulären Formation aus hervorgerufen werden kann, während die hemmende Wirkung nur durch Reizung des bulbären Hemmungszentrums von MAGOUN erzielbar ist. Die Annahme einer ausschließlich subkortikalen Entstehung des Myoklonus wird dadurch unterstützt, daß man ihn auch am Rautenhirntier auslösen kann. Indessen bekennen selbst GASTAUT und RÉMOND, daß, wenn das EEG Rindenentladungen registriert, wie es bei einigen ihrer Fälle von einseitigem Myoklonus zu beobachten war, so beweist das die kortikale Entstehung einiger partieller Myokloni, und bestätigt soweit die Meinung KOJEWNIKOFFS.

In Fällen, in welchen der einseitige Myoklonus nicht von Entladungen der Rinde begleitet wird, muß man sich nach GASTAUT auf den Begriff des areothalamischen Sektors von v. BONIN berufen, d. h. zugeben, daß bei derselben klinischen Erscheinung sowohl der kortikale Pol (EEG positiv) als auch der Thalamus-Pol (EEG negativ) desselben Sektors der Ausgang sein kann. Auch der Myoklonustyp b von GASTAUT und RÉMOND, dem die Variante Spitzen-Wellen-Komplex von GIBBS entspricht und dessen klinische Eigenschaften dieselben sind, welche früher als Salaamkrämpfe bezeichnet wurden, ist der Ausdruck einer radiologisch nachweisbaren groben Hirnschädigung (GASTAUT u. RÉMOND).

Zwischen dem Typ a und b der französischen Einteilung gibt es große Unterschiede. Der erste hat eine morgendliche und abendliche Steigerung, ist für hormonale Einflüsse (charakteristisch ist die Verschlimmerung des Myoklonus der Frauen während der Menses), Alkohol, Aufregungen und plötzliche sensorielle Reize empfindlich (sensoklonische Reaktion von LUNDBORG und MUSKENS). Dagegen wird der Myoklonustyp b von den genannten Reizen nicht beeinflußt. Trotz des Nachweises schwerer Hirnschädigungen beim Myoklonustyp b kann nach GASTAUT der doppelseitige Myoklonus auch bei fehlender motorischer Rinde hervorgerufen werden. Der Beweis dafür sei, daß der Myoklonus und das entsprechende EEG nicht notwendigerweise übereinstimmen, insofern als multiple Spitzen-Wellen-Komplexe ohne Myoklonus erscheinen können, aber auch das Umgekehrte vorkommt. Die Teilnahme der Rinde am doppelseitigen Myoklonus sei nur ganz zufällig, und dieser habe in der retikulären Formation seinen Ursprung. Auch PENFIELD und JASPER nehmen an, daß die Rinde am epileptischen Myoklonus nicht beteiligt sei. Sie stützen sich besonders auf die Tatsache, daß man in vielen Fällen von Epilepsia partialis continua keine EEG-Störung beobachtet. Trotzdem geben die Autoren zu, daß — obwohl es ihnen nicht gelungen ist, beim Menschen durch

Rindenreizung myoklonische Krisen hervorzurufen — bei Tieren die Rindenreizung dem Myoklonus sehr ähnliche Bewegungen erzielte.

Die Beobachtungen von LORENTZ DE HAAS, LOMBROSO und MERLIS widersprechen der Annahme, daß die Rinde sich bei den myoklonischen Entladungen gänzlich passiv verhalte; diese Autoren beklagen, daß das große Interesse, welches die entlang der Linea mediana gelegenen Strukturen erweckten, zu einer Vernachlässigung der möglichen Rolle der Rinde im Mechanismus des Myoklonus geführt hat. Auf Grund ausführlicher Experimente konnten sie beweisen, daß die motorische Rinde zwar nicht unentbehrlich für die myoklonische Reflexbeantwortung ist, ihre Erscheinung aber im Acustico-Metrazol- und Licht-Metrazol-Experiment beeinflußt. Sie beobachteten, daß nembutalnarkotisierte oder curarisierte Katzen, denen für die Krampfauslösung unterschwellige Metrazoldosen injiziert wurden, auf Lichtreize mit Myoklonien antworteten. Die myoklonische Antwort wurde nach einseitiger Abtragung der motorischen Rinde asymmetrisch, insofern als sie auf der dem Eingriff entgegengesetzten Seite teilweise oder ganz erlosch. Nach doppelseitiger Exstirpation der motorischen Rinde verschwand die myoklonische Antwort, um wieder doppelseitig zu erscheinen, wenn man die Metrazoldosis erhöhte. Diese Antworten wurden durch die halb- oder beiderseitige Abtragung der spezifisch sensoriellen Rinde (Hör- oder Sehrinde) nicht beeinflußt. Die Experimente der amerikanischen Autoren bestätigen mithin, daß die motorische Rinde für die Entstehung des myoklonischen Phänomens nicht wesentlich ist, beweisen aber, daß sie, wenn sie funktioniert, das Erscheinen der reflektorischen myoklonischen Phänomene sehr fördert. Die Autoren sind sich noch nicht einig darüber, ob diese Förderung sich auf die motorischen subkortikalen Mechanismen auswirkt, oder ob es sich um direkte Entladungen auf die Rückenmarksneuronen handelt.

Zusammenfassend: In bezug auf die Bedeutung der Rinde für die Entstehung der myoklonischen Phänomene des Menschen sollte man auch vom klinischen Standpunkt aus die Wichtigkeit der Rinde nicht außer Acht lassen. Die Möglichkeit einer ausschließlich subkortikalen Entstehung der myoklonischen Erscheinungen der kleinen Anfälle oder des vereinzelt auftretenden Myoklonus der Epileptiker kann man dabei zugeben; es gibt myoklonische Erscheinungen, die dem EEG-Bild der petit mal-Variante entsprechen, bei der eine organische Hirnschädigung wahrscheinlich ist (GIBBS).

Wie kann man die Annahme des kortikalen Einflusses auf einige Myoklonien neurophysiologisch begründen? Offenbar müssen wir auf die corticoretikulären Bahnen zurückgehen, d. h. zugeben, daß die gemeinsame Endstätte des doppelseitigen Myoklonus die fördernde retikuläre Formation ist, obwohl MERLIS und MISRAY bei Katzen sowie bei Affen beweisen konnten, daß Durchtrennung des Pyramidenbündels in der Höhe des Trapezkörpers die myoklonische Antwort deprimiert. Sie nehmen an, daß die cortico-spinalen Bahnen sich

eher unmittelbar an der Entstehung des Myoklonus als durch Förderung des Hirnstamms beteiligen. Es ist bekannt, daß kortiko-retikuläre Bahnen von der sensomotorischen Rinde, von den frontalen Augenbewegungsfeldern, vom Gyrus cinguli, von den Orbitalwindungen des Stirnlappens, der oberen Schläfenwindung, den paraoccipitalen Windungen und vom Gyrus entorhinalis ausgehen. Es ist daher klar, daß neokortikale und paläokortikale Einflüsse sich direkt auf den Hirnstamm und durch diesen auf die verschiedenen Mechanismen, welche rindenwärts oder rückenmarkwärts wirken, geltend machen können. Die Reizung dieser kortikalen Gebiete ruft elektrokortikale und Verhaltensantworten des Erwachens hervor; stärkere Reizung erzielt als normal anzusehende Reaktionen, wie Angst, Schrecken usw., wie aus dem Verhalten zu schließen ist. All dies beweist, daß die Mechanismen, welche die Modulation des Einsatzes am Gehirn sowie die motorische Kontrolle regulieren, eine kortikale Unterlage haben. Was die Art des Einflusses der Rinde auf die Entstehung des myoklonischen Phänomens anbelangt, muß man mit zwei Möglichkeiten rechnen; entweder erhöht sie den fördernden Tonus der absteigenden retikulären Formation oder unterbindet eine Hirnschädigung die Einwirkung der hemmenden Fasern, die zur bulbären retikulären Formation führen, so daß das Gleichgewicht zwischen der fördernden und hemmenden Formation zugunsten der zweiten gestört wird. Da vielen der Felder, die mit der retikulären Formation verbunden sind, eine hemmende Eigenschaft zuerkannt wird, ist u. E. die Annahme nicht zu gewagt, daß schwere kortikale Schädigungen indirekt myoklonische Erscheinungen infolge des Ausfalls hemmender Entladungen hervorrufen können.

Die Tatsache, daß gerade die petit mal-Variante von GIBBS, die man auf eine greifbare Hirnschädigung beziehen kann, am wenigsten von sensitiv-sensorischen oder psychischen Reizen (sensoklonische und psychoklonische Wirkungen) beeinflußt wird, scheint uns für den Menschen zu beweisen, daß die Auslegungen von LORENTZ DE HAAS, LOMBROSO und MERLIS über die Wichtigkeit der Rinde für die reflektorische Hervorrufung der Myoklonien stichhaltig sind. Als Gegenbeweis steht die Tatsache da, daß gerade jene myoklonischen Erscheinungen, bei welchen man eine vollkommene kortikale Unversehrtheit annimmt, gegenüber der reflektorischen Entfesselung am empfindlichsten sind (petit mal myoklonische Anfälle, vereinzelte Myoklonien der essentiellen Epilepsie).

*

Wir möchten nun das zweite von uns gewählte Problem kurz prüfen, und zwar das des Verhältnisses zwischen Myoklonus und großen Anfällen. Seitdem MUSKENS im Jahre 1926 die Hypothese aufstellte, daß der Myoklonus, den er als epileptische Einheit auffaßte, die Basis jedes epileptischen Phänomens sei, sind die großen Anfälle als nichts anderes als eine Zusammenfassung von Myoklonien betrachtet worden. Diese Hypothese beruhte auf der Anwesen-

heit von vereinzelten Myoklonien bei Epileptikern, u. zw. nach RUSSEL und REYNOLDS in 75 %, nach MUSKENS in 60 % der Fälle. Wie HOSKINS und YAKOVLEV berichten, schwankt diese Häufigkeit je nach den Autoren zwischen 15 und 70 %. In dieser Hinsicht sind die Angaben von GASTAUT und RÉMOND wichtig: von 371 ihrer Epileptiker hatte man bei 37 schon klinisch die Diagnose einer Epilepsie mit intermittierendem Myoklonus gestellt, während man in 314 Fällen myoklonische Entladungen im EEG feststellen konnte. Hieraus ziehen diese Autoren den Schluß, es gäbe viel mehr Myoklonien für den Elektroenzephalographen als für den Kliniker. LECASBLE konnte das Vorhandensein des Myoklonus bei 113 von 130 untersuchten Kranken feststellen, d. h. in 90 % der Fälle; das Studium des zeitlichen Verhältnisses zwischen Myoklonus und den anderen epileptischen Erscheinungen erwies, daß in 40 % der Fälle der Myoklonus nur als prämonitorisches Element der Anfälle erschien und in 20 % sowohl präkritisch als auch interkritisch war; in 40 % war er chronologisch gänzlich unabhängig von den großen Anfällen. Bezuglich des EEG betont LECASBLE, daß die myoklonischen Entladungen nicht fortschreitend zusammenschmelzen, um der tonisch-klonischen Entladung der großen Anfälle Anlaß zu geben, sondern, daß sie im Gegenteil sich unterbrechen und nach kurzer Zeit von der tonisch-klonischen Entladung ersetzt werden. Es ist uns mehrere Male gelungen durch intermittierende Lichtreizung einen regelrechten myoklonischen Zustand hervorzurufen, ohne daß es zu einem großen Anfall kam. In einem jüngst beobachtetem Fall (VANNI, VIZIOLI und MACCAGNANI) handelt es sich um ein Mädchen, das an äußerst schwerer photogener Epilepsie litt, die auch durch schwaches künstliches Licht hervorgerufen wurde, so daß die Patientin im Dunkeln oder mit schwarzer undurchsichtiger Brille leben mußte; Beleuchtung löste ein unendliches Aufeinanderfolgen von Myoklonien aus, die nie in einen großen Anfall ausgingen.

*

Das Verhältnis zwischen Myoklonus und großen Anfällen ist engstens mit unserem dritten Problem, dem des möglichen Eingriffes eines hemmenden Systems in die myoklonischen Epilepsien, verbunden.

GASTAUT hat die Hypothese eines hemmenden rhythmischen Systems in der Unterbrechung der Anfälle postuliert, in Zusammenhang mit der phylaktischen Theorie von G. WALTER und mit der Bremswellentheorie von JUNG. Er meinte, daß der Nucleus caudatus im Mittelpunkt dieses Systems sei. Er bezieht sich auf DROOGLEEVER-FORTUYN, der das Vorhandensein eines Caudatus-relais im diffusen Projektionssystem annimmt, welches von den intralaminären Kernen zur Rinde führt. GASTAUT findet Ähnlichkeiten zwischen den Entladungen der Absence und denen des Myoklonus: beide dürften sich derselben subkortikalen Mechanismen bedienen. Die komplexe multiple

Spitzen-Welle wäre ein Mittelding zwischen den multiplen Spitzen und dem Spitzen-Wellen-Komplex der kleinen Anfälle. Nach GASTAUT wäre bei den mit multiplen Spitzen-Wellen-Komplexen verbundenen Myoklonien die Muskelerschütterung um so schwächer, je ärmer die Spitzenkomponente und je reicher die langsame Komponente wäre. Deshalb meint er, daß die langsame Welle des EEG der Ausdruck eines hemmenden Mechanismus der epileptischen Entladung sei. Dieser Mechanismus würde höchstens bei den kleinen Anfällen funktionieren, wo jede Spitzte die Erscheinung einer langsamen Welle hervorruft. Die Auslegung, welche GASTAUT dem Problem der zentralen Hemmung der epileptischen Entladung gegeben hat, ist wirklich bewunderungswürdig, wenn man betrachtet, daß sie sich ausschließlich auf klinische Ergebnisse und morphologische EEG-Zeichen stützt. Wir meinen aber, daß man heute etwas tiefer dringen kann, um diesen komplexen Unterbrechungsmechanismus zu begreifen. Wir beziehen uns auf die Experimente von TERZUOLO, die die Möglichkeit bewiesen, den durch Strychnin hervorgerufenen Tetanus der kurarisierten Katze durch elektrische Reizung des (bulbären) Hemmungs-systems von MAGOUN oder des hemmenden Feldes des Vorderlappens des Kleinhirns vollständig zu unterdrücken. TERZUOLO konnte beweisen, daß diese Strukturen auch mitten in der Strychnin-Epilepsie eine hemmende Wirkung auf das Rückenmark ausüben, was daraus hervorgeht, daß die Abkühlung des Vorderlappens des Kleinhirns eine starke Steigerung des Starrkampfrhythmus hervorruft. Der Starrkampfrhythmus des Rückenmarks wird also in jedem Augenblick von der bremsenden Wirkung der supraspinalen Mechanismen verlangsamt, die sich der krampferregenden Wirkung entziehen und ihre Reaktivität unbeschadet beibehalten.

BREMER und GERNANDT meinen, daß die hemmende Wirkung des Kleinhirns sich durch einen rückwirkenden »negativen feed-back«-Mechanismus ausübe. Tatsächlich gesellt sich jeder Rückenmarksentladung eine mächtige Entladung in den Kleinhirnfeldern mit Rückenmarksprojektion und im hemmenden Bezirk des vorderen Kleinhirnlappens hinzu. Wenn wir weiter bedenken, daß der vordere Kleinhirnlappen auf die retikuläre Hemmungsformation projiziert wird (SNIDER, McCULLOCH und MAGOUN; MOLLICA, MORUZZI und NAQUET), erscheint uns die Annahme begründet, daß bei der Unterbrechung der Myoklonien ein mächtiges hemmendes System eingreift. Dieses wird durch dieselbe Entladung der spinalen Motoneuronen in Gang gesetzt, welche durch die cerebello-retikulären und retikulo-spinalen Entladungen zu ihrer eigenen Unterbrechung beitragen. Es kommt uns also als gerecht fertigt vor, einen spino-cerebello-retikulo-spinalen Stromkreis in der Entstehung und Unterbrechung der Myoklonien anzunehmen, ohne auf den von GASTAUT dargelegten Caudatummechanismus zurückzugreifen.

Unseren kurzen Überblick über den jetzigen Stand des Myoklonieproblems können wir wie folgt zusammenfassen:

a) Experimentelle und klinische Daten führen uns zur Annahme, daß die Rinde in der Entstehung der Myoklonien eine, wenn auch nicht entscheidende, so doch wichtige Rolle spielt, wahrscheinlich durch die Verminderung von kortiko-retikulären Hemmungsentladungen, mit Verschiebung des Gleichgewichtes zwischen fördernder und hemmender retikulärer Formation zugunsten der ersteren.

b) Die Verhältnisse zwischen Myoklonien und großen Anfällen sind nicht der Art, daß man den Myoklonus als die epileptische Einheit im Sinne MUSKENS betrachten darf.

c) Experimentelle Ergebnisse erlauben per analogiam anzunehmen, daß bei der Unterbrechung der Myoklonien ein im Vorderlappen des Kleinhirns lokalisiertes Hemmungssystem eingreift, ein System, welches durch die Entladung der Rückenmarksmotoneurone selbst in Gang gesetzt wird und auf dem Wege der spino-cerebellaren und cerebello-retikulospinalen Bahnen ihre eigene Unterbrechung hervorruft.

LITERATUR

1. BONIN, G. v.: *Essay on the Cerebral Cortex*. Thomas, Springfield, 1950.
2. BREMER, F. und GERNANDT, B. E.: *Acta physiol. scand.* **30**, 120 (1954).
3. DROOGLEEVER-FORTUYN, I.: *Electroenceph. clin. Neurophysiol.* **3**, 393 (1951).
4. GASTAUT, H.: *The epilepsies*. Thomas, Springfield, 1954.
5. GASTAUT, H. und REMOND, A.: *Rev. neurol. (Paris)* **86**, 396 (1952).
6. JUNG, R.: *Arch. Psychiat. Nervenkr.* **183**, 206 (1949).
7. LORENTZ de HAAS, A. M., C. LOMBROSO und MERLIS, J. K.: *Electroenceph. clin. Neurophysiol.* **5**, 177 (1953).
8. LUNDBORG, H.: *Die progressive Myoklonus-Epilepsie*. Almqvist und Wiskill, Uppsala 1903.
9. MAGOUN, H. W. und RHINES, R.: *J. Neurophysiol.* **9**, 165 (1946).
10. MOLLICA, A., MORUZZI, G. und NAQUET, R.: *J. Physiol. (Paris)* **45**, 193 (1953).
11. MUSKENS, L. J. J.: *Epilepsie*. Springer, Berlin, 1926.
12. PENFIELD, W. und JASPER, H.: *Epilepsy and the Functional Anatomy of the Human Brain*. Churchill, London, 1954.
13. RUSSEL REYNOLDS, J.: *Epilepsie*. Enke, Erlangen, 1865.
14. SNIDER, R. S., McCULLOCH und MAGOUN, H. W.: *J. Neurophysiol.* **12**, 325 (1949).
15. TERZUOLO, C.: *Arch. int. Physiol.* **62**, 179 (1954).
16. VANNI, V., VIZIOLI, R. und MACCAGNANI, F.: *Eccezionale caso di epilessia fotogenetica*. *Riv. Oto-Neuro-oftalmologica*. Im Druck.

STUDIES ON THE RENAL, CARDIAC AND SKIN FRACTION OF CARDIAC OUTPUT IN RATS WITH RB⁸⁶ IN ISCHEMIC SHOCK AND HEMORRHAGE

(PRELIMINARY COMMUNICATION)

By

L. TAKÁCS, K. KÁLLAY and J. SKOLNIK

2ND DEPARTMENT OF MEDICINE, UNIVERSITY, BUDAPEST

(Received January 29, 1960)

Some papers establish that the circulation of the kidney decreases — measured by clearance methods (CPAH), in arterial hypoxia, just as in "hypovolemic" stagnant hypoxia, and shifting of the blood towards the heart occurs (Ref: GÖMÖRI [1], GÖMÖRI—TAKÁCS [2]). Because of some difficulties in the evaluation of CPAH in oliguria, it appeared to be essential to approach the problem by other methods. According to SAPIRSTEIN the K⁴² and Rb⁸⁶ uptake of the organs (except brain) is proportional to their blood flow. Thus, his method is suitable to simultaneous determination of the organ fractions of cardiac output [3.] Using Rb⁸⁶ we determined different organ fractions of cardiac output producing tourniquet shock and hemorrhage of various severity in white rats. Cardiac output was estimated by dye dilution method, blood pressure readings were made directly in the carotid artery.

Our results indicate (Table), that the renal and skin fraction of cardiac output decreases considerably, same of the heart increases in ischemic shock and in hemorrhage. The alterations in general are correlated with the severity of hemorrhage. All the changes are highly significant ($P < 0,01$). SAPIRSTEIN found the same in hemorrhage using K⁴².

According to our experiments in tourniquet shock and hemorrhage the *shifting of the blood from the kidney and the skin towards the heart* seems to be established.

REFERENCES:

1. GÖMÖRI, P.: Ärztliche Forschung, **13**, 322 (1959). — Zeitschrift f. ärztl. Fortbildung **48**, 1 (1954).
2. GÖMÖRI, P., TAKÁCS, L.: Am. Heart Journ. — Editorial, in print. Zeitschrift f. ärztl. Fortbildung, **50**, 286 (1956)
3. SAPIRSTEIN, L. A.: Circ. Res. **4**, 689 (1956). — Fed. Proc. **16**, 111 (1957). — Am. J. Phys. **193**, 161 (1958).

Table

	Control		Tourniquet shock		Haemorrhage			
					I.		II.	
	n	M	n	M	n	M	n	M
Blood pressure mm Hg	25	121 ± 23	20	48 ± 11	14	46 ± 12	8	18 ± 2
Cardiac output ml/min/ 100 g	27	28 ± 9	20	10 ± 5	11	6 ± 2	—	—
Fractions of cardiac output %								
Heart	30	2.8 ± 0.4	21	4.7 ± 1.4	13	4.5 ± 1.2	8	10.0 ± 5.3
Kidney	30	14.5 ± 2.9	21	9.8 ± 4.0	13	6.4 ± 2.4	8	5.7 ± 3.8
Skin	30	8.8 ± 2.5	21	5.6 ± 2.9	13	5.4 ± 1.4	8	2.5 ± 1.7

n = number of animals

M = mean and standard deviation.

RECENSIO

BAUMANN, R.: *Coma diabeticum. Seine Pathophysiologie, Pathogenese, Symptomatik und Therapie.* VEB

Verlag Volk und Gesundheit. Berlin, 1959.

Das Buch beruht auf der Aufarbeitung von 231 Fällen von diabetischem Koma, und diese hohe Zahl verleiht ihm schon an und für sich seinen Wert. Prof. Baumann hat sein Material aus den in der I. Inneren Klinik des Städtischen Krankenhauses in Berlin-Buch behandelten 2917 Fällen von Zuckerkrankheit zusammengestellt. Im einleitenden Kapitel befaßt er sich ausführlich mit der Pathophysiologie des Kohlenhydratstoffwechsels, im folgenden mit der Pathophysiologie und Symptomatologie des diabetischen Komas. Den Kern der Arbeit bildet seine auf vieljährigen persönlichen Erfahrungen beruhende, von der klassischen Behandlungsweise abweichende Therapie des diabetischen Komas. Ein umfangreicher und ausführlicher Teil beschäftigt sich endlich mit dem Verhalten der Kreislauforgane im Koma und insbesondere mit dem Ekg. Die am Ende der einzelnen Abschnitte angeführte reichhaltige Literatur erstreckt sich bis 1957, enthält aber größtenteils ältere Angaben. Der Text ist durch zahlreiche ausgezeichnete Tabellen und tabellarisch dargestellte Krankengeschichten ergänzt.

Die Erörterung der Pathophysiologie des Kohlenhydratstoffwechsels dringt tief in die Biochemie ein und geht über das klinische Wissen des Internisten hinaus. Die Gesichtspunkte der kortikoviszeralen Betrachtungsweise sind überall hervorgehoben. In der Entstehung des Komas schreibt der Autor außer den bekannten Faktoren den Adaptationsmechanismen der Gehirnrinde große Bedeutung zu. Er teilt die interessante Beobachtung mit, daß das erste Koma sei wesentlich schwerer als die folgenden, weil sich nach seinem Abklingen gewisse Adaptationen entwickeln.

Ein persönlicher Gesichtspunkt in der Behandlung des Komas ist die mit niedrigen Insulingaben und einer verhältnismäßig kleinen Gesamtmenge durchgeführte Therapie. Bei Anwendung dieser Methode sank die 28,5%ige Komamortalität der Jahre 1952—1954 in den folgenden Jahren (1955—

1957), in denen die Behandlung lediglich mit kleinen intramuskulären oder subkutanen Gaben erfolgte, auf 14,7%, ja im Jahre 1957 auf 5,3%. Es sei hier bemerkt, daß angesichts der entfernten Lage der fraglichen Klinik von Berlin als ein die Ergebnisse beeinflussender, aber in der Arbeit nicht ausführlich besprochener Gesichtspunkt angesehen werden muß, wie die Komakranken vor der Aufnahme in die Anstalt behandelt worden waren. Auch im Vergleich zu den Angaben der ausländischen Literatur sind die Resultate als sehr günstig zu bezeichnen. Es fällt indessen auf, daß es nach den mitgeteilten Tabellen einer Zeitspanne von 8—12, ja sogar mehr Stunden bedurfte, bis mit der angewandten Behandlung das Koma niedergekämpft werden konnte. Mit der klassischen Therapie wird das Koma in wesentlich kürzerer Zeit behoben. Um den Wert der in der Monographie empfohlenen Behandlung endgültig beurteilen zu können, müßte man demnach auch das weitere Schicksal der Kranken kennen.

Der Vorteil der kleinen, fraktionierten Insulingaben besteht darin, daß die »primäre paradoxe bzw. ultraparadoxe (parabiotische) Hyperglykämie«, die sekundäre Gegenregulationshyperglykämie und die hypoglykämischen Organblutungen (Apoplexie) bzw. Ischämien, Infarkte und Emboliem vermieden werden. Die primäre paradoxe Hyperglykämie, auf der nach Ansicht des Autors die im Koma bekannte »Insulinresistenz« beruht, wird experimentell nachgewiesen und auf die im Pawlowschen Sinne verstandene, durch den »hypermaximalen Reiz« verursachte Hemmung zurückgeführt.

Die im Rahmen der klassischen Therapie empfohlene bedeutende intravenöse Flüssigkeitszufluhr hält der Autor vom Gesichtspunkt des Kreislaufs für unrichtig; er gibt in 24 Stunden höchstens 1—2 Liter Flüssigkeit, maximal 4 Liter, Dextrose aber nur dann, wenn der Blutzuckerwert unter 360 mg% sinkt; außerdem empfiehlt er zur Beeinflussung der »Hypochlorämie« die Ver-

abreichung von 10%iger NaCl-Lösung in Mengen von 20 ml. Günstige Erfahrungen gewann er auch mit der Cocarboxylasebehandlung. Die anfängliche Magenwaschung hält er — im Einklang mit dem Referenten — für entbehrlich. BAUMANN hebt die Bedeutung der Pflege und eines entsprechend geschulten Personals hervor und hält daher die Gründung auch zur Komabehandlung geeigneter Diabeteszentren für unbedingt erforderlich.

Das Kapitel über den Kreislauf gründet sich auf sehr ausführliche und mit großem Fleiß gesammelte Angaben. Es bespricht die »sekundären« Kreislaufveränderungen,

die im Laufe des Komas bei der Erreichung des »kritischen« Blutzuckerwertes zustande kommen. Bei ihrer Prophylaxe fällt nach Ansicht des Autors der Behandlung mit niedrigen Insulingaben ebenfalls eine wichtige Rolle zu.

Bei dem BAUMANNSchen Buch handelt es sich um die mit großer Umsicht niedergeschriebene gründliche Arbeit eines sehr erfahrenen Facharztes, die jedem sich mit der Diabetestherapie befassenden Arzt als lehrreich und auch denjenigen empfohlen werden kann, die Anhänger der klassischen Komabehandlung bleiben.

I. MAGYAR



COMMUNICATIONES

INTERNATIONALES SYMPOSIUM ÜBER DEN LIPIDSTOFFWECHSEL BEEINFLUSSENDE ARZNEIMITTEL

Mailand, 2—4. Juni 1960

Am 2., 3. und 4. Juni 1960 wird in Mailand (Italien) ein Internationales Symposium stattfinden, dessen Zweck darin besteht, eine Übersicht über den heutigen Stand der biologischen und klinischen Erforschung der »den Lipidstoffwechsel beeinflussenden Arzneimittel« zu geben.

Das Programm umfasst vier Hauptthemen:

1. Neue Kenntnisse über den Cholesterin- und Lipidstoffwechsel (Biosynthese, Resorption, Verteilung, Katabolismus, Ausscheidung, pathologische Abweichungen).
2. Experimentelle Methoden für die Beurteilung der den Cholesterin- und Lipidstoffwechsel beeinflussenden Arzneimittel (neue analytische und pharmakologische Methoden).
3. Bedeutung der den Cholesterin- und Lipidstoffwechsel beeinflussenden Arzneimittel für die Vorbeugung und Behandlung der experimentellen Atherosklerose.
4. Klinische Methoden und therapeutische Bedeutung der den Cholesterin- und Lipidstoffwechsel beeinflussenden Arzneimittel.

*

Präsident des vom Pharmakologischen Institut der Mailänder Universität organisierten Symposiums ist Prof. E. Trabucchi. Auskünfte über Teilnahme und Einreichung von Mitteilungen sind von Prof. S. Garattini, Pharmakologisches Institut der Universität, Via Andrea del Sarto 21, Milano (Italien) bis zum 1. März 1960 zu erhalten.

Offizielle Sprachen sind Italienisch und Englisch. Für Simultanübersetzung wird Sorge getragen.

Die Einschreibengebühr beträgt Lit. 6,000. — Das genaue Programm und organisatorische Einzelheiten werden später bekanntgegeben.

6. THERAPIE-TAGUNG IN WEIMAR

9—11. Mai 1960

Weimar : Vom 9—11. Mai 1960 findet in Weimar die 6. Therapie-Tagung statt. Als Hauptthemen sind vorgesehen:

Geschwülste des Zwischenhirns, Infektionskrankheiten, Blutspendewesen sowie Herz- und Kreislauferkrankungen und einige ausgewählte Themen anderer Fachgebiete.

Anmeldungen und Anfragen sind an das Kongressbüro der 6. Therapie-Tagung Weimar, z. Hd. v. Herrn Dr. Kopseel, Weimar, Erfurter Strasse 38, zu richten.

The *Acta Medica* publish papers on medical science in English, German, French and Russian.

The *Acta Medica* appear in parts of varying size, making up volumes.

Manuscripts should be addressed to :

Acta Medica
Budapest, VIII. Korányi S. u. 2/a, I. Belklinika

Correspondence with the editors and publishers should be sent to the same address.

The rate of subscription to the *Acta Medica* is 110 forints a volume. Orders may be placed with "Kultura" Foreign Trade Company for Books and Newspapers (Budapest VI. Népköztársaság útja 21. Account No. 43-790-057-181) or with representatives abroad.

Les *Acta Medica* paraissent en français, allemand, anglais et russe et publient des mémoires du domaine des sciences médicales.

Les *Acta Medica* sont publiés sous forme de fascicules qui seront réunis en volumes.

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

Acta Medica
Budapest, VIII. Korányi S. u. 2/a, I. Belklinika

Toute correspondance doit être envoyée à cette même adresse.

Le prix de l'abonnement est de 110 forint par volume. On peut s'abonner à l'Entreprise du Commerce Extérieur de Livres et Journaux «Kultura» (Budapest VI. Népköztársaság útja 21. — Compte-courant No. 43-790-057-181) ou à l'étranger chez tous les représentants ou dépositaires.

«*Acta Medica*» публикуют трактаты из области медицинских наук на русском, немецком, английском и французском языках.

«*Acta Medica*» выходят отдельными выпусками разного объема. Несколько выпусков составляют один том.

Предназначенные для публикации рукописи следует направлять по адресу :

Acta Medica
Budapest, VIII. Korányi S. u. 2/a, I. Belklinika

По этому же адресу направлять всякую корреспонденцию для редакции и администрации.

Подписная цена «*Acta Medica*» — 110 форинтов за том. Заказы принимает предприятие по внешней торговле книг и газет «Kultura» (Budapest VI. Népköztársaság útja 21. Текущий счет № 43-790-057-181) или его заграничные представительства и уполномоченные.

INDEX

- Подильчак, М. Д.* : Реакция молочных желез на продолжительное введение эстрогенных гормонов 327
- Gábor, G. and Forgács, Lilla.* : Mechanical Events of the Cardiac Cycle in the Normal Heart as Studied by the Ballistocardiogram 335
- Stark, E., Solti, F. und Papp, M.* : Untersuchungen über den Mechanismus der spontanen Schwankungen des Hunde-Ekg 345
- Bornemisza, G.* : Reinforcement of Large Intestine Anastomoses by the Use of Fibrin Products and Nylon Mesh 353
- Szász, Gy. und Sulyok, D.* : Über die Ausströmung pathologischer Zellen aus der Milz 363
- Földes, J., Nagy, J., Kertai, P. and Takács, E.* : Effect of Chlorpromazine on Thyroid Activity 371
- Fischer, A., Láng, E. und Székely, J.* : Die Tubulusfunktion bei chronischer Niereninsuffizienz 379
- Solti, F. and Iskum, M.* : Effect of Strophanthin on Venous Pressure and on Venous Tone 397
- Solti, F., Clauder, O., Fehér, G. A., Preisich, P. and Kassay, G.* : Effect of Sodium Lactate in Conduction Disturbances of the Heart with Special Respect to Overdigitalization 405
- Gábor, G. and Forgács, Lilla.* : The Effect of Left Heart Failure on the Cardiac Cycle 415
- Gábor, G., Székely, J. and Vajda, D.* : The Role of the Dynamics of Systole in the Adaptability of the Heart 423
- Zserebők, Z.* : Röntgenanatomischer Beitrag zu den physiologischen Variationen des Neurocraniums 433
- Vizioli, R.* : Die pathophysiologie des Myoklonus 449
- Takács, L., Kállay, K. and Skolnik, J.* : Studies on the Renal, Cardiac and Skin Fraction of Cardiac Output in Rats with RB⁸⁶ in Ischemic Shock and Hemorrhage 457
- Recensio: Baumann, R.: Coma diabeticum. Seine Pathophysiologie, Pathogenese, Symptomatik und Therapie. (*I. Magyar*) 459

